

**レボレード錠 12.5mg, レボレード錠 25mg に係る
医薬品リスク管理計画書**

ノバルティスファーマ株式会社

レボレード錠 12.5mg, レボレード錠 25mgに係る 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	①レボレード錠12.5mg ②レボレード錠25mg	有効成分	エルトロンボパグ
製造販売業者	ノバルティスファーマ株式会社	薬効分類	873999
提出年月日		令和6年11月22日	

1.1. 安全性検討事項		
【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	血栓性微小血管症	該当なし
血栓塞栓症	造血器腫瘍	
出血	腎尿細管毒性	
骨髄線維化	骨内膜過骨症	
	白内障	
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
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
追加のリスク最小化活動
該当なし

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

医薬品リスク管理計画書

会社名：ノバルティスファーマ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2010年10月27日	薬効分類	873999
再審査期間	慢性特発性血小板減少性紫斑病 ：10年 再生不良性貧血／成人：10年 再生不良性貧血／小児：6年1日	承認番号	① 22200AMX00960000 ② 22200AMX00961000
国際誕生日	2008年11月20日		
販売名	① レボレード錠 12.5 mg ② レボレード錠 25 mg		
有効成分	エルトロンボパグ		
含量及び剤形	① 1錠中エルトロンボパグ オラミン 15.9 mg (エルトロンボパグとして 12.5 mg) を含有 ② 1錠中エルトロンボパグ オラミン 31.9 mg (エルトロンボパグとして 25 mg) を含有		
用法及び用量	<p>〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉</p> <p>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 12.5 mg 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 50 mg とする。</p> <p>〈再生不良性貧血〉</p> <p>抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の場合</p> <p>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 75 mg 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 37.5 mg 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。</p> <p>既存治療で効果不十分な場合</p> <p>通常，成人には，エルトロンボパグとして初回投与量 25 mg 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 100 mg とする。</p>		
効能又は効果	○慢性特発性血小板減少性紫斑病		

品目の概要	
	○再生不良性貧血
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備考	<p>再審査期間中</p> <ul style="list-style-type: none"> 2010年10月27日に「慢性特発性血小板減少性紫斑病」の効能・効果でレボレード錠 12.5 mg , 同 25 mg の製造販売承認を取得した。 2015年11月2日にグラクソ・スミスクライン株式会社より製造販売承認を継承した。 2017年8月25日に「再生不良性貧血」の効能・効果で承認事項一部変更承認を取得した。 2022年6月24日付で「慢性特発性血小板減少性紫斑病」の効能・効果に対するレボレード錠 12.5 mg , 同 25 mg の再審査結果通知を受けた。 2023年12月22日に「再生不良性貧血」の効能・効果に対する小児の用法・用量に係る承認事項一部変更承認を取得した。 <u>2024年11月22日に「慢性特発性血小板減少性紫斑病」の効能・効果に対する小児の用法・用量に係る承認事項一部変更承認を取得した。</u>

変更の履歴

前回提出日：令和6年3月22日

変更内容の概要：

1. 「品目の概要」に「慢性特発性血小板減少性紫斑病」の効能・効果に対する承認事項一部変更承認の内容を追加。
2. 「2 医薬品安全性監視計画の概要」及び「4 リスク最小化計画の概要」から「市販直後調査（再生不良性貧血／小児）」を削除（軽微な変更）。
3. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」及び「5.3 リスク最小化計画の一覧」の「市販直後調査（再生不良性貧血／小児）」に関する実施状況及び報告書の作成予定日を変更（軽微な変更）。

変更理由：

1. 承認事項一部変更承認に伴う改訂。
2. ~3. 市販直後調査（再生不良性貧血／小児）の終了に伴う改訂。

1 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
肝機能障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>1) 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者での発現状況</p> <p>国内試験</p> <ul style="list-style-type: none">既治療の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），及び TRA108109 試験の投与期間及び後観察期が完了した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）では，肝機能障害関連事象*の発現割合は，それぞれ 17%（4/23 例），11%（2/19 例）であった。 <p>外国試験</p> <ul style="list-style-type: none">外国臨床試験において，ALT 増加（基準範囲の上限 3 倍以上の値）及び総ビリルビン増加（基準範囲の上限 1.5 倍を超える値）を認めた。 <p>2) 再生不良性貧血患者での発現状況</p> <p>国内試験</p> <ul style="list-style-type: none">既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者（成人）を対象とした国内第 II/III 相臨床試験（CETB115E1201 試験），及び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（CETB115E1202 試験）では，肝機能障害関連事象*の発現割合は，それぞれ 48%（10/21 例），70%（7/10 例）であり，CETB115E1201 試験 1 例に Grade 3 の肝機能異常（ALT 増加及び AST 増加）を認めた。 <p>国際共同試験</p> <ul style="list-style-type: none">免疫抑制療法で未治療の重症再生不良性貧血患者（成人及び小児）を対象とした国際共同第 II 相臨床試験（CETB115G2201 試験）では，肝機能障害関連事象*の発現割合は全体集団で 80.6%（29/36 例），日本人小児で 80%（4/5 例）であり，そのうち Grade3 以上は全体集団で 33.3%（12/36 例），日本人小児で 40%（2/5 例）であった。 <p>外国試験</p> <ul style="list-style-type: none">外国での医師主導臨床試験において，肝機能障害関連事象を認めた。ALT，総ビリルビンの増加が認められている。 <p>以上のとおり，肝機能障害関連事象が国内外の臨床試験で報告され，因果関係が否定できない症例も報告されていることから，重要な特定されたリスクと設定した。</p> <p>*肝機能障害関連事象（MedDRA PT）：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中アルカリホスファターゼ増加，血中ビリルビン増加，肝機能異常，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，高ビリルビン血症，肝障害，肝損傷，高ビリルビン血症，低アルブミン血症，抱合ビリルビン増加，薬物性肝障害，免疫介在性肝障害，国際標準比増加，黄疸，肝機能検査値上昇，総胆汁酸増加，黄色皮膚</p>

<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（再生不良性貧血／成人） 2. 特定使用成績調査（再生不良性貧血／小児） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における肝機能障害の発現頻度及び好発時期等をより詳細に把握するため。</p>	
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、電子添文による注意喚起を実施する。 ● 追加のリスク最小化活動：なし <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後での肝機能障害の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>	
血栓塞栓症	
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>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。また、本剤が投与された患者では、血小板数が正常範囲以下であっても血栓塞栓症を認めた例がある。</p> <p>1) 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者での発現状況</p> <p>国内試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ● TRA108109 試験では、一過性脳虚血発作を 4%（1/23 例）に認めた。 ● TRA111433 試験では、血栓塞栓症関連の有害事象を認めなかった。 <p>外国試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 外国臨床試験において、血栓塞栓症関連事象（肺塞栓症、血栓塞栓（肝臓及び腎臓の末梢血管）等）を認め、Grade 4 肺塞栓症で後遺症を認めた例も報告されている。 <p>2) 再生不良性貧血患者での発現状況</p> <p>国内試験及び国際共同試験</p> <p>CETB115E1201 試験，CETB115E1202 試験及び CETB115G2201 試験では、血栓塞栓症関連の有害事象を認めなかった。</p> <p>外国試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 外国での医師主導試験で深部静脈血栓症を認めた。 <p>以上のとおり、血栓塞栓症関連事象が国内外の臨床試験で報告され、因果関係が否定できない症例も報告されていることから、重要な特定されたリスクと設定した。</p>	

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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として、特定使用成績調査（再生不良性貧血／成人）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における血栓塞栓症の発現頻度及び好発時期等をより詳細に把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、電子添文による注意喚起を実施する。 • 追加のリスク最小化活動：なし <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後での血栓塞栓症の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>出血</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤投与中止後に、血小板数がベースライン以下に低下することにより、出血を認めることがある。</p> <p>1) 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者での発現状況</p> <p>国内試験</p> <ul style="list-style-type: none"> • TRA108109 試験，及び TRA111433 試験では，投与中止後の一過性の血小板減少の発現割合は，それぞれ 13%（3/23 例），5%（1/19 例）であった。 • TRA108109 試験において，「出血性素因，結膜出血」がそれぞれ 9%（2/23 例）発現した。また，TRA111433 試験において，「性器出血，月経過多，結膜出血」がそれぞれ 5%（1/19 例）発現した。 <p>外国試験</p> <ul style="list-style-type: none"> • 外国での臨床試験において，本剤投与中止後 4 週間以内の一過性の血小板減少及び出血関連事象*を認めた。 <p>2) 再生不良性貧血患者での発現状況</p> <p>国内試験</p> <ul style="list-style-type: none"> • CETB115E1201 試験及び CETB115E1202 試験では，投与中止後の血小板減少症及び再発は報告されておらず，離脱症状及びリバウンド現象に関する報告は得られていない。 • CETB115E1201 試験において，紫斑が 10%（2/21 例），網膜出血，強膜出血，歯肉出血，痔核，及び鼻出血がそれぞれ 5%（1/21 例）発現した。また，CETB115E1202 試験において，皮下血腫，及び痔出血がそれぞれ 10%（1/10 例）に発現した。

	<p>国際共同試験</p> <ul style="list-style-type: none"> CETB115G2201 試験において、全体集団で胃腸出血が 5.6% (2/36 例) , 血性水疱, 凝血異常, 結膜出血, 挫傷, 重度月経出血, 国際標準比増加, 口腔内出血, 網膜出血, 尿道出血, 及び硝子体出血がそれぞれ 2.8% (1/36 例) , 日本人小児で挫傷及び国際標準比増加がそれぞれ 20% (1/5 例) 発現した。 <p>外国試験</p> <ul style="list-style-type: none"> 外国での臨床試験において, 出血関連事象*を認めた。 <p>以上のとおり, 投与中止後の一過性の血小板減少及び出血関連事象が国内外の臨床試験で報告され, 因果関係が否定できない出血関連事象も報告されていることから, 重要な特定されたリスクと設定した。</p> <p>*出血関連事象 (MedDRA PT) : 食道静脈瘤出血, 胃腸出血, 上部消化管出血, 吐血, 胃静脈瘤出血, 出血性静脈瘤, 痔出血, 直腸出血, メレナ, 咯血, 鼻出血, 斑状出血</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由 :</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 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として, 特定使用成績調査 (再生不良性貧血/成人) を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における出血の発現頻度及び好発時期等をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由 :</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常のリスク最小化活動として, 電子添文による注意喚起を実施する。 追加のリスク最小化活動 : なし <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後での出血の発現状況に関する情報を医療関係者対し確実に情報提供し, 適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>骨髄線維化</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由 :</p> <p>トロンボポエチン受容体作動薬による慢性的な巨核球造血刺激は, 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ある^{1),2),3)}。</p> <p>1) 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者での発現状況</p> <p>国内試験</p> <ul style="list-style-type: none"> TRA108109 試験及び TRA111433 試験では, 骨髄線維症及び骨髄機能不全は認めなかった。 <p>外国試験</p> <ul style="list-style-type: none"> 特発性血小板減少性紫斑病患者での本剤の長期投与が骨髄線維化に与える影響を検討する 2 年間の非盲検骨髄生検試験 (TRA112940 試験) では, 本剤治療 1 年又は 2

年後で、ほとんどの患者（1年で96%、2年で100%）でレチクリンを認めないか、軽度増加であった。5%の患者で治療中にレチクリン又はコラーゲンを認めた。

2) 再生不良性貧血患者での発現状況

国内試験

- CETB115E1201試験では、18例でスクリーニング時の骨髄検体の評価が可能であり、本剤投与後1例でEuropean Consensus Scale (ECS) グレードがMF-0からMF-1に、他の1例でMF-0からMF-2に悪化した。また、1例でBauermeister Scale グレードがGrade 0からGrade 1に悪化した。3例に認めた線維化グレードの悪化はいずれも有害事象と判断されなかった。
- CETB115E1202試験では、9例でスクリーニング時の骨髄検体の評価が可能であった。52週解析のデータカットオフまでに2例でECSグレードが、3例（ECSグレードが悪化した2例含む）でBauermeister Scaleグレードが悪化した。3例に認めた線維化グレードの悪化は、いずれも有害事象と判断されなかった。

国際共同試験

- CETB115G2201試験では、骨髄線維化を認めなかった。

3) 市販後の発現状況

国内外で、本剤投与後に骨髄線維化又は骨髄線維症を認めた症例が報告されている。

以上のとおり、本剤の骨髄線維化への影響を検討した海外臨床試験では本剤と骨髄線維化との関連は認められなかったものの、市販後において因果関係が否定できない症例も報告されていることから、重要な特定されたリスクと設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 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として、特定使用成績調査（再生不良性貧血／成人）を実施する。

【選択理由】

製造販売後における骨髄線維化の発現頻度及び好発時期等をより詳細に把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、電子添文による注意喚起を実施する。
- 追加のリスク最小化活動：なし

【選択理由】

臨床試験及び製造販売後での骨髄線維化の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク

血栓性微小血管症

	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>海外臨床試験及び市販後で、本剤投与後に急性腎不全を呈し、血栓性微小血管症を発現した症例が報告されている。2015年8月31日までに、急性腎不全を伴う血栓性微小血管症を4例に認めた。4例のうち2例は、血栓塞栓症のリスク因子と考えられる抗リン脂質抗体症候群を合併していた。</p> <p>1) 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者、及び再生不良性貧血患者での発現状況での発現状況</p> <p>国内試験及び国際共同試験</p> <ul style="list-style-type: none"> TRA108109 試験, TRA111433 試験, CETB115E1201 試験, CETB115E1202 試験及び CETB115G2201 試験では、血栓性微小血管症の発現を認めなかった。 <p>以上のとおり、本剤投与患者で急性腎不全を伴う血栓性微小血管症を認めているものの、臨床試験での発現例数は少なく、本剤との因果関係は十分に示されていないことから、重要な潜在的リスクと設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 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として、特定使用成績調査（再生不良性貧血／成人）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における血栓性微小血管症の発現頻度及び好発時期等をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動はなし。現状、特記すべき注意喚起内容はなく、今後、血栓性微小血管症の発現状況に応じて、電子添文等での注意喚起の可否を検討する。</p>
<p>造血器腫瘍</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>トロンボポエチン受容体作動薬には、既存の骨髄異形成症候群（MDS）等の造血器腫瘍を進行させる可能性がある。また、重症再生不良性貧血患者の15～20%で、骨髄細胞中に細胞遺伝学的異常が報告されている^{4),5),6)}。</p> <p>1) 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者での発現状況</p> <p>国内試験</p> <ul style="list-style-type: none"> TRA108109 試験及び TRA111433 試験では、造血器腫瘍の有害事象を認めなかった。 <p>外国試験</p> <ul style="list-style-type: none"> 外国臨床試験において、造血器腫瘍の発現を認めた。 <p>2) 再生不良性貧血患者での発現状況</p> <p>国内試験</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • CETB115E1201 試験及び CETB115E1202 試験では、造血器腫瘍の有害事象を認めなかった。 • CETB115E1201 試験では、細胞遺伝学的異常関連事象（MedDRA PT：細胞遺伝学的異常）の発現割合は 5%（1/21 例）であった。 • CETB115E1202 試験では、細胞遺伝学的異常関連の有害事象を認めなかった。 <p>国際共同試験</p> <ul style="list-style-type: none"> • CETB115G2201 試験では、日本人小児 1 例で細胞遺伝学的異常関連事象（MedDRA PT：細胞遺伝学的異常）を認めたが、造血器腫瘍の有害事象は認めなかった。 <p>外国試験</p> <ul style="list-style-type: none"> • 外国臨床試験において、MDS と診断された症例及び MDS を示唆するモノソミー 7 を伴う骨髄の異形成を認めた。 <p>以上のとおり、本剤を含むトロンボポエチン受容体作動薬は造血器腫瘍を進行させる可能性があるものの、国内外の臨床試験での発現例数は少なく、また、再生不良性貧血患者において、細胞遺伝学的異常関連事象は認めたものの、原疾患の影響も考えられ、本剤との因果関係は十分に示されていないことから、造血器腫瘍を重要な潜在的リスクと設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（再生不良性貧血／成人） 2. 特定使用成績調査（再生不良性貧血／小児） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における造血器腫瘍の発現頻度及び好発時期等をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、電子添文による注意喚起を実施する。 • 追加のリスク最小化活動：なし <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後での造血器腫瘍の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
	<p>腎尿細管毒性</p> <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 非臨床試験 <p>マウス及びラットを用いた本剤の毒性試験で、変性、壊死又は再生を特徴とした腎尿細管毒性を認めた。</p>

	<p>2) 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者での発現状況</p> <p>国内試験</p> <ul style="list-style-type: none"> TRA108109試験では、腎尿細管毒性関連事象*の発現割合は4% (1/23例)であった。 TRA111433試験では、腎尿細管毒性関連の有害事象を認めなかった。 <p>外国試験</p> <ul style="list-style-type: none"> 外国臨床試験において血中クレアチニン増加を認めた。 <p>3) 再生不良性貧血患者での発現状況</p> <p>国内試験</p> <ul style="list-style-type: none"> CETB115E1201試験、及びCETB115E1202試験では、腎尿細管毒性関連事象*の発現割合は、それぞれ10% (2/21例)、40% (4/10例)であった。 <p>国際共同試験</p> <ul style="list-style-type: none"> CETB115G2201試験では、腎尿細管毒性関連事象*を全体集団で36.1% (13/36例)、日本人小児で80% (4/5例)に認めた。 <p>外国試験</p> <ul style="list-style-type: none"> 外国臨床試験において、血中クレアチニン増加を認めた。 <p>以上のとおり、非臨床試験の結果から腎尿細管毒性のリスクが示唆されるものの、国内外の臨床試験での発現例数は少なく、本剤との因果関係は十分に示されていないことから、重要な潜在的リスクと設定した。</p> <p>*腎尿細管毒性関連事象 (MedDRA PT) : 腎機能障害, 血中クレアチニン増加, 血中尿素増加, 急性腎障害, 腎不全, 糸球体濾過率減少, 蛋白尿</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 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として、特定使用成績調査 (再生不良性貧血/成人) を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における腎尿細管毒性の発現頻度及び好発時期等をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由:</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動はなし。現状、特記すべき注意喚起内容はなく、今後、腎尿細管毒性の発現状況に応じて、電子添文等での注意喚起の可否を検討する。</p>
<p>骨内膜過骨症</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由:</p> <p>1) 非臨床試験</p>

	<p>ラットを用いた 28 週間毒性試験では、60 mg/kg/日（最大臨床曝露量の 6 倍）に、骨内膜過骨症を認めた。最大臨床曝露量の 4 倍の生涯曝露（2 年）後のマウスやラットでは、骨の変化を認めなかった。</p> <p>2) 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者、及び再生不良性貧血患者での発現状況</p> <p>臨床試験</p> <ul style="list-style-type: none"> 国内外の臨床試験では、外骨腫や骨形成亢進等の骨内膜過骨症を認めなかったが、骨関連事象（四肢痛、背部痛、筋骨格痛、骨痛、骨炎等）を認めた。 <p>以上のとおり、非臨床試験の結果から骨内膜過骨症のリスクが示唆されているものの、国内外の臨床試験では骨内膜過骨症を認めていないことから、重要な潜在的リスクと設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 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として、特定使用成績調査（再生不良性貧血／成人）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における骨内膜過骨症の発現頻度及び好発時期等をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動はなし。現状、特記すべき注意喚起内容はなく、今後、骨内膜過骨症の発現状況に応じて、電子添文等での注意喚起の可否を検討する。</p>
<p>白内障</p>	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>1) 非臨床試験</p> <p>マウス及びラットを用いた本剤の毒性試験で、用量及び時間依存的に、白内障の発現を認め、急速に発達する若齢マウスの水晶体は、より影響を受けやすかった。</p> <p>2) 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者での発現状況</p> <p>国内試験</p> <ul style="list-style-type: none"> TRA108109 試験では、白内障関連の有害事象を認めなかった。 TRA111433 試験では、白内障関連事象の発現割合は 21%（4/19 例）であり、内訳は白内障 16%（3/19 例）、霧視 5%（1/19 例）であった。 <p>外国試験</p> <ul style="list-style-type: none"> 外国臨床試験において、白内障が報告されている。なお、白内障を発現したすべての被験者は、1つ以上のリスク因子（副腎皮質ステロイドの使用、喫煙、糖尿病等）を有していた。 <p>3) 再生不良性貧血患者での発現状況</p>

<p>国内試験</p> <ul style="list-style-type: none"> • CETB115E1201 試験では、白内障関連の有害事象を認めなかった。なお、重篤な Grade 3 の網膜剥離を 5% (1/21 例) に認めた。 • CETB115E1202 試験では、白内障関連の有害事象を認めなかった。 <p>国際共同試験</p> <ul style="list-style-type: none"> • CETB115G2201 試験では、白内障を全体集団で 5.6% (2/36 例) に認めた。日本人小児では白内障関連の有害事象を認めなかった。 <p>外国試験</p> <ul style="list-style-type: none"> • 外国臨床試験において、白内障を認めた。 <p>以上のとおり、白内障関連事象が非臨床試験及び国内外の臨床試験で報告されているものの発症機序は不明であることから、白内障を重要な潜在的リスクと設定した。</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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として、特定使用成績調査（再生不良性貧血／成人）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における白内障の発現頻度及び好発時期等をより詳細に把握するため。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、電子添文による注意喚起を実施する。 • 追加のリスク最小化活動：なし <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後での白内障の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>重要な不足情報</p>
<p>該当なし</p>

引用文献

- 1) David JK, Ghulam JM, Barbara JB, et al (2009) Evaluation of bone marrow reticulin formation in chronic immune thrombocytopenia patients treated with romiplostim. Blood; 29:3748-3756
- 2) Waleed Ghanima, Julia TG, Christina SL, et al (2014) Bone marrow fibrosis in 66 patients with immune thrombocytopenia treated with thrombopoietin-receptor agonists: a single-center, long-term follow-up. Haematologica; 99(5): 937-944.
- 3) Nikolaos P, Shinobu M, Katya R, et al (2012) Megakaryocyte pathology and bone marrow fibrosis: the lysyl oxidase connection. Blood; 120(9): 1774-1781.
- 4) Maciejewski JP, Risitano A, Sloand EM, et al (2002) Distinct clinical outcomes for cytogenetic abnormalities evolving from aplastic anemia. Blood; 99:3129-35.

- 5) Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, et al (2011) Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. *NEJM*; 365:430-8.
- 6) Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, et al (2012) Activity of alemtuzumab monotherapy in treatment-naive, relapsed, and refractory severe acquired aplastic anemia. *Blood*; 119(2):345-54.

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

有効性に関する検討事項とした理由：

使用実態下で有効性に関する情報収集を行うため。

有効性に関する調査・試験の名称：

特定使用成績調査（再生不良性貧血／成人）

調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由：

使用実態下での有効性の検討を目的とし，安全性に関する評価とともに，有効性に関する情報も収集する。

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	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告，文献・学会情報，外国措置報告，臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討	
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（再生不良性貧血／小児）	
	<p>【安全性検討事項】 肝機能障害，造血器腫瘍</p> <p>【目的】 抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の小児再生不良性貧血患者を対象に，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。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none">● 実施期間：2023年12月～2029年2月（登録期間：2023年12月～2027年9月）● 目標症例数：10例（安全性解析対象症例）● 実施方法：中央登録方式にて実施する。● 観察期間：本剤投与中止の有無によらず，本剤投与開始後1年間。ただし，本剤投与開始後1年以内に造血幹細胞移植を実施する場合，観察期間は造血幹細胞移植実施日までとする。 <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none">● 目標症例数の設定根拠：実施可能性の観点から，再審査期間に基づく最長の登録期間（2023年12月～2027年9月）での目標症例数を10例とする。なお，目標症例数は2023年4月時点の市場予測に基づき算出しているため，実際に登録される症例数は多少前後する可能性がある。● 実施可能性より見込まれた10例に対して，成人の再生不良性貧血の使用成績調査における，抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の症例で観測された重篤な有害事象の発現割合（176例中32例，18.18%）を考えると，本調査では2例の重篤な有害事象の発現が想定される。このとき，本調査で観測される重篤な有害事象の発現割合の両側80%信頼区間の幅は39.5%となる。 <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none">● 安全性定期報告時 安全性情報について包括的な検討を行うため。● 最終報告書作成時 回収されたすべての調査票の固定データより得られた集計結果に基づき，最終報告書を作成・提出する。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。
- 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否について検討を行う。
- 現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文による情報提供。
追加のリスク最小化活動
該当なし

5 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告，文献・学会情報，外国措置報告，臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
特定使用成績調査（再生不良性貧血／成人）	400名	安全性定期報告時 最終報告書作成時	終了	作成済み （2022年12月提出）
市販直後調査（再生不良性貧血／成人）	該当せず	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済み （2018年4月提出）
特定使用成績調査（再生不良性貧血／小児）	10名	安全性定期報告時 最終報告書作成時	2024年4月より開始予定	安全性定期報告時 最終報告書作成時
市販直後調査（再生不良性貧血／小児）	該当せず	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済み （2024年8月提出）

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・ 試験の名称	節目となる症例数/ 目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
特定使用成績調査（再 生不良性貧血／成人）	400名	安全性定期報 告時 最終報告書作 成時	終了	作成済み （2022年12 月提出）

5.3 リスク最小化計画の一覧

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		
追加のリスク最小化活動の 名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供（再生不良性貧血／成人）	実施期間：販売開始から6ヵ月後 評価の予定時期：調査終了から2ヵ月以内に報告の予定	終了
市販直後調査による情報提供（再生不良性貧血／小児）	実施期間：販売開始から6ヵ月後 評価の予定時期：調査終了から2ヵ月以内に報告の予定	終了