

レボレード錠を適正にご使用いただくために

慢性特発性血小板減少性紫斑病
再生不良性貧血

経口造血刺激薬/トロンボポエチン受容体作動薬
エルトロンボパグ オラミン錠

レボレード[®]錠12.5mg
レボレード[®]錠25mg

劇薬、処方箋医薬品

薬価基準収載

(注意－医師等の処方箋により使用すること)

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

本冊子の名称を「適正使用ガイド」から「レボレード錠を適正にご使用いただくために」に変更いたしました。

適正使用に関するお願い

レボレード錠 (以下、本剤) は経口投与可能なトロンボポエチン受容体の低分子アゴニストです。本剤は、トロンボポエチン受容体との特異的な相互作用を介して、トロンボポエチンのシグナル伝達経路の一部を活性化することにより巨核球及び骨髓前駆細胞の増殖及び分化を促進させると考えられます。

本邦において、2010年10月に「慢性特発性血小板減少性紫斑病」を効能又は効果として製造販売承認を取得し、2017年8月に「再生不良性貧血」の効能又は効果が追加承認され、2023年12月に「再生不良性貧血」の6歳以上の小児に対する用法及び用量が追加承認されました。さらに、2024年11月に「慢性特発性血小板減少性紫斑病」の1歳以上の小児に対する用法及び用量が追加承認されました。

これまでに実施された国内外の臨床試験において、肝機能障害、血栓塞栓症、本剤投与中止後の出血、白内障の発現や進行が報告されています。また、トロンボポエチン受容体作動薬により骨髓線維化及び血液悪性腫瘍が誘導される可能性があります。なお、再生不良性貧血の一部の患者はMDSやAMLに移行することに加え、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を認めた患者が報告されていることから、染色体異常が認められている再生不良性貧血患者に本剤を投与する場合は注意が必要です。

本冊子では、本剤を適正にご使用いただくため、患者の選択、投与方法、用量調節法、投与前・投与中及び投与後に行うべき検査、注意すべき副作用とその対策等について解説しました。

本剤の使用に際しては、最新の電子添文と併せて本冊子をご熟読の上、適正使用をお願いいたします。

臨床試験の概要：本冊子で主に引用した臨床試験の概要については下記をご参照ください。

(本冊子内の副作用及び有害事象名は、臨床試験時の集計を記載しています。)

試験名	主な目的	対象	安全性評価例数	初回投与量 (調整幅)	併用薬	投与期間	データカットオフ日
国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (TRA108109試験)	有効性 安全性 薬物動態 薬力学	慢性ITP患者	23例	12.5mg (二重盲検期: 12.5~25mg 非盲検期: 12.5~50mg)	なし	26週間	- (試験終了)
海外第Ⅲ相臨床試験 (RAISE試験) ^{*1}	有効性 安全性 忍容性	慢性ITP患者	196例 (レボレード群:135例 プラセボ群:61例)	50mg ^{*2} (25~75mg)	なし	26週間	- (試験終了)
<参考試験> 海外第Ⅲ相臨床試験 :長期投与試験 (EXTEND試験) ^{*1}	安全性 有効性	慢性ITP患者	207例	50mg ^{*2} (25~75mg)	あり/なし	長期継続投与	2008年1月 (中間報告) ^{*3}
国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (E1202試験)	有効性 安全性 薬物動態	ATGで未治療のAA患者 ^{*4}	10例	75mg ^{*5} (12.5~75mg)	ウサギATG /CsA	26週 (継続投与可)	2017年1月 (投与52週時点) ^{*6}
国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (E1201試験)	有効性 安全性 薬物動態	既存治療で効果不十分なAA患者 ^{*7}	21例	25mg (25~100mg)	なし ^{*8}	26週 (継続投与可)	2016年3月 (投与52週時点) ^{*6}
国際共同第Ⅱ相臨床試験 (G2201試験)	有効性 安全性 薬物動態	ATGで未治療の6歳以上のAA患者 ^{*9}	36例 (うち日本人小児5例)	12歳以上: 75mg ^{*10} (25~75mg) 6~11歳: 37.5mg ^{*10} (12.5~37.5mg)	ウサギATG /CsA	26週 (継続投与可)	2022年6月 ^{*11}

*1 海外の臨床試験において、一部、国内で承認された用法及び用量と異なる成績が含まれている。

*2 本剤の慢性特発性血小板減少性紫斑病に対する用法及び用量は、「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。」である。

*3 EXTEND試験(参考試験)については、本冊子では中間報告書(2008年1月7日カットオフ)に基づく成績を記載した。ただし、重篤な有害事象のデータカットオフ(2008年8月)までに認められた重篤な有害事象のうち副作用については本冊子に示した。

*4 ATG/CsAが必要とされる未治療再生不良性貧血患者(中等症以上)

*5 ウサギATG/CsA治療開始を1日目として、15日目(±3日)に本剤の投与を開始した(最大32日まで本剤投与延期可能)。

*6 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)

*7 ATGに治療抵抗性若しくは再発又はATG治療が受けられない再生不良性貧血患者(中等症以上)

*8 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に改善傾向を認めない場合に、試験への組入れ及び試験中の継続使用を許容した。

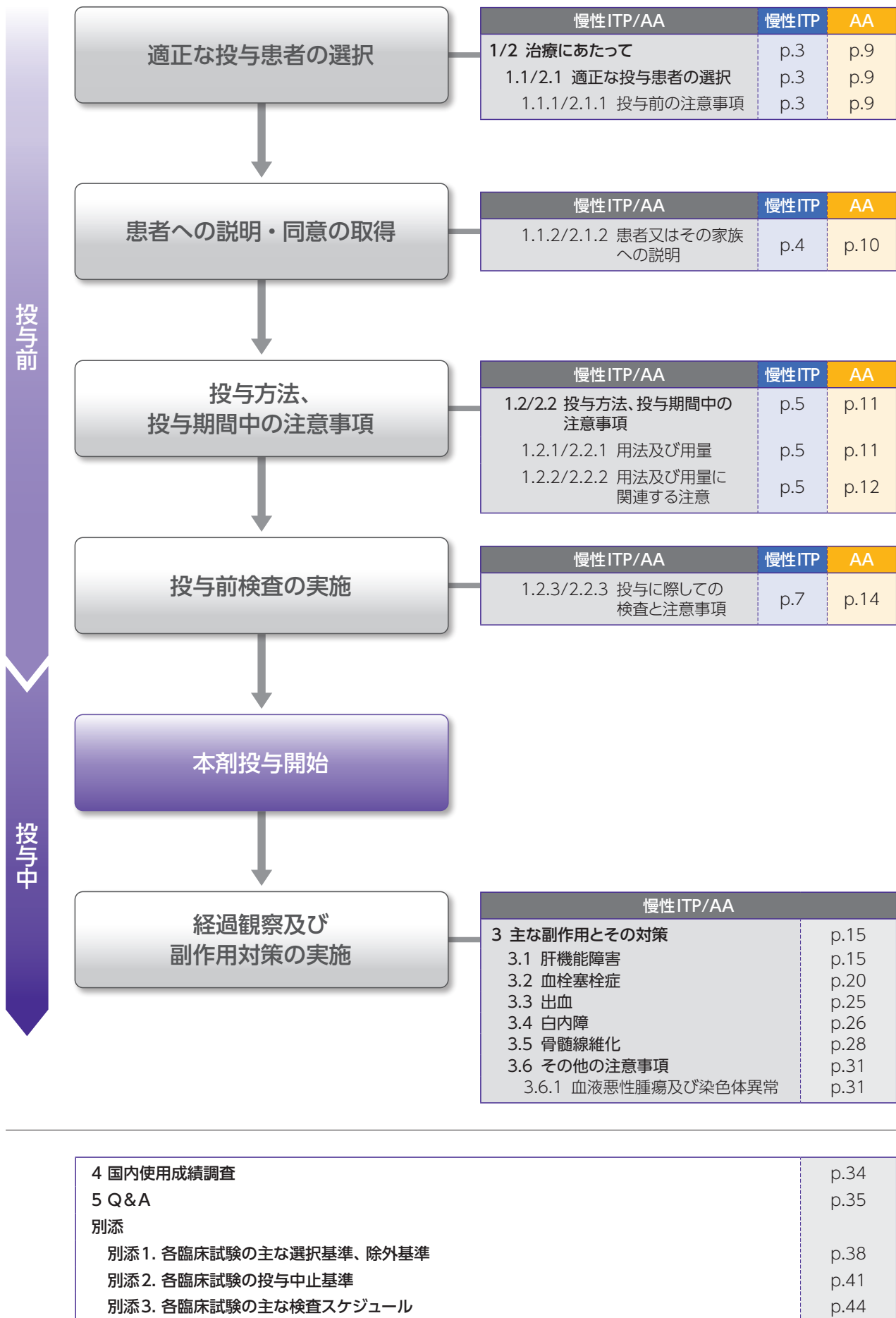
*9 免疫抑制療法で未治療の6歳以上の東アジア人重症再生不良性貧血患者

*10 治療開始日より本剤、ウサギATG及びCsAを併用投与した。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、26週時点で効果判定を行い、奏効と判定された患者は52週まで継続投与した[ウサギATGは5日間投与。CsAは26週まで投与し、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2年まで投与(治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]。

*11 すべての被験者が26週時点の評価を完了又は26週時点より前に中止した後にデータカットオフ

MDS: 骨髓異形成症候群、AML: 急性骨髓性白血病、ITP: 特発性血小板減少性紫斑病、ATG: 抗胸腺細胞免疫グロブリン、AA: 再生不良性貧血、CsA: シクロスポリン

治療の流れ



治療の流れ

慢性特発性血小板減少性紫斑病の治療にあたって

再生不良性貧血の治療にあたって

主な副作用とその対策

Q & A

別添

1 慢性特発性血小板減少性紫斑病の治療にあたって

1.1 適正な投与患者の選択

本剤の臨床成績を確認・理解いただいた上で、以下に基づき本剤投与が適正な患者を選択してください。

1.1.1 投与前の注意事項

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

● 効能又は効果(抜粋)

慢性特発性血小板減少性紫斑病

- ・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してください。
- ・血小板、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してください。
- ・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してください。

- ・成人の慢性特発性血小板減少性紫斑病の治療として、ピロリ菌陰性、もしくは除菌療法が無効(ピロリ菌陽性例)であり、かつ副腎皮質ステロイド治療にて治療目標を達成できない、長期間大量の副腎皮質ホルモン投与が必要、もしくは合併症のために薬剤の忍容性に問題がある場合に、個々の患者の状況・状態を把握し、患者自身の希望を勘案した上で本剤を使用してください。また、副腎皮質ステロイドの減量により血小板数の減少が再燃する等、効果の維持が認められない場合、個々の患者の状況・状態を把握し、患者自身の希望を勘案した上で本剤の使用を検討してください¹⁾。
- ・1歳以上の小児の慢性特発性血小板減少性紫斑病の治療では、副腎皮質ステロイド治療又は免疫グロブリン静脈注射治療に反応不良であり、粘膜出血のある、又は健康に関連した生活の質(HRQoL)の低下が認められる場合に、本剤を使用してください。治療を選択する際には、患者の生活様式、生活の質や医療機関への通いやすさなどを考慮し、患者及び保護者と十分に相談した上で、本剤の使用を検討してください²⁾。
- ・慢性特発性血小板減少性紫斑病の治療の基本方針に基づき、血小板数を正常範囲に戻すのではなく、出血症状の改善、重篤な出血の予防を目標とし、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患者に対して使用してください¹⁾。
- ・国内外の第Ⅱ/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特発性血小板減少性紫斑病患者が試験の対象とされました。

1) 柏木浩和ほか：成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド2019改訂版：臨床血液。2019；60(8)：877-896。を参考に作成

2) 石黒精ほか：日本小児血液・がん学会2022年小児免疫性血小板減少症診療ガイドライン：日本小児血液・がん学会雑誌 2022；59(1)：50-57。を参考に作成

● 特定の背景を有する患者に関する注意

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 ⇒p.20[3.2 血栓塞栓症]の項参照	血栓塞栓症があらわれるおそれがあります。
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してください。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ません。
肝機能障害患者 ⇒p.15[3.1 肝機能障害]の項参照	肝機能障害が悪化するおそれがあります。また、血中濃度-時間曲線下面積(AUC)が増加する可能性があります。
妊娠する可能性のある女性	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してください。
妊婦又は妊娠している可能性のある女性	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してください。胎児の血小板への影響は不明です。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)の像が報告されています。
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してください。動物試験(ラット)で乳汁中への移行が示唆されています。
小児等	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ません。
高齢者	患者の状態を観察しながら注意して投与してください。一般に生理機能が低下しています。

●相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ロスバスタチン ⇒p.36[5 Q&A Q8]の項参照	ロスバスタチンの血中濃度が上昇したとの報告があります。 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してください。	本剤がOATP1B1及びBCRPを阻害する可能性があります。
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 ⇒p.36[5 Q&A Q6]の項参照	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てください。	本剤はこれら多価陽イオンと錯体を形成します。
ロピナビル・リトナビル配合剤	本剤のAUCが減少したとの報告があるので、ロピナビル・リトナビル配合剤と併用する場合には、注意してください。	機序は不明ですが、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ります。
シクロスポリン	本剤のAUC及びCmaxが減少したとの報告があります。また、本剤の血中濃度が高値を示したとの報告があります。シクロスポリンと併用する場合には、注意してください。	機序は不明です。

1.1.2 患者又はその家族への説明

本剤の投与にあたっては、事前に、そのリスクとベネフィットについて、患者さん及びそのご家族に十分な説明を行い同意を得てから治療を開始してください。

本剤の投与により発現する可能性のある副作用については、具体的に説明を行ってください。

なお、本剤の投与を適切かつ安全に行っていただくために、患者さん向けに疾患や服用方法、副作用等についてまとめた小冊子を作成しています。患者さん又はそのご家族への説明用としてご利用ください。

1 慢性特発性血小板減少性紫斑病の治療にあたって

1.2 慢性特発性血小板減少性紫斑病における投与方法、投与期間中の注意事項

1.2.1 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。

1.2.2 用法及び用量に関連する注意

● 本剤の服用のタイミングについて

- 食事とともに服用すると本剤の血中濃度が低下することがあるため、**食事の前後2時間を避けた空腹時投与を設定しています。**
- 制酸剤、乳製品、ミネラルサプリメント、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）を含む製剤とともに服用すると本剤の血中濃度が低下するため、**本剤服用前4時間及び服用後2時間はこれらの摂取を避けるよう指示してください。**

⇒p.4「相互作用」の項参照

乳製品とは … 牛乳等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(コーヒー牛乳、ミルクティー等)等

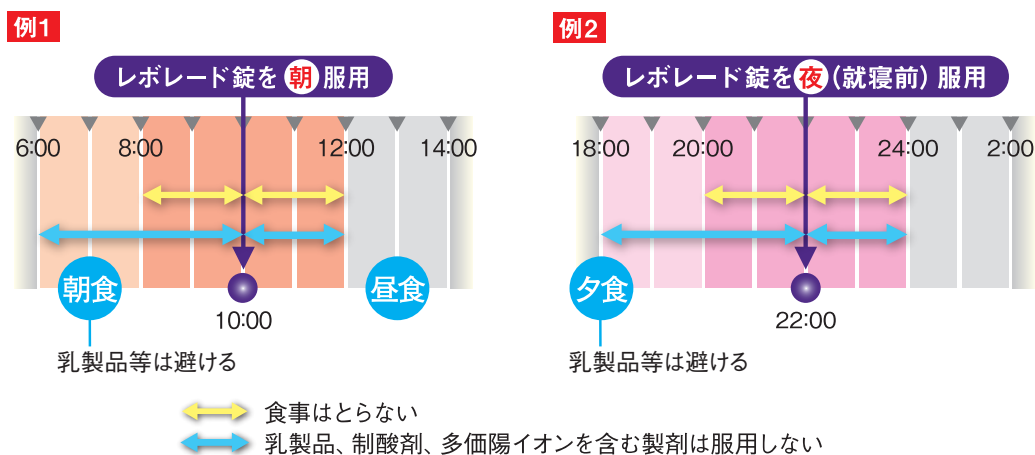
制酸剤とは … 以下の多価陽イオンを含有する制酸剤

例) 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

例) 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、ポラプレジック等

本剤と食事、他剤服用のタイミング例(1日1回)



● 本剤投与に関する注意事項(慢性特発性血小板減少性紫斑病の場合)

投与開始、用量調節時の注意	<ul style="list-style-type: none"> • 出血のリスクを低下できる治療上必要最小限の用量で使用してください。 • 本剤の効果は通常1～2週間であらわれるので、効果を確認するため、投与開始時及び用量調節時は、少なくとも2週間は同一用量を維持してください。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してください。 • 投与量を調節する場合には、通常、12.5mg/日(一段階)ずつとしてください。
減量・休薬・中止の考慮	<ul style="list-style-type: none"> • 以下に該当する場合には減量又は休薬を考慮してください。 <ul style="list-style-type: none"> ・血小板数が治療の目標とするレベルを超えた場合 ・同一用量を投与中であっても、血小板数が急激に増加した場合 • 以下に該当する場合には、本剤の投与中止を考慮してください。 <ul style="list-style-type: none"> ・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
投与を中止する場合の注意	<ul style="list-style-type: none"> • 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ります。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てください。
その他の注意	<ul style="list-style-type: none"> • 本剤投与によって血小板数が目標のレベルに達した後に、併用している特発性血小板減少性紫斑病治療薬の減量を考慮する場合は、併用している特発性血小板減少性紫斑病治療薬の減量に伴い血小板数が低下し出血を来すことがあるため慎重に用量調節を行ってください。

● 用量調節方法(慢性特発性血小板減少性紫斑病の場合)

投与期間中の血小板数(μL)	用量調節	用量調節方法	用量調節後の血小板測定のタイミング
<50,000	増量を考慮	増量する場合は一段階(12.5mg/日)ずつ増量	血小板数が安定*するまでは毎週、安定後は毎月検査することが望ましい。
50,000～200,000	必要最小限の用量となるよう適宜減量も考慮	減量する場合は一段階(12.5mg/日)ずつ減量	
200,000～400,000	減量	一段階(12.5mg/日)ずつ減量	
>400,000	休薬	休薬後血小板数が150,000/μLまで減少した場合は、休薬前の投与量よりも一段階(12.5mg/日)減量して投与再開	週に2回実施することが望ましい。投与再開後は、血小板数が安定*するまでは毎週、安定後は毎月検査することが望ましい。

※ 血小板数50,000/μL以上が少なくとも4週間継続した状態

1 慢性特発性血小板減少性紫斑病の治療にあたって

1.2.3 投与に際しての検査と注意事項

本剤の投与開始前及び投与期間中は下記の表を参考に患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止する等適切な処置を行ってください。

⇒p.15「3 主な副作用とその対策」の項参照

検査のタイミング	注意を要する副作用等	検査
投与開始前 投与中	・肝機能障害	【肝機能検査[AST、ALT、ビリルビン等]】 ・投与開始前、及び用量調節時は2週間毎に実施 ・用量の変更がなければ1ヵ月毎に実施 ⇒p.7 本表「投与中・臨床検査結果に及ぼす影響」の項、 p.15「3.1 肝機能障害」の項参照
	・血小板数及び血球数の変動	【末梢血の全血球計算(血小板数及び末梢血塗抹標本を含む)】 ・投与開始時、及び用量調節時、血小板数が安定 ^{*1} するまでは 毎週 実施 ・本剤投与中は血小板数が安定 ^{*1} した後は 毎月 実施
	・骨髄のレチクリン線維の形成及び線維化進行	【末梢血塗抹標本検査】 ・投与開始前に、細胞の形態学的異常(涙滴赤血球、有核赤血球、未熟白血球等)を確認する ・本剤投与中は 白血球分画を含む全血球計算を毎月 実施し、未熟細胞又は異型細胞が認められた場合に実施 ・形態学的異常の発現、血球減少が認められた場合は、本剤の投与を中止し、骨髄生検(染色による骨髄線維化の評価等)を含む骨髄検査を考慮する ⇒p.28「3.5 骨髄線維化」の項参照
投与中	・白内障	【白内障に対する眼科的検査】 ・定期的実施
	・臨床検査結果に及ぼす影響	【臨床検査に及ぼす影響(血清の変色、総ビリルビン、クレアチニン等)】 ・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 ^{*2} 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 ^{*3} との報告がある ・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等、総合的に判断することを考慮する
投与休薬後 投与中止後	・血小板数低下による出血	【血小板数の測定】 ・投与中止後4週間程度は頻回に実施 ・血小板数が400,000/ μ Lを超えた場合の休薬後は、週に2回実施

*1 血小板数50,000/ μ L以上が少なくとも4週間継続した状態

*2 濃い赤褐色又は暗褐色

*3 検査結果が、総ビリルビンでは低値、クレアチニンでは低値又は高値となった

⇒p.44「別添3. 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(TRA108109試験)における主な検査スケジュール」の項参照

治療の流れ

慢性特発性血小板減少性紫斑病の治療にあたって

再生不良性貧血の治療にあたって

主な副作用とその対策

Q & A

別添

2 再生不良性貧血の治療にあたって

2.1 適正な投与患者の選択

本剤の臨床成績を確認・理解いただいた上で、以下に基づき本剤投与が適正な患者を選択してください。

2.1.1 投与前の注意事項

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

● 効能又は効果(抜粋)

再生不良性貧血

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してください。(レボレード電子添文「17. 臨床成績」の項参照)

- 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(E1202試験)では、ATG/CsAが必要とされる未治療再生不良性貧血患者(中等症以上)を対象とし、ウサギATG/CsA治療開始を1日目として、15日目(±3日)に本剤の投与を開始した(最大32日まで本剤投与延期可能)。
- 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(E1201試験)では、既存治療で効果不十分(ATGに治療抵抗性若しくは再発又はATG治療が受けられない)な再生不良性貧血患者(中等症以上)を対象とした。
- 国際共同第Ⅱ相臨床試験(G2201試験)では、免疫抑制療法で未治療の6歳以上の東アジア人重症再生不良性貧血患者を対象とし、治療開始日より本剤、ウサギATG及びCsAを併用投与した。

● 特定の背景を有する患者に関する注意

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 ⇒p.20「3.2 血栓塞栓症」の項参照	血栓塞栓症があらわれるおそれがあります。
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してください。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ません。
肝機能障害患者 ⇒p.15「3.1 肝機能障害」の項参照	肝機能障害が悪化するおそれがあります。また、血中濃度-時間曲線下面積(AUC)が増加する可能性があります。
妊娠する可能性のある女性	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してください。
妊婦又は妊娠している可能性のある女性	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してください。胎児の血小板への影響は不明です。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)の像が報告されています。
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してください。動物試験(ラット)で乳汁中への移行が示唆されています。
小児等	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ません。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ません。
高齢者	患者の状態を観察しながら注意して投与してください。一般に生理機能が低下しています。

ATG: 抗胸腺細胞免疫グロブリン、CsA: シクロスポリン

● 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ロスバスタチン ⇒p.36[5 Q&A Q8]の項参照	ロスバスタチンの血中濃度が上昇したとの報告があります。 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してください。	本剤がOATP1B1及びBCRPを阻害する可能性があります。
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 ⇒p.36[5 Q&A Q6]の項参照	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てください。	本剤はこれら多価陽イオンと錯体を形成します。
ロピナビル・リトナビル配合剤	本剤のAUCが減少したとの報告があるので、ロピナビル・リトナビル配合剤と併用する場合には、注意してください。	機序は不明ですが、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ります。
シクロスポリン	本剤のAUC及びCmaxが減少したとの報告があります。また、本剤の血中濃度が高値を示したとの報告があります。シクロスポリンと併用する場合には、注意してください。	機序は不明です。

2.1.2 患者又はその家族への説明

本剤の投与にあたっては、事前に、そのリスクとベネフィットについて、患者さん及びそのご家族に十分な説明を行い同意を得てから治療を開始してください。

本剤の投与により発現する可能性のある副作用については、具体的に説明を行ってください。

なお、本剤の投与を適切かつ安全に行っていただくために、患者さん向けに疾患や服用方法、副作用等についてまとめた小冊子を作成しています。患者さん又はそのご家族への説明用としてご利用ください。

2 再生不良性貧血の治療にあたって

2.2 再生不良性貧血における投与方法、投与期間中の注意事項

2.2.1 用法及び用量

〈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。

- 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (E1202試験) では、ATG/CsAが必要とされる未治療再生不良性貧血患者 (中等症以上) を対象とし、ウサギATG/CsA治療開始を1日目として、15日目 (±3日) に本剤の投与を開始した (最大32日まで本剤投与延期可能)。
- 国際共同第Ⅱ相臨床試験 (G2201試験) では、免疫抑制療法で未治療の6歳以上の東アジア人重症再生不良性貧血患者を対象とし、治療開始日より本剤、ウサギATG及びCsAを併用投与した。

2.2.2 用法及び用量に関連する注意

● 本剤の服用のタイミングについて

- 食事とともに服用すると本剤の血中濃度が低下することがあるため、**食事の前後2時間を避けた空腹時投与**を設定しています。
- 制酸剤、乳製品、ミネラルサプリメント、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)を含む製剤とともに服用すると本剤の血中濃度が低下するため、**本剤服用前4時間及び服用後2時間**はこれらの摂取を避けるよう指示してください。

⇒p.10「相互作用」の項参照

乳製品とは … 牛乳等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(コーヒー牛乳、ミルクティー等)等

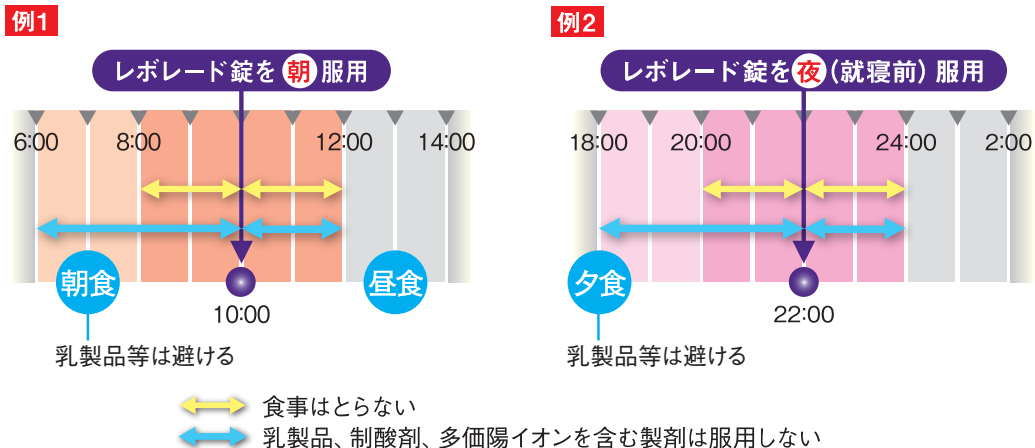
制酸剤とは … 以下の多価陽イオンを含有する制酸剤

例) 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

例) 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

本剤と食事、他剤服用のタイミング例(1日1回)



2 再生不良性貧血の治療にあたって

● 本剤投与に関する注意事項(再生不良性貧血の場合)

投与開始、用量調節時の注意	<ul style="list-style-type: none"> 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)(一段階)ずつとしてください。 用量調節時には少なくとも2週間は同一用量を維持してください。
減量・休薬・中止の考慮	<ul style="list-style-type: none"> 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：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してください。 既存治療で効果不十分な患者に投与する場合：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、本剤の投与を中止してください。 以下に該当する場合には減量又は休薬を考慮してください。 <ul style="list-style-type: none"> 血小板数が治療の目標とするレベルを超えた場合 同一用量を投与中であっても、血小板数が急激に増加した場合
投与を中止する場合の注意	<ul style="list-style-type: none"> 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ります。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てください。

● 用量調節方法(再生不良性貧血の場合)

抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の患者に投与する場合

投与期間中の血小板数(μL)	用量調節	用量調節方法
> 200,000	減量を考慮	減量する場合は一段階(成人及び12歳以上の小児は25mg/日、6歳以上12歳未満の小児は12.5mg/日)ずつ減量
> 400,000	休薬	休薬後血小板数が200,000/ μL 未満に減少した場合は、休薬前の投与量よりも一段階(成人及び12歳以上の小児は25mg/日、6歳以上12歳未満の小児は12.5mg/日)用量を減量して投与再開

既存治療で効果不十分な患者に投与する場合

投与期間中の血小板数(μL)	用量調節	用量調節方法
< 50,000	増量を考慮	増量する場合は一段階(25mg/日)ずつ増量
100,000～200,000	減量を考慮	減量する場合は一段階(25mg/日)ずつ減量
> 200,000	少なくとも1週間休薬	休薬後血小板数が50,000/ μL 未満に減少した場合は、休薬前の投与量よりも一段階(25mg/日)用量を減量して投与再開

● 3血球系統の改善時の対応(再生不良性貧血の場合)

3血球系統の改善		用量調節方法及び注意事項
血小板数>50,000/ μL ※、 ヘモグロビン値>10g/dL※、 好中球数>1,000/ μL	8週間以上持続	最大で半量まで減量
	減量後の投与量でさらに8週間以上持続	休薬し、血球数を観察
休薬後に下記の低下がみられた場合 血小板数<30,000/ μL 、 ヘモグロビン値<9g/dL、 好中球数<500/ μL		休薬前の投与量で再開可能

※ 輸血非依存下

2.2.3 投与に際しての検査と注意事項

本剤の投与開始前及び投与期間中は下記の表を参考に患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止する等適切な処置を行ってください。

⇒ p.15「3 主な副作用とその対策」の項参照

検査のタイミング	注意を要する副作用等	検査
投与開始前 投与中	・肝機能障害	【肝機能検査[AST(GOT)、ALT(GPT)、ビリルビン等] ・投与開始前、及び用量調節時は2週間毎に実施 ・用量の変更がなければ1ヵ月毎に実施 ⇒ p.14 本表「投与中・臨床検査結果に及ぼす影響」の項、 p.15「3.1 肝機能障害」の項参照
	・血小板数及び血球数の変動	【末梢血検査】 ・投与開始時、及び本剤投与中は定期的実施
	・骨髄のレチクリン線維の形成及び線維化進行	【末梢血塗抹標本検査】 ・投与開始前に、細胞の形態学的異常(涙滴赤血球、有核赤血球、未熟白血球等)を確認する ・本剤投与中は 白血球分画を含む全血球計算を毎月 実施し、未熟細胞又は異型細胞が認められた場合に実施 ・形態学的異常の発現、血球減少が認められた場合には、本剤の投与を中止し、骨髄生検(染色による骨髄線維化の評価等)を含む骨髄検査を考慮する ⇒ p.28「3.5 骨髄線維化」の項参照
投与中	・染色体異常 ・MDS及びAMLへの移行	【白血球分画を含む全血球計算、末梢血塗抹標本検査】 ・本剤投与中は定期的実施し、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 ・幼若細胞や形態学的異常、血球減少が認められた場合は、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
	・白内障	【白内障に対する眼科的検査】 ・定期的実施
	・臨床検査結果に及ぼす影響	【臨床検査に及ぼす影響(血清の変色、総ビリルビン、クレアチニン等)】 ・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 ^{※1} 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 ^{※2} との報告がある ・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等、総合的に判断することを考慮する
投与休薬後 投与中止後	・血小板数低下による出血	【血小板数の測定】 ・投与中止後4週間程度は頻回に実施

※1 濃い赤褐色又は暗褐色

※2 検査結果が、総ビリルビンでは低値、クレアチニンでは低値又は高値となった

⇒ p.45「別添3. 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(E1202試験及びE1201試験)における主な検査スケジュール」の項参照

3 主な副作用とその対策

3.1 肝機能障害

< 特徴 >

- ・本剤投与中にAST、ALT、ビリルビンの増加等の肝機能障害があらわれることがあります。
- ・肝胆道系の有害事象の多くは軽度(グレード1)*又は中等度(グレード2)*で可逆的でした。

< 投与にあたって >

- ・本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行う等、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行ってください。
- ・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]を実施してください。
- ・肝機能障害のある患者では、肝機能障害の悪化、血中濃度-時間曲線下面積(AUC)が増加する可能性がありますので、注意して投与してください。
- ・本剤を投与された患者において、総ビリルビン検査に影響が認められたとの報告があります。本剤を投与された患者において、総ビリルビ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等、総合的に判断してください。
⇒慢性特発性血小板減少性紫斑病の場合：p.7「1.2.3 投与に際しての検査と注意事項」の項参照
⇒再生不良性貧血の場合：p.14「2.2.3 投与に際しての検査と注意事項」の項参照
- ・慢性特発性血小板減少性紫斑病で肝機能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してください。

* 重症度の評価について、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(RAISE試験)では米国国立がん研究所(NCI)の有害事象共通用語規準(CTCAE)ver.3.0、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試験及びE1201試験)ではCTCAE ver.4.0を用いた

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が増加*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) 進行性に増加している場合
 - 2) 4週間以上持続している場合
 - 3) 直接ビリルビン増加を伴う場合
 - 4) 肝障害の臨床症状又は肝代償不全の徴候を伴う場合

* 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

<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日毎に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、直前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月改訂]

* 本邦で承認された効能又は効果は、以下の通りです。

- 慢性特発性血小板減少性紫斑病
- 再生不良性貧血

● 発現状況

■ 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肝胆道系の有害事象 (成人)

- 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (TRA108109試験) における肝胆道系の有害事象の発現頻度は、17% (4/23例) でした。
- 海外RAISE試験、EXTEND試験 (参考試験) における肝胆道系の有害事象の発現頻度は、それぞれ12% (16/135例)、7% (15/207例) でした。海外臨床試験において、肝胆道系の有害事象の発現頻度は、東アジア人12% (6/51例)、アジア人10% (7/72例) であり、白人2% (6/322例) よりも高く認められました。
- 以下に国内及び海外臨床試験における肝胆道系の有害事象発現状況を示します (いずれかの試験で2%以上)。

有害事象名	国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (TRA108109試験) 治療期26週間 (n=23) 発現例数 (%)	海外第Ⅲ相臨床試験 (RAISE試験) 治療期26週間 (n=135) 発現例数 (%)	<参考試験> 海外第Ⅲ相臨床試験 : 長期投与試験 (EXTEND試験) 治療期 長期継続投与 (n=207) 発現例数 (%)
ALT増加	2 (9)	6 (4)	5 (2)
AST増加	1 (4)	3 (2)	4 (2)
血中ビリルビン増加	1 (4)	—	3 (1)

—: 発現なし

3 主な副作用とその対策

■ 再生不良性貧血患者を対象とした臨床試験における肝胆道系の有害事象

- 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (E1202 試験^{*1}) における肝胆道系の有害事象は、治療期間中 [ATG/CsA 開始 (day1) ~ week52] において 70.0% (7/10 例)、本剤投与開始 ~ week52 の期間において 40.0% (4/10 例) に発現しました。
- 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (E1201 試験^{*2}) における肝胆道系の有害事象は、47.6% (10/21 例) に発現しました。

有害事象名	E1202試験 ^{*1} 治療期52週間 (n=10)		E1201試験 ^{*2} 治療期52週間 (n=21)
	day1~week52	本剤投与開始~week52	
合計	7(70.0)	4(40.0)	10(47.6)
ALT(GPT)増加	3(30.0)	1(10.0)	1(4.8)
血中ALP増加	1(10.0)	1(10.0)	3(14.3)
血中ビリルビン増加	3(30.0)	3(30.0)	2(9.5)
肝機能異常	1(10.0)	—	3(14.3)
AST(GOT)増加	—	—	2(9.5)
γ-GTP増加	1(10.0)	1(10.0)	1(4.8)
高ビリルビン血症	—	—	2(9.5)
肝障害	—	—	1(4.8)
肝損傷	1(10.0)	—	—

—: 発現なし

*1 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (E1202 試験) では、ATG/CsAが必要とされる未治療再生不良性貧血患者 (中等症以上) を対象とし、ウサギATG/CsA 治療開始を1日目として、15日目 (±3日) に本剤の投与を開始した (最大32日まで本剤投与延期可能)。

*2 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (E1201 試験) では、既存治療で効果不十分 (ATG に治療抵抗性若しくは再発又はATG 治療が受けられない) な再生不良性貧血患者 (中等症以上) を対象とした。

- 国際共同第Ⅱ相臨床試験 (G2201 試験^{*3}) における肝機能障害の有害事象は、80.6% (29/36 例) に発現しました。

有害事象名	G2201試験 ^{*3}	
	日本人 (n=5)	全例 (n=36)
合計	4(80.0)	29(80.6)
ALT(GPT)増加	3(60.0)	14(38.9)
血中ALP増加	0	3(8.3)
血中ビリルビン増加	2(40.0)	8(22.2)
肝機能異常	0	5(13.9)
AST(GOT)増加	2(40.0)	4(11.1)
γ-GTP増加	2(40.0)	10(27.8)
高ビリルビン血症	0	11(30.6)
低アルブミン血症	0	10(27.8)
抱合ビリルビン増加	0	2(5.6)
薬物性肝障害	0	1(2.8)
免疫介在性肝障害	0	1(2.8)
国際標準比増加	1(20.0)	1(2.8)
黄疸	0	1(2.8)
肝機能検査値上昇	1(20.0)	1(2.8)
総胆汁酸増加	0	1(2.8)
黄色皮膚	0	1(2.8)

*3 国際共同第Ⅱ相臨床試験 (G2201 試験) では、免疫抑制療法で未治療の6歳以上の東アジア人重症再生不良性貧血患者を対象とし、治療開始日より本剤、ウサギATG 及びCsAを併用投与した。

ATG: 抗胸腺細胞免疫グロブリン、CsA: シクロスポリン

● 発現時期

■ 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発現時期 (成人)

- 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (TRA108109 試験) において副作用としてみられた ALT 増加 2 例のそれぞれは投与 8 日目、43 日目、AST 増加 1 例は 43 日目、ビリルビン増加 1 例は 148 日目に発現しました。
- 海外 RAISE 試験において、肝胆道系の有害事象は初回投与 1～156 日後に発現しました。

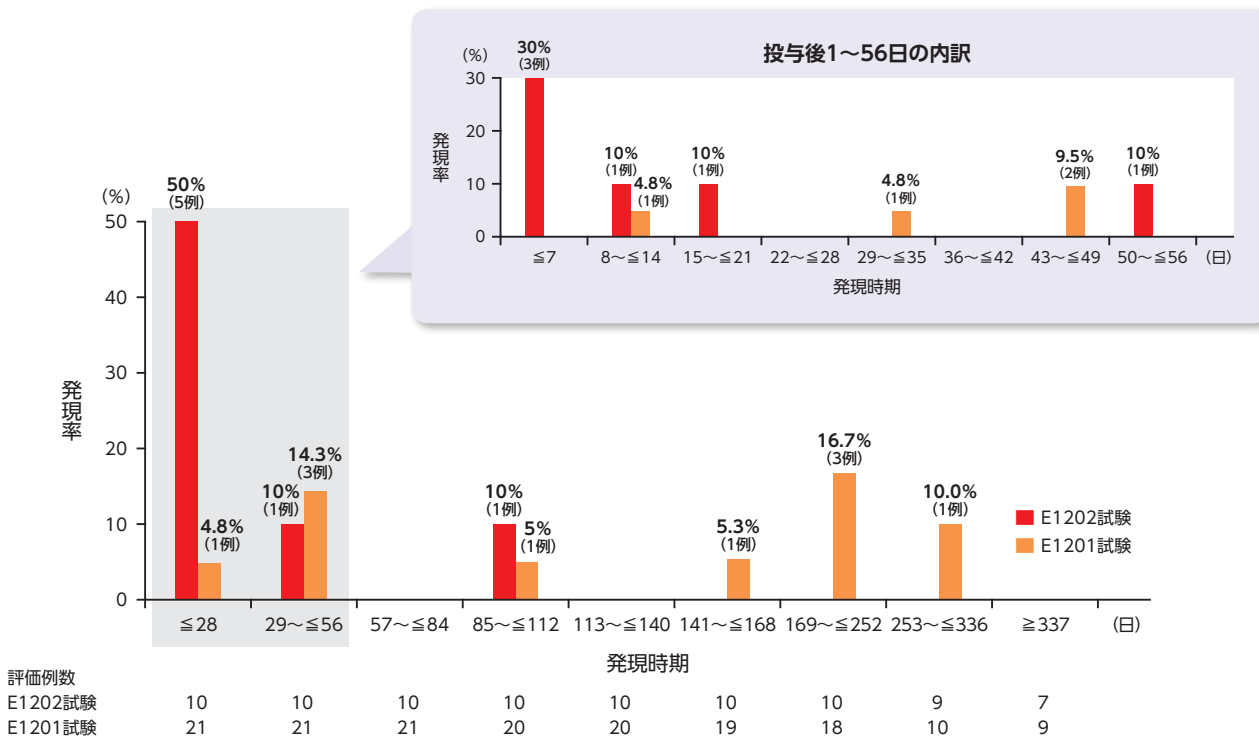
■ 再生不良性貧血患者を対象とした臨床試験における発現時期別の有害事象発現率 (成人)

- 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (E1202 試験^{*1}) において、肝胆道系の有害事象の発現時期中央値は、治療期間中 [ATG/CsA 開始 (day1)～week52] で 8.0 日でした。
- 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (E1201 試験^{*2}) において、肝胆道系の有害事象の発現時期中央値は 127.5 日でした。

全期間の発現日

有害事象名	E1202 試験 治療期 52 週間 (n=10) 発現時期中央値、日 (範囲) day1～week52 ^{*1}	E1201 試験 治療期 52 週間 (n=21) 発現時期中央値、日 (範囲)
すべての肝胆道系の有害事象	8.0 (4-98)	127.5 (14-317)

発現時期別にみた肝胆道系の有害事象発現率



※ 1 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (E1202 試験) では、ATG/CsAが必要とされる未治療再生不良性貧血患者 (中等症以上) を対象とし、ウサギ ATG/CsA 治療開始を 1 日目として、15 日目 (± 3 日) に本剤の投与を開始した (最大 32 日まで本剤投与延期可能)。

※ 2 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (E1201 試験) では、既存治療で効果不十分 (ATG に治療抵抗性若しくは再発又は ATG 治療が受けられない) な再生不良性貧血患者 (中等症以上) を対象とした。

3 主な副作用とその対策

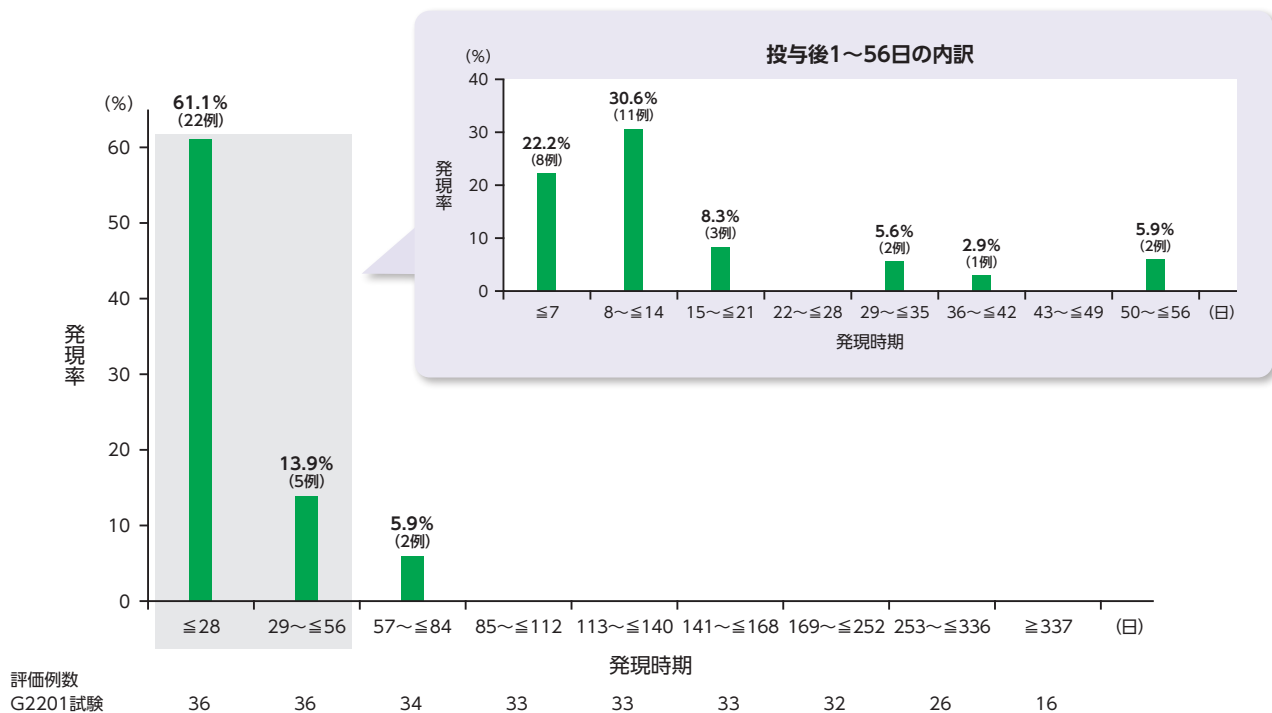
■ 再生不良性貧血患者を対象とした臨床試験における発現時期別の有害事象発現率 (6歳以上の小児及び成人)

- 国際共同第II相臨床試験(G2201試験^{※1})において、肝機能障害の発現時期中央値は9.0日でした。

全期間の発現日

有害事象名	G2201試験 ^{※1} 発現時期中央値、日(範囲)	
	日本人(n=5)	全例(n=36)
肝機能障害	32.0(9-53)	9.0(1-84)

発現時期別にみた肝機能障害の発現率



治療の流れ

慢性特発性血小板減少性紫斑病の治療にあたって

再生不良性貧血の治療にあたって

主な副作用とその対策

Q & A

別添

※1 国際共同第II相臨床試験 (G2201試験) では、免疫抑制療法で未治療の6歳以上の東アジア人重症再生不良性貧血患者を対象とし、治療開始日より本剤、ウサギATG及びCsAを併用投与した。

ATG: 抗胸腺細胞免疫グロブリン、CsA: シクロスポリン

3.2 血栓塞栓症

< 特徴 >

- 肺塞栓症、深部静脈血栓症、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、虚血性脳卒中等の血栓塞栓症があらわれることがあります。
- 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ます。
- 血小板数が正常範囲を超える等、血小板数の増加に伴い、血栓塞栓症のリスクが増加する可能性があります。
- 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした海外臨床試験5試験* [RAISE試験及びEXTEND試験(参考試験)を含む]において血栓塞栓性有害事象と診断された、又は疑われた14/422例(3.3%)の背景及び血栓塞栓症の危険因子について検討しました。
血栓塞栓性有害事象が発現した患者に以下の背景因子が認められましたが、発現と背景因子との関係は明らかにすることはできませんでした。

背景因子	症例数
ループスアンチコアグラント	1例
副腎皮質ステロイド使用	6例
免疫グロブリン大量療法	3例(イベント発現5~8日前)

< 投与にあたって >

- 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では、注意して投与してください。
- 血小板数にかかわらず血栓塞栓症の発現に注意してください。
- 本剤投与中は観察を十分に行い、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してください。
- 以下に該当する場合には本剤の減量又は休薬を考慮してください。
 - 血小板数が治療の目標とするレベルを超えた場合
 - 同一用量を投与中であっても血小板数が急激に増加した場合
- 血栓塞栓症が認められた場合には直ちに投与を中止する等適切な処置(専門医へのコンサルトを含む)を行ってください。

* RAISE試験及び4つの参考試験[EXTEND試験、海外第II相臨床試験(TRA100773A試験)、海外第III相臨床試験(TRA100773B試験)、海外第II相臨床試験(REPEAT試験)]

参考

血栓症の発現リスクについて

- 選択的侵襲的治療を受ける予定の慢性肝疾患(CLD)を有する血小板減少症患者^{*1}を対象とした海外第III相臨床試験(ELEVATE試験)で、血栓症の発現リスクが増加したとの報告があります。
 - 本剤の用法・用量は、75mg/日^{*2}の14日間連日投与でした。
 - 血栓症はすべて門脈系の事象でした。

Afdhal NH et al.: N Engl J Med. 2012; 367(8): 716-724.

*1 本邦未承認。本邦で承認された効能又は効果は「慢性特発性血小板減少性紫斑病」及び「再生不良性貧血」です。

*2 本邦で承認された用法及び用量は、以下の通りです。

<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 主な副作用とその対策

● 発現状況

■ 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血栓塞栓性有害事象(成人)

- 本剤の投与量、事象発現時の血小板数、患者の年齢、又は本剤の投与開始から事象発現までの期間に、一定の傾向は認められませんでした。
- 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(TRA108109試験)において、軽度の一過性脳虚血発作が1例にみられました。
- 海外臨床試験5試験* [RAISE試験及びEXTEND試験(参考試験)を含む] で本剤を投与された患者のうち、血栓塞栓性有害事象を発現した患者は422例中14例(3.3%)でした。またプラセボ投与患者では認められませんでした。
- 以下に国内臨床試験1試験、海外臨床試験2試験の副作用発現状況を示します。

試験	発現事象	発現状況
国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(TRA108109試験)	軽度の一過性脳虚血発作	1/23例(4%)
海外第Ⅲ相臨床試験(RAISE試験)	深部静脈血栓症 ^{*1} 肺梗塞(肺塞栓の続発症)	2/135例 1/135例
<参考試験> 海外第Ⅲ相臨床試験:長期投与試験(EXTEND試験)	深部静脈血栓症 ^{*2} 肺塞栓症 prolonged RIND ^{*3} の疑い 肺梗塞	深部静脈血栓症2例 肺塞栓症1例 prolonged RIND1例 肺梗塞1例 [中間報告データカットオフ ^{*4} 後、重篤な有害事象のデータカットオフ(2008年8月)までに深部静脈血栓症及び肺梗塞が各1例報告されました。]

- *1 投与中止後の後観察期間に発現し、本剤との関連性不明の1例を含む。
- *2 投与中止後の後観察期間時の発現患者を含む。
- *3 prolonged RIND: Prolonged reversible ischemic neurologic deficit
- *4 中間報告データカットオフ(2008年1月)

- 血栓塞栓性有害事象は静脈、動脈のいずれでも発現しており、海外臨床試験5試験* (422例) で認められた18件のうち13件(72%)は静脈系でした。

⇒発現時期はp.22「慢性特発性血小板減少性紫斑病患者における血栓塞栓症(副作用)の症例経過(成人)」の項参照

* RAISE試験及び4つの参考試験[EXTEND試験、海外第Ⅱ相臨床試験(TRA100773A試験)、海外第Ⅲ相臨床試験(TRA100773B試験)、海外第Ⅱ相臨床試験(REPEAT試験)]

■ 再生不良性貧血患者を対象とした臨床試験における血栓塞栓性有害事象

- 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(E1202試験^{*1}及びE1201試験^{*2})において、データカットオフ(投与52週時点)^{*3}までに血栓塞栓事象の発現はみられませんでした。
- 国際共同第Ⅱ相臨床試験(G2201試験^{*4})において、データカットオフ時点^{*5}までに報告された治療期間中^{*6}に血栓塞栓事象の発現はみられませんでした。

- *1 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(E1202試験)では、ATG/CsAが必要とされる未治療再生不良性貧血患者(中等症以上)を対象とし、ウサギATG/CsA治療開始を1日目として、15日目(±3日)に本剤の投与を開始した(最大32日まで本剤投与延期可能)。
- *2 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(E1201試験)では、既存治療で効果不十分(ATGに治療抵抗性若しくは再発又はATG治療が受けられない)な再生不良性貧血患者(中等症以上)を対象とした。
- *3 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)
- *4 国際共同第Ⅱ相臨床試験(G2201試験)では、免疫抑制療法で未治療の6歳以上の東アジア人重症再生不良性貧血患者を対象とし、治療開始日より本剤、ウサギATG及びCsAを併用投与した。
- *5 すべての被験者が26週時点の評価を完了又は26週時点より前に中止した後にデータカットオフ
- *6 試験治療の投与開始日から本剤最終投与日の30日後まで

ATG: 抗胸腺細胞免疫グロブリン、CsA: シクロスポリン

●慢性特発性血小板減少性紫斑病患者における血栓塞栓症(副作用)の症例経過(成人)

国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(TRA108109試験)

事象内容	軽度の一過性脳虚血発作
投与量	12.5mg
発現時期	投与9日目
投与の継続	投与10日目に中止
転帰	回復
血小板数	事象発現直近 投与中止時
	76,000/ μ L 120,000/ μ L
併用薬剤	試験開始前よりプレドニゾン5mg/日及びダナゾール200mg/日を使用

海外第Ⅲ相臨床試験(RAISE試験)

症例	事象内容	グレード ^{*1}	発現時期	直近の血小板数	転帰
1	深部静脈血栓症	3	投与54日後	49,000/ μ L	回復、後遺症あり ^{*2}
2	肺梗塞 (肺塞栓の続発症)	4	投与56日後	55,000/ μ L	回復
	深部静脈血栓症 ^{*3}	2	最終投与222日後	不明	継続
	深部静脈血栓症 ^{*3}	2	最終投与337日後		

※1 有害事象の重症度は、CTCAE ver.3.0に基づき分類した

※2 継続した抗凝固療法を必要としたため

※3 本剤との関連性不明

<参考試験> 海外第Ⅲ相臨床試験：長期投与試験(EXTEND試験)

症例	事象内容	グレード ^{*1}	発現時期	直近の血小板数	転帰
1	肺塞栓症	1	投与215日後	94,000/ μ L	回復
2	深部静脈血栓症	2	投与387日後	248,000/ μ L	回復
3	平衡障害、会話障害、浮動性めまい(prolonged RIND ^{*2} の疑い)	2	投与1日後	14,000/ μ L	回復
4	深部静脈血栓症 (投与中断7日後)	2	投与中断7日後	214,000/ μ L	回復
5	肺梗塞	2	投与142日後	不明	回復、後遺症あり

※1 有害事象の重症度は、CTCAE ver.3.0に基づき分類した

※2 prolonged RIND: Prolonged reversible ischemic neurologic deficit

<参考試験> 海外第Ⅱ相臨床試験(TRA100773A試験)

肺気腫、肺線維症を既往とする片肺患者において、敗血症を誘因とした心肺不全による死亡が報告されています。生前には血栓症は確認されませんでした。剖検にて肺塞栓症及び肝臓及び腎臓の末梢血管に血栓が確認されました。死亡5日前の血小板数は108,000/ μ Lであり、直前では56,000/ μ Lでした。治験担当医師により、これらの事象は副作用と判断されました。

症例	事象内容	グレード [*]	直近の血小板数	転帰
1	肺塞栓症、塞栓症(肝臓及び腎臓の末梢血管)	5	56,000/ μ L	心肺不全により死亡

※ 有害事象の重症度は、CTCAE ver.3.0に基づき分類した

3 主な副作用とその対策

慢性特発性血小板減少性紫斑病患者における国内使用成績調査

国内使用成績調査(本剤発売日～2012年1月15日までの約1年間)において、血栓塞栓症が発現した患者の検討を行った結果、血栓塞栓症の素因のある患者にて血栓塞栓症が報告されており、特に以下の素因を有する患者において、複数の報告がありました。

- ・血栓塞栓症の既往のある患者
- ・抗リン脂質抗体症候群の患者
- ・長期臥床等、ADL(日常生活動作)の低下している患者

また、血栓塞栓症は静脈血栓、動脈血栓のいずれも報告されています。

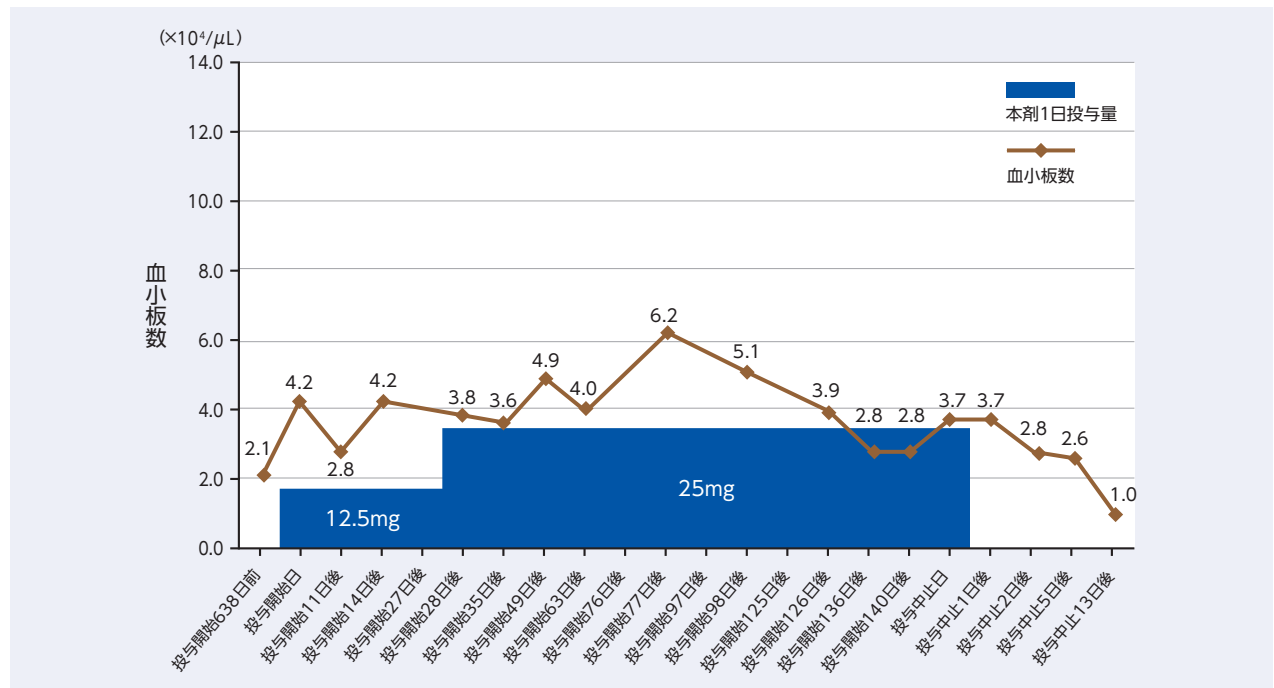
<参考症例①：深部静脈血栓症を発現した患者>

患者		1日投与量 (投与期間)	経過及び処置等
性 年齢	原疾患 合併症 (既往歴)		
女 40代	特発性血小板減少性 紫斑病 抗リン脂質抗体 症候群疑い 橋本病 (摘脾)	12.5mg (28日間) 25mg (126日間)	投与開始日：本剤の投与開始。 投与開始154日後：深部静脈血栓症が発現。入院治療としてワルファリン1日1回2mg 投与。ヘパリンナトリウム5千単位/5mL、1日2回投与。本剤の 投与を中止。 投与中止5日後：回復。ヘパリンナトリウム中止、ワルファリン継続。

(本剤以外に疑われる要因) 特になし

(併用薬) プレドニゾン、シクロスポリン

血小板数の推移



治療の流れ

慢性特発性血小板減少性
紫斑病の治療にあたって

再生不良性貧血の治療に
あたって

主な副作用とその対策

Q & A

別添

<参考症例②：肺塞栓症を発現した患者>

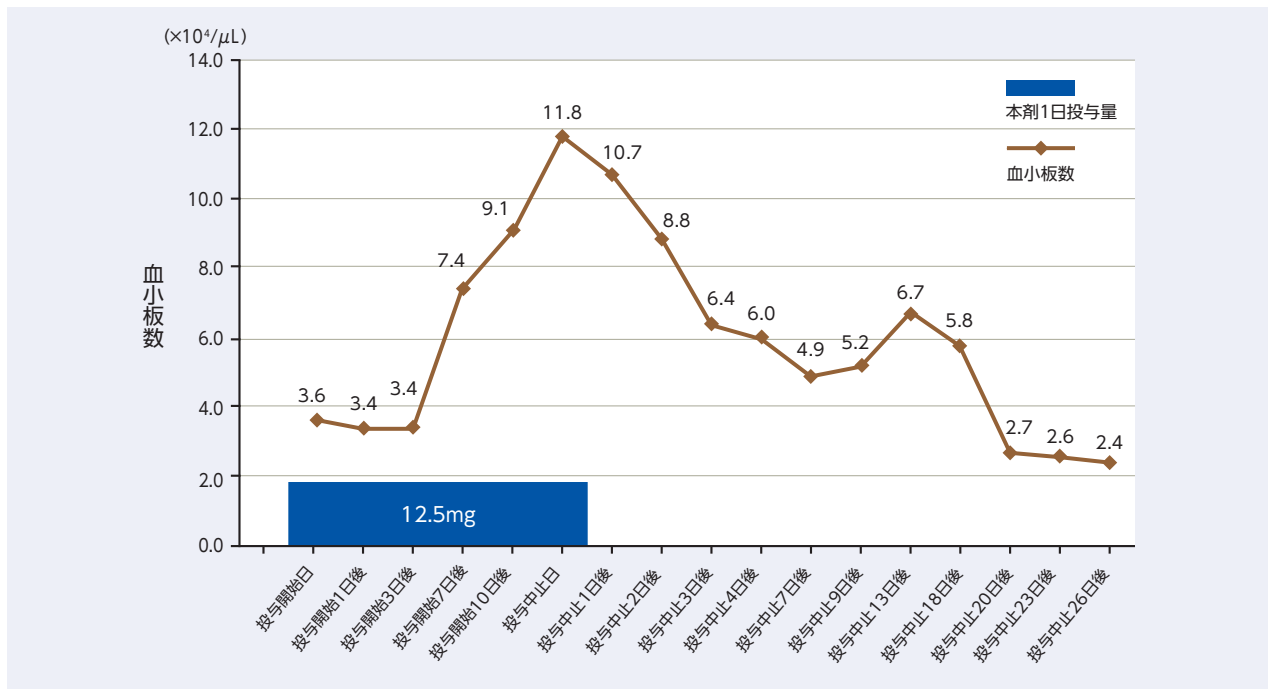
患者		1日投与量 (投与期間)	経過及び処置等
性 年齢	原疾患 合併症 (既往歴)		
女 80代	特発性血小板減少性 紫斑病 肺炎 糖尿病 鉄欠乏性貧血 狭心症 高血圧症 脂質異常症 クレアチン軽度上昇 (脳出血) (摘脾)	12.5mg (13日間)	投与開始5日前：肺炎のため入院。 原疾患のためのプレドニゾン20mg内服継続。 投与開始日：退院予定だったが38.6度の発熱がみられ延期。 本剤投与開始。O ₂ ：1L/分吸入でSpO ₂ ：95%。 投与開始4日後：プレドニゾン17.5mgとする。 投与開始9日後：プレドニゾン15mgとする。 投与開始10日後：肺血流シンチグラフィ施行。両肺の末梢に多数の欠損像。 投与開始12日後：SpO ₂ ：88%に低下、O ₂ ：5L/分に増加しSpO ₂ ：97%に改善。 胸部造影CTより肺塞栓と診断して本剤投与中止。ヘパリンナトリウム500単位静注し、ダルテパリンナトリウム560単位/時で開始。 投与中止2日後：O ₂ ：4L/分吸入でSpO ₂ ：94%に改善。 投与中止3日後：プレドニゾン12.5mgとする。 投与中止4日後：O ₂ ：2L/分吸入でSpO ₂ ：97%。 投与中止20日後：プレドニゾン20mgとする。 投与中止23日後：血小板数26,000/ μ Lと低下がみられたため、ダルテパリンナトリウム中止。 投与中止24日後：造影CTで肺動脈主幹に血栓を認めなかった。 投与中止37日後：O ₂ ：0.5L～1L/分吸入でSpO ₂ ：95～97%を保っている。

(本剤以外に疑われる要因)

肺炎による長期臥床、糖尿病、脂質異常症、プレドニゾン

(併用薬) プレドニゾン、ニコランジル、一硝酸イソソルビド、ニフェジピン、ロサルタンカリウム、ベザフィブラート、レボフロキサシン水和物、アンピシリンナトリウム・クロキサシリンナトリウム水和物、ヒトインスリン(遺伝子組換え)、インスリン デテムル(遺伝子組換え)

血小板数の推移



治療の流れ

慢性特発性血小板減少性紫斑病の治療にあたって

再生不良性貧血の治療にあたって

主な副作用とその対策

Q & A

別添

3 主な副作用とその対策

3.3 出血

< 特徴 >

- ・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ります。
- ・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ました。

< 投与にあたって >

- ・本剤の投与中止後は、観察を十分に行い、異常が認められた場合は、適切な処置を行ってください。
- ・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てください。
- ・血小板減少時には、血小板輸血、免疫グロブリン大量療法(慢性特発性血小板減少性紫斑病)等を考慮してください。

● 発現状況

■ 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投与中止後の一過性の血小板減少^{*1}の発現状況(成人)

国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (TRA108109試験)	一過性の血小板減少が3/23例に認められました。点状出血や紫斑等が認められましたが、いずれの患者も臨床的に問題となる出血症状は認められませんでした。1例において、本事象に対する救済治療 ^{*2} を受けました。
<参考試験> 国内長期継続投与試験 (TRA111433試験)	一過性の血小板減少が1/19例に認められましたが、出血性有害事象は認められませんでした。
海外第Ⅲ相臨床試験 (RAISE試験)	一過性の血小板減少が認められた患者は9/135例で、うち1例に出血性有害事象が認められました。本患者は血小板数が400,000/ μ Lを超えたため本剤の投与を中断した7日後に、血小板数が2,000/ μ Lに減少し、口腔内出血(グレード1)及び点状出血(グレード2)が発現しました。本事象に対する救済治療 ^{*2} は受けませんでした。
<参考試験> 海外第Ⅲ相臨床試験：長期投与試験 (EXTEND試験)	一過性の血小板減少が認められた患者は5/207例で、この他に4例で血小板数が20,000/ μ L未満かつベースラインから10,000/ μ L以上の減少が認められましたが、出血性有害事象は認められませんでした。9例中3例は救済治療 ^{*2} (免疫グロブリン大量療法及び血小板輸血)を受けました。

*1 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

*2 ITP治療薬の新規追加、併用ITP治療薬の増量、血小板輸血及び/又は脾臓摘出

■ 再生不良性貧血患者を対象とした臨床試験における投与中止後の血小板減少の発現状況

- 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(E1202試験^{*1})において、データカットオフ(投与52週時点)^{*2}までに4例が本剤の投与を中止しましたが、投与中止後の血小板減少症は報告されていません。
- 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(E1201試験^{*3})において、データカットオフ(投与52週時点)^{*2}までに13例が本剤の投与を中止しましたが、投与中止後の血小板減少症は報告されていません。
- 国際共同第Ⅱ相臨床試験(G2201試験^{*4})において、データカットオフ^{*5}までに15例が投与を完了し、6例が本剤の投与を中止しましたが、投与完了・中止後の血小板減少症は報告されていません。

*1 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(E1202試験)では、ATG/CsAが必要とされる未治療再生不良性貧血患者(中等症以上)を対象とし、ウサギATG/CsA治療開始を1日目として、15日目(±3日)に本剤の投与を開始した(最大32日まで本剤投与延期可能)。

*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 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(E1201試験)では、既存治療で効果不十分(ATGに治療抵抗性若しくは再発又はATG治療が受けられない)な再生不良性貧血患者(中等症以上)を対象とした。

*4 国際共同第Ⅱ相臨床試験(G2201試験)では、免疫抑制療法で未治療の6歳以上の東アジア人重症再生不良性貧血患者を対象とし、治療開始日より本剤、ウサギATG及びCsAを併用投与した。

*5 すべての被験者が26週時点の評価を完了又は26週時点より前に中止した後にデータカットオフ

ITP：特発性血小板減少性紫斑病、ATG：抗胸腺細胞免疫グロブリン、CsA：シクロスポリン

3.4 白内障

< 特徴 >

- 臨床試験及びマウス、ラットを用いた毒性試験において白内障が認められましたが、発現機序は不明です。
- 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした海外臨床試験 [RAISE 試験、EXTEND 試験 (参考試験)] において、白内障発現の危険因子として、長期の副腎皮質ステロイド使用がありました。

< 投与にあたって >

- 白内障に対する眼科的な検査を定期的実施してください。
- 白内障の発現、進行が認められた場合は眼科専門医による適切な治療を受けてください。

● 発現状況

■ 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白内障の発現状況 (成人)

- 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (TRA108109 試験) では、治療期 6 週間にプラセボ群の 1 例に白内障が発現しましたが、本剤投与群において白内障を発現した患者はみられませんでした。
- 海外 RAISE 試験において、白内障の発現、進行の頻度はプラセボ群と同程度であり、本剤投与と白内障との因果関係は示唆されませんでした。
- 以下に国内臨床試験、海外臨床試験の副作用発現状況を示します。

事象	<参考試験> 国内長期継続投与試験 (TRA111433試験)	海外第Ⅲ相臨床試験 (RAISE試験)		<参考試験> 海外第Ⅲ相臨床試験 ：長期投与試験 (EXTEND試験)
	レボレード群 (n=19) 例数 (%)	プラセボ群 (n=61) 例数 (%)	レボレード群 (n=135) 例数 (%)	レボレード群 (n=207) 例数
白内障	2 (11%)	3 (5%)	5 (4%)	5 [中間報告のデータカットオフ*後、 重篤な有害事象のデータカットオフ (2008年8月)までに4例の白内障の 副作用が報告されました。]
嚢下白内障	—	1 (2%)	—	—

—：発現なし

* 中間報告データカットオフ (2008年1月)

< 参考試験 >

LENS 試験 (治療終了後のフォローアップ試験) (データカットオフ 2008年2月)

本剤の第Ⅱ相又は第Ⅲ相臨床試験 (適応症は問わず) で、治験薬 (実薬又はプラセボ) の投与を受けたことがある患者のうち、同意が得られたすべての患者を対象に、水晶体の経時的変化に基づく眼に対する長期安全性を検討した試験です。

独立した Clinical Events Committee によって、54 例中 3 例で、臨床的に問題となる眼に関連する有害事象が認められました (慢性特発性血小板減少性紫斑病患者 2 例及び C 型肝炎患者 1 例)。

本試験のデータからは、本剤投与による白内障発現リスクの増加は示唆されませんでした。

3 主な副作用とその対策

■ 再生不良性貧血患者を対象とした臨床試験における白内障の発現状況

- 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (E1202試験^{*1} 及びE1201試験^{*2}) において、データカットオフ (投与52週時点)^{*3}までに白内障の発現及び悪化はみられませんでした。
- 国際共同第Ⅱ相臨床試験 (G2201試験^{*4}) において、データカットオフ時点^{*5}までに報告された治療期間中^{*6}に36例中2例 (5.6%) に白内障が報告されました。2例はいずれも成人で、日本人小児において白内障の発現はみられませんでした。

治療の流れ

慢性特発性血小板減少性紫斑病の治療にあたって

再生不良性貧血の治療にあたって

主な副作用とその対策

Q & A

別添

※1 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (E1202試験) では、ATG/CsAが必要とされる未治療再生不良性貧血患者 (中等症以上) を対象とし、ウサギATG/CsA治療開始を1日目として、15日目 (±3日) に本剤の投与を開始した (最大32日まで本剤投与延期可能)。
※2 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (E1201試験) では、既存治療で効果不十分 (ATGに治療抵抗性若しくは再発又はATG治療が受けられない) な再生不良性貧血患者 (中等症以上) を対象とした。
※3 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)
※4 国際共同第Ⅱ相臨床試験 (G2201試験) では、免疫抑制療法で未治療の6歳以上の東アジア人重症再生不良性貧血患者を対象とし、治療開始日より本剤、ウサギATG及びCsAを併用投与した。
※5 すべての被験者が26週時点の評価を完了又は26週時点より前に中止した後にデータカットオフ
※6 試験治療の投与開始日から本剤最終投与日の30日後まで

ATG: 抗胸腺細胞免疫グロブリン、CsA: シクロスポリン

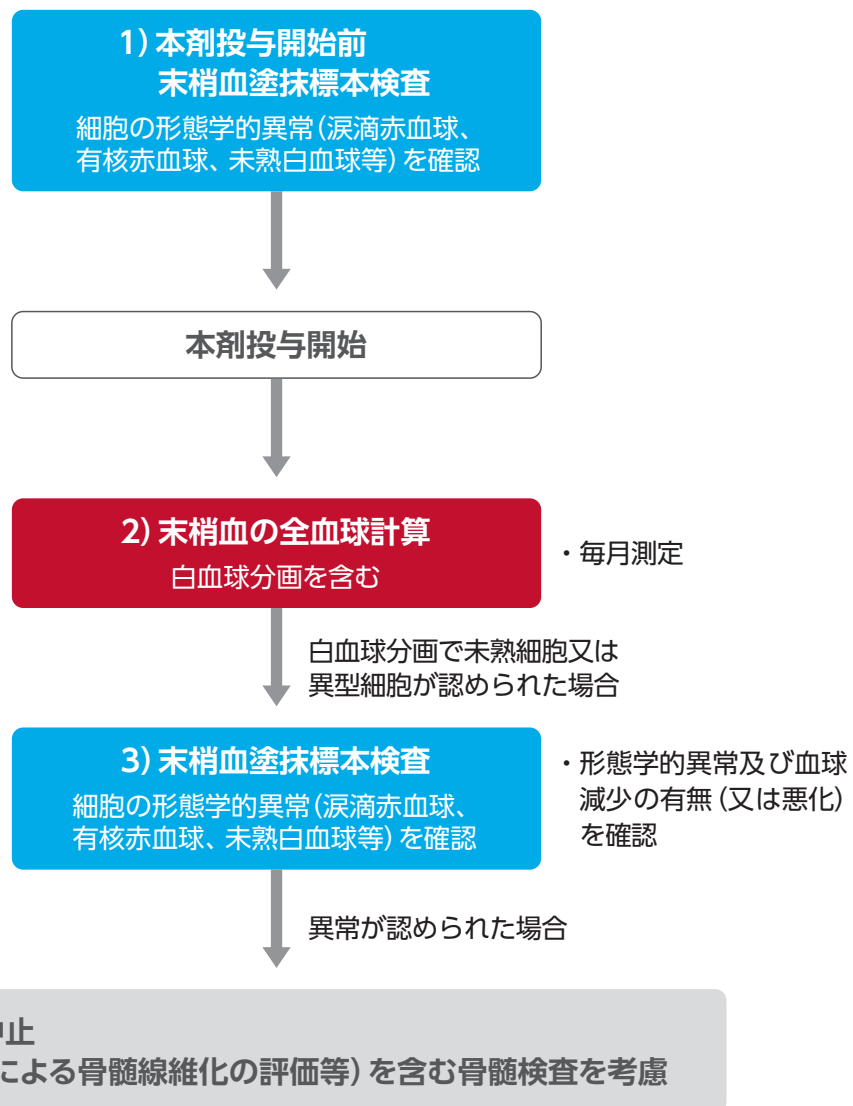
3.5 骨髄線維化

< 特徴 >

- ・トロンボポエチン受容体作動薬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あります。
- ・国内外の臨床試験では、骨髄線維症及び骨髄機能不全に至った患者は認められていませんが、市販後において、本剤投与後に骨髄線維化又は骨髄線維症を認めた患者が報告されています。

< 投与にあたって >

- 1) 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（涙滴赤血球、有核赤血球、未熟白血球等）を確認してください。
- 2) 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てください。
- 3) 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、形態学的異常の発現を確認し、血球減少の有無（又は悪化）も確認してください。
- 4) これらの異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、骨髄生検（染色による骨髄線維化の評価等）の実施を考慮してください。



3 主な副作用とその対策

● 発現状況

■ 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骨髓線維化の発現状況 (成人)

① 末梢血塗抹標本検査の結果 (未熟又は異型細胞出現状況)

国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (TRA108109試験) (レボレード群8例、プラセボ群6例)、国内長期継続投与試験 [TRA111433試験 (参考試験)] (レボレード群9例) で末梢血塗抹標本検査を実施しましたが、臨床的に問題となる未熟又は異型細胞は認められませんでした。

海外臨床試験での出現状況は下表の通りで、臨床的に問題となる未熟又は異型細胞が認められました。

海外臨床試験における出現状況

		海外第Ⅲ相臨床試験 (RAISE試験) (n=196)		<参考試験> 海外第Ⅲ相臨床試験 ：長期投与試験 (EXTEND試験) (n=207)	<参考試験> 海外第Ⅱ相臨床試験 (REPEAT試験) (n=66)
		プラセボ群 (n)	レボレード群 (n)	レボレード群 (n)	レボレード群 (n)
白血球分画検査実施数	例数	61	135	207	66
	回数	4,390		3,671	1,561
末梢血塗抹標本検査実施数	例数	13	26	7	6
	回数	14	35	8	40
未熟又は異型細胞	なし	10	19	2	0
	あり	3	7	5	6
臨床的に問題となる未熟又は異型細胞*		0	2	1	3

* 有核赤血球2例、末梢血の芽球4例

② 骨髓検査の結果

国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (TRA108109試験)

骨髓検査は実施しませんでした。

国内長期継続投与試験 [TRA111433試験 (参考試験)]

- 7例で実施され、そのうち3例では投与期間が2年を超えたため骨髓生検を2回実施しました。
- 投与後1年目から投与後2年目の診断所見は、3例とも正常でした。

海外第Ⅲ相臨床試験 (RAISE試験)

- 試験組入れ時に61例で骨髓生検が実施され、12例でレチクリン染色が行われ、その半数以上でレチクリン線維が確認されました。
- 末梢血塗抹標本検査の異常が認められましたが、骨髓生検の実施が必要と判断された患者はいませんでした。
- 治験実施医療機関の診療基準に従い、投与期間中にレボレード群2例で骨髓生検が実施されましたが、血液学的に問題となる骨髓の変化は認められませんでした。

< 参考試験 > 海外第Ⅲ相臨床試験：長期投与試験 (EXTEND試験)

- 試験期間中に46例で骨髓生検が実施され、44例についてレチクリン線維化を評価しました。44例中、投与開始前に骨髓検査を実施していた7例のうち3例でレチクリン線維の増加が認められました。末梢血塗抹標本検査の異常が認められましたが、骨髓生検の実施が必要と判断された患者はいませんでした。

< 参考試験 > 海外第Ⅱ相臨床試験 (REPEAT試験)

- 投与開始前に3例で骨髓生検が実施されました。3例中2例では、骨髓検査報告書にレチクリン線維又は骨髓線維症に関する記載はなく、1例ではレチクリン線維の局所的な軽度増加が確認されました。末梢血塗抹標本検査の異常が認められましたが、骨髓生検の実施が必要と判断された患者はいませんでした。

■再生不良性貧血患者を対象とした臨床試験における骨髓線維化の発現状況

- 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (E1202 試験^{*1}) において、9/10 例がスクリーニング時の骨髓検体の評価が可能であり、ECS グレード^{*2}は MF-0 が 6 例、MF-1 が 3 例でした。グレード悪化は以下の 3 例にみられましたが、有害事象と判断されませんでした。

グレードの変化	レポレード (n=10)
グレード悪化	3 例
Bauermeister Scale ^{*3} : グレード0から1に悪化	1 例 ^{*4}
Bauermeister Scale: グレード0から1に悪化	1 例 ^{*5}
ECS グレード: MF-0からMF-1に悪化 Bauermeister Scale: グレード0から2に悪化	1 例 ^{*6}

- 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (E1201 試験^{*7}) において、18/21 例がスクリーニング時の骨髓検体の評価が可能であり、ECS グレードは MF-0 が 16 例、MF-1 が 2 例でした。グレード悪化は以下の 3 例にみられましたが、有害事象と判断されませんでした。

グレードの変化	レポレード (n=21)
グレード悪化	3 例
ECS グレード: MF-0からMF-1に悪化	1 例
ECS グレード: MF-0からMF-2に悪化 Bauermeister Scale: グレード0から4に悪化	1 例
Bauermeister Scale: グレード0から1に悪化	1 例

- 国際共同第Ⅱ相臨床試験 (G2201 試験^{*8}) において、骨髓線維化はみられませんでした。

※ 1 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (E1202 試験) では、ATG/CsA が必要とされる未治療再生不良性貧血患者 (中等症以上) を対象とし、ウサギ ATG/CsA 治療開始を 1 日目として、15 日目 (±3 日) に本剤の投与を開始した (最大 32 日まで本剤投与延期可能)。

※ 2 ECS: 病理学的所見による予後予測のリスク分類法。MF-0～3 の 4 段階で骨髓線維化を評価。

MF-0: 正常骨髓相当。細網線維の交差像を認めない。

MF-1: 細網線維の交差像、緩やかなネットワークが血管周囲にみられる。

MF-2: 細網線維の交差像がびまん性に高密度で認められ、局所的に膠原線維束や骨硬化所見がみられる。

MF-3: 細網線維の交差像がびまん性に高密度で認められ、太くて粗い膠原線維束や明瞭な骨硬化所見がみられる。

Thiele J et al.: Haematologica. 2005; 90 (8): 1128-1132.

※ 3 Bauermeister Scale: 骨髓細網線維のグレード分類。0～4 の 5 段階で評価。

0: 細網線維を認めない。

1: 散在性の細網線維と一部細網線維の集まりがみられる。

2: 標本のほとんどに細網線維の集まりがみられる。

3: 粗大な細網線維がみられるが、膠原線維が証明できない (トリクローム染色陰性)。

4: 粗大な細網線維がみられ、膠原線維が証明できる (トリクローム染色陽性)。

Bauermeister DE.: Am J Clin Pathol. 1971; 56 (1): 24-31.

※ 4 26 週時点。投与中止時の検査で ECS グレードが MF-0 から MF-1 に悪化した。Bauermeister Scale のグレードに変化は認められなかった。

※ 5 治療 52 週時点。ECS グレードは治療 52 週時点まで MF-0 であった。

※ 6 26 週時点。治療 52 週時点で ECS グレード MF-1 及び Bauermeister Scale グレード 1 であった。

※ 7 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (E1201 試験) では、既存治療で効果不十分 (ATG に治療抵抗性若しくは再発又は ATG 治療が受けられない) な再生不良性貧血患者 (中等症以上) を対象とした。

※ 8 国際共同第Ⅱ相臨床試験 (G2201 試験) では、免疫抑制療法で未治療の 6 歳以上の東アジア人重症再生不良性貧血患者を対象とし、治療開始日より本剤、ウサギ ATG 及び CsA を併用投与した。

参考

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

- 国内長期継続投与試験 [TRA111433 試験 (参考試験)] においては、投与期間が 1 年を超えた場合、事前に同意が得られた患者で骨髓生検を実施することとしました。なお、ベースライン時には実施しませんでした。
- 海外臨床試験 [RAISE 試験、EXTEND 試験 (参考試験) 等] では、以下の場合に骨髓検査を実施することとしました。
 - ・試験開始前: 前治療で血小板数が 100,000/ μ L 以上に増加したが、その後に無効となった患者
 - ・試験期間中: 末梢血塗抹標本検査で、未熟又は異型細胞が認められた場合
 - ・規制当局からの要請により、EXTEND 試験 (参考試験) では投与 12 ヶ月後に実施した。

再生不良性貧血患者を対象とした臨床試験

- 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (E1201 試験及び E1202 試験) では、骨髓生検を実施し、骨髓線維化の評価を行いました。骨髓線維化の評価には、ECS 及び Bauermeister Scale を用いました。評価時期は、ベースライン時及び 26 週時 (もしくは早期中止時)、52 週時、以降は 1 年に 1 回検査を実施しました。

ECS: European Consensus Scale, ATG: 抗胸腺細胞免疫グロブリン、CsA: シクロスポリン

3 主な副作用とその対策

3.6 その他の注意事項

3.6.1 血液悪性腫瘍及び染色体異常

< 特徴 >

- ・トロンボポエチン受容体作動薬には、既存の骨髄異形成症候群等の血液悪性腫瘍を進行させる可能性があります。
- ・国内外の再生不良性貧血患者を対象とした臨床試験において、本剤が染色体異常の出現やMDS又はAMLへの進展を誘発するエビデンスはないものの、本剤投与後にモノソミー7を含む染色体異常が認められた例やMDS及びAMLへ移行した例が報告されています。

< 投与にあたって >

- ・本剤投与中は血液悪性腫瘍の発現に注意してください。
- ・再生不良性貧血患者への本剤の投与中の注意
 - －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してください。
 - －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してください。
 - －なお、国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(E1202試験及びE1201試験)では、投与開始から3ヵ月、それ以降は6ヵ月毎に骨髄染色体検査を実施しました。

⇒p.45「別添3. 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(E1202試験及びE1201試験)における主な検査スケジュール」の項参照

● 発現状況

■ 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血液悪性腫瘍の発現状況(成人)

- 国内外臨床試験において本剤と関連性のある血液悪性腫瘍の発現は認められていません(ITP承認時)。
- 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした海外臨床試験5試験*[RAISE試験及びEXTEND試験(参考試験)を含む]において、有害事象として報告された悪性腫瘍は、レボレード群1.2%(5/422例)、プラセボ群1.4%(1/71例)でした。このうち、血液悪性腫瘍は、RAISE試験のプラセボ群で1例(AML)及びEXTEND試験で1例(DLBCL)**に認められました。

* RAISE試験及び4つの参考試験[EXTEND試験、海外第Ⅱ相臨床試験(TRA100773A試験)、海外第Ⅲ相臨床試験(TRA100773B試験)、海外第Ⅱ相臨床試験(REPEAT試験)]

** 中間報告のデータカットオフ(2008年1月)後、重篤な有害事象のデータカットオフ(2008年8月)までに報告された。

■再生不良性貧血患者を対象とした臨床試験における血液悪性腫瘍の発現状況

- 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (E1202試験^{*1}及びE1201試験^{*2}) において、データカットオフ (投与52週時点) までにMDSを含む血液悪性腫瘍への移行は認められていません。
- 海外臨床試験154試験 (参考試験) において、本剤投与後、43例中以下の3例でMDSが認められました。

MDSが認められた症例における染色体異常	発現時期	レボレード (n=43)
MDS		3例
モノソミー7 (20細胞中4細胞に検出)	投与84日	1例 ^{*3}
モノソミー7等 [46 XY +1, der (1;7) (q10;p10)] (20細胞中4細胞に検出)	投与84日	1例 ^{*4}
13番染色体欠失 (20細胞中19細胞に検出)	投与419日	1例 ^{*5}

※1 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (E1202試験) では、ATG/CsAが必要とされる未治療再生不良性貧血患者 (中等症以上) を対象とし、ウサギATG/CsA治療開始を1日目として、15日目 (±3日) に本剤の投与を開始した (最大32日まで本剤投与延期可能)。

※2 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (E1201試験) では、既存治療で効果不十分 (ATGに治療抵抗性若しくは再発又はATG治療が受けられない) な再生不良性貧血患者 (中等症以上) を対象とした。

※3 ベースライン時に形態学的な異形成を認めた患者。本剤最終投与から6ヵ月以上経過した後にMDS/AMLのため死亡した。

※4 異形成及び末梢血血球数の悪化は認めなかった。骨髄移植が施行された。

※5 血液学的反応が13ヵ月間認められた患者。骨髄移植が施行された。

3 主な副作用とその対策

■再生不良性貧血患者を対象とした臨床試験における染色体異常の発現状況

- 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (E1202 試験^{*1}) において、本剤の投与開始後、以下の染色体異常が検出されましたが、有害事象として報告されませんでした。

染色体異常	発現時期	レポレード (n=10)
染色体異常		1 例
46,XX,del(6) (q?) [2]/ 46,XX [18]	治療 26 週以降	1 例 ^{*2}

- 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (E1201 試験^{*3}) において、本剤の投与開始後、以下の染色体異常が検出され、うち 1 例が有害事象として報告されました。なお、予後不良である 7 番染色体異常は検出されませんでした。

染色体異常	発現時期	レポレード (n=21)
染色体異常		3 例
トリソミー 8 (20 細胞中 3 細胞に検出)	投与終了 6 ヶ月後	1 例 ^{*4}
Y 染色体の部分欠失 (20 細胞中 3 細胞に検出)	投与 13 週時	1 例 ^{*5}
46XY,inv(10) (p13q24) (20 細胞中 2 細胞に検出)	投与 13 週時	1 例 ^{*6}

- 海外臨床試験 3 試験 (参考試験) において、本剤投与後に 6～19% の患者に新たな染色体異常が検出されました。
- 海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験 150 試験¹⁾ において、本剤併用群における 2 年時点の染色体異常の発現頻度は 7.7% であり、非併用群の 7.9% と同程度でした。
- 国際共同第Ⅱ相臨床試験 (G2201 試験^{*7}) において、データカットオフ時点までに骨髄穿刺及び骨髄生検で染色体異常の所見が 5 名で検出されました。そのうち 1 名では有害事象 (細胞遺伝学的異常、Grade 1) として報告されましたが、その後の検査では異常所見は認められませんでした。そのほかの 4 名では有害事象と判断されませんでした。

*1 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (E1202 試験) では、ATG/CsA が必要とされる未治療再生不良性貧血患者 (中等症以上) を対象とし、ウサギ ATG/CsA 治療開始を 1 日目として、15 日目 (±3 日) に本剤の投与を開始した (最大 32 日まで本剤投与延期可能)。

*2 異形成や芽球増加を伴わず、有害事象と判断されなかった。

*3 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (E1201 試験) では、既存治療で効果不十分 (ATG に治療抵抗性若しくは再発又は ATG 治療が受けられない) な再生不良性貧血患者 (中等症以上) を対象とした。

*4 投与 13 週時点で血球改善が認められず投与中止。追跡期間 26 週時の染色体検査でトリソミー 8 が検出され重篤な有害事象として報告された。

*5 投与前に比べ明らかな形態学的な変化を認めず、有害事象と判断されなかった。

*6 染色体異常発現後も本剤の投与を継続したが、その後の検査で同様の異常は確認されなかった。有害事象として報告されなかった。

*7 国際共同第Ⅱ相臨床試験 (G2201 試験) では、免疫抑制療法で未治療の 6 歳以上の東アジア人重症再生不良性貧血患者を対象とし、治療開始日より本剤、ウサギ ATG 及び CsA を併用投与した。

1) Townsley DM et al.: N Engl J Med. 2017; 376(16): 1540-1550.

参考

再生不良性貧血における染色体異常について

- 典型的な再生不良性貧血であっても全体の 4～11% に染色体異常が認められます。
- 頻度の高い染色体異常はトリソミー 8、モノソミー 7、13 番染色体長腕欠失、6 番染色体の異常等が挙げられます。

再生不良性貧血診療の参照ガイド 令和 4 年度改訂版 (令和 5 年 3 月改訂)

再生不良性貧血を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験時の染色体検査法

- 7 番染色体異常は蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション (FISH) 法、それ以外は G バンド分染法を実施した。

4 国内使用成績調査

本剤は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、慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象に本剤投与例に対し全例調査を実施することが承認条件として付されました。2010年12月から慢性特発性血小板減少性紫斑病の本剤投与全症例を対象とした、最長2年間の使用成績調査を実施し、2017年2月20日付にて本剤の承認条件を解除する旨の通知を受領しました。また、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・効果に対する本剤の再審査結果通知書を受領し、再審査が終了しました。

また、抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療、又は既存治療で効果不十分な成人再生不良性貧血患者を対象に使用実態下で本剤を長期投与した際の安全性及び有効性を検討する特定使用成績調査(観察期間：1年間)は終了し、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の安全性及び有効性を検討する特定使用成績調査(観察期間：1年間)を実施中です。

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の最終集計結果(再審査終了)ならびに再生不良性貧血患者を対象とした特定使用成績調査の最終集計結果(再審査結果通知書受領前)は、ノバルティス ファーマ医療関係者向けサイトに掲載しています。

治療の流れ

慢性特発性血小板減少性紫斑病の治療にあたって

再生不良性貧血の治療にあたって

主な副作用とその対策

Q & A

別添

Q1

化学療法により誘発された血小板減少及び骨髓異形成症候群を含む他の血小板減少症の患者にレボレードを投与してもよいですか？

A1

国内で承認された本剤の効能又は効果は、慢性特発性血小板減少性紫斑病及び再生不良性貧血であり、慢性特発性血小板減少性紫斑病及び再生不良性貧血以外の血小板減少症に対する臨床的な有効性・安全性は確立していません。

Q2

他の慢性特発性血小板減少性紫斑病治療薬又は再生不良性貧血治療薬を投与している患者にレボレードを併用してもよいですか？

A2

< 慢性特発性血小板減少性紫斑病の場合 >

他の慢性特発性血小板減少性紫斑病治療薬が投与されている患者に本剤を使用することは可能です。慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした国内外の臨床試験においては、主に副腎皮質ステロイドに本剤の併用が行われていました。

< 再生不良性貧血の場合 >

成人患者において、他の再生不良性貧血治療薬で効果不十分な場合には、本剤を併用投与することは可能です。既存治療で効果不十分^{*1}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^{*2})では、蛋白同化ステロイド、CsAと本剤の併用が行われていました。なお、小児患者においては、既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした臨床試験は行われていません。

*1 ATGに治療抵抗性若しくは再発又はATG治療が受けられない。

*2 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(E1201試験)では、既存治療で効果不十分(ATGに治療抵抗性若しくは再発又はATG治療が受けられない)な再生不良性貧血患者(中等症以上)を対象とした。

Q3

長期投与によりレボレードの効果の減弱はみられますか？

A3

< 慢性特発性血小板減少性紫斑病(成人)の場合 >

国内長期継続投与試験[TRA111433試験(参考試験)]、海外第Ⅲ相臨床試験[EXTEND試験(参考試験)]において、効果の減弱はみられていません。なお、成人の慢性特発性血小板減少性紫斑病に関する再審査は完了しています[レボレード使用成績調査の最終集計結果(再審査終了)]。

< 再生不良性貧血の場合 >

国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(E1202試験^{*1}及びE1201試験^{*2})では、本剤による血液学的反応には持続性が認められており、本剤の投与を継続した患者において、52週までに効果が大きく低下する傾向は認められていません。しかし、今後更なる検討が必要です。

*1 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(E1202試験)では、ATG/CsAが必要とされる未治療再生不良性貧血患者(中等症以上)を対象とし、ウサギATG/CsA治療開始を1日目として、15日目(±3日)に本剤の投与を開始した(最大32日まで本剤投与延期可能)。

*2 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(E1201試験)では、既存治療で効果不十分(ATGに治療抵抗性若しくは再発又はATG治療が受けられない)な再生不良性貧血患者(中等症以上)を対象とした。

国際共同第Ⅱ相臨床試験(G2201試験^{*3})では、本剤による血液学的反応には持続性が認められており、本剤の投与を継続した患者において、52週までに効果が大きく低下する傾向は認められていません。しかし、今後更なる検討が必要です。

*3 国際共同第Ⅱ相臨床試験(G2201試験)では、免疫抑制療法で未治療の6歳以上の東アジア人重症再生不良性貧血患者を対象とし、治療開始日より本剤、ウサギATG及びCsAを併用投与した。

Q4 レボレードを飲み忘れた場合の対応は？**A4**

服用予定時刻に飲み忘れてしまった場合は、その日は飲み忘れた分を服用しないでください。翌日は決められた錠数のみを服用し、決して2回分を服用しないように指導してください。

Q5 レボレードを減量・中止する場合の注意事項はありますか？**A5**

減量する際は、慢性特発性血小板減少性紫斑病の患者では通常12.5mg/日、再生不良性貧血の患者では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）ずつ減量してください。

なお、慢性特発性血小板減少性紫斑病の患者では、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、出血のリスクが増加することがあります。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てください。

Q6 食事に含まれる多価陽イオンの摂取はレボレード服用の前後何時間は避けるべきでしょうか？**A6**

食事に含まれる多価陽イオン（鉄、カルシウム、アルミニウム、マグネシウム、セレン、亜鉛等）量の判断は困難なため、食事の前後2時間を避けて空腹時に本剤を服用するよう指示してください。なお、多価陽イオンを多く含有することがよく知られている乳製品やミネラルサプリメントの摂取については、本剤服用前4時間及び服用後2時間を避けるよう指示してください。

Q7 レボレードは、CYPに関連する相互作用はありますか？**A7**

健康成人に本剤を反復経口投与した試験の結果では、本剤はCYP1A2（カフェイン）、CYP2C9（フルルビプロフェン）、CYP2C19（オメプラゾール）又はCYP3A4（ミダゾラム）の基質薬剤の代謝を阻害又は誘導しませんでした。一方、*in vitro*試験の結果では、最大100 μ Mの濃度でCYP2C8（パクリタキセル）及びCYP2C9（ジクロフェナク）の活性を阻害しました。

Q8 レボレードはロスバスタチン以外のOATP1B1又はBCRPを基質とする薬剤との併用にも注意が必要ですか？**A8**

OATP1B1又はBCRPを基質とする薬剤と併用する場合には、患者の状態を慎重に観察してください。本剤はOATP1B1及びBCRPを阻害する可能性があります。

なお、国内臨床試験では、本剤とロスバスタチン等のHMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン系薬剤）^{*}を併用する場合、スタチン系薬剤を50%減量する等、注意深く観察することを推奨していました。

^{*}ロスバスタチン、プラバスタチン、アトルバスタチン、シンバスタチン、ピタバスタチン、フルバスタチン等

Q9

未治療の慢性特発性血小板減少性紫斑病患者にレボレードを投与してもよいですか？

A9

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本剤の使用を検討してください。

具体的には、成人の慢性特発性血小板減少性紫斑病の治療として、ピロリ菌陰性、もしくは除菌療法が無効（ピロリ菌陽性例）であり、かつ副腎皮質ステロイド治療にて治療目標を達成できない、長期間大量の副腎皮質ホルモン投与が必要、もしくは合併症等のために薬剤の忍容性に問題がある場合に、個々の患者の状況・状態を把握し、患者自身の希望を勘案した上で本剤を使用してください。また、副腎皮質ステロイドの減量により血小板数の減少が再燃する等、効果の維持が認められない場合、個々の患者の状況・状態を把握し、患者自身の希望を勘案した上で本剤の使用を検討してください。¹⁾

1歳以上の小児の慢性特発性血小板減少性紫斑病の治療では、副腎皮質ステロイド治療又は免疫グロブリン静脈注射治療に反応不良であり、粘膜出血のある、又は健康に関連した生活の質（HRQoL）の低下が認められる場合に、本剤を使用してください。治療を選択する際には、患者の生活様式、生活の質や医療機関への通いやすさなどを考慮し、患者及び保護者と十分に相談した上で、本剤の使用を検討してください。²⁾

1) 柏木浩和ほか：成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド2019改訂版：臨床血液. 2019; 60(8): 877-896. を参考に作成

2) 石黒精ほか：日本小児血液・がん学会2022年小児免疫性血小板減少症診療ガイドライン：日本小児血液・がん学会雑誌 2022; 59(1): 50-57. を参考に作成

Q10

再生不良性貧血患者にレボレードを単剤投与してもよいですか？

A10

既存治療で効果不十分^{*}な患者に対して、本剤を単独で投与することは可能です。投与にあたっては、本剤25mgを1日1回で投与開始することを推奨しています。

^{*} ATGに治療抵抗性若しくは再発又はATG治療が受けられない

Q11

未治療の再生不良性貧血患者において、レボレードとCsAの2剤で治療を開始してよいですか？

A11

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^{*1)}）及び国際共同第Ⅱ相臨床試験（G2201試験^{*2)}）は、ATG及びCsAに本剤を併用投与した試験であり、未治療の再生不良性貧血患者に対して、本剤とCsAの2剤で治療を開始した際の有効性及び安全性は確立していません。

^{*1} 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（E1202試験）では、ATG/CsAが必要とされる未治療再生不良性貧血患者（中等症以上）を対象とし、ウサギATG/CsA治療開始を1日目として、15日目（±3日）に本剤の投与を開始した（最大32日まで本剤投与延期可能）。

^{*2} 国際共同第Ⅱ相臨床試験（G2201試験）では、免疫抑制療法で未治療の6歳以上の東アジア人重症再生不良性貧血患者を対象とし、治療開始日より本剤、ウサギATG及びCsAを併用投与した。

Q12

軽症の再生不良性貧血患者に対し、レボレードを投与してよいですか？

A12

国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（E1202試験^{*1)}）及びE1201試験^{*2)}）は、中等症以上の再生不良性貧血患者、国際共同第Ⅱ相臨床試験（G2201試験^{*3)}）は重症以上の再生不良性貧血患者を対象とした試験であり、軽症の再生不良性貧血患者に対する投与経験はありません。

^{*1} 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（E1202試験）では、ATG/CsAが必要とされる未治療再生不良性貧血患者（中等症以上）を対象とし、ウサギATG/CsA治療開始を1日目として、15日目（±3日）に本剤の投与を開始した（最大32日まで本剤投与延期可能）。

^{*2} 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（E1201試験）では、既存治療で効果不十分（ATGに治療抵抗性若しくは再発又はATG治療が受けられない）な再生不良性貧血患者（中等症以上）を対象とした。

^{*3} 国際共同第Ⅱ相臨床試験（G2201試験）では、免疫抑制療法で未治療の6歳以上の東アジア人重症再生不良性貧血患者を対象とし、治療開始日より本剤、ウサギATG及びCsAを併用投与した。

別添1. 各臨床試験の主な選択基準、除外基準

●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(成人)

	国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (TRA108109試験)	海外第Ⅲ相臨床試験 (RAISE試験)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 慢性ITPと診断された患者、かつ血小板数が30,000/μL未満の患者 全血球計算値がすべて正常の患者。ただし、ヘモグロビン及び好中球数については、下記の条件を満たす患者 <ol style="list-style-type: none"> ヘモグロビン：数値が正常以下でも、その原因が出血によることが明らかな場合は参加可能とする。ただし、その際は男性10g/dL以上、女性9g/dL以上とする 好中球数\geq1,500/μL ($1.5 \times 10^9/L$)。クレアチニン、ALT、AST、総ビリルビン及びALPが、施設基準値上限の1.2倍を超えない患者 	
	<ul style="list-style-type: none"> 治療抵抗性の患者で、少なくとも1つの治療法(ピロリ菌の除菌療法、ステロイド、脾臓摘出、ダナゾール*又は免疫抑制剤)に対して血小板数が30,000/μL以上にならなかった患者(ただしH. pylori菌の除菌療法を実施していた場合は、3ヵ月以上前の実施であり、明らかな効果が認められていない患者) 脾臓摘出、リツキシマブ及びシクロホスファミド*による治療に関しては、-4週時に治療が完了している患者で、明らかな効果が認められていない患者 副腎皮質ステロイド及びアザチオプリン*については、少なくとも4週間前から用法・用量の変更がない患者 シクロスポリンA*、ミコフェノール酸モフェチル*又はダナゾールの併用については、少なくとも3ヵ月前から用法・用量の変更がない患者 アルブミンが施設基準値の正常範囲の80~120%以内である患者 	<ul style="list-style-type: none"> 1つ以上のITP療法(ステロイド、免疫グロブリン、アザチオプリン、ダナゾール、シクロホスファミド、リツキシマブ)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ヵ月間以上服用している患者 プロトロンビン時間(PT/INR)、aPTTが正常範囲内(80~120%) アルブミンが施設基準値の正常下限より10%以上、下回らない
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 慢性ITP以外の重度の身体症状を有する患者 HIV、B型及びC型肝炎に罹患している患者及び既往のある患者 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 抗血小板薬(チクロピジン、クロピドグレル、アスピリン等)、抗凝固薬又は非ステロイド抗炎症薬を服用し、かつ治療薬服薬中に必要とする患者 血栓塞栓事象の危険因子が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 	
	<ul style="list-style-type: none"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> 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

(下線はTRA108109試験のみ、波線はRAISE試験のみ)

※ 本邦適応外

治療の流れ

慢性特発性血小板減少性紫斑病の治療にあたって

再生不良性貧血の治療にあたって

主な副作用とその対策

Q & A

別添

別添1. 各臨床試験の主な選択基準、除外基準

● 再生不良性貧血患者を対象とした臨床試験(成人)

	国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (E1202試験 ^{*1})	国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (E1201試験 ^{*2})
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 中等症以上のAA^{*3}と診断され、かつ血小板数30,000/μL未満の患者 ALT、ASTが中央測定施設基準値上限の3倍以下 クレアチニン、総ビリルビン、ALPが中央測定施設基準値上限の1.5倍未満 (ジルベール症候群の場合、総ビリルビンは中央測定施設基準値上限の2.5倍未満とする) ECOG Performance Statusが0又は1 QTcF<450msec、又は脚ブロックの患者の場合はQTcF<480msec 	<ul style="list-style-type: none"> ATGに治療抵抗性若しくは再発又はATG治療が受けられない患者^{*4}
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> HLA一致同種ドナーがいる患者^{*5} 先天性AA(ファンコニー貧血、先天性角化不全症等)の患者 発作性夜間ヘモグロビン尿症(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バンド分染法で検出) 血栓塞栓症の既往歴又は現病歴がある患者、又は抗凝固薬を使用している患者(抗リン脂質抗体症候群の患者を含む) 悪性腫瘍の既往歴又は現病歴のある患者 HBs抗原、HCV抗体、HIV抗体のいずれかが陽性の患者 肝硬変の患者又は肝硬変の既往歴のある患者 コントロール不能な重度(治療抵抗性)の感染症を合併している患者 心疾患を有する患者 本剤、ロミプロスチム又は他のトロンボポエチン受容体作動薬による治療歴を有する患者 	<ul style="list-style-type: none"> 過去12ヵ月以内にATG治療を受けた患者^{*8}

(波線はE1202試験のみ、下線はE1201試験のみ)

※1 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(E1202試験)では、ATG/CsAが必要とされる未治療再生不良性貧血患者(中等症以上)を対象とし、ウサギATG/CsA治療開始を1日目として、15日目(±3日)に本剤の投与を開始した(最大32日まで本剤投与延期可能)。

※2 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(E1201試験)では、既存治療で効果不十分(ATGに治療抵抗性若しくは再発又はATG治療が受けられない)な再生不良性貧血患者(中等症以上)を対象とした。

※3 「特異性造血障害に関する調査研究班」による再生不良性貧血診療の参照ガイド 平成22年度改訂版【再生不良性貧血の重症度基準】に従う

Stage	重症度	基準
Stage I	軽症	下記以外
Stage II	中等症	以下の2項目以上を満たす 網赤血球60,000/ μ L未満 好中球1,000/ μ L未満 血小板50,000/ μ L未満
Stage III	やや重症	以下の2項目以上を満たし、定期的な赤血球輸血*を必要とする 網赤血球60,000/ μ L未満 好中球1,000/ μ L未満 血小板50,000/ μ L未満
Stage IV	重症	以下の2項目以上を満たす 網赤血球20,000/ μ L未満 好中球500/ μ L未満 血小板20,000/ μ L未満
Stage V	最重症	好中球200/ μ L未満に加えて、以下の1項目以上を満たす 網赤血球20,000/ μ L未満 血小板20,000/ μ L未満

*: 定期的な赤血球輸血とは毎月2単位以上の輸血が必要な時を指す

※4 ATG再投与が適切と判断される患者は組入れ可とした。

※5 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、造血幹細胞移植後に再発した患者は組入れ可とした(下線はE1201試験のみ)。

※6 本邦で承認されていたウマATG製剤は2008年に製造販売中止。

※7 本邦で承認されていたALG製剤は2016年に製造販売中止。

※8 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[治験責任(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。

AA: 再生不良性貧血、ATG: 抗胸腺細胞免疫グロブリン、CsA: シクロスポリン、ALG: 抗リンパ球グロブリン

●再生不良性貧血患者を対象とした臨床試験(6歳以上の小児及び成人)

国際共同第II相臨床試験 (G2201試験 ^{※1})	
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 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 <ul style="list-style-type: none"> 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 <ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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か月以内)、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 <ul style="list-style-type: none"> 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、先天性無巨核球形血小板減少症、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か月以内に血栓閉塞症の既往を有する、及び/又はAPS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。

※1 国際共同第II相臨床試験(G2201試験)では、免疫抑制療法で未治療の6歳以上の東アジア人重症再生不良性貧血患者を対象とし、治療開始日より本剤、ウサギATG及びCsAを併用投与した。

治療の流れ

慢性特発性血小板減少性紫斑病の治療にあたって

再生不良性貧血の治療にあたって

主な副作用とその対策

Q & A

別添

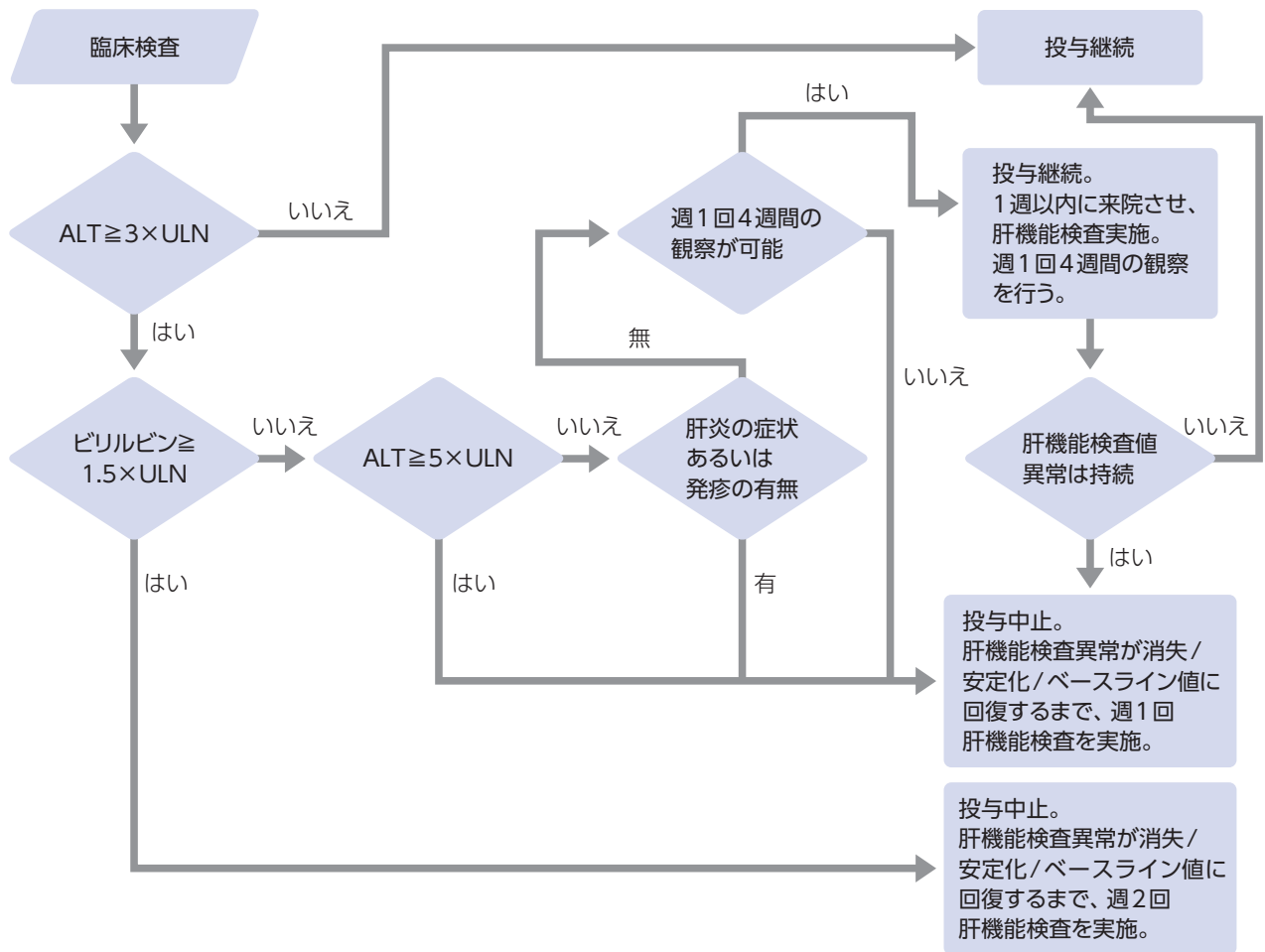
別添2. 各臨床試験の投与中止基準

●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(成人)

国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(TRA108109試験)における主な投与中止基準

- 肝機能検査値等に基づく中止基準に該当した場合(図1)
- 動脈/静脈血栓症状を発現した場合
- 二重盲検期に血小板数が400,000/ μ Lを超えた場合
- 非盲検期に投与量が50mgの患者で血小板数が50,000/ μ L未満の場合、投与量が12.5mgの患者で血小板数が200,000/ μ Lより多い場合

< 図1 肝機能検査値等に基づく中止基準のフローチャート >



海外第Ⅲ相臨床試験(RAISE試験)における主な投与中止基準

- 血栓塞栓症を発現した場合又は眼の変性症状を伴う場合
- QTc > 500msec 又は QT > 600msec
- 肝機能検査値が以下の基準に該当した場合
 - ・ ALT ≥ 3 × ULN 及びビリルビン ≥ 1.5 × ULN (直接ビリルビン > 35%)
 - ・ ALT ≥ 5 × ULN
 - ・ ALT ≥ 3 × ULN (肝炎又は発疹に関連すると考えられる症状の発現又は悪化を伴う場合)

治療の流れ

慢性特発性血小板減少性紫斑病の治療にあたって

再生不良性貧血の治療にあたって

主な副作用とその対策

Q & A

別添

●再生不良性貧血患者を対象とした臨床試験(成人)

国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(E1202試験 ^{*1})における 主な投与中止基準	国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(E1201試験 ^{*2})における 主な投与中止基準
<ul style="list-style-type: none"> 治療開始6ヵ月時点(26週)で無効と判断された場合 2度目のATG療法を行う場合 蛋白同化ステロイドの投与を開始する場合(Extensionパートを除く) CsAの投与を中止する場合(休薬は可能) 造血幹細胞移植を受ける場合 	<ul style="list-style-type: none"> 治療開始3ヵ月(13週)時点で無効^{*3}であった場合 治療開始6ヵ月(26週)時点で無効(効果判定基準に合致しなかった)であった場合

- 血栓塞栓症が発現した場合
- 新たに染色体異常又は形態異常が認められた場合^{*4}、骨髓線維症、MDS、AMLへの移行が認められた場合
- 肝機能検査値等に基づく中止基準に該当した場合

(下線はE1202試験のみ)

- ※1 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(E1202試験)では、ATG/CsAが必要とされる未治療再生不良性貧血患者(中等症以上)を対象とし、ウサギATG/CsA治療開始を1日目として、15日目(±3日)に本剤の投与を開始した(最大32日まで本剤投与延期可能)。
- ※2 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(E1201試験)では、既存治療で効果不十分(ATGに治療抵抗性若しくは再発又はATG治療が受けられない)な再生不良性貧血患者(中等症以上)を対象とした。
- ※3 効果判定基準に合致せず、また血球数(網赤血球、血小板、ヘモグロビン値、好中球数のいずれか)の改善傾向[試験責任(担当)医師判断に基づく]も認められない場合
- ※4 投与中止が適切と判断された場合

治療の流れ

慢性特発性血小板減少性紫斑病の治療にあたって

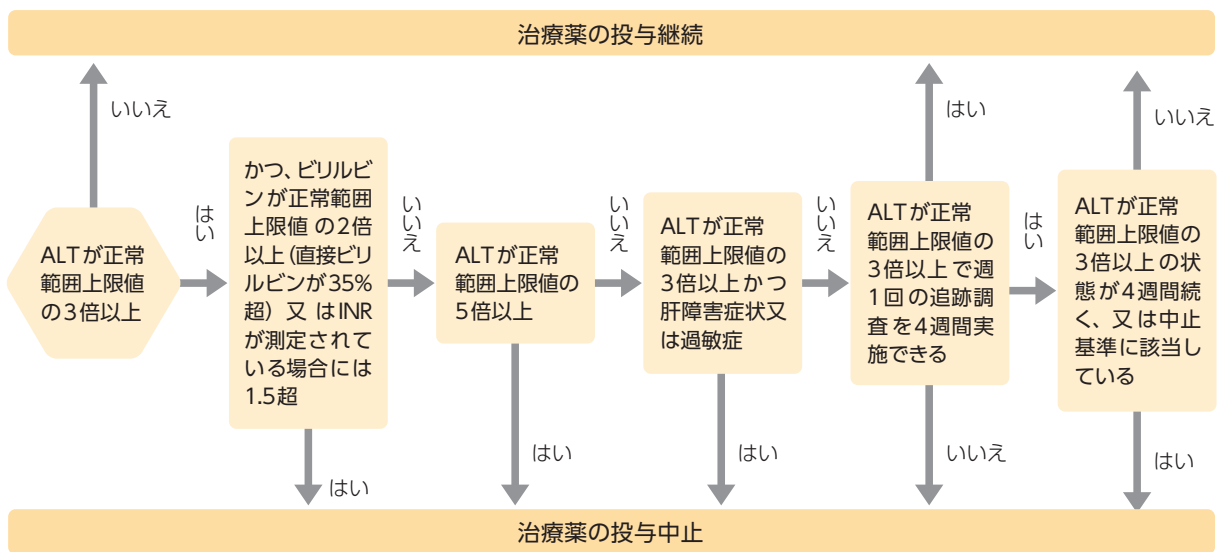
再生不良性貧血の治療にあたって

主な副作用とその対策

Q & A

別添

【肝機能検査値に基づく中止及び追跡調査基準のアルゴリズム】



- ECGが以下のいずれかの条件に該当する場合
 - ・QTcF > 500msec
 - ・QT > 600msec
 - ・QTcFのベースラインからの変化 > 60msec

脚ブロックの場合のベースライン	脚ブロックの場合の中止基準
< 450msec	> 500msec
450~480msec	≥ 530msec

別添2. 各臨床試験の投与中止基準

● 再生不良性貧血患者を対象とした臨床試験(6歳以上の小児及び成人)

国際共同第II相臨床試験(G2201試験^{*1})における 主な投与中止基準

- 治療開始6ヵ月時点(26週)で無効と判定された場合
- 再発が認められた場合
- 別の重症再生不良性貧血治療を開始した場合
- 血栓塞栓症が発現した場合
- 新たに染色体異常又は形態異常が認められた場合^{*2}、骨髄線維症、MDS、AMLへの移行が認められた場合
- 肝機能検査値等に基づく中止基準に該当した場合

*1 国際共同第II相臨床試験(G2201試験)では、免疫抑制療法で未治療の6歳以上の東アジア人重症再生不良性貧血患者を対象とし、治療開始日より本剤、ウサギATG及びCsAを併用投与した。

*2 投与中止が適切と判断された場合

【肝機能検査値異常ならびにQTcF延長に基づく休薬・減量・中止基準】

肝機能検査値異常			
AST又はALT上昇のみ	>ULN~3×ULN	投与継続	
	>3~5×ULN	投与継続 異常が認められてから48~72時間以内に肝機能検査を再施行。再検査で検査値異常が確認された場合は、3.0×ULN以下に回復するまで、毎週又は医師の指示に従い肝機能をモニタリング。 以下のいずれかが認められる場合は投与中止 肝障害の臨床症状又は肝不全の所見あり 4週間以上持続する場合	
	>5~10×ULN	休薬 異常が認められてから48~72時間以内に肝機能検査を再施行。再検査で検査値異常が確認された場合は、3.0×ULN以下に回復するまで、毎週又は医師の指示に従い肝機能をモニタリング ↓ ○14日以内に回復：同用量で投与再開 ↓ 同用量で毒性再発→1段階減量して投与 ○15日以上28日以内に回復：1段階減量して投与再開 ○28日以内に回復しない場合：投与中止	
	>10~20×ULN	休薬 異常が認められてから48~72時間以内に肝機能検査を再施行。3.0×ULN以下に回復するまで、毎週又は医師の指示に従い肝機能をモニタリング ↓ ○28日以内に回復：1段階減量して投与再開 ○28日以内に回復しない場合：投与中止	
	>20×ULN	投与中止	
AST又はALT上昇かつ直接ビリルビン(D-Bil)上昇	ベースラインのAST、ALT及びD-Bilは正常	AST又はALT:>3×ULN かつ D-Bil:>2×ULN(胆汁うっ滞の所見なし)	投与中止
	ベースラインのAST又はALT又はD-Bilが高値	AST又はALT:>3×ベースライン又は>5×ULN かつ D-Bil:>2×ベースライン及び>2×ULN	投与中止
QTcF延長			
心電図の自動診断で>500msecの延長(又はベースライン値からの延長が>60msec)		他の原因(電解質、併用薬等)が特定されず、自他覚症状がある場合のみ休薬	
施設での心電図確認で>500msecの延長が確定		休薬 電解質を補正、原因となる併用薬を中止、QT間隔延長の原因となる可能性のある臨床状態を特定し対処 ↓ ○480msec未満に回復、又は他の原因が特定され自他覚症状がない場合：減量して投与再開 ○減量後に>500msecの延長が再発した場合：投与中止	

治療の流れ

慢性特発性血小板減少性紫斑病の治療にあたって

再生不良性貧血の治療にあたって

主な副作用とその対策

Q & A

別添

別添3. 各臨床試験の主な検査スケジュール

●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(成人)

国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(TRA108109試験)における主な検査スケジュール

TRA108109試験	投与前	二重盲検期/非盲検期 ^{*1}						追跡期間 (投与終了後から26週)	
		1日目	1~7週 毎週	7週以降		14週	26週又は 早期中止時	27~30週 1週毎	52週 ^{*3}
				血小板が安定 するまで ^{*2} :1週毎	血小板が安定 している時 ^{*2} :4週毎				
血液学的検査 ¹⁾	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液生化学検査 ²⁾	○	○	○	○	○	○	○	○	○
aPTT、PT/INR	○ ^{*4}	○ ^{*4}	△ ^{*5}			○	○		
網状赤血球数	○ ^{*4}	○ ^{*4}							
眼科検査 ³⁾	○ ^{*4}	○ ^{*4}	△ ^{*5}				○		○

※1 プラセボ群は非盲検期7週(本剤投与開始時)を1日目として示す

※2 血小板安定の定義: 血小板数50,000/ μ L以上200,000/ μ L以下の範囲であり、前回の血小板数と比較して変動範囲25%以内

※3 無効例のみ実施(有効例は追跡期間5週以降TRA111433試験へ移行)

※4 aPTT、PT/INR、網状赤血球数、眼科検査は、-4週時から1日目の間に実施する(プラセボ群は除く)

※5 6週のみ(プラセボ群は除く)

1) 血小板数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、赤血球数、白血球数、好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球、平均赤血球容積、平均血色素量、平均血色素濃度、網状赤血球数、平均血小板容積

2) BUN、尿酸、血清クレアチニン、血糖値、ナトリウム、カリウム、クロール、無機リン、カルシウム、マグネシウム、CPK、ALP、AST、ALT、総ビリルビン、アルブミン、総蛋白

3) 白内障の危険因子の確認、細隙灯検査、水晶体所見、視力検査及び検眼鏡検査

海外第Ⅲ相臨床試験(RAISE試験)における主な検査スケジュール

RAISE試験	投与前								追跡期間 (投与終了後から26週)				
		1日目	1~6週 毎週	7週	7週以降		14週	26週 又は早期 中止時	27, 28週 1週毎	30週	38週	52週	
					血小板が安定 するまで ^{*1} :1週毎	血小板が安定 している時 ^{*1} :4週毎							
血液学的検査 ¹⁾	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
血液生化学検査 ²⁾	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
aPTT、PT/INR	○ ^{*2}	○ ^{*2}		○		○	○						
眼科検査 ³⁾	○ ^{*2}	○ ^{*2}		○		○	○		○	○	○	○	

※1 血小板安定の定義: 2回連続して測定した血小板数が相互に15%以内の変動と定義

※2 aPTT、PT/INR、眼科検査は、スクリーニング時から1日目の投与前に実施(プラセボ群は除く)

1) 全血球計算[血小板数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、赤血球数、白血球数、白血球分画(好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球及び単球)、平均血小板容積]

2) BUN/尿素、クレアチニン、血糖、ナトリウム、カリウム、クロール、無機リン、重炭酸塩、カルシウム、マグネシウム、尿酸、ALP、AST、ALT、総ビリルビン、総アルブミン、総蛋白

3) 白内障の危険因子の確認、細隙灯検査、水晶体所見、視力検査及び検眼鏡検査

治療の流れ

慢性特発性血小板減少性紫斑病の治療にあたって

再生不良性貧血の治療にあたって

主な副作用とその対策

Q & A

別添

別添3. 各臨床試験の主な検査スケジュール

●再生不良性貧血患者を対象とした臨床試験

国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(E1202試験及びE1201試験)における主な検査スケジュール

- 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(E1202試験)では、ATG/CsAが必要とされる未治療再生不良性貧血患者(中等症以上)を対象とし、ウサギATG/CsA治療開始を1日目として、15日目(±3日)に本剤の投与を開始した(最大32日まで本剤投与延期可能)。
- 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(E1201試験)では、既存治療で効果不十分(ATGに治療抵抗性若しくは再発又はATG治療が受けられない)な再生不良性貧血患者(中等症以上)を対象とした。

E1202試験 (2週時に本剤の投与を開始する場合)	投与前	1~6週 毎週	毎週 ^{*1}	8~24週	26週 ^{*2}	早期 中止時	Extensionパート ^{*3}				
							毎週 ^{*1}	4週毎	早期 中止時、 終了時 ^{*4}	追跡期間 1, 2, 3, 4, 26週	
末梢血塗抹標本検査 ^{1)*5}	○	○	○	2週毎	○	○		○	○	○	
骨髓穿刺(塗抹標本検査、 クロット標本検査、染色 体検査) ²⁾	○			14週	○	○	6ヵ月に1回		○	26週	
骨髓生検 ^{3)*6}	○				○	○	6ヵ月、52週、 その後年に1回		○		
血液学的検査 ⁴⁾	○	○	○	2週毎	○	○	○	○	○	○	
血液凝固検査 ⁵⁾	○	血栓塞栓事象が疑われた場合に実施									
血液生化学検査 ⁶⁾	○	○		10, 14, 18, 22週	○	○		○	○	4週	
白内障の検査	○	眼科的な有害事象が疑われた場合に実施						臨床的に必要な場合に実施			

E1201試験	投与前	1~4週 毎週	5~25週		9週	13週	17, 21週	26週 ^{*2}	早期 中止時	Extensionパート ^{*3}			
			用量が 安定する まで: 毎週	用量 安定後 : 4週毎						毎週 ^{*1}	4週毎	早期 中止時、 終了時 ^{*4}	追跡期間 1, 2, 3, 4, 26週
末梢血塗抹標本検査 ^{1)*7}	○	○		○	○	○	○	○	○		○	○	1, 2, 3, 4週
骨髓穿刺(塗抹標本検査、 クロット標本検査、染色 体検査) ^{2)*8}	○					○		○	○	6ヵ月に 1回		○	26週
骨髓生検 ^{3)*9}	○							○	○	6ヵ月、 52週、 その後 年に1回		○	
血液学的検査 ⁴⁾	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液凝固検査 ⁵⁾	○	血栓塞栓事象が疑われた場合に実施											
血液生化学検査 ⁶⁾	○	○			○	○	○	○	○		○	○	4週
白内障の検査	○							○	○	臨床的に必要な場合に実施			

- *1 用量変更した場合は、E1202試験では2週間は毎週、E1201試験では用量が安定するまで検査
- *2 26週で無効と判断された場合の投与終了後の追跡期間26週も規定のスケジュールで検査を実施
- *3 Extensionパートは基本的に4週毎の来院
- *4 再生不良性貧血承認取得時点
- *5 中央判定は投与前、14、26週、早期中止時、Extensionパートでは6ヵ月に1回、早期中止時、終了時、追跡期間26週に検査
- *6 細胞密度は中央判定も実施
- *7 中央判定は投与前、13、26週、早期中止時、52週、その後6ヵ月に1回、Extensionパートの早期中止時/投与終了時に検査
- *8 塗抹標本検査及びクロット標本検査の中央判定は投与前、13、26週、早期中止時、52週、その後年に1回、Extensionパートの早期中止時/終了時、追跡期間26週に検査
- *9 中央判定は投与前、26週、早期中止時、52週、その後年に1回、Extensionパートの早期中止時/終了時に検査

- 形態異常の確認、芽球の割合
- 形態異常、芽球の割合、染色体異常の確認(塗抹標本検査、クロット標本検査は中央判定。中央判定では骨髓細胞密度も確認)
- 骨髓細胞密度及び骨髓の線維化を確認
- 網赤血球数、血小板数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、白血球数、白血球分画(好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球及び単球)、赤血球恒数(平均赤血球容積、平均赤血球色素量、平均赤血球色素濃度)
- PT/INR及びaPTT
- ナトリウム、カリウム、ALP、ALT、AST、総蛋白、アルブミン、血中尿素窒素、クレアチニン、総ビリルビン、直接ビリルビン、間接ビリルビン、CRP、LDH

(下線はE1202試験のみ)

ATG: 抗胸腺細胞免疫グロブリン、CsA: シクロスポリン

治療の流れ

慢性特発性血小板減少性紫斑病の治療にあたって

再生不良性貧血の治療にあたって

主な副作用とその対策

Q & A

別添

国際共同第II相臨床試験 (G2201 試験) における主な検査スケジュール

- 国際共同第II相臨床試験 (G2201 試験) では、免疫抑制療法で未治療の6歳以上の東アジア人重症再生不良性貧血患者を対象とし、治療開始日より本剤、ウサギATG及びCsAを併用投与した。

G2201 試験	投与前	投与開始日	1~8週	9~25週	13週	26週	Extensionパート			投与終了		追跡期間
							28~50週		52週	早期中止時、終了時	最終投与30日後	
							用量が安定するまで: 2週毎	用量安定後: 4週毎				
末梢血塗抹標本検査	○	○	1、4、8週時	4週毎	○	○	4週毎		○	○	○	
骨髓穿刺及び染色体検査 ¹⁾	○ ^{※1}				○	○			○	△ ^{※2}	○	
骨髓生検 ²⁾	○ ^{※1}				○	○			○	△ ^{※2}	○	
標準12誘導心電図	○ ^{※3}	○ ^{※3}			○	○			○	○		
血液学的検査 ³⁾	○	○	毎週	毎週	○	○	○	○	○	○	○	
血液凝固検査 ⁴⁾	○	○	血栓塞栓事象が疑われた場合に実施							臨床的に必要な場合に実施		
血液生化学検査 ⁵⁾	○	○	毎週	10週以降 2週毎	○	○	○	○	○	○	○	
眼科検査	○					○			○	○		

※1 投与開始日前30日以内

※2 3カ月以内に実施した場合は不要

※3 スクリーニング時又は投与開始日

1) 形態異常、芽球の割合、染色体異常の確認

2) 骨髓細胞密度及び骨髓の線維化を確認

3) ヘマトクリット、ヘモグロビン、平均赤血球ヘモグロビン(MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、平均赤血球容積(MCV)、血小板、赤血球、白血球、白血球分画(好塩基球、好酸球、リンパ球、単球、好中球、その他)(絶対数または割合)、網状赤血球(絶対数)

4) PT、国際標準化比(INR)、活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)

5) アルブミン、ALP、ALT、AST、GGT、乳酸脱水素酵素(LDH)、カルシウム、マグネシウム、リン、ナトリウム、カリウム、クレアチニン、直接ビリルビン、総ビリルビン、血中尿素窒素(BUN)又は尿素、尿酸、グルコース(空腹時)

特発性血小板減少性紫斑病

● 総監修

慶應義塾大学・早稲田大学 池田 康夫 先生
住友病院 金倉 譲 先生

● 監修(五十音順)

慶應義塾大学医学部 岡本 真一郎 先生
日本医科大学多摩永山病院 血液内科 尾崎 勝俊 先生
大垣市民病院 血液内科 小杉 浩史 先生
上ヶ原病院 内科 富山 佳昭 先生
関西医科大学総合医療センター 野村 昌作 先生

再生不良性貧血

● 監修

石川県赤十字血液センター 中尾 眞二 先生

Drug Information

経口造血刺激薬 / トロンボポエチン受容体作動薬

エルトロンボパグ オラミン錠

レボレード錠12.5mg

レボレード錠25mg

REVOLADE® Tablets

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)

日本標準品分類番号	873999	
	12.5mg	25mg
貯法	室温保存	
有効期間	3年	
承認番号	22200AMX00960000	22200AMX00961000
承認年月	2010年10月	
薬価収載	2010年12月	
販売開始	2010年12月	
国際誕生	2008年11月	
効能追加	2017年8月	

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)



本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	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、デンブ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	

3.2 製剤の性状

販売名	レボレード錠 12.5mg	レボレード錠 25mg
性状	白色円形のフィルムコーティング錠	
外形		
識別コード	GSMZ1 12.5	GSNX3 25
大きさ (約)	直径: 7.9mm 厚さ: 3.5mm 質量: 184mg	直径: 10.3mm 厚さ: 4.2mm 質量: 364mg

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

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]

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。

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に行い、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こと。

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、血小板数が正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に行い、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/ μ 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/ μ 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/ μ 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週間投与しても血小板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/ 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。

7.7.2 血小板数が100,000/ μ L~200,000/ μ 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/ μ 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/ μ 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週間投与しても血小板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/ μ 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/ μ 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/ μ L未満、ヘモグロビン値9g/dL未満、好中球数500/ μ 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。

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症が認められているため、血小板数にかかわらず血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、未熟赤血球等) の発現を確認し、血球減少の有無も確認すること。これらの異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、骨髄生検 (染色による骨髄線維化の評価等) の実施を考慮すること。[11.1.4 参照]

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

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髄異形成症候群及び急性骨髄性白血病への移行例が報告されている。再生不良性貧血患者への本剤の投与中は、定期的に白血球分画を含む全血球計算及び末梢血塗抹標本検査を行い、幼若細胞や形態学的異常の発現を確認し、血球減少の有無も確認すること。これらの異常が認められた場合には、骨髄検査 (染色体異常の評価を含む) の実施を考慮し、本剤の投与継続の可否を判断すること。

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 アンチトロンピン血欠損、抗リン脂質抗体症候群等の血栓症の素因のある患者
血栓症があらわれるおそれがある。

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]

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]

*9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性がある女性には、本剤投与中及び最終投与後11日間において避妊の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]

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。

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]

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。

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。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、本剤投与の前4時間及び後2時間はこれらの摂取を避けること。	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、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。また、本剤の血中濃度が高値を示したとの報告がある。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。

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]

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]

11.1.3 出血（頻度不明）

[8.4 参照]

11.1.4 骨髄線維化（頻度不明）

[8.5 参照]

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	—

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。

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。

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。

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。

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。

22. 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]

**2024年11月改訂（第2版、用法及び用量変更）

*2023年12月改訂（第1版、用法及び用量変更）

●詳細につきましては製品の電子添文をご覧ください。

●電子添文の改訂にご留意下さい。

製造販売

（文献請求先及び問い合わせ先）

バルティス ファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門1-23-1 〒105-6333

ノバルティス ダイレクト

TEL: 0120-003-293

販売情報提供活動に関するご意見

TEL: 0120-907-026

受付時間：月～金 9:00～17:30（祝日及び当社休日を除く）

memo

A series of horizontal dashed lines for writing.

製造販売

(文献請求先及び問い合わせ先)

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 〒105-6333

ノバルティス ダイレクト

TEL: 0120-003-293

販売情報提供活動に関するご意見

TEL: 0120-907-026

受付時間: 月~金 9:00~17:30 (祝日及び当社休日を除く)