

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 2013 に準拠して作成

経口血小板産生促進剤／トロンボポエチン受容体作動薬

ルストロンボパグ錠

ムルプレタ[®]錠3mgMulpleta[®]

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^{注1)} 注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中 ルストロンボパグ 3mg
一般名	和名：ルストロンボパグ (JAN) 洋名：Lusutrombopag (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2015年9月28日 薬価基準収載年月日：2015年11月26日 発売年月日：2015年12月1日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：塩野義製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	塩野義製薬株式会社 医薬情報センター TEL 0120-956-734 FAX 06-6202-1541 医療関係者向けホームページ http://www.shionogi.co.jp/med/

本 IF は 2015 年 9 月作成の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認下さい。

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独) 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

- ① 規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	45
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	45
2. 製品の治療学的，製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	45
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	45
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	45
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	45
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	46
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	47
5. 化学名（命名法）	2	8. 副作用	47
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	2	9. 高齢者への投与	51
7. CAS 登録番号	2	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	52
III. 有効成分に関する項目	3	11. 小児等への投与	52
1. 物理化学的性質	3	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	52
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	13. 過量投与	53
3. 有効成分の確認試験法	4	14. 適用上の注意	53
4. 有効成分の定量法	4	15. その他の注意	54
IV. 製剤に関する項目	5	16. その他	54
1. 剤形	5	IX. 非臨床試験に関する項目	55
2. 製剤の組成	5	1. 薬理試験	55
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	5	2. 毒性試験	56
4. 製剤の各種条件下における安定性	5	X. 管理的事項に関する項目	60
5. 調製法及び溶解後の安定性	6	1. 規制区分	60
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6	2. 有効期間又は使用期限	60
7. 溶出性	6	3. 貯法・保存条件	60
8. 生物学的試験法	6	4. 薬剤取扱い上の注意点	60
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6	5. 承認条件等	60
10. 製剤中の有効成分の定量法	6	6. 包装	60
11. 力価	6	7. 容器の材質	60
12. 混入する可能性のある夾雑物	6	8. 同一成分・同効薬	60
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	6	9. 国際誕生年月日	60
14. その他	6	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	61
V. 治療に関する項目	7	11. 薬価基準収載年月日	61
1. 効能又は効果	7	12. 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	61
2. 用法及び用量	8	13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	61
3. 臨床成績	10	14. 再審査期間	61
VI. 薬効薬理に関する項目	25	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	61
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	25	16. 各種コード	61
2. 薬理作用	25	17. 保険給付上の注意	61
VII. 薬物動態に関する項目	32	XI. 文献	62
1. 血中濃度の推移・測定法	32	1. 引用文献	62
2. 薬物速度論的パラメータ	38	2. その他の参考文献	63
3. 吸収	39	XII. 参考資料	64
4. 分布	40	1. 主な外国での発売状況	64
5. 代謝	42	2. 海外における臨床支援情報	65
6. 排泄	44	XIII. 備考	67
7. トランスポーターに関する情報	44	その他の関連資料	67
8. 透析等による除去率	44		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ムルプレタ錠（一般名：ルストロンボパグ）は、塩野義製薬株式会社で創製された経口投与で薬効を発揮する低分子のトロンボポエチン（TPO）受容体作動薬である。ルストロンボパグはヒト TPO 受容体に選択的に作用し、TPO の一部のシグナル伝達経路を活性化することによりヒト骨髓前駆細胞から巨核球系への細胞の増殖並びに分化誘導を促進し、血小板数を増加させると考えられている。

慢性肝疾患では様々な要因によって末梢血中の血小板数減少がみられるが、血小板数が十分でない慢性肝疾患の患者に観血的な検査や手術（医療行為のうち、出血を伴う処置）を行う際には、出血リスクを回避する目的で、事前に血小板数を増やす治療がなされている。

現在、その治療には主に血小板輸血が行われていることを鑑み、塩野義製薬株式会社は血小板輸血の代替療法として、内服可能な低分子の TPO 受容体作動薬であるルストロンボパグの開発を開始した。

塩野義製薬株式会社が慢性肝疾患による血小板減少患者を対象とした国内臨床試験を実施し、製造販売承認申請を行った結果、観血的手技前の血小板輸血回避につながる血小板産生促進効果が認められ、「待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善」を効能・効果として 2015 年 9 月に製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的、製剤学的特性

- (1) 血小板減少を伴う慢性肝疾患患者に観血的手技を施行する際の血小板製剤の代替医薬品として使用できる経口血小板産生促進剤*である。（「I. 1. 開発の経緯」の項参照）

*：「V. 1. <効能・効果に関する使用上の注意>」（抜粋）

1：血小板数等の臨床検査値及び臨床症状、観血的手技の種類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。[臨床試験では血小板数 5 万/ μ L 未満の患者を対象とした。（「V. 3. 臨床成績」の項参照）]

2：開腹、開胸、開心、開頭又は臓器切除を伴う観血的手技の場合は、本剤の投与を避けること。
[有効性及び安全性は確立していない。]

- (2) 慢性肝疾患による血小板減少患者（血小板数 5 万/ μ L 未満）に、本剤 3 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したところ、観血的手技^注（投与開始から 9 ～ 14 日目の間に実施）前の血小板輸血回避率は 79.2%（38 例/48 例）であり、プラセボ群の 12.5%（6 例/48 例）に比べ有意に高かった。[国内第Ⅲ相検証試験（M0631/L-PLUS 1）]（「V. 3. (5) 2) 比較試験」の項参照）

注：開腹、開胸、開心、開頭又は臓器切除を伴う観血的手技を除く

- (3) 重大な副作用：血栓症があらわれることがある。（「Ⅷ. 8. (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ムルプレタ®錠3mg

(2) 洋名

Mulpleta®

(3) 名称の由来

Mulpleta = Multiply (増やす, 増加させる) + Platelets (血小板)

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ルストロンボパグ (JAN)

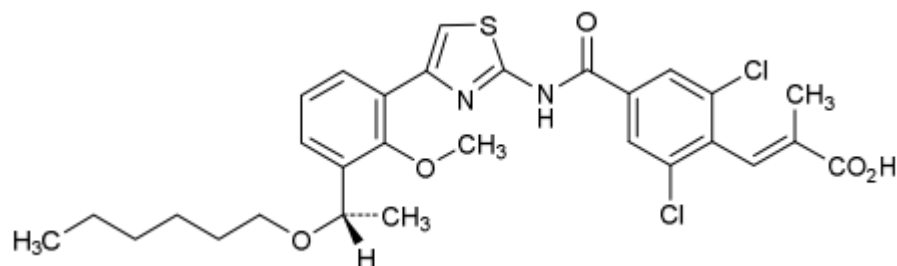
(2) 洋名 (命名法)

Lusutrombopag (JAN), lusutrombopag (INN)

(3) ステム

TPO 受容体作動薬: -trombopag

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: C₂₉H₃₂Cl₂N₂O₅S

分子量: 591.55

5. 化学名 (命名法)

(2*E*)-3-{2,6-Dichloro-4-[(4-{3-[(1*S*)-1-(hexyloxy)ethyl]-2-methoxyphenyl]-1,3-thiazol-2-yl) carbamoyl]phenyl}-2-methylprop-2-enoic acid (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験成分記号: S-888711

7. CAS 登録番号

1110766-97-6

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

表Ⅲ－1 溶解性

(測定温度 20 ± 5℃)

溶媒	溶質 1 g を溶かすに要する溶媒量*		日本薬局方による溶解性の用語
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	1 mL 以上	10 mL 未満	溶けやすい
メタノール	100 mL 以上	1000 mL 未満	溶けにくい
エタノール (99.5)	100 mL 以上	1000 mL 未満	溶けにくい
アセトニトリル	1000 mL 以上	10000 mL 未満	極めて溶けにくい
水	10000 mL 以上		ほとんど溶けない

*：日局 17 通則 30 による

(3) 吸湿性

吸湿性はない。

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

融点：185.8℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

有機層に分配され、水層への分配は認められなかった。

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: -4.1°

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験項目：性状，確認試験，類縁物質，水分，含量及び粒子径

表Ⅲ－2 有効成分の安定性

試験区分	保存条件			包装形態	保存期間	結果	
	温度	湿度	光				
長期保存試験	30℃	65%RH	遮光	二重ポリエチレン袋 + 結束バンド	60 ヶ月	変化なし	
加速試験	40℃	75%RH	遮光	二重ポリエチレン袋 + 結束バンド	6 ヶ月	変化なし	
苛酷試験	加温	60℃	—	遮光	褐色ガラス瓶・密栓	3 ヶ月	変化なし
	加湿	25℃	85%RH	遮光	シャーレ・開放	3 ヶ月	変化なし
	加温・加湿	40℃	75%RH	遮光	シャーレ・開放	3 ヶ月	変化なし
	曝光	25℃	60%RH	D65 ランプ (4000 lx)	シャーレ+ポリ塩化 ビニリデンフィルム	120 万 lx・hr*	類縁物質の増加 を認めた。

*：総近紫外放射エネルギーとして、200 W・h/m² 以上

3. 有効成分の確認試験法

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

剤形：錠剤（フィルムコーティング錠）


表IV-1 剤形・性状

販売名	表面	裏面	側面	色調
ムルプレタ錠 3mg				微赤色～淡赤色
直径 約 7.0 mm, 厚さ 約 4.0 mm, 約 0.19 g				

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

 551 : 3

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 錠中ルストロンボパグ 3 mg 含有

(2) 添加物

D-マンニトール, 結晶セルロース, 酸化マグネシウム, ラウリル硫酸ナトリウム, ヒドロキシプロピルセルロース, カルメロースカルシウム, ステアリン酸マグネシウム, ヒプロメロース, クエン酸トリエチル, 酸化チタン, 三二酸化鉄, タルク

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目：性状, 確認試験, 類縁物質, 水分, 製剤均一性, 溶出性及び含量

表IV-2 製剤の安定性

試験区分	温度	湿度	光	包装形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃	60%RH	遮光	PTP	48 ヶ月（継続中）	変化なし
加速試験	40℃	75%RH	遮光	PTP	6 ヶ月	変化なし
苛酷試験（曝光）	25℃	60%RH	D65 ランプ (4000 lx)	シャーレ+ポリ塩化 ビニリデンフィルム	120 万 lx・hr*	変化なし

*：総近紫外放射エネルギーとして, 200 W・h/m²以上

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7. 溶出性

日局一般試験法「溶出試験法パドル法」により試験を行うとき、これに適合する。

試験液：溶出試験第2液溶液

回転数：75 rpm

界面活性剤：使用

分析法：液体クロマトグラフィー

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

有効成分の分解生成物

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 血小板数等の臨床検査値及び臨床症状、観血的手技の種類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。[臨床試験では血小板数 5 万/ μ L 未満の患者を対象とした。(「V. 3. 臨床成績」の項参照)]
2. 開腹、開胸、開心、開頭又は臓器切除を伴う観血的手技の場合は、本剤の投与を避けること。
[有効性及び安全性は確立していない。]

(解説)

1. 慢性肝疾患は、肝細胞の破壊と肝再生が慢性化した病態を指す肝疾患の総称であり、各種慢性肝炎、各種慢性肝障害、肝硬変及び肝細胞癌が含まれる。本剤は、慢性肝疾患による血小板減少症患者の血小板数を一過性に増加させることにより、待機的な観血的手技を受ける際の出血リスクを抑える(止血又は出血防止)目的で使用する。本剤の使用にあたっては、血小板数等の臨床検査値(必要に応じて凝固系・線溶系の検査等を含む)、出血症状の程度及び合併症の有無を考慮して、出血リスクが高いと判断される場合に使用すること。また、観血的手技の種類によって、必要とされる血小板数の目安も異なるので、観血的手技の種類も含め、本剤の必要性を判断すること。参考として「血液製剤の使用指針(平成 29 年改定版)血小板濃厚液の適正使用(一部抜粋)」を以下に示す。なお、臨床試験では血小板数 5 万/ μ L 未満の患者を対象としており、5 万/ μ L 以上の患者を対象とした臨床試験は実施していないため、これらの患者における安全性及び有効性に関する情報は得られていない。

[参考] 血液製剤の使用指針(平成 29 年改定版)¹⁾

血小板濃厚液の適正使用(一部抜粋)

使用指針

本指針に示された血小板数の設定はあくまでも目安であって、全ての症例に合致するものではないことに留意すべきである。

- 一般に、血小板数が 5 万/ μ L 以上では、血小板減少による重篤な出血を認めることはなく、したがって血小板輸血が必要となることはない。
- 血小板数が 2 ~ 5 万/ μ L では、時に出血傾向を認めることがあり、止血困難な場合には血小板輸血が必要となる。
- 血小板数が 1 ~ 2 万/ μ L では、時に重篤な出血をみるることがあり、血小板輸血が必要となる場合がある。
- 血小板数が 1 万/ μ L 未満ではしばしば重篤な出血をみるため、血小板輸血を必要とする。

※慢性に経過している血小板減少症(再生不良性貧血、骨髄異形成症候群など)で、他に出血傾向を来す合併症がなく、血小板数が安定している場合には、血小板数が 5 千~ 1 万/ μ L であっても、血小板輸血なしで重篤な出血を来すことはまれなことから、血小板輸血は極力避ける。

外科手術の術前状態、侵襲的処置の施行前

待機的手術患者では、術前あるいは施行前の血小板数が 5 万/ μ L 以上あれば、通常は血小板輸血を必要とするのではなく、周術期については血小板数 5 万/ μ L 以上を維持するよう輸血を行うことを推奨する。

腰椎穿刺においては血小板数 5 万/ μ L 以上とすることを推奨する。一方、骨髄穿刺など局所の止血が容易な手技では、通常血小板輸血を予防的に行う必要はない。ただし、抜歯においては血小板数 1 万/ μ L 以上を目安に血小板輸血を行ってもよい。

※トロンボポエチン受容体作動薬の適応がある症例では、血小板輸血の代替療法としての使用を考慮する。

2. 承認時までの国内臨床試験では、開腹、開胸、開心、開頭及び臓器の切除を伴う手術を対象から除外しており、有効性及び安全性が確立していない。

2. 用法及び用量

通常、成人にはルストロンボパグとして3 mgを1日1回、7日間経口投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 本剤投与中は血小板数に留意し、少なくとも、本剤の投与開始から5日後を目安に1回は血小板数を測定し、それ以降も測定した血小板数を考慮し、必要に応じて血小板数を測定すること。血小板数が5万/ μL 以上となり、かつ本剤投与開始前から2万/ μL 以上増加した場合は、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
2. 本剤の投与は、観血的手技の施行予定日の8～13日前を目安に開始すること。
3. 本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない。特に、血小板数が本剤投与開始前の値に復帰していない患者では他の治療法を選択すること。

(解説)

1. 血小板数の過剰増加による血栓形成等のリスクを回避させるため、国内臨床試験で定めた投与中止基準を参考に設定した。

国内臨床試験は、血小板数が5万/ μL 未満の慢性肝疾患による血小板減少症患者を対象に、1日1回7日間経口投与のスケジュールとしたが、血栓形成等のリスク回避を目的として、中止基準に該当した場合はその時点で投与を中止した。国内第Ⅱ相用量設定試験¹⁾及び国内第Ⅲ相検証試験²⁾の3 mg/日投与群において、この投与中止基準に従って本剤の投与を中止した症例は64例中11例であり、4日間投与が4例、5日間投与が3例、6日間投与が4例であった。これらの患者の血小板数の最大値は5.9万～14.0万/ μL であり、慢性肝疾患による血小板減少症患者にTPO受容体作動薬を投与した際に血栓形成等のリスクが高まることが示唆されている20万/ μL *を超えた患者はいなかった。また、投与中止基準に合致した11例の血小板数5万/ μL 以上の維持期間は13.6～33.6日であった。したがって、本剤の投与中は血小板数に留意し、少なくとも、本剤の投与開始から5日後を目安に1回は血小板数を測定し、それ以降も測定した血小板数を考慮し、必要に応じて血小板数を測定すること。また、血小板数が5万/ μL 以上となり、かつ本剤投与開始前から2万/ μL 以上増加した場合は、血栓形成等のリスクを回避させるため、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

[参考]

* : Afdhal, N. H. et al. : N. Engl. J. Med., 2012, **367** (8), 716

2. 本剤による血小板数の増加が実際に認められるには、投与開始から数日を必要とする。そのため、国内臨床試験では観血的手技の施行予定日の8～13日前を目安に本剤の投与を開始するスケジュールで実施した。表V-1に示すように、臨床試験においては、本剤の投与開始5日目からレスポンドー*¹の割合が徐々に増加し、投与開始10～17日目にレスポンドーの割合が50%以上となった^{2, 3)}。また、表V-2に示すように、血小板輸血回避患者*²で血小板数を5万/ μL 以上を維持した期間(中央値)は、第Ⅱ相、第Ⅲ相臨床試験でそれぞれ21.0日、22.1日であり^{2, 3)}、観血的手技の施行予定日の8～13日前を目安に本剤の投与を開始することで、周術期の出血管理が可能と考えられる。

*1 : 血小板数が投与開始前より2万/ μL 以上増加、かつ5万/ μL 以上となった患者

*2 : 臨床試験では、術前の血小板数が5万/ μL 未満の場合は血小板輸血を必須とした。

表V-1 レスポンダーの割合が50%以上/未満の観測時点注1, 2, 3

	国内第Ⅱ相用量設定試験 (n = 16)	国内第Ⅲ相検証試験 (n = 48)
50%以上の観測時点 (日)	10, 12, 14, 17	10, 12, 14, 17
50%未満の観測時点 (日)	5, 6, 7, 8, 21, 28, 35	5, 6, 7, 8, 21, 28, 35

注1: 投与開始日を1とする。

注2: レスポンダーの割合=血小板輸血せずに血小板数が5万/ μ L以上かつ投与開始前と比較して2万/ μ L以上に増加した患者の割合。

注3: 投与開始10～35日目は観測日の許容範囲を設定していたため、許容範囲内に測定された値が採用された。

表V-2 血小板輸血回避患者における血小板数維持に関する要約

	国内第Ⅱ相用量設定試験 (n = 13)	国内第Ⅲ相検証試験 (n = 38)
血小板数最大値観測時点 (日) 注1, 2	14.0 (8-17)	14.0 (6-28)
血小板数5万/ μ L以上の維持期間 (日) 注2, 3	21.0 (11.6-33.6)	22.1 (5.7-33.5)

注1: 投与開始日を1とする。

注2: 中央値 (最小-最大値)

注3: ベースラインの血小板数が5万/ μ L以上であった第Ⅱ相臨床試験の2例は、本解析には含めなかった。

- 承認時までの国内臨床試験において、本剤再投与時の有効性及び安全性は検討されていないので、特に本剤投与終了後に血小板数がベースライン値まで復帰していない患者で、再度、血小板の補充が必要な場合には、血小板輸血等の他の治療法を選択すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

表V-3 臨床データパッケージ

試験区分	試験名 (試験番号)	対象	実施国	有効性	安全性	薬物動態	試験デザイン
第I相試験	国内剤形比較及び食事の影響検討試験 (M0612)	日本人健康成人 26 例	日本	—	○	○	非盲検, クロスオーバー
	海外高脂肪食及び Ca の影響検討試験 (M0618)	外国人健康成人 15 例	米国	—	◎	◎	非盲検, クロスオーバー
	国内剤形比較及び食事の影響検討試験 (M061A)	日本人健康成人 15 例	日本	—	◎	◎	非盲検, クロスオーバー
	国内単回投与試験 (M0611)	日本人健康成人 47 例	日本	—	◎	◎	無作為化, プラセボ対照二重盲検
	国内反復投与試験 (M0613)	日本人健康成人 24 例	日本	—	◎	◎	無作為化, プラセボ対照二重盲検
	国内白人薬物動態試験 (M0614)	日本在住白人健康成人 28 例	日本	—	○	○	非盲検, クロスオーバー
	海外反復投与試験 (M0615)	外国人健康成人 32 例	米国	—	○	○	無作為化, プラセボ対照二重盲検
	海外マスバランス試験 (M0619)	外国人健康成人 7 例	米国	—	◎	◎	非盲検
	海外肝機能障害患者薬物動態試験 (M0616)	外国人の軽度又は中等度の肝機能障害患者, 健康成人の計 24 例	米国	—	◎	◎	非盲検
	海外薬物相互作用試験 (M0617)	外国人健康成人 15 例	米国	—	◎	◎	非盲検, クロスオーバー
	国内 Thorough QT 試験 (M061D)	日本人健康成人 60 例	日本	—	◎	◎	無作為化, プラセボ及び実薬陽性対照, クロスオーバー, 二重盲検
国内血小板機能試験 (M061B)	日本人慢性肝疾患による血小板減少患者 8 例	日本	—	◎	◎	多施設共同, 非盲検	
第II相試験	国内第II相用量探索試験 (M0623)	日本人慢性肝疾患による血小板減少患者 34 例	日本	◎	◎	◎	多施設共同, 無作為化, 非盲検
	国内第II相高用量探索試験 (M0625)	日本人慢性肝疾患による血小板減少患者 21 例	日本	◎	◎	◎	多施設共同, 非盲検
	国内第II相用量設定試験 (M0626)	日本人慢性肝疾患による血小板減少患者 61 例	日本	◎	◎	◎	多施設共同, 無作為化, プラセボ対照二重盲検
	海外 ITP 用量設定試験 (M0621)	外国人慢性特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 患者 20 例	米国	○	○	○	多施設共同, 無作為化, プラセボ対照二重盲検
	海外 ITP 継続投与試験 (M0622)	外国人慢性特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 患者 19 例	米国	○	○	—	多施設共同, 非盲検
第III相試験	国内第III相検証試験 (M0631/L-PLUS 1)	日本人慢性肝疾患による血小板減少患者 96 例	日本	◎	◎	◎	多施設共同, 無作為化, プラセボ対照二重盲検

◎：評価資料，○：参考資料，—：非検討若しくは評価の対象とせず

(2) 臨床効果

国内第Ⅲ相検証試験 (M0631/L-PLUS 1) ³⁾

待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者 (試験登録時の血小板数が 5 万/ μ L 未満) に、本剤 3 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの有効性について、プラセボを対照に二重盲検下で比較した。観血的手技は、投与開始から 9 ~ 14 日目の間に実施し、観血的手技の実施直前の血小板数が 5 万/ μ L 未満の場合には血小板輸血を実施した。

全体集団における投与開始前の血小板数の平均値 (最小-最大) は、4.04 万/ μ L (2.3-5.5) であり、実施された観血的手技は、経皮的肝癌焼灼術、内視鏡的静脈瘤結紮術、内視鏡的硬化療法、肝動脈化学塞栓療法、アルゴンプラズマ凝固療法、肝生検及び経皮的エタノール注入療法であった。主要評価項目である観血的手技前の血小板輸血回避率 (初回の観血的手技実施前に血小板輸血をしなかった患者の解析対象集団に占める割合) は、本剤投与群 79.2% (48 例中 38 例)、プラセボ投与群 12.5% (48 例中 6 例^{*}) であった。副次評価項目である本剤投与群の血小板輸血回避患者における血小板数 5 万/ μ L 以上の維持日数の中央値 (最小-最大) は、22.1 日間 (5.7-33.5) であった。

同じく副次評価項目である、本剤投与群の血小板輸血回避患者 38 例及びプラセボ投与群の血小板輸血実施患者 41 例^{*}の血小板数の推移を図 V-1 に示す。なお、プラセボ投与群での 1 回あたりの血小板輸血量の平均値は 12.3 単位であった。

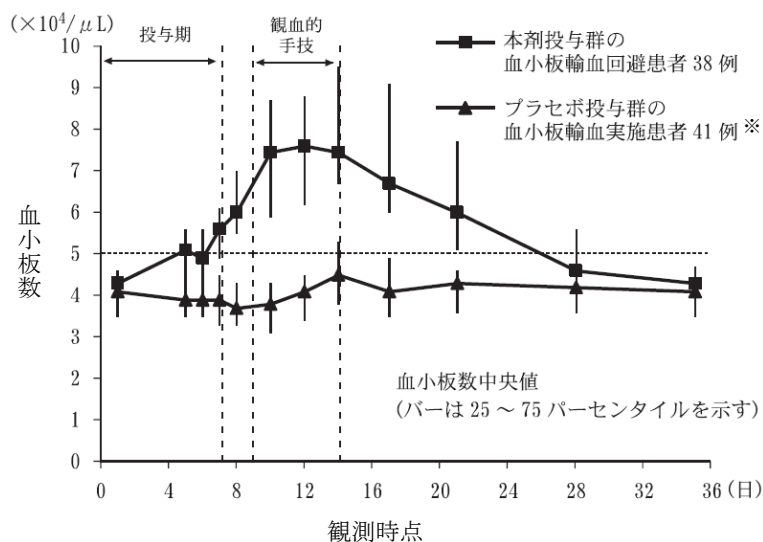


図 V-1 本剤 (3 mg/日) 投与群の血小板輸血回避患者及びプラセボ投与群の血小板輸血実施患者における血小板数の推移

※ : プラセボ投与群のうち 1 例は観血的手技前の血小板輸血実施可否を判断する前に試験を中止し血小板輸血をしなかったが、輸血回避率の集計では回避されなかった症例として扱った。

社内資料 (慢性肝疾患による血小板減少患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験)

(3) 臨床薬理試験

1) 国内単回投与試験 (M0611) ⁴⁾

健康成人男性 47 例を対象に、ルストロンボパグ 1[※]、2[※]、4[※]、10[※]、25[※]、50 mg[※]及びプラセボを各群 8 例 (実薬 6 例、プラセボ 2 例、10 mg[※]群のみ実薬 6 例、プラセボ 1 例の計 7 例) に空腹時単回経口投与したとき、重篤な有害事象及び死亡は認められず、バイタルサイン及び心電図に臨床的に問題となる変動は認められなかった。副作用はルストロンボパグ投与群 36 例中 10 例 (28%) に 11 件認められ、1 mg[※]群で白血球数増加 1 例、2 mg[※]群で好酸球百分率増加 1 例、10 mg[※]群で血小板数増加 2 例、C-反応性蛋白増加 2 例、25 mg[※]群で血小板数増加 1 例、50 mg[※]群で血小板数増加 3 例、好酸球百分率増加 1 例が認められた。プラセボ投与群 11 例中 1 例 (9%) に C-反応性蛋白増加が認められた。

※：承認外用量 (「V. 2. 用法及び用量」の項参照)

社内資料 (健康成人における単回投与試験)

2) 国内反復投与試験 (M0613) ⁵⁾

健康成人男性 24 例を対象に、ルストロンボパグ 0.25[※]、0.5[※]、2 mg[※]及びプラセボを各群 8 例 (実薬 6 例、プラセボ 2 例) に 1 日 1 回朝食後 14 日間[※]反復経口投与したとき、重篤な有害事象及び死亡は認められず、バイタルサイン及び心電図に臨床的に問題となる変動は認められなかった。副作用はルストロンボパグ投与群 18 例中 10 例 (56%) に 10 件認められ、0.25 mg[※]群で 1 例に ALT 増加、0.5 mg[※]群では胃腸炎、血小板数増加、血中コルチコトロピン増加が各 1 例、2 mg[※]群で 6 例に血小板数増加が認められた。プラセボ投与群 6 例では ALT 増加、AST 増加が各 1 例 (17%) 認められた。

※：承認外用法・用量 (「V. 2. 用法及び用量」の項参照)

社内資料 (健康成人における反復投与試験)

3) 国内 Thorough QT 試験 (M061D) ⁶⁾

健康成人 60 例を対象に 4 期クロスオーバー法により、本剤 6 mg[※]及び 24 mg[※]、モキシフロキサシン 400 mg、及びプラセボを空腹時単回投与したときの Fridericia 補正 QT (QTcF) に対する影響を検討した。

その結果、本剤投与時の QTcF のベースラインからの変化量とプラセボ投与時の変化量との差 [ΔΔQTcF (調整平均値)] は、本剤 6 mg[※]群及び 24 mg[※]群のいずれの評価時点でも 3 msec 以下かつ両側 90%信頼区間の上限は 10 msec 未満であり、本剤 6 mg[※]及び 24 mg[※]の単回投与は QT 間隔に影響を与えないことが示唆された。

なお、重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

※：承認外用量 (「V. 2. 用法及び用量」の項参照)

社内資料 (健康成人における Thorough QT 試験)

4) 国内血小板機能試験 (M061B) ⁷⁾

慢性肝疾患による血小板減少患者 (血小板数 5 万/μL 未満) 8 例を対象に、本剤 3 mg 1 日 1 回 7 日間反復経口投与後の血小板機能を検討するため、投与開始 9 ~ 14 日目に、血小板凝集能 [アデノシン二リン酸 (以下、ADP と略) 及びコラーゲンの添加]、血小板放出能 (ADP の非存在下又は存在下の P-セレクチンの発現率)、末梢血塗沫標本を検討した。

その結果、ADP 又はコラーゲン誘発の血小板凝集能や ADP 誘発による血小板放出能 (P-セレクチンの発現) に影響は認められず、血小板の形態学的異常は認められなかった。

なお、重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

社内資料 (慢性肝疾患による血小板減少患者を対象とした血小板機能試験)

(4) 探索的試験

① 国内第Ⅱ相用量探索試験 (M0623) ⁸⁾

目的	慢性肝疾患による血小板減少患者を対象に、経皮的肝癌焼灼術 ^注 の前処置として本剤を7日間反復経口投与したときの有効性、安全性及び薬物動態を確認し、本剤の至適用量を探索する。 注：経皮的ラジオ波焼灼術又は経皮的マイクロ波凝固術
試験デザイン	多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験
対象	経皮的肝癌焼灼術を予定している慢性肝疾患による血小板減少患者 34 例 (0.25 mg/日*群：5 例, 0.5 mg/日*群：6 例, 1 mg/日*群：5 例, 1.5 mg/日*群：6 例, 2 mg/日*群：12 例)
主な登録基準	1) 20 歳以上の患者 2) B 型又は C 型肝炎ウイルスによる慢性肝疾患の合併又は既往がある患者 3) 原発性肝癌に対し、経皮的肝癌焼灼術を予定している患者 4) スクリーニング時の血小板数が 5 万/μL 未満の患者 5) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) の Performance Status が Grade 0 ~ 1 の患者 6) 投与開始 5 日目から 14 日目までの間、入院が可能な患者
主な除外基準	1) 原発性肝癌以外の悪性腫瘍を合併している患者 2) 脾臓摘出術を受けた患者 3) 肝機能障害の程度が Child-Pugh 分類の C 4) 血栓症の合併又は既往がある患者 5) 門脈血流方向が求肝性でないことが判明した患者
試験方法	スクリーニング期 (最大 4 週間)、治療期 (7 日間) 及び後観察期 (3 週間) の構成で実施した。治療期はルストロンボパグ 0.25 mg/日*群, 0.5 mg/日*群, 1 mg/日*群, 1.5 mg/日*群, 2 mg/日*群に割付け, 1 日 1 回 7 日間経口投与した。投与開始 5 ~ 7 日目は, 当日測定した血小板数を確認後に投与することとし, 血小板数が投与開始前と比較して 2 万/μL 以上増加かつ 5 万/μL 以上となる場合は投与を中止した。投与開始 8 日目の観察終了後, 投与開始 13 日目までの間に経皮的肝癌焼灼術を実施し, 投与開始 28 日目まで観察した。血小板製剤 ^注 は, 登録以降, 本剤投与開始 8 日目の観察時まででは使用を禁止した。 注：血小板輸血の基準 血小板製剤は, 登録以降, 本剤投与開始 8 日目の観察時まででは使用禁止とするが, 本剤投与開始 8 日目の観察終了後は, 以下の基準に従い使用した。なお, 使用の可否は本剤投与開始 8 日目の観察時以降の血小板数で判断した。 1) 経皮的肝癌焼灼術前, かつ血小板数が 3 万/μL 未満の場合, 血小板製剤を使用する。 2) 経皮的肝癌焼灼術前, かつ血小板数が 3 万/μL 以上 5 万/μL 未満の場合, 血小板製剤を使用してもよいこととする。 3) 血小板数が 5 万/μL 以上の場合, 血小板製剤を使用禁止とする。 4) 出血に関連する事象が発現した場合は, 血小板数の数値にかかわらず, いずれの時点でも血小板製剤を使用してもよいこととする。
評価項目	有効性 <主要評価項目> 投与開始 8 日目の血小板数が, 投与開始前より 2 万/μL 以上増加かつ 5 万/μL 以上となった患者の割合 <副次評価項目> ・血小板輸血した患者の割合 ・試験期間中の血小板数 (血小板輸血後の値を除く) が投与開始前より 2 万/μL 以上増加かつ 5 万/μL 以上となった患者の割合 ・血小板数 等 安全性

※：承認外用量 (「V. 2. 用法及び用量」の項参照)

結果	<p>有効性</p> <p><主要評価項目></p> <p>有効性評価対象例 34 例 (0.25 mg/日[*]群 5 例, 0.5 mg/日[*]群 6 例, 1 mg/日[*]群 5 例, 1.5 mg/日[*]群 6 例, 2 mg/日[*]群 12 例) において, 投与開始 8 日目の血小板数が, 投与開始前より 2 万/μL 以上増加かつ 5 万/μL 以上となった患者 (以下, レスポンダー) の割合は 1.5 mg/日[*]以下の用量群では 0% (0 例/22 例), 2 mg/日[*]群では 33.3% (4 例/12 例) であった。</p> <p><副次評価項目></p> <p>血小板輸血した患者は, 0.25 mg/日[*]群 5 例中 4 例, 0.5 mg/日[*]群 6 例中 3 例, 1 mg/日[*]群 5 例中 3 例, 1.5 mg/日[*]群 6 例中 2 例, 2 mg/日[*]群 12 例中 2 例であった。輸血実施の理由として最も多かったのは, 術前の血小板数低値 (3 万/μL 未満又は 3 万/μL 以上 5 万/μL 未満) であり, 血小板輸血した全例で輸血実施の理由として挙げられていた。</p> <p>試験期間中のいずれかの時点で, 少なくとも 1 回はレスポンダーの基準に合致した患者は, 血小板輸血後に観測された血小板数を除いた場合で, 1 mg/日[*]以下の用量群では 16 例中 0 例, 1.5 mg/日[*]群 6 例中 3 例, 2 mg/日[*]群 12 例中 9 例 (75.0%) であった。</p> <p>血小板数の最大値 (mean) は, 血小板輸血後に観測された血小板数を除いた場合, 1.5 mg/日[*]群で 5.83 万/μL, 2 mg/日[*]群で 7.35 万/μL, 最大値を示した観測時点 (mean) は, 1.5 mg/日[*]群で 10.0 日目, 2 mg/日[*]群で 12.1 日目であった。</p> <p>特に 2 mg/日[*]群では, 投与開始 5 日目から明確な増加がみられ始め投与開始 14 日目で最大となった。また, 2 mg/日[*]群の血小板数の中央値が 5 万/μL 以上であった観測時点は, 投与開始 8, 9, 11, 14, 17 及び 21 日目であった。</p> <p>血小板数増加による試験薬投与中止基準 (血小板数が投与開始前から 2 万/μL 以上増加かつ 5 万/μL 以上) を満たした患者は, 2 mg/日[*]群に 3 例みられ, このうち 2 例が 5 日間投与, 1 例が 6 日間投与であった。5 日間投与の 2 例は, 投与開始 8 日目でもレスポンダーの基準に合致した。投与を中止した 3 例の血小板数の最大値は, 本剤投与群で 7 日間投与された患者の血小板数の最大値を超えるものではなかった。</p>
	<p>安全性</p> <p>副作用 (臨床検査値異常変動を含む) は, 0.25 mg/日[*]群で 5 例中 2 例 (40%) に 3 件認められ, 内訳は倦怠感, 白血球数減少, 発疹が各 1 例 (20%) であった。0.5 mg/日[*]群では 6 例中 1 例 (17%) に血中カリウム増加が認められた。1 mg/日[*]群の 5 例では副作用は認められなかった。1.5 mg/日[*]群では 6 例中 2 例 (33%) に 3 件認められ, 内訳は ALT (GPT) 増加, AST (GOT) 増加, 血中フィブリノゲン減少が各 1 例 (17%) であった。2 mg/日[*]群の 12 例では副作用は認められなかった。0.5 mg/日[*]群の 1 例が穿刺時肋間動脈損傷による出血により死亡したが, 試験薬との因果関係は否定された。重篤な副作用は認められなかった。</p>

※: 承認外用量 (「V. 2. 用法及び用量」の項参照)

社内資料 (慢性肝疾患による血小板減少患者を対象とした前期第 II 相臨床試験)

② 国内第Ⅱ相高用量探索試験 (M0625) ⁸⁾

目的	慢性肝疾患による血小板減少患者を対象に、経皮的肝癌焼灼術 ^注 の前処置として本剤を7日間反復経口投与したときの安全性、薬物動態及び有効性を確認する。 注：経皮的ラジオ波焼灼術又は経皮的マイクロ波凝固術
試験デザイン	多施設共同非盲検試験
対象	経皮的肝癌焼灼術を予定している慢性肝疾患による血小板減少患者 21 例 (2.5 mg/日 [*] 群：6 例, 3 mg/日群：7 例, 4 mg/日 [*] 群：8 例)
主な登録基準	1) 20 歳以上の患者 2) B 型又は C 型肝炎ウイルスによる慢性肝疾患の合併又は既往がある患者 3) 原発性肝癌に対し、経皮的肝癌焼灼術を予定している患者 4) スクリーニング時の血小板数が 5 万/ μ L 未満の患者 5) ECOG の Performance Status が Grade 0 ~ 1 の患者 6) 投与開始 5 日目から 14 日目までの間、入院が可能な患者
主な除外基準	1) 原発性肝癌以外の悪性腫瘍を合併している患者 2) 脾臓摘出術を受けた患者 3) 肝機能障害の程度が Child-Pugh 分類の C 4) 血栓症の合併又は既往がある患者 5) 門脈血流方向が求肝性でないことが判明した患者
試験方法	スクリーニング期 (最大 4 週間)、治療期 (7 日間) 及び後観察期 (4 週間) の構成で実施した。治療期はルストロンボパグ 2.5 mg/日 [*] 群, 3 mg/日群, 4 mg/日 [*] 群に割付け、1 日 1 回 7 日間反復経口投与した。無作為割付けはせず、低用量群から順に、血小板数増加の程度及び安全性を検討して実施した。投与開始 3 ~ 7 日目は、当日測定した血小板数を確認後に投与することとし、血小板数が投与開始前と比較して 2 万/ μ L 以上増加かつ 5 万/ μ L 以上となった場合は投与を中止した。投与開始 8 日目の観察終了後、投与開始 13 日目までの間に経皮的肝癌焼灼術を実施し、投与開始 35 日目まで観察した。血小板製剤 ^注 は、登録以降、本剤投与開始 8 日目の観察時までは使用を禁止した。 注：血小板輸血の基準 血小板製剤は、登録以降、本剤投与開始 8 日目の観察時までは使用禁止とするが、本剤投与開始 8 日目の観察終了後は、以下の基準に従い使用した。なお、使用の要否は本剤投与開始 8 日目の観察時以降の血小板数で判断した。 1) 経皮的肝癌焼灼術前、かつ血小板数が 3 万/ μ L 未満の場合、血小板製剤を使用する。 2) 経皮的肝癌焼灼術前、かつ血小板数が 3 万/ μ L 以上 5 万/ μ L 未満の場合、血小板製剤を使用してもよいこととする。 3) 血小板数が 5 万/ μ L 以上の場合、血小板製剤を使用禁止とする。 4) 出血に関連する事象が発現した場合は、血小板数の数値にかかわらず、いずれの時点でも血小板製剤を使用してもよいこととする。
評価項目	有効性 ・投与開始 8 日目の血小板数が、投与開始前より 2 万/ μ L 以上増加かつ 5 万/ μ L 以上となった患者の割合 ・血小板輸血した患者の割合 ・試験期間中の血小板数が投与開始前より 2 万/ μ L 以上増加かつ 5 万/ μ L 以上となった患者の割合 ・血小板数 等 安全性

※：承認外用量（「V. 2. 用法及び用量」の項参照）

結果	<p>有効性</p> <p>有効性評価対象例 21 例（2.5 mg/日[*]群 6 例，3 mg/日群 7 例，4 mg/日[*]群 8 例）において，投与開始 8 日目の血小板数が，投与開始前より 2 万/μL 以上増加かつ 5 万/μL 以上となった患者（以下，レスポonder）の例数は，2.5 mg/日[*]群で 6 例中 4 例，3 mg/日群で 7 例中 3 例，4 mg/日[*]群で 8 例中 4 例であった。</p> <p>試験期間中のいずれかの時点で，少なくとも 1 回はレスポonderの基準に合致した患者は，血小板輸血後の観測値を除いた場合で 2.5 mg/日[*]群で 6 例中 4 例，3 mg/日群で 7 例中 6 例，4 mg/日[*]群で 8 例中 7 例であった。</p> <p>血小板輸血した患者は，2.5 mg/日[*]群で 6 例中 1 例，3 mg/日群で 7 例中 1 例，4 mg/日[*]群で 8 例中 1 例であり，いずれの用量でも血小板輸血した患者は各 1 例であり 3 例共，輸血実施の理由は術前の血小板数低値（3 万/μL 以上 5 万/μL 未満）であった。血小板数の経時的な増加は，すべての用量群で投与開始 4 日目から認められた。血小板数の最大値（mean）は，血小板輸血後の値を除いた場合，2.5 mg/日[*]群で 8.57 万/μL，3 mg/日群で 8.06 万/μL，4 mg/日[*]群で 8.23 万/μL で，血小板数の最大増加量（mean）は，2.5 mg/日[*]群で 4.38 万/μL，3 mg/日群で 3.83 万/μL，4 mg/日[*]群で 4.08 万/μL であり，各用量群で同程度であった。また，最大値又は最大増加量を示した観測時点（mean）は，2.5 mg/日[*]群で 10.0 日目，3 mg/日群で 13.1 日目，4 mg/日[*]群で 13.3 日目であった。</p> <p>投与中止例は 2.5 mg/日[*]群 3 例（5 日間投与が 1 例，6 日間投与が 2 例），4 mg/日[*]群 2 例（2 日間投与が 1 例，4 日間投与が 1 例）で，7 日間投与完了例は 16 例であった。投与中止例の 5 例はいずれも，血小板数増加による投与中止基準を満たしたことによる中止であった。</p> <p>安全性</p> <p>副作用は，安全性評価対象例 21 例中 1 例（5%）に発熱が認められた（3 mg/日群）。死亡・重篤な副作用は認められなかった。</p>
----	--

※：承認外用量（「V. 2. 用法及び用量」の項参照）

社内資料（慢性肝疾患による血小板減少患者を対象とした前期第 II 相臨床試験）

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

国内第Ⅱ相用量設定試験 (M0626) ²⁾

目的	慢性肝疾患による血小板減少患者を対象に、経皮的肝癌焼灼術 ^注 の前処置として本剤を投与したときの至適用量を、経皮的肝癌焼灼術実施前の血小板輸血回避率を指標として検討する。 注：経皮的ラジオ波焼灼術又は経皮的マイクロ波凝固術
試験デザイン	多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験
対象	経皮的肝癌焼灼術を予定している慢性肝疾患による血小板減少患者 61 例 (2 mg/日 [*] 群 15 例, 3 mg/日群 16 例, 4 mg/日 [*] 群 15 例, プラセボ群 15 例)
主な登録基準	1) 20 歳以上の患者 2) 慢性肝疾患による血小板減少患者 3) スクリーニング時の血小板数が 5 万/ μ L 未満の患者 4) 原発性肝癌に対し、経皮的肝癌焼灼術を予定している患者 5) ECOG の Performance Status が Grade 0 又は 1 の患者 6) 投与開始 5 日目から 14 日目までの間、入院が可能な患者
主な除外基準	1) 原発性肝癌以外の悪性腫瘍を合併している患者 2) 脾臓摘出術を受けた患者 3) 肝機能障害の程度が Child-Pugh 分類の C 4) 血栓症の合併又は既往がある患者 5) 門脈血流方向が求肝性でないことが判明した患者
試験方法	スクリーニング期 (1 ~ 28 日間)、治療期 (7 日間) 及び後観察期 (28 日間) の構成で実施した。治療期は二重盲検下でプラセボ群又はルストロンボパグ 2 mg/日 [*] 群, 3 mg/日群, 又は 4 mg/日 [*] 群のいずれかに割付け, 1 日 1 回 7 日間経口投与し, 投与終了後も後観察期の間は定められた診察及び検査を実施した。 投与開始 5 ~ 7 日目は, 当日測定した血小板数を確認後に投与することとし, 血小板数が投与開始前と比較して 2 万/ μ L 以上増加し, かつ 5 万/ μ L 以上となった場合は投与を中止した。 経皮的肝癌焼灼術は投与開始 9 ~ 14 日目の間に実施することとし, 血小板輸血 ^注 の必要性は, 投与開始 8 日目から経皮的肝癌焼灼術実施直前までの間に判断された。 注：血小板輸血の基準 経皮的肝癌焼灼術前の血小板輸血の必要性判断時の使用及びレスキュー治療のための使用を除き, 試験登録から後観察終了時までの血小板製剤の使用は禁止した。血小板輸血の必要性の判断は, 投与開始 8 日目の観察終了後かつ経皮的肝癌焼灼術の実施直前 (経皮的肝癌焼灼術実施日の 2 日前~実施日) に行い, 血小板輸血の必要性を判断した日の血小板数が 5 万/ μ L 未満の場合, 血小板輸血を実施した。
評価項目	有効性 <主要評価項目> 経皮的肝癌焼灼術実施前の血小板輸血回避率 <副次評価項目> ・試験期間中の血小板輸血回避率 ・レスポンドー (血小板数が, 投与開始前より 2 万/ μ L 以上増加かつ 5 万/ μ L 以上となった患者) の割合 ・血小板数が 5 万/ μ L 以上を維持した期間 等 安全性

※：承認外用量 (「V. 2. 用法及び用量」の項参照)

有効性

<主要評価項目>

表V-4 に示すように、経皮的肝癌焼灼術実施前の血小板輸血回避率は、2 mg/日^{*}群 80.0% (12 例/15 例)、3 mg/日群 81.3% (13 例/16 例)、4 mg/日^{*}群 93.3% (14 例/15 例)、及びプラセボ群 20.0% (3 例/15 例) であり、いずれの用量群もプラセボ群に比べ有意に高かった。

表V-4 経皮的肝癌焼灼術実施前の血小板輸血回避率

	2 mg/日 [*] 群 (n = 15)	3 mg/日群 (n = 16)	4 mg/日 [*] 群 (n = 15)	プラセボ群 (n = 15)
術前の血小板輸血回避率 (95%信頼区間)	80.0% (51.9, 95.7)	81.3% (54.4, 96.0)	93.3% (68.1, 99.8)	20.0% —
p 値 [*] : プラセボ群との比較	0.0006	0.0014	0.0002	—

* : Cochran-Mantel-Haenszel test (調整因子 : Child-Pugh 分類及びスクリーニング期の血小板数)

<副次評価項目>

(1) 試験期間中の血小板輸血回避率

表V-5 に示すように、試験期間中の血小板輸血回避率は、2 mg/日^{*}群 80.0% (12 例/15 例)、3 mg/日群 81.3% (13 例/16 例)、4 mg/日^{*}群 73.3% (11 例/15 例) 及びプラセボ群 20.0% (3 例/15 例) であり、いずれの用量群もプラセボ群に比べ有意に高かった。

表V-5 試験期間中の血小板輸血回避率

	2 mg/日 [*] 群 (n = 15)	3 mg/日群 (n = 16)	4 mg/日 [*] 群 (n = 15)	プラセボ群 (n = 15)
試験期間中の血小板輸血回避率 (95%信頼区間)	80.0% (51.9, 95.7)	81.3% (54.4, 96.0)	73.3% (44.9, 92.2)	20.0% —
p 値 [*] : プラセボ群との比較	0.0006	0.0014	0.0064	—

* : Cochran-Mantel-Haenszel test (調整因子 : Child-Pugh 分類及びスクリーニング期の血小板数)

(2) 試験期間中のレスポonderの割合

表V-6 に示すように、試験期間中のレスポonderの割合[†]は、2 mg/日^{*}群 66.7% (10 例/15 例)、3 mg/日群 68.8% (11 例/16 例)、4 mg/日^{*}群 80.0% (12 例/15 例)、プラセボ群 6.7% (1 例/15 例) であり、いずれの用量群もプラセボ群に比べ有意に高かった。

表V-6 試験期間中のレスポonderの割合[†]

	2 mg/日 [*] 群 (n = 15)	3 mg/日群 (n = 16)	4 mg/日 [*] 群 (n = 15)	プラセボ群 (n = 15)
試験期間中のレスポonderの割合 (95%信頼区間)	66.7% (38.4, 88.2)	68.8% (41.3, 89.0)	80.0% (51.9, 95.7)	6.7% (0.2, 31.9)
p 値 [*] : プラセボ群との比較	0.0024	0.0008	0.0001	—

* : Cochran-Mantel-Haenszel test (調整因子 : Child-Pugh 分類及びスクリーニング期の血小板数)

† : 初回の血小板輸血後は血小板数がレスポonder基準を満たしていたとしてもノンレスポonderとした。

結果

※ : 承認外用量 (「V. 2. 用法及び用量」の項参照)

結果	<p>(3) 血小板数増加の維持期間 表V-7に示すように、血小板輸血回避患者における血小板数増加の維持期間は2 mg/日[*]群 21.7日、3 mg/日群 21.0日、4 mg/日[*]群 27.2日であった。</p> <p style="text-align: center;">表V-7 血小板輸血回避患者における血小板数増加の維持期間</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>2 mg/日[*]群 (n = 12)</th> <th>3 mg/日群 (n = 11)^{注1}</th> <th>4 mg/日[*]群 (n = 11)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血小板数 5 万/μL 以上の維持期間 (日)^{注2}</td> <td>21.7 (8.8-30.7)</td> <td>21.0 (11.6-33.6)</td> <td>27.2 (9.6-34.3)</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1：3 mg/日群の血小板輸血回避患者 13 例のうち、ベースラインの血小板数が 5 万/μL 以上であった 2 例は、本解析には含めなかった。 注2：中央値（最小・最大値）</p>		2 mg/日 [*] 群 (n = 12)	3 mg/日群 (n = 11) ^{注1}	4 mg/日 [*] 群 (n = 11)	血小板数 5 万/ μ L 以上の維持期間 (日) ^{注2}	21.7 (8.8-30.7)	21.0 (11.6-33.6)	27.2 (9.6-34.3)
		2 mg/日 [*] 群 (n = 12)	3 mg/日群 (n = 11) ^{注1}	4 mg/日 [*] 群 (n = 11)					
血小板数 5 万/ μ L 以上の維持期間 (日) ^{注2}	21.7 (8.8-30.7)	21.0 (11.6-33.6)	27.2 (9.6-34.3)						
<p>安全性</p> <p>副作用（臨床検査値の異常変動を含む）は 61 例中 11 例（18%）に 16 件発現し、2 mg/日[*]群では 15 例中 5 例（33%）に 10 件認められ、内訳は発熱、肝機能異常、血中ビリルビン増加、血中フィブリノゲン減少、血圧上昇、フィブリン D ダイマー増加、フィブリン分解産物増加、関節痛、頭痛、発疹各 1 例（7%）であった。3 mg/日群では 16 例中 3 例（19%）に 3 件認められ、倦怠感、白血球数減少、発疹各 1 例（6%）であった。4 mg/日[*]群で 15 例中 3 例（20%）に 3 件認められ、内訳は頭位性回転性めまい、腸間膜静脈血栓症、門脈血栓症各 1 例（7%）であった。プラセボ群では認められなかった。</p> <p>2 mg/日[*]群の 1 例が上部消化管出血により死亡したが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な副作用は認められなかった。</p>									

※：承認外用量（「V. 2. 用法及び用量」の項参照）

社内資料（慢性肝疾患による血小板減少患者を対象とした後期第II相臨床試験）

2) 比較試験

国内第Ⅲ相検証試験 (M0631/L-PLUS 1) ³⁾

目的	慢性肝疾患による血小板減少患者を対象に、観血的手技 ^注 の前処置として本剤を投与したときのプラセボに対する優越性を、観血的手技実施前の血小板輸血回避率を指標として検証する。 注：経皮的肝癌焼灼術，内視鏡的静脈瘤結紮術，内視鏡的硬化療法，肝動脈化学塞栓療法，アルゴンプラズマ凝固療法，肝生検及び経皮的エタノール注入療法（開腹，開胸，開心，開頭又は臓器切除を伴う手術は除く）
試験デザイン	多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験
対象	観血的手技を予定している慢性肝疾患による血小板減少患者 96 例（本剤群 48 例，プラセボ群 48 例）
主な登録基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 20 歳以上の患者 2) 慢性肝疾患による血小板減少患者 3) スクリーニング時の血小板数が 5 万/μL 未満 4) 下記条件を満たす観血的手技を予定している患者 <ul style="list-style-type: none"> ・投与開始 9 日目から 14 日目の間に完了する術式であること ・下記のいずれにも該当しない術式であること <ul style="list-style-type: none"> - 開腹，開胸，開頭，又は開心を伴う手術 - 臓器切除又は部分切除を伴う手術（ただし，組織の切除に準ずる術式は除く） 5) ECOG の Performance Status が Grade 0 又は 1 の患者 6) 観血的手技前日から投与開始 14 日目までの間，入院が可能な患者
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 本試験の治療対象部位以外に悪性腫瘍を合併している患者 2) 脾臓摘出術を受けた患者 3) 肝機能障害の程度が Child-Pugh 分類の C 4) 門脈腫瘍栓を有する患者及び血栓症の合併又は既往がある患者 5) 門脈血流方向が求肝性でないことが判明した患者
試験方法	<p>スクリーニング期（1 ～ 28 日間），治療期（7 日間）及び後観察期（28 日間）の構成で実施した。治療期は二重盲検下でプラセボ群又は本剤（3 mg/日）群のいずれかに割付け，1 日 1 回 7 日間経口投与し，投与終了後も後観察期の間は定められた診察及び検査を実施した。</p> <p>投与開始 5 ～ 7 日目は，当日測定した血小板数を確認後に投与することとし，血小板数が投与開始前と比較して 2 万/μL 以上増加し，かつ 5 万/μL 以上となる場合は投与を中止した。</p> <p>観血的手技は投与開始 9 ～ 14 日目の間に実施することとし，血小板輸血^注の必要性は，投与開始 8 日目から観血的手技実施直前までの間に判断された。</p> <p>注：血小板輸血の基準 観血的手技前の血小板輸血の必要性判断時の使用及びレスキュー治療のための使用を除き，試験登録から後観察終了時までの血小板製剤の使用は禁止した。初回の観血的手技実施前の血小板輸血の必要性は，投与開始 8 日目以降かつ観血的手技の実施直前（観血的手技実施日の 2 日前～実施日）に測定された血小板数の結果により判断した。血小板数が 5 万/μL 未満の場合，血小板輸血を実施した。</p>
評価項目	<p>有効性</p> <p>< 主要評価項目 > 観血的手技実施前の血小板輸血回避率</p> <p>< 副次評価項目 ></p> <ul style="list-style-type: none"> ・試験期間中の血小板輸血回避率，実施回数及び用量 ・レスポンド（血小板数が，投与開始前より 2 万/μL 以上増加かつ 5 万/μL 以上となった患者）の割合 ・血小板数が 5 万/μL 以上を維持した期間 ・血小板数の推移 等 <p>安全性</p>

有効性

<主要評価項目>

観血的手技実施前の血小板輸血回避率(初回の観血的手技実施前に血小板輸血をしなかった患者の解析対象集団に占める割合)は、表V-8に示すように、本剤群79.2%(38例/48例)、プラセボ群12.5%(6例^註/48例)であり、本剤群はプラセボ群に比べ有意に高かった。

注：プラセボ投与群のうち1例は観血的手技前の血小板輸血実施可否を判断する前に試験を中止し血小板輸血をしなかったが、輸血回避率の集計では回避されなかった症例として扱った。

表V-8 観血的手技実施前の血小板輸血回避率

	本剤群 (n = 48)	プラセボ群 (n = 48)
手技前の血小板輸血回避率 (95%信頼区間)	79.2% (65.0, 89.5)	12.5% (4.7, 25.2)
p値*：プラセボ群との比較	< 0.0001	—

*：Cochran-Mantel-Haenszel test (調整因子：予定されていた観血的手技の分類及びスクリーニング期の血小板数)

<副次評価項目>

(1) 試験期間中の血小板輸血回避率、実施回数及び用量

試験期間中の血小板輸血回避率は、本剤群79.2%(38例/48例)、プラセボ群12.5%(6例^註/48例)であり、主要評価項目である観血的手技実施前の血小板輸血回避率と同じであった(表V-9)。

血小板輸血した患者の割合は本剤群20.8%(10例/48例)、プラセボ群85.4%(41例^註/48例)であり、輸血回数では本剤群1回が9例、2回が1例、プラセボ群では1回が37例、2回が4例で、1回あたりの平均血小板輸血量は本剤群10.5単位、プラセボ群12.3単位であった(表V-10)。

注：プラセボ投与群のうち1例は観血的手技前の血小板輸血実施可否を判断する前に試験を中止し血小板輸血をしなかったが、輸血回避率の集計では回避されなかった症例として扱った。

表V-9 試験期間中の血小板輸血回避率

	本剤群 (n = 48)	プラセボ群 (n = 48)
試験期間中の血小板輸血回避率 (95%信頼区間)	79.2% (65.0, 89.5)	12.5% (4.7, 25.2)
p値*：プラセボ群との比較	< 0.0001	—

*：Cochran-Mantel-Haenszel test (調整因子：予定されていた観血的手技の分類及びスクリーニング期の血小板数)

表V-10 試験期間中の血小板輸血実施患者の割合とその回数及び用量

	本剤群 (n = 48)	プラセボ群 (n = 48)
試験期間中の血小板輸血実施患者 試験期間中の血小板輸血頻度(回)	10 (20.8%)	41 (85.4%)
1	9 (18.8%)	37 (77.1%)
2	1 (2.1%)	4 (8.3%)
1回あたりの血小板輸血量(単位)*		
mean	10.5	12.3
S.D.	1.6	3.9

*：血小板輸血を複数回実施した患者では、平均輸血量をその患者の1回あたりの輸血量とした。

結果

(2) 試験期間中のレスポナーの割合，血小板数増加の維持期間

1) 表V-11 に示すように，試験期間中のレスポナーの割合[†]は，本剤群 77.1% (37 例/48 例) 及びプラセボ群 6.3% (3 例/48 例) であり，本剤群はプラセボ群に比べ有意に高かった。

表V-11 試験期間中のレスポナーの割合[†]

	本剤群 (n = 48)	プラセボ群 (n = 48)
試験期間中のレスポナーの割合 (95%信頼区間)	77.1% (62.7, 88.0)	6.3% (1.3, 17.2)
p 値* : プラセボ群との比較	< 0.0001	—

* : Cochran-Mantel-Haenszel test (調整因子 : 予定されていた観血の手技の分類及びスクリーニング期の血小板数)

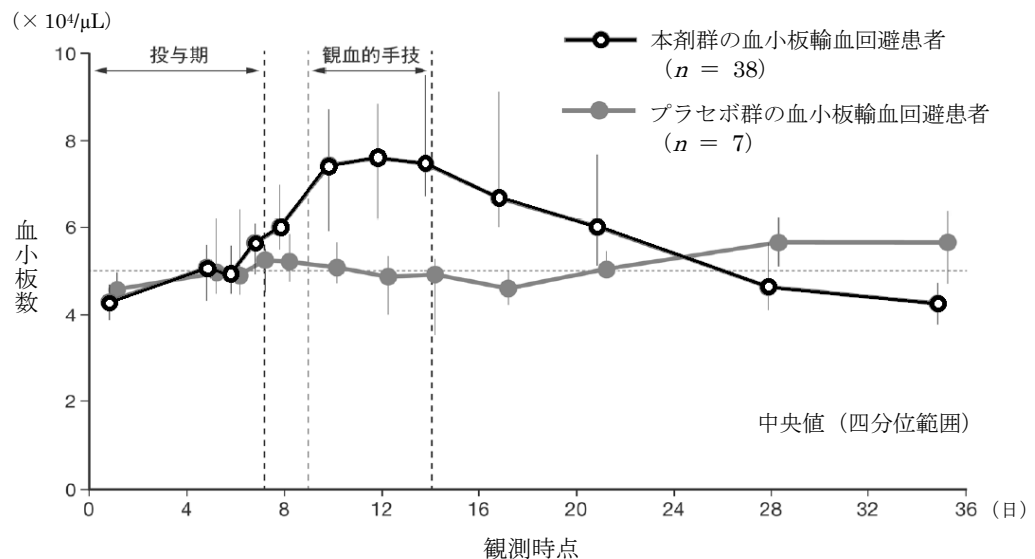
† : 初回の血小板輸血後は血小板数がレスポナー基準を満たしていたとしてもノンレスポナーとした。

2) 本剤群の血小板輸血回避患者 38 例における血小板数 5 万/ μ L 以上の維持日数の中央値 (最小-最大) は，22.1 日間 (5.7-33.5) であった。

(3) 血小板数の推移

1) 血小板輸血回避患者における血小板数の推移

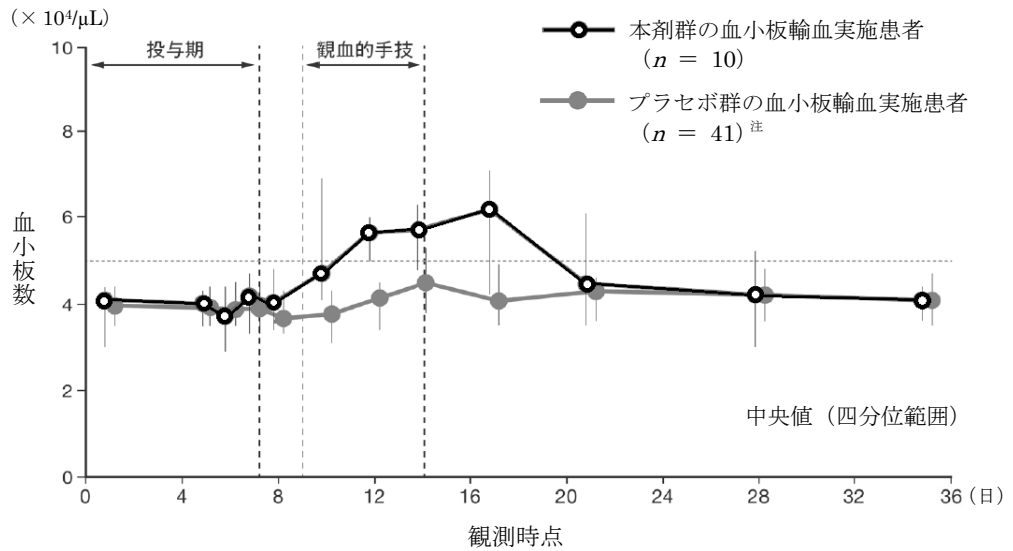
本剤群及びプラセボ群の血小板輸血回避患者における試験期間中の血小板数の推移を図V-2 に示す。本剤群では投与開始 5 日目頃から増加し始め，投与開始 14 日目頃に最大となり，投与開始 28 日目にはほぼ投与開始前の値に戻ることが示された。



図V-2 血小板輸血回避患者における血小板数の推移

2) 血小板輸血実施患者における血小板数の推移

本剤群及びプラセボ群の血小板輸血実施患者における試験期間中の血小板数の推移を図V-3に、血小板輸血の実施回数及び用量を表V-10に示す。



図V-3 血小板輸血実施患者における血小板数の推移

注：プラセボ投与群のうち1例は観血的手技前の血小板輸血実施可否を判断する前に試験を中止し血小板輸血をしなかったが、輸血回避率の集計では回避されなかった症例として扱った。

結果

安全性

副作用は、本剤群では安全性評価対象例48例中4例(8%)に6件認められ、内訳は悪心2例(4%)、疼痛、発熱、門脈血栓症、頭痛各1例(2%)であった。プラセボ群では安全性評価対象例48例中1例(2%)に低体温が認められた。死亡例は認められなかった。重篤な副作用として本剤群に門脈血栓症が1例(2%)認められた。重篤な副作用の症例について下記に示した。

投与群	重篤な副作用	詳細
本剤群	門脈血栓症	<p>[年齢・性] 70代・女性 [経過]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・1日目：本剤投与開始。 ・7日目：本剤投与終了。 ・8日目：腹部超音波検査の結果、門脈血栓は認められず、門脈血流方向が求肝性であることを確認。 ・10日目：肝動脈化学塞栓術(TACE)施行。 ・14日目：造影CT検査の結果、門脈本幹、及び上腸間膜静脈に血栓を確認。 ・15日目：門脈血栓に対してワルファリンカリウム錠、人アンチトロンビンⅢ注により加療開始。 ・18日目：当初予定していた入院期間を延長。 ・19日目：人アンチトロンビンⅢ注を中止し、ワルファリンカリウム錠のみで加療続行。 ・28日目：経過良好にて退院。 ・85日目：造影CT検査の結果、血栓消失を確認。 ・86日目：診察の結果、追跡調査を終了。

社内資料 (慢性肝疾患による血小板減少患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験)

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

医薬品リスク管理計画により以下の調査を実施中である。

【目的】

使用実態下における本剤の安全性及び有効性等に関する情報の収集

【実施計画】

実施期間：2016年10月～2021年5月

調査方法：中央登録方式

対象患者：待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患による血小板減少症患者

観察期間：本剤初回投与開始から2ヵ月間（初回投与開始日から6ヵ月以内に2回目の投与が実施された場合は、2回目の投与からさらに2ヵ月間観察を行う）

予定症例数：1000例

重点調査項目：血栓症，血栓塞栓症の発現状況

主な調査項目：

- ・患者の背景因子
- ・本剤の使用状況
- ・観血的手技
- ・本剤以外の使用薬剤
- ・観察期間中の血小板輸血の有無
- ・有害事象の発現状況

VI. 薬効薬理に関する項目

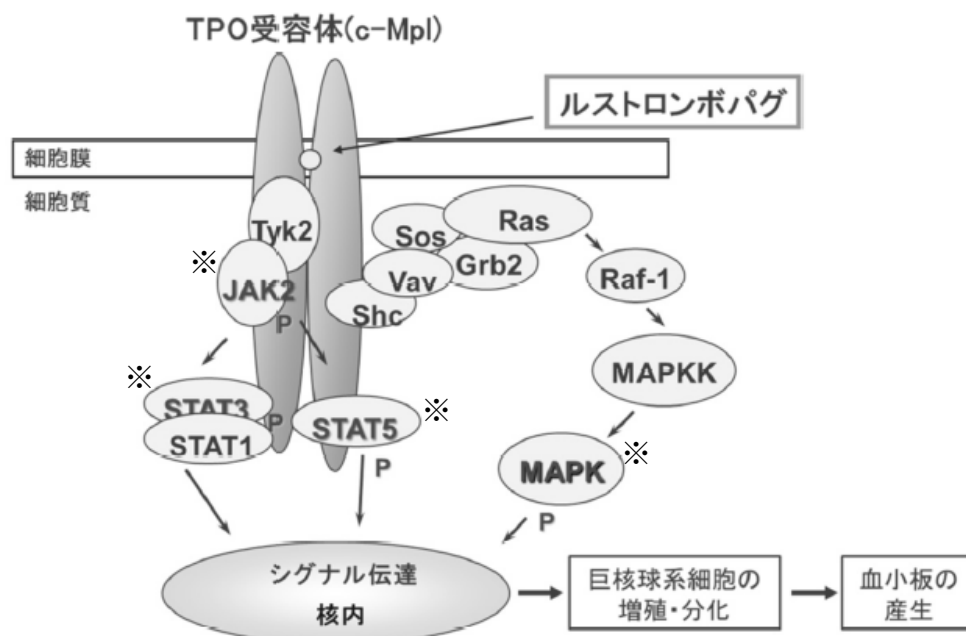
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

エルトロンボパグ オラミン, ロミプロスチム (遺伝子組換え)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ルストロンボパグはヒト TPO 受容体に選択的に作用し、TPO の一部のシグナル伝達経路を活性化することによりヒト骨髄前駆細胞から巨核球系への細胞の増殖並びに分化誘導を促進し、血小板数を増加させる⁹⁾。作用機序を図VI-1 に示す。



Grb2 : 増殖因子受容体結合蛋白質 2, JAK2 : ヤヌスキナーゼ 2, MAPK : マイトジェン活性化プロテインキナーゼ, MAPKK : MAPK キナーゼ, Raf-1 : Rapidly Accelerated Fibrosarcoma 由来のキナーゼの 1 種, Ras : Rat sarcoma 由来のキナーゼの 1 種, STAT1 (3, 5) : シグナル伝達性転写因子 1 (3, 5), Sos : Son of Sevenless 蛋白, Shc 及び Vav : シグナル伝達分子のアダプター蛋白質の 1 種。

P はリン酸化を, ※印はリン酸化により活性化されることを示す。

図VI-1 ルストロンボパグの作用機序

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *In vitro*における作用

① ヒト TPO 受容体発現細胞における増殖作用

マウスインターロイキン 3 (IL-3) 依存性 pro B 細胞株である Ba/F3 細胞にヒト TPO 受容体を発現させた細胞 (Ba/F3-hMpl 細胞) を作製し、それぞれの細胞に対するルストロンボパグの増殖活性を検討した。Ba/F3 細胞並びに Ba/F3-hMpl 細胞にルストロンボパグ (濃度: 4.88 ~ 5000 nmol/L) 及び遺伝子組換えヒト TPO (rhTPO) (濃度: 0.00488 ~ 5 nmol/L) 並びに遺伝子組換えマウス IL-3 (rmIL-3) (濃度: 0.0001 ~ 0.1 nmol/L) を添加し、37°C で 3 日間培養後、Ba/F3-hMpl 細胞並びに Ba/F3 細胞において、それぞれ rhTPO 添加群並びに rmIL-3 添加群の最大増殖活性の平均値を 100% とし、その相対増殖活性が 50% に達する濃度を 50% 有効濃度 (EC₅₀) と定義し算出した。

その結果、図 VI-2 に示すように、ルストロンボパグは Ba/F3-hMpl 細胞の増殖を促進させ、EC₅₀ 値は 84.0 nmol/L であり、rhTPO の EC₅₀ 値は 0.08 nmol/L であった。一方、rhTPO 受容体を発現していない Ba/F3 細胞に対しては、ルストロンボパグ並びに rhTPO は増殖活性を示さず、陽性対照の rmIL-3 のみが増殖活性を示した⁹⁾。(図 VI-3 参照)

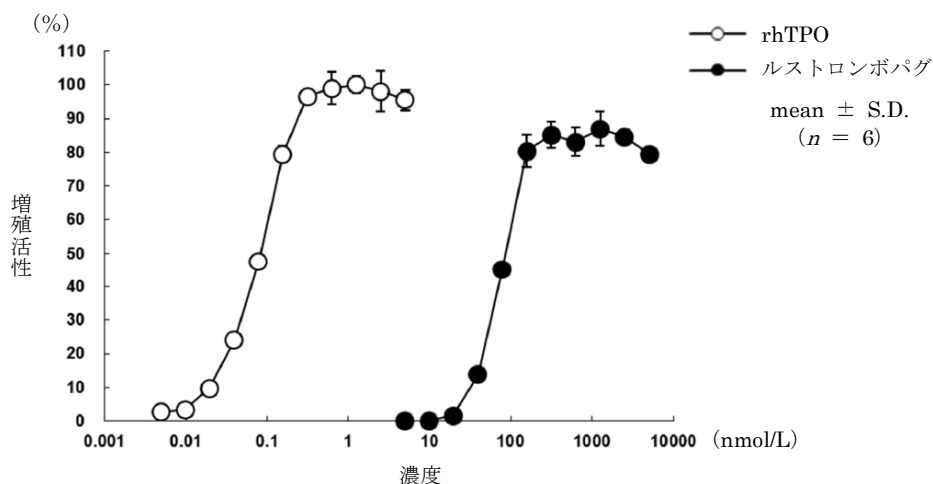


図 VI-2 ルストロンボパグの Ba/F3-hMpl 細胞に対する増殖活性

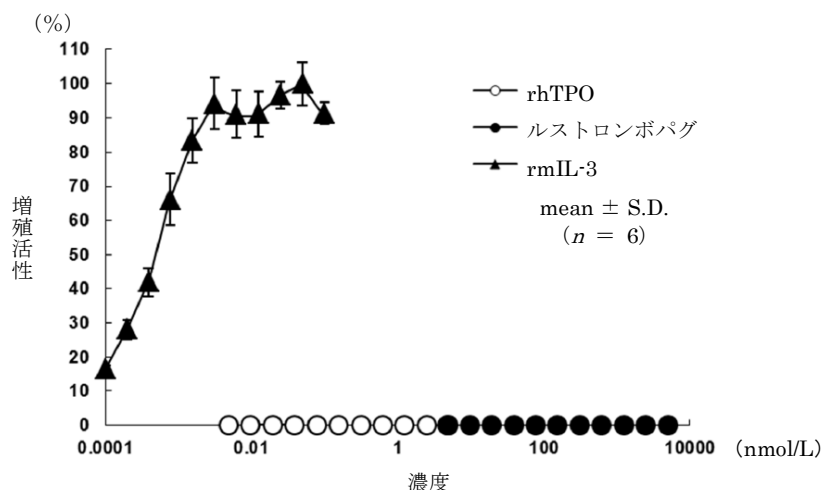


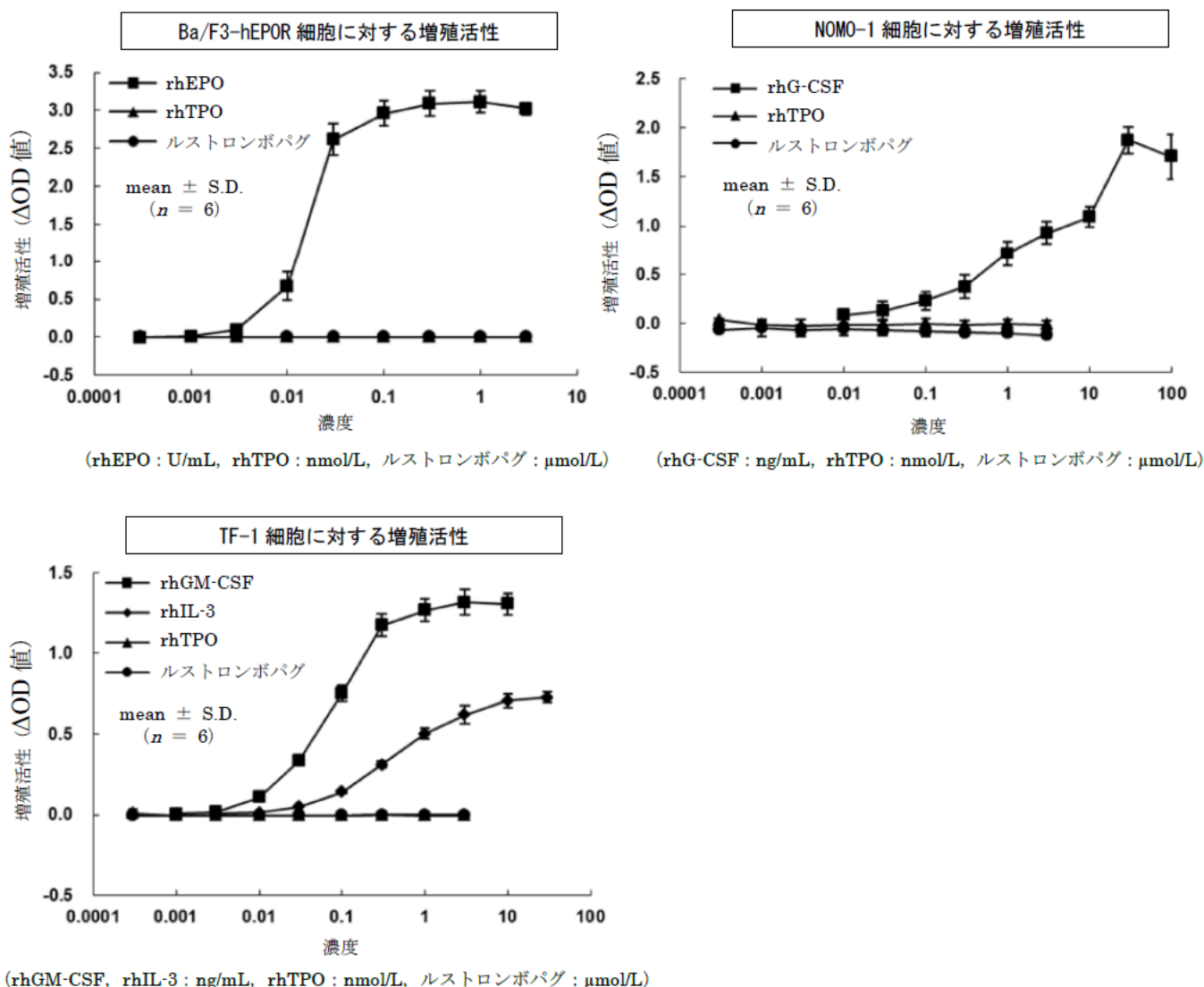
図 VI-3 ルストロンボパグの Ba/F3 細胞に対する増殖活性

② 各種サイトカイン依存性細胞株に対する増殖作用

ルストロンボパグの TPO 受容体に対する特異性を確認する目的で、サイトカイン依存性細胞株に対する増殖活性を、Ba/F3 細胞に遺伝子組換えヒトエリスロポエチン (rhEPO) 受容体を発現させた細胞 (Ba/F3-hEPOR 細胞)、ヒト顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 依存性細胞株 (NOMO-1 細胞) 並びに、ヒト顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) 及びヒト IL-3 依存性細胞株 (TF-1 細胞) を用いて検討した。Ba/F3-hEPOR 細胞, NOMO-1 細胞並びに TF-1 細胞にルストロンボパグ (濃度: 0.0003 ~ 3 $\mu\text{mol/L}$), rhTPO (濃度: 0.0003 ~ 3 nmol/L), rhEPO (濃度: 0.0003 ~ 3 U/mL), 遺伝子組換えヒト G-CSF (rhG-CSF) (濃度: 0.01 ~ 100 ng/mL), 遺伝子組換えヒト GM-CSF (rhGM-CSF) (濃度: 0.001 ~ 10 ng/mL) 並びに遺伝子組換えヒト IL-3 (rhIL-3) (濃度: 0.003 ~ 30 ng/mL) を添加し、37°C で 3 又は 4 日間培養後測定した。増殖活性は ΔOD 値で示し、最大 OD 値の 50% を EC_{50} 値とした。

その結果、ルストロンボパグはいずれの細胞に対しても増殖活性を示さなかった⁹⁾。

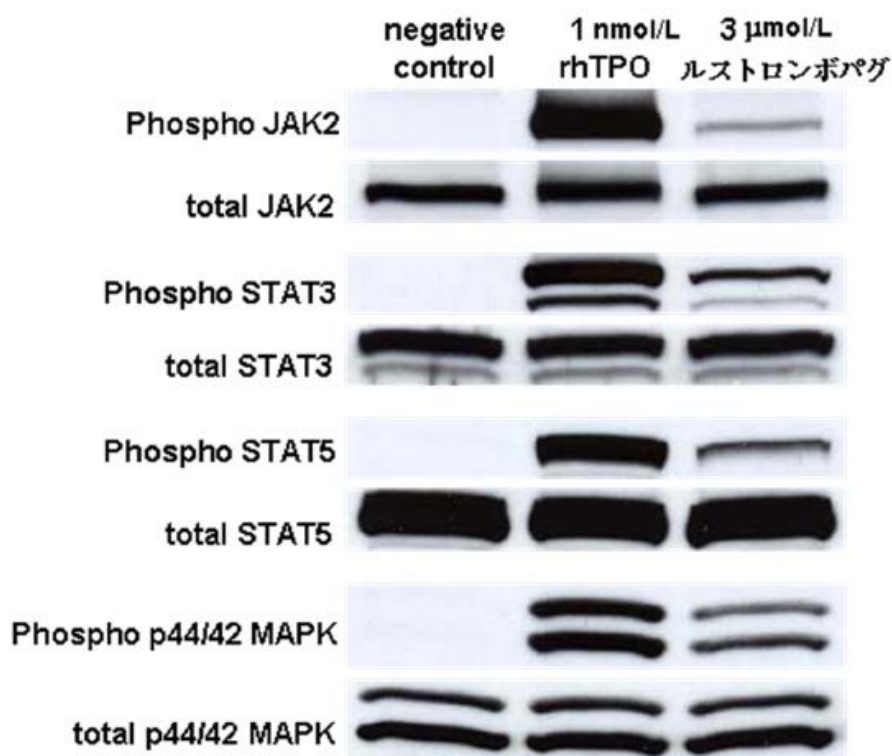
(図VI-4 参照)



図VI-4 ルストロンボパグの各種サイトカイン依存性細胞株に対する増殖作用

③ シグナル伝達経路の解析

ルストロンボパグが TPO 受容体に作用した後の細胞内シグナル伝達系への影響を明らかにするために、Ba/F3-hMpl 細胞における JAK2, STATs 並びに MAPK のリン酸化をウエスタンブロッティング法で検討した。Ba/F3-hMpl 細胞にルストロンボパグ (3 $\mu\text{mol/L}$) 又は rhTPO (1 nmol/L) を添加し、37°C で 15 分培養した。培養後、細胞を回収し、JAK2, STAT3, STAT5 並びに p44/42 MAPK のリン酸化をウエスタンブロッティング法により測定した。その結果、図VI-5 に示すように、ルストロンボパグは rhTPO と同様に JAK2, STAT3, STAT5, p44/42 MAPK のリン酸化を促進した。このことから、ルストロンボパグは rhTPO と同様のシグナル伝達系を活性化することが示された⁹⁾。



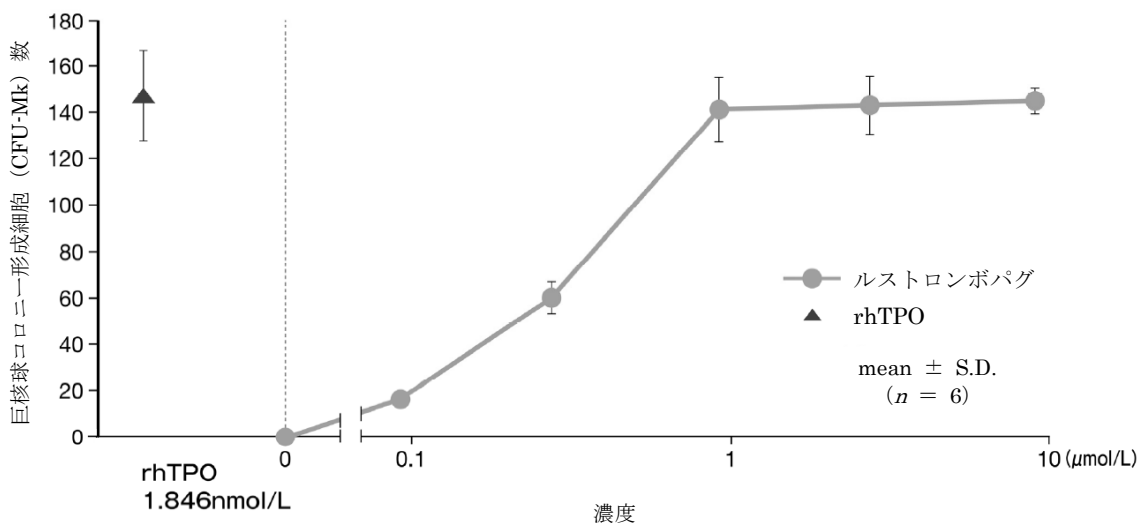
Negative control : 0.03%ジメチルスルホキシド水溶液

図VI-5 ルストロンボパグの Ba/F3-hMpl 細胞における JAK2, STATs 並びに MAPK に対する活性化作用

④ ヒト造血細胞に対する作用

ルストロンボパグのヒト骨髄由来 CD34 陽性細胞に対する巨核球コロニー形成能を検討した。ヒト骨髄由来 CD34 陽性細胞にルストロンボパグ (0.0923 ~ 9.23 $\mu\text{mol/L}$) を添加後 37°C で 12 日間培養し、抗 GPIIb/IIIa 抗体陽性の巨核球コロニー形成細胞 (CFU-Mk) 数を計測した。

その結果、ルストロンボパグを添加して 12 日間培養することによって巨核球コロニーが形成された。また、rhTPO (1.846 nmol/L) 添加群における CFU-Mk 数の平均値は 147.3 となり (図IV-6 参照), これを 100% とし, この平均値の半分に達する濃度を EC₅₀ と定義し, ルストロンボパグの EC₅₀ 値をシグモイドの最大薬理活性 (E_{max}) モデルから算定した結果, ルストロンボパグの EC₅₀ 値は 0.31 $\mu\text{mol/L}$ であった⁹⁾。



図VI-6 ルストロンボパグのヒト骨髄由来 CD34 陽性細胞に対する作用

2) 血小板造血作用 (マウス)

① TPOR-Ki/Shi マウスにおける血小板造血作用

ルストロンボパグの血小板造血作用を TPOR-Ki/Shi マウス (マウス TPO 受容体膜貫通部位をヒト型に改変したキメラ TPO 遺伝子をノックインしたマウス) (雌, $n = 8$ /群) を用いて検討した。ルストロンボパグ 0.3, 1, 3 及び 10 mg/kg/日を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与し, 投与開始前, 投与開始 8, 15, 22 日目に眼窩静脈から採血し, 血小板数を測定した。その結果, 表VI-1 に示すように, 0.3 mg/kg/日以上用量で, 対照群に比べ, 投与開始 8 日目から用量依存的に有意な血小板数の増加を惹起し, 血小板数は投与開始 22 日目まで経日的に増加した¹⁰⁾。

表VI-1 TPOR-Ki/Shi マウスにルストロンボパグを反復経口投与後の血小板造血作用

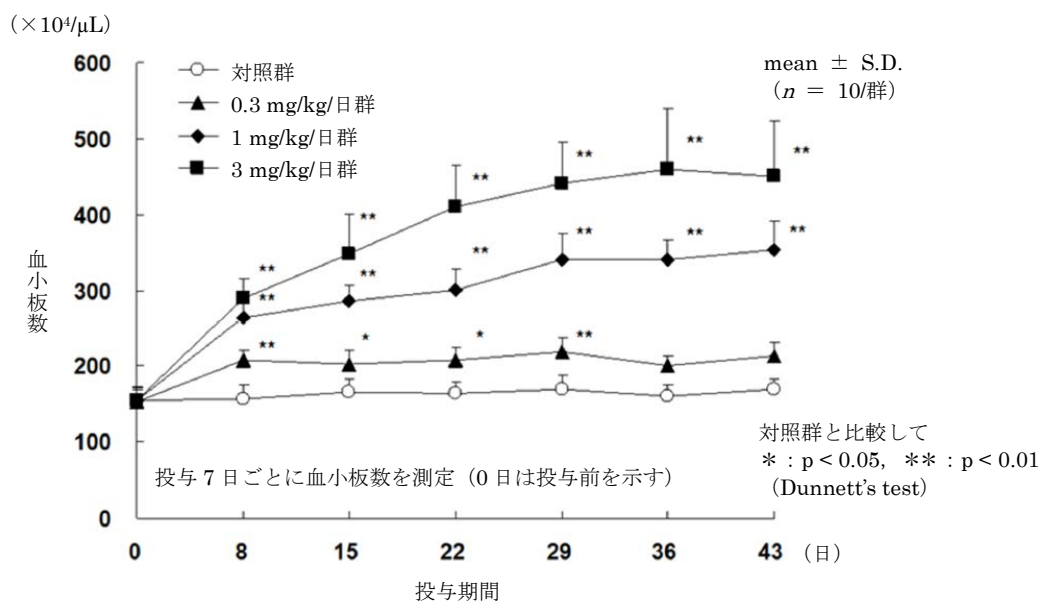
投与群	血小板数 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)			
	投与開始前	投与開始 8 日目	投与開始 15 日目	投与開始 22 日目
対照群	158.1 \pm 12.6	178.1 \pm 11.7	166.2 \pm 15.9	169.0 \pm 8.8
0.3 mg/kg/日群	159.5 \pm 12.7	226.5 \pm 14.2*	230.4 \pm 19.9*	235.4 \pm 18.3*
1 mg/kg/日群	157.2 \pm 11.9	278.9 \pm 19.3*	300.3 \pm 19.1*	326.3 \pm 24.5*
3 mg/kg/日群	159.4 \pm 10.7	316.3 \pm 32.1*	380.9 \pm 34.7*	424.7 \pm 43.0*
10 mg/kg/日群	156.2 \pm 11.0	316.0 \pm 40.2*	404.6 \pm 56.6*	467.8 \pm 68.1*

対照群と比較して: * ; $p < 0.01$ (Dunnett's test)

($n = 8$ /群, mean \pm S.D.)

② TPOR-Ki/Shi マウスにおける 42 日間 (6 週間) 反復投与での血小板造血作用

ルストロンボパグを 42 日間反復経口投与したときの血小板造血作用を TPOR-Ki/Shi マウス (雌, $n = 10$ /群) で検討した。ルストロンボパグ 0.3, 1 及び 3 mg/kg/日を 1 日 1 回 42 日間反復経口投与し, 7 日間間隔で眼窩静脈より採血し, 血小板数の推移を調べた。その結果, 図VI-7 に示すように, ルストロンボパグの 0.3 mg/kg/日群では 8 日目以降, 1 及び 3 mg/kg/日群でも 29 日目以降, 血小板数はほぼ一定の値で推移した¹⁰⁾。



図VI-7 TPOR-Ki/Shi マウスにルストロンボパグ 42 日間反復経口投与時の血小板数の推移

③ TPOR-Ki/Shi マウスにおける巨核球産生及び造血への影響

ルストロンボパグの血小板造血作用を裏付ける骨髄での巨核球産生亢進を TPOR-Ki/Shi マウス（雌：10～11週齢， $n = 12$ /群）で検討するとともに，薬効用量において血小板造血に付随した他の変化の有無について血液学的，血液化学的並びに病理組織学的検査で確認した。ルストロンボパグ 0.3, 10 mg/kg/日を1日1回21日間反復経口投与した。最終投与翌日（投与22日目）にペントバルビタール麻酔下で腹部の大静脈より採血し，血液学的検査として血小板をはじめとする血球成分の分画と数値測定（各用量 $n = 4$ /群），血液凝固系検査（各用量 $n = 4$ /群）及び血液化学的検査（各用量 $n = 3$ 又は 4 /群）を実施するとともに，骨髄や脾臓を含めた諸器官・組織について病理組織学的検査（各用量 $n = 9$ 又は 10 /群）及び骨髄の巨核球数の計測（各用量 $n = 9$ 又は 10 /群）を実施した。

その結果，表VI-2に示すように，ルストロンボパグの10 mg/kg/日投与群では対照群に比べ有意な血小板数の増加が認められた。血小板数の増加が巨核球数の増加に起因するものかを検討した結果，骨髄の巨核球数の計測において巨核球数の有意な増加が認められた。更に，病理組織学的検査では，骨髄や脾臓以外にも肺や肝臓で巨核球の増加が認められた。これらの薬効及びそれを裏付ける指標の変化以外に，ルストロンボパグの10 mg/kg/日投与群では赤血球数，ヘモグロビン（Hb）量及びヘマトクリット（Ht）値の有意な減少が認められ，血液化学的検査では乳酸脱水素酵素（LDH）活性の上昇傾向がみられたが，いずれも軽度であった。血液凝固系検査では特記すべき変化は認められなかった¹⁰⁾。

表VI-2 TPOR-Ki/Shi マウスにルストロンボパグ21日間反復経口投与後の血小板造血作用並びに赤血球系パラメータの変動

投与群	血小板数 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	赤血球数 ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	Hb 量 (g/dL)	Ht 値 (%)	骨髄内の巨核球数 (number/field)
対照群	167.7 \pm 8.5	9.51 \pm 0.52	14.8 \pm 0.9	44.0 \pm 2.6	2.8 \pm 1.2
0.3 mg/kg/日群	186.4 \pm 4.1	9.02 \pm 0.08	14.0 \pm 0.2	41.9 \pm 1.0	3.7 \pm 1.6
10 mg/kg/日群	458.3 \pm 31.5**	8.64 \pm 0.28*	13.4 \pm 0.5*	39.9 \pm 1.6*	10.8 \pm 1.8**

対照群と比較して：* ; $p < 0.05$, ** ; $p < 0.01$ (Dunnett's test) ($n = 4, 9$ 又は 10 /群, mean \pm S.D.)

(3) 作用発現時間・持続時間

「V. 2. <用法・用量に関連する使用上の注意> 2.」の項参照

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

「Ⅶ. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

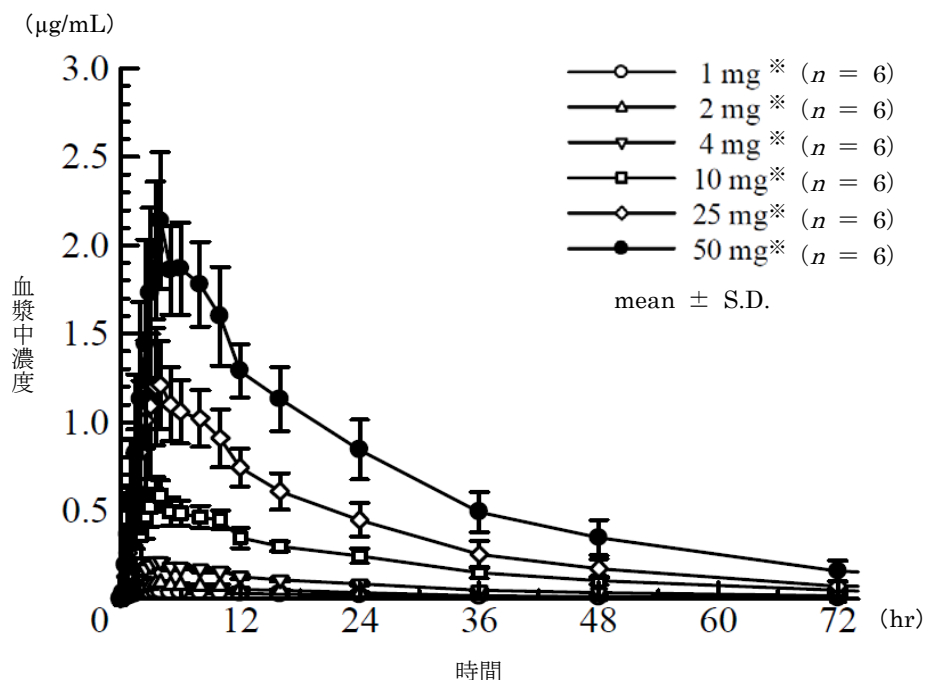
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人

① 空腹時単回経口投与

健康成人男性各 6 例に、ルストロンボパグ 1[※]、2[※]、4[※]、10[※]、25[※]及び 50 mg[※]を空腹時単回経口投与したときの血漿中濃度を図Ⅶ-1、薬物動態パラメータを表Ⅶ-1 に示す。

ルストロンボパグ 1 ~ 50 mg 単回投与後の最高血漿中薬物濃度到達時間 (T_{max}) の中央値は、投与後 3.5 ~ 4.0 時間であった。最高血漿中薬物濃度 (C_{max})、台形法により算出した濃度測定可能最終時点までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-last}) 及び台形法により算出した無限大時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-inf}) のいずれも 1 ~ 50 mg の用量範囲で用量に比例した増大を示した。終末相消失半減期 ($T_{1/2,z}$) の幾何平均値は 19.3 ~ 23.2 時間、みかけの全身クリアランス (CL/F) の幾何平均値は 0.657 ~ 0.934 L/hr であり、いずれも用量に依存した変動はみられなかった⁴⁾。



図Ⅶ-1 空腹時単回経口投与後のルストロンボパグの血漿中濃度推移 (健康成人)

※: 承認外用量 (「Ⅴ. 2. 用法及び用量」の項参照)

表Ⅷ-1 空腹時単回経口投与後のルストロンボパグの薬物動態パラメータ（健康成人）

投与量 (mg)	<i>n</i>	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^注 (hr)	AUC _{0-last} (ng・hr/mL)	AUC _{0-inf} (ng・hr/mL)	T _{1/2,z} (hr)	CL/F (L/hr)
1*	6	44.9 (29.1)	4.0 (3.5-4.0)	1180 (21.1)	1340 (21.5)	23.2 (17.8)	0.748 (21.4)
2*	6	89.7 (15.8)	3.8 (3.5-4.0)	2040 (15.4)	2210 (16.0)	20.4 (7.9)	0.905 (15.9)
4*	6	213 (5.7)	3.8 (3.5-4.0)	4840 (7.9)	5290 (8.1)	20.5 (9.0)	0.757 (8.1)
10*	6	593 (16.0)	3.5 (3.5-4.0)	13800 (16.2)	15200 (17.1)	21.2 (9.1)	0.657 (17.1)
25*	6	1230 (22.5)	4.0 (3.5-6.0)	26400 (22.9)	28300 (24.1)	19.3 (7.9)	0.883 (24.1)
50*	6	2140 (16.3)	4.0 (3.5-6.0)	48700 (17.8)	53500 (19.5)	21.1 (19.4)	0.934 (19.4)

[測定法：LC/MS/MS（Liquid Chromatography / Tandem Mass Spectrometry
；液体クロマトグラフィー / タンデム質量分析法）]

幾何平均値（%変動係数）

注：中央値（最小値・最大値）

※：承認外用量（「V.2. 用法及び用量」の項参照）

② 反復経口投与

健康成人男性各 6 例に、ルストロンボパグ 0.25[※]、0.5[※]、2 mg[※]を 1 日 1 回朝食後に 14 日間[※]反復経口投与したときの薬物動態パラメータを表 VII-2 に、初回投与直前～初回投与後 168 時間（8 日目投与直前）までの血漿中濃度推移を図 VII-2 に示す。

いずれの投与群も血漿中濃度はルストロンボパグの投与開始 5 日目以降に初回投与時の約 2 倍で定常状態に達した⁵⁾。

表 VII-2 朝食後反復経口投与時の投与 1 日目、7 日目及び 14 日目の
ルストロンボパグの薬物動態パラメータ（健康成人）

投与量 (mg)	n	投与日	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^{a)} (hr)	AUC _{0-τ} ^{b)} (ng・hr/mL)	T _{1/2,z} (hr)	R _{Cmax} ^{c)}	R _{AUC} ^{c)}
0.25 [※]	6	1	8.48 (6.8)	8.0 (5.0-10.0)	135 (8.1)	—	—	—
		7	19.7 (5.3)	8.0 (4.0-10.0)	333 (11.9)	—	2.32 (6.3)	2.47 (7.0)
		14	18.0 (11.7)	6.5 (4.0-10.0)	317 (13.0)	27.8 (6.5)	2.12 (10.4)	2.34 (8.7)
0.5 [※]	5	1	19.2 (9.6)	8.0 (5.0-10.0)	327 (7.1)	—	—	—
		7	34.9 (13.6)	8.0 (5.0-10.0)	657 (12.8)	—	1.81 (10.1)	2.01 (7.3)
		14	38.9 (13.7)	6.0 (4.0-6.0)	703 (10.4)	32.0 (10.2)	2.03 (13.5)	2.15 (7.2)
2 [※]	6 ^{d)}	1	78.3 (16.7)	4.0 (4.0-10.0)	1280 (12.3)	—	—	—
		7	159 (16.6)	4.0 (4.0-10.0)	2670 (12.6)	—	2.03 (7.1)	2.09 (5.7)
		14	156 (5.7)	4.0 (4.0-4.0)	2630 (8.1)	30.1 (11.7)	2.11 (7.5)	2.13 (11.0)

幾何平均値 (%変動係数)

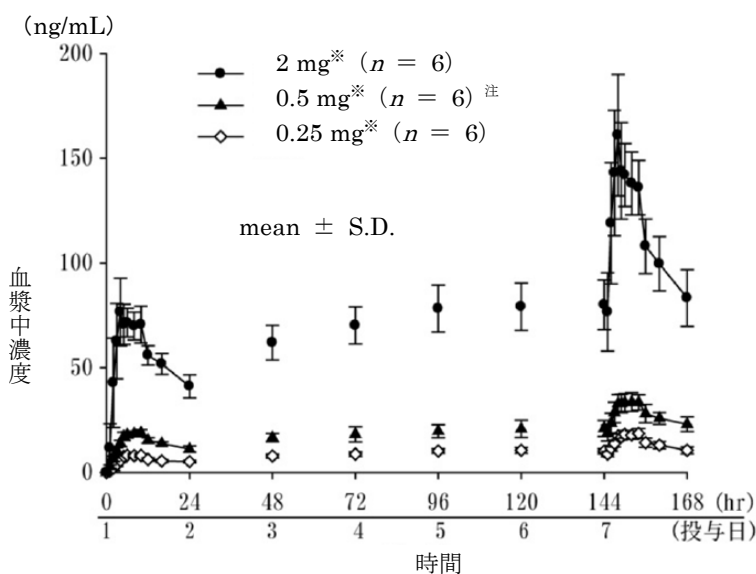
(測定法：LC/MS/MS)

a)：中央値（最小値-最大値）

b)：AUC_{0-τ}；台形法により算出した投与間隔での血漿中薬物濃度-時間曲線下面積

c)：投与 1 日目に対する C_{max} 又は AUC_{0-τ} の比

d)：14 日目のみ 5 例



注：0.5 mg/日群の投与 2 日目以降は n = 5

図 VII-2 朝食後反復経口投与時のルストロンボパグの血漿中濃度推移（健康成人）

※：承認外用法・用量（「V. 2. 用法及び用量」の項参照）

2) 慢性肝疾患による血小板減少患者

① 反復経口投与時における消失半減期

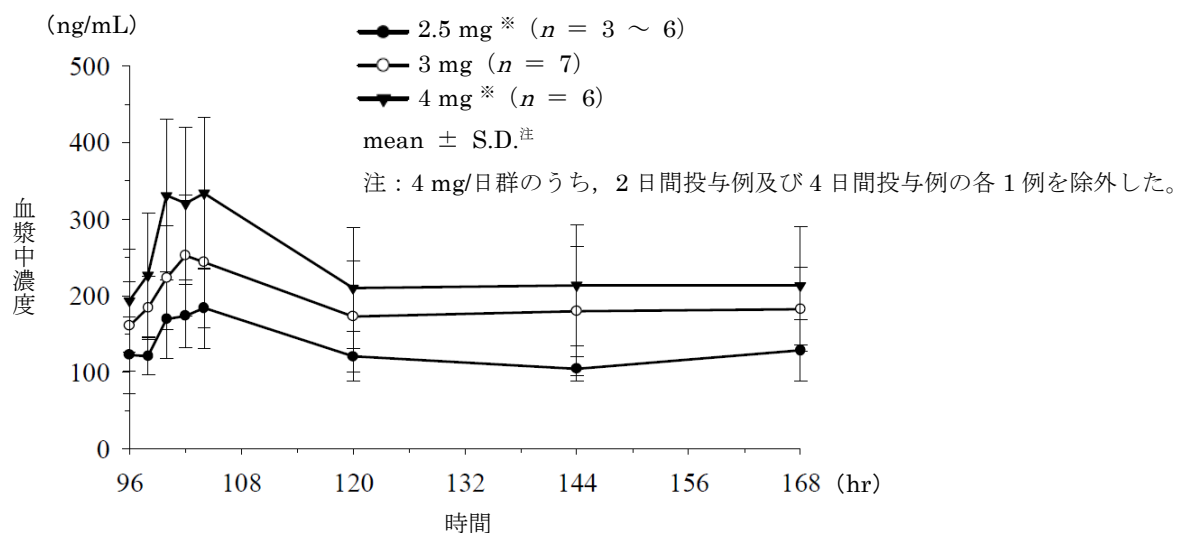
慢性肝疾患による血小板減少患者（血小板数が5万/μL未満）46例（2 mg/日^{*}群15例、3 mg/日群16例、4 mg/日^{*}群15例）を対象^註に、ルストロンボパグ2^{*}、3、4 mg^{*}を1日1回7日間反復経口投与したときの投与5日目以降のT_{1/2,z}の幾何平均値(%変動係数)は、2 mg/日^{*}投与群35.5時間(17.6%)、3 mg/日投与群38.3時間(18.7%)、4 mg/日^{*}投与群36.5時間(20.8%)であり、用量に依存せずほぼ一定であった²⁾。

注：このうち3 mg/日群、4 mg/日^{*}群の各1例は4日間投与だったため除外した。

※：承認外用量（「V.2. 用法及び用量」の項参照）

② 反復経口投与時におけるその他の薬物動態パラメータ

慢性肝疾患による血小板減少患者（血小板数が5万/μL未満）21例を対象に、ルストロンボパグ2.5^{*}、3、4 mg^{*}を1日1回7日間反復経口投与したときの投与5日目の投与直前と投与後2、4、6、8時間、6日目以降の投与前の血漿中濃度推移を図VII-3に、投与5日目の薬物動態パラメータを表VII-3に示す。また、3 mg/日投与群における投与5日目の投与直前と投与後2、4、6、8、24時間の血漿中濃度推移を図VII-4に示す。ルストロンボパグのC_{max}及びAUC_{0-τ}は2.5～4 mgの用量範囲で用量にほぼ比例して増大した⁸⁾。



図VII-3 1日1回7日間反復経口投与時の投与5日目以降の血漿中濃度推移
(慢性肝疾患による血小板減少患者)

表VII-3 反復経口投与5日目の薬物動態パラメータ（慢性肝疾患による血小板減少患者）

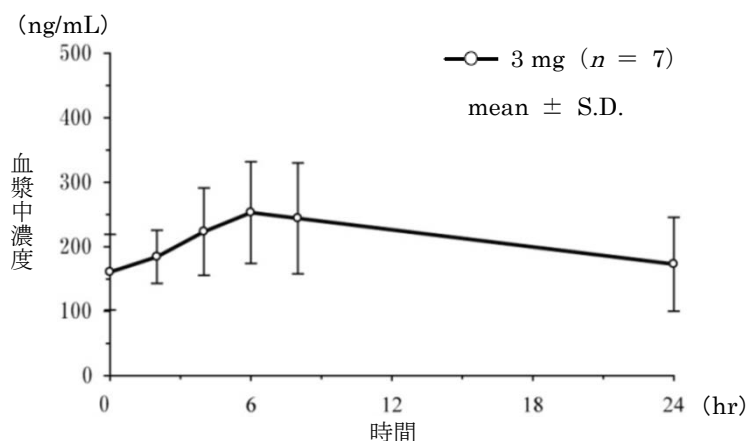
投与量 (mg)	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^註 (hr)	AUC _{0-τ} (ng·hr/mL)	CL/F (L/hr)
2.5 [*]	6	182 (25.0)	7.0 (4.0-8.0)	3540 (24.5)	0.706 (24.5)
3	7	250 (32.0)	6.0 (2.0-8.0)	4799 (32.9)	0.625 (32.9)
4 [*]	6	342 (27.1)	6.0 (4.0-8.0)	6264 (34.7)	0.639 (34.7)

幾何平均値 (%変動係数)

(測定法：LC/MS/MS)

注：中央値 (最小値-最大値)

※：承認外用量（「V.2. 用法及び用量」の項参照）



図VII-4 反復経口投与5日目の血漿中濃度推移（慢性肝疾患による血小板減少患者）

3) 高齢者

母集団薬物動態解析で高齢患者（65～84歳）60例と非高齢患者（49～64歳）41例を比較した結果、年齢が本剤の薬物動態に及ぼす影響は小さかった¹¹⁾。

4) 肝機能障害者（外国人データ）

健康成人、軽度（Child-Pugh分類A）及び中等度（Child-Pugh分類B）肝機能障害者各8例にルストロンボパグ0.75 mg^{*}を単回経口投与したとき、表VII-4に示すように、軽度肝機能障害者のC_{max}及びAUC、中等度肝機能障害者のC_{max}は健康成人と同程度であり、中等度肝機能障害者のAUCは健康成人より約20%高かった¹²⁾。

表VII-4 健康成人及び肝機能障害者におけるルストロンボパグの薬物動態パラメータの比較（外国人データ）

投与群	n	C _{max} ^{注1} (ng/mL)	AUC _{0-inf} ^{注1} (ng・hr/mL)	健康成人に対する比 ^{注2}	
				C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-inf} (ng・hr/mL)
健康成人	8	14.9 (30.9)	328.4 (20.6)	—	—
肝機能障害者	軽度	15.4 (29.8)	344.1 (25.6)	1.03 (0.80, 1.33)	1.05 (0.85, 1.30)
	中等度	14.9 (29.8)	395.6 (28.7)	1.00 (0.77, 1.29)	1.20 (0.97, 1.49)

注1：幾何平均値（%変動係数）

（測定法：LC/MS/MS）

注2：幾何最小二乗平均の比（90%信頼区間）

〔参 考〕 Child-Pugh 分類^{13, 14)}

項目	ポイント		
	1点	2点	3点
脳症	ない	軽度	時々昏睡
腹水	ない	少量	中等量
血清ビリルビン値 (mg/dL)	2.0未満	2.0～3.0	3.0超
血清アルブミン値 (g/dL)	3.5超	2.8～3.5	2.8未満
プロトロンビン時間 国際標準比 (PT-INR)	1.7未満	1.7～2.3	2.3超

各項目のポイントを加算し、その合計点で分類する。

A：5～6点，B：7～9点，C：10～15点

〔臨床試験では、文献13、14）をもとに上記の分類を使用した。〕

※：承認外用量（「V. 2. 用法及び用量」の項参照）

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

日本人健康成人男性 15 例にルストロンボパグ 4 mg^{*}を空腹時又は食後（高脂肪食）に単回経口投与したとき、C_{max} 及び AUC に食事の影響はみられなかった¹⁵⁾。

※：承認外用量（「V. 2. 用法及び用量」の項参照）

2) 併用薬の影響（外国人データ）

① 健康成人 15 例に 1 日目ミダゾラム 5 mg を単独投与，2 日目ルストロンボパグ 1.5 mg^{*}を単独投与し，3 ～ 8 日目にルストロンボパグ 0.75 mg^{*}を投与，8 日目にミダゾラム 5 mg 単回投与を併用したとき，ルストロンボパグの反復投与はミダゾラムの薬物動態に影響を与えず，CYP3A 活性に対する阻害及び誘導作用を示さなかった¹⁶⁾。

② 健康成人 15 例にルストロンボパグ 0.75 mg^{*}と多価カチオン含有制酸剤（炭酸カルシウムとして 4 g）を併用したとき，ルストロンボパグの薬物動態は変化しなかった¹⁷⁾。

※：承認外用量（「V. 2. 用法及び用量」の項参照）

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

慢性肝疾患による血小板減少患者を対象として実施された国内第Ⅱ相試験 3 試験（M0623, M0625, M0626 試験）の対象患者 101 例から 796 点，及び国内臨床薬理試験 4 試験（M0611, M0612, M0613, M061A 試験）の健康成人 95 例から 3217 点の合計 4013 点の血漿中ルストロンボパグ濃度を用いた母集団薬物動態解析で，薬物動態の共変量を探索した結果，CL/F には体重，性別及び Child Pugh 分類が，みかけの中央コンパートメントの分布容積（V₂/F）には体重及び年齢がそれぞれ共変量であることが確認された¹¹⁾。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

慢性肝疾患による血小板減少患者を対象として実施された国内第Ⅱ相試験 3 試験 (M0623, M0625, M0626 試験) の対象患者 101 例から 796 点, 及び国内臨床薬理試験 4 試験 (M0611, M0612, M0613, M061A 試験) の健康成人 95 例から 3217 点の合計 4013 点の血漿中ルストロンボパグ濃度データを収集し, 1 次吸収過程を伴う 3-コンパートメントモデルにより, V2/F 及び 1 次吸収速度定数 (KA) を推定した¹¹⁾。

また, 慢性肝疾患による血小板減少患者を対象として実施された国内第Ⅱ相用量探索試験にて得られたルストロンボパグの血漿中濃度より, 消失速度乗数 (λ_z) 及びクリアランス (CL/F) を推定した⁸⁾。

(2) 吸収速度定数

母集団薬物動態解析の結果, KA は 0.167 hr^{-1} (溶液食後投与), 0.316 hr^{-1} (溶液食後投与以外) と推定された¹¹⁾。

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

[参 考]

雄ラット (SD 系, $n = 4$) 及び雄イヌ (ビーグル, $n = 3$) におけるルストロンボパグ単回経口投与 (3 mg/kg) 後の絶対バイオアベイラビリティ (BA) は, それぞれ約 50%¹⁸⁾ 及び約 75%¹⁹⁾であった。

(4) 消失速度定数

慢性肝疾患による血小板減少患者 34 例にルストロンボパグ 0.25^{*}, 0.5^{*}, 1^{*}, 1.5^{*}及び 2 mg^{*}を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの 7 日目投与後の終末相消失速度定数 (λ_z) を表Ⅶ-5 に示す⁸⁾。

表Ⅶ-5 反復経口投与時の 7 日目投与後の終末相消失速度定数
(慢性肝疾患による血小板減少患者)

投与量	0.25 mg/日 [*]	0.5 mg/日 [*]	1 mg/日 [*]	1.5 mg/日 [*]	2 mg/日 [*]
n	5	6	5	6	9
λ_z (1/hr)	0.0158 (22.1)	0.0217 (11.8)	0.0193 (25.9)	0.0180 (22.8)	0.0175 (23.5)

幾何平均値 (%変動係数)

(測定法: LC/MS/MS)

※: 承認外用量 (「V. 2. 用法及び用量」の項参照)

(5) クリアランス

「表Ⅶ-3 反復経口投与 5 日目の薬物動態パラメータ (慢性肝疾患による血小板減少患者)」参照

(6) 分布容積

母集団薬物動態解析の結果, V2/F は 17.6 L と推定された¹¹⁾。

(7) 血漿蛋白結合率

1) ルストロンボパグの 5 ~ 50 µg/mL の濃度範囲におけるヒトの *in vitro* 血漿蛋白結合率を平衡透析法により検討した。その結果, 99.9%以上の高い結合率を示した²⁰⁾。

2) 蛋白結合サイト (*in vitro*)

ヒト血清アルブミン (HSA) におけるルストロンボパグの結合サイトを明らかにするために, 結合サイトの特異的阻害剤 (ジアゼパム, ワルファリン及びジギトキシン) を用いて, ¹⁴C-標識ルストロンボパグとの結合置換について検討した。

その結果, ルストロンボパグは主に HSA のジアゼパム及びワルファリンサイトに結合することが推察された。しかしながら, 4% HSA を用いた ¹⁴C-標識ルストロンボパグ (1 及び 5 µg/mL) の評価において, 蛋白結合率は阻害剤 (ジアゼパム及びワルファリン, 1 及び 10 µmol/L) の影響を受けなかったことから, 蛋白結合率の変化に起因する薬物相互作用の可能性は低いと考えられる²¹⁾。

3. 吸収

該当資料なし

[参 考]

(1) 吸収率 (ラット, イヌ)

胆管カニュレーションを施した雄ラット (SD 系, $n = 4$) 及び雄イヌ (ビーグル, $n = 3$) に ¹⁴C-標識ルストロンボパグを 3 mg/kg 単回経口投与した。尿及び胆汁中放射能排泄率の和から求めたルストロンボパグの経口吸収率は 24% (ラット), 約 20% (イヌ) であった²²⁾。

(2) 腸肝循環 (ラット)

胆管カニュレーションを施した雄ラット (SD 系, $n = 3$) に ¹⁴C-標識ルストロンボパグを 3 mg/kg 単回経口投与し, 放射能の腸肝循環について検討した。ドナーラット (投与ラット) の胆汁をレシピエントラットの十二指腸へカニューレを介して供給し, レシピエントラットの胆汁中放射能排泄率で腸肝循環を評価した。

その結果, 腸肝循環率 (レシピエントラットの胆汁中排泄率) は投与量の 4.4%と低かった²³⁾。

4. 分布

該当資料なし

[参 考] (ラット)

雌雄アルビノラット (SD 系) に ^{14}C -標識ルストロンボパグを 3 mg/kg 単回経口投与し、投与 2, 4, 8, 12, 24 及び 72 時間後の放射能の組織移行性を検討した (雌雄各 $n = 1/\text{時点}$)。

その結果、雄アルビノラットで最も高い放射能分布を示したのは肝臓であり、次いで副腎皮質であった。薬効発現に重要と考えられる骨髄において、投与後 2 ~ 24 時間における骨髄/血液濃度比は 0.5 ~ 0.8 と高い比率を維持していた。投与後 72 時間には、半数の組織で定量下限 ($0.013 \mu\text{g/g}$) 未満まで低下したが、副腎皮質、包皮腺及び副腎髄質に比較的高濃度の放射能分布が認められた。雌アルビノラットで最も高い放射能分布を示したのは肝臓で、次いで副腎皮質、ハーダー腺、副腎髄質、腎皮質、膵臓の順であった。投与後 2 ~ 24 時間における骨髄/血液濃度比は 0.6 ~ 0.8 であった。投与後 72 時間でも高い濃度を示したのは副腎皮質で、次いで卵巣であった。

雄有色ラット (Lister-Hooded 系) に ^{14}C -標識ルストロンボパグを 3 mg/kg 単回経口投与し、投与 8 及び 24 時間並びに 7, 14 及び 35 日後の放射能の組織移行性を検討した ($n = 1/\text{時点}$)。その結果、放射能の組織分布様式はアルビノラットとほぼ同じであり、メラニン含有組織である眼窩外涙腺あるいはブドウ膜への特異的な放射能分布は認められず、ルストロンボパグ及びその代謝物のメラニンへの結合性はないことが示唆された。投与後 35 日では副腎皮質のみに放射能が検出された。

雄アルビノラット (SD 系) に ^{14}C -標識ルストロンボパグを 3 mg/kg/日 14 日間反復経口投与し、7 及び 13 回目投与 24 時間後、並びに 14 回目投与 4, 12, 24, 72, 168 及び 336 時間後の放射能の組織移行性を検討した ($n = 1/\text{時点}$)。

その結果、単回投与に比べ多くの組織で放射能の消失遅延が認められ、特に副腎皮質、副腎髄質及び肝臓において顕著であった²⁴⁾。

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

[参 考] (ラット)

雌雄アルビノラット (SD 系) に ^{14}C -標識ルストロンボパグを 3 mg/kg 単回経口投与し、投与 2, 4, 8, 12, 24 及び 72 時間後の放射能の組織移行性を検討した (雌雄各 $n = 1/\text{時点}$)。その結果、雄アルビノラットではほとんどの組織で投与後 8 時間の測定時点で最高濃度に達し、このときの血液中放射能濃度は $1.45 \mu\text{g/g}$ (ルストロンボパグ換算濃度、以下同様) で、脊髄及び脳はそれぞれ $0.124 \mu\text{g/g}$, $0.078 \mu\text{g/g}$ であった。雌アルビノラットではほとんどの組織で投与後 8 ~ 12 時間の測定時点で最高濃度に達し、投与後 12 時間の血液中放射能濃度は $1.67 \mu\text{g/g}$ で、脊髄及び脳はそれぞれ $0.117 \mu\text{g/g}$, $0.156 \mu\text{g/g}$ であった。投与後 72 時間では、雄の血液、脳、脊髄及び雌の脳、脊髄はいずれも定量下限 ($0.013 \mu\text{g/g}$) 未満であった。

雄アルビノラット (SD 系) に ^{14}C -標識ルストロンボパグを 3 mg/kg/日 14 日間反復経口投与し、7 及び 13 回目投与 24 時間後、並びに 14 回目投与 4, 12, 24, 72, 168 及び 336 時間後の放射能の組織移行性を検討した ($n = 1/\text{時点}$)。

その結果、最終 14 回目投与後、ほとんどの組織で投与後 12 時間の測定時点で最高濃度に達し、このときの血漿中放射能濃度は 1.98 $\mu\text{g/g}$ で、脊髄及び脳はそれぞれ 0.081 $\mu\text{g/g}$ 、0.073 $\mu\text{g/g}$ であった。最終投与後 336 時間では血漿、脳、脊髄いずれも定量下限 (0.013 $\mu\text{g/g}$) 未満であった²⁴⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

[参 考] (ラット)

妊娠 19 日齢のラット (SD 系) に ^{14}C -標識ルストロンボパグを 3 mg/kg 単回経口投与し、投与 2, 4, 8 及び 24 時間後の放射能の胎盤通過性を検討した ($n = 1$ /時点)。

胎児の組織中放射能濃度は投与後の時間の経過とともに徐々に上昇し、大部分の組織が 24 時間後に最高濃度に達した。最も高い放射能分布を示したのは副腎 (2.29 $\mu\text{g/g}$)、次いで褐色脂肪 (1.13 $\mu\text{g/g}$)、肝臓 (0.962 $\mu\text{g/g}$) であり、ルストロンボパグ由来の放射能が胎盤を通過し、胎児へ移行することが認められた²⁵⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

[参 考] (ラット)

分娩後の哺乳ラット (SD 系, $n = 5$) に ^{14}C -標識ルストロンボパグを 3 mg/kg 単回経口投与し、放射能の乳汁への移行性について検討した。

哺乳ラットの血漿中放射能濃度は投与後 4 時間に 2.12 $\mu\text{g/mL}$ の C_{max} を示した。これに対して乳汁中の放射能濃度は、投与後 12 時間に 4.87 $\mu\text{g/mL}$ の最高濃度を示し、48 時間後には最高濃度の約 1/10 の 0.492 $\mu\text{g/mL}$ に低下した。投与後 2 時間における乳汁/血漿濃度比は 0.558 であったが、48 時間後では 6.74 となり、乳汁のほうが血漿よりも高い濃度を示した²⁵⁾。

(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

健康成人男性 7 例に ^{14}C -標識ルストロンボパグ 2 mg^* を空腹時単回経口投与したとき、ルストロンボパグの全血中総放射能濃度は血漿中放射能濃度の 52.9 ~ 56.9% であり、全血中に占める血漿の容積の割合 (約 55%) に相当した。

この結果から、血球移行はほとんどないと考えられる²⁶⁾。(外国人データ)

※：承認外用量 (「V. 2. 用法及び用量」の項参照)

5. 代謝

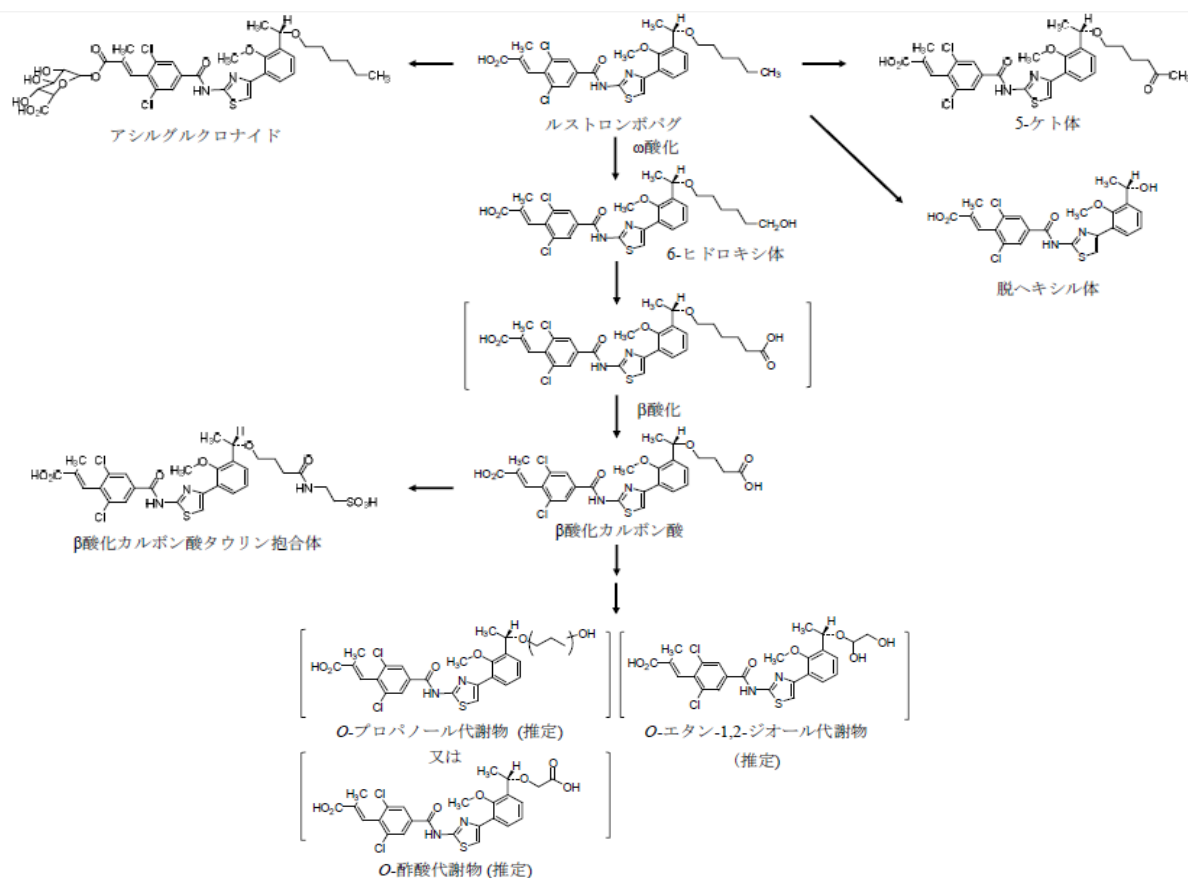
(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：肝臓

代謝経路：健康成人男性 7 例に ^{14}C -標識ルストロンボパグ 2 mg^{*}を空腹時単回経口投与したときの血漿中代謝物を検索した結果、血漿中放射能の大部分は未変化体であり、代謝物として、 β 酸化カルボン酸、 β 酸化カルボン酸タウリン抱合体、脱ヘキシル体及びグルクロン酸抱合体が微量検出された。一方、糞中において、未変化体の割合は低く、 β 酸化関連代謝物が投与された放射能の約 35%検出された²⁶⁾。(外国人データ)

これらの結果から、ルストロンボパグの主要な代謝経路は *O*-ヘキシル側鎖における ω 酸化及びそれに続く β 酸化であると推定された。ヒト *in vitro* 代謝物、ラット、イヌ、マウス及びウサギにおける代謝物を検索した結果も含めて、推定されるルストロンボパグの代謝経路を図VII-5に示す。

※：承認外用量（「V. 2. 用法及び用量」の項参照）



図VII-5 ルストロンボパグの推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

1) ルストロンボパグ代謝に関与するヒト CYP 酵素 (*in vitro*)

発現チトクローム P450 (CYP) 酵素及び典型的な CYP 阻害剤を用いたヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞による代謝検討を実施した結果、 ω 酸化 (6-ヒドロキシ体の生成) には CYP4A11 を含む CYP4 系酵素が主に関与することが示され、CYP3A4 による代謝も一部関与する可能性が示唆された²⁷⁾。

2) ヒト CYP 酵素に対する阻害作用 (*in vitro*)

ヒト肝の CYP 分子種 (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 及び 4A11) に対して、ルストロンボパグが及ぼす濃度依存的 (1 ~ 75 $\mu\text{mol/L}$) 及び時間依存的 (プレインキュベーション時間: 0 及び 30 分) な影響をヒト肝ミクロソームによる *in vitro* 系で検討した。

その結果、これらのヒト CYP 分子種に対するルストロンボパグの濃度依存的な阻害の IC₅₀ 値は、CYP1A2 で 34 $\mu\text{mol/L}$, 2A6 で 9.8 $\mu\text{mol/L}$, 2B6 で 13 $\mu\text{mol/L}$, 2C8 で 5.0 $\mu\text{mol/L}$, 2C9 で 7.2 $\mu\text{mol/L}$, 2C19 で 27 $\mu\text{mol/L}$, 2D6 で 26 $\mu\text{mol/L}$, 2E1 で > 75 $\mu\text{mol/L}$, 3A4/5 で 8.8 ~ 30 $\mu\text{mol/L}$, 4A11 で 22 $\mu\text{mol/L}$ であった。CYP2C8, 2C9 及び 3A4/5 に対する阻害定数 (K_i 値) は、それぞれ 3.5, 5.3 及び 4.5 $\mu\text{mol/L}$ であり、CYP3A4/5, 2C8 及び 2C9 に対する阻害が認められた。一方、時間依存的な阻害が認められた CYP1A2, 2A6 及び 2D6 に対しては、追加検討の結果、CYP 代謝に必要な補酵素である還元型 β -ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 (NADPH) 非依存的な阻害様式であることが示され、CYP を介した相互作用の懸念は低いと考えられた²⁸⁾。

3) ヒト CYP 及び UGT 酵素に対する誘導作用 (*in vitro*)

ヒト初代培養肝細胞において、CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4, ウリジン二リン酸 (UDP) - グルクロン酸転移酵素 (UGT) 1A2, UGT1A6 及び UGT2B7 のマーカー活性に対して、ルストロンボパグが及ぼす影響 (誘導能) について検討した。ルストロンボパグを 1, 3 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ の濃度でヒト肝細胞中において 48 時間インキュベーションさせた後、エトキシレゾルフィン *O*-脱エチル化 (CYP1A2), ジクロフェナク 4'-水酸化 (CYP2C9), テストステロン 6 β 水酸化 (CYP3A4), エストラジオール 3-グルクロン酸抱合 (UGT1A2), アセトアミノフェン *O*-グルクロン酸抱合 (UGT1A6) 及びモルヒネ 3-グルクロン酸抱合 (UGT2B7) の活性変動について評価した。

その結果、*in vitro* ヒト肝細胞系において、ルストロンボパグはいずれの CYP 及び UGT 酵素活性に対しても誘導能を示さなかった²⁹⁾。

(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比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主に糞中に排泄される²⁶⁾

(2) 排泄率

(3) 排泄速度

健康成人男性 7 例に ¹⁴C-標識ルストロンボパグ 2 mg^{*}を空腹時単回経口投与したとき、投与された放射能のうち約 84%が投与後 336 時間までに回収され、約 83%が糞中に、約 1%が尿中に排泄された²⁶⁾。(外国人データ)

※：承認外用量（「V. 2. 用法及び用量」の項参照）

7. トランスポーターに関する情報

ヒトトランスポーターに対する作用 (*in vitro*)

In vitro 細胞評価系を用いて、ルストロンボパグが P-糖蛋白質 (P-gp), breast cancer resistance protein (BCRP), 有機アニオントランスポーターポリペプチド (OATP) 1B1, OATP1B3 及び有機カチオントランスポーター (OCT) 1 の基質であるかを検討した。

その結果、ルストロンボパグは P-gp 及び BCRP の基質であることが示された。一方、ルストロンボパグは OATP1B1, OATP1B3 及び OCT1 の基質ではないことが示された³⁰⁾。また、ルストロンボパグは、P-gp, BCRP, OATP1B1 及び OATP1B3 に対し阻害作用を示し、その IC₅₀ 値はそれぞれ 50 ~ 100, 4.04, 2.63 及び 9.58 µmol/L であった³¹⁾。

8. 透析等による除去率

該当資料なし

[参 考]

本剤は蛋白結合率が 99.9%以上と高いため、血液透析は本剤を血漿中から除去する有効な方法ではないと考えられる。（「VII. 2. (7) 血漿蛋白結合率」及び「VIII. 13. 過量投与」の項参照）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に投与した場合、重篤な過敏症を引き起こすおそれがあるため、このような患者には本剤を投与しないこと。

2. 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者 [血中濃度が上昇するおそれがある。また、臨床試験での使用経験はない。]

（解説）

健康成人、軽度（Child-Pugh 分類 A）及び中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害患者を対象とした外国人での薬物動態試験において、 C_{max} は同程度であり、 AUC_{0-inf} は肝機能障害の程度の悪化に伴って、増大する傾向が認められたものの、健康成人との AUC_{0-inf} の差は軽度肝機能障害患者で約 5%、中等度肝機能障害患者で約 20%と大きなものではなかった¹²⁾。しかし、本剤は肝代謝型の薬剤であり、重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者では血中濃度が上昇するおそれがある。また、承認時までの臨床試験では重度の肝機能障害患者に対する投与経験はなく、本剤の有効性及び安全性や適切な用法・用量は不明である。代替治療法として血小板輸血があることを踏まえ、重度の肝機能障害患者には本剤を投与しないこと。

「VII. 1. (3) 4) 肝機能障害者（外国人データ）」の項参照

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

(1) 血栓症、血栓塞栓症を有する患者又はそれらの既往歴を有する患者 [血栓症又は血栓塞栓症の発現リスクが高くなるおそれがある。また、臨床試験での使用経験はない。]

（解説）

一般に、血栓症、血栓塞栓症を有する又はそれらの既往歴のある患者では、血栓症、血栓塞栓症を起こすリスクが高いと考えられる。また、承認時までの国内臨床試験での使用経験もないため、このような患者に投与する場合は、慎重に投与すること。

(2) 門脈血流が遠肝性の患者 [血栓症又は血栓塞栓症の発現リスクが高くなるおそれがある。また、臨床試験での使用経験はない。]

(解 説)

一般に、慢性肝疾患の進展に伴って門脈圧が亢進し、門脈血流の方向が遠肝性となっている患者では、血栓症又は血栓塞栓症の発現リスクが高いと考えられる。また、承認時までの国内臨床試験での使用経験もないため、このような患者に投与する場合は、慎重に投与すること。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) 本剤を投与しても、観血的手技の実施に際し十分な血小板数の増加が得られない場合があるため、必要に応じて血小板輸血の準備をするなど、適切な措置を講じること。[「V. 3. 臨床成績」の項参照]

(解 説)

国内第Ⅱ相用量設定試験²⁾及び国内第Ⅲ相検証試験³⁾を併合したときの本剤 3 mg/日群の血小板輸血回避率は 79.7% (51 例/64 例) であり、血小板輸血が必要になった患者が認められている。表Ⅷ-1、表Ⅷ-2 に示すように、特にベースライン時の血小板数^注が 3.5 万/ μ L 未満の患者や腹水を有する患者では、血小板輸血回避率が低くなる傾向が認められている。本剤を投与しても、十分な血小板数の増加が得られない場合があるため、必要に応じて血小板輸血の準備をするなど、適切な措置を講じること。

注：本剤投与開始直前の血小板数。ただし、本剤投与開始前 7 日以内を許容した。

表Ⅷ-1 ベースライン時の血小板数別の血小板輸血回避率

ベースライン時の血小板数 (万/ μ L)	国内第Ⅱ相用量設定試験 (n = 16)	国内第Ⅲ相検証試験 (n = 48)	合計 (n = 64)
3.5 未満	— (0 例/3 例)	— (4 例/7 例)	40.0% (4 例/10 例)
3.5 以上 4.5 未満	— (6 例/6 例)	76.9% (20 例/26 例)	81.3% (26 例/32 例)
4.5 以上	— (7 例/7 例)	93.3% (14 例/15 例)	95.5% (21 例/22 例)

表Ⅷ-2 腹水の有無別の血小板輸血回避率

腹水の有無	国内第Ⅱ相用量設定試験 (n = 16)	国内第Ⅲ相検証試験 (n = 48)	合計 (n = 64)
あり	— (2 例/4 例)	63.6% (7 例/11 例)	60.0% (9 例/15 例)
なし	91.7% (11 例/12 例)	83.8% (31 例/37 例)	85.7% (42 例/49 例)

(2) 血小板数が正常範囲以下であっても血栓症が報告されているため、観察を十分に行い、血小板数にかかわらず血栓症の発現に注意すること。

(解 説)

国内臨床試験で認められた血栓に関連する副作用 (門脈血栓症、腸間膜静脈血栓症) の発現直前の血小板数は 7.7 ~ 9.1 万/ μ L であり、正常範囲以下であった。このため、血小板数にかかわらず血栓症の発現に注意すること。

「Ⅷ. 8. (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照

(3) 観血的手技後に血栓症を発現した症例が報告されているため、本剤投与開始後は観察を十分に行うこと。

(解説)

国内臨床試験で認められた血栓に関連する副作用（門脈血栓症，腸間膜静脈血栓症）は，すべて観血的手技後に発現していた。中でも門脈血栓については，侵襲術によって術部周囲の炎症が惹起されることが引き金になって発症すると臨床経験的に考えられており，本剤投与開始後は観血的手技施行後も含めて血栓症の発現に注意すること。

「Ⅷ. 8. (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照

(4) 本剤の投与終了又は中止後に血小板数が本剤投与開始前の値に復帰するため，易出血性となる可能性を考慮して観察を十分に行い，必要に応じて適切な処置を行うこと。[「Ⅴ. 3. 臨床成績」の項参照]

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時における安全性評価対象例 157 例*中，臨床検査値の異常変動を含む副作用は 21 例（13.4%）に認められた。主な副作用は，発熱 3 例（1.9%），発疹 3 例（1.9%）であった。

※：国内で実施された第Ⅰ相（1 試験），第Ⅱ相（3 試験），第Ⅲ相（1 試験）の計 5 試験を合算した。

なお，第Ⅱ相は 0.25 ～ 4 mg/日の範囲で検討された。承認用量は 3 mg/日である。

(2) 重大な副作用と初期症状

血栓症 (2%未満)：門脈血栓症，腸間膜静脈血栓症等があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(解説)

承認時までの国内臨床試験において，血栓症関連の副作用として「門脈血栓症」2例，「腸間膜静脈血栓症」1例が報告されている。また，本剤にはそれらの副作用以外にも，その薬理作用から，血小板数増加に伴う血栓症，血栓塞栓症の発現のリスクがある。

承認時までの国内臨床試験で報告された3例の血栓症関連の副作用発現直前の血小板数は7.7～9.1万/ μ Lであり，正常範囲以下であった。このため，血小板数にかかわらず血栓症の発現に注意すること。なお，いずれの症例においても本剤投与終了7日以降で，かつ観血的手技施行後に発現していた。門脈血栓については，侵襲術によって術部周囲の炎症が惹起されることが引き金になって発症すると臨床経験的に考えられており，本剤投与終了後は観血的手技後も含め観察を十分に行うこと。

症例の概要：門脈血栓症，腸間膜静脈血栓症

No.	1	2	3	
投与量	4 mg [*]	4 mg [*]	3 mg	
年代・性別	80代・女	70代・女	70代・女	
副作用名	腸間膜静脈血栓症	門脈血栓症	門脈血栓症	
発現日 ^{注1}	14	18	14	
持続時間(日) ^{注2}	29	32	72	
本剤の処置	非該当 (投与終了後に発現)	非該当 (投与終了後に発現)	非該当 (投与終了後に発現)	
本剤以外の処置	あり	なし	あり	
本剤以外の処置の内容 (実施日数)	ヘパリン(2)， ワルファリン(29)	—	アンチトロンビンIII(3)， ワルファリン(継続)	
転帰	回復	未回復 ^{注3}	回復	
副作用発現日	測定時期 ^{注1} 血小板数(万/ μ L) [観血的手技の種類]			
までの実測日	ベースライン	4.3	4.7	4.3
別血小板数 (万/ μ L)	Day 5	4.7	4.9	4.3
	Day 6	4.8	4.9	5.2
	Day 7	4.8	6.7	5.8
	Day 8	6.2 [TACE]	10.6	5.8
	Day 9	5.8	—	—
	Day 10	—	—	— [TACE]
	Day 11	— [RFA]	12.7	7.7
	Day 12	7.4	—	7.4
	Day 13	—	12.7 [RFA, PEIT]	—
	Day 14	<u>9.1 (発現日)</u>	11	<u>7.7 (発現日)</u>
	Day 15	—	—	—
	Day 16	—	—	—
	Day 17	—	—	—
	Day 18	—	<u>8.5 (発現日)</u>	—

略語：TACE (肝動脈化学塞栓術)，RFA (ラジオ波焼灼療法)，PEIT (経皮的エタノール注入療法)

注1：投与開始日を1とする

注2：転帰日－発現日＋1

注3：門脈血流は維持されており通常診療の経過観察で問題ないと判断されたため未回復のまま観察終了

※：承認外用量(「V. 2. 用法及び用量」の項参照)

(3) その他の副作用

次の症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

種類	頻度	2%未満
皮膚		発疹
血液		白血球数減少，血中フィブリノゲン減少，フィブリン D ダイマー増加， FDP 増加
肝臓		AST (GOT) 上昇， ALT (GPT) 上昇， ビリルビン上昇
消化器		悪心
精神神経系		頭痛
その他		発熱， 倦怠感， 回転性めまい， 疼痛， 血圧上昇， 血中カリウム増加， 関節痛

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表Ⅷ-3 に示すように、承認時における安全性評価対象例 157 例^{*}中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 21 例 (13.4%) に認められた。主な副作用は、発熱 3 例 (1.9%)、発疹 3 例 (1.9%) であった。

※：国内で実施された第 I 相臨床試験 (M061B)、第 II 相臨床試験 (M0623, M0625, M0626)、第 III 相臨床試験 (M0631/L-PLUS 1) の計 5 試験を合算した。

なお、第 II 相臨床試験は 0.25 ~ 4 mg/日の範囲で検討された。承認用量は 3 mg/日である。

表Ⅷ-3 副作用の発現状況

安全性評価対象例	157 例
副作用発現例数 (発現率)	21 例 (13.4%)
副作用発現件数	30 件

副作用の種類	発現例数 (%)
耳及び迷路障害	1 (0.6%)
頭位性回転性めまい	1 (0.6%)
胃腸障害	3 (1.9%)
悪心	2 (1.3%)
腸間膜静脈血栓症	1 (0.6%)
一般・全身障害及び投与部位の状態	6 (3.8%)
発熱	3 (1.9%)
倦怠感	2 (1.3%)
疼痛	1 (0.6%)
肝胆道系障害	3 (1.9%)
肝機能異常	1 (0.6%)
門脈血栓症	2 (1.3%)
臨床検査	7 (4.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6%)
フィブリン D ダイマー増加	1 (0.6%)
フィブリン分解産物増加	1 (0.6%)
血圧上昇	1 (0.6%)
血中ビリルビン増加	1 (0.6%)
白血球数減少	2 (1.3%)
血中フィブリノゲン減少	2 (1.3%)
血中カリウム増加	1 (0.6%)
筋骨格系及び結合組織障害	1 (0.6%)
関節痛	1 (0.6%)
神経系障害	2 (1.3%)
頭痛	2 (1.3%)
皮膚及び皮下組織障害	3 (1.9%)
発疹	3 (1.9%)

副作用は ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) の器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) で集計し、MedDRA/J Ver.17.0 を使用した。

(5) 基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので，注意すること。

(解 説)

日本人健康成人及び慢性肝疾患患者のデータを用いた母集団薬物動態解析で高齢者（65 ～ 84 歳）60 例と非高齢者（49 ～ 64 歳）41 例を比較した結果，年齢は本剤の薬物動態に影響を及ぼさないことが示された¹¹⁾。また，65 歳未満の患者と 65 歳以上の患者で発現頻度が大きく異なる有害事象及び副作用は認められなかった*。

しかし，一般に高齢者では生理機能が低下しており，予測できない事象が発現するおそれがあるため，投与に際しては注意すること。

[参 考]

*：2015/9/28 承認，申請資料概要 2.7.4.5.1.2

10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠ラットに，80 mg/kg/日（AUC 比較で臨床曝露量の約 143 倍）を投与した場合に，胎児の発育抑制，40 mg/kg/日（約 131 倍）を投与した場合に，胎児の頸部短小過剰肋骨（変異）の発現増加，母動物の妊娠期間の延長，出生児の生存性低下及び発育抑制，次世代の受胎能，黄体数及び着床数の低下傾向，並びに着床前死亡率の増加傾向，4 mg/kg/日（約 13 倍）以上を投与した場合に，胎児の胸腰部短小過剰肋骨（変異）の発現増加が報告されている。また，ラットで胎児への移行が報告されている。]

(解 説)

国内外の臨床試験において妊婦に対する使用経験はなく，安全性は確立されていない。また，動物試験（ラット）において，催奇形性作用は認められていないが，妊娠ラットに，80 mg/kg/日（AUC 比較で臨床曝露量の約 143 倍）を投与した場合に，胎児の発育抑制，40 mg/kg/日（臨床曝露量の約 131 倍）を投与した場合に，胎児の頸部短小過剰肋骨（変異）の発現増加，母動物の妊娠期間の延長，出生児の生存性低下及び発育抑制，次世代の受胎能，黄体数及び着床数の低下傾向，並びに着床前死亡率の増加傾向，4 mg/kg/日（臨床曝露量の約 13 倍）以上を投与した場合に，胎児の胸腰部短小過剰肋骨（変異）の発現増加が報告されている³²⁾。また，動物試験（ラット）において本剤が胎盤を通過し胎児に移行することが報告されている²⁵⁾。したがって，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[ラットで乳汁中に移行することが報告されている。]

(解 説)

ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが，動物試験（ラット）において，乳汁中への移行が報告されている²⁵⁾ことから，本剤投与中は授乳を避けるように指示すること。

「VII. 4. (3) 乳汁への移行性」の項参照

11. 小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

(解 説)

国内外の臨床試験において，低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する使用経験はなく，安全性は確立していない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

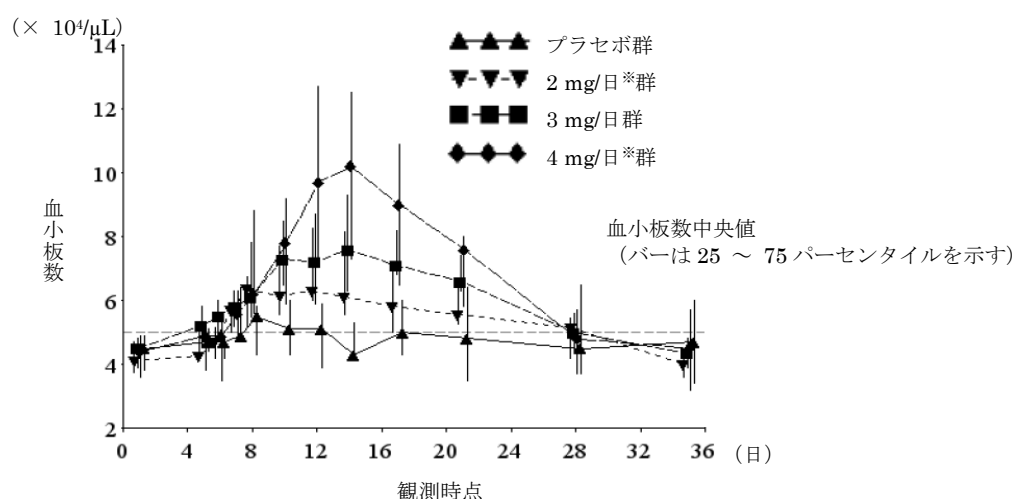
13. 過量投与

徴候, 症状: 血小板数が過剰に増加し, 血栓症, 血栓塞栓症を起こすおそれがある。

処置: 血小板数の検査を頻回に行い, 患者の状態を十分に観察すること。本剤は血漿蛋白結合率が高いため, 血液透析は有効でないと考えられる。

(解説)

図Ⅷ-1 に示すように, 国内第Ⅱ相臨床試験 (M0626) において, 本剤 2 mg/日^{*}, 3 mg/日及び 4 mg/日^{*}を投与したとき, 用量増加に伴って血小板数が増加する傾向が認められたことから²⁾, 過量投与により血小板数が過剰に増加し, 血栓症又は血栓塞栓症を起こすおそれがある。過量投与時の処置方法としては, 血小板数を頻回に検査し, 血栓症又は血栓塞栓症の発現に注意するなど経過を慎重に観察すること。なお, 本剤は蛋白結合率が 99.9%以上と高いため, 血液透析は本剤を血漿中から除去する有効な方法ではないと考えられる。



図Ⅷ-1 血小板輸血回避患者における血小板数の推移〔第Ⅱ相臨床試験 (M0626)〕

※: 承認外用量 (「V. 2. 用法及び用量」の項参照)

14. 適用上の注意

薬剤交付時: PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。

(PTP シートの誤飲により, 硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し, 更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

15. その他の注意

(1) 海外臨床試験において、慢性特発性血小板減少性紫斑病（承認外）に対し長期使用した際に、骨髄レチクリン線維症が認められたとの報告がある。

（解 説）

TPO 受容体作動薬は、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ことが知られている*。承認時における慢性肝疾患による血小板減少症患者を対象とした本剤の国内臨床試験では、骨髄に関連する有害事象は報告されていないが、慢性特発性血小板減少性紫斑病*を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験において、本剤を 321 日間投与した後の骨髄生検により骨髄レチクリン線維症が認められた症例があるため記載した。

〔参 考〕

*：池田康夫：トロンボポエチン受容体作動薬のすべて，2012, pp. 62-74, 先端医学社，東京

※：承認外効能・効果（「V. 1. 効能又は効果」の項参照）

(2) トロンボポエチン受容体作動薬は、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。

（解 説）

承認時における本剤の国内臨床試験では、これまでに血液系の悪性腫瘍は認められていないが、TPO 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ことが知られているため記載した*。

〔参 考〕

*：池田康夫：トロンボポエチン受容体作動薬のすべて，2012, pp. 62-74, 先端医学社，東京

(3) 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持たず、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）

本剤はチンパンジー以外の動物種では薬理作用（TPO 受容体の活性化作用）を示さないが、毒性試験にチンパンジーは通常使用できないため、マウス、ラット、ウサギ及びイヌを用いた毒性評価を行った。このため、本剤の毒性試験においては薬理活性に付随する影響は評価されていないため記載した。

16. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

造血系コロニー形成能に与える影響 (*in vitro*)

ルストロンボパグが rhEPO 及び rhG-CSF の造血系コロニー形成に与える影響を、ヒト骨髓由来 CD34 陽性細胞を用いてルストロンボパグ（濃度：0.25 及び 1 μmol/L）と rhEPO（濃度：0.05 及び 3 U/mL）及び rhG-CSF（濃度：1 及び 10 ng/mL）とともに培養し、形成されるコロニー数を計測した。

その結果、ルストロンボパグは赤血球系コロニーや顆粒球・マクロファージ系コロニーを形成させなかった。また、ルストロンボパグは、rhEPO 又は rhG-CSF と併用しても、それぞれが誘導する赤血球系又は顆粒球・マクロファージ系コロニーの形成に影響は認められなかった。以上の結果から、ルストロンボパグは巨核球以外の赤血球系又は顆粒球・マクロファージ系細胞への分化を誘導せず、エリスロポエチン（EPO）及び G-CSF による造血系コロニー形成能にも影響を与えないことが明らかになった⁹⁾。

(3) 安全性薬理試験

表Ⅸ-1 安全性薬理試験

試験項目		動物種 (系統) 性, n/群	投与 経路	投与量 ^注 (mg/kg)	試験成績	引用 文献
中枢神経系	一般症状及び行動に 及ぼす影響	ラット (SD 系) 雄 8/群	経口	40, 200, 1000	40 及び 1000 mg/kg : 軽度かつ一過性の自発運 動量の亢進	33)
心血管系	血圧, 心拍数及び心 電図に及ぼす影響	イヌ (ビーグル) 雄 4/群	経口	100, 300, 500	影響なし	34)
	心電図に及ぼす影響	イヌ (ビーグル) 雄 3 ~ 6/群	経口	200 (28 日間反復)	影響なし	
	乳頭筋標本の心筋活 動電位に及ぼす影響	モルモット (Hartley 系) 5/群	<i>in vitro</i>	0.1, 1, 10 μmol/L	影響なし	
	心筋イオンチャンネル に及ぼす影響	hERG チャンネル発 現ヒト胎児腎臓細 胞 (HEK293 細胞) 5/群	<i>in vitro</i>	0.1, 1, 10 μmol/L	hERG 電流抑制率 ; 0.1 : 17.0%, 1 : 29.0%, 10 : 38.3% 推定 50%阻害濃度 (IC ₅₀) = 70.04 μmol/L	
呼吸系	呼吸数, 1 回及び分 時換気量に及ぼす影 響	ラット (SD 系) 雄 6/群	経口	40, 200, 1000	影響なし	35)

注：特にことわりがない限り単回投与

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

表Ⅸ-2 単回投与毒性試験

動物種 (系統) 性, n/群	投与 経路	投与量	試験成績	引用 文献
ラット (SD系) 雌雄 各 5/群	経口	500, 2000 mg/kg	概略の致死量 > 2000 mg/kg	36)
イヌ (ビーグル) 雌雄 各 1/群	経口	500, 2000 mg/kg	概略の致死量 > 2000 mg/kg	

(2) 反復投与毒性試験

表Ⅸ-3 反復投与毒性試験

動物種 (系統)	性, n/群	投与経路 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	試験成績	引用 文献
ラット (SD系)	雌雄 各 12/群	経口 1 ヶ月	8, 40, 200, 1000	40 mg/kg/日 : 雌 ; 副腎の腫大 40 mg/kg/日以上 : 雄 ; PT あるいは APTT の延長 雌 ; 副腎皮質束状帯の肥大, 表皮の過角化ある いは肥厚 200 mg/kg/日 : 雌 ; PT あるいは APTT の延長, RBC, Ht 値及 び Hb 濃度低値, 肝臓, 腎臓及び副腎の重量 増加と胸腺重量の減少, 副腎の腫大 雌雄 ; AST, ALT, ALP 活性の上昇並びに総蛋 白の減少 200 mg/kg/日以上 : 雄 ; 副腎の腫大, 副腎皮質束状帯の肥大, 表皮の 過角化あるいは肥厚 雌 ; 四肢, 足蹠あるいは腹部に落屑, 被毛粗剛, 副腎皮質束状帯の単細胞壊死 回復性試験 (雌雄各 5/群, 休薬期間 1 ヶ月) : 1000 mg/kg/日群にて実施 ; 落屑, 被毛粗剛, PT の延長, 表皮の過角化と肥厚, 副腎皮質束状帯の 肥大は回復性が認められた。 無毒性量 : 8 mg/kg/日	37)
	雌雄 各 12/群	経口 6 ヶ月	2, 20, 100	20 mg/kg/日以上 : 雄 ; ナトリウム及びクロールの増加 雌 ; 肝臓の重量増加, 卵巣の褐色化 雌雄 ; 尿蛋白陽性の頻度上昇, 副腎皮質球状帯細 胞の萎縮, 副腎皮質束状帯細胞の脂肪滴減 少, 腎糸球体の空胞化及び鉍質沈着 100 mg/kg/日 : 雄 ; PT 及び APTT の延長, 肝臓の腫大 雌 ; ナトリウムの増加, 腎臓の重量増加, 卵巣重 量の減少 雌雄 ; 副腎の褐色化 回復性試験 (雌雄各 6/群, 休薬期間 1 ヶ月) : 100 mg/kg/日群にて実施 ; 回復性が認められた。 無毒性量 : 2 mg/kg/日	

動物種 (系統)	性, n/群	投与経路 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	試験成績	引用 文献
イヌ (ビーグル)	雌雄 各 3/群	経口 1 ヶ月	3, 10, 30, 300	10 mg/kg/日以上： 雌雄；軽度の胆嚢粘膜固有層のリンパ球浸潤と 水腫及び軽度な腎臓重量減少及び軽度の 副腎皮質束状帯細胞の萎縮 回復性試験（雌雄各 2/群，休薬期間 1 ヶ月）： 300 mg/kg/日群にて実施；回復性が認められた。 無毒性量：3 mg/kg/日	37)
	雌雄 各 4/群	経口 3 ヶ月	10, 80, 600	80 mg/kg/日以上： 雄；軽度から中等度の副腎皮質の脂肪滴減少 600 mg/kg/日： 雌；軽度から中等度の副腎皮質の脂肪滴減少 雌雄；副腎の褐色化 回復性試験（雌雄各 3/群，休薬期間 1 ヶ月）： 600 mg/kg/日群にて実施；回復性が認められた。 無毒性量：雄；10 mg/kg/日 雌；80 mg/kg/日	
	雌雄 各 4/群	経口 9 ヶ月	3, 10, 100	10 mg/kg/日以上： 雄；極軽度から軽度の胆嚢粘膜上皮の空胞化 100 mg/kg/日： 雌；極軽度から軽度の胆嚢粘膜上皮の空胞化 雌雄；極軽度の副腎皮質の脂肪滴減少 回復性試験（雌雄各 3/群，休薬期間 1 ヶ月）： 100 mg/kg/日群にて実施；回復性が認められた。 無毒性量：雄；3 mg/kg/日 雌；10 mg/kg/日	

(3) 生殖発生毒性試験

表IX-4 生殖発生毒性

試験項目	動物種 (系統) 性, n/群	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	試験成績	引用 文献
受胎能及び 着床までの 初期胚発生 に関する試験	ラット (SD系) 雌雄 各 20/群	経口	4, 20, 100	雄親動物 一般毒性: 20 生殖毒性: 100 雌親動物 一般毒性: 4 生殖毒性: 100 胚 発生毒性: 100	雄親動物 100 mg/kg/日: 四肢の落屑 雌親動物 20 mg/kg/日以上: 四肢の落屑 交配, 受胎能, 着床への影響なし	
胚・胎児発生に関する 試験	ラット (SD系) 雌 19 又は 20/群	経口	4, 12.5, 40, 80	母動物 一般毒性: 12.5 生殖毒性: 80 胚・胎児 発生毒性: 4 未満	母動物 40 mg/kg/日以上: 四肢の落屑, 体重低値, 体重増加抑制及び摂餌抑制 胚・胎児 4 mg/kg/日以上: 胸腰部短小過剰肋骨発現率増加又は増加傾向 40 mg/kg/日以上: 頸部短小過剰肋骨発現率増加又は増加傾向 80 mg/kg/日: 胎児体重及び胸骨分節骨化数の低下	32)
	ウサギ (日本白色種) 雌 17 ~ 19/群	経口	100, 300, 1000	母動物 一般毒性: 1000 生殖毒性: 1000 胚・胎児 発生毒性: 1000	母動物: 影響なし 胚・胎児: 影響なし	
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	ラット (SD系) 雌 22 又は 23/群	経口	1, 4, 12.5, 40	母動物 一般毒性: 12.5 生殖毒性: 12.5 出生児 発生毒性: 12.5 (ただし以下を除く) 胸腰部短小過剰肋骨: 4	母動物 40 mg/kg/日: 死亡 1 例, 妊娠中に体重低値, 体重増加抑制及び摂餌抑制, 哺育初期に四肢の落屑と粗毛, 哺育期に体重低値, 哺育後期に摂餌抑制 出生児 (離乳前) 12.5 mg/kg/日以上: 胸腰部短小過剰肋骨の発現率の増加 40 mg/kg/日: 生後 4 日の生存率の低下傾向, 体重の低値, 背地走性スコアの低値及び眼瞼開裂完了率の低値 出生児 (離乳後) 40 mg/kg/日: 死亡 2 例 (死亡前に顕著な体重の低値及び一般状態の異常, 胸腺の小型化), 尾の帯状狭窄変化 次世代の発生毒性 40 mg/kg/日: 受胎率の低値傾向, 黄体数及び着床数の低値傾向, 着床前死亡率の高値傾向	

(4) その他の特殊毒性

表区-5 その他の特殊毒性

試験項目		動物種等	投与（処置）経路，期間		投与量又は処置濃度	試験結果	引用文献
遺伝毒性	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	ネズミチフス菌， 大腸菌	ブレインキ ュベーション 法	代謝活性化系 有・無	156 ~ 5000 µg/プレート	陰性	38)
	染色体異常試験 (<i>in vitro</i>)	チャイニーズハ ムスター培養細 胞	6 ~ 24 時間	代謝活性化系 有・無	14.8 ~ 50.0 µg/mL	陰性	
	小核試験	マウス (CD-1系) 雄 5/群	経口，2日間		500, 1000, 2000 mg/kg/日	陰性	
がん原性試験		マウス (CD-1系) 雌雄 各 60/群	経口，104週間		2, 6, 20 mg/kg/日	影響なし	39)
		ラット (SD系) 雌雄 各 65/群	経口，104週間		雄 2, 6, 20 mg/kg/日 雌 0.5, 1, 2 mg/kg/日	影響なし	
皮膚光毒性試験		ヘアレスマウス (HR-1系) 雌 5又は10/群	経口，単回		50, 500 mg/kg	影響なし	40)
PT及びAPTT 延長に対するビ タミンKの影響		ラット (SD系) 雄 6/群	経口，1ヵ月		ルストロンボパグ:0, 200 ビタミン K ₁ :0, 0.1, 0.3 ビタミン K ₃ :0, 0.1, 0.3	ルストロンボパグ 200 mg/kg/日: PT, APTTの延長，血液 凝固因子(II, VII, IX, X)活性の低下 ルストロンボパグ 200 mg/kg/日+ビ タミン K ₁ 又は K ₃ : PT, APTTの延長な し，血液凝固因子活 性の異常なし	41)

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ムルプレタ錠 3 mg 処方箋医薬品^{注1)}

注1) 注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ルストロンボパグ 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：外箱等に表示（使用期間 4 年）

3. 貯法・保存条件

気密容器・室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「VIII. 14. 適用上の注意」の項参照

くすりのしおり：あり

<https://www.shionogi.co.jp/med/products/index.html>

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

[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。

リスク管理計画対象医薬品である。

6. 包装

ムルプレタ錠 3 mg：PTP 7 錠（7 錠× 1）

7. 容器の材質

PTP：アルミニウム

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：なし

9. 国際誕生年月日

2015 年 9 月 28 日：日本で最初に承認（国内開発）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

表X-1 承認年月日及び承認番号

承認年月日	2015年9月28日
承認番号	22700AMX01004000

11. 薬価基準収載年月日

2015年11月26日

12. 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

該当しない

13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

14. 再審査期間

2015年9月28日～2023年9月27日（8年）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

表X-2 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
ムルプレタ錠3mg	124623001	3399010F1022	622462301

17. 保険給付上の注意

「平成27年11月25日付保医発1125第1号」の「4. 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について」の(3) ムルプレタ錠3mgには、以下のとおり記載されている。

(3) ムルプレタ錠3mg

本製剤の使用上の注意において、「開腹，開胸，開心，開頭又は臓器切除を伴う観血的手技の場合は，本剤の投与を避けること。」とされていることから，このような症例には使用しないこと。また，観血的手技の名称及び実施予定年月日を診療報酬明細書の摘要欄に記入すること。

XI. 文献

(文献請求番号)

1. 引用文献

- 1) 厚生労働省医薬・生活衛生局：血液製剤の使用指針（平成 29 年 3 月改定）
- 2) 社内資料（慢性肝疾患による血小板減少患者を対象とした後期第Ⅱ相臨床試験） 201500896
- 3) 社内資料（慢性肝疾患による血小板減少患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験） 201500897
- 4) 社内資料（健康成人における単回投与試験） 201500886
- 5) 社内資料（健康成人における反復投与試験） 201500887
- 6) 社内資料（健康成人における Thorough QT 試験） 201500899
- 7) 社内資料（慢性肝疾患による血小板減少患者を対象とした血小板機能試験） 201500898
- 8) 社内資料（慢性肝疾患による血小板減少患者を対象とした前期第Ⅱ相臨床試験） 201500895
- 9) 社内資料（*In vitro*における作用） 201500860
- 10) 社内資料（*In vivo*における作用） 201500861
- 11) 社内資料（母集団薬物動態解析） 201500890
- 12) 社内資料（肝機能障害者での薬物動態試験） 201500891
- 13) 日本肝臓学会編集：肝臓診療マニュアル（第 2 版），2010, pp. 60-64, 医学書院，東京 201500955
- 14) 井廻道夫：これでわかる慢性肝炎の治療戦略，2011, pp. 24-27, 羊土社，東京 201500954
- 15) 社内資料（食事の影響検討試験） 201500889
- 16) 社内資料（健康成人でのミダゾラムとの薬物相互作用試験） 201500893
- 17) 社内資料（海外高脂肪食及び Ca の影響検討試験） 201500894
- 18) 社内資料（ラットにおける吸収） 201500873
- 19) 社内資料（イヌにおける静脈内及び経口投与後の血漿中濃度） 201500874
- 20) 社内資料（ヒト蛋白結合率） 201500884
- 21) 社内資料（蛋白結合サイト（*in vitro*）） 201500883
- 22) 社内資料（ラット及びイヌにおける単回投与時の放射能の尿・糞・胆汁中排泄） 201500882
- 23) 社内資料（ラットにおける腸管循環） 201500877
- 24) 社内資料（ラットにおける定量的全身オートラジオグラフィ） 201500876
- 25) 社内資料（ラットにおける胎盤通過性及び乳汁移行性） 201501063
- 26) 社内資料（健康成人におけるマスバランス試験） 201500892
- 27) 社内資料（責任代謝酵素同定試験） 201500878
- 28) 社内資料（ヒト CYP 酵素に対する阻害作用） 201500879
- 29) 社内資料（ヒト CYP 及び UGT 酵素に対する誘導作用） 201500880
- 30) 社内資料（ヒトトランスポーター基質評価） 201500881
- 31) 社内資料（ヒトトランスポーター阻害評価） 201500885

32) 社内資料 (ルストロンボパグの生殖発生毒性試験)	201500869
33) 社内資料 (ルストロンボパグの中枢神経系に対する作用)	201500862
34) 社内資料 (ルストロンボパグの心血管系に対する作用)	201500864
35) 社内資料 (ルストロンボパグの呼吸系に対する作用)	201500863
36) 社内資料 (ルストロンボパグの単回投与毒性試験)	201500865
37) 社内資料 (ルストロンボパグの反復投与毒性試験)	201500866
38) 社内資料 (ルストロンボパグの遺伝毒性試験)	201500867
39) 社内資料 (ルストロンボパグのがん原性試験)	201500868
40) 社内資料 (ルストロンボパグの皮膚光毒性試験)	201500870
41) 社内資料 (PT 及び APTT の延長の原因確認試験)	201500871

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能・効果，用法・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。

効能・効果

待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 血小板数等の臨床検査値及び臨床症状，観血的手技の種類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。[臨床試験では血小板数 5 万/ μ L 未満の患者を対象とした。〔V. 3. 臨床成績〕の項参照]
2. 開腹，開胸，開心，開頭又は臓器切除を伴う観血的手技の場合は，本剤の投与を避けること。[有効性及び安全性は確立していない。]

用法・用量

通常，成人にはルストロンボパグとして 3 mg を 1 日 1 回，7 日間経口投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 本剤投与中は血小板数に留意し，少なくとも，本剤の投与開始から 5 日後を目安に 1 回は血小板数を測定し，それ以降も測定した血小板数を考慮し，必要に応じて血小板数を測定すること。血小板数が 5 万/ μ L 以上となり，かつ本剤投与開始前から 2 万/ μ L 以上増加した場合は，本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
2. 本剤の投与は，観血的手技の施行予定日の 8 ～ 13 日前を目安に開始すること。
3. 本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない。特に，血小板数が本剤投与開始前の値に復帰していない患者では他の治療法を選択すること。

表 XII - 1 外国での発売状況

国名	アメリカ
会社名	SHIONOGI INC.
販売名	MULPLETA
剤形・規格	フィルムコーティング錠：3 mg
承認年月日	2018 年 7 月 31 日
効能・効果	MULPLETA is indicated for the treatment of thrombocytopenia in adult patients with chronic liver disease who are scheduled to undergo a procedure.
用法・用量	Begin MULPLETA dosing 8-14 days prior to a scheduled procedure. Patients should undergo their procedure 2-8 days after the last dose. The recommended dosage of MULPLETA is 3 mg taken orally once daily with or without food for 7 days. In the case of a missed dose of MULPLETA, patients should take the missed dose as soon as possible on the same day and return to the normal schedule the following day. MULPLETA has been investigated only as a single 7-day once daily dosing regimen in clinical trials in patients with chronic liver disease [see <i>Clinical Studies (14)</i>]. MULPLETA should not be administered to patients with chronic liver disease in an attempt to normalize platelet counts.

表XII-2 外国での発売状況

国名	欧州
会社名	Shionogi B.V.
販売名	Lusutrombopag Shionogi 3 mg film-coated tablets
剤形・規格	フィルムコーティング錠：3 mg
承認年月日	2019年2月18日
効能・効果	Lusutrombopag Shionogi is indicated for the treatment of severe thrombocytopenia in adult patients with chronic liver disease undergoing invasive procedures (see section 5.1).
用法・用量	<p>Posology</p> <p>The recommended dose is 3 mg lusutrombopag once daily for 7 days.</p> <p>The procedure should be performed from day 9 after the start of lusutrombopag treatment. Platelet count should be measured prior to the procedure.</p> <p>Missed dose</p> <p>If a dose is missed it should be taken as soon as possible. A double dose should not be taken to make up for a missed dose.</p> <p>Duration of treatment</p> <p>Lusutrombopag Shionogi should not be taken for more than 7 days.</p>

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における使用上の注意「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり，米国の添付文書とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠ラットに，80 mg/kg/日（AUC 比較で臨床曝露量の約 143 倍）を投与した場合に，胎児の発育抑制，40 mg/kg/日（約 131 倍）を投与した場合に，胎児の頸部短小過剰肋骨（変異）の発現増加，母動物の妊娠期間の延長，出生児の生存性低下及び発育抑制，次世代の受胎能，黄体数及び着床数の低下傾向，並びに着床前死亡率の増加傾向，4 mg/kg/日（約 13 倍）以上を投与した場合に，胎児の胸腰部短小過剰肋骨（変異）の発現増加が報告されている。また，ラットで胎児への移行が報告されている。]
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[ラットで乳汁中に移行することが報告されている。]

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年7月)	<p>Risk Summary</p> <p>There are no available data on MULPLETA in pregnant women to inform the drug-associated risk. In animal reproduction studies, oral administration of lusutrombopag to pregnant rats during organogenesis and the lactation period resulted in adverse developmental outcomes. These findings were observed at exposures based on AUC that were substantially higher than the AUC observed in patients (approximately 89 times) at the recommended clinical dose of 3 mg once daily. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus (<i>see Data</i>).</p>

	<p>The 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 general population in the United States, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p>Data</p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>In an embryo-fetal development study in rats, lusutrombopag was orally administered during organogenesis at doses of 4, 12.5, 40, and 80 mg/kg/day. Low body weight and a decrease in the number of ossified sternebrae were noted in fetuses at 80 mg/kg/day (approximately 251 times the AUC observed in patients at the recommended clinical dose of 3 mg once daily). Minor skeletal variations (supernumerary ribs) were observed at doses of 4 mg/kg/day (approximately 23 times the AUC observed in patients at the recommended clinical dose of 3 mg once daily).</p> <p>In an embryo-fetal development study in rabbits following oral administration of lusutrombopag at doses up to 1000 mg/kg/day, no effect of lusutrombopag was observed on any parameter of embryo-fetal development.</p> <p>In a pre- and postnatal development study in rats at oral doses of 1, 4, 12.5, and 40 mg/kg/day, there were adverse effects of lusutrombopag on postnatal development at 40 mg/kg/day (approximately 230 times the AUC observed in patients at the recommended clinical dose of 3 mg once daily). The effects included prolongation of the gestation period in dams, low viability before weaning, delayed postnatal growth (delayed negative geotaxis, delayed eyelid opening, or low pup body weight), abnormal clinical signs (prominent annular rings on the tail after weaning), low fertility index, a low number of corpora lutea or implantations, and increased pre-implantation loss. The incidence of short thoracolumbar supernumerary ribs on postnatal Day 4 of F1 pups was high at doses of 12.5 mg/kg/day or more (approximately 89 times the AUC observed in patients at the recommended clinical dose of 3 mg once daily).</p>
--	--

(2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び欧州の SmPC とは異なる。

【使用上の注意】「小児等への投与」

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年7月)	Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.
欧州の SmPC (2019年2月)	The safety and efficacy of lusutrombopag in children and adolescents (< 18 years of age) have not been established. No data are available.

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

®：登録商標

製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号