

eltrombopag olamine (JAN)

エルトロンボパグ オラミン

経口造血刺激薬・トロンボポエチン受容体作動薬

399

【基本電子添文】レボレード錠2024年11月改訂

【製品】 規制等：[劇] [処方] 《レボレード錠12.5・25mg 2010.10.27承認》

レボレード Revolade 錠12.5・25mg（ノバルティス）

【組成】 [錠剤]：1錠中エルトロンボパグとして12.5mg, 25mg

エルトロンボパグ オラミン15.9mgはエルトロンボパグとして12.5mgに相当

【効能・効果】 ①慢性特発性血小板減少性紫斑病 ②再生不良性貧血

効能関連注意 ①慢性特発性血小板減少性紫斑病 ③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 ④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 ⑤診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤が適切と判断される患者に使用する ⑥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、本剤が適切と判断される患者に投与する（臨床成績②③④参照）

【用法・用量】 エルトロンボパグとして ①慢性特発性血小板減少性紫斑病：成人及び1歳以上の小児には、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経口投与。血小板数、症状に応じて適宜増減。1日最大投与量は50mg ②再生不良性貧血 ③抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療：抗胸腺細胞免疫グロブリンとの併用において、成人及び12歳以上の小児には、75mgを1日1回、6歳以上12歳未満の小児には、37.5mgを1日1回、食事の前後2時間を避けて空腹時経口投与。患者の状態に応じて適宜減量 ④既存治療で効果不十分な場合：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経口投与。患者の状態に応じて適宜増減。1日最大投与量は100mg

用法関連注意 ①効能共通 ②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（薬物動態②参照） ③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（相互作用、薬物動態②⑦⑧参照） ④慢性特発性血小板減少性紫斑病 ⑤投与中は、血液検査及び肝機能検査を定期的実施し、用量は次記⑦～⑩を参照の上、調節する。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 ⑥治療上必要最小限の用量で使用する ⑦効果は、通常1～2週間で現れるので、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。ただし、肝障害のある

患者では、血小板数が定常状態に達するまでの期間が長くなるため、効果の確認のためには少なくとも3週間は同一用量を維持する ⑧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 ⑨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 ⑩血小板数が200,000/ μ L～400,000/ μ Lの場合には減量する ⑪血小板数が400,000/ μ Lを超えた場合には休薬する。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再開する ⑫投与量を調節する場合には、通常、12.5mg/日ずつとする ⑬1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、中止を考慮する ⑭再生不良性貧血 ⑮投与中は、血液検査及び肝機能検査を定期的実施し、用量は次記⑦⑧～⑩、⑪⑫～⑬を参照の上、調節する。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 ⑯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 ⑰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 ⑱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 ⑲血小板数が400,000/ μ Lを超えた場合には本剤を休薬する。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再開する ⑳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中止する ㉑既存治療で効果不十分な患者に投与する場合 ㉒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 ㉓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 ㉔血小板数が200,000/ μ Lを超えた場合には少なくとも1週間は休薬する。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再開する ㉕16週間投与しても血球数の改善が認められない場合には中止する ㉖3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最大で半量まで減量する。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、休薬し、血球数を観察する。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再開してもよい

【禁忌】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 ①効能共通 ②血液疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで使用 ③本剤により肝機能障害が現れることがあるので、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（重大な副作用③参照） ④血小板数が正常範囲以下であっても血栓塞栓症が認められているため、血小板数にかかわらず血栓塞栓症の発現に注意する。また、血小板数が正常範囲を超えると、血栓塞栓症のリスクが増加する可能性があるため、観察を十分に行い、血小板数が治療の目標

とするレベルを超えた場合には、減量又は休薬を考慮する等注意する（重大な副作用⑥参照） ④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、中止後4週間程度は頻回に血小板数を測定する（重大な副作用⑥参照） ⑤本剤を含むトロンボポエチン受容体作動薬には、骨髓のレチクリン線維の形成及び線維化を進行させる可能性があるため、本剤の投与開始前には末梢血塗抹標本検査を行い、細胞の形態学的異常を確認する。また、投与中は、毎月白血球分画を含む全血球計算を検査し、未熟細胞又は異型細胞が観察された場合には、末梢血塗抹標本検査を行い、形態学的異常（涙滴赤血球、有核赤血球、未熟白血球等）の発現を確認し、血球減少の有無も確認する。これらの異常が認められた場合には、中止し、骨髓生検（染色による骨髓線維化の評価等）の実施を考慮する（重大な副作用④参照） ⑥トロンボポエチン受容体作動薬には、既存の骨髓異形成症候群等の血液悪性腫瘍を進行させる可能性がある ⑧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 ⑨再生不良性貧血：重症再生不良性貧血患者を対象とした海外臨床試験において、本剤投与後に染色体異常が認められた例や骨髓異形成症候群及び急性骨髓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。これらの異常が認められた場合には、骨髓検査（染色体異常の評価を含む）の実施を考慮し、本剤の継続の可否を判断する 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 アンチトロンピンⅢ欠損、抗リン脂質抗体症候群等の血栓塞栓症の素因のある患者：血栓塞栓症が現れるおそれがある 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。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（薬物動態⑥a参照） 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（薬物動態⑥b参照） ④生殖能を有する者：妊娠する可能性のある女性には、投与中及び最終投与後11日間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明する（特定背景関連注意⑤参照） 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。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（特定背景関連注意④参照） 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。動物試験（ラット）で乳汁中への移行が示唆されている ⑦小児等 ⑧慢性特発性血小板減少性紫斑病：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 ⑨再生不良性貧血：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（臨床成績②c参照） ⑩高齢者：患者の状態を観察しながら注意して投与する。一般に生理機能が低下している

【相互作用】併用注意

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 （薬物動態⑦b参照）	ロスバスタチンの血中濃度が上昇したとの報告が	本剤がOATP1B1及びBCRPを阻害する可能性

	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	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 （用法関連注意①⑤、薬物動態②⑦a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	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 （薬物動態⑦c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	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 （薬物動態⑦d参照）	本剤のAUC及びC _{max} 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	機序は不明である

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ①a肝機能障害：AST（3.3%）、ALT（16.7%）、Al-P（5.6%）、ビリルビン（25.6%）の増加等が現れることがある（重要な基本的注意①b参照） ①b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）等が現れることがある（重要な基本的注意①c参照） ①c出血（頻度不明）：（重要な基本的注意①d参照） ①d骨髓線維化（頻度不明）：（重要な基本的注意①e参照）

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
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	

【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 【過量投与】 ①症状：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 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む製剤の経口投与を考慮する。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 【適用上の注意】 薬剤調製時の注意：粉砕を避ける 【その他の注意】 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示さず、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 【保存

等】室温保存。有効期間：3年 【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

【薬物動態】①血中濃度〔算術平均値 ± 標準偏差, t_{max} は中央値（範囲）〕
①日本人健康成人男性に、25, 50, 75mg を空腹時単回及び反復経口投与時、速やかに吸収され、投与後3～4時間（中央値）で C_{max} に達した。単回及び反復投与時の曝露量（ C_{max} , AUC）は投与量の増加に対し、ほぼ線形的に増加。また、反復投与開始後約7日で定常状態に達すると考えられた
②単回経口投与時の薬物動態パラメータは25mg（10例）/50mg（10例）/75mg（10例）投与群の順に次のとおり。
 C_{max} （ $\mu\text{g/mL}$ ）：3.56 ± 1.13/6.44 ± 2.14/8.39 ± 2.84, AUC_{0-∞}（ $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ ）：55.4 ± 23.2/106.6 ± 32.4/134.9 ± 37.4, t_{max} （hr）：3.0（2.0-5.0）/3.0（1.5-5.0）/3.0（2.0-6.0）, $t_{1/2}$ （hr）：29.6 ± 5.0/31.0 ± 5.9/32.4 ± 7.6, CL/F（L/hr）：0.534 ± 0.256/0.525 ± 0.218/0.604 ± 0.201
③10日間反復経口投与時の薬物動態パラメータは25mg（10例）/50mg（9例）/75mg（10例）投与群の順に次のとおり。
 C_{max} （ $\mu\text{g/mL}$ ）：4.83 ± 1.17/10.6 ± 2.38/12.78 ± 2.84, AUC_{0-τ}（ $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ ）：58.9 ± 18.4/133.8 ± 33.6/164.2 ± 35.5, t_{max} （hr）：3.0（1.5-5.0）/4.0（2.0-5.0）/4.0（2.0-5.0）, $t_{1/2}$ （hr）：39.7 ± 3.2/51.3 ± 12.2/47.8 ± 11.5, CL/F（L/hr）：0.478 ± 0.196/0.396 ± 0.102/0.476 ± 0.102
④日本人特発性血小板減少性紫斑病患者に本剤を投与時の定常状態におけるエルトロンボパグの血漿中濃度推移は電子添文参照、薬物動態パラメータは12.5mg（8例）/25mg（5例）/50mg（4例）投与群の順に次のとおり。
 C_{max} （ $\mu\text{g/mL}$ ）：2.99 ± 1.25/6.78 ± 2.62/11.88 ± 3.93, t_{max} （hr）：3.19（2.00-4.17）/4.00（2.00-4.00）/2.97（1.92-4.17）, AUC_{0-τ}（ $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ ）：41.64 ± 24.36^{※1}/92.53 ± 41.12/171.6 ± 75.24, $t_{1/2}$ ^{※2}（hr）：19.5 ± 7.16^{※1}/27.0 ± 7.66/18.2 ± 4.94。^{※1}：7例。^{※2}：24時間までのポイントから算出のため、参考値
⑤なお、日本人及び外国人の成績を用いた母集団薬物動態解析の結果、エルトロンボパグのAUC_{0-τ}は、非東アジア系特発性血小板減少性紫斑病患者（主に白人）と比べ、東アジア系特発性血小板減少性紫斑病患者で約87%高値。日本人特発性血小板減少性紫斑病患者のAUC_{0-τ}は、非東アジア系特発性血小板減少性紫斑病患者のAUC_{0-τ}（母集団薬物動態解析推定値）に比べ、約85%高値
⑥母集団薬物動態解析の結果、女性特発性血小板減少性紫斑病患者でのAUC_{0-τ}は、男性に比べ約50%高かった。年齢は薬物動態に影響を及ぼさなかった
⑦抗胸腺細胞免疫グロブリンに治療抵抗性若しくは再発又は抗胸腺細胞免疫グロブリン治療が受けられない中等症以上の日本人再生不良性貧血患者に25mgを投与時の定常状態における薬物動態パラメータは、 C_{max} （ $\mu\text{g/mL}$, 5例）：6.41 ± 4.20, t_{max} （hr, 5例）：2.00（1.90-7.58）, AUC_{0-τ}（ $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$, 3例）：99.20 ± 119.0
⑧吸収：食事の影響（外国人データ。用法関連注意①②③、相互作用参照）
⑨健康成人に50mgを、乳製品を含む高カロリー、高脂肪の食事（カルシウム427mg含有）とともに単回経口投与時、空腹時に比べてAUC_{0-∞}は59%, C_{max} は65%低下。また、75mgを高脂肪又は低脂肪のカルシウム含有量の低い（50mg未満）食事とともに投与時、いずれもエルトロン

ボパグのAUC_{0-∞}, C_{max} に影響を与えなかった ⑩参考：健康成人にエルトロンボパグの経口懸濁液用粉末（以下、PfOS）製剤25mg（国内未承認）を高カルシウム食（カルシウム約448mg）摂取2時間前に単回投与時のエルトロンボパグのAUC_{0-∞}及び C_{max} は、空腹時投与と比べてそれぞれ20%及び14%低下。一方、高カルシウム食摂取2時間後にPfOS製剤25mgを単回投与時、エルトロンボパグのAUC_{0-∞}及び C_{max} は、空腹時投与と比べてそれぞれ47%及び48%低下 ⑪分布
⑫*in vitro*試験の結果、2～100 $\mu\text{g/mL}$ の濃度範囲で99.9%以上がヒト血漿蛋白質と結合し、主な結合蛋白質はアルブミン ⑬本剤はBCRPの基質だが、P-糖蛋白質（Pgp）及びOATP1B1の基質ではないことを確認。また、*in vitro*試験でOATP1B1及びBCRPを阻害（IC₅₀値はいずれも約2.7 $\mu\text{mol/L}$ ）
⑭代謝
⑮*in vitro*試験の結果、最大100 $\mu\text{mol/L}$ の濃度でCYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5, CYP4A9/11の活性を阻害しなかったが、CYP2C8（パクリタキセル）及びCYP2C9（ジクロフェナク）の活性を阻害、IC₅₀値はそれぞれ24.8 $\mu\text{mol/L}$ （11 $\mu\text{g/mL}$ ）及び20.2 $\mu\text{mol/L}$ （8.9 $\mu\text{g/mL}$ ）
⑯健康成人男性に75mgを反復経口投与時、CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4の活性を阻害及び誘導しなかった（外国人データ）
⑰*in vitro*試験の結果、UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7, UGT2B15の活性を阻害（IC₅₀値は3～33 $\mu\text{mol/L}$ ）
⑱健康成人男性に¹⁴C-標識体75mgを経口投与時、酸化体、グルクロン酸抱合体、グルタチオン抱合体又はシステイン抱合体に代謝（外国人データ）。また、*in vitro*試験の結果、本剤の酸化的代謝にはCYP1A2とCYP2C8が、グルクロン酸抱合にはUGT1A1とUGT1A3が関与していると考えられた
⑲排泄（外国人データ）：本剤の主な排泄経路は糞中で、¹⁴C-標識体75mgを単回経口投与後168時間までに、平均で30.7%が尿中、58.9%が糞中に排泄。尿中に未変化体（エルトロンボパグ）は認められず、糞中には投与量の約20%が未変化体として排泄
⑳特定の背景を有する患者
㉑腎機能障害患者（外国人データ）：腎機能障害患者に50mgを単回経口投与時のエルトロンボパグのAUC_{0-∞}の幾何平均値は健康成人と比べて軽度の腎機能障害患者（CLcr：50～80mL/min）で32%, 中等度の腎機能障害患者（CLcr：30～49mL/min）で36%, 重度の腎機能障害患者（CLcr：30mL/min未満）で60%低かったが、健康成人及び軽度～重度の腎機能障害患者のAUC_{0-∞}の範囲（最小値～最大値）は、順に32.65～99.32, 22.54～83.51, 21.10～109.95, 3.44～117.54 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ とばらつきが大きかった（特定背景関連注意②参照）
㉒肝機能障害患者（外国人データ）：肝機能障害患者に50mgを単回経口投与時のエルトロンボパグのAUC_{0-∞}の幾何平均値は健康成人と比べて軽度の肝機能障害患者（Child-Pughスコア：5～6）で41%, 中等度の肝機能障害患者（Child-Pughスコア：7～9）で93%, 重度の肝機能障害患者（Child-Pughスコア：10以上）で80%高かったが、健康成人及び軽度～重度の肝機能障害患者のAUC_{0-∞}の範囲（最小値～最大値）は、順に34.46～174.99, 35.86～127.74, 57.64～263.22, 32.26～263.51 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ とばらつきが大きかった（特定背景関連注意③参照）
㉓小児等：免疫抑制療法で未治療の日本人小児再生不良性貧血患者に、抗胸腺細胞免疫グロブリン及びシクロスポリンとの併用において6歳以上12歳未満の患者に37.5mgを、12歳以上18歳未満の患者に75mgを投与時のエ

ルトロンボバグの定常状態における薬物動態パラメータを次表に示した

年齢 (例数)	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-τ} (μg・hr/mL)
6歳以上12歳未満*1 (3例)	17.7 ± 8.36	3.93 (1.87-3.95)	352 ± 194
12歳以上18歳未満*2 (2例)	42.3 (40.6, 44.0)	3.06 (2.12, 4.00)	713 (705, 721)

*1：算術平均値 ± 標準偏差, t_{max} は中央値 (範囲)。*2：算術平均値 (個別値), t_{max} は中央値 (個別値)

⑦薬物相互作用 ④制酸剤 (外国人データ)：健康成人に本剤75mgと多価陽イオン (水酸化アルミニウム, 炭酸マグネシウム) を含む制酸剤を単回併用投与時, エルトロンボバグのAUC_{0-∞}, C_{max} はともに約70%低下 (用法関連注意①⑥, 相互作用参照) ⑥ロスバスタチン (外国人データ)：健康成人39例に本剤75mg投与の定常状態時に, OATP1B1及びBCRPの基質であるロスバスタチン10mgを単回併用投与時, 単独投与時に比べてロスバスタチンのAUC_{0-∞}は55%, C_{max}は103%増加。層別解析の結果, アジア人 (21例) ではAUC_{0-∞}は32%, C_{max}は61%増加。ロスバスタチンは本剤の薬物動態に影響を及ぼさなかった (相互作用参照) ③ロピナビル/リトナビル配合剤 (外国人データ)：健康成人40例にロピナビル400mg/リトナビル100mg配合剤1日2回反復投与時に, 本剤100mgを単回併用投与時, 単独投与時に比べてエルトロンボバグのAUC_{0-∞}は17%低下 (相互作用参照) ④シクロスポリン (相互作用参照) ⑦健康成人に本剤50mg単回投与時に, シクロスポリン200mgを単回併用投与時, 単独投与時に比べてエルトロンボバグのAUC_{0-∞} (37例) 及びC_{max} (39例) はそれぞれ18%及び25%低下。また, シクロスポリン600mgを単回併用投与時, 単独投与時に比べてエルトロンボバグのAUC_{0-∞} (33例) 及びC_{max} (37例) はそれぞれ24%及び39%低下 (外国人データ) ④既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者に本剤50mgを1日1回反復投与時のエルトロンボバグのトラフ値 (平均値) は, シクロスポリン非併用患者 (12例) と比べてシクロスポリン25～250mgを1日2回反復併用投与した患者 (8例) で73%高値を示した (日本人データ) 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①慢性特発性血小板減少性紫斑病 ③国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (成人) ⑦既治療の慢性特発性血小板減少性紫斑病患者 (血小板数が30,000/μL未満) 23例に, 二重盲検下で本剤12.5又は25mgを1日1回空腹時に7週間投与。投与は12.5mgから開始し, 3週目の血小板数に応じて25mgに用量調節。その結果, 6週目における本剤の有効率 (血小板数が50,000/μL以上, 400,000/μL以下に増加した患者の割合 [95%信頼区間]) は60% [32.29, 83.66] で, プラセボ (0% [0.00, 36.94]) に比べ明らかな血小板数増加効果が認められた ④二重盲検終了後は, 本剤の投与期間が26週間になるように継続投与。用量は血小板数に応じて12.5, 25又は50mgに調節。その結果, 5週目から26週目までの血小板数 (中央値) は50,000/μLを超えて推移し, 血小板数の増加に伴い出血症状が改善 (血小板数の推移, 出血症状がみられた患者の割合の推移は電子添文参照) ⑦副作用発現頻度は本剤群で48% (11/23例)。主な副作用は, 疲労, ALT増加, 血小板数増加, 低カリウム血症各9% (2/23例) ⑥国内第Ⅲ相試験 (成人)：前記23例中19例が国内長期継続投

与試験に移行。用量は血小板数に応じて12.5～50mgに調節し, 19例中10例では異なる用量の組合せや投与間隔の調節も行った ⑦その結果, 長期継続投与試験でも血小板数は増加, 出血症状は改善。投与期間の中央値は833.0日 (範囲：301～981日) (最終報告時) ④国内長期継続投与試験に移行した26% (5/19例) に副作用が報告された。主な副作用は, 白内障, 胸痛各11% (2/19例) (最終報告時) ③海外第Ⅲ相試験 (成人)：既治療の慢性特発性血小板減少性紫斑病患者 (血小板数が30,000/μL未満) 197例に, 本剤25, 50又は75mgを1日1回空腹時に26週間投与する二重盲検試験を実施 (本剤135例, プラセボ62例)。投与は50mgから開始し, 血小板数に応じて25, 50又は75mgに用量調節 ⑦その結果, 本剤群のプラセボ群に対する血小板数増加効果のオッズ比 [99%信頼区間] は8.2 [3.59, 18.73] であり, 有意に高かった (p<0.001)。また, 本剤群の血小板数 (中央値) は1週目より増加し, 2～26週目まで50,000/μLを超えて推移 (血小板数の推移は電子添文参照)。本剤投与により出血症状 (WHO Bleeding Scaleを用いて評価, Grade 2～4) が認められた患者の割合について, 本剤群のプラセボ群に対するオッズ比 [95%信頼区間] は0.35 [0.19, 0.64] で, 本剤群の方が有意に低下 (p<0.001) ④副作用発現頻度は, 本剤群で37% (50/135例)。主な副作用は, 頭痛11% (15/135例), ALT増加4% (6/135例), 悪心4% (6/135例), 白内障4% (5/135例), 下痢3% (4/135例) (本剤の国内承認用量は12.5～50mg 1日1回投与) ②再生不良性貧血 ③国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (成人)：抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の再生不良性貧血患者 (中等症以上) 10例を対象として, 抗胸腺細胞免疫グロブリン/シクロスポリンに本剤を併用投与。抗胸腺細胞免疫グロブリン/シクロスポリン開始後, 15日目から初回投与量として本剤75mgを1日1回空腹時に経口投与し, 血小板数に応じて2週間ごとに25mgずつ減量 ⑦その結果, 投与26週時の奏効率 [95%信頼区間] は70.0% [34.8, 93.3]。なお, 奏効率は寛解 (輸血非依存かつ血球数の改善) が得られた患者の割合と定義 ④副作用発現頻度は50.0% (5/10例)。主な副作用は, 筋肉痛30.0% (3/10例), 血中ビリルビン増加, 悪心各20.0% (2/10例) (効能関連注意②参照) ⑥国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (成人)：抗胸腺細胞免疫グロブリンに治療抵抗性若しくは再発又は抗胸腺細胞免疫グロブリン治療が受けられない再生不良性貧血患者 (中等症以上) 21例を対象として, 初回投与量として本剤25mgを1日1回空腹時に経口投与し, 血小板数に応じて2週間ごとに25mgずつ, 最大100mg/日まで用量調節 ⑦その結果, 投与26週時における血液学的反応率 [95%信頼区間] は, 47.6% [25.7, 70.2]。なお, 血液学的反応率は1系統以上の血球に改善 [血小板数が≧20,000/μL増加又は血小板輸血非依存, ヘモグロビン値が≧1.5g/dL増加 (投与前値が9g/dL未満の場合) 又は赤血球輸血量の減少, 好中球数が≧100% (投与前値が500/μL未満の場合) 又は≧500/μL増加のうち, 1つ以上該当] を認めた患者の割合と定義。投与継続により血球系統 (血小板, 赤血球及び好中球) の更なる改善を認め, 投与26週時点て2系統に改善を認めた4例では投与52週時点には3系統が改善 ④副作用発現頻度は57.1% (12/21例)。主な副作用は, 血中Al-P増加, 血中ビリルビン増加, 肝機能異常, 高ビリルビン血症, 発疹が各9.5% (2/21例) (効能関連注意②参照) ③国際共同第Ⅱ相試験 (成人, 小児)：免疫抑制療法で未治療の6歳以上の東アジア人再生不良性貧血患者 (重症以上) 36例 (日本人小児5例を含む) を対象として, 抗胸腺細胞免疫グロブリン/

シクロスポリン開始日より本剤を併用投与。初回投与量として本剤75mg（6歳以上12歳未満の患者には本剤37.5mg）を1日1回空腹時に経口投与し、血小板数に応じて2週間ごとに25mgずつ（6歳以上12歳未満の患者では12.5mgずつ）減量 ⑦その結果、投与26週時の完全奏効率 [95%信頼区間]、奏効率 [95%信頼区間] は16.7% [6.4, 32.8], 77.8% [60.8, 89.9]。また、日本人小児5例における投与26週時の完全奏効率 [95%信頼区間]、奏効率 [95%信頼区間] は20.0% [0.5, 71.6], 80.0% [28.4, 99.5]。なお、完全奏効率は完全奏効（好中球数が $>1,000/\mu\text{L}$ 、血小板数が $>100,000/\mu\text{L}$ 、ヘモグロビン値が $>10\text{g/dL}$ のすべてを満たす）が得られた患者の割合、奏効率は完全奏効又は部分奏効（好中球数が $\geq 500/\mu\text{L}$ 、血小板数が $\geq 20,000/\mu\text{L}$ 、網赤血球数が $\geq 20,000/\mu\text{L}$ のうち2項目以上を満たすが、完全奏効の基準には不十分である）の基準を満たした患者の割合と定義 ④副作用発現頻度は83.3%（30/36例）。主な副作用は、ALT増加、高ビリルビン血症が各30.6%（11/36例）、 γ -GTP増加が19.4%（7/36例）。また、日本人小児5例の副作用発現頻度は80.0%（4/5例）。主な副作用はALT増加

40.0%（2/5例）（効能関連注意②、特定背景関連注意⑦⑧参照）

【薬効薬理】 ①効能共通 a作用機序：ヒト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 b血小板産生促進作用 ⑦ *in vitro*で、ヒト巨核球系細胞株の増殖を促進させ、ヒト骨髓前駆細胞の巨核球への分化を誘導 ④チンパンジーへの5日間経口投与で、最終投与の6～10日後に血小板数は約2倍に増加 ③正常血小板機能に及ぼす影響：ヒト正常血小板でアデノシン二リン酸誘発の血小板凝集に影響を及ぼさず、P-セレクチンの発現を誘導しなかった ②再生不良性貧血 造血促進作用：*in vitro*及び*in vivo*において、ヒト骨髓幹細胞及び前駆細胞の増殖及び分化を促進させ、多系統の血球が増加

【性状】 エルトロンボパグ オラミンは赤色～褐色の粉末

【備考】 再審査期間中〔再生不良性貧血（成人）について2017年8月25日から10年、再生不良性貧血（小児）について2023年12月22日から6年1日〕