

市販直後調査

平成22年12月～平成23年6月

2010年12月作成

—医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。—

新医薬品の「使用上の注意」の解説

経口血小板増加薬／トロンボポエチン受容体作動薬

劇薬

処方せん医薬品（注意—医師等の処方せんにより使用すること）

レボレード[®]錠12.5mg

レボレード[®]錠25mg

REVOLADE[®] Tablets

エルトロンボパグ オラミン錠

【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

グラクソ・スミスクライン株式会社

はじめに

レボレード® (エルトロンボパグ オラミン) は、GlaxoSmithKline 社で開発された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、骨髄前駆細胞から巨核球に至る過程における細胞の増殖及び分化を促進させ、その結果として血小板数を増加させると考えられています。

海外ではこれまでに健康成人及び慢性特発性血小板減少性紫斑病 (Idiopathic thrombocytopenic purpura : ITP) 患者を対象とした臨床試験で、本剤投与により用量依存的に血小板数を増加させることが明らかとなっています^{1),2)}。2008 年 11 月に米国で初めて「副腎皮質ステロイド、免疫グロブリン又は脾臓摘出では十分な効果が得られない慢性 ITP」の効能・効果で承認を取得して以降、2010 年 7 月時点において、世界 42 カ国 (EU 加盟 27 カ国を含む) で承認されています。

国内ではこれまでに日本人における有効性と安全性が評価され、2010 年 10 月に「慢性特発性血小板減少性紫斑病」を効能・効果として承認されました。なお、慢性 ITP 患者数はきわめて少なく、かつ本剤は現存する医薬品等又は治療法に比して有用性を示すと考えられたことから、2007 年 3 月に希少疾病用医薬品の指定を受けています。

本剤は新規のトロンボポエチン受容体作動薬であり、慢性 ITP 治療の新たな選択肢として期待されます。しかし、本邦における使用経験は限られており、使用にあたっては十分な注意が必要になります。

本冊子では、本剤の使用に際しての注意事項等を製品添付文書の「使用上の注意」の項目に応じて解説致しました。本解説書が本剤の適正使用の一助となれば幸甚です。

目次

効能・効果／用法・用量	1
禁忌	2
効能・効果に関連する使用上の注意	4
用法・用量に関連する使用上の注意	6
使用上の注意	
1.慎重投与	10
2.重要な基本的注意	14
3.相互作用	18
4.副作用	20
(1)重大な副作用	20
(2)その他の副作用	24
5.高齢者への投与	30
6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与	30
7.小児等への投与	30
8.過量投与	30
9.適用上の注意	32
10.その他の注意	32
参考文献	34

【効能・効果】

慢性特発性血小板減少性紫斑病

【用法・用量】

通常、成人には、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。

【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

⇒ **禁忌**

医薬品全般に対する一般的な注意事項です。

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により更に重篤な過敏症状が
発現するおそれがあります。

本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤を投与しないでください。

<本剤の成分>

本剤には、有効成分及び添加物として次の成分が含まれています。

販売名	レボレード錠 12.5mg	レボレード錠 25mg
1錠中のエルトロ ンボパグ オラミ ン（エルトロンボ パグとして）含量	15.9mg (12.5mg)	31.9mg (25mg)
添加物	結晶セルロース、D-マンニトール、デンプングリコール酸ナトリウム、 ステアリン酸マグネシウム、ポビドン、ヒプロメロース、酸化チタン、 マクロゴール 400、ポリソルベート 80	

効能・効果に関連する使用上の注意

(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。

効能・効果に関連する使用上の注意

(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。

⇒ 効能・効果に関連する使用上の注意 (1)

慢性 ITP の治療としては、副腎皮質ステロイド、脾臓摘出等が従前より行われています^{3)~5)}が、これらによる治療で十分な効果が得られない場合や、忍容性に問題がある場合に、本剤を使用してください。国内外の第Ⅱ／第Ⅲ相臨床試験では、少なくとも1種類以上の前治療を受けた慢性 ITP 患者が試験の対象とされました。

⇒ 効能・効果に関連する使用上の注意 (2)

慢性 ITP 治療の基本方針は、血小板数を正常に戻すのではなく、出血症状の改善、重篤な出血の予防が目標とされています。したがって、本剤は、血小板数及び臨床症状から判断して出血のリスクが高いと考えられる症例に対して使用してください。

用法・用量に関連する使用上の注意

(1) 本剤の投与中は、血液検査及び肝機能検査を定期的実施し、本剤の用量は下記1)～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。

1)本剤は治療上必要最小限の用量で使用すること。

2)本剤の効果は、通常1～2週間であらわれるので、効果の確認のため少なくとも2週間は同一用量を維持すること。

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。

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。

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。

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)投与量を調節する場合には、通常、12.5mg/日ずつとする。

⇒ 用法・用量に関連する使用上の注意 (1)

本剤の投与量は患者の血小板数や症状に応じて調節します。また、本剤の投与により肝機能検査値異常や骨髄細胞の異常があらわれるおそれがあることから、本剤の投与中は定期的に血液検査、肝機能検査等を行ってください。血小板数及び末梢血塗抹標本検査を含む全血球計算の検査頻度は、血小板数が安定するまでは毎週、安定した後は毎月実施することが望ましいと考えられます。

⇒ 用法・用量に関連する使用上の注意 (1) 1)

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

⇒ 用法・用量に関連する使用上の注意 (1) 2)

本剤の効果により血小板数の増加が認められるまでに、通常 1~2 週間かかります。したがって、効果の確認のために 2 週間は同一用量を維持してください。

⇒ 用法・用量に関連する使用上の注意 (1) 3)~7)

本剤の用量調節の目安を示しました。治療の際の血小板数は 50,000/ μ L~200,000/ μ L 程度となるよう用量調節し、血小板数が 50,000/ μ L~200,000/ μ L となった場合には、治療上必要最小限の用量となるよう、適宜減量も考慮してください。

本剤の国内第Ⅲ相臨床試験では下記の判断基準で用量調節が行われました。

投与量の判断基準

判定基準 (血小板数)	1 日投与量	判定後 1 日投与量
50,000/ μ L 未満	12.5mg	25mg に増量
	25mg	37.5mg に増量
	37.5mg	50mg に増量
	50mg	50mg を継続投与
50,000 以上、200,000/ μ L 以下	12.5mg	12.5mg を継続投与
	25mg	25mg を継続投与
	37.5mg	37.5mg を継続投与
	50mg	50mg を継続投与
200,000 超、400,000/ μ L 以下	12.5mg	12.5mg の隔日投与に減量
	25mg	12.5mg に減量
	37.5mg	25mg に減量
	50mg	37.5mg に減量
400,000/ μ L 超 少なくとも 7 日間かつ血小板数が 150,000/ μ L 以下になるまで休薬	12.5mg	休薬後、12.5mg の隔日投与で投与再開
	25mg	休薬後、12.5mg に減量して投与再開
	37.5mg	休薬後、25mg に減量して投与再開
	50mg	休薬後、37.5mg に減量して投与再開

用法・用量に関連する使用上の注意

- (2)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（「薬物動態」の項参照）。
- (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、本剤服用の前後4時間はこれらの摂取を避けること（「相互作用」の項参照）。

用法・用量に関連する使用上の注意

- (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。

⇒ 用法・用量に関連する使用上の注意 (2),(3)

本剤は鉄、カルシウム、アルミニウム、マグネシウム、セレン、亜鉛等の多価陽イオンと同時に服用すると錯体（キレート）を形成することにより吸収が妨げられ、本剤の血漿中濃度が影響を受けると考えられています。本剤の国内で実施した第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験では、本剤は食事の前後2時間を避けて空腹時に服用すること、また、多価陽イオンを多く含む制酸剤、カルシウムサプリメント等は本剤の投与前後6時間の間隔を設けることとされていました。

コンプライアンスを考慮し、かつ、薬物動態への影響を可能な限り避けるため、多価陽イオンを多く含む制酸剤、乳製品及びサプリメント等の摂取については本剤の服用前後4時間の間隔を設けること、また、一般的な食事については国内で実施した第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験と同様に前後2時間の間隔を設けることにしました。

【薬物動態】より抜粋

5. 食事の影響（外国人データ）

健康成人に本剤 50mg を、乳製品を含む高カロリー、高脂肪の食事（カルシウム 427mg 含有）とともに単回経口投与した時、空腹時に比べて $AUC_{0-\infty}$ は 59%、 C_{max} は 65% 低下した。また、本剤 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）食事とともに投与した時、いずれもエルロンボパグの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} に影響を与えなかった。

⇒ 用法・用量に関連する使用上の注意 (4)

本剤の1日最大投与量である50mgを4週間投与しても血小板数の増加や臨床的に問題となる出血傾向の改善がみられない場合には、本剤が有効でないもしくは慢性ITP以外の他の疾患の可能性があるため、投与の中止を考慮してください。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1)肝障害のある患者〔肝障害が悪化するおそれがある。また、血中濃度一時間曲線下面積（AUC）が増加する可能性がある（「薬物動態」の項参照）。〕

(2)腎障害のある患者〔腎障害患者での有効性及び安全性は確立していないため、これらの患者では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（「薬物動態」の項参照）。〕

⇒ 1. 慎重投与 (1)

本剤の投与により、肝機能障害があらわれることがあります（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。そのため、本剤を肝障害のある患者に投与した場合、肝障害がさらに悪化する可能性が考えられます。また、肝障害のある患者に投与した時に AUC が増加したというデータがあることから、肝障害のある患者に投与する場合には、慎重に投与してください。

【薬物動態】より抜粋

8. 肝障害患者における薬物動態（外国人データ）

肝障害患者に本剤 50mg を単回経口投与した時のエルトロンボパグの $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値は健康成人と比べて軽度の肝障害患者（Child-Pugh スコア：5～6）で 41%、中等度の肝障害患者（Child-Pugh スコア：7～9）で 93%、重度の肝障害患者（Child-Pugh スコア：10 以上）で 80% 高かった。しかしながら、健康成人及び軽度～重度の肝障害患者の $AUC_{0-\infty}$ 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 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ とばらつきが大きかった。

⇒ 1. 慎重投与 (2)

本剤を腎障害のある患者に投与した場合の有効性及び安全性は確立していません。本剤を腎障害のある患者に投与した場合、AUC のばらつきが大きかったというデータがあることから、腎障害のある患者に投与する場合には、血小板数の推移や副作用の発現等に注意して、慎重に投与してください。

【薬物動態】より抜粋

7. 腎障害患者における薬物動態（外国人データ）

腎障害患者に本剤 50mg を単回経口投与した時のエルトロンボパグの $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値は健康成人と比べて軽度の腎障害患者（ CL_{Cr} ：50～80 mL/min ）で 32%、中等度の腎障害患者（ CL_{Cr} ：30～49 mL/min ）で 36%、重度の腎障害患者（ CL_{Cr} ：30 mL/min 未満）で 60% 低かった。しかしながら、健康成人及び軽度～重度の腎障害患者の $AUC_{0-\infty}$ 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 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ とばらつきが大きかった。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (3)アンチトロンビンⅢ欠損、抗リン脂質抗体症候群等の血栓塞栓症の素因のある患者 [血栓塞栓症があらわれるおそれがある。]

⇒ 1. 慎重投与 (3)

アンチトロンビンⅢ欠損や抗リン脂質抗体症候群といった血栓塞栓症の素因のある患者では、血栓塞栓症があらわれるおそれがあります。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ります（「重要な基本的注意」の項参照）。本剤の副作用として血栓塞栓症が報告されています（「重大な副作用」の項参照）ので、血栓塞栓症の素因のある患者に投与する場合には、慎重に投与してください。

【使用上の注意】

2. 重要な基本的注意

- (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。

- (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（GOT）、ALT（GPT）、ビリルビン等）を実施すること（「重大な副作用」の項参照）。

- (3)血小板数が正常範囲以下であっても血栓塞栓症が認められているため、血小板数にかかわらず血栓塞栓症の発現に注意すること（「重大な副作用」の項参照）。また、血小板数が正常範囲を超えると、血栓塞栓症のリスクが増加する可能性があるため、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。

- (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（「重大な副作用」の項参照）。

⇒ 2. 重要な基本的注意 (1)

本剤は適切な症例に対し、注意深い経過観察を行いながら投与する必要があります。血液疾患の診断と治療に十分な知識と経験をもつ専門医の管理下で投与を行ってください。

⇒ 2. 重要な基本的注意 (2)

本剤の投与により肝機能障害があらわれることがあります（「重大な副作用」の項参照）。臨床試験では AST(GOT)、ALT(GPT)、ビリルビンの上昇が報告されています。これらの多くは軽度（Grade 1～2）で可逆的であり、臨床的に重大な症状を伴わないものでしたが、本剤の投与開始前と用量変更時には2週間に1回、用量の変更がない場合でも1ヵ月に1回は肝機能検査を行ってください。もし異常が見つかった場合には3～5日以内に再検査を行い、異常が確認された場合には回復もしくは安定化するまで観察を十分に行ってください。

⇒ 2. 重要な基本的注意 (3)

本剤の投与量は患者の血小板数や症状に応じて、血小板数が50,000/ μ L～200,000/ μ L程度となるよう用量調節をお願いしています（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。国内外で実施した慢性ITP患者を対象とした臨床試験において、血小板数が正常範囲以下であっても血栓塞栓症が認められました。

また、血小板数が正常範囲を超えると、血栓塞栓症のリスクが増加する可能性があります。アンチトロンビンⅢ欠損、抗リン脂質抗体症候群等の血栓塞栓症の素因のある患者に本剤を投与する場合にも注意が必要です（「慎重投与」の項参照）。

したがって、血小板数にかかわらず血栓塞栓症の発現には注意し、治療上必要最小限の用量で本剤を使用してください。

⇒ 2. 重要な基本的注意 (4)

本剤の投与中止後は通常約2週間以内に血小板数が投与開始前の値まで低下します。したがって、血小板数の減少に伴い出血のリスクが増加し、出血を生じることがあります。本剤の投与中止後4週間程度は毎週血小板数を測定し、出血のリスクに対して注意深く観察をしてください。

【使用上の注意】

2. 重要な基本的注意

(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、未熟白血球等）の発現を確認し、血球減少の有無も確認すること。これらの異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、骨髄生検（染色による骨髄線維化の評価等）の実施を考慮すること（「重大な副作用」の項参照）。

(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。

(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。

⇒2. 重要な基本的注意 (5)

ITP 患者では骨髄のレチクリン線維が増加することが報告されています⁶⁾。また、トロンボポエチン受容体作動薬の投与による慢性的な巨核球の刺激は、骨髄におけるレチクリンやコラーゲンの線維化を進行させ、骨髄線維症と同様の臨床所見をもたらす可能性が考えられています。

本剤の投与開始前には、末梢血塗抹標本検査を実施し、細胞の形態学的異常のレベルを確認してください。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てください。その際に異常（未熟細胞、異型細胞等）がみられた場合には、末梢血塗抹標本検査を実施してください。その結果、涙滴赤血球、有核赤血球、未熟白血球等の形態学的異常が発現又は悪化したリ、血球減少がみられるようであれば、本剤の投与を中止し、骨髄生検の実施を考慮してください。

⇒2. 重要な基本的注意 (6)

トロンボポエチン受容体作動薬は、血液悪性腫瘍が存在していた場合に、その進行を助長させる可能性が理論上考えられます。

しかしながら、慢性 ITP 患者を対象とした海外臨床試験では、本剤群とプラセボ群との間に、悪性腫瘍の発現率に差はみられていません。また、非臨床試験においても、エルトロンボパグは MDS 細胞株、種々の白血病細胞株及び固形癌細胞株との培養において、これらの悪性細胞の増殖に対して促進作用を示しておらず、臨床試験成績と一致した結果が得られています。

⇒2. 重要な基本的注意 (7)

マウス及びラットを用いた毒性試験において、投与量及び投与期間に相関する白内障がみられています。また、慢性 ITP 患者を対象とした国内外の臨床試験において、本剤及びプラセボ群に白内障が報告されています（「その他の副作用」の項参照）。したがって、本剤の投与に際し、白内障に対する眼科的な検査を定期的実施することが望ましいと考えられます。

【使用上の注意】

3. 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	本剤とロスバスタチンとの併用により、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（「薬物動態」の項参照）。
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	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、本剤投与の前後4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。

⇒3. 相互作用

In vitro 試験の結果、下記のような知見が得られています。

【薬物動態】より抜粋

2. 分布

本剤は *in vitro* 試験の結果、… (省略)

本剤は BCRP* の基質であったが、P-糖蛋白質 (Pgp) 及び OATP**1B1 の基質ではないことが確認された。また、本剤は *in vitro* 試験で OATP1B1 及び BCRP を阻害 (IC₅₀ 値: いずれも約 2.7μM) した。

* breast cancer resistance protein

** organic anion transporting polypeptide

本剤とロスバスタチンを併用した臨床薬理試験より、下記のような知見が得られています。ロスバスタチンと併用する場合には、ロスバスタチンの血中濃度が上昇する可能性について注意して投与してください。

【薬物動態】より抜粋

9. 相互作用 (外国人データ)

(2)ロスバスタチン

健康成人に本剤 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 を単回併用投与した時、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%増加した (n=39)。層別解析の結果、アジア人では、AUC_{0-∞}は 32%、C_{max} は 61%増加した (n=21)。なお、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。

本剤と多価陽イオンを含む制酸剤を併用した臨床薬理試験より、下記のような知見が得られています。本剤は多価陽イオンを含む制酸剤、乳製品及びサプリメント等とは 4 時間以上の間隔を空けて投与してください (「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)。

【薬物動態】より抜粋

9. 相互作用 (外国人データ)

(1)制酸剤

健康成人に、本剤 75mg と多価陽イオン (水酸化アルミニウム及び炭酸マグネシウム) を含む制酸剤を単回併用投与した時、エルトロンボパグの AUC_{0-∞}及び C_{max} はともに約 70% 低下した。

【使用上の注意】

4. 副作用

(1) 重大な副作用

1) **肝機能障害**：AST（GOT、4%）、ALT（GPT、9%）、ビリルビン（4%）の増加等の肝機能障害があらわれることがあるので、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うこと（「重要な基本的注意」の項参照）。

2) **血栓塞栓症**：肺塞栓症（頻度不明^注）、深部静脈血栓症（頻度不明^注）、一過性脳虚血発作（4%）、心筋梗塞（頻度不明^注）、虚血性脳卒中（頻度不明^注）等の血栓塞栓症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等適切な処置を行うこと（「重要な基本的注意」の項参照）。

注）海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

⇒4.副作用

(1) 重大な副作用 1)

本剤の投与により肝機能障害があらわれることがあります。国内第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験で、本剤を投与された23例中1例(4%)にAST(GOT)増加、2例(9%)にALT(GPT)増加、1例(4%)に血中ビリルビン増加がみられています。

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

なお、欧米の添付文書には、ALT上昇時の中止基準を、「ALTが施設基準値の3倍以上に上昇し、かつ次のいずれかに該当する場合、①進行性である、②4週間以上持続、③直接ビリルビンの上昇を伴う、④肝障害の臨床症状又は肝代償不全の徴候を伴う」と規定しています。

⇒4.副作用

(1) 重大な副作用 2)

本剤の投与により血栓塞栓症があらわれることがあります。国内第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験で、本剤を投与された23例中1例(4%)に一過性脳虚血発作が報告されています。

本剤の投与量は患者の血小板数や症状に応じて、血小板数が50,000/ μ L～200,000/ μ L程度となるよう用量調節をお願いしています(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)。しかしながら、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性の事象発現に注意してください。また、本剤は治療上必要最小限の用量で使用してください。

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

【使用上の注意】

4. 副作用

(1) 重大な副作用

3) **出血**: 本剤の投与中止後に出血(頻度不明^{注)})を生じることがあるので、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(「重要な基本的注意」の項参照)。

4) **骨髄線維化**: 骨髄線維化(頻度不明^{注)})があらわれる可能性があるため、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うこと(「重要な基本的注意」の項参照)。

注) 海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

⇒4.副作用

(1) 重大な副作用 3)

本剤の投与中止後は通常約 2 週間以内に血小板数が投与開始前の値まで低下します。したがって、血小板数の減少に伴い出血のリスクが増加し、出血を生じることがあります。

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

本剤の投与中止後 4 週間程度は毎週血小板数を測定し、出血のリスクに対して注意深く観察をしてください。また、出血に対しては適切な対症療法を実施してください。

⇒4.副作用

(1) 重大な副作用 4)

トロンボポエチン受容体作動薬の投与により、骨髄のレチクリン線維増加、骨髄線維化の可能性があります。

本剤の投与開始前及び投与中には、「重要な基本的注意」の記載に従って、骨髄のレチクリン線維増加、骨髄線維化に対して注意深く観察をしてください。もしも異常がみられた場合には、本剤の投与を中止する等適切な処置を行ってください。なお、海外長期継続投与試験（EXTEND）ではおもに投与 10 ヶ月以降に 46 例で骨髄生検が実施されましたが、臨床的に問題となる骨髄の形態学的変化、骨髄線維症及び骨髄機能不全を示唆する徴候及び症状は認められませんでした。

【使用上の注意】

4. 副作用

国内臨床試験において、23 例中 11 例（48%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、疲労、ALT（GPT）増加、血小板数増加、低カリウム血症各 2 例（9%）であった（承認時）。また、これら 23 例中 19 例がその後国内長期継続投与試験に移行した。移行した 19 例中 5 例（26%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、白内障 2 例（11%）であった。（2009 年 8 月時点の中間報告結果）

海外臨床試験において、135 例中 50 例（37%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、頭痛 15 例（11%）、ALT（GPT）増加 6 例（4%）、悪心 6 例（4%）、白内障 5 例（4%）、下痢 4 例（3%）であった（承認時）。

(2) その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明 ^{注)}
消化器		悪心	嘔吐、下痢、口内乾燥
皮膚			脱毛症、発疹
筋骨格			背部痛、筋骨格系胸痛、筋骨格痛、筋痛
その他	疲労、血小板数増加、低カリウム血症、白内障、頭痛		咽頭炎、尿路感染

注) 海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

⇒4.副作用

(2) その他の副作用

国内外の臨床試験に基づき、その他の副作用を記載しました。なお、発現頻度は国内臨床試験をもとに算出しました。

以下に、国内第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験 TRA108109 及び長期継続投与試験 TRA111433 (2009年8月時点の中間報告結果)、海外臨床試験 RAISE において認められた副作用の一覧を示します。

表. 国内臨床試験において認められた副作用一覧

	TRA108109	TRA111433
調査症例数	23 例	19 例
副作用発現症例数	11 例	5 例
副作用発現症例率	48%	26%

国内第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験 TRA108109

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

国内長期継続投与試験 TRA111433

副作用名	発現例数 (発現率)
白内障	2 (11%)
貧血	1 (5%)
ヘモグロビン減少	1 (5%)
頭痛	1 (5%)
不眠症	1 (5%)

表. 海外臨床試験 RAISE において認められた副作用一覧

	Placebo	Eltrombopag
調査症例数	61 例	135 例
副作用発現症例数	18 例	50 例
副作用発現症例率	30%	37%

海外臨床試験 RAISE (治療期+後観察期)

副作用名	Placebo (発現率)	Eltrombopag (発現率)
感染症および寄生虫症		
咽頭炎	0 (0%)	1 (0.7%)
副鼻腔炎	0 (0%)	1 (0.7%)
口腔ヘルペス	0 (0%)	1 (0.7%)
神経系障害		
頭痛	5 (8%)	15 (11%)
浮動性めまい	2 (3%)	1 (0.7%)
錯感覚	0 (0%)	3 (2%)
感覚鈍麻	0 (0%)	1 (0.7%)
味覚異常	0 (0%)	1 (0.7%)
振戦	1 (2%)	1 (0.7%)
異常感覚	0 (0%)	1 (0.7%)
記憶障害	1 (2%)	0 (0%)
傾眠	0 (0%)	1 (0.7%)
胃腸障害		
下痢	0 (0%)	4 (3%)
悪心	0 (0%)	6 (4%)
上腹部痛	0 (0%)	2 (1%)
便秘	1 (2%)	3 (2%)
嘔吐	0 (0%)	2 (1%)
腹痛	0 (0%)	1 (0.7%)
消化不良	0 (0%)	1 (0.7%)
腹部膨満	1 (2%)	1 (0.7%)
口内乾燥	0 (0%)	3 (2%)
変色便	0 (0%)	1 (0.7%)
口内炎	1 (2%)	0 (0%)
呼気臭	1 (2%)	0 (0%)
舌痛	0 (0%)	1 (0.7%)
口腔内不快感	0 (0%)	1 (0.7%)
口腔内痛	1 (2%)	0 (0%)
腭炎	0 (0%)	1 (0.7%)
逆流性胃炎	1 (2%)	0 (0%)

副作用名	Placebo (発現率)	Eltrombopag (発現率)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	0 (0%)	2 (1%)
筋肉痛	1 (2%)	2 (1%)
頸部痛	1 (2%)	0 (0%)
筋痙縮	1 (2%)	1 (0.7%)
眼障害		
白内障	3 (5%)	5 (4%)
視力低下	0 (0%)	1 (0.7%)
眼痛	0 (0%)	1 (0.7%)
眼乾燥	0 (0%)	2 (1%)
眼刺激	1 (2%)	0 (0%)
網膜出血	0 (0%)	1 (0.7%)
嚢下白内障	1 (2%)	0 (0%)
流涙増加	0 (0%)	1 (0.7%)
水晶体混濁	0 (0%)	1 (0.7%)
全身障害および投与局所様態		
疲労	1 (2%)	2 (1%)
無力症	0 (0%)	1 (0.7%)
熱感	0 (0%)	2 (1%)
創部炎症	0 (0%)	1 (0.7%)
末梢冷感	1 (2%)	0 (0%)
異物感	0 (0%)	1 (0.7%)
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	0 (0%)	2 (1%)
発疹	0 (0%)	2 (1%)
多汗症	0 (0%)	3 (2%)
脱毛症	0 (0%)	1 (0.7%)
顔面腫脹	0 (0%)	1 (0.7%)
皮膚変色	1 (2%)	0 (0%)
蕁麻疹	0 (0%)	1 (0.7%)
冷汗	0 (0%)	1 (0.7%)
全身性そう痒症	0 (0%)	1 (0.7%)
皮膚剥脱	0 (0%)	1 (0.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
鼻出血	1 (2%)	2 (1%)
咳嗽	1 (2%)	0 (0%)
口腔咽頭痛	1 (2%)	1 (0.7%)
呼吸困難	1 (2%)	0 (0%)
肺塞栓症	0 (0%)	1 (0.7%)
口腔咽頭水疱形成	0 (0%)	1 (0.7%)
肺梗塞	0 (0%)	1 (0.7%)
副鼻腔障害	0 (0%)	1 (0.7%)

副作用名	Placebo (発現率)	Eltrombopag (発現率)
臨床検査		
ALT 増加	2 (3%)	6 (4%)
AST 増加	2 (3%)	3 (2%)
血中 ALP 増加	0 (0%)	1 (0.7%)
トランスアミナーゼ上昇	0 (0%)	2 (1%)
ヘモグロビン増加	0 (0%)	2 (1%)
血中アルブミン増加	0 (0%)	1 (0.7%)
血中クレアチニン増加	0 (0%)	1 (0.7%)
心拍数増加	1 (2%)	0 (0%)
肝酵素上昇	0 (0%)	1 (0.7%)
血液およびリンパ系障害		
血小板血症	0 (0%)	1 (0.7%)
傷害、中毒および処置合併症		
挫傷	1 (2%)	0 (0%)
代謝および栄養障害		
低カリウム血症	1 (2%)	1 (0.7%)
食欲不振	1 (2%)	1 (0.7%)
食欲減退	0 (0%)	1 (0.7%)
高尿酸血症	1 (2%)	0 (0%)
食欲亢進	1 (2%)	0 (0%)
血管障害		
高血圧	1 (2%)	1 (0.7%)
ほてり	0 (0%)	1 (0.7%)
深部静脈血栓症	0 (0%)	1 (0.7%)
表在性血栓性静脈炎	0 (0%)	1 (0.7%)
精神障害		
不安	1 (2%)	0 (0%)
睡眠障害	0 (0%)	1 (0.7%)
心臓障害		
頻脈	0 (0%)	1 (0.7%)
耳および迷路障害		
回転性めまい	0 (0%)	1 (0.7%)
肝胆道系障害		
肝機能異常	0 (0%)	2 (1%)
肝炎	0 (0%)	1 (0.7%)
高ビリルビン血症	0 (0%)	1 (0.7%)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)		
直腸 S 字結腸癌	0 (0%)	1 (0.7%)

【使用上の注意】

5. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら注意して投与すること。

6. 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。[妊婦への投与に関する安全性は確立しておらず、胎児の血小板への影響についても不明である。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。]
- (2) 授乳中の婦人には、投与を避けることが望ましい。やむを得ず投与する場合には、授乳を避けさせること。[動物試験（ラット）で乳汁中への移行が示唆されている。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性及び有効性は確立していない（使用経験がない）。

8. 過量投与

徴候・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（GOT）及び ALT（GPT）上昇が報告され、血小板数は 929,000/ μ L まで増加した。

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。本剤の腎排泄の寄与は小さく、血漿蛋白結合率が高いため、血液透析は有効な除去法ではないと考えられる。

⇒ 5. 高齢者への投与

高齢者（65歳以上）に対する使用経験が限られていることから、一般的な注意事項を記載しました。本剤の海外臨床試験では高齢者と非高齢者において安全性に大きな差はみられていませんが、一部の高齢者では感受性が高い可能性が否定できないことから、投与に際しては注意してください。

⇒ 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)

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

⇒ 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (2)

ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、授乳期間の出生児の血漿中にエルトロンボパグが検出されたことから、エルトロンボパグは乳汁中に移行すると考えられました。

⇒ 7. 小児等への投与

本剤の小児等に対する用法・用量は承認されていません。また、この年齢集団における本剤の有効性及び安全性は確認されていません。

⇒ 8. 過量投与

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

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

【使用上の注意】

9. 適用上の注意

(1)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。]

(2)PTPシートからの取り出しは、裏のシールを剥がした後、指の腹で押し出すこと。

10. その他の注意

(1)実験動物及びヒトの *in vivo* 光安全性試験ではそれぞれ皮膚光毒性及び光感作性を示さなかったが、*in vitro* 光遺伝毒性試験では、細胞毒性を示す濃度 ($\geq 15\mu\text{g/mL}$) で 700mJ/cm^2 の UV 照射により染色体異常誘発能が認められた。

(2)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。

⇒ 9. 適用上の注意(1)

本剤は両面アルミニウム PTP 包装の薬剤で、小児の誤飲を防止するためのシールが貼られています。

一般に、PTP 包装の誤飲により鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こした結果、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ます。本剤を患者へ交付する際は、PTP シートから取り出して服用するよう指導をお願いします。

⇒ 9. 適用上の注意(2)

本剤の薬剤包装シートは小児の誤飲を防止するためのシールが貼られた形態であるため、薬剤包装シートからの取り出し方に関する注意を記載しました。

⇒ 10. その他の注意(1)

培養チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて UV（紫外線）照射下でのエルトロンボパグの染色体異常誘発能を検討した結果、700mJ/cm² の UV 照射により、染色体の構造異常が認められました。しかしながら、マウス及びラットでの *in vivo* 光安全性試験では皮膚光毒性は示されませんでした。また、外国人健康成人（白人）を対象とした二重盲検によるプラセボ及び陽性対照試験では、本剤は光感受性に影響を及ぼしませんでした。慢性 ITP 患者を対象とした国内外の臨床試験では、皮膚及び皮下組織に関連する有害事象と本剤投与との明らかな関連性は認められていません。

⇒ 10. その他の注意(2)

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

参考文献

- 1) Jenkins JM, Williams D, Deng Y, et al. Phase 1 clinical study of eltrombopag, an oral, nonpeptide thrombopoietin receptor agonist. *Blood*. 2007;109:4739-41.
- 2) Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2007;357:2237-47.
- 3) George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*. 1996;88:3-40.
- 4) BCSH. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol*. 2003;120:574-96
- 5) 藤村 欣吾, 倉田 義之, 桑名 正隆. 平成 16 年度免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP) サブグループ研究報告. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 平成 16 年度総括・分担研究報告書「血液凝固異常症に関する調査研究」(主任研究者 池田康夫). 2005:13-26.
- 6) Mufti G, Bagg A, Hasserjian R, et al. Bone marrow reticulin in patients with immune thrombocytopenic purpura. *J Support Oncol*. 2007;5(Supplement 2):80-1.



















レボレード[®]錠12.5mg 錠25mg

(詳細は添付文書をご参照下さい)

販売名	和名	レボレード錠12.5mg、レボレード錠25mg
	洋名	Revolade Tablets
一般名	和名	エルトロンボパグ オラミン
	洋名	Eltrombopag Olamine
承認番号	レボレード錠12.5mg：22200AMX00960000/レボレード錠25mg：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	
規制区分	劇薬、処方せん医薬品	

【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

組成・性状	1. 組成	<table border="1"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>レボレード錠12.5mg</th> <th>レボレード錠25mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1錠中のエルトロンボパグ オラミン(エルトロンボパグとして)含量</td> <td>15.9mg (12.5mg)</td> <td>31.9mg (25mg)</td> </tr> <tr> <td>添加物</td> <td colspan="2">結晶セルロース、D-マンニトール、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポビドン、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール400、ポリソルベート80</td> </tr> </tbody> </table>		販売名	レボレード錠12.5mg	レボレード錠25mg	1錠中のエルトロンボパグ オラミン(エルトロンボパグとして)含量	15.9mg (12.5mg)	31.9mg (25mg)	添加物	結晶セルロース、D-マンニトール、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポビドン、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール400、ポリソルベート80									
	販売名	レボレード錠12.5mg	レボレード錠25mg																	
1錠中のエルトロンボパグ オラミン(エルトロンボパグとして)含量	15.9mg (12.5mg)	31.9mg (25mg)																		
添加物	結晶セルロース、D-マンニトール、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポビドン、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール400、ポリソルベート80																			
2. 性状	<p>本剤は白色円形のフィルムコーティング錠で識別コード及び形状は下記のとおりである。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>識別コード</th> <th>表(直径)</th> <th>裏</th> <th>側面(厚さ)</th> <th>質量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>レボレード錠 12.5mg</td> <td>GSMZ1 12.5</td> <td> 7.9mm</td> <td></td> <td> 3.5mm</td> <td>184mg</td> </tr> <tr> <td>レボレード錠 25mg</td> <td>GSNX3 25</td> <td> 10.3mm</td> <td></td> <td> 4.2mm</td> <td>364mg</td> </tr> </tbody> </table>		販売名	識別コード	表(直径)	裏	側面(厚さ)	質量	レボレード錠 12.5mg	GSMZ1 12.5	 7.9mm		 3.5mm	184mg	レボレード錠 25mg	GSNX3 25	 10.3mm		 4.2mm	364mg
販売名	識別コード	表(直径)	裏	側面(厚さ)	質量															
レボレード錠 12.5mg	GSMZ1 12.5	 7.9mm		 3.5mm	184mg															
レボレード錠 25mg	GSNX3 25	 10.3mm		 4.2mm	364mg															
効能・効果	<p>慢性特発性血小板減少性紫斑病</p> <p>効能・効果に関連する使用上の注意</p> <p>(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。 (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。</p>																			
用法・用量	<p>通常、成人には、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。</p> <p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>(1) 本剤の投与中は、血液検査及び肝機能検査を定期的実施し、本剤の用量は下記1)～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/μL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。</p> <p>1) 本剤は治療上必要最小限の用量で使用すること。 2) 本剤の効果は、通常1～2週間であらわれるので、効果の確認のため少なくとも2週間は同一用量を維持すること。 3) 血小板数50,000/μL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。 4) 血小板数が50,000/μL～200,000/μL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。 5) 血小板数が200,000/μL～400,000/μLの場合には本剤を減量すること。 6) 血小板数が400,000/μL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/μL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) 投与量を調節する場合には、通常、12.5mg/日ずつとする。</p> <p>(2) 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(「薬物動態」の項参照)。</p> <p>(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、本剤服用の前後4時間はこれらの摂取を避けること(「相互作用」の項参照)。</p> <p>(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。</p>																			

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - (1) 肝障害のある患者[肝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」の項参照)。]
 - (2) 腎障害のある患者[腎障害患者での有効性及び安全性は確立していないため、これらの患者では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(「薬物動態」の項参照)。]
 - (3) アンチトロンビンⅢ欠損、抗リン脂質抗体症候群等の血栓塞栓症の素因のある患者[血栓塞栓症があらわれるおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- (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。
- (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(GOT)、ALT(GPT)、ビリルビン等)を実施すること(「重大な副作用」の項参照)。
- (3) 血小板数が正常範囲以下であっても血栓塞栓症が認められているため、血小板数にかかわらず血栓塞栓症の発現に注意すること(「重大な副作用」の項参照)。また、血小板数が正常範囲を超えると、血栓塞栓症のリスクが増加する可能性があるため、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。
- (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週間程度は頻回血小板数を測定すること(「重大な副作用」の項参照)。
- (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、未熟白血球等)の発現を確認し、血球減少の有無も確認すること。これらの異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、骨髄生検(染色による骨髄線維化の評価等)の実施を考慮すること(「重大な副作用」の項参照)。
- (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。
- (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。

3. 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	本剤とロスバスタチンとの併用により、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(「薬物動態」の項参照)。
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	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、本剤投与の前後4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。

4. 副作用

国内臨床試験において、23例中11例(48%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、疲労、ALT(GPT)増加、血小板数増加、低カリウム血症各2例(9%)であった(承認時)。また、これら23例中19例がその後国内長期継続投与試験に移行した。移行した19例中5例(26%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、白内障2例(11%)であった。(2009年8月時点の中間報告結果)
海外臨床試験において、135例中50例(37%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、頭痛15例(11%)、ALT(GPT)増加6例(4%)、悪心6例(4%)、白内障5例(4%)、下痢4例(3%)であった(承認時)。

(1) 重大な副作用

- 1) 肝機能障害：AST(GOT、4%)、ALT(GPT、9%)、ビ

リルビン(4%)の増加等の肝機能障害があらわれることがあるので、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うこと(「重要な基本的注意」の項参照)。

- 2) 血栓塞栓症：肺塞栓症(頻度不明^{注)})、深部静脈血栓症(頻度不明^{注)})、一過性脳虚血発作(4%)、心筋梗塞(頻度不明^{注)})、虚血性脳卒中(頻度不明^{注)})等の血栓塞栓症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等適切な処置を行うこと(「重要な基本的注意」の項参照)。
- 3) 出血：本剤の投与中止後に出血(頻度不明^{注)})を生じることがあるので、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(「重要な基本的注意」の項参照)。
- 4) 骨髄線維化：骨髄線維化(頻度不明^{注)})があらわれる可能性があるため、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うこと(「重要な基本的注意」の項参照)。

(2) その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明 ^{注)}
消化器		悪心	嘔吐、下痢、口内乾燥
皮膚			脱毛症、発疹
筋骨格			背部痛、筋骨格系胸痛、筋骨格痛、筋痛
その他	疲労、血小板数増加、低カリウム血症、白内障、頭痛		咽頭炎、尿路感染

注)海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら注意して投与すること。

6. 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。[妊婦への投与に関する安全性は確立しておらず、胎児の血小板への影響についても不明である。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。]
- (2) 授乳中の婦人には、投与を避けることが望ましい。やむを得ず投与する場合には、授乳を避けさせること。[動物試験(ラット)で乳汁中への移行が示唆されている。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性及び有効性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与

徴候・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(GOT)及びALT(GPT)上昇が報告され、血小板数は929,000/μLまで増加した。
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。本剤の腎排泄の寄与は小さく、血漿蛋白結合率が高いため、血液透析は有効な除去法ではないと考えられる。

9. 適用上の注意

- (1) 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。]
- (2) PTPシートからの取り出しは、裏のシールを剥がした後、指の腹で押し出すこと。

10. その他の注意

- (1) 実験動物及びヒトの*in vivo*光安全性試験ではそれぞれ皮膚光毒性及び光感作性を示さなかったが、*in vitro*光遺伝毒性試験では、細胞毒性を示す濃度(≥15 μg/mL)で700mJ/cm²のUV照射により染色体異常誘発能が認められた。
- (2) 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ち、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。

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15 GSK ビル

カスタマー・ケア・センター :  0120-561-007

<http://www.glaxosmithkline.co.jp>