

貯法：

室温保存

経口造血刺激薬/トロンボポエチン受容体作動薬

使用期限：

包装に表示の使用期限内に
使用すること

劇薬、処方箋医薬品
(注意-医師等の処方箋により使用すること)

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







承認番号	12.5mg：22200AMX00960000 25mg：22200AMX00961000
薬価収載	2010年12月
販売開始	2010年12月
国際誕生	2008年11月
効能追加	2017年8月

 **NOVARTIS**

【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】

レボレード錠 12.5mg	成分・含量	1錠中エルトロンボパグ オラミン15.9mg(エルトロンボパグとして12.5mg)を含有		
	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		
	性状	白色円形のフィルムコーティング錠		
	外形			
	識別コード	GSMZ1 12.5		
	大きさ(約)	直径：7.9mm 厚さ：3.5mm 質量：184mg		
レボレード錠 25mg	成分・含量	1錠中エルトロンボパグ オラミン31.9mg(エルトロンボパグとして25mg)を含有		
	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		
	性状	白色円形のフィルムコーティング錠		
	外形			
	識別コード	GSNX3 25		
	大きさ(約)	直径：10.3mm 厚さ：4.2mm 質量：364mg		

【効能又は効果】

- 慢性特発性血小板減少性紫斑病
- 再生不良性貧血

【効能又は効果に関連する使用上の注意】

- 慢性特発性血小板減少性紫斑病の場合
 - 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。
 - 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。
- 再生不良性貧血の場合

診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。([臨床成績]の項参照)

【用法及び用量】

- 慢性特発性血小板減少性紫斑病の場合

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。

2. 再生不良性貧血の場合

抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の場合

抗胸腺細胞免疫グロブリンとの併用において、通常、成人には、エルトロンボパグとして75mgを1日1回、食事の前後2時間を避けて空腹時に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

既存治療で効果不十分な場合

通常、成人には、エルトロンボパグとして初回投与量25mgを1日1回、食事の前後2時間を避けて空腹時に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。また、1日最大投与量は100mgとする。

【用法及び用量に関連する使用上の注意】

- 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)
- 制酸剤、乳製品、多価陽イオン（鉄、カルシウム、アルミニウム、マグネシウム、セレン、亜鉛等）含有製剤等とともに服用すると本剤の血中濃度が低下するので、本剤服用の前4時間及び後2時間はこれらの摂取を避けること。([3. 相互作用]及び【薬物動態】の項参照)
- 慢性特発性血小板減少性紫斑病の場合
 - 本剤の投与中は、血液検査及び肝機能検査を定期的に行い、本剤の用量は下記(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。
 - 本剤は治療上必要最小限の用量で使用する。
 - 本剤の効果は、通常1~2週間であらわれるので、効果の確認のためには少なくとも2週間は同一用量を維持すること。ただし、肝障害のある患者では、血小板数が常態に達するまでの期間が長くなるため、効果の確認のためには少なくとも3週間は同一用量を維持すること。
 - 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。
 - 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。
 - 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。
 - 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。
 - 本剤の投与量を調節する場合には、通常、12.5mg/日ずつとする。
- 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。

4. 再生不良性貧血の場合

- (1) 本剤の投与中は、血液検査及び肝機能検査を定期的に行い、本剤の用量は下記を参照の上、調節すること。本剤の投与量を調節する場合には、通常、25mg/日ずつとする。用量調節時には少なくとも2週間は同一用量を維持すること。

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

- 1) 抗胸腺細胞免疫グロブリンの投与により肝機能障害があらわれることがあるので、抗胸腺細胞免疫グロブリン投与後、一定期間経過後に本剤の投与を開始すること。(【臨床成績】の項参照)
- 2) 抗胸腺細胞免疫グロブリンの投与に際しては、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
- 3) 血小板数が200,000/ μ Lを超えた場合には本剤の減量を考慮すること。
- 4) 血小板数が400,000/ μ Lを超えた場合には本剤を休薬すること。休薬後、血小板数が200,000/ μ L未満に減少した場合には、休薬前の投与量よりも原則として一段階用量を減量した上で本剤の投与を再開すること。
- 5) 本剤を26週間投与しても血球数の改善が認められない場合には本剤の投与を中止すること。

既存治療で効果不十分な患者に投与する場合

- 1) 血小板数50,000/ μ Lを目安とし、血小板数がそれを下回る場合には増量を考慮すること。
 - 2) 血小板数が100,000/ μ L～200,000/ μ Lの場合には減量を考慮すること。
 - 3) 血小板数が200,000/ μ Lを超えた場合には少なくとも1週間は本剤を休薬すること。休薬後、血小板数が50,000/ μ L未満に減少した場合には休薬前の投与量よりも原則として一段階用量を減量した上で本剤の投与を再開すること。
 - 4) 本剤を16週間投与しても血球数の改善が認められない場合には本剤の投与を中止すること。
- (2) 3血球システムの改善(目安として、輸血非依存下で血小板数50,000/ μ Lを超える、輸血非依存下でヘモグロビン値10g/dLを超える、好中球数1,000/ μ Lを超える)が8週間以上持続した場合には本剤の投与量を最大で半量まで減量すること。減量後の投与量で血球改善が更に8週間以上持続した場合には、本剤を休薬し、血球数を観察すること。休薬後に血小板数30,000/ μ L未満、ヘモグロビン値9g/dL未満、好中球数500/ μ L未満に低下した場合には休薬前の投与量で投与を再開してもよい。

【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-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。(【4. 副作用(1) 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(【4. 副作用(1) 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。(【4. 副作用(1) 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。(【4. 副作用(1) 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) 重症再生不良性貧血患者を対象とした海外臨床試験において、本剤投与後に染色体異常が認められた例や骨髄異形成症候群及び急性骨髄性白血病への移行例が報告されている。再生不良性貧血患者への本剤の投与中は、定期的に白血球分画を含む全血球計算及び末梢血塗抹標本検査を行い、幼若細胞や形態学的異常の発現を確認し、血球減少の有無も確認すること。これらの異常が認められた場合には、骨髄検査(染色体異常の評価を含む)の実施を考慮し、本剤の投与継続の可否を判断すること。
- (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。

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。 ¹⁾ 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。(【薬物動態】の項参照)	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、本剤投与前4時間及び投与後2時間はこれらの摂取を避けること。 ^{2,3)} (【薬物動態】の項参照)	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	本剤とロピナビル/リトナビル配合剤との併用により、本剤のAUCが減少したとの報告がある。 ⁴⁾ ロピナビル/リトナビル配合剤と併用する場合には、注意すること。(【薬物動態】の項参照)	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	本剤とシクロスポリンとの併用により、本剤のAUC及びC _{max} が減少したとの報告がある。 ⁵⁾ また、本剤の血中濃度が高値を示したとの報告がある。 ⁶⁾ シクロスポリンと併用する場合には、注意すること。(【薬物動態】の項参照)	機序は不明である。

4. 副作用

慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした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％）に副作用が報告された。その主なものは、白内障、胸痛各2例（11％）であった。（最終報告時）

慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした海外臨床試験において、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）抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の再生不良性貧血患者を対象とした国内臨床試験において、10例中5例（50％）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、筋肉痛3例（30％）、血中ビリルビン増加、悪心各2例（20％）であった。（承認時）

既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした国内臨床試験において、21例中12例（57％）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、血中ALP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2例（10％）であった。（承認時）

重大な副作用及びその他の副作用の発現頻度については、上記の国内臨床試験を併合した集計結果に基づき記載した。また、これらの国内臨床試験であられていない副作用については頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

- 肝機能障害**：AST（GOT、2％）、ALT（GPT、7％）、ALP（6％）、ビリルビン（13％）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。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- 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（2％）、心筋梗塞（頻度不明）、虚血性脳卒中（頻度不明）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。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- 出血**：本剤の投与中止後に出血（頻度不明）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。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- 骨髓線維化**：骨髓線維化（頻度不明）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。（「2. 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
消化器	悪心	—	嘔吐、下痢、口内乾燥
皮膚	—	発疹	脱毛症
筋骨格	筋痛	—	背部痛、筋骨格系胸痛、筋骨格痛
その他	頭痛	疲労、血小板数増加、低カリウム血症、白内障	咽頭炎、尿路感染

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

- 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。〕
- 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. 臨床検査結果に及ぼす影響

エルトロノバグは赤～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。

9. 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。

** 10. 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。〕

11. その他の注意

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。

【薬物動態】

1. 血中濃度

日本人健康成人男性を対象に、本剤25、50あるいは75mgを空腹時単回及び反復経口投与した時、本剤は速やかに吸収され、投与後3～4時間（中央値）で最高血漿中濃度（Cmax）に達した。単回及び反復投与時の曝露量（Cmax及びAUC）は、投与量の増加に対し、ほぼ線形的に増加した。また、本剤は反復投与開始後約7日で定常状態に達すると考えられた。表-1に薬物動態パラメータを示した。^{7,8)}

表-1 健康成人に単回及び10日間反復経口投与した時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	Cmax (μ g/mL)	AUC ^{a)} (μ g·hr/mL)	tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	CL/F (L/hr)
単回投与						
25	10	3.56±1.13	55.4±23.2	3.0(2.0-5.0)	29.6±5.0	0.534±0.256
50	10	6.44±2.14	106.6±32.4	3.0(1.5-5.0)	31.0±5.9	0.525±0.218
75	10	8.39±2.84	134.9±37.4	3.0(2.0-6.0)	32.4±7.6	0.604±0.201
反復投与						
25	10	4.83±1.17	58.9±18.4	3.0(1.5-5.0)	39.7±3.2	0.478±0.196
50	9	10.6±2.38	133.8±33.6	4.0(2.0-5.0)	51.3±12.2	0.396±0.102
75	10	12.78±2.84	164.2±35.5	4.0(2.0-5.0)	47.8±11.5	0.476±0.102

算術平均値±標準偏差、tmaxは中央値（範囲）

a) 単回投与：AUC_{0-∞}、反復投与：AUC_{0-τ}

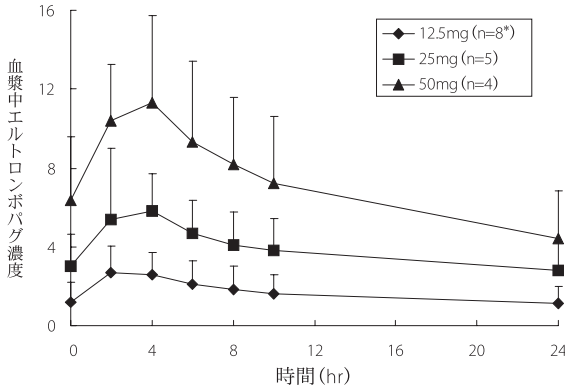
日本人特発性血小板減少性紫斑病患者に本剤12.5、25あるいは50mgを投与した時の定常状態における薬物動態パラメータを表-2に、血漿中エルトロンボパグ濃度推移を図-1に示した。^{9,10)}

表-2 日本人特発性血小板減少性紫斑病患者の定常状態における薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	Cmax (μg/mL)	tmax (hr)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	t _{1/2} ^{a)} (hr)
12.5	8	2.99±1.25	3.19(2.00-4.17)	41.64±24.36 ^{b)}	19.5±7.16 ^{b)}
25	5	6.78±2.62	4.00(2.00-4.00)	92.53±41.12	27.0±7.66
50	4	11.88±3.93	2.97(1.92-4.17)	171.6±75.24	18.2±4.94

算術平均値±標準偏差、tmaxは中央値(範囲)

a) n=7 b) 24時間までのポイントから算出のため、参考値(μg/mL)



*: 24時間のポイントのみ n=7

図-1 日本人特発性血小板減少性紫斑病患者の定常状態における血漿中エルトロンボパグ濃度推移(平均値±標準偏差)

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-∞}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)と比較して、東アジア系特発性血小板減少性紫斑病患者で約87%高値を示した。また、日本人特発性血小板減少性紫斑病患者のAUC_{0-∞}は、非東アジア系特発性血小板減少性紫斑病患者のAUC_{0-∞}(母集団薬物動態解析推定値)に比べ、約85%高値を示した。^{11,12)}

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本剤25mgを投与した時の定常状態における薬物動態パラメータを表-3に示した。⁶⁾

表-3 日本人再生不良性貧血患者の定常状態における薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	Cmax (μg/mL)	tmax (hr)	AUC _{0-∞} ^{a)} (μg·hr/mL)
25	5	6.41±4.20	2.00(1.90-7.58)	99.20±119.0

算術平均値±標準偏差、tmaxは中央値(範囲)

a) n=3

2. 分布

本剤は*in vitro*試験の結果、2~100μg/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であった。

本剤はBCRPの基質であったが、P-糖蛋白質(Pgp)及びOATP1B1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。

3. 代謝

本剤は*in vitro*試験の結果、最大100μMの濃度でCYP1A2、CYP2A6、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5及び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)の活性を阻害し、IC₅₀値はそれぞれ24.8μM(11μg/mL)及び20.2μM(8.9μg/mL)であった。¹³⁾健康成人男性に本剤75mgを反復経口投与した時、本剤はCYP1A2、CYP2C19、CYP2C9及びCYP3A4の活性を阻害及び誘導しなかった(外国人データ)。¹⁴⁾

本剤は*in vitro*試験の結果、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B7及びUGT2B15の活性を阻害(IC₅₀値:3.0~33μM)した。¹³⁾健康成人男性に本剤の¹⁴C-標識体75mgを経口投与した時、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された(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及びCYP2C8が、グルクロン酸抱合にはUGT1A1及びUGT1A3が関与していると考えられた。¹³⁾

4. 排泄(外国人データ)¹⁵⁾

本剤の主な排泄経路は糞中であり、本剤の¹⁴C-標識体75mgを単回経口投与後168時間までに、平均で投与量の30.7%が尿中に、投与量の58.9%が糞中に排泄された。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された。

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-∞}は59%、Cmax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、いずれもエルトロンボパグのAUC_{0-∞}及びCmaxに影響を与えなかった。²⁾

(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時間前に単回投与した時のエルトロンボパグのAUC_{0-∞}及びCmaxは、空腹時投与と比べてそれぞれ20%及び14%低下した。一方、高カルシウム食摂取2時間後にPfOS製剤25mgを単回投与した時、エルトロンボパグのAUC_{0-∞}及びCmaxは、空腹時投与と比べてそれぞれ47%及び48%低下した。³⁾

6. 性別・年齢¹¹⁾

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におけるAUC_{0-∞}は、男性に比べて約50%高かった。また、年齢は本剤の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

7. 腎障害患者における薬物動態(外国人データ)^{16,17)}

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-∞}の幾何平均値は健康成人と比べて軽度の腎障害患者(CLcr:50~80mL/min)で32%、中等度の腎障害患者(CLcr:30~49mL/min)で36%、重度の腎障害患者(CLcr:30mL/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-∞}の範囲(最小値~最大値)は、順に32.65~99.32、22.54~83.51、21.10~109.95、3.44~117.54μg·hr/mLとばらつきが大きかった。

8. 肝障害患者における薬物動態(外国人データ)^{16,17)}

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-∞}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-∞}の範囲(最小値~最大値)は、順に34.46~174.99、35.86~127.74、57.64~263.22、32.26~263.51μg·hr/mLとばらつきが大きかった。

9. 相互作用

(1) 制酸剤(外国人データ)²⁾

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Cmaxはともに約70%低下した。

(2) ロスバスタチン(外国人データ)¹⁾

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%、Cmax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%、Cmax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。

(3) ロピナビル/リトナビル配合剤 (外国人データ)⁴⁾

健康成人にロピナビル400mg/リトナビル100mg配合剤 1日2回反復投与時に、本剤100mgを単回併用投与した時、単独投与時に比べてエルトロンボパグのAUC_{0-∞}は17%低下した (n=40)。

(4) シクロスポリン

健康成人に本剤50mg単回投与時に、シクロスポリン200mgを単回併用投与した時、単独投与時に比べてエルトロンボパグのAUC_{0-∞}及びCmaxはそれぞれ18%及び25%低下した (n=37及びn=39)。また、シクロスポリン600mgを単回併用投与した時、単独投与時に比べてエルトロンボパグのAUC_{0-∞}及びCmaxはそれぞれ24%及び39%低下した (n=33及びn=37)。(外国人データ)⁵⁾ 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回反復投与した時のエルトロンボパグのトラフ値(平均値)は、シクロスポリン非併用患者(n=12)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で73%高値を示した(n=8)。(日本人データ)⁶⁾

【臨床成績】

1. 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした臨床試験

(1) 国内二重盲検比較試験^{9,10)}

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/ μ L未満)23例を対象として、二重盲検下で本剤12.5又は25mgを1日1回空腹時に、7週間投与した。投与は12.5mgから開始し、投与3週目の血小板数に応じて25mgに用量調節した。その結果、投与6週目における本剤の有効率(血小板数が50,000/ μ L以上、400,000/ μ L以下に増加した患者の割合[95%信頼区間])は60%[32.29,83.66]であり、プラセボ(0%[0.00,36.94])に比べて明らかな血小板数増加効果が認められた。

二重盲検終了後は、本剤の投与期間が26週間になるように本剤を継続投与した。用量は血小板数に応じて12.5、25又は50mgに調節した。その結果、投与5週目から26週目までの血小板数(中央値)は50,000/ μ Lを超えて推移し、血小板数の増加に伴い出血症状が改善した(図-2、3)。

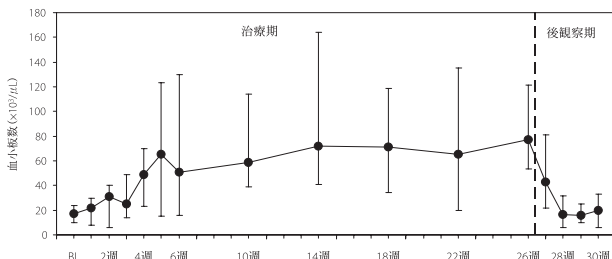


図-2 血小板数(中央値)の推移: TRA108109試験

Bars represent the 25th and 75th percentiles

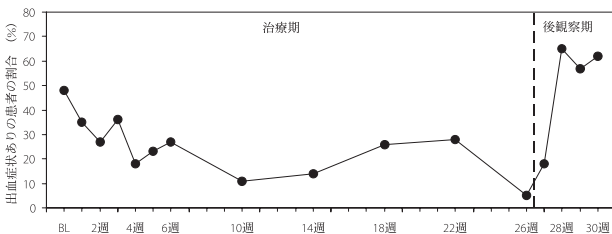


図-3 出血症状がみられた患者の割合の推移: TRA108109試験

(2) 国内長期継続投与試験^{18,19)}

上記23例中19例が国内長期継続投与試験に移行した。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み合わせや投与間隔の調節も行った。その結果、長期継続投与試験でも血小板数の増加と出血症状の改善が示された。投与期間の中央値は833.0日(範囲:301~981日)であった。(最終報告時)

(3) 海外二重盲検比較試験^{20,21)}

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/ μ L未満)197例を対象として、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した(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に用量調節した。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、投与1週目より増加し、投与2~26週目まで50,000/ μ Lを超えて推移した(図-4)。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]であり、本剤群の方が有意に低下した(p<0.001)。(本剤の国内承認用量は12.5~50mgを1日1回投与である。)

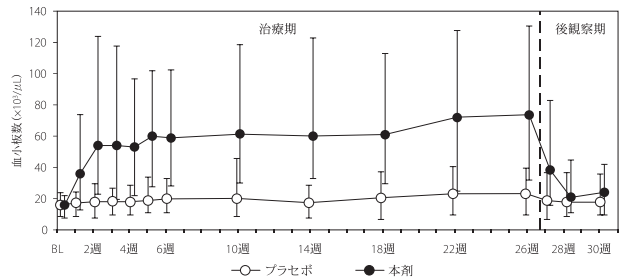


図-4 血小板数(中央値)の推移

2. 再生不良性貧血患者を対象とした臨床試験

(1) 抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の再生不良性貧血患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験²²⁾

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名を対象として、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した。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ずつ減量した。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]であった。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した。

(2) 既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験⁶⁾

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名を対象として、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/日まで用量調節した。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]であった。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 $\geq 20,000/\mu$ L増加又は血小板輸血非依存、ヘモグロビン値が $\geq 1.5g/dL$ 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 $\geq 100\%$ (投与前値が $500/\mu$ L未満の場合)又は $\geq 500/\mu$ L増加のうち、1つ以上該当]を認めた患者の割合と定義した。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週時点で2系統に改善を認めた4名では投与52週時点には3系統が改善した。

【薬効薬理】

1. 作用機序²³⁾

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させる。

2. 血小板産生促進作用²³⁾

- (1) *In vitro*において、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した。
- (2) チンパンジーへの5日間経口投与により、最終投与の6~10日後に血小板数は約2倍に増加した。

3. 造血促進作用(再生不良性貧血)²⁴⁾

*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した。

4. 正常血小板機能に及ぼす影響²⁵⁾

ヒト正常血小板において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。

【有効成分に関する理化学的知見】

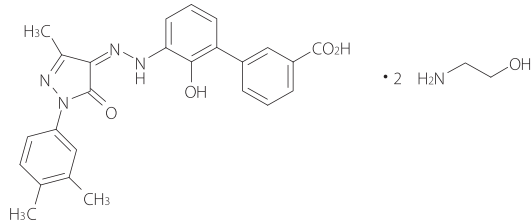
一般名：エルトロンボパグ オラミン (Eltrombopag Olamine)

化学名：3'-[(2Z)-2-[1-(3,4-Dimethylphenyl)-3-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-4H-pyrazol-4-ylidene]hydrazino]-2'-hydroxybiphenyl-3-carboxylic acid bis(2-aminoethanol)

分子式：C₂₆H₂₂N₄O₄ · 2(C₂H₇NO)

分子量：564.63

構造式：



性状：赤色～褐色の粉末

分配係数 (log P)：4.05

【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。

【包装】

レボレード錠12.5mg 70錠 (7錠×10) 両面アルミニウムPTP

レボレード錠25mg 70錠 (7錠×10) 両面アルミニウムPTP

【主要文献】

- 1) Allred, A. J. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 72(2), 321, 2011 [20152521]
- 2) Williams, D. D. et al. : Clin. Ther. 31(4), 764, 2009 [20152327]
- 3) Wire, M. B. et al. : Clin. Ther. 34(3), 699, 2012 [20152652]
- 4) Wire, M. B. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 56(6), 2846, 2012 [20152670]
- 5) 社内資料：エルトロンボパグとシクロスポリンの薬物相互作用 (201583試験) [20160747]
- 6) 社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (ETB115E1201試験) [20170501]
- 7) Shida, Y. et al. : 臨床薬理42(1), 11, 2011 [20154538]
- 8) 社内資料：国内第Ⅰ相臨床試験 (TRA104603試験, TRA105580試験) [20160020]
- 9) Tomiyama, Y. et al. : J. Thromb. Haemost. 10(5), 799, 2012 [20152644]
- 10) 社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (TRA108109試験) [20155833]
- 11) Gibiansky, E. et al. : J. Clin. Pharmacol. 51(6), 842, 2011 [20152522]
- 12) 社内資料：母集団薬物動態解析 [20160021]
- 13) 社内資料：代謝 [20160022]
- 14) Jenkins, J. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 66(1), 67, 2010 [20152334]
- 15) 社内資料：排泄 [20160023]
- 16) Bauman, J. W. et al. : J. Clin. Pharmacol. 51(5), 739, 2011 [20152523]
- 17) 社内資料：腎障害又は肝障害患者における薬物動態 [20160024]
- 18) Katsutani, S. et al. : Int. J. Hematol. 98(3), 323, 2013 [20152700]
- 19) 社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験 (TRA111433試験) [20155834]
- 20) Cheng, G. et al. : Lancet 377(9763), 393, 2011 [20152366]
Department of Error : Lancet. 377(9763), 382, 2011 [20152366]
- 21) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験 (TRA102537試験: RAISE試験) [20155835]
- 22) 社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (ETB115E1202試験) [20170502]

- 23) Erickson-Miller, C. L. et al. : Stem Cells 27(2), 424, 2009 [20152326]
- 24) Sun, H. et al. : Stem Cell Res. 9(2), 77, 2012 [20170519]
- 25) Erhardt, J. A. et al. : Exp. Hematol. 37(9), 1030, 2009 [20152344]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT
0120-003-293
受付時間：月～金 9:00～17:30
(祝日及び当社休日を除く)
www.novartis.co.jp

(06)

製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1