

# レボレード錠 12.5mg , レボレード錠 25mg に係る 医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はノバルティス ファーマ株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ノバルティス ファーマ株式会社

## レボレード錠 12.5mg, レボレード錠 25mg に係る 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	①レボレード錠12.5mg ②レボレード錠25mg	有効成分	エルトロンボパグ
製造販売業者	ノバルティス ファーマ株式会社	薬効分類	87399
提出年月	令和2年7月		

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
<a href="#">肝機能障害</a>	4	<a href="#">血栓性微小血管症</a>	8	<a href="#">該当なし</a>	13
<a href="#">血栓塞栓症</a>	5	<a href="#">造血器腫瘍</a>	9		
<a href="#">出血</a>	6	<a href="#">腎尿細管毒性</a>	10		
<a href="#">骨髄線維化</a>	7	<a href="#">骨内膜過骨症</a>	11		
		<a href="#">白内障</a>	12		
1.2. 有効性に関する検討事項					
<a href="#">使用実態下での慢性特発性血小板減少性紫斑病患者に対する有効性</a>	14	<a href="#">使用実態下での再生不良性貧血患者に対する有効性</a>	14		

### ↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>	15
追加の医薬品安全性監視活動	
<a href="#">使用成績調査（慢性特発性血小板減少性紫斑病）</a>	15
<a href="#">特定使用成績調査（再生不良性貧血）</a>	16
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
<a href="#">使用成績調査（慢性特発性血小板減少性紫斑病）</a>	18
<a href="#">特定使用成績調査（再生不良性貧血）</a>	18

### ↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画	頁
<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>	19
追加のリスク最小化活動	
<a href="#">該当なし</a>	19

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

## 医薬品リスク管理計画書

令和 2 年 7 月 3 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都港区虎ノ門一丁目 23 番 1 号

氏名：ノバルティスファーマ株式会社

代表取締役社長 綱場 一成 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2010年10月27日	薬効分類	87399
再審査期間	慢性特発性血小板減少性紫斑病 ：10年 再生不良性貧血：10年	承認番号	①22200AMX00960000 ②22200AMX00961000
国際誕生日	2008年11月20日		
販売名	①レボレード錠 12.5 mg ②レボレード錠 25 mg		
有効成分	エルトロンボパグ		
含量及び剤型	①1錠中エルトロンボパグ オラミン 15.9 mg (エルトロンボパグとして 12.5 mg) を含有 ②1錠中エルトロンボパグ オラミン 31.9 mg (エルトロンボパグとして 25 mg) を含有		
用法及び用量	<p>1. 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 12.5 mg 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 50 mg とする。</p> <p>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 75 mg 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</p>		

品目の概要	
	通常，成人には，エルロンボパグとして初回投与量 25 mg 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 100 mg とする。
効能又は効果	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 慢性特発性血小板減少性紫斑病</li> <li>2. 再生不良性貧血</li> </ol>
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。
備考	再審査期間中 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2010 年 10 月 27 日に「慢性特発性血小板減少性紫斑病」の効能・効果でレボレード錠 12.5 mg ， 同 25 mg の製造販売承認を取得した。</li> <li>• 2015 年 11 月 2 日にグラクソ・スミスクライン株式会社より製造販売承認を継承した。</li> </ul>

変更の履歴

前回提出日：令和元年 12 月 25 日

変更内容の概要：

1. 「2.医薬品安全性監視計画の概要」の製造販売後調査（特定使用成績調査：再生不良性貧血）の実施期間の変更。

変更理由：

1. 製造販売後調査（特定使用成績調査：再生不良性貧血）の実施期間延長のため

# 1 医薬品リスク管理計画の概要

## 1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
<b>肝機能障害</b>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>1) 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者での発現状況</p> <p>国内試験</p> <ul style="list-style-type: none"><li>既治療の慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした国内第 II/III 相臨床試験（TRA108109 試験），及び TRA108109 試験の投与期間及び後観察期が完了した慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした国内第 III 相臨床試験（TRA111433 試験）では，肝機能障害関連事象*の発現率は，それぞれ 17%（4/23 例），11%（2/19 例）であった。</li></ul> <p>外国試験</p> <ul style="list-style-type: none"><li>外国臨床試験において，ALT 増加（基準範囲の上限 3 倍以上の値）及び総ビリルビン増加（基準範囲の上限 1.5 倍を超える値）を認めた。</li></ul> <p>2) 再生不良性貧血患者での発現状況</p> <p>国内試験</p> <ul style="list-style-type: none"><li>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 相臨床試験（CETB115E1201 試験），及び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 相臨床試験（CETB115E1202 試験）では，肝機能障害関連事象の発現率は，それぞれ 48%（10/21 例），70%（7/10 例）であり，CETB115E1201 試験 1 例に Grade 3 の肝機能異常（ALT 増加及び AST 増加）を認めた。</li></ul> <p>外国試験</p> <ul style="list-style-type: none"><li>外国での医師主導臨床試験において，肝機能障害関連事象を認めた。ALT，総ビリルビンの増加が認められている。</li></ul> <p>以上のとおり，肝機能障害関連事象が国内外の臨床試験で報告され，因果関係が否定できない症例も報告されていることから，重要な特定されたリスクと設定した。</p> <p>*肝機能障害関連事象（MedDRA PT）：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中アルカリホスファターゼ増加，血中ビリルビン増加，肝機能異常，<math>\gamma</math>-グルタミルトランスフェラーゼ増加，高ビリルビン血症，肝障害，肝損傷</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>通常の医薬品安全性監視活動</li><li>追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。<ol style="list-style-type: none"><li>使用成績調査（慢性特発性血小板減少性紫斑病）</li><li>特定使用成績調査（再生不良性貧血）</li></ol></li></ul>

	<p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における肝機能障害の発現頻度及び好発時期等をより詳細に把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動として、添付文書による注意喚起を実施する。</li> <li>● 追加のリスク最小化活動：なし</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後での肝機能障害の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<b>血栓塞栓症</b>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>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。また、本剤が投与された患者では、血小板数が正常範囲以下であっても血栓塞栓症を認めた例がある。</p> <p>1) 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者での発現状況</p> <p>国内試験</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● TRA108109 試験では、一過性脳虚血発作を4% (1/23 例) に認めた。</li> <li>● TRA111433 試験では、血栓塞栓症関連の有害事象を認めなかった。</li> </ul> <p>外国試験</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 外国臨床試験において、（肺塞栓症、血栓塞栓（肝臓及び腎臓の末梢血管）等）を認め、Grade 4 肺塞栓症で後遺症を認めた例も報告されている。</li> </ul> <p>2) 再生不良性貧血患者での発現状況</p> <p>国内試験</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● CETB115E1201 及び CETB115E1202 試験では、血栓塞栓症関連の有害事象を認めなかった。</li> </ul> <p>外国試験</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 外国での医師主導試験で深部静脈血栓症を認めた。</li> </ul> <p>以上のとおり、血栓塞栓症関連事象が国内外の臨床試験で報告され、因果関係が否定できない症例も報告されていることから、重要な特定されたリスクと設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 使用成績調査（慢性特発性血小板減少性紫斑病）</li> <li>2. 特定使用成績調査（再生不良性貧血）</li> </ol> </li> </ul>

	<p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後における血栓塞栓症の発現頻度及び好発時期等をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動として、添付文書による注意喚起を実施する。</li> <li>● 追加のリスク最小化活動：なし</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>臨床試験及び製造販売後での血栓塞栓症の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

<b>出血</b>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤投与中止後に、血小板数がベースライン以下に低下することにより、出血を認めることがある。</p> <p>1) 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者での発現状況</p> <p>国内試験</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● TRA108109 試験，及び TRA111433 試験では，投与中止後の一過性の血小板減少の発現率は，それぞれ 13% (3/23 例)，5% (1/19 例) であった。</li> <li>● TRA108109 試験において，「出血性素因，結膜出血」がそれぞれ 9% (2/23 例) 発現した。また，TRA111433 試験において，「性器出血，月経過多，結膜出血」がそれぞれ 5% (1/19 例) 発現した。</li> </ul> <p>外国試験</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 外国での臨床試験において，本剤投与中止後 4 週間以内の一過性の血小板減少及び出血関連事象*を認めた。</li> </ul> <p>2) 再生不良性貧血患者での発現状況</p> <p>国内試験</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● CETB115E1201 及び CETB115E1202 試験では，投与中止後の血小板減少症及び再発は報告されておらず，離脱症状及びリバウンド現象に関する報告は得られていない。</li> <li>● CETB115E1201 試験において，紫斑が 10% (2/21 例)，網膜出血，強膜出血，歯肉出血，痔核，及び鼻出血がそれぞれ 5% (1/21 例) 発現した。また，CETB115E1202 試験において，皮下血腫，及び痔出血がそれぞれ 10% (1/10 例) に発現した。</li> </ul> <p>外国試験</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 外国での臨床試験において，出血関連事象*を認めた。</li> </ul> <p>以上のとおり，投与中止後の一過性の血小板減少及び出血関連事象が国内外の臨床試験で報告され，因果関係が否定できない出血関連事象も報告されていることから，重要な特定されたリスクと設定した。</p>



	<p>*出血関連事象 (MedDRA PT) : 食道静脈瘤出血, 胃腸出血, 上部消化管出血, 吐血, 胃静脈瘤出血, 出血性静脈瘤, 痔出血, 直腸出血, メレナ, 咯血, 鼻出血, 斑状出血</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由 :</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動として, 以下を実施する。       <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 使用成績調査 (慢性特発性血小板減少性紫斑病)</li> <li>2. 特定使用成績調査 (再生不良性貧血)</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後における出血の発現頻度及び好発時期等をより詳細に把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由 :</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として, 添付文書による注意喚起を実施する。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動 : なし</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>臨床試験及び製造販売後での出血の発現状況に関する情報を医療関係者対し確実に情報提供し, 適正使用に関する理解を促すため。</p>
<b>骨髄線維化</b>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由 :</p> <p>トロンボポエチン受容体作動薬による慢性的な巨核球造血刺激は, 骨髄のレチクリン線維の形成及び線維化を進行させる可能性がある<sup>1),2),3)</sup>。</p> <p>1) 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者での発現状況</p> <p>国内試験</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TRA108109 及び TRA111433 試験では, 骨髄線維症及び骨髄機能不全は認めなかった。</li> </ul> <p>外国試験</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 特発性血小板減少性紫斑病患者での本剤の長期投与が骨髄線維化に与える影響を検討する 2 年間の非盲検骨髄生検試験 (TRA112940 試験) では, 本剤治療 1 年又は 2 年後で, ほとんどの患者 (1 年で 96%, 2 年で 100%) でレチクリンを認めないか, 軽度増加であった。5%の患者で治療中にレチクリン又はコラーゲンを認めた。</li> </ul> <p>2) 再生不良性貧血患者での発現状況</p> <p>国内試験</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CETB115E1201 試験では, 18 例でスクリーニング時の骨髄検体の評価が可能であり, 本剤投与後 1 例で European Consensus Scale (ECS) グレードが MF-0 から MF-1 に, 他の 1 例で MF-0 から MF-2 に悪化した。また, 1 例で Bauermeister Scale グレードが Grade 0 から Grade 1 に悪化した。3 例に認めた線維化グレードの悪化はいずれも有害事象と判断されなかった。</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CETB115E1202 試験では、9 例でスクリーニング時の骨髄検体の評価が可能であった。52 週解析のデータカットオフまでに 2 例で ECS グレードが、3 例（ECS グレードが悪化した 2 例含む）で Bauermeister Scale グレードが悪化した。3 例に認めた線維化グレードの悪化は、いずれも有害事象と判断されなかった。</li> </ul> <p>3) 市販後の発現状況</p> <p>国内外で、本剤投与後に骨髄線維化又は骨髄線維症を認めた症例が報告されている。</p> <p>以上のとおり、本剤の骨髄線維化への影響を検討した海外臨床試験では本剤と骨髄線維化との関連は認められなかったものの、市販後において因果関係が否定できない症例も報告されていることから、重要な特定されたリスクと設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 使用成績調査（慢性特発性血小板減少性紫斑病）</li> <li>2. 特定使用成績調査（再生不良性貧血）</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における骨髄線維化の発現頻度及び好発時期等をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、添付文書による注意喚起を実施する。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動：なし</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後での骨髄線維化の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>重要な潜在的リスク</p>	
<p><b>血栓性微小血管症</b></p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>海外臨床試験及び市販後で、本剤投与後に急性腎不全を呈し、血栓性微小血管症を発現した症例が報告されている。2015 年 8 月 31 日までに、急性腎不全を伴う血栓性微小血管症を 4 例に認めた。4 例のうち 2 例は、血栓塞栓症のリスク因子と考えられる抗リン脂質抗体症候群を合併していた。</p> <p>1) 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者、及び再生不良性貧血患者での発現状況での発現状況</p> <p>国内試験</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>TRA108109 試験, TRA111433 試験, CETB115E1201 試験, 及び CETB115E1202 試験では, 血栓性微小血管症の発現を認めなかった。</li> </ul> <p>以上のとおり, 本剤投与患者で急性腎不全を伴う血栓性微小血管症を認めているものの, 臨床試験での発現例数は少なく, 本剤との因果関係は十分に示されていないことから, 重要な潜在的リスクと設定した。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>追加の医薬品安全性監視活動として, 以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 使用成績調査 (慢性特発性血小板減少性紫斑病)</li> <li>2. 特定使用成績調査 (再生不良性貧血)</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における血栓性微小血管症の発現頻度及び好発時期等をより詳細に把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由:</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動はなし。現状, 特記すべき注意喚起内容はなく, 今後, 血栓性微小血管症の発現状況に応じて, 添付文書等での注意喚起の可否を検討する。</p>
<b>造血器腫瘍</b>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由:</p> <p>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 (MDS) 等の造血器腫瘍を進行させる可能性がある。また, 重症再生不良性貧血患者の 15~20%で, 骨髄細胞中に細胞遺伝学的異常が報告されている<sup>4),5),6)</sup>。</p> <p>1) 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者での発現状況</p> <p>国内試験</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>TRA108109 及び TRA111433 試験では, 造血器腫瘍の有害事象を認めなかった。</li> </ul> <p>外国試験</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>外国臨床試験において, 造血器腫瘍の発現を認めた。</li> </ul> <p>2) 再生不良性貧血患者での発現状況</p> <p>国内試験</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CETB115E1201 及び CETB115E1202 試験では, 造血器腫瘍の有害事象を認めなかった。</li> <li>CETB115E1201 試験では, 細胞遺伝学的異常関連事象 (MedDRA PT: 細胞遺伝学的異常) の発現率は 5% (1/21 例) であった。</li> <li>CETB115E1202 試験では, 細胞遺伝学的異常関連の有害事象を認めなかった。</li> </ul> <p>外国試験</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 外国臨床試験において、MDS と診断された症例及び MDS を示唆するモノソミー7を伴う骨髄の異形成を認めた。</li> </ul> <p>以上のとおり、本剤を含むトロンボポエチン受容体作動薬は造血器腫瘍を進行させる可能性があるものの、国内外の臨床試験での発現例数は少なく、また、再生不良性貧血患者において、細胞遺伝学的異常関連事象は認めたものの、原疾患の影響も考えられ、本剤との因果関係は十分に示されていないことから、造血器腫瘍を重要な潜在的リスクと設定した。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 使用成績調査（慢性特発性血小板減少性紫斑病）</li> <li>2. 特定使用成績調査（再生不良性貧血）</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における造血器腫瘍の発現頻度及び好発時期等をより詳細に把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動として、添付文書による注意喚起を実施する。</li> <li>● 追加のリスク最小化活動：なし</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後での造血器腫瘍の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<b>腎尿細管毒性</b>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 非臨床試験 <p>マウス及びラットを用いた本剤の毒性試験で、変性、壊死又は再生を特徴とした腎尿細管毒性を認めた。</p> </li> <li>2) 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者での発現状況 <p>国内試験</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● TRA108109 試験では、腎尿細管毒性関連事象*の発現率は4%（1/23例）であった。</li> <li>● TRA111433 試験では、腎尿細管毒性関連の有害事象を認めなかった。</li> </ul> <p>外国試験</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 外国臨床試験において血中クレアチニン増加を認めた。</li> </ul> </li> <li>3) 再生不良性貧血患者での発現状況 <p>国内試験</p> </li> </ol>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CETB115E1201 試験, 及び CETB115E1202 試験では, 腎尿細管毒性関連事象*の発現率は, それぞれ 10% (2/21 例), 40% (4/10 例) であった。</li> </ul> <p>外国試験</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 外国臨床試験において, 血中クレアチニン増加を認めた。</li> </ul> <p>以上のとおり, 非臨床試験の結果から腎尿細管毒性のリスクが示唆されるものの, 国内外の臨床試験での発現例数は少なく, 本剤との因果関係は十分に示されていないことから, 重要な潜在的リスクと設定した。</p> <p>*腎尿細管毒性関連事象 (MedDRA PT) : 腎機能障害, 血中クレアチニン増加</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由 :</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動として, 以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 使用成績調査 (慢性特発性血小板減少性紫斑病)</li> <li>2. 特定使用成績調査 (再生不良性貧血)</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における腎尿細管毒性の発現頻度及び好発時期等をより詳細に把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由 :</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動はなし。現状, 特記すべき注意喚起内容はなく, 今後, 腎尿細管毒性の発現状況に応じて, 添付文書等での注意喚起の可否を検討する。</p>
<b>骨内膜過骨症</b>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由 :</p> <p>1) 非臨床試験</p> <p>ラットを用いた 28 週間毒性試験では, 60 mg/ kg /日 (最大臨床曝露量の 6 倍) に, 骨内膜過骨症を認めた。最大臨床曝露量の 4 倍の生涯曝露 (2 年) 後のマウスやラットでは, 骨の変化を認めなかった。</p> <p>2) 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者, 及び再生不良性貧血患者での発現状況</p> <p>臨床試験</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 国内外の臨床試験では, 外骨腫や骨形成亢進等の骨内膜過骨症を認めなかったが, 骨関連事象 (四肢痛, 背部痛, 筋骨格痛, 骨痛, 骨炎) を認めた。</li> </ul> <p>以上のとおり, 非臨床試験の結果から骨内膜過骨症のリスクが示唆されているものの, 国内外の臨床試験では骨内膜過骨症を認めていないことから, 重要な潜在的リスクと設定した。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由 :</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 使用成績調査（慢性特発性血小板減少性紫斑病）</li> <li>2. 特定使用成績調査（再生不良性貧血）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b> 製造販売後における骨内膜過骨症の発現頻度及び好発時期等をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b> 通常のリスク最小化活動はなし。現状，特記すべき注意喚起内容はなく，今後，骨内膜過骨症の発現状況に応じて，添付文書等での注意喚起の要否を検討する。</p>
<b>白内障</b>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>1) 非臨床試験 マウス及びラットを用いた本剤の毒性試験で，用量及び時間依存的に，白内障の発現を認め，急速に発達する若齢マウスの水晶体は，より影響を受けやすかった。</p> <p>2) 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者での発現状況 国内試験</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TRA108109 試験では，白内障関連の有害事象を認めなかった。</li> <li>• TRA111433 試験では，白内障関連事象の発現率は 21%（4/19 例）であり，内訳は白内障 16%（3/19 例），霧視 5%（1/19 例）であった。</li> </ul> <p>外国試験</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 外国臨床試験において，白内障が報告されている。なお，白内障を発現したすべての被験者は，1 つ以上のリスク因子（副腎皮質ステロイドの使用，喫煙，糖尿病等）を有していた。</li> </ul> <p>3) 再生不良性貧血患者での発現状況 国内試験</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CETB115E1201 試験では，白内障関連の有害事象を認めなかった。なお，重篤な Grade 3 の網膜剥離を 5%（1/21 例）に認めた。</li> <li>• CETB115E1202 試験では，白内障関連の有害事象を認めなかった。</li> </ul> <p>外国試験</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 外国臨床試験において，白内障を認めた。</li> </ul> <p>以上のとおり，白内障関連事象が非臨床試験及び国内外の臨床試験で報告されているものの発症機序は不明であることから，白内障を重要な潜在的リスクと設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常 of 医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。</li> </ul>

	<p>1. 使用成績調査（慢性特発性血小板減少性紫斑病）</p> <p>2. 特定使用成績調査（再生不良性貧血）</p> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における白内障の発現頻度及び好発時期等をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動として、添付文書による注意喚起を実施する。</li> <li>● 追加のリスク最小化活動：なし</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後での白内障の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>重要な不足情報</p>	
<p>該当なし</p>	

#### 引用文献

- 1) David JK, Ghulam JM, Barbara JB, et al (2009) Evaluation of bone marrow reticulin formation in chronic immune thrombocytopenia patients treated with romiplostim. Blood; 29:3748-3756
- 2) Waleed Ghanima, Julia TG, Christina SL, et al (2014) Bone marrow fibrosis in 66 patients with immune thrombocytopenia treated with thrombopoietin-receptor agonists: a single-center, long-term follow-up. Haematologica; 99(5): 937-944.
- 3) Nikolaos P, Shinobu M, Katya R, et al (2012) Megakaryocyte pathology and bone marrow fibrosis: the lysyl oxidase connection. Blood; 120(9): 1774-1781.
- 4) Maciejewski JP, Risitano A, Sloand EM, et al (2002) Distinct clinical outcomes for cytogenetic abnormalities evolving from aplastic anemia. Blood; 99:3129-35.
- 5) Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, et al (2011) Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. NEJM; 365:430-8.
- 6) Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, et al (2012) Activity of alemtuzumab monotherapy in treatment-naive, relapsed, and refractory severe acquired aplastic anemia. Blood; 119(2):345-54.

## 1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下での慢性特発性血小板減少性紫斑病患者に対する有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下で有効性に関する情報収集を行うため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 使用成績調査（慢性特発性血小板減少性紫斑病）
	調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由： 慢性特発性血小板減少性紫斑病を対象に，本剤が投与された全症例を対象に使用実態下での長期的な安全性及び有効性を検討する。
使用実態下での再生不良性貧血患者に対する有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下で有効性に関する情報収集を行うため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査（再生不良性貧血）
	調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由： 使用実態下での有効性の検討を目的とし，安全性に関する評価とともに，有効性に関する情報も収集する。



## 2 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告，文献・学会情報，外国措置報告，臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討	
追加の医薬品安全性監視活動	
使用成績調査（慢性特発性血小板減少性紫斑病）	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 重要な特定されたりスク，重要な潜在的リスクに該当する事象</p> <p><b>【目的】</b> 慢性特発性血小板減少性紫斑病を対象に，本剤が投与された全症例*を対象に使用実態下での長期的な安全性及び有効性を検討する。</p> <p>*2017年2月20日付で承認条件解除</p> <p><b>【実施計画】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>● 実施期間：発売開始日から2020年10月26日まで</li><li>● 目標症例数：1,000例</li></ul> <p>目標症例数に達した後も，医薬品医療機器総合機構と相談の上，承認条件解除まで患者登録を継続する。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>● 観察期間：1年間</li></ul> <p>なお，調査担当医師の協力が得られ継続して調査可能な症例は観察期間を1年間延長し，必要に応じてその後の観察期間の延長について検討を行うこととする。また，投与中止後の1ヵ月間（4週間）は，血小板数等の経過観察を行う。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>● 重点調査項目：血栓塞栓症</li></ul> <p><b>【実施計画の根拠】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>● 目標症例数の設定根拠：</li></ul> <p>本剤は，(1)他の治療にて十分な効果が得られない場合，または忍容性に問題があると考えられる場合，(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，に使用されることより，慢性特発性血小板減少性紫斑病患者の総数に占める本剤の使用患者数の割合は限定的と考えられる。公知文献情報より，現時点の成人慢性特発性血小板減少性紫斑病患者数は約17,000人と推計され，このうち本調査の観察期間及び再審査申請の準備に要する期間を除いた調査期間中の本剤の使用対象患者数は1,300人余りと推計された。実際に本剤を使用する患者数は，この使用対象患者数の8割程度と予測し調査予定症例数とした。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>● 安全性定期報告時</li></ul> <p>安全性情報について包括的な検討を行うため。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>● 最終報告時</li></ul>

	<p>回収されたすべての調査票の固定データより得られた集計結果に基づき、最終報告書を作成・提出する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>再審査申請時</li> </ul> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>重点調査事項を含む安全性検討事項について、本剤による副作用としての発現割合、好発時期やリスク要因が明確になった場合には、必要に応じて添付文書や資材の改訂要否を検討する。</li> <li>新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。</li> </ul> <p>新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否について検討を行う。</p>
<p>特定使用成績調査（再生不良性貧血）</p>	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>重要な特定されたリスク，重要な潜在的リスクに該当する事象</p> <p>【目的】</p> <p>再生不良性貧血患者（抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療，又は既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者）を対象に，使用実態下で本剤を長期投与した際の安全性及び有効性を検討する。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>実施期間：2017年12月から2022年7月（予定）</li> <li>目標症例数：400例</li> <li>観察期間：1年間</li> </ul> <p>ただし，安全性に関しては，本調査の観察期間満了から30日後，又は観察期間終了前に本剤の投与を中止した場合は，本剤最終投与日から30日後までを観察期間とする。なお，副作用の転帰等，安全性情報の収集のため，必要に応じ観察期間を延長することがある。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>重点調査項目：肝機能障害，血栓塞栓症</li> </ul> <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>目標症例数の設定根拠：</li> </ul> <p>慢性特発性血小板減少性紫斑病の調査では約6年の期間で約6,000例の登録があり，慢性特発性血小板減少性紫斑病の処方例数は年間約1,000例と考えられる。再生不良性貧血の本剤処方例数は年間約500例と予測されることから，本剤の対象となる慢性特発性血小板減少性紫斑病と再生不良性貧血の患者の割合は約2：1であり，本比率から仮に再生不良性貧血調査で慢性特発性血小板減少性紫斑病の調査（目標症例数1,000例）と同規模の調査を実施すると，再生不良性貧血調査の目標症例数は500例となる。一方，慢性特発性血小板減少性紫斑病の臨床試験と慢性特発性血小板減少性紫斑</p>

病の調査で報告された有害事象を比べたときに、調査に臨床的に問題となる新たな副作用情報が集積されることなく、これらと再生不良性貧血の臨床試験の結果を比較した場合に再生不良性貧血と慢性特発性血小板減少性紫斑病で安全性のプロファイルに差は認められていない。

以上のことから、再生不良性貧血の調査では 500 例よりも少ない症例数で十分に安全性が確認できると考えており、発現率 1%以上の有害事象を 98%以上の確率で 1 例以上検出可能な症例数である 400 例を目標症例数とする。なお、各投与対象患者での本剤のシェア率を考慮した場合、抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の患者及び既存治療で効果不十分な患者は、それぞれ 120 例及び 280 例登録され则认为している。

**【節目となる予定の時期及びその根拠】**

- 安全性定期報告時

安全性情報について包括的な検討を行うため。

- 最終報告書作成時

回収されたすべての調査票の固定データより得られた集計結果に基づき、最終報告書を作成・提出する。

- 再審査申請時

**【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】**

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- 重点調査事項を含む安全性検討事項について、本剤による副作用としての発現割合、好発時期やリスク要因が明確になった場合には、必要に応じて添付文書や資材の改訂要否を検討する。
- 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。
- 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否について検討を行う。

### 3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査（慢性特発性血小板減少性紫斑病）	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の「使用成績調査（慢性特発性血小板減少性紫斑病）」を参照。
特定使用成績調査（再生不良性貧血）	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の「特定使用成績調査（再生不良性貧血）」を参照。

#### 4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書による情報提供。
追加のリスク最小化活動
該当なし

## 5 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

### 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告，文献・学会情報，外国措置報告，臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
使用成績調査（慢性特発性血小板減少性紫斑病）	1,000名	安全性定期報告時 最終報告書作成時 再審査申請時	実施中 <sup>注1)</sup>	安全性定期報告時 最終報告書作成時 再審査申請時
特定使用成績調査（再生不良性貧血）	400名	安全性定期報告時 最終報告書作成時 再審査申請時	2017年12月より開始	安全性定期報告時 最終報告書作成時 再審査申請時
市販直後調査（再生不良性貧血）	該当せず	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済み (2018年4月提出)

注1) 医薬品リスク管理計画策定以前より開始

## 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
使用成績調査（慢性特発性血小板減少性紫斑病）	1,000名	安全性定期報告時 最終報告書作成時 再審査申請時	実施中 <sup>注1)</sup>	安全性定期報告時 最終報告書作成時 再審査申請時
特定使用成績調査（再生不良性貧血）	400名	安全性定期報告時 最終報告書作成時 再審査申請時	2017年12月より開始	安全性定期報告時 最終報告書作成時 再審査申請時

注1) 医薬品リスク管理計画策定以前より開始

### 5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供。		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の 名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供（再生不良性貧血）	実施期間：販売開始から6ヵ月後 評価の予定時期：調査終了から2 ヵ月以内に報告の予定	終了