

経口血小板産生促進剤／トロンボポエチン受容体作動薬 薬価基準収載

 **ムルプレタ<sup>®</sup>錠3mg**  
**Mulpleta<sup>®</sup>** ルストロンボパグ錠

処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)

## 適正使用ガイド

監修：武蔵野赤十字病院 院長 泉 並木 先生

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
  - 2.2 重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者[9.3.1 参照]

 **Mulpleta<sup>®</sup>**  
lusutrombopag

# Contents

1.はじめに .....	2
2.投与スケジュールと服薬管理 .....	3
(1) 治療スケジュールとムルプレタ <sup>®</sup> 錠投与 .....	3
(2) 服薬指導用資材 .....	3
3.投与における注意 .....	4
(1) 投与前の確認事項 .....	4
1) 効能・効果の確認 .....	4
2) 禁忌・使用に際しての注意の確認 .....	4
3) 用法・用量の確認 .....	8
(2) 投与中の確認事項 .....	9
1) 用法・用量の確認 .....	9
2) 重要な基本的注意の確認 .....	11
(3) 投与後の確認事項 .....	13
1) 重要な基本的注意の確認 .....	13
4.その他留意すべき事項 .....	17
(1) 用法・用量に関連する注意 .....	17
(2) 妊婦、授乳婦への投与 .....	17
(3) 小児等への投与 .....	18
(4) 高齢者への投与 .....	18
(5) その他の注意 .....	18
5.副作用 .....	20
(1) 重大な副作用 .....	20
(2) その他の副作用 .....	21
(3) 副作用（臨床検査値異常変動を含む）の発現状況 .....	22
6.Q&A .....	23
7.監修者 .....	25
8.参考文献 .....	25

ムルプレタ<sup>®</sup>錠(以下、本剤)は、ヒトトロポポエチン(TPO)受容体に選択的に作用して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ます。

本邦において、慢性肝疾患による血小板減少患者が観血的手技を受ける前の血小板輸血を回避することを目的とした臨床試験を行い、2015年9月に「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」の効能・効果にて製造販売承認を取得しました。

従来、慢性肝疾患による血小板減少患者に対して観血的手技を行う際には血小板輸血が行われていましたが、本剤は経口投与による血小板産生の促進が可能であり、血小板輸血に由来する諸問題を解消する薬剤として、その臨床的有用性が期待されています。

その反面、本剤は、その薬理作用から血小板増加に伴う血栓症、血栓塞栓症が発症する危険性が否定できません。また、重度の血小板減少を伴う慢性肝疾患患者では、血液凝固系の活性化、門脈血行の異常、門脈壁の性状変化や門脈周囲からの炎症の波及などによって、門脈系の血栓症や血栓塞栓症を発症しやすい状態にあるため、本剤の投与にあたっては十分な注意が必要と考えられます。

加えて、本剤の投与は、観血的手技の施行予定日の8~13日前を目安に開始し、7日間の経口投与を行うため、適切な服薬管理や、患者さんへの服薬指導が必要です。

そのため、本適正使用ガイドでは、本剤を適正にご使用いただくために、投与方法、投与前、投与中、投与後における注意事項、注意すべき副作用とその対策などについて解説しました。

本剤の使用に際しては、本適正使用ガイド、製品情報概要、製品添付文書(電子添文)などをご参照いただき、適正なご使用をお願いいたします。

## 2. 投与スケジュールと服薬管理

### (1) 治療スケジュールとムルプレタ®錠投与

本剤は、観血的手技の施行予定日から起算して、8～13日前を目安に投与を開始します。

これに対して、観血的手技の実施は、一般的に、外来診療で治療適応となることが決定されて入院予約を行うため、実際に入院するまでに2～3週間の待機期間があります。

したがって、本剤はこの待機期間中の指定された日から患者さん自身が服薬を開始します。そのため、患者さんが正しく服用を開始し、異常が認められた際にはただちに医療機関に連絡するように、適切な服薬指導が必要となります。

#### 一般的な治療の流れと、ムルプレタ®錠の投与

※下図はムルプレタ®3mgを投与して血小板輸血を回避した症例の血小板数推移を示している(国内第Ⅲ相検証試験)。試験概要はp.10を参照のこと。

##### ムルプレタ®錠の投与

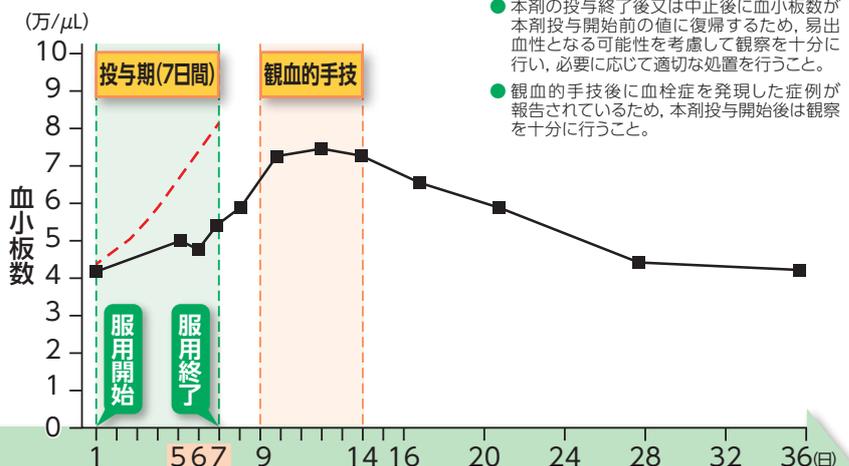
###### 【用法・用量】

通常、成人にはルストロンボパグとして3mgを1日1回、7日間経口投与する。

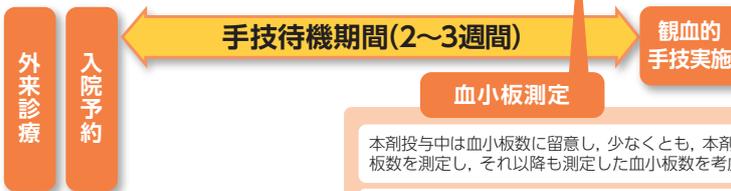
本剤の投与は、観血的手技の施行予定日の8～13日前を目安に開始すること。  
(待機期間中の指定された日から患者さん自身が服薬を開始)

##### ムルプレタ®錠 処方

(---は血小板が過剰に増加した症例をイメージしたグラフ)



- 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。
- 本剤の投与終了後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を行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。
- 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。



##### 一般的な治療の流れ

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。

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) 服薬指導用資材

本剤投与にあたり、患者さんの服薬指導を行うために、「くすりのしおり」, 「ムルプレタ®錠3mgを服薬される患者さんへ」をご用意しました。下記URLからダウンロードが可能です。患者さんの服薬指導にご活用ください。

塩野義製薬ホームページ・製品情報一覧

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

# 3. 投与における注意

本剤は慢性肝疾患患者が投与の対象となることから、使用に際しては必要に応じて肝臓専門医に相談してください。

## (1) 投与前の確認事項

- ① 効能・効果
- ② 本剤の成分に対する過敏症の既往歴
- ③ 肝機能
- ④ 予定される観血的手技の内容
- ⑤ 血小板数
- ⑥ 血栓性リスク（血栓症，血栓塞栓症の有無及びそれらの既往歴）
- ⑦ 門脈血流が遠肝性ではないか
- ⑧ 本剤の投与スケジュール
- ⑨ 用法・用量

### 1) 効能・効果の確認 ①

本剤の効能・効果は「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」です。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ます。

### 2) 禁忌・使用に際しての注意の確認

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

##### 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②

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でください。

#### <参考>本剤の含有成分

有効成分	ルストロンボパグ
添加剤	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、三酸化鉄、タルク

## 2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

### 2.2 重度の肝機能障害 (Child-Pugh分類 C) のある患者 [9.3.1 参照] ③

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% と大きなものではありませんでした<sup>1)</sup>。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ります。また、承認時までの臨床試験では重度の肝機能障害患者は除外されており、本剤の有効性及び安全性や適切な用法・用量は不明です。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でください。

#### 肝機能障害患者と健康成人との薬物動態パラメータの比較<sup>1)</sup> (外国人データ)

投与群	n	$C_{max}^{*1}$ (ng/mL)	$AUC_{0-inf}^{*1}$ (ng·hr/mL)	健康成人に対する比 <sup>*2</sup>	
				$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-inf}$ (ng·hr/mL)
健康成人	8	14.9 (30.9)	328.4 (20.6)	—	—
肝機能障害患者	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)

※1：幾何平均値 (%変動係数)

測定法：液体クロマトグラフィー (LC)/タンデム質量分析法 (MS)/MS

※2：幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間)

#### <参考> Child-Pugh分類<sup>2)</sup>

項目	ポイント	1点	2点	3点
脳症		ない	軽度	ときどき昏睡
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
プロトロンビン活性値 (%)		70超	40～70	40未満

各項目のポイントを加算し、その合計点で分類する。

Child-Pugh分類	A : 5 ～ 6点 B : 7 ～ 9点 C : 10 ～ 15点
--------------	--

注：Child分類ではプロトロンビン活性値の代わりに栄養状態 (優, 良, 不良) を用いている。

## 5. 効能・効果に関連する注意

### 5.1 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。なお、臨床試験では血小板数5万/ $\mu\text{L}$ 未満の患者を対象とした。

[17.1.1 参照] ④ ⑤

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ます。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）目的で使用します。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してください。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りますので、観血的手技の種類も含め、本剤の必要性を判断してください。参考として「血液製剤の使用指針（平成31年一部改正版）<sup>3)</sup>血小板濃厚液の適正使用（一部抜粋）」を以下に示します。なお、臨床試験では血小板数5万/ $\mu\text{L}$ 未満の患者を対象としており、5万/ $\mu\text{L}$ 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ません。

### <参考>血液製剤の使用指針（平成31年一部改正版）<sup>3)</sup>

#### 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/ $\mu\text{L}$ 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/ $\mu\text{L}$ 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/ $\mu\text{L}$ では、時に重篤な出血をみることがあり、血小板輸血が必要となる場合がある。
  - 血小板数が1万/ $\mu\text{L}$ 未満ではしばしば重篤な出血をみることがあるため、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/ $\mu\text{L}$ 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/ $\mu\text{L}$ 以上あれば、通常は血小板輸血を必要とすることではなく、周術期については血小板数5万/ $\mu\text{L}$ 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/ $\mu\text{L}$ 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/ $\mu\text{L}$ 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。

厚生労働省医薬・生活衛生局．血液製剤の使用指針（平成31年3月）

#### 参考文献 【文献請求番号】

- 1) 社内資料（肝機能障害者での薬物動態試験）〔201500891〕
- 2) 日本肝臓学会編集：肝臓診療マニュアル（第4版），2020，p.91，医学書院，東京
- 3) 厚生労働省医薬・生活衛生局：血液製剤の使用指針（平成31年3月改正）

## 5. 効能・効果に関連する注意

5.2 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。<sup>4</sup>

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ました。本剤投与の対象として検討していただく手技の例として下記参考の表をご参照ください。いずれも，術中・術後に血小板製剤以外の赤血球製剤や新鮮凍結人血漿等の血液製剤が使用される可能性が低く，止血すべき範囲や出血の程度は限定的であり，その止血方法の難易度は比較的高くない手技を対象としました。

したがって，開腹，開胸，開心，開頭又は臓器切除を伴う観血的手技前の使用における有効性及び安全性は確立していないため，本剤の投与を避けてください。

### <参考>本剤の投与を検討する待機的な観血的手技の例（国内第Ⅲ相検証試験選択基準）

基本：開腹，開胸，開心，開頭又は臓器切除を除く処置・検査

上部消化管	内視鏡的ポリプ切除術 (Polypectomy)	胆 膵	内視鏡的逆行性胆管ドレナージ／ メタリックステント留置術 (ERBD／EMS)
	内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD)		静脈瘤
	内視鏡的粘膜切除術 (EMR)	内視鏡的静脈瘤硬化療法 (EIS)	
	経皮内視鏡的胃瘻造設術 (PEG)	※ただしEO法 (オレイン酸モノエタノールアミン (EO) を注入) は除く	
肝 臓	ラジオ波焼灼術 (RFA)	下部消化管	組織生検が予定されている内視鏡検査
	マイクロ波凝固術 (MCT)		内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD)
	経皮的針生検		内視鏡的粘膜切除術 (EMR)
	腫瘍穿刺		内視鏡的ポリプ切除術 (Polypectomy)
	肝動脈塞栓術 (TAE)	その他	臓器への経皮的針生検
	肝動脈化学塞栓療法 (TACE)		各種穿刺術
	肝動脈化学療法 (Lip-TAI)		抜 歯
	経皮的エタノール注入療法 (PEIT)		
	腹腔鏡検査		

実際に本試験において実施された処置・検査は下記のとおりでした。

RFA, EVL, EIS, TACE, アルゴンプラズマ凝固療法 (APC), 肝生検, PEIT

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.1 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。臨床試験では除外されている。<sup>6</sup>

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ます。また，このような患者は承認時までの国内臨床試験では除外されています。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.2 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。臨床試験では除外されている。<sup>7</sup>

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ます。また，このような患者は承認時までの国内臨床試験では除外されています。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.3 肝機能障害患者

#### 9.3.1 重度の肝機能障害 (Child-Pugh分類C) のある患者

投与しないこと。血中濃度が上がるおそれがある。臨床試験では除外されている。[2.2参照] ③

詳しくは、p.5「禁忌」をご参照ください。

## 3) 用法・用量の確認 ⑧ ⑨

本剤の用法・用量は「通常、成人にはルストロンボパグとして3mgを1日1回、7日間経口投与する。」です。また、投与開始にあたっては、7.用法・用量に関連する注意に「7.2 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。」と記載されています。詳しくは、p.3「2.投与スケジュールと服薬管理」をご参照ください。

## 7.用法・用量に関連する注意

### 7.2 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。

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します。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ました。臨床試験においては、本剤の投与開始5日目からレスポナー<sup>※1</sup>の割合が徐々に増加し、投与開始10～17日目にレスポナーの割合が50%以上となりました<sup>4,5)</sup>。また、血小板輸血回避患者<sup>※2</sup>で血小板数を5万/ $\mu$ L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<sup>4,5)</sup>、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ます。

※1：血小板数が投与開始前より2万/ $\mu$ L以上増加、かつ5万/ $\mu$ L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/ $\mu$ L未満の場合は血小板輸血を必須とした。

### レスポナーの割合が50%以上／未満の観測時点<sup>※1, 2, 3</sup>

	国内第Ⅱ相用量設定試験 <i>n</i> = 16	国内第Ⅲ相検証試験 <i>n</i> = 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

※1：投与開始日を1とする。

※2：レスポナーの割合＝血小板輸血せずに血小板数が5万/ $\mu$ L以上となり、かつ投与開始前と比較して2万/ $\mu$ L以上増加した患者の割合。

※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。

### 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 <i>n</i> = 13	国内第Ⅲ相検証試験 <i>n</i> = 38
血小板数最大値観測時点(日) <sup>※1, 2</sup>	14.0(8～17)	14.0(6～28)
血小板数5万/ $\mu$ L以上の維持期間(日) <sup>※2, 3</sup>	21.0(11.6～33.6)	22.1(5.7～33.5)

※1：投与開始日を1とする。

※2：中央値(最小値～最大値)

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

#### 参考文献【文献請求番号】

4) 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〕

5) 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〕

## (2) 投与中の確認事項

- ① 血小板数
- ② 血栓症の兆候

### 1) 用法・用量の確認

#### 7. 用法・用量に関連する注意

7.1 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/ $\mu\text{L}$ 以上となり、かつ本剤投与開始前から2万/ $\mu\text{L}$ 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。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ました。

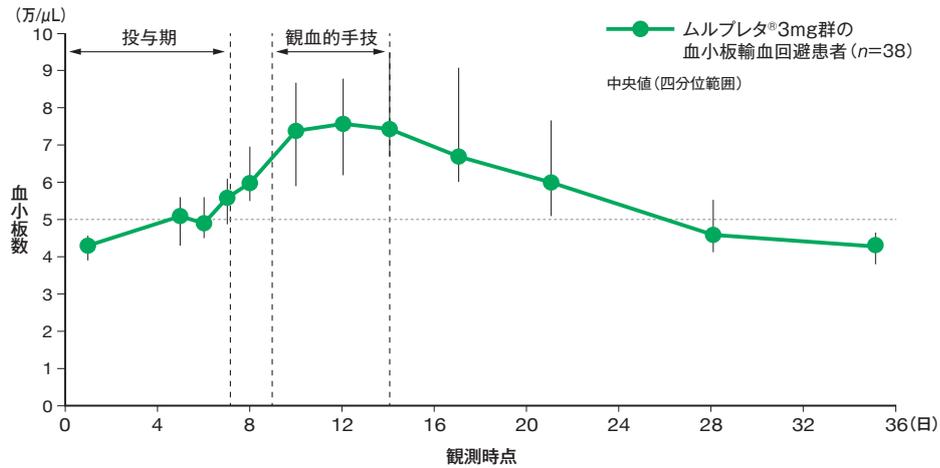
国内臨床試験は、血小板数が5万/ $\mu\text{L}$ 未満の慢性肝疾患による血小板減少症患者を対象に、1日1回7日間経口投与のスケジュールとしましたが、血栓形成等のリスク回避を目的として、中止基準に該当した場合はその時点で投与を中止しました。国内第Ⅱ相用量設定試験<sup>4)</sup>及び国内第Ⅲ相検証試験<sup>5)</sup>の3mg投与群において、この投与中止基準に従って本剤の投与を中止した症例は64例中11例であり、4日間投与が4例、5日間投与が3例、6日間投与が4例でした。これらの患者の血小板数の最大値は5.9万～14.0万/ $\mu\text{L}$ であり、慢性肝疾患による血小板減少症患者にトロンボポエチン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/ $\mu\text{L}$ \*を超えた患者はいませんでした。また、投与中止基準に合致した11例の血小板数5万/ $\mu\text{L}$ 以上の維持期間は13.6～33.6日でした。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してください。また、血小板数が5万/ $\mu\text{L}$ 以上となり、かつ本剤投与開始前から2万/ $\mu\text{L}$ 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ってください。

※：類薬の臨床試験<sup>6)</sup>にて慢性肝疾患による血小板減少症患者で血小板数が20万/ $\mu\text{L}$ を超えた場合、血栓リスクが高まることが示唆されたため、本剤の臨床試験では血小板数が20万/ $\mu\text{L}$ を超えた場合は、被験者の安全性を考慮して観血的手技施行の可否を判断することとしていた。

#### 参考文献【文献請求番号】

- 4) 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〕
- 5) 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〕
- 6) Afdhal NH et al.: N Engl J Med. 2012; 367: 716-724〔201500956〕

下記にムルプレタ®3mgを投与して血小板輸血を回避した症例の血小板数推移を示します。



血小板数の推移 (FAS) 5)

## 国内第Ⅲ相検証試験

### ■ 試験デザイン

多施設共同ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験

### ■ 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<sup>\*1</sup>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した。

#### ※1：観血的手技

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)。

### ■ 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(血小板数5万/μL未満)96例(ムルプレタ®3mg群48例、プラセボ群48例)

### ■ 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ムルプレタ®3mg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/μL以上増加かつ5万/μL以上となった場合は投与を中止した。

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<sup>\*2</sup>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。

#### ※2：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、血小板数が5万/μL未満の場合、血小板輸血を実施した。



## 2) 重要な基本的注意の確認

### 8. 重要な基本的注意

8.1 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。[17.1.1 参照] ①

国内第Ⅱ相用量設定試験<sup>4)</sup>及び国内第Ⅲ相検証試験<sup>5)</sup>を併合したときの本剤3mg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ます。特にベースライン時の血小板数\*が3.5万/ $\mu$ 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ます。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、適切な措置を講じてください。

\*: 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。

#### 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/ $\mu$ L)	国内第Ⅱ相用量設定試験 <i>n</i> = 16	国内第Ⅲ相検証試験 <i>n</i> = 48	合計 <i>n</i> = 64
3.5未満	-(0/3)	-(4/7)	40.0%(4/10)
3.5以上4.5未満	-(6/6)	76.9%(20/26)	81.3%(26/32)
4.5以上	-(7/7)	93.3%(14/15)	95.5%(21/22)

#### 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 <i>n</i> = 16	国内第Ⅲ相検証試験 <i>n</i> = 48	合計 <i>n</i> = 64
あり	-(2/4)	63.6%(7/11)	60.0%(9/15)
なし	91.7%(11/12)	83.8%(31/37)	85.7%(42/49)

### 8. 重要な基本的注意

8.2 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。[11.1.1 参照] ②

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/ $\mu$ Lであり、正常範囲以下でした。このため、血小板数にかかわらず血栓症の発現に注意してください。

## <参考>主な血栓症の徴候（深部静脈血栓，門脈血栓症）

**1) 深部静脈血栓 (DVT)**<sup>7)</sup>：外来患者に発生することもあれば，手術または重大な内科的疾患の合併症として発生することもある。高リスクの入院患者では，ほとんどの深部静脈血栓は腓腹部の細い静脈で発生し，無症状で発見されないことがある。

症状や徴候（例，漠然とした疼く痛み，静脈の分布に沿った圧痛，浮腫，紅斑）がみられる場合にも，それらは非特異的であり，頻度および重症度は様々で，腕と下肢で類似する。拡張した表在部の側副静脈を視認ないし触知できることがある。下肢遠位部のDVTでは，膝関節を伸展した状態で足関節を背屈することで誘発される腓腹部の不快感（ホームズ徴候）がときにみられるが，感度および特異度ともに高くない。圧痛，下肢全体の腫脹，3cmを超える腓腹部周径の左右差，圧痕性浮腫，および表在部の側副静脈が最も特異的な所見と考えられ，これらが3つ以上併存し，かつ他に可能性の高い診断がない場合には，DVTの可能性が高くなる。

また，微熱がみられることがあり，DVTは明らかな感染源を欠いた発熱の原因であることがある。特に術後患者ではその可能性が高くなる。発症した場合の肺塞栓症の症状としては，息切れや胸膜性胸痛などがある。

**2) 門脈血栓症 (PVT)**<sup>7)</sup>：急性門脈血栓症は，脾炎（原因）など他の障害が併存する場合と腸間膜静脈血栓症などの他の合併症がある場合を除いて，一般的には無症状である。ほとんどの場合，臨床的な特徴——脾腫（特に小児）と静脈瘤出血——は門脈圧亢進症の二次的な現象として，一定の期間をかけて発生する。腹水は後類洞性門脈圧亢進症ではまれ（10%）である。腹水は，肝硬変が併存する場合，または消化管からの大出血に対して高用量の急速輸液後に血清アルブミン値（およびそれに伴う膠質浸透圧）が低下した場合に，発生することがある。

以下がみられる患者では，門脈血栓症を疑う：

- ・肝硬変を伴わずに門脈圧亢進症の症状がある
- ・肝機能または酵素に軽度の異常があり，かつ新生児の臍帯感染，小児期の虫垂炎，または凝固亢進性の疾患などの危険因子がある場合

ドブラ超音波検査は通常，診断に有用であり，門脈血流の低下または欠如や，ときに血栓が描出される。難しい症例ではMRIまたは造影CTが必要となりうる。短絡手術のガイドに血管造影が必要になることがある。

### 参考文献

7) MSD マニュアル プロフェッショナル版 (2024年時点)

From the MSD Manuals (Known as the Merck Manuals in the US and Canada and the MSD Manuals in the rest of the world), edited by Robert Porter. Copyright 2024 by Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co, Inc, Kenilworth, NJ. Available at <https://www.msdmanuals.com/ja-jp/>. Accessed Feb 1, 2024.

### (3) 投与後の確認事項

- ① 血栓症の兆候
- ② 出血及び出血傾向の有無

#### 1) 重要な基本的注意の確認

##### 8. 重要な基本的注意

8.3 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。[11.1.1 参照] ①

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ました。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してください。

ルストロンボパグの慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体の併合における，塞栓及び血栓に関連する有害事象はルストロンボパグ 1.5～2.5mg\*群5.1%(2例/39例)，3mg群 1.3%(1例/79例)，4mg\*群 8.7%(2例/23例)に認められました。発現した症例の詳細は下記の表にまとめました。また，国内第Ⅲ相検証試験における血栓に関連する有害事象は，ムルプレタ®3mg群及びプラセボ群のいずれも2.1%(各1例/48例)でした。

発症前後の血小板数を含め，詳細はp.20「5. 副作用」をご参照ください。

慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体の併合における  
ルストロンボパグ投与群で発現した塞栓及び血栓に関連する有害事象

年代性別	有害事象	発現までの日数(日)* <sup>1</sup> 発現時期(術前/術後)	持続時間(日)* <sup>2</sup>	重症度 因果関係 重篤区分	1日投与量 転帰
70代女性	肝硬塞	9 術後	9	中等度 関連なし 重篤	2mg* 回復
60代男性	肝硬塞	18 術後	17	高度 関連なし 重篤	2mg* 未回復
	門脈血栓症	18 術後	17	高度 関連なし 非重篤	2mg* 未回復
80代女性	腸間膜静脈血栓症	14 術後	29	高度 関連あるかもしれない 非重篤	4mg* 回復
70代女性	門脈血栓症	18 術後	32	高度 関連あるかもしれない 非重篤	4mg* 未回復
70代女性	門脈血栓症	14 術後	72	高度 おそらく関連あり 重篤	3mg 回復

\*1：投与開始日を1とする。

\*2：転帰日－発現日+1

MedDRA version 17.0

## 国内第Ⅲ相検証試験で発生した門脈血栓症(1例)の詳細

患者：70代, 女性

有害事象	発現までの日数(日) <sup>*1</sup> 発現時期(術前/術後) <sup>*2</sup>	持続時間 (日) <sup>*3</sup>	重症度	因果関係	重篤 区分	処 置	転 帰
門脈血栓症	14 術後	72	高 度	おそらく 関連あり	重 篤	あり	回復・治癒
疼 痛	10 術後	10	軽 度	関連ある かもしれない	非重篤	あり	回復・治癒
処置による悪心	10 術後	1	軽 度	関連なし	非重篤	あり	回復・治癒
術後発熱	11 術後	11	軽 度	関連なし	非重篤	あり	回復・治癒
アラニンアミノトランス フェラーゼ増加	11 術後	9	中等度	関連なし	非重篤	なし	回復・治癒
C-反応性蛋白増加	11 術後	13	軽 度	関連なし	非重篤	なし	回復・治癒

※1：発現日-投与開始日+1

※2：初回手術日に有害事象が発現した場合は、術後として分類した。

※3：転帰日-発現日+1

**病 歴**：非アルコール性脂肪性肝炎，肝硬変，肝細胞癌，乳房切除，腎嚢胞，脾臓動脈瘤，門脈圧亢進性胃障害，胃前庭部毛細血管拡張症，甲状腺機能亢進症，甲状腺眼症，白内障，眼乾燥，2型糖尿病，便秘，皮膚そう痒症

**併用薬及び併用療法<sup>\*4</sup>**：エソメプラゾールマグネシウム水和物，スピロラクトン，フロセミド，ラクツロース，L-イソロイシン/L-ロイシン/L-バリン，カナマイシン硫酸塩，センノシド，酸化マグネシウム，アミノエチルスルホン酸，インスリン アスパルト（遺伝子組換え），オロパタジン塩酸塩，尿素，チアマゾール，レボチロキシナトリウム水和物，ジクアホソルナトリウム，ヒアルロン酸ナトリウム，ジアゼパム，セフメタゾールナトリウム，グリセリン，リドカイン，塩化ナトリウム/塩化カリウム/乳酸ナトリウム/ブドウ糖，ペントゾシン，アトロピン硫酸塩水和物，シスプラチン，アルプロスタジル，イオベルソール，ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル，乳酸リンゲル液，ドキシソルビシン塩酸塩，パロノセトロン塩酸塩，メトクロプラミド，ジクロフェナクナトリウム，ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム，ロキソプロフェンナトリウム水和物，レバミピド，イオパミドール，中心循環系血管内塞栓促進用補綴材

※4：重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法

\*：承認外用量

### 6. 用法・用量

通常，成人にはルストロンボバグとして3mgを1日1回，7日間経口投与する。

## 経過：

5年	258日前	他院で肝機能異常を指摘され、当院へ紹介受診。
5年	49日前	S4 (15mm) の肝細胞癌に対して TACE 及び RFA 施行。
5年	44日前	
1年	215日前	S2 (23mm) の肝細胞癌に対して TACE 及び RFA 施行。
1年	202日前	
	252日前	
	168日前	多発性の肝細胞癌に対して TACE 施行。
	77日前	
	7日前	造影 CT 検査により多発性の肝細胞癌の再発が認められ、TACE 施行予定となったため、本治験の参加同意取得。なお、造影 CT 検査の結果では門脈血栓は認められず。
	4日前	スクリーニング検査の結果、選択・除外基準を満たしていることを確認し登録。
	1日目	治験薬投与開始。
	7日目	治験薬投与終了。
	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	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錠、アンチトロンビンⅢ 1,500国際単位により加療開始。
	18日目	当初予定していた入院期間を延長。
	19日目	アンチトロンビンⅢ 1,500国際単位を中止し、ワルファリン錠のみで加療続行。
	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。

\*: 下線は発現日、治験薬投与開始日を1日目とする

## 8. 重要な基本的注意

8.4 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。[17.1.1 参照]

②

本剤投与終了又は中止後には、血小板数が投与開始前の値まで復帰し、易出血性となる可能性があるため、観察を十分に行い、必要に応じて適切な処置を行ってください。

### ● 出血時の対処

- 1) 症例ごとの出血の重症度及び部位に応じた出血に対する処置を講じてください。
- 2) 機械的圧迫、出血管理のための外科的止血、補液及び血行動態の管理、血液製剤（合併する貧血又は凝固障害に応じて濃厚赤血球輸血、新鮮凍結血漿輸注を行う）又は血小板輸血等の適切な対症療法の開始を考慮してください。

### ● 出血時に患者さんが行う応急処置

出血が起きた場合の対処法について、患者さんに指示してください。

鼻出血、皮下出血、歯肉出血、血尿、喀血、吐血及び血便等、異常な出血の徴候が認められた場合には、主治医に連絡するよう指示してください。

### ● 出血の予防

出血を予防するために、けがのおそれのある運動や作業を行うときは、十分注意し、歯磨きや鼻かみはやさしく行うよう指示してください。

監修：泉 並木 先生

## 4. その他留意すべき事項

### (1) 用法・用量に関連する注意

#### 7. 用法・用量に関連する注意

7.3 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。

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ませんので、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してください。

### (2) 妊婦，授乳婦への投与

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 9.5 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こと。妊娠ラットに、80mg/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、40mg/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、4mg/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。

動物試験（ラット）において、催奇形性作用は認められていませんが、妊娠ラットに、80mg/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、40mg/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、4mg/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ます<sup>9)</sup>。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ます<sup>9)</sup>。したがって、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してください。

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 9.6 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こと。ラットで乳汁中に移行することが報告されている。

ヒトでの乳汁移行に関するデータはありませんが、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<sup>9)</sup>ことから、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してください。

### <参考>哺乳ラットにおける乳汁移行<sup>9)</sup>

分娩後の哺乳ラットに<sup>14</sup>C-ルストロンボパグを3mg/kgの用量で単回経口投与し、血漿及び乳汁中放射能濃度を測定した結果、投与後2時間における乳汁/血漿濃度比は0.558でしたが、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ました。

## (3) 小児等への投与

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

国内外において、小児等に対する臨床試験は実施されていません。

## (4) 高齢者への投与

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### 9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

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ました<sup>10)</sup>。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ませんでした<sup>11)</sup>。

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してください。

## (5) その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

トロンボポエチン受容体作動薬は、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ます<sup>12)</sup>。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ませんが、慢性特発性血小板減少性紫斑病(承認外)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ました。

## 15.1 臨床使用に基づく情報

### 15.1.2 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。

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ませんが、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ことが知られているため記載しました<sup>12)</sup>。

## 15.2 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。

本剤はチンパンジー以外の動物種では薬理作用(トロンボポエチン受容体の活性化作用)を示しませんが、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いました。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ました。

### 参考文献【文献請求番号】

- 8) 社内資料(ルストロンボバグの生殖発生毒性試験)〔201500869〕
- 9) 社内資料(ラットにおける胎盤通過性及び乳汁移行性)〔201501063〕
- 10) 社内資料(母集団薬物動態解析)〔201500890〕
- 11) 特別な患者集団及び状況下における安全性：内因性要因(2015/9/28承認, 申請資料概要2.7.4.5.1)
- 12) Bussel JB et al.: Blood. 2009; 113: 2161-2171〔201600268〕

\*:承認外用量

## 6. 用法・用量

通常、成人にはルストロンボバグとして3mgを1日1回、7日間経口投与する。

## (1) 重大な副作用

### 11. 副作用

次の副作用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など適切な処置を行うこと。

#### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 血栓症 (1.3%)

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。[8.2, 8.3 参照]

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例が報告されています。そのうち、承認用量 (3mg) における報告は、「門脈血栓症」1例でした。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ります。

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/ $\mu$ Lであり、正常範囲以下でした。このため、血小板数にかかわらず血栓症の発現に注意してください。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ました。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の手技後も含め観察を十分に行ってください。

No.	1	2	3	
投与量	4 mg*	4 mg*	3 mg	
年代・性別	80代・女性	70代・女性	70代・女性	
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* <sup>1</sup>	14	18	14	
持続時間(日)* <sup>2</sup>	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* <sup>3</sup>	回 復	
副作用発現日までの実測日別血小板数 (万/ $\mu$ L)	測定時期* <sup>1</sup>	血小板数(万/ $\mu$ L)〔観血的手技の種類〕		
	ベースライン	4.3	4.7	4.3
	Day5	4.7	4.9	4.3
	Day6	4.8	4.9	5.2
	Day7	4.8	6.7	5.8
	Day8	6.2〔TACE〕	10.6	5.8
	Day9	5.8	—	—
	Day10	—	—	—〔TACE〕
	Day11	—〔RFA〕	12.7	7.7
	Day12	7.4	—	7.4
	Day13	—	12.7〔RFA, PEIT〕	—
	Day14	9.1(発現日)	11	7.7(発現日)
	Day15	—	—	—
	Day16	—	—	—
	Day17	—	—	—
Day18	—	8.5(発現日)	—	

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

\*<sup>1</sup>：投与開始日を1とする。

\*<sup>2</sup>：転帰日-発現日+1

\*<sup>3</sup>：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。

## (2) その他の副作用

### 11. 副作用

#### 11.2 その他の副作用

これらの症状があらわれることがあります。なお、承認外用量を投与した患者のみで発現した副作用は頻度不明としました。

種類\頻度	2～5%未満	2%未満	頻度不明
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上昇, ALT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, 疼痛	回転性めまい, 血圧上昇, 血中カリウム増加, 関節痛

### (3) 副作用(臨床検査値異常変動を含む)の発現状況

承認時まで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試験における副作用の発現状況は以下のとおりでした。なお, 第II相は0.25~4mg/日の範囲で検討されました。承認用量は3mg/日です。

投与量	0.25 ~ 1mg*	1.5 ~ 2.5mg*	3mg	4mg*
安全性評価対象例	16例	39例	79例	23例
副作用発現例数(発現率)	3例(18.8%)	7例(17.9%)	8例(10.1%)	3例(13.0%)
副作用発現件数	4件	13件	10件	3件

副作用の種類	発現例数(%)			
	0.25 ~ 1mg*	1.5 ~ 2.5mg*	3mg	4mg*
投与量				
耳及び迷路障害	0	0	0	1(4.3%)
頭位性回転性めまい	0	0	0	1(4.3%)
胃腸障害	0	0	2(2.5%)	1(4.3%)
悪心	0	0	2(2.5%)	0
腸間膜静脈血栓症	0	0	0	1(4.3%)
一般・全身障害及び投与部位の状態	1(6.3%)	1(2.6%)	4(5.1%)	0
発熱	0	1(2.6%)	2(2.5%)	0
倦怠感	1(6.3%)	0	1(1.3%)	0
疼痛	0	0	1(1.3%)	0
肝胆道系障害	0	1(2.6%)	1(1.3%)	1(4.3%)
肝機能異常	0	1(2.6%)	0	0
門脈血栓症	0	0	1(1.3%)	1(4.3%)
臨床検査	2(12.5%)	4(10.3%)	1(1.3%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1(2.6%)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1(2.6%)	0	0
フィブリンDダイマー増加	0	1(2.6%)	0	0
フィブリン分解産物増加	0	1(2.6%)	0	0
血圧上昇	0	1(2.6%)	0	0
血中ビリルビン増加	0	1(2.6%)	0	0
白血球数減少	1(6.3%)	0	1(1.3%)	0
血中フィブリノゲン減少	0	2(5.1%)	0	0
血中カリウム増加	1(6.3%)	0	0	0
筋骨格系及び結合組織障害	0	1(2.6%)	0	0
関節痛	0	1(2.6%)	0	0
神経系障害	0	1(2.6%)	1(1.3%)	0
頭痛	0	1(2.6%)	1(1.3%)	0
皮膚及び皮下組織障害	1(6.3%)	1(2.6%)	1(1.3%)	0
発疹	1(6.3%)	1(2.6%)	1(1.3%)	0

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。

\*:承認外用量

#### 6. 用法・用量

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

## 6. Q&A

### Q1 服薬開始日に飲み忘れてしまった場合の対応は？

患者さんが服薬し忘れた場合は、気がついたときすぐに服用するよう指導してください。ただし、次に服用する時間が近いときは、1回服用をとばすように指示してください。次の日に服薬を忘れたことに気がついたときは、1回分だけ服用するように指導してください。

### Q2 過量投与してしまった場合の対応は？

第Ⅱ相臨床試験において、本剤2mg/日<sup>\*</sup>、3mg/日及び4mg/日<sup>\*</sup>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<sup>4)</sup>、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ります。

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してください。なお、本剤は蛋白結合率が99.9%以上と高いため<sup>13)</sup>、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ます。

### Q3 服薬時間は？ 食事の影響はありますか？

日本人健康成人男性15例に4mg<sup>\*</sup>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ませんでした<sup>14)</sup>。

服薬時間に関しては、7日間の服薬期間を通じて可能な限り同一時間帯で服薬するよう指示してください。

### Q4 血小板数測定 of 適切な頻度と測定タイミングは？

添付文書（電子添文）の用法・用量に関連する注意に、「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/ $\mu$ L以上となり、かつ本剤投与開始前から2万/ $\mu$ 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。」と記載されています。また、重要な基本的注意に「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。」と記載されています。したがって、手技の前に血小板数を確認していただく必要があります。

### Q5 肝機能障害の程度による影響は？

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%と大きなものではありませんでした<sup>1)</sup>。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ります。また、承認時までの臨床試験では重度の肝機能障害患者は除外されており、本剤の有効性及び安全性や適切な用法・用量は不明です。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でください。

## Q6 シトクロムP450 (CYP) に関連する薬物相互作用は？

健康成人15例に1日目ミダゾラム5mgを単独投与，2日目ルストロンボパグ 1.5mg\*を単独投与し，3～8日目にルストロンボパグ0.75mg\*を投与，8日目にミダゾラム5mg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しませんでした。(外国人によるデータ)<sup>15)</sup>

## Q7 透析によって除去されますか？

本剤のヒト血漿蛋白結合率は99.9%以上であるため<sup>13)</sup>，透析によって除去されにくいと考えられます。

\*：承認外用量

### 6. 用法・用量

通常，成人にはルストロンボパグとして3mgを1日1回，7日間経口投与する。

#### 参考文献 【文献請求番号】

- 1) 社内資料(肝機能障害者での薬物動態試験)〔201500891〕
- 4) 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〕
- 13) 社内資料(ヒト蛋白結合率)〔201500884〕
- 14) 社内資料(食事の影響検討試験)〔201500889〕
- 15) 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〕

泉 並木 武蔵野赤十字病院 院長

## 8. 参考文献

- |   | 〔文献請求番号〕    |
|---|-------------|
| 1) 社内資料 (肝機能障害者での薬物動態試験)                                      | 〔201500891〕 |
| 2) 日本肝臓学会編集: 肝癌診療マニュアル (第4版), 2020, p.91, 医学書院, 東京            |             |
| 3) 厚生労働省医薬・生活衛生局: 血液製剤の使用指針 (平成31年3月改正)                       |             |
| 4) 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〕 |
| 5) 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〕 |
| 6) Afdhal NH et al.: N Engl J Med. 2012; 367: 716-724         | 〔201500956〕 |
| 7) MSD マニュアル プロフェッショナル版 (2024年時点)                             |             |
| 8) 社内資料 (ルストロンボパグの生殖発生毒性試験)                                   | 〔201500869〕 |
| 9) 社内資料 (ラットにおける胎盤通過性及び乳汁移行性)                                 | 〔201501063〕 |
| 10) 社内資料 (母集団薬物動態解析)  | 〔201500890〕 |
| 11) 特別な患者集団及び状況下における安全性: 内因性要因 (2015/9/28承認, 申請資料概要2.7.4.5.1) |             |
| 12) Bussel JB et al.: Blood. 2009; 113: 2161-2171             | 〔201600268〕 |
| 13) 社内資料 (ヒト蛋白結合率)  | 〔201500884〕 |
| 14) 社内資料 (食事の影響検討試験)  | 〔201500889〕 |
| 15) 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〕 |

# ムルプレタ錠3mg

ルストロンボパグ錠

薬価基準収載

日本標準商品分類番号 873399

承認番号	22700AMX01004000
薬価収載	2015年11月
販売開始	2015年12月

貯法：室温保存 有効期間：4年

◆添付文書の改訂には十分ご留意下さい。

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者 [9.3.1 参照]

### 3. 組成・性状

#### 3.1 組成

販売名	ムルプレタ錠3mg
有効成分	1錠中 ルストロンボパグ3mg
添加剤	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、三酸化鉄、タルク

#### 3.2 製剤の性状

販売名	ムルプレタ錠3mg
性状・剤形	微赤色～淡赤色の円形のフィルムコーティング錠である。
外形	
大きさ	直径 約7.0mm 厚さ 約4.0mm
質量	約0.19g
識別コード	551 : 3

### 4. 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

#### 5. 効能・効果に関連する注意

- 5.1 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。なお、臨床試験では血小板数5万/ $\mu$ L未満の患者を対象とした。 [17.1.1 参照]
- 5.2 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。

#### 6. 用法・用量

通常、成人にはルストロンボパグとして3mgを1日1回、7日間経口投与する。

#### 7. 用法・用量に関連する注意

- 7.1 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/ $\mu$ L以上となり、かつ本剤投与開始前から2万/ $\mu$ 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。
- 7.2 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。
- 7.3 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。

#### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。 [17.1.1 参照]
- 8.2 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。 [11.1.1 参照]
- 8.3 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。 [11.1.1 参照]
- 8.4 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。 [17.1.1 参照]

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

###### 9.1.1 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。臨床試験では除外されている。

###### 9.1.2 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。臨床試験では除外されている。

##### 9.3 肝機能障害患者

###### 9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者

投与しないこと。血中濃度が上がるおそれがある。臨床試験では除外されている。 [2.2 参照]

#### 9.5 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こと。妊娠ラットに、80mg/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、40mg/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、4mg/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。

#### 9.6 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こと。ラットで乳汁中に移行することが報告されている。

#### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

#### 9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

### 11. 副作用

次の副作用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など適切な処置を行うこと。

#### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 血栓症（1.3%）

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。 [8.2、8.3 参照]

##### 11.2 その他の副作用

種類\頻度	2～5%未満	2%未満	頻度不明
皮膚		発疹	
血液		白血球数減少	血中フィブリノゲン減少、フィブリンドダイマー増加、FDP増加
肝臓			AST上昇、ALT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、疼痛	回転性めまい、血圧上昇、血中カリウム増加、関節痛

### 13. 過量投与

#### 13.1 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。

#### 13.2 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。

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

### 15. その他の注意

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 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。

#### 15.2 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。

### 21. 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。

### 22. 包装

7錠 [7錠 (PTP) ×1]

### 25. 保険給付上の注意

本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。



