

レボレード錠 12.5mg レボレード錠 25mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はグラクソ・スミスクライン株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

グラクソ・スミスクライン株式会社

1.4. 特許状況

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

起原又は発見の経緯及び開発の経緯については、平成 13 年 6 月 21 日付け医薬審発第 899 号医薬局審査管理課長通知「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」の別紙 2 の 5 (1) に作成要領が示されているが、その中の「当該内容が第 2 部 (5) に記載できる場合は、第 1 部において提出を省略することができる」との記述をもとに、当該内容をおもに第 2 部 (5) に記載した。

表 1.5-1 に、第 2 部での当該内容の記載場所を示す。

また、開発の経緯図を図 1.5-1 に示す。

表 1.5-1 第 1 部 (5) に関する内容の第 2 部における記載場所

第 1 部 (5) に記載する内容	第 2 部での記載場所
起原、開発全体の経緯、相移行、申請に至った経緯、開発計画	2.5.1.1. ITP の臨床的/病態生理学的側面 2.5.1.2. ITP の診断 2.5.1.3. ITP 治療法の現状と問題点 2.5.1.4. エルトロンボバグの開発 2.5.1.5. 規制当局によるガイダンスおよび助言
本申請における臨床試験データパッケージ	2.5.1.4.2.1. 海外臨床開発計画 2.5.1.4.2.2. 国内臨床開発計画
本剤の有効性、安全性に基づく有用性に関する記載	2.5.6.3. ベネフィットとリスクのまとめ
申請製剤、臨床試験に使用した製剤	2.3.P.2.2.1. 処方開発
非臨床試験成績 (薬理、薬物動態、毒性)	2.4.1. 非臨床試験計画概略 2.4.2. 薬理試験 2.4.3. 薬物動態試験 2.4.4. 毒性試験

試験項目		国内	海外
品質に関する試験			○
薬理	効力を裏付ける試験		○
	副次的薬理試験		○
	安全性薬理試験		○
ADME	薬物動態試験(動物)		○
毒性	単回投与毒性試験		○
	反復投与毒性試験		○
	遺伝毒性試験		○
	がん原性試験		○
	生殖発生毒性試験		○
	その他の毒性試験		○
第I相試験/ 臨床薬理試験	TRA104603試験	○	
	TRA105580試験	○	
	SB-497115/002試験		○
	TRA102860試験		○
	SB-497115/005試験		○
	TRA104631試験		○
	TRA102863試験(ref)		○
	TRA105122試験(ref)		○
	TRA102861試験(ref)		○
	TRA103452試験(ref)		○
	TRA104412試験(ref)		○
TRA105120試験(ref)		○	
TRA106914試験(ref)		○	
第II相/ 第III相試験	TRA108109試験	○	
	TRA111433試験	○	
	TRA102537試験		○
	TRA100773A試験(ref)		○
	TRA100773B試験(ref)		○
	TRA108057試験(ref)		○
	TRA105325試験(ref)		○
その他の試験	TRA108132試験(ref)		○
	TRA109678試験(ref)		○

図 1.5-1 開発の経緯図

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

本項では、以下の資料を添付した。

1.6.1 米国における添付文書の原文および和訳

1.6.2 EUにおける添付文書の原文および和訳

1.6.3 企業中核データシート (Company Core Data Sheet) の原文

本剤は、2008年11月20日に米国で「トロンボポエチン受容体作動薬である PROMACTA は、コルチコステロイド、免疫グロブリンまたは脾臓摘出術に対する反応が不十分な慢性免疫性（特発性）血小板減少性紫斑病（ITP）の治療に用いる。PROMACTA は、血小板減少の程度および臨床状態からみて出血のリスクが高い ITP 患者に限って用いること。血小板数を正常化する目的で PROMACTA を使用しないこと。」を適応症として初めて承認され、2010年6月現在、39カ国（EU加盟27カ国を含む）で承認を取得している。

米国およびEUにおける承認等の状況を表1.6-1に示す。

表 1.6-1 米国および EU における承認等の状況 (2010 年 6 月現在)

国/ 地域名	販売名	承認年月日	剤型・含量	効能・効果 用法・用量
米国	PROMACTA	2008 年 11 月 20 日 (75 mg 錠は 2009 年 9 月 8 日)	25 mg 錠、 50 mg 錠およ び 75 mg 錠 (エルトロ ンボパグと して 25 mg、 50 mg および 75 mg 含有)	<p>効能・効果： トロンボポエチン受容体作動薬である PROMACTA は、コルチコステロイド、免疫グロブリンまたは脾臓摘出術に対する反応が不十分な慢性免疫性（特発性）血小板減少性紫斑病（ITP）の治療に用いる。 PROMACTA は、血小板減少の程度および臨床状態からみて出血のリスクが高い ITP 患者に限って用いること。血小板数を正常化する目的で PROMACTA を使用しないこと。</p> <p>用法・用量：</p> <ul style="list-style-type: none"> ほとんどの患者では PROMACTA 50 mg の 1 日 1 回投与で治療を開始する。東アジア系の患者または中等度から重度の肝機能障害を有する患者では、25 mg の 1 日 1 回投与を開始用量とする。 空腹時（食事の 1 時間前または食事の 2 時間後）に服用する。 PROMACTA の服用は、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、亜鉛など）を含有する他の薬剤、食品またはサプリメントの摂取と 4 時間以上間隔をあけること。 出血のリスクを抑えるため、血小板数が $50 \times 10^9/L$ 以上になり、その状態が維持されるよう 1 日投与量を調整すること。 1 日投与量は 75 mg を超えてはならない。 最大量で 4 週間投与しても血小板数が増加しない場合には PROMACTA の投与を中止すること。肝機能検査で重大な異常が認められた場合または血小板数が極度に上昇した場合も投与を中止すること。
EU	REVOLADE	2010 年 3 月 11 日	25 mg 錠およ び 50 mg 錠 (エルトロ ンボパグと して 25 mg お よび 50 mg 含 有)	<p>効能・効果： 他の治療法（副腎皮質ステロイド、免疫グロブリンなど）では効果がなく、脾臓摘出を受けた成人の慢性免疫性（特発性）血小板減少性紫斑病（ITP）。脾臓摘出を受けていない成人患者であっても、手術が禁忌の場合にはセカンドラインの治療として投与してもよい。</p> <p>用法・用量： 本剤による治療は血液疾患の治療の経験がある医師の管理下で行う。 本剤の用量は各患者の血小板数に基づいて調整しなければならない。本剤による治療の目的は血小板数を正常化することではなく、出血リスクが増加しない血小板数のレベル（50,000/μl 超）を維持することにある。 多くの患者で血小板数が十分に増加するには 1~2 週間かかる。</p> <p><u>成人</u> 推奨開始用量は 1 日 1 回 50 mg（エルトンボパグとして）である。東アジア系の患者では開始用量を 1 日 1 回 25 mg に減量する。</p> <p><u>患者の観察および用量の調整</u></p>

国/ 地域名	販売名	承認年月日	剤型・含量	効能・効果 用法・用量										
				<p>治療開始後は出血リスク抑制の必要性に応じて、血小板数が 50,000/μl 以上になり、その状態が維持されるよう用量を調整すること。1 日投与量は 75 mg を超えない。</p> <p>本剤投与中は定期的に血液学的検査および肝機能検査を実施し、表 1 の目安に従って血小板数に基づいて本剤の用量を調整する。本剤投与中は血小板数および末梢血塗抹検査を含む全血球計算（CBC）を血小板数が安定（50,000/μl 以上が 4 週間以上持続）するまで週 1 回実施する。その後は血小板数および末梢血塗抹検査を含む CBC を月 1 回実施する。</p> <p>臨床所見に応じて血小板数の維持に必要な最小有効用量を投与する。</p> <p>表 1：エルトロンボパグの用量調整</p> <table border="1" data-bbox="810 553 1906 846"> <thead> <tr> <th>血小板数</th> <th>用量調整または対応</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与開始後 2 週間以上経過して 50,000/μl 未満の場合</td> <td>1 日量を 25 mg ずつ、最高 75mg/日まで増量する。</td> </tr> <tr> <td>50,000/μl 以上～150,000/μl 以下</td> <td>出血を予防または減少させる血小板数を維持するため本剤および併用 ITP 治療薬の最低用量を投与する。</td> </tr> <tr> <td>150,000/μl 超～250,000/μl 以下</td> <td>1 日量を 25 mg ずつ減量する。2 週間待って減量およびその後の用量調整の効果を評価する。</td> </tr> <tr> <td>250,000/μl 超</td> <td>本剤の投与を中止する。血小板数測定の頻度を週 2 回に増やす。血小板数が 100,000/μl 以下になったら、1 日量を 25 mg 減らして投与を再開する。</td> </tr> </tbody> </table> <p>本剤は他の ITP 治療薬と併用することができる。本剤投与中に血小板数が過度に増加しないように併用 ITP 治療薬の用量を適切に調整する。</p> <p>2 週間以上待って血小板数に対する用量調整の効果を評価し、次の用量調整を検討する。</p> <p>減量する場合も増量する場合も、本剤の増減量は 1 日 1 回 25 mg とする。ただし、日毎に含有量の異なるフィルムコーティング錠の組み合わせが必要な患者もいる。</p> <p><u>投与中止</u> 1 日 1 回 75 mg で投与開始後 4 週間経過しても臨床的に重要な出血を予防するのに十分な血小板数に達しない場合、本剤の投与を中止する。 担当医は患者を定期的に診察し、患者ごとに治療の継続の必要性を判断する。投与中止後、血小板減少症が再発する可能性がある。</p> <p><u>腎機能障害</u> 腎機能障害患者では本剤の用量を調整する必要はない。腎機能障害患者には慎重に投与し、血清クレアチニン検査および尿検査等を実施して十分に観察する。</p> <p><u>肝機能障害患者</u> 期待される有益性が特定されている門脈血栓症の危険性を上回らない限り、中等度から重度の肝機能障害患者</p>	血小板数	用量調整または対応	投与開始後 2 週間以上経過して 50,000/ μ l 未満の場合	1 日量を 25 mg ずつ、最高 75mg/日まで増量する。	50,000/ μ l 以上～150,000/ μ l 以下	出血を予防または減少させる血小板数を維持するため本剤および併用 ITP 治療薬の最低用量を投与する。	150,000/ μ l 超～250,000/ μ l 以下	1 日量を 25 mg ずつ減量する。2 週間待って減量およびその後の用量調整の効果を評価する。	250,000/ μ l 超	本剤の投与を中止する。血小板数測定の頻度を週 2 回に増やす。血小板数が 100,000/ μ l 以下になったら、1 日量を 25 mg 減らして投与を再開する。
血小板数	用量調整または対応													
投与開始後 2 週間以上経過して 50,000/ μ l 未満の場合	1 日量を 25 mg ずつ、最高 75mg/日まで増量する。													
50,000/ μ l 以上～150,000/ μ l 以下	出血を予防または減少させる血小板数を維持するため本剤および併用 ITP 治療薬の最低用量を投与する。													
150,000/ μ l 超～250,000/ μ l 以下	1 日量を 25 mg ずつ減量する。2 週間待って減量およびその後の用量調整の効果を評価する。													
250,000/ μ l 超	本剤の投与を中止する。血小板数測定の頻度を週 2 回に増やす。血小板数が 100,000/ μ l 以下になったら、1 日量を 25 mg 減らして投与を再開する。													

国/ 地域名	販売名	承認年月日	剤型・含量	効能・効果 用法・用量
				<p>(Child-Pugh スコア 7 以上) には本剤を投与しない。 本剤の投与が必要な場合、開始用量は 1 日 1 回 25 mg としなければならない。 慢性肝疾患を有する患者に侵襲的治療の準備として 1 日 1 回 75 mg を 2 週間投与すると血栓塞栓性事象 (TEE) の危険性が増大することが知られている。</p> <p><u>小児</u> 安全性および有効性のデータが十分でないため 18 歳未満の小児への投与は推奨しない。</p> <p><u>高齢者</u> 65 歳以上の患者に本剤を投与したときのデータは限られている。本剤の臨床試験において、65 歳以上の被験者と 65 歳未満の被験者で本剤の安全性に臨床的に有意な差はなかった。その他の臨床使用経験でも高齢者と非高齢者の間で反応に差は認められなかったが、高齢者の中に感受性が高い患者がいることは否定できない。</p> <p><u>東アジア系の患者</u> 東アジア系の患者 (中国人、日本人、台湾人、韓国人など) の場合、開始用量を 1 日 1 回 25 mg に減量することを考慮する。血小板数の検査を継続し、その後は標準的な基準に従って用量を調整する。</p> <p><u>投与方法</u> 錠剤を経口投与する。制酸剤、乳製品 (またはその他のカルシウムを含む食品)、または多価陽イオン (鉄、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム、セレン、および亜鉛など) を含むミネラル栄養補助食品などの製品を摂取する前後 4 時間以上の間隔において服用する。</p>

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use PROMACTA safely and effectively. See full prescribing information for PROMACTA.

PROMACTA® (eltrombopag) Tablets

For oral use

Initial U.S. Approval: 2008

WARNING: RISK FOR HEPATOTOXICITY

See full prescribing information for complete boxed warning

PROMACTA may cause hepatotoxicity:

- Measure serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and bilirubin prior to initiation of PROMACTA, every 2 weeks during the dose adjustment phase and monthly following establishment of a stable dose. If bilirubin is elevated, perform fractionation.
- Evaluate abnormal serum liver tests with repeat testing within 3 to 5 days. If the abnormalities are confirmed, monitor serum liver tests weekly until the abnormality(ies) resolve, stabilize, or return to baseline levels.
- Discontinue PROMACTA if ALT levels increase to $\geq 3X$ upper limit of normal (ULN) and are:
 - progressive, or
 - persistent for ≥ 4 weeks, or
 - accompanied by increased direct bilirubin, or
 - accompanied by clinical symptoms of liver injury or evidence for hepatic decompensation.

-----INDICATIONS AND USAGE-----

PROMACTA is a thrombopoietin receptor agonist indicated for the treatment of thrombocytopenia in patients with chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura who have had an insufficient response to corticosteroids, immunoglobulins, or splenectomy.

PROMACTA should be used only in patients with ITP whose degree of thrombocytopenia and clinical condition increase the risk for bleeding. PROMACTA should not be used in an attempt to normalize platelet counts. (1)

-----DOSAGE AND ADMINISTRATION-----

- The starting dose of PROMACTA is 50 mg once daily for most patients; for patients of East Asian ancestry or patients with moderate or severe hepatic insufficiency, the starting dose is 25 mg once daily. (2)
- Give on an empty stomach (1 hour before or 2 hours after a meal). (2)
- Allow a 4-hour interval between PROMACTA and other medications, foods, or supplements containing polyvalent cations (e.g., iron, calcium, aluminum, magnesium, selenium, and zinc). (2, 7.4)
- Adjust the daily dose to achieve and maintain a platelet count $\geq 50 \times 10^9/L$ in order to reduce the risk for bleeding. (2)
- Do not exceed a daily dose of 75 mg. (2)
- Discontinue PROMACTA if the platelet count does not increase after 4 weeks at the maximum dose; also discontinue PROMACTA for important liver test abnormalities or excessive platelet count responses. (2)

-----DOSAGE FORMS AND STRENGTHS-----

25 mg, 50 mg, and 75 mg tablets. Each tablet, for oral administration, contains eltrombopag olamine, equivalent to 25 mg, 50 mg, or 75 mg of eltrombopag free acid. (3)

-----CONTRAINDICATIONS-----

None. (4)

-----WARNINGS AND PRECAUTIONS-----

- PROMACTA may cause hepatotoxicity. Increases in serum aminotransferase levels and bilirubin were observed. Liver chemistries must be measured before the initiation of treatment and regularly during treatment. (5.1)
- Exercise caution when administering to patients with hepatic impairment. (5.1, 8.6)
- PROMACTA is a thrombopoietin receptor agonist and TPO-receptor agonists increase the risk for development or progression of reticulin fiber deposition within the bone marrow. Monitor peripheral blood for signs of marrow fibrosis. (5.2)
- Discontinuation may result in worsened thrombocytopenia than was present prior to therapy. Monitor weekly complete blood counts (CBCs), including platelet counts for at least 4 weeks after discontinuation. (5.3)
- Excessive doses of PROMACTA may increase platelet counts to a level that produces thrombotic/thromboembolic complications. (5.4)
- PROMACTA may increase the risk for hematological malignancies, especially in patients with myelodysplastic syndrome. (5.5)
- Monitor CBCs, including platelet counts and peripheral blood smears, weekly during the dose adjustment phase of therapy with PROMACTA and then monthly following establishment of a stable dose of PROMACTA. (5.6)
- Because of the risk for hepatotoxicity and other risks, PROMACTA is available only through a restricted distribution program. To enroll in the restricted distribution program, PROMACTA CARES, call 1-877-9-PROMACTA. (5.8)

-----ADVERSE REACTIONS-----

The most common adverse reactions (occurring in more than 1 patient receiving PROMACTA and at a higher rate in PROMACTA versus placebo) were: nausea, vomiting, menorrhagia, myalgia, paresthesia, cataract, dyspepsia, ecchymosis, thrombocytopenia, increased ALT/AST and conjunctival hemorrhage. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact GlaxoSmithKline at 1-888-825-5249 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

-----DRUG INTERACTIONS-----

- Eltrombopag is an inhibitor of OATP1B1 transporter. Monitor patients closely for signs and symptoms of excessive exposure to the drugs that are substrates of OATP1B1 (e.g., rosuvastatin) and consider reduction of the dose of these drugs. (7.2)
- Polyvalent cations (e.g., iron, calcium, aluminum, magnesium, selenium, and zinc) significantly reduce the absorption of eltrombopag; PROMACTA must not be taken within 4 hours of any medications or products containing polyvalent cations such as antacids, dairy products, and mineral supplements. (7.3)

-----USE IN SPECIFIC POPULATIONS-----

- Pregnancy: May cause fetal harm. Enroll pregnant patients in the PROMACTA pregnancy registry by calling 1-888-825-5249. (8.1)
- Nursing Mothers: A decision should be made to discontinue PROMACTA or nursing, taking into account the importance of PROMACTA to the mother. (8.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and the FDA-approved MEDICATION GUIDE.

Revised: October 2009
PRM:2PI

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS***WARNING: RISK FOR HEPATOTOXICITY****1 INDICATIONS AND USAGE****2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**

- 2.1 Initial Dose Regimen
- 2.2 Monitoring and Dose Adjustment
- 2.3 Discontinuation

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**4 CONTRAINDICATIONS****5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

- 5.1 Risk for Hepatotoxicity
- 5.2 Bone Marrow Reticulin Formation and Risk for Bone Marrow Fibrosis
- 5.3 Worsened Thrombocytopenia and Hemorrhage Risk After Cessation of PROMACTA
- 5.4 Thrombotic/Thromboembolic Complications
- 5.5 Malignancies and Progression of Malignancies
- 5.6 Laboratory Monitoring
- 5.7 Cataracts
- 5.8 PROMACTA Distribution Program

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Cytochrome P450
- 7.2 Transporters
- 7.3 UDP-glucuronosyltransferases (UGTs)
- 7.4 Polyvalent Cations (Chelation)

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Hepatic Impairment
- 8.7 Renal Impairment

10 OVERDOSAGE**11 DESCRIPTION****12 CLINICAL PHARMACOLOGY**

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Pharmacology/Toxicology
- 13.3 Reproductive and Developmental Toxicology

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Studies 1 and 2
- 14.2 Extension Study

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

- 17.1 Information for Patients

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: RISK FOR HEPATOTOXICITY

PROMACTA may cause hepatotoxicity:

- **Measure serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and bilirubin prior to initiation of PROMACTA, every 2 weeks during the dose adjustment phase and monthly following establishment of a stable dose. If bilirubin is elevated, perform fractionation.**
- **Evaluate abnormal serum liver tests with repeat testing within 3 to 5 days. If the abnormalities are confirmed, monitor serum liver tests weekly until the abnormality(ies) resolve, stabilize, or return to baseline levels.**
- **Discontinue PROMACTA if ALT levels increase to $\geq 3X$ the upper limit of normal (ULN) and are:**
 - **progressive, or**
 - **persistent for ≥ 4 weeks, or**
 - **accompanied by increased direct bilirubin, or**
 - **accompanied by clinical symptoms of liver injury or evidence for hepatic decompensation.**

Because of the risk for hepatotoxicity and other risks [see *Warnings and Precautions (5.1-5.6)*], PROMACTA is available only through a restricted distribution program called *PROMACTA CARES*. Under *PROMACTA CARES*, only prescribers, pharmacies, and patients registered with the program are able to prescribe, dispense, and receive PROMACTA. To enroll in *PROMACTA CARES*, call 1-877-9-PROMACTA [see *Warnings and Precautions (5.8)*].

1 INDICATIONS AND USAGE

PROMACTA is indicated for the treatment of thrombocytopenia in patients with chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura (ITP) who have had an insufficient response to corticosteroids, immunoglobulins, or splenectomy. PROMACTA should be used only in patients with ITP whose degree of thrombocytopenia and clinical condition increases the risk for bleeding. PROMACTA should not be used in an attempt to normalize platelet counts.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

Only prescribers enrolled in *PROMACTA CARES* may prescribe PROMACTA [see *Warnings and Precautions (5.8)*].

Monitor liver tests (ALT, AST, and bilirubin) and complete blood counts (CBCs), including platelet counts and peripheral blood smears, prior to initiation of PROMACTA and throughout therapy with PROMACTA. If bilirubin is elevated, perform fractionation. Monitor CBCs, including platelet counts, for at least 4 weeks following discontinuation of PROMACTA [see *Warnings and Precautions (5.3)*]. In clinical studies, platelet counts generally increased

within 1 to 2 weeks after starting PROMACTA and decreased within 1 to 2 weeks after discontinuing PROMACTA [see *Clinical Studies (14)*].

Use the lowest dose of PROMACTA to achieve and maintain a platelet count $\geq 50 \times 10^9/L$ as necessary to reduce the risk for bleeding. Dose adjustments are based upon the platelet count response. Do not use PROMACTA in an attempt to normalize platelet counts [see *Warnings and Precautions (5.4)*].

Take PROMACTA on an empty stomach (1 hour before or 2 hours after a meal) [see *Clinical Pharmacology (12.3)*]. Allow at least a 4-hour interval between PROMACTA and other medications (e.g., antacids), calcium-rich foods (e.g., dairy products and calcium fortified juices), or supplements containing polyvalent cations such as iron, calcium, aluminum, magnesium, selenium, and zinc [see *Drug Interactions (7.4)* and *Clinical Pharmacology (12.3)*].

2.1 Initial Dose Regimen

Initiate PROMACTA at a dose of 50 mg once daily except in patients who are of East Asian ancestry or who have moderate to severe hepatic impairment.

For patients of East Asian ancestry (such as Chinese, Japanese, Taiwanese, or Korean), initiate PROMACTA at a reduced dose of 25 mg once daily [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

For patients with moderate or severe hepatic impairment, initiate PROMACTA at a reduced dose of 25 mg once daily [see *Use in Specific Populations (8.6)*].

2.2 Monitoring and Dose Adjustment

After initiating PROMACTA, adjust the dose to achieve and maintain a platelet count $\geq 50 \times 10^9/L$ as necessary to reduce the risk for bleeding. Do not exceed a dose of 75 mg daily. Monitor clinical hematology and liver tests regularly throughout therapy with PROMACTA and modify the dosage regimen of PROMACTA based on platelet counts as outlined in Table 1. During therapy with PROMACTA, assess CBCs, including platelet count and peripheral blood smears, weekly until a stable platelet count has been achieved. Obtain CBCs including platelet counts and peripheral blood smears, monthly thereafter.

Table 1. Dose Adjustments of PROMACTA

Platelet Count Result	Dose Adjustment or Response
<50 x 10 ⁹ /L following at least 2 weeks of PROMACTA	Increase daily dose by 25 mg to a maximum of 75 mg/day.
≥200 x 10 ⁹ /L to ≤400 x 10 ⁹ /L at any time	Decrease the daily dose by 25 mg. Wait 2 weeks to assess the effects of this and any subsequent dose adjustments.
>400 x 10 ⁹ /L	Stop PROMACTA; increase the frequency of platelet monitoring to twice weekly. Once the platelet count is <150 x 10 ⁹ /L, reinitiate therapy at a daily dose reduced by 25 mg.
>400 x 10 ⁹ /L after 2 weeks of therapy at lowest dose of PROMACTA	Permanently discontinue PROMACTA.

Modify the dosage regimen of concomitant ITP medications, as medically appropriate, to avoid excessive increases in platelet counts during therapy with PROMACTA. Do not administer more than one dose of PROMACTA within any 24-hour period.

2.3 Discontinuation

Discontinue PROMACTA if the platelet count does not increase to a level sufficient to avoid clinically important bleeding after 4 weeks of therapy with PROMACTA at the maximum daily dose of 75 mg. Excessive platelet count responses, as outlined in Table 1, or important liver test abnormalities also necessitate discontinuation of PROMACTA [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

25 mg tablets — round, biconvex, orange, film-coated tablets debossed with GS NX3 and 25 on one side. Each tablet, for oral administration, contains eltrombopag olamine, equivalent to 25 mg of eltrombopag free acid.

50 mg tablets — round, biconvex, blue, film-coated tablets debossed with GS UFU and 50 on one side. Each tablet, for oral administration, contains eltrombopag olamine, equivalent to 50 mg of eltrombopag free acid.

75 mg tablets — round, biconvex, pink, film-coated tablets debossed with GS FSS and 75 on one side. Each tablet, for oral administration, contains eltrombopag olamine, equivalent to 75 mg of eltrombopag free acid.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Risk for Hepatotoxicity

PROMACTA administration may cause hepatotoxicity. In the controlled clinical studies, one patient experienced Grade 4 (NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI CTCAE] toxicity scale) elevations in serum liver test values during therapy with PROMACTA, worsening of underlying cardiopulmonary disease, and death. No patients in the placebo group experienced Grade 4 liver test abnormalities. Overall, serum liver test abnormalities (predominantly Grade 2 or less in severity) were reported in 10% and 8% of the PROMACTA and placebo groups, respectively. In the controlled studies, two patients (1%) treated with PROMACTA and two patients in the placebo group (3%) discontinued treatment due to hepatobiliary laboratory abnormalities. Seven of the patients treated with PROMACTA in the controlled studies with hepatobiliary laboratory abnormalities were re-exposed to PROMACTA in the extension study. Six of these patients again experienced liver test abnormalities (predominantly Grade 1) resulting in discontinuation of PROMACTA in one patient. In the extension study, one additional patient had PROMACTA discontinued due to liver test abnormalities (\leq Grade 3).

Measure serum ALT, AST, and bilirubin prior to initiation of PROMACTA, every 2 weeks during the dose adjustment phase and monthly following establishment of a stable dose. If bilirubin is elevated, perform fractionation. Evaluate abnormal serum liver tests with repeat testing within 3 to 5 days. If the abnormalities are confirmed, monitor serum liver tests weekly until the abnormality(ies) resolve, stabilize, or return to baseline levels. Discontinue PROMACTA if ALT levels increase to $\geq 3X$ the upper limit of normal (ULN) and are:

- progressive, or
- persistent for ≥ 4 weeks, or
- accompanied by increased direct bilirubin, or
- accompanied by clinical symptoms of liver injury or evidence for hepatic decompensation.

Reinitiating treatment with PROMACTA is not recommended. If the potential benefit for reinitiating PROMACTA treatment is considered to outweigh the risk for hepatotoxicity, then cautiously reintroduce PROMACTA and measure serum liver tests weekly during the dose adjustment phase. If liver tests abnormalities persist, worsen or recur, then permanently discontinue PROMACTA.

Exercise caution when administering PROMACTA to patients with hepatic disease. Use a lower starting dose of PROMACTA in patients with moderate to severe hepatic disease and monitor closely [*see Dosage and Administration (2.1)*].

5.2 Bone Marrow Reticulin Formation and Risk for Bone Marrow Fibrosis

PROMACTA is a thrombopoietin (TPO) receptor agonist and TPO-receptor agonists increase the risk for development or progression of reticulin fiber deposition within the bone marrow.

In the extension study, seven patients had reticulin fiber deposition reported in bone marrow biopsies, including two patients who also had collagen fiber deposition. The fiber

deposition was not associated with cytopenias and did not necessitate discontinuation of PROMACTA. However, clinical studies have not excluded a risk of bone marrow fibrosis with cytopenias.

Prior to initiation of PROMACTA, examine the peripheral blood smear closely to establish a baseline level of cellular morphologic abnormalities. Following identification of a stable dose of PROMACTA, examine peripheral blood smears and CBCs monthly for new or worsening morphological abnormalities (e.g., teardrop and nucleated red blood cells, immature white blood cells) or cytopenia(s). If the patient develops new or worsening morphological abnormalities or cytopenia(s), discontinue treatment with PROMACTA and consider a bone marrow biopsy, including staining for fibrosis.

5.3 Worsened Thrombocytopenia and Hemorrhage Risk After Cessation of PROMACTA

Discontinuation of PROMACTA may result in thrombocytopenia of greater severity than was present prior to therapy with PROMACTA. This worsened thrombocytopenia may increase the patient's risk of bleeding, particularly if PROMACTA is discontinued while the patient is on anticoagulants or antiplatelet agents. In the controlled clinical studies, transient decreases in platelet counts to levels lower than baseline were observed following discontinuation of treatment in 10% and 6% of the PROMACTA and placebo groups, respectively. Serious hemorrhagic events requiring the use of supportive ITP medications occurred in 3 severely thrombocytopenic patients within one month following the discontinuation of PROMACTA; none were reported among the placebo group.

Following discontinuation of PROMACTA, obtain weekly CBCs, including platelet counts for at least 4 weeks and consider alternative treatments for worsening thrombocytopenia, according to current treatment guidelines [*see Adverse Reactions (6.1)*].

5.4 Thrombotic/Thromboembolic Complications

Thrombotic/thromboembolic complications may result from excessive increases in platelet counts. Excessive doses of PROMACTA or medication errors that result in excessive doses of PROMACTA may increase platelet counts to a level that produces thrombotic/thromboembolic complications. In the controlled clinical studies, one thrombotic/thromboembolic complication was reported within the groups that received PROMACTA and none within the placebo groups. Seven patients experienced thrombotic/thromboembolic complications in the extension study. Use caution when administering PROMACTA to patients with known risk factors for thromboembolism (e.g., Factor V Leiden, ATIII deficiency, antiphospholipid syndrome, etc). To minimize the risk for thrombotic/thromboembolic complications, do not use PROMACTA in an attempt to normalize platelet counts. Follow the dose adjustment guidelines to achieve and maintain a platelet count of $\geq 50 \times 10^9/L$ [*see Dosage and Administration (2.2)*].

5.5 Malignancies and Progression of Malignancies

PROMACTA stimulation of the TPO receptor on the surface of hematopoietic cells may increase the risk for hematologic malignancies. In the controlled clinical studies, patients were

treated with PROMACTA for a maximum of 6 weeks and during this period no hematologic malignancies were reported. One hematologic malignancy (non-Hodgkin's lymphoma) was reported in the extension study. PROMACTA is not indicated for the treatment of thrombocytopenia due to causes of thrombocytopenia (e.g., myelodysplasia or chemotherapy) other than chronic ITP.

5.6 Laboratory Monitoring

Complete Blood Counts (CBCs): Monitor CBCs, including platelet counts and peripheral blood smears, prior to initiation, throughout, and following discontinuation of therapy with PROMACTA. Prior to the initiation of PROMACTA, examine the peripheral blood differential to establish the extent of red and white blood cell abnormalities. Obtain CBCs, including platelet counts and peripheral blood smears, weekly during the dose adjustment phase of therapy with PROMACTA and then monthly following establishment of a stable dose of PROMACTA. Obtain CBCs, including platelet counts, weekly for at least 4 weeks following discontinuation of PROMACTA [*see Dosage and Administration (2) and Warnings and Precautions (5.2, 5.3)*].

Liver Tests: Monitor serum liver tests (ALT, AST, and bilirubin) prior to initiation of PROMACTA, every 2 weeks during the dose adjustment phase and monthly following establishment of a stable dose. If bilirubin is elevated, perform fractionation. If abnormal levels are detected, repeat the tests within 3 to 5 days. If the abnormalities are confirmed, monitor serum liver tests weekly until the abnormality(ies) resolve, stabilize, or return to baseline levels. Discontinue PROMACTA for the development of important liver test abnormalities [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

5.7 Cataracts

In the controlled clinical studies, cataracts developed or worsened in five (5%) patients who received 50 mg PROMACTA daily and two (3%) placebo-group patients. In the extension study, cataracts developed or worsened in 4% of patients who underwent ocular examination prior to therapy with PROMACTA. Cataracts were observed in toxicology studies of eltrombopag in rodents [*see Nonclinical Toxicology (13.2)*]. Perform a baseline ocular examination prior to administration of PROMACTA and, during therapy with PROMACTA, regularly monitor patients for signs and symptoms of cataracts.

5.8 PROMACTA Distribution Program

PROMACTA is available only through a restricted distribution program called PROMACTA CARES. Under PROMACTA CARES, only prescribers, pharmacies, and patients registered with the program are able to prescribe, dispense, and receive PROMACTA. This program provides educational materials and a mechanism for the proper use of PROMACTA. To enroll in PROMACTA CARES, call 1-877-9-PROMACTA. Prescribers and patients are required to understand the risks of therapy with PROMACTA. Prescribers are required to understand the information in the prescribing information and be able to:

- Educate patients on the benefits and risks of treatment with PROMACTA, ensure that the patient receives the Medication Guide, instruct them to read it, and encourage them to ask

questions when considering PROMACTA. Patients may be educated by the enrolled prescriber or a healthcare provider under that prescriber's direction.

- Review the PROMACTA CARES Prescriber Enrollment Forms, sign the form, and return the form according to PROMACTA CARES Program instructions.
- As part of the initial prescription process for PROMACTA, obtain the patient's signature on the Patient Enrollment and Consent form, sign it, place the original signed form in the patient's medical record, send a copy to PROMACTA CARES, and give a copy to the patient.
- Report any serious adverse events associated with the use of PROMACTA to PROMACTA CARES Call Center at 1-877-9-PROMACTA or to the FDA's MedWatch Program at 1-800-FDA-1088.
- Report serious adverse events observed in patients receiving PROMACTA, including events actively solicited at 6-month intervals.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

In clinical studies, hemorrhage was the most common serious adverse reaction and most hemorrhagic reactions followed discontinuation of PROMACTA. Other serious adverse reactions included liver test abnormalities and thrombotic/thromboembolic complications [*see Warnings and Precautions (5.1, 5.2)*].

The data described below reflect PROMACTA exposure to 313 patients with chronic ITP aged 18 to 85, of whom 65% were female. PROMACTA was studied in 2 randomized, placebo-controlled studies in which patients received the drug for no more than 6 weeks. PROMACTA was also studied in an open-label, single-arm study in which patients received the drug over an extended period of time. Overall, PROMACTA was administered to 81 patients for at least 6 months and 39 patients for at least 1 year.

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Table 2 presents the most common adverse drug reactions (experienced by more than 1 patient receiving PROMACTA) from the placebo-controlled studies, with a higher incidence in PROMACTA versus placebo.

Table 2. Adverse Reactions Identified in Two Placebo-Controlled Studies

Preferred Term	PROMACTA 50mg n = 106 (%)	Placebo n = 67 (%)
Nausea	6	4
Vomiting	4	3
Menorrhagia	4	1
Myalgia	3	1
Paresthesia	3	1
Cataract	3	1
Dyspepsia	2	0
Ecchymosis	2	1
Thrombocytopenia	2	0
Increased ALT	2	0
Increased AST	2	0
Conjunctival hemorrhage	2	1

Among 207 patients with chronic ITP who received PROMACTA in the single-arm extended study, the adverse reactions occurred in a pattern similar to those reported in the placebo-controlled studies.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Cytochrome P450

In vitro studies demonstrate that CYP1A2 and CYP2C8 are involved in the oxidative metabolism of eltrombopag. The significance of coadministration of PROMACTA with 1) moderate or strong inhibitors of CYP 1A2 (e.g., ciprofloxacin, fluvoxamine) and CYP 2C8 (e.g., gemfibrozil, trimethoprim); 2) inducers of CYP 1A2 (e.g., tobacco, omeprazole) and CYP 2C8 (e.g., rifampin); or 3) other substrates of these CYP enzymes on the systemic exposure of PROMACTA has not been established in clinical studies. Monitor patients for signs and symptoms of excessive eltrombopag exposure when PROMACTA is administered concomitantly with these moderate or strong inhibitors of CYP1A2 or CYP2C8.

7.2 Transporters

In vitro studies demonstrate that eltrombopag is an inhibitor of the organic anion transporting polypeptide OATP1B1 and can increase the systemic exposure of other drugs that are substrates of this transporter (e.g., benzylpenicillin, atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin, methotrexate, nateglinide, repaglinide, rifampin). In a clinical study of healthy adult subjects, administration of a single dose of rosuvastatin following repeated daily PROMACTA dosing increased plasma rosuvastatin AUC_{0-∞} by 55% and C_{max} by 103% [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

Use caution when concomitantly administering PROMACTA and drugs that are substrates of OATP1B1. Monitor patients closely for signs and symptoms of excessive exposure to the drugs that are substrates of OATP1B1 and consider reduction of the dose of these drugs. In clinical trials with eltrombopag, a dose reduction of rosuvastatin by 50% was recommended for coadministration with eltrombopag.

7.3 UDP-glucuronosyltransferases (UGTs)

In vitro studies demonstrate that eltrombopag is an inhibitor of UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7, and UGT2B15, enzymes involved in the metabolism of multiple drugs, such as acetaminophen, narcotics, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The significance of this inhibition on the potential for increased systemic exposure of drugs that are substrates of these UGTs following coadministration with PROMACTA has not been evaluated in clinical studies. Monitor patients closely for signs or symptoms of excessive exposure to these drugs when concomitantly administered with PROMACTA.

In vitro studies demonstrate that UGT1A1 and UGT1A3 are responsible for the glucuronidation of PROMACTA. The significance of coadministration of PROMACTA with moderate or strong inhibitors or inducers on the systemic exposure of PROMACTA has not been evaluated in clinical studies. Monitor patients closely for signs or symptoms of excessive exposure to PROMACTA when concomitantly administered with these moderate or strong inhibitors of UGT1A1 or UGT1A3.

7.4 Polyvalent Cations (Chelation)

Eltrombopag chelates polyvalent cations (such as iron, calcium, aluminum, magnesium, selenium, and zinc) in foods, mineral supplements, and antacids. In a clinical study, administration of PROMACTA with a polyvalent cation-containing antacid (1,524 mg aluminum hydroxide, 1,425 mg magnesium carbonate, and sodium alginate) decreased plasma eltrombopag systemic exposure by approximately 70% [see *Clinical Pharmacology (12.3)*]. PROMACTA must not be taken within 4 hours of any medications or products containing polyvalent cations such as antacids, dairy products, and mineral supplements to avoid significant reduction in PROMACTA absorption due to chelation [see *Dosage and Administration (2)*].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C

There are no adequate and well-controlled studies of eltrombopag use in pregnancy. In animal reproduction and developmental toxicity studies, there was evidence of embryoletality and reduced fetal weights at maternally toxic doses. PROMACTA should be used in pregnancy only if the potential benefit to the mother justifies the potential risk to the fetus.

Pregnancy Registry: A pregnancy registry has been established to collect information about the effects of PROMACTA during pregnancy. Physicians are encouraged to register pregnant patients, or pregnant women may enroll themselves in the PROMACTA pregnancy registry by calling 1-888-825-5249.

In an early embryonic development study, female rats received eltrombopag at doses of 0.8, 2, and 7 times the human clinical exposure (based on AUC). Increased pre- and post-implantation loss and reduced fetal weight were observed at the highest dose which also caused maternal toxicity.

In an embryofetal development study, pregnant rats received eltrombopag at doses of 0.8, 2, and 7 times the human clinical exposure (based on AUC). Decreased fetal weights and a slight increase in the presence of cervical ribs were observed at the highest dose which also caused maternal toxicity. However, no evidence of major structural malformations was observed.

In an embryofetal development study in pregnant rabbits treated with oral eltrombopag doses of 0.1, 0.3, and 0.6 times the human clinical exposure (based on AUC) no evidence of fetotoxicity, embryoletality, or teratogenicity was observed.

In a pre- and post-natal developmental toxicity study in pregnant rats (F0), no adverse effects on maternal reproductive function or on the development of the offspring (F1) were observed at doses up to 2 times the human clinical exposure (based on AUC). Eltrombopag was detected in the plasma of offspring (F1). The plasma concentrations in pups increased with dose (0.8 and 2 times the human clinical exposure based on AUC) following administration of drug to the F0 dams.

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether eltrombopag is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from PROMACTA, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue PROMACTA taking into account the importance of PROMACTA to the mother and the known benefits of nursing.

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of PROMACTA in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Of the 106 patients in 2 randomized clinical studies of PROMACTA 50-mg dose, 22% were 65 years of age and older, and 9% were 75 years of age and older. No overall differences in safety or efficacy have been observed between older and younger patients in the placebo-controlled studies, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out. In general, dose adjustment for an elderly patient should be cautious, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

8.6 Hepatic Impairment

The disposition of PROMACTA was compared in patients with hepatic impairment to subjects with normal hepatic function. Apparent clearance of PROMACTA was reduced by approximately 50% in patients with moderate and severe (as indicated by the Child-Pugh method) hepatic impairment. In this clinical study that did not evaluate protein binding effects, the half-life of PROMACTA was prolonged 2-fold in patients with moderate and severe hepatic impairment.

For patients with moderate and severe hepatic impairment, initiate PROMACTA at a reduced dose of 25 mg once daily [*see Dosage and Administration (2.1) and Warnings and Precautions (5.1)*].

8.7 Renal Impairment

The safety and efficacy of PROMACTA in patients with varying degrees of renal function have not been established. Closely monitor patients with impaired renal function when administering PROMACTA.

10 OVERDOSAGE

In the event of overdose, platelet counts may increase excessively and result in thrombotic/thromboembolic complications. In case of an overdose, consider oral administration of a metal cation-containing preparation, such as calcium, aluminum, or magnesium preparations to chelate eltrombopag and thus limit absorption. Closely monitor platelet counts. Reinitiate treatment with PROMACTA in accordance with dosing and administration recommendations [*see Dosage and Administration (2.2)*].

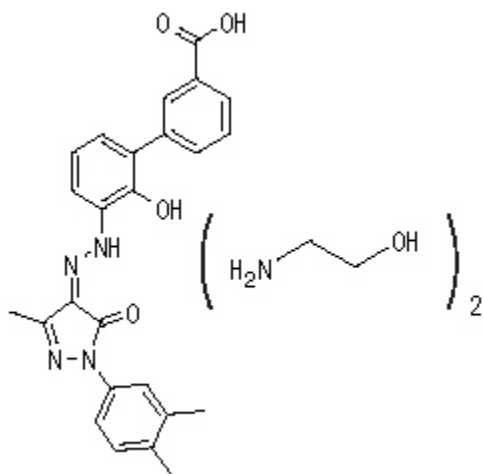
In one report, a subject ingested 5,000 mg of PROMACTA and was treated with gastric lavage, oral lactulose, intravenous fluids, omeprazole, atropine, furosemide, calcium, dexamethasone, and plasmapheresis. The patient's platelet count increased to a maximum of $929 \times 10^9/L$ at 13 days following the ingestion. The patient also experienced rash, bradycardia, ALT/AST elevations, and fatigue. The abnormal platelet count and liver test abnormalities persisted for 3 weeks. After 2 months follow-up, all events had resolved without sequelae.

Hemodialysis is not expected to enhance the elimination of PROMACTA because eltrombopag is not significantly renally excreted and is highly bound to plasma proteins.

11 DESCRIPTION

PROMACTA (eltrombopag) Tablets contain eltrombopag olamine, a small molecule thrombopoietin (TPO) receptor agonist for oral administration. Eltrombopag interacts with the transmembrane domain of the TPO receptor (also known as cMpl) leading to increased platelet production. Each tablet contains eltrombopag olamine in the amount equivalent to 25 mg or 50 mg of eltrombopag free acid.

Eltrombopag olamine is a biphenyl hydrazone. The chemical name for eltrombopag olamine is 3'-{(2Z)-2-[1-(3,4-dimethylphenyl)-3-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-4H-pyrazol-4-ylidene]hydrazino}-2'-hydroxy-3-biphenylcarboxylic acid - 2-aminoethanol (1:2). It has the molecular formula $C_{25}H_{22}N_4O_4 \bullet 2(C_2H_7NO)$. The molecular weight is 564.65 for eltrombopag olamine and 442.5 for eltrombopag free acid. Eltrombopag olamine has the following structural formula:



Eltrombopag olamine is practically insoluble in aqueous buffer across a pH range of 1 to 7.4, and is sparingly soluble in water.

The inactive ingredients of PROMACTA are: **Tablet Core:** magnesium stearate, mannitol, microcrystalline cellulose, povidone, and sodium starch glycolate. **Coating:** hypromellose, polyethylene glycol 400, titanium dioxide, and FD&C Yellow No. 6 aluminum lake (25 mg tablet), FD&C Blue No. 2 aluminum lake (50 mg tablet), or Iron Oxide Red and Iron Oxide Black (75 mg tablet).

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Eltrombopag is an orally bioavailable, small-molecule TPO-receptor agonist that interacts with the transmembrane domain of the human TPO-receptor and initiates signaling cascades that induce proliferation and differentiation of megakaryocytes from bone marrow progenitor cells.

12.2 Pharmacodynamics

ECG Effects: There is no indication of a QT/QTc prolonging effect of PROMACTA in doses up to 150 mg daily for 5 days. The effects of PROMACTA at doses up to 150 mg daily for 5 days (supratherapeutic doses) on the QT/QTc interval was evaluated in a double-blind, randomized, placebo- and positive-controlled (moxifloxacin 400 mg, single oral dose) crossover trial in healthy adult subjects. Assay sensitivity was confirmed by significant QTc prolongation by moxifloxacin.

12.3 Pharmacokinetics

A population pharmacokinetic model analysis suggests that the pharmacokinetic profile for eltrombopag following oral administration is best described by a 2-compartment model. Based on this model, the estimated exposures of eltrombopag after administration to patients with ITP are shown in Table 3.

Table 3. Geometric Mean (95% Confidence Intervals) of Steady-State Plasma Eltrombopag Pharmacokinetic Parameters in Adults With Idiopathic Thrombocytopenic Purpura

Regimen of PROMACTA	AUC_(0-τ) (mcg.hr/mL)
50 mg once daily (N = 34)	91.9 (73.6, 115)
75 mg once daily (N = 26)	146 (122, 176)

Absorption: Eltrombopag is absorbed with a peak concentration occurring 2 to 6 hours after oral administration. Based on urinary excretion and biotransformation products eliminated in feces, the oral absorption of drug-related material following administration of a single 75 mg solution dose was estimated to be at least 52%.

In a clinical study, administration of a single 75 mg-dose of PROMACTA with a polyvalent cation-containing antacid (1,524 mg aluminum hydroxide, 1,425 mg magnesium carbonate, and sodium alginate) decreased plasma eltrombopag AUC_{0-∞} and C_{max} by 70%. The contribution of sodium alginate to this interaction is not known [see *Drug Interactions (7.4)*].

An open-label, randomized, crossover study was conducted to assess the effect of food on the bioavailability of eltrombopag. A standard high-fat breakfast significantly decreased plasma eltrombopag AUC_{0-∞} by approximately 59% and C_{max} by 65% and delayed t_{max} by 1 hour. The calcium content of this meal may have also contributed to this decrease in exposure.

Distribution: The concentration of eltrombopag in blood cells is approximately 50 to 79% of plasma concentrations based on a radiolabel study. In vitro studies suggest that eltrombopag is highly bound to human plasma proteins (>99%). Eltrombopag is not a substrate for p-glycoprotein (Pgp) or OATP1B1.

Metabolism: Absorbed eltrombopag is extensively metabolized, predominantly through pathways including cleavage, oxidation, and conjugation with glucuronic acid, glutathione, or cysteine. In a human radiolabel study, eltrombopag accounted for approximately 64% of plasma radiocarbon AUC_{0-∞}. Metabolites due to glucuronidation and oxidation were also detected. In vitro studies suggest that CYP 1A2 and 2C8 are responsible for the oxidative metabolism of eltrombopag. UGT1A1 and UGT1A3 are responsible for the glucuronidation of eltrombopag.

Elimination: The predominant route of eltrombopag excretion is via feces (59%), and 31% of the dose is found in the urine. Unchanged eltrombopag in feces accounts for approximately 20% of the dose; unchanged eltrombopag is not detectable in urine. The plasma elimination half-life of eltrombopag is approximately 21 to 32 hours in healthy subjects and 26 to 35 hours in ITP patients.

Race: Based on both non-compartment analysis and population pharmacokinetic analysis, plasma eltrombopag exposure was approximately 70% higher in some Asian subjects of Japanese, Chinese, Taiwanese, and Korean ancestry (i.e., East Asian) with ITP as compared to non-Asian subjects who were predominantly Caucasian [see *Dosage and Administration (2.1)*].

In addition, the pharmacodynamic (PD) response to eltrombopag was qualitatively similar in the Asian subjects, but the absolute PD response was somewhat greater.

An approximately 40% higher systemic eltrombopag exposure in healthy African-American subjects was noted in at least one clinical pharmacology study. The effect of African-American ethnicity on exposure and related safety and efficacy of eltrombopag has not been established.

Gender: Results from a population pharmacokinetic model suggest that males have a 27% greater apparent eltrombopag clearance than females, after adjustment for the body weight difference.

Hepatic Impairment: Plasma eltrombopag pharmacokinetics in subjects with mild, moderate, and severe hepatic impairment compared to healthy subjects was investigated following administration of a single 50-mg dose of eltrombopag. The degree of hepatic impairment was based on Child-Pugh score. Plasma eltrombopag $AUC_{0-\infty}$ was 41% higher in subjects with mild hepatic impairment, and 80% to 93% higher in subjects with moderate to severe hepatic impairment compared with healthy subjects. A corresponding reduction in apparent clearance was also reported. The impact of hepatic impairment was highly variable between subjects. Unbound eltrombopag (active) concentrations for this highly protein bound drug was not measured [*see Dosage and Administration (2.1) and Use in Specific Populations (8.6)*].

Renal Impairment: The pharmacokinetics of eltrombopag have not been established in patients with renal impairment [*see Use in Specific Populations (8.7)*].

Drug Interactions: Cytochrome P450: In vitro studies report that eltrombopag is an inhibitor of CYP2C8 and CYP2C9 as measured using paclitaxel and diclofenac as the probe substrates. A clinical study where PROMACTA 75 mg once daily was administered for 7 days to 24 healthy male subjects did not show inhibition or induction of the metabolism of a combination of probe substrates for CYP 1A2 (caffeine), CYP2C19 (omeprazole), CYP2C9 (flurbiprofen), or CYP3A4 (midazolam) in humans. Probe substrates for CYP2C8 were not evaluated in this study.

In vitro studies suggest that CYP 1A2 and 2C8 are responsible for oxidative metabolism of eltrombopag. Clinical studies evaluating the effect of strong inducers or inhibitors of these CYP enzymes responsible for the metabolism of eltrombopag have not been conducted.

Transporters: In vitro studies demonstrated that eltrombopag is an inhibitor of the OATP1B1. Administration of 75 mg of PROMACTA once daily for 5 days with a single 10 mg-dose of the OATP1B1 substrate, rosuvastatin, to 39 healthy adult subjects increased plasma rosuvastatin $AUC_{0-\infty}$ by 55% and C_{max} by 103% [*see Drug Interactions (7.2)*].

UDP-glucuronosyltransferases (UGTs): See *Drug Interactions (7.3)*.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Eltrombopag does not stimulate platelet production in rats, mice, or dogs because of unique TPO receptor specificity. Data from these animals do not fully model effects in humans.

Eltrombopag was not carcinogenic in mice at doses up to 75 mg/kg/day or in rats at doses up to 40 mg/kg/day (exposures up to 4 and 5 times the human clinical exposure based on AUC, respectively).

Eltrombopag was not mutagenic or clastogenic in a bacterial mutation assay or in 2 in vivo assays in rats (micronucleus and unscheduled DNA synthesis, 11 times the human clinical exposure based on C_{max}). In the in vitro mouse lymphoma assay, eltrombopag was marginally positive (<3-fold increase in mutation frequency).

Eltrombopag did not affect female fertility in rats at doses up to 20 mg/kg/day (2 times the human clinical exposure based on AUC). Eltrombopag did not affect male fertility in rats at doses up to 40 mg/kg/day, the highest dose tested (5 times the human clinical exposure based on AUC).

13.2 Animal Pharmacology/Toxicology

Eltrombopag is phototoxic and photoclastogenic in vitro. In vitro photoclastogenic effects were observed only at cytotoxic drug concentrations (≥ 15 mcg/mL) and at UV light exposure intensity (30 MED, minimal erythematous dose). No evidence of in vitro photoclastogenicity was observed at higher drug concentrations (up to 58.4 mcg/mL) and UV light exposure of 15 MED. There was no evidence of in vivo cutaneous phototoxicity in mice, photo-ocular toxicity in rats or photo-ocular toxicity in mice at exposures up to 11, 6, and 7 times the human clinical exposure based on AUC, respectively.

Treatment-related cataracts were detected in rodents in a dose- and time-dependent manner. At ≥ 7 times the human clinical exposure based on AUC, cataracts were observed in mice after 6 weeks and in rats after 28 weeks of dosing. At ≥ 5 times the human clinical exposure based on AUC, cataracts were observed in mice after 13 weeks and in rats after 39 weeks of dosing. Cataracts were not observed in dogs after 52 weeks of dosing (3 times the human clinical exposure based on AUC). The clinical relevance of these findings is unknown [*see Warnings and Precautions (5.7)*].

Renal tubular toxicity was observed in studies up to 14 days in duration in mice and rats at exposures that were generally associated with morbidity and mortality. Tubular toxicity was also observed in a 2-year oral carcinogenicity study in mice at doses of 25, 75, and 150 mg/kg/day. The exposure at the lowest dose was 1.4 times the human clinical exposure based on AUC. No similar effects were observed after 13 weeks at exposures greater than those associated with renal changes in the 2-year study, suggesting that this effect is both dose- and time-dependent. Renal tubular toxicity was not observed in rats in a 2-year carcinogenicity study or in dogs after 52 weeks at exposures 5 and 3 times the human clinical exposure based on AUC, respectively.

Eltrombopag produced hepatocellular hypertrophy in mice (7 times the human clinical exposure based on AUC), rats (5 times the human clinical exposure based on AUC), rabbits (1.4 times the human clinical exposure based on AUC), and dogs (4 times the human clinical exposure based on AUC) and hepatocellular vacuolation in rats (2 times the human clinical exposure based on AUC).

13.3 Reproductive and Developmental Toxicology

Eltrombopag was administered orally to pregnant rats in an embryofetal development study at 10, 20, or 60 mg/kg/day (0.8, 2, and 7 times the human clinical exposure, respectively, based on AUC). Decreases in maternal body weight gain and food consumption occurred in the 60 mg/kg/day dose group. At this maternally toxic dose, male and female fetal weights were significantly reduced (6% to 7%) and there was a slight increase in the presence of cervical ribs, a fetal variation.

In an embryofetal development study in mated female rabbits, eltrombopag was administered orally at 30, 80, or 150 mg/kg/day (0.1, 0.3, and 0.6 times the human clinical exposure, respectively, based on AUC). There was no evidence of fetotoxicity, embryoletality, or teratogenicity at any dose.

In a pre- and post-natal developmental toxicity study in pregnant rats (F0), no adverse effects on maternal reproductive function or on the development of the offspring (F1) were observed at doses up to 2 times the human clinical exposure (based on AUC). Eltrombopag was detected in the plasma of offspring (F1). The plasma concentrations in pups increased with dose (0.8 and 2 times the human clinical exposure based on AUC) following administration of drug to the F0 dams.

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy and safety of PROMACTA in adult patients with chronic ITP were evaluated in 2 randomized double-blind, placebo-controlled studies and in an open-label extension study.

14.1 Studies 1 and 2

In studies 1 and 2, patients who had completed at least one prior ITP therapy and who had a platelet count $<30 \times 10^9/L$ were randomized to either daily placebo or PROMACTA administered over a maximum treatment period of 6 weeks, followed by 6 weeks off therapy. During the studies, PROMACTA or placebo were discontinued if the platelet count exceeded $200 \times 10^9/L$. The primary efficacy endpoint was response rate, defined as a shift from a baseline platelet count of $<30 \times 10^9/L$ to $\geq 50 \times 10^9/L$ at any time during the treatment period.

The median age of the patients was 50 years and 60% were female. Approximately 70% of the patients had received at least 2 prior ITP therapies (predominantly corticosteroids, immunoglobulins, rituximab, cytotoxic therapies, danazol, and azathioprine) and 40% of the patients had undergone splenectomy. The median baseline platelet counts (approximately $18 \times 10^9/L$) were similar among all treatment groups.

Study 1 randomized 114 patients (2:1) to PROMACTA 50 mg or placebo. Study 2 randomized 117 patients (1:1:1:1) among placebo or one of three dose regimens of PROMACTA, 30 mg, 50 mg, or 75 mg each administered daily.

Table 4 shows the outcomes for the placebo groups and the groups of patients who received the 50 mg daily regimen of PROMACTA.

Table 4. Studies 1 and 2 Platelet Count Response ($\geq 50 \times 10^9/L$) Rates

Study	PROMACTA 50 mg Daily	Placebo
1	43/73 (59%) ^a	6/37 (16%)
2	19/27 (70%) ^a	3/27 (11%)

^a p <0.001 for PROMACTA versus placebo.

The platelet count response to PROMACTA was similar among patients who had or had not undergone splenectomy. In general, increases in platelet counts were detected 1 week following initiation of PROMACTA and the maximum response observed after 2 weeks of therapy. Within the placebo and 50 mg-dose group of PROMACTA, the study drug was discontinued due to an increase in platelet counts to $>200 \times 10^9/L$ in 3% and 27% of the patients, respectively. The median duration of treatment with the 50 mg-dose of PROMACTA in Study 1 was 42 days and Study 2 was 43 days.

Of seven patients (three in the placebo group and four in the group that received PROMACTA) who underwent hemostatic challenges, additional ITP medications were required in all placebo group patients and none of the patients treated with PROMACTA. Surgical procedures accounted for most of the hemostatic challenges. Hemorrhage requiring transfusion occurred in one placebo group patient and no patients treated with PROMACTA.

14.2 Extension Study

Patients who completed any prior clinical study with PROMACTA were enrolled in an open-label, single-arm study in which attempts were made to decrease the dose or eliminate the need for any concomitant ITP medications. PROMACTA was administered to 109 patients; 74 completed 3 months of treatment, 53 completed 6 months and three patients completed 1 year of therapy. The median baseline platelet count was $18 \times 10^9/L$ prior to administration of PROMACTA. Median platelet counts at 3, 6, and 9 months on study were $74 \times 10^9/L$, $67 \times 10^9/L$, and $95 \times 10^9/L$, respectively. The median daily dose of PROMACTA following 6 months of therapy was 50 mg (n = 53); the median daily dose was also 50 mg among patients with no change in the dose regimen of PROMACTA over 2 months or more of therapy (n = 45).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

The 25 mg tablets are round, biconvex, orange, film-coated tablets debossed with GS NX3 and 25 on one side and are available in bottles of 30: NDC 0007-4640-13.

The 50 mg tablets are round, biconvex, blue, film-coated tablets debossed with GS UFU and 50 on one side and are available in bottles of 30: NDC 0007-4641-13.

The 75 mg tablets are round, biconvex, pink, film-coated tablets debossed with GS FFS and 75 on one side and are available in bottles of 30: NDC 0007-4642-13.

Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15° to 30°C (59° to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-Approved Medication Guide.

17.1 Information for Patients

Prior to treatment, patients should fully understand the risks and benefits of PROMACTA. Inform patients that the risks associated with long-term administration of PROMACTA are unknown and that they must enroll in PROMACTA CARES, which provides for the proper use of PROMACTA in ITP patients.

Inform patients of the following risks and considerations for PROMACTA:

- Therapy with PROMACTA is administered to achieve and maintain a platelet count $\geq 50 \times 10^9/L$ as necessary to reduce the risk for bleeding; PROMACTA is not used to normalize platelet counts.
- Therapy with PROMACTA may be associated with hepatobiliary laboratory abnormalities. Monitor serum liver tests (ALT, AST, and bilirubin) prior to initiation of PROMACTA, every 2 weeks during the dose adjustment phase and monthly following establishment of a stable dose. If bilirubin is elevated, perform fractionation.
- Inform patients that they should report any of the following signs and symptoms of liver problems to their healthcare provider right away.
 - yellowing of the skin or the whites of the eyes (jaundice),
 - unusual darkening of the urine,
 - unusual tiredness,
 - right upper stomach area pain.
- Following discontinuation of PROMACTA, thrombocytopenia and risk of bleeding may develop that is worse than that experienced prior to therapy with PROMACTA, particularly if PROMACTA is discontinued while the patient is on anticoagulants or antiplatelet agents.
- Therapy with PROMACTA increases the risk of reticulin fiber formation within the bone marrow, and further fiber formation may progress to marrow fibrosis. Detection of peripheral blood cell abnormalities may necessitate a bone marrow examination.
- Too much PROMACTA may result in excessive platelet counts and a risk for thrombotic/thromboembolic complications.
- PROMACTA stimulates certain bone marrow cells to make platelets and may increase the risk for progression of underlying MDS or hematological malignancies.

- Platelet counts and CBCs, including peripheral blood smears, must be performed weekly until a stable dose of PROMACTA has been achieved; thereafter, platelet counts and CBCs, including peripheral blood smears, must be performed monthly while taking PROMACTA.
- Patients must be closely monitored with weekly platelet counts and CBCs for at least 4 weeks following discontinuation of PROMACTA.
- Even during therapy with PROMACTA, patients should continue to avoid situations or medications that may increase the risk for bleeding.
- Patients must be advised to keep at least a 4-hour interval between PROMACTA and foods, mineral supplements, and antacids which contain polyvalent cations such as iron, calcium, aluminum, magnesium, selenium, and zinc.

PROMACTA is a registered trademark of GlaxoSmithKline.



GlaxoSmithKline
Research Triangle Park, NC 27709

©2009, GlaxoSmithKline. All rights reserved.

添付文書の重要点 (ハイライト)

これらの重要点 (ハイライト) には、PROMACTA の安全かつ有効な使用に必要なすべての情報は盛り込まれていない。PROMACTA に関する添付文書 (全文) を参照すること。

PROMACTA® (エルトロンボパグ) 錠

経口剤

初回米国承認：2008 年

警告：肝毒性のリスク

警告欄全体は添付文書 (全文) を参照すること

PROMACTA は肝毒性をきたすおそれがある。

- PROMACTA 投与開始前、および用量調整期は 2 週間ごと、用量確定後は 1 ヶ月ごとに、血清アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) およびビリルビン値を測定すること。ビリルビン値が上昇している場合はビリルビン分画検査も実施すること。
- 血清肝機能検査値異常が認められた場合は、3～5 日以内に再検査を実施すること。再検査でも異常が確認された場合は、値が正常化または安定化するまで、あるいは投与開始前値に戻るまで血清肝機能検査を毎週実施すること。
- ALT が正常値上限の 3 倍以上に上昇し、かつ以下のいずれかに該当する場合は PROMACTA の投与を中止すること。
 - 進行性である
 - 4 週間以上持続
 - 直接ビリルビン値の上昇を伴う
 - 肝障害の臨床症状または肝代償不全の徴候を伴う

効能・効果

トロンボポエチン受容体作動薬である PROMACTA は、コルチコステロイド、免疫グロブリンまたは脾臓摘出術に対する反応が不十分な慢性免疫性 (特発性) 血小板減少性紫斑病 (ITP) の治療に用いる。

PROMACTA は、血小板減少の程度および臨床状態からみて出血のリスクが高い ITP 患者に限って用いること。血小板数を正常化する目的で PROMACTA を使用しないこと。(1 項)

用法・用量

- ほとんどの患者では PROMACTA 50mg の 1 日 1 回投与で治療を開始する。東アジア系の患者または中等度から重度の肝機能障害を有する患者では、25mg の 1 日 1 回投与を開始用量とする。(2 項)
- 空腹時 (食事の 1 時間前または食事の 2 時間後) に服用する。(2 項)
- PROMACTA の服用は、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、亜鉛など) を含有する他の薬剤、食品またはサプリメントの摂取と 4 時間以上間隔をあけること。(2 項、7.4 項)
- 出血のリスクを抑えるため、血小板数が $50 \times 10^9/L$ 以上になり、その状態が維持されるよう 1 日投与量を調整すること。(2 項)
- 1 日投与量は 75mg を超えてはならない。(2 項)
- 最大量で 4 週間投与しても血小板数が上昇しない場合には PROMACTA の投与を中止すること。肝機能検査で重大な異常が認められた場合または血小板数が極度に上昇した場合も投与を中止すること。(2 項)

剤型および含量

25mg 錠、50mg 錠および 75mg 錠。経口投与用の 1 錠中にエルトロンボパグ遊離酸としてそれぞれ 25mg、50mg および 75mg のエルトロンボパグオラミンを含有する。(3 項)

禁忌

該当なし (4 項)

警告および使用上の注意

- PROMACTA は肝毒性をきたすおそれがある。血清アミノトランスフェラーゼ値上昇およびビリルビン値上昇が報告された。投与開始前および投与中は定期的に肝機能検査を実施すること。(5.1 項)
- 肝機能障害を有する患者には慎重に投与すること。(5.1 項、8.6 項)
- PROMACTA はトロンボポエチン受容体作動薬であり、骨髄中レチクリン線維沈着の発現や進行のリスクを高めるおそれがある。骨髄線維症の徴候に対して末梢血を観察すること。(5.2 項)
- 投与中止により治療開始前よりも血小板減少症が悪化することがある。投与を中止した場合、少なくとも 4 週間は血小板数を含む全血球計算を毎週実施すること。(5.3 項)
- PROMACTA の用量が過度になると血小板数が増加し血栓性/血栓塞栓性合併症をきたすおそれがある。(5.4 項)
- PROMACTA により血液がんのリスクが高まることもあり、骨髄異形成症候群の患者では特にそのおそれがある。(5.5 項)
- 血小板数および末梢血塗抹標本検査を含む全血球計算を PROMACTA 治療の用量調整期には毎週、用量確定後は毎月実施すること。(5.6 項)
- 肝毒性をはじめとするリスクがあるため、PROMACTA は限定配布プログラムを通じなければ入手できない。限定配布プログラム「PROMACTA CARES」への登録は、1-877-9-PROMACTA に連絡すること。(5.8 項)

副作用

高頻度に認められた (PROMACTA 投与例数で認められ、かつプラセボ群に比較し PROMACTA 群で発現率が高かった) 副作用は、悪心、嘔吐、月経過多、筋肉痛、錯感覚、白内障、消化不良、斑状出血、血小板減少症、ALT/AST 増加、結膜出血であった。(6.1 項)

副作用の疑いがある場合には、GlaxoSmithKline (1-888-825-5249) または FDA (1-800-FDA-1088 もしくは www.fda.gov/medwatch) まで連絡されたい。

薬物相互作用

- エルトロンボパグは OATP1B1 トランスポーターを阻害するので、OATP1B1 の基質となる薬剤 (ロスバスタチンなど) の曝露量増加を示唆する徴候・症状がないか患者を注意深く観察し、必要に応じてこれらの薬剤の減量を考慮すること。(7.2 項)
- 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、亜鉛など) はエルトロンボパグの吸収を有意に減少させるので、PROMACTA は制酸剤、乳製品、ミネラルサプリメントなど多価陽イオンを含有する薬剤等の摂取と 4 時間以内に併用しないこと。(7.3 項)

特別な患者集団への投与

- 妊娠：胎児に障害をきたすおそれがある。妊婦は 1-888-825-5249 に連絡し、PROMACTA 妊娠症例登録に登録すること。(8.1 項)
- 授乳婦：母親に対する PROMACTA の重要性を考慮し、PROMACTA による治療を中止するか授乳を中止するかを判断すること。(8.3 項)

患者に伝えるべき情報 (Patient counselling Information) および FDA 承認済みの患者向添付文書 (Medication Guide) については 17 項を参照のこと。

改訂日：2009 年 10 月
PRM:2PI

添付文書（全文）：目次*

警告：肝毒性のリスク

1 効能・効果

2 用法・用量

2.1 初期用法・用量

2.2 患者の観察および用量の調整

2.3 投与中止

3 剤型および含量

4 禁忌

5 警告および使用上の注意

5.1 肝毒性のリスク

5.2 骨髄中レチクリン産生および骨髄線維症のリスク

5.3 PROMACTA投与中止後の血小板減少症悪化および出血のリスク

5.4 血栓性／血栓塞栓性合併症

5.5 悪性腫瘍および悪性腫瘍の進行

5.6 臨床検査による患者の観察

5.7 白内障

5.8 PROMACTA配布プログラム

6 副作用

6.1 臨床試験成績

7 薬物相互作用

7.1 チトクロムP450

7.2 トランスポーター

7.3 UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）

7.4 多価陽イオン（キレート化）

8 特別な患者集団への投与

8.1 妊娠

8.3 授乳婦

8.4 小児への投与

8.5 高齢者への投与

8.6 肝機能障害

8.7 腎機能障害

10 過量投与

11 性状

12 臨床薬理

12.1 作用機序

12.2 薬力学

12.3 薬物動態

13 非臨床毒性試験

13.1 がん原性、変異原性、生殖能障害（受胎能への影響）

13.2 動物での薬理／毒性試験

13.3 生殖発生毒性試験

14 臨床試験

14.1 試験1および試験2

14.2 長期継続投与試験

16 剤形・包装、貯法および取扱い上の注意

17 患者に伝えるべき情報

17.1 患者に伝える情報

*添付文書（全文）の項目または亜項目のうち、省略された項目または亜項目は記載していない。

添付文書（全文）

警告：肝毒性のリスク

PROMACTA は肝毒性をきたすおそれがある。

- PROMACTA 治療開始前、および用量調整期は 2 週間ごと、用量確定後は 1 ヶ月ごとに、血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）およびビリルビン値を測定すること。ビリルビン値が上昇している場合はビリルビン分画検査も実施すること。
- 血清肝機能検査値異常が認められた場合には、3～5 日以内に再検査を実施すること。再検査でも異常が確認された場合は、値が正常化または安定化するまで、あるいは投与開始前値に戻るまで血清肝機能検査を毎週実施すること。
- ALT が正常値上限の 3 倍以上に上昇し、かつ以下のいずれかに該当する場合は PROMACTA の投与を中止すること。
 - 進行性である
 - 4 週間以上持続
 - 直接ビリルビン値の上昇を伴う
 - 肝障害の臨床症状または肝代償不全の徴候を伴う

肝毒性をはじめとするリスクがあるため [「警告および使用上の注意」 (5.1～5.6 項) 参照]、PROMACTA は「PROMACTA CARES」という限定配布プログラムを通じなければ入手できない。PROMACTA CARES では、同プログラムに登録した処方医、薬局および患者に限って PROMACTA を処方、調剤、服用できるようになっている。PROMACTA CARES への登録を希望する場合は、1-877-9-PROMACTA に連絡すること [「警告および使用上の注意」 (5.8 項) 参照]。

1 効能・効果

PROMACTA は、コルチコステロイド、免疫グロブリンまたは脾臓摘出術に対する反応が不十分な慢性免疫性（特発性）血小板減少性紫斑病（ITP）の治療に用いる。PROMACTA は、血小板減少の程度および臨床状態からみて出血のリスクが高い ITP 患者に限って用いること。血小板数を正常化する目的で PROMACTA を用いてはならない。

2 用法・用量

PROMACTA CARES に登録されている処方医のみが PROMACTA を処方できる [「警告および使用上の注意」 (5.8 項) 参照]。

PROMACTA による治療開始前および治療期間を通じて、肝機能検査（ALT、AST およびビリルビン値）ならびに血小板数および末梢血塗抹標本を含む全血球計算を検査すること。ビリルビン値が上昇している場合はビリルビン分画検査も実施すること。投与を中止した場合には、中止後少なくとも 4 週間は血小板数を含む全血球計算を検査すること [「警告および使用上の注意」 (5.3 項) 参照]。臨床試験では、血小板数は一般に PROMACTA の投与開始後 1～2 週間以内に上昇し、PROMACTA の投与中止後 1～2 週間以内に低下していた [「臨床試験」 (14 項) 参照]。

出血のリスクを抑えるため、血小板数が $50 \times 10^9/L$ 以上になり、その状態が維持される最小限の用量でPROMACTAを投与すること。用量は血小板数の反応に応じて調整する。血小板数を正常化する目的でPROMACTAを用いてはならない [「警告および使用上の注意」 (5.4 項) 参照]。

PROMACTAは空腹時（食事の1時間前または食事の2時間後）に服用する [「臨床薬理」 (12.3 項) 参照]。PROMACTAの服用は、他の薬剤（制酸剤など）、カルシウムに富んだ食品（乳製品、カルシウム強化ジュースなど）または多価陽イオン（鉄、カルシウム、アルミニウム、マグネシウム、セレン、亜鉛など）を含有するサプリメントの摂取と4時間以上間隔をあけること [「薬物相互作用」 (7.4 項) および「臨床薬理」 (12.3 項) 参照]。

2.1 初期用法・用量

東アジア系の患者または中等度から重度の肝機能障害を有する患者を除き、PROMACTA 50mg の1日1回投与で治療を開始する。

東アジア（中国、日本、台湾または韓国）系の患者では、初期用量を減量してPROMACTA 25mg の1日1回投与で治療を開始する [「臨床薬理」 (12.3 項) 参照]。

中等度から重度の肝機能障害を有する患者では、PROMACTA 25mg の1日1回投与で治療を開始する [「特別な患者集団への投与」 (8.6 項) 参照]。

2.2 患者の観察および用量の調整

治療開始後は出血リスク抑制の必要性に応じて、血小板数が $50 \times 10^9/L$ 以上になり、その状態が維持されるよう用量を調整すること。1日投与量は75mgを超えないこと。PROMACTAによる治療中は血液学的検査および肝機能検査を定期的実施し、表1に示すように血小板数に基づいてPROMACTAの用量を変更すること。PROMACTAによる治療中は、血小板数が安定するまでは血小板数および末梢血塗抹検査を含む全血球計算を毎週実施すること。その後は血小板数および末梢血塗抹標本を含む全血球計算を毎月実施すること。

表 1. PROMACTA の用量調整

血小板数の検査結果	用量調整または対応措置
PROMACTAを少なくとも2週間投与後に $50 \times 10^9/L$ 未満	1日投与量を25mgずつ最大75mg/日まで増量。
いずれの時点であれ $200 \times 10^9/L \sim 400 \times 10^9/L$	1日投与量を25mgずつ減量。この効果を評価するのに2週間待ち、必要に応じてさらに用量を調整。
$400 \times 10^9/L$ 超	PROMACTAの投与を中断。血小板数の測定頻度を週2回に増加。 血小板数が $150 \times 10^9/L$ 未満になった場合、1日投与量を25mg減量して投与を再開。
PROMACTAを最低用量で2週間投与後に $400 \times 10^9/L$ 超	PROMACTAの投与を完全に中止。

併用している他のITP治療薬の用法・用量は医学的な必要性に応じて適宜変更し、PROMACTAによる治療中に血小板数が過度に上昇しないようにすること。PROMACTAの投与間隔が24時間以内にならないようにすること。

2.3 投与中止

最大1日投与量の75mgで4週間投与後も臨床的に重大な出血を抑えるのに十分なレベルまで血小板数が増加しない場合には、PROMACTAの投与を中止すること。血小板数が表1に示すような過剰な反応を示した場合、または重大な肝機能検査値異常が認められた場合も、PROMACTAの投与を中止する必要がある〔「警告および使用上の注意」(5.1項)参照〕。

3 剤型および含量

25mg錠 — 円形で両凸型をした橙色のフィルムコート錠で、片面に「GS NX3」および「25」の刻印がある。1錠中にエルトロンボパグ遊離酸として25mgのエルトロンボパグオラミンを含有する経口錠である。

50mg錠 — 円形で両凸型をした青色のフィルムコート錠で、片面に「GS UFU」および「50」の刻印がある。1錠中にエルトロンボパグ遊離酸として50mgのエルトロンボパグオラミンを含有する経口錠である。

75mg錠 — 円形で両凸型をしたピンク色のフィルムコート錠で、片面に「GS FSS」および「75」の刻印がある。1錠中にエルトロンボパグ遊離酸として75mgのエルトロンボパグオラミンを含有する経口錠である。

4 禁忌

該当なし。

5 警告および使用上の注意

5.1 肝毒性のリスク

PROMACTAの投与により肝毒性をきたすおそれがある。比較臨床試験では、PROMACTAによる治療中に1例でグレード4(NCI有害事象共通用語規準[NCI CTCAE]毒性尺度)の血清肝機能検査値上昇が認められ、基礎疾患の心肺疾患の悪化

により死亡した。プラセボ群では Grade 4 の肝機能検査値異常発現例はなかった。全般的な血清肝機能検査値異常の発現率は PROMACTA 群が 10%、プラセボ群が 8%であった（大部分が Grade 2 以下）。比較試験では、PROMACTA 群の 2 例（1%）およびプラセボ群の 2 例（3%）が肝胆道系検査値異常のために治験薬投与を中止した。肝胆道系検査値異常を発現した比較臨床試験の PROMACTA 投与例のうち 7 例に継続投与試験で再び PROMACTA を投与したところ、6 例で肝機能検査値異常（大部分が Grade 1）が再発し、そのうち 1 例は PROMACTA の投与中止に至った。継続投与試験では新たに 1 例が肝機能検査値異常（Grade 3 以下）のために PROMACTA 投与を中止した。

PROMACTA 投与開始前、および用量調整期は 2 週間ごと、用量確定後は 1 ヶ月ごとに、血清 ALT、AST およびビリルビン値を測定すること。ビリルビン値が上昇している場合はビリルビン分画検査も実施すること。血清肝機能検査値異常が認められた場合には、3～5 日以内に再検査を実施すること。再検査でも異常が確認された場合は、値が正常化または安定化するまで、あるいは投与開始前値に戻るまで血清肝機能検査を毎週実施すること。ALT が正常値上限の 3 倍以上に上昇し、かつ以下のいずれかに該当する場合は PROMACTA の投与を中止すること。

- 進行性である
- 4 週間以上持続
- 直接ビリルビンの上昇を伴う
- 肝障害の臨床症状または肝代償不全の徴候を伴う

PROMACTA の再投与は望ましくない。PROMACTA 再投与の有益性が肝毒性発現のリスクを上回ると判断される場合にのみ PROMACTA の投与を注意深く再開し、用量調整期には血清肝機能検査を週 1 回実施すること。肝機能検査値異常が持続、悪化または再発したならば、PROMACTA の投与は完全に中止すること。

肝疾患を有する患者には PROMACTA を慎重に投与すること。中等度から重度の肝疾患を有する患者では通常より低い用量で投与を開始し、注意深く観察すること [「用法・用量」(2.1 項) 参照]。

5.2 骨髄中レチクリン産生および骨髄線維症のリスク

PROMACTA はトロンボポエチン (TPO) 受容体作動薬であり、TPO 受容体作動薬は骨髄中レチクリン線維沈着の発現や進行のリスクを高める。

長期継続投与試験では、骨髄生検によりレチクリン線維沈着が 7 例で確認され、そのうち 2 例ではコラーゲン線維の沈着も確認された。線維沈着があっても血球減少症は認められなかったため、PROMACTA の投与中止が必要にはならなかった。ただし臨床試験では血球減少症を伴う骨髄線維症のリスクが否定されているわけではない。

PROMACTA 投与開始前に末梢血塗抹標本を注意深く検査し、投与前の細胞の形態学的異常を確認しておくこと。PROMACTA の維持用量確定後は、末梢血塗抹標本検査および全血球計算を毎月実施し、形態学的異常（涙滴赤血球、有核赤血球、未熟白血球など）の発現または悪化、あるいは血球減少症がないかを調べる。形態学的異常の発現または悪化、あるいは血球減少症が認められた場合は、PROMACTA の投与を中止し、線維症確認用染色を含む骨髄生検の実施を考慮すること。

5.3 PROMACTA 投与中止後の血小板減少症悪化および出血のリスク

PROMACTA の投与を中止すると、投与開始前よりも血小板減少症が重症化することがある。特に抗凝固薬または抗血小板薬を服用している患者で PROMACTA 投与を中止した場合は、血小板減少症が悪化すると出血のリスクが大きい。比較臨床試験では、PROMACTA 群の 10%およびプラセボ群の 6%で、投与中止後に血小板数が投与開始前値よりも一時的な低下を示した。PROMACTA 投与例では、PROMACTA 投与中止後 1 ヶ月以内に重度の血小板減少症を示した 3 例で ITP 治療薬による支持療法を必要とする重篤な出血性事象が発現したが、プラセボ群ではそのような例はなかった。

PROMACTA 投与中止後は、少なくとも 4 週間は毎週、血小板数を含む全血球計算を実施し、血小板減少症が悪化した場合は現行の治療ガイドラインに従って代替治療の実施を考慮すること [「副作用」(6.1 項) 参照]。

5.4 血栓性／血栓塞栓性合併症

血小板数が上昇しすぎると血栓性／血栓塞栓性合併症をきたすおそれがある。PROMACTA の用量が高すぎる、または投薬過誤により PROMACTA の投与量が過剰になると、血栓性／血栓塞栓性合併症をきたすレベルまで血小板数が増えることがある。比較臨床試験では PROMACTA 投与群の 1 例で血栓性／血栓塞栓性合併症が報告されたが、プラセボ群では報告されなかった。長期継続投与試験では 7 例で血栓性／血栓塞栓性合併症が報告された。血栓塞栓症の危険因子（第 V 因子ライデン、アンチトロンビン [AT] III 欠損症、抗リン脂質抗体症候群など）を有する患者には、慎重に投与すること。血栓性／血栓塞栓性合併症のリスクを抑えるため、血小板数を正常化する目的で PROMACTA を使用しないこと。血小板数が $50 \times 10^9/L$ 以上になり、その状態が維持されるよう用量調整ガイドラインに従うこと [「用法・用量」(2.2 項) 参照]。

5.5 悪性腫瘍および悪性腫瘍の進行

PROMACTA により造血細胞表面の TPO 受容体が刺激されると、血液がんのリスクが高まるおそれがある。比較臨床試験では最大 6 週間にわたり PROMACTA を投与したが、この間に血液がんは報告されなかった。長期継続投与試験では血液がん（非ホジキンリンパ腫）が 1 例報告された。慢性 ITP 以外の原因（骨髄形成異常または化学療法など）による血小板減少症の治療に対して PROMACTA の適応はない。

5.6 臨床検査による患者の観察

全血球計算：PROMACTA の投与開始前、投与期間中、および投与中止後には、血小板数を含む全血球計算および末梢血塗抹標本を検査すること。PROMACTA の投与開始前には、赤血球および白血球異常の程度を確認するために末梢血分画を調べる。PROMACTA の用量調整期には毎週、用量確定後は毎月、血小板数を含む全血球計算および末梢血塗抹標本を検査すること。PROMACTA 投与中止後少なくとも 4 週間は毎週、血小板数を含む全血球計算を検査すること [「用法・用量」(2 項) および「警告および使用上の注意」(5.2 項、5.3 項) 参照]。

肝機能検査：PROMACTA の投与開始前、および用量調整期は 2 週間ごと、用量確定後は 1 ヶ月ごとに、血清肝機能検査（ALT、AST およびビリルビン値）を実施すること。ビリルビン値が上昇している場合はビリルビン分画検査も実施すること。異常値が認められた場合には 3～5 日以内に再検査を実施すること。再検査でも異常が確認された場合は、値が正常化または安定化するまで、あるいは投与開始前値に戻るまで血清肝機能

検査を毎週実施すること。重大な肝機能検査値異常が生じた場合はPROMACTAの投与を中止すること [「警告および使用上の注意」 (5.1 項) 参照]。

5.7 白内障

比較臨床試験では、PROMACTA の 1 日 50mg 投与群の 5 例 (5%)、プラセボ投与群の 2 例 (3%) で白内障が発現または悪化した。長期継続投与試験では、PROMACTA による治療開始前に眼の検査を実施した患者の 4% で白内障の発現または悪化が認められた。なお、げっ歯類を用いたエルトロンボパグの毒性試験で白内障が認められた [「非臨床毒性試験」 (13.2 項) 参照]。PROMACTA 投与開始前に眼の検査を実施し、PROMACTA による治療中も定期的に検査を実施し、白内障の徴候・症状がないか観察すること。

5.8 PROMACTA 配布プログラム

PROMACTA は PROMACTA CARES という限定配布プログラムを通じなければ入手できない。PROMACTA CARES では、同プログラムに登録された処方医、薬局および患者に限って PROMACTA を処方、調剤、服用できる。PROMACTA の適正使用のために同プログラムは教育資料および機構を提供する。PROMACTA CARES への登録は、1-877-9-PROMACTA に連絡すること。処方医および患者は、PROMACTA による治療のリスクを理解する必要がある。処方医は、添付文書の内容を理解したうえで、下記をできるようにしておく必要がある。

- PROMACTA による治療の有益性と危険性について患者に教育すること。患者に患者向添付文書 (Medication Guide) を必ず渡して読むよう指示し、PROMACTA についてわからないことがあれば質問するよう促すこと。患者の教育は、登録処方医または同処方医の指示を受けた医療従事者が実施することができる。
- PROMACTA CARES 処方医登録用紙をよく読み、署名をしたうえで PROMACTA CARES プログラムの指示に従って返送すること。
- PROMACTA の初回処方時に、患者登録・同意書に患者の署名をもらい、署名済みの原本は患者のカルテに保管し、複写の 1 枚を PROMACTA CARES に返送し、複写のもう 1 枚を患者に渡すこと。
- PROMACTA の使用により重篤な有害事象が発現したならば、PROMACTA CARES コールセンター (1-877-9-PROMACTA) または FDA の MedWatch プログラム (1-800-FDA-1088) に報告すること。
- PROMACTA 投与例で発現した重篤な有害事象を、積極的に得た事象も含めて 6 ヶ月ごとに報告すること。

6 副作用

6.1 臨床試験成績

臨床試験でもっとも報告頻度が高かった重篤な有害事象は出血であり、出血反応の大部分は PROMACTA 投与中止後に発現していた。その他の重篤な有害事象としては、肝機能検査値異常および血栓性/血栓塞栓性合併症がある [「警告および使用上の注意」 (5.1 項、5.2 項) 参照]。

18~85 歳の慢性 ITP 患者 313 例 (女性が 65%) に PROMACTA を投与した成績を以下に示す。PROMACTA の無作為化プラセボ対照試験は 2 試験実施しており、投与期間

は 6 週間以内であった。非盲検の単一群試験も実施しており、同試験では延長された期間にわたって投与された。全体では 6 ヶ月以上投与が 81 例、1 年以上投与が 39 例であった。

臨床試験は様々な条件下で実施されているため、臨床試験で報告された副作用発現率を他の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較することはできず、また臨床現場での発現率を反映しているとは限らない。

プラセボ対照試験で比較的高頻度に認められ（PROMACTA 群の複数例で発現）、PROMACTA 群での発現率がプラセボ群より高かった副作用を表 2 に示す。

表 2. プラセボ対照の 2 試験で認められた副作用

基本語	PROMACTA 50mg 群 n=106 (%)	プラセボ群 n=67 (%)
悪心	6	4
嘔吐	4	3
月経過多	4	1
筋肉痛	3	1
錯感覚	3	1
白内障	3	1
消化不良	2	0
斑状出血	2	1
血小板減少症	2	0
ALT 増加	2	0
AST 増加	2	0
結膜出血	2	1

単一群の長期継続投与試験で PROMACTA の投与を受けた慢性 ITP 患者 207 例で発現した副作用は、プラセボ対照試験で報告されたものと類似していた。

7 薬物相互作用

7.1 テトクロムP450

エルトロンボパグの酸化代謝に CYP1A2 および CYP2C8 の関与が *in vitro* 試験で明らかになっている。1) CYP1A2 の中～強力な阻害剤（シプロフロキサシン、フルボキサミンなど）および CYP2C8 の中～強力な阻害剤（gemfibrozil、トリメトプリムなど）、2) CYP1A2 の誘導剤（タバコ、オメプラゾールなど）および CYP2C8 の誘導剤（rifampin など）、3) これらの CYP 酵素の他の基質と PROMACTA を併用した場合の、PROMACTA の全身曝露量に対する影響は臨床試験では確認されていない。これら CYP1A2 または CYP2C8 の中～強力な阻害剤と PROMACTA を併用する場合には、エルトロンボパグの過剰曝露の徴候・症状を十分に観察すること。

7.2 トランスポーター

エルトロンボパグは有機アニオン輸送ポリペプチド OATP1B1 の阻害剤であり、このトランスポーターの基質である他の薬剤（ベンジルペニシリン、アトルバスタチン、フルバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、メトトレキサート、ナテグリニド、repaglinide、rifampin）の全身曝露量を増加させる可能性があることが *in vitro* 試験で明らかになっている。健康成人を対象とした臨床試験で PROMACTA を連日反復投与後にロスバスタチンを単回投与したところ、血漿中ロスバスタチンの AUC_{0-∞} が 55%、C_{max} が 103% 増加した [「臨床薬理」(12.3 項) 参照]。

PROMACTA を OATP1B1 の基質である薬剤と併用投与する場合は注意すること。OATP1B1 の基質である薬剤の過剰曝露の徴候・症状がないか患者を注意深く観察し、

これらの薬剤の減量を考慮すること。エルトロンボパグの臨床試験では、エルトロンボパグと併用投与する場合の、ロスバスタチンの用量を 50%減量することが推奨された。

7.3 UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT)

エルトロンボパグは、アセトアミノフェン、麻薬および非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID) など複数の薬剤に関わる酵素である UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B7 および UGT2B15 を阻害することが *in vitro* 試験で明らかになっている。このような阻害作用により PROMACTA の併用投与後のこれら UGT の基質薬剤の全身曝露量増加に対する影響は臨床試験では評価されていない。PROMACTA と併用投与する場合、これらの薬剤の過剰曝露の徴候・症状について患者を注意深く観察すること。

UGT1A1 および UGT1A3 は PROMACTA のグルクロン酸抱合に関与していることが *in vitro* 試験で明らかになっている。中～強力な阻害剤または誘導剤と PROMACTA を併用した場合の PROMACTA の全身曝露量に対する影響は臨床試験では評価されていない。UGT1A1 または UGT1A3 の中～強力な阻害剤と PROMACTA を併用する場合には、PROMACTA の過剰曝露の徴候・症状を十分に観察すること。

7.4 多価陽イオン (キレート化)

エルトロンボパグは食品、ミネラルサプリメント、制酸剤中の多価陽イオン (鉄、カルシウム、アルミニウム、マグネシウム、セレン、亜鉛など) をキレートする。臨床試験で PROMACTA を多価陽イオン含有制酸剤 (水酸化アルミニウム 1524mg、炭酸マグネシウム 1425mg、およびアルギン酸ナトリウム) と併用したところ、血漿中エルトロンボパグの全身曝露量が約 70%減少した [「臨床薬理」 (12.3 項) 参照]。キレート化による PROMACTA 吸収の有意な減少を避けるため、制酸剤、乳製品、ミネラルサプリメントなど多価陽イオンを含有する薬剤等摂取の 4 時間以内に PROMACTA を服用しないこと [「用法・用量」 (2 項) 参照]。

8 特別な患者集団への投与

8.1 妊娠

妊娠カテゴリー C

妊婦を対象としたエルトロンボパグの適切かつ十分な比較対照試験は実施されていない。動物を用いた生殖発生毒性試験では、母動物に毒性がみられる用量で胎児死亡および胎児の体重減少が認められた。妊婦への治療上の有益性が胎児に対する危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。

妊娠症例登録: 妊娠中の PROMACTA 投与の影響に関する情報収集のために、妊娠症例登録制度が設けられている。医師は妊娠症例を登録することが望ましく、妊婦も自ら PROMACTA 妊娠症例登録に登録することができる。登録するには 1-888-825-5249 に連絡すること。

早期胚発生試験で雌ラットにヒト臨床曝露量の 0.8 倍、2 倍および 7 倍 (AUC に基づく) の用量でエルトロンボパグを投与したところ、母動物でも毒性がみられた最高用量で、着床前後胚減少の増加および胎児体重の減少が認められた。

胚胎児発生試験で妊娠ラットにヒト臨床曝露量の 0.8 倍、2 倍および 7 倍 (AUC に基づく) の用量でエルトロンボパグを投与したところ、母動物でも毒性がみられた最高用

量で、胎児体重減少および頸肋の軽度増加が認められた。ただし大きな構造的奇形の知見はなかった。

妊娠ウサギを用いた胎児発生試験でヒト臨床曝露量の 0.1 倍、0.3 倍および 0.6 倍（AUC に基づく）の用量でエルトロンボパグを経口投与したところ、胎児毒性、胚致死性または催奇性の知見は認められなかった。

妊娠ラット（F0）を用いた出生前後発生毒性試験では、ヒト臨床曝露量の最大 2 倍まで（AUC に基づく）の用量で、母動物の生殖機能または出生児（F1）の発育に対する有害事象は認められなかった。出生児（F1）の血漿にエルトロンボパグが検出された。F0 母動物に投与後、仔動物血漿中の薬物濃度は用量（AUC に基づくヒト臨床曝露量の 0.8 倍および 2 倍）に従って上昇した。

8.3 授乳婦

エルトロンボパグがヒト母乳中に分泌されるかどうかは不明である。多くの薬剤がヒト母乳中に分泌されること、また PROMACTA による重篤な副作用が乳児に発現するおそれがあることから、母親に対する PROMACTA の重要性および授乳の既知の有益性を考慮して、授乳の中止あるいは本剤の中止を判断すること。

8.4 小児への投与

小児患者における PROMACTA の安全性および有効性は確立されていない。

8.5 高齢者への投与

PROMACTA 50mg を無作為化して投与した 2 臨床試験では、対象患者計 106 例のうち 22%が 65 歳以上、9%が 75 歳以上であった。プラセボ対照試験では高齢者と若年者との間で安全性または有効性について全般的な差は認められていないものの、本剤に対する感受性が高い高齢者がいることも否定できない。一般に、高齢者では肝機能、腎機能または心機能が低下していることが多いこと、また併発疾患や他の薬物療法を受けている頻度も高いことを考慮し、高齢者では注意深く用量を調整すること。

8.6 肝機能障害

肝機能障害を有する患者と肝機能が正常な患者とで PROMACTA の薬物動態を比較したところ、中等度から重度（Child-Pugh 法による）の肝機能障害を有する患者では PROMACTA の見かけのクリアランスが約 50%低下していた。蛋白結合の影響を評価しなかったこの臨床試験では、中等度から重度の肝機能障害を有する患者では PROMACTA の半減期が 2 倍に延長した。

中等度から重度の肝機能障害を有する患者では、初期用量を 25mg の 1 日 1 回投与に減量して PROMACTA 治療を開始すること [「用法・用量」(2.1 項) および「警告および使用上の注意」(5.1 項)]。

8.7 腎機能障害

様々な程度の腎機能障害を有する患者における PROMACTA の安全性および有効性は確立されていない。腎機能障害患者に PROMACTA を投与する際は患者を注意深く観察すること。

10 過量投与

過量投与により血小板数が極度に上昇し、結果的に血栓性／血栓塞栓性合併症をきたすおそれがある。過量投与の場合には、カルシウム、アルミニウムまたはマグネシウム

製剤などの金属陽イオン含有製剤を経口投与してエルトロンボパグをキレートし、吸収を抑えることを考慮すること。血小板数を注意深く観察すること。PROMACTA の投与を再開する場合は、推奨される用法・用量に従うこと [「用法・用量」 (2.2 項) 参照]。

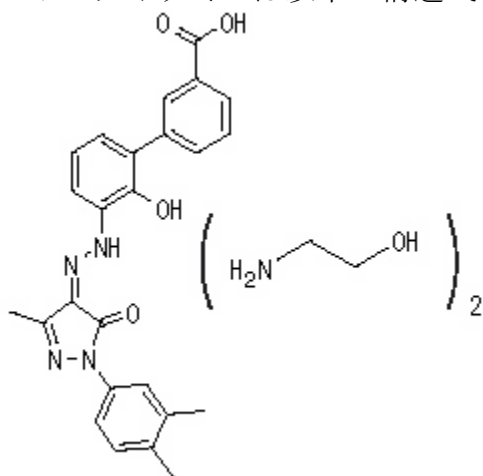
PROMACTA 5000mg を服用した患者を胃洗浄、経口ラクツロース、静脈内輸液、オメプラゾール、アトロピン、フロセミド、カルシウム、デキサメタゾン、血漿交換により治療した報告がある。この患者は服用から 13 日後に最高血小板数 $929 \times 10^9/L$ に達した。発疹、徐脈、ALT/AST 増加、疲労も発現した。血小板数の異常および肝機能検査値異常が 3 週間持続した。2 ヶ月間経過観察後、後遺症なくすべての事象が回復した。

エルトロンボパグは腎排泄の占める割合が小さいこと、また血漿蛋白結合率が高いことから、血液透析は PROMACTA の排泄促進に有効ではないと考えられる。

11 性状

PROMACTA (エルトロンボパグ) 錠は、低分子のトロンボポエチン (TPO) 受容体作動薬であるエルトロンボパグオラミンを含有する経口投与剤である。エルトロンボパグは TPO 受容体 (cMpl と呼ばれる) の膜貫通領域と相互作用して血小板の産生を増加させる。1 錠中にエルトロンボパグ遊離酸として 25mg または 50mg のエルトロンボパグオラミンを含有する。

エルトロンボパグオラミンはビフェニルヒドラゾンで、化学名は 3'-{(2Z)-2-[1-(3,4-dimethylphenyl)-3-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-4H-pyrazol-4-ylidene]hydrazino}-2'-hydroxy-3-biphenylcarboxylic acid - 2-aminoethanol (1 : 2) で、分子式は $C_{25}H_{22}N_4O_{4.2}$ (C_2H_7NO) である。エルトロンボパグオラミンの分子量は 564.65、エルトロンボパグ遊離酸の分子量は 442.5 である。エルトロンボパグオラミンは以下の構造式である。



エルトロンボパグオラミンは pH 1~7.4 の水性緩衝液にほとんど溶けず、水にはやや溶けにくい。

PROMACTA の添加物は次のとおりである。**錠剤の核**：ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、微結晶セルロース、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム。**コーティング部分**：ヒプロメロース、ポリエチレングリコール 400、二酸化チタン、FD&C 黄色 6 号アルミニウムレーキ (25mg 錠)、FD&C 青色 2 号アルミニウムレーキ (50mg 錠)、または赤色酸化鉄および黒色酸化鉄 (75mg 錠)。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

エルトロンボパグは経口投与可能な低分子の TPO 受容体作動薬であり、ヒト TPO 受容体の膜貫通領域と相互作用して骨髄前駆細胞からの巨核球の分化増殖を誘導するシグナル伝達カスケードを開始する。

12.2 薬力学

心電図への影響：PROMACTAの1日150mgまでの5日間投与でQT/QCc延長作用は示されていない。PROMACTAの1日150mgまでの5日間投与（治療量を超える投与）がQT/QTc間隔に及ぼす影響については、健康成人を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボおよび実薬（モキシフロキサシン 400mgの単回経口投与）を対照としたクロスオーバー試験で評価した。モキシフロキサシンの投与ではQTcの有意な延長が認められたことから、この評価法の感度は確認された。

12.3 薬物動態

モデルを用いた母集団薬物動態解析により、エルトロンボパグ経口投与後の薬物動態プロファイルは2-コンパートメントモデルでもっとも良く説明できることが示されている。このモデルに基づいたITP患者での投与後の推定エルトロンボパグ曝露量を表3に示す。

表 3. 特発性血小板減少性紫斑病の成人患者におけるエルトロンボパグの定常状態血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値（95%信頼区間）

PROMACTA の用法・用量	AUC _(0-τ) (mcg.hr/mL)
50mg 1日1回投与 (N=34)	91.9 (73.6, 115)
75mg 1日1回投与 (N=26)	146 (122, 176)

吸収：エルトロンボパグは経口投与後 2～6 時間で最高濃度に達する。尿中排泄および糞中に排泄される生体内変化産物に基づくところ、75mgの溶解液を単回投与後の薬物関連物質の経口吸収率は52%以上と推定された。

臨床試験でPROMACTA 75mgを多価陽イオン（水酸化アルミニウム 1524mg、炭酸マグネシウム 1425mg、およびアルギン酸ナトリウム）含有制酸剤と併用投与したところ、血漿中エルトロンボパグのAUC_{0-∞}およびC_{max}は70%減少した。この相互作用にアルギン酸ナトリウムが寄与しているかどうかは不明である [「薬物相互作用」(7.4 項) 参照]。

非盲検の無作為化クロスオーバー試験で、食物がエルトロンボパグの生物学的利用率に及ぼす影響を評価した。標準的な高脂肪朝食は血漿中エルトロンボパグのAUC_{0-∞}を約59%、C_{max}を65%減少させ、t_{max}が1時間延長した。この食事のカルシウム含有量も曝露量低下に寄与した可能性がある。

分布：放射性同位体ラベル試験によると、エルトロンボパグの血球中濃度は血漿中濃度の約50%～79%である。エルトロンボパグはヒト血漿蛋白結合率が高い (>99%)

ことが*in vitro*試験で示されている。エルトロンボパグはp-糖蛋白質 (Pgp) またはOATP1B1の基質ではない。

代謝：吸収されたエルトロンボパグは広範な代謝を受け、主たる代謝経路は開裂、酸化、ならびにグルクロン酸、グルタチオンまたはシステインとの抱合である。ヒトでの放射性同位体ラベル試験では、血漿中放射性炭素AUC_{0-∞}の約64%がエルトロンボパグであった。グルクロン酸抱合および酸化による代謝も確認された。*In vitro*試験より、エルトロンボパグの酸化的代謝はおもにCYP1A2 およびCYP2C8 によることが示されている。エルトロンボパグのグルクロン酸抱合にはUGT1A1 およびUGT1A3 が関与している。

排泄：エルトロンボパグはおもに糞中に排泄され (59%)、尿中には投与量の31%が排泄される。糞中の未変化体は投与量の約20%に相当し、尿中に未変化体は検出されない。エルトロンボパグの血漿消失半減期は健康被験者で約21~32時間、ITP患者で26~35時間である。

人種：ノンコンパートメント解析および母集団薬物動態解析の双方において、血漿エルトロンボパグ曝露量はアジア系の中でも日本、中国、台湾および韓国系 (すなわち東アジア系) のITP患者では、白人を中心とする非アジア系患者と比較し約70%高かった [「用法・用量」 (2.1 項) 参照]。さらに、アジア系患者ではエルトロンボパグに対する薬力学的反応が質的には似ていたものの、薬力学的反応の絶対値はいくらも高かった。

アフリカ系アメリカ人の健康被験者ではエルトロンボパグの全身曝露量が約40%高いことが、少なくとも1つの臨床薬理試験で示された。アフリカ系アメリカ人という民族性がエルトロンボパグの曝露量ならびに関連する安全性および有効性に及ぼす影響については確認されていない。

性別：モデルを用いた母集団薬物動態解析で得られた結果から、体重差で補正後のエルトロンボパグのクリアランスは男性が女性より27%大きいことが示唆されている。

肝機能障害：軽度、中等度および重度の肝機能障害を有する被験者と健康被験者とでエルトロンボパグ50mgを単回投与後のエルトロンボパグの血漿中薬物動態を比較した。肝機能障害の程度はChild-Pughスコアで評価した。エルトロンボパグの血漿中AUC_{0-∞}は、健康被験者と比較して軽度肝機能障害患者では41%高く、中等度から重度の肝機能障害患者では80%~93%高かった。見かけのクリアランスはこれに応じて低下していた。肝機能障害の影響は個人によって大きなばらつきがあった。エルトロンボパグは蛋白結合率が高いが、蛋白と結合していない (活性の) エルトロンボパグ濃度は測定していなかった [「用法・用量」 (2.1 項) および「特別な患者集団への投与」 (8.6 項) 参照]。

腎機能障害：腎機能障害患者におけるエルトロンボパグの薬物動態は確認されていない [「特別な患者集団への投与」 (8.7 項) 参照]。

薬物相互作用：チトクロムP450：パクリタキセルおよびジクロフェナクをプローブ基質とした*in vitro*試験で、エルトロンボパグはCYP2C8 およびCYP2C9 の阻害剤であることが示されている。健康男性被験者24例にPROMACTA 75mgを1日1回7日間投与した臨床試験では、CYP1A2、CYP2C19、CYP2C9 およびCYP3A4 のヒトにおけるプローブ基質 (それぞれカフェイン、オメプラゾール、フルルビプロフェン、ミダゾラ

ム) と併用しても、それらの代謝の阻害または誘導は認められなかった。この試験では CYP2C8 のプローブ基質については検討していない。

エルトロンボパグの酸化代謝には CYP1A2 および CYP2C8 が関与していることが *in vitro* 試験で示されている。エルトロンボパグの代謝に関与するこれらの CYP 酵素に対する強力な誘導剤または阻害剤の影響を評価する臨床試験は実施していない。

トランスポーター : エルトロンボパグは OATP1B1 の阻害剤であることが *in vitro* 試験で明らかになっている。健康被験者 39 例に PROMACTA 75mg を 1 日 1 回 5 日間投与するとともに OATP1B1 の基質であるロスバスタチン 10mg を単回投与したところ、血漿中のロスバスタチン AUC_{0-∞} が 55%、C_{max} が 103% 増加した [「薬物相互作用」 (7.2 項) 参照]。

UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) : 「薬物相互作用」 (7.3 項) 参照。

13 非臨床毒性試験

13.1 がん原性、変異原性、生殖能（受胎能）障害

エルトロンボパグは固有の TPO 受容体特異性のため、ラット、マウスまたはイヌの血小板産生は促進しない。これらの動物からのデータはヒトでの影響の十分なモデルとはならない。

エルトロンボパグはマウスでは 75mg/kg/日まで、ラットでは 40mg/kg/日までの用量（AUC に基づくヒトでの臨床曝露量のそれぞれ 4 倍および 5 倍まで）でがん原性を示さなかった。

エルトロンボパグは、細菌を用いる突然変異試験またはラットを用いる 2 種類の *in vivo* 試験（小核試験および不定期 DNA 合成試験、 C_{max} に基づくヒトでの臨床曝露量の 11 倍）で変異原性または染色体異常誘発性を示さなかった。*In vitro* マウスリンパ腫試験ではわずかに陽性であった（突然変異出現頻度の増加が 3 倍未満）。

エルトロンボパグは 20mg/kg/日（AUC に基づくヒトでの臨床曝露量の 2 倍）までの用量で、雌ラットの受胎能に影響を及ぼさなかった。また試験の最高用量である 40mg/kg/日までの用量（AUC に基づくヒトでの臨床曝露量の 5 倍）で、雄ラットの生殖能に影響を及ぼさなかった。

13.2 動物での薬理／毒性試験

エルトロンボパグは *in vitro* で光毒性および光染色体異常誘発性を有する。ただし *in vitro* での光染色体異常誘発性が認められたのは細胞毒性を示す薬物濃度（15 μ g/mL 以上）と紫外線曝露強度が 30 MED [最小紅斑量] の場合に限られた。より高い薬物濃度（58.4 μ g/mL まで）と 15 MED の紫外線曝露では *in vitro* 光染色体異常誘発性の知見は認められなかった。*In vivo* のマウス皮膚光毒性、ラット光眼毒性またはマウス光眼毒性は、AUC に基づくヒトでの臨床曝露量のそれぞれ 11 倍、6 倍および 7 倍までの曝露量で認められなかった。

げっ歯類では薬剤投与と関連した白内障が用量依存的かつ時間依存的に認められた。AUC に基づくヒトでの臨床曝露量の 7 倍以上の用量では、マウスで 6 週間投与後、ラットで 28 週間投与後に白内障が認められた。AUC に基づくヒトでの臨床曝露量の 5 倍以上の用量では、マウスで 13 週間投与後、ラットで 39 週間投与後に白内障が認められた。イヌでは（AUC に基づくヒトでの臨床曝露量の 3 倍の用量で）52 週間投与しても白内障は認められなかった。これらの治験が臨床的に重要な意味を持つかはわからない [「警告および使用上の注意」 (5.7 項) 参照]。

マウスおよびラットを用いた曝露期間 14 日間までの試験で尿細管毒性が認められ、一般に罹患および死亡と関連がみられた。マウスに 25、75 および 150mg/kg/日を投与した 2 年間経口投与がん原性試験でも尿細管毒性が認められた。このうち最低用量での曝露量は AUC に基づくヒトでの臨床曝露量の 1.4 倍に相当した。2 年間の試験で腎臓に変化を生じたよりも大きな曝露量で 13 週間投与しても同様の作用は認められなかったことから、この作用は用量および時間の双方に依存すると思われる。AUC に基づくヒトでの臨床曝露量の 5 倍に相当する用量で投与したラットの 2 年間でがん原性試験および 3 倍に相当する用量で 52 週間投与したイヌでは、尿細管毒性は認められなかった。

エルトロンボパグ投与により、マウス（AUCに基づくヒトでの臨床曝露量の7倍）、ラット（AUCに基づくヒトでの臨床曝露量の5倍）、ウサギ（AUCに基づくヒトでの臨床曝露量の1.4倍）、およびイヌ（AUCに基づくヒトでの臨床曝露量の4倍）で肝細胞肥大が、ラット（AUCに基づくヒトでの臨床曝露量の2倍の用量）で肝細胞空胞化が認められた。

13.3 生殖発生毒性試験

胎児発生試験で妊娠ラットにエルトロンボパグ 10、20 または 60mg/kg/日（AUC に基づくヒトでの臨床曝露量のそれぞれ 0.8 倍、2 倍および 7 倍）を経口投与したところ、60mg/kg/日投与群では母動物の体重増加抑制および摂餌量減少が認められた。母動物に毒性がみられたこの用量で雌雄胎児の体重が有意に減少し（6%～7%）、胎児の変化、頸肋の軽度増加が認められた。

交配させた雌ウサギでの胎児発生試験では、エルトロンボパグ 30、80 または 150 mg/kg/日（AUC に基づいてヒトでの臨床曝露量のそれぞれ 0.1 倍、0.3 倍および 0.6 倍）を経口投与したところ、どの用量でも胎児毒性、胚致死性、催奇形性のいずれも認められなかった。

妊娠ラット（F0）を用いた出生前後発生毒性試験では、ヒトでの臨床曝露量の2倍まで（AUC に基づく）の用量で、母動物の生殖機能または出生児（F1）の発育に有害事象は認められなかった。出生児（F1）の血漿にエルトロンボパグが検出された。F0 母動物に投与後、仔動物血漿中の薬剤濃度は用量（AUC に基づくヒト臨床曝露量の0.8倍および2倍）の増加に応じて上昇した。

14 臨床試験

成人の慢性 ITP 患者における PROMACTA の有効性および安全性は、無作為化二重盲検プラセボ対照の2試験および非盲検の長期継続投与試験で評価された。

14.1 試験1および試験2

試験1および試験2では、1種類以上のITP前治療歴があり血小板数が $30 \times 10^9/L$ 未満である患者を、プラセボまたは PROMACTA のいずれかに無作為に割り付けて1日1回最高6週間にわたり投与し、投与終了後に6週間追跡調査した。試験期間中に血小板数が $200 \times 10^9/L$ を超えた場合は PROMACTA または プラセボの投与を中止した。投与開始前に $30 \times 10^9/L$ 未満であった血小板数が投与期間のいずれかの時点で $50 \times 10^9/L$ 以上になった場合を反応ありと定義し、反応率を有効性の主要評価項目とした。

対象患者の年齢中央値は50歳で、60%が女性であった。約70%は2種類以上のITP前治療を受けており（主としてコルチコステロイド、免疫グロブリン、リツキシマブ、細胞毒性療法、ダナゾール、アザチオプリン）、40%が脾臓摘出術を受けていた。投与開始前の血小板数中央値は全治療群で同様であった（約 $18 \times 10^9/L$ ）。

試験1では114例を PROMACTA 50mg 群またはプラセボ群に2:1の比で無作為に割り付けた。試験2では117例をプラセボまたは PROMACTA の3用量群（30mg 群、50mg 群、75mg 群）のいずれかに1:1:1:1の比で無作為に割り付け、1日1回連日投与した。

表4に、プラセボと PROMACTA 50mg の1日1回投与群での結果を示す。

表 4. 試験 1 および試験 2 の血小板数反応 ($50 \times 10^9/L$ 以上) 率

試験	PROMACTA 50mg 1 日 1 回	プラセボ
1	43/73 (59%) ^a	6/37 (16%)
2	19/27 (70%) ^a	3/27 (11%)

^a PROMACTA とプラセボとの比較で $p < 0.001$

PROMACTA に対する血小板数の反応は脾臓摘出術施行例でも未施行例でも同様であった。一般に PROMACTA 投与開始後 1 週間で血小板数が増加し、2 週間投与後に反応が最大になった。プラセボ群と PROMACTA 50mg 群を比較したところ、血小板数が $200 \times 10^9/L$ を超えて治験薬投与を中止した患者の割合はそれぞれ 3% および 27% であった。PROMACTA 50mg の投与期間中央値は試験 1 で 42 日間、試験 2 で 43 日間であった。

止血処置を行った 7 例（プラセボ群 3 例、いずれかの PROMACTA 群 4 例）のうち、プラセボ群の患者は全例が追加の ITP 治療薬を必要としたのに対し、PROMACTA 投与例では追加治療薬を必要とした例はなかった。止血処置の大部分は外科処置によるものであった。輸血を必要とする出血はプラセボ群で 1 例発現したが、PROMACTA 投与例では発現しなかった。

14.2 長期継続投与試験

PROMACTA の臨床試験に参加して完了した患者は、非盲検の単一群試験に組み入れられ、用量を減らせないか、または併用 ITP 治療薬が不要とならないか調べた。109 例に PROMACTA を投与した。3 ヶ月投与は 74 例、6 ヶ月投与は 53 例、1 年間の投与完了は 3 例であった。PROMACTA 投与開始前の血小板数中央値は $18 \times 10^9/L$ であり、試験開始から 3 ヶ月後、6 ヶ月後および 9 ヶ月後の血小板数中央値はそれぞれ $74 \times 10^9/L$ 、 $67 \times 10^9/L$ 、 $95 \times 10^9/L$ であった。6 ヶ月間治療後の PROMACTA の 1 日投与量中央値は 50mg であり ($n=53$)、2 ヶ月以上の治療期間にわたって PROMACTA の用法・用量に変更がなかった患者 ($n=45$) での 1 日投与量中央値も 50mg であった。

16 剤形・包装、貯法および取扱い上の注意

25mg 錠は円形で両凸型をした橙色のフィルムコート錠で、片面に「GS NX3」および「25」の刻印があり、1 瓶 30 錠入り (NDC 0007-4640-13) である。

50mg 錠は円形で両凸型をした青色のフィルムコート錠で、片面に「GS UFU」および「50」の刻印があり、1 瓶 30 錠入り (NDC 0007-4641-13) である。

75mg 錠は円形で両凸型をしたピンク色のフィルムコート錠で、片面に「GS FFS」および「75」の刻印があり、1 瓶 30 錠入り (NDC 0007-4642-13) である。

25°C (77°F) で保存すること。移動時の保存温度の許容範囲は 15°C ~ 30°C (59°F ~ 86°F) である [米国薬局方 (USP) の「室温の管理」参照]。

17 患者に伝えるべき情報

FDA 承認済みの患者向添付文書 (Medication Guide) を参照のこと。

17.1 患者に伝える情報

患者には服用開始前に PROMACTA の危険性と有益性を十分に理解させる必要がある。PROMACTA の長期投与に伴う危険性は明らかでないこと、また ITP 患者における

PROMACTA の適正使用のために PROMACTA CARES に登録しなければならないことを知らせること。

PROMACTA に関する下記の危険性および注意について患者に知らせること。

- PROMACTAは出血のリスクを抑える必要から血小板数を $50 \times 10^9/L$ 以上にしてその状態を維持するために投与される。血小板数を正常化するために使用するのではない。
- PROMACTA の投与により肝胆道系の検査値異常をきたすおそれがある。PROMACTA の投与開始前、また用量調整期は 2 週間ごと、用量確定後は毎月、血清肝機能検査（ALT、AST、ビリルビン値）を実施すること。ビリルビン値が上昇している場合はビリルビン分画検査も実施すること。
- 肝臓の問題を示す下記の徴候・症状が認められた場合は、ただちに担当の医療従事者に報告するよう患者に知らせること。
 - 皮膚または白目が黄色っぽい（黄疸）
 - 尿が異常に濃い
 - 異常に疲れる
 - 右上腹部に痛みがある
- PROMACTA 投与中止後、特に抗凝固薬または抗血小板薬を使用していて PROMACTA の投与を中止した場合に、投与前よりも重度の血小板減少症および出血の危険性を生じることがある。
- PROMACTA の投与により骨髄中レチクリン線維形成の危険性が増大し、線維形成がさらに進むと骨髄線維症となることもある。末梢血の血球異常を明らかにするために骨髄検査が必要になる場合もある。
- PROMACTA を投与しすぎると血小板数が過剰に増え、血栓性／血栓塞栓性合併症をきたすおそれがある。
- PROMACTA は特定の骨髄細胞を刺激して血小板を産生させ、基礎疾患の MDS または血液がん進行の危険性を増大させるおそれがある。
- PROMACTA の用量が確定するまでは、血小板数および末梢血塗抹標本検査を含む全血球計算を毎週検査しなければならない。その後も PROMACTA の投与継続中は血小板数および末梢血塗抹標本検査を含む全血球計算を毎月検査しなければならない。
- PROMACTA の投与中止後少なくとも 4 週間は血小板数および全血球計算を毎週検査して患者を観察しなければならない。
- PROMACTA による治療中であっても、出血の危険性を高める状況や薬剤は避け続けること。
- PROMACTA の服用と、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、亜鉛など）を含有する食品、ミネラルサプリメント、制酸剤の服用とは 4 時間以上間隔をあけるよう患者に指導しなければならない。

PROMACTA は GlaxoSmithKline の登録商標である。



GlaxoSmithKline
Research Triangle Park, NC 27709

©2009, GlaxoSmithKline. All rights reserved.

ANNEX I
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Revolade 25 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains eltrombopag olamine equivalent to 25 mg eltrombopag.

Excipients

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet.

Round, biconvex, white film-coated tablet debossed with 'GS NX3' and '25' on one side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Revolade is indicated for adult chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura (ITP) splenectomised patients who are refractory to other treatments (e.g. corticosteroids, immunoglobulins). Revolade may be considered as second line treatment for adult non-splenectomised patients where surgery is contraindicated.

4.2 Posology and method of administration

Eltrombopag treatment should remain under the supervision of a physician who is experienced in the treatment of haematological diseases.

Eltrombopag dosing requirements must be individualised based on the patient's platelet counts. The objective of treatment with eltrombopag should not be to normalise platelet counts but to maintain platelet counts above the level for haemorrhagic risk ($> 50,000/\mu\text{l}$).

In most patients, measurable elevations in platelet counts take 1-2 weeks (see section 5.1).

Adults

The recommended starting dose of eltrombopag is 50 mg once daily. For patients of East Asian ancestry, eltrombopag should be initiated at a reduced dose of 25 mg once daily (see section 5.2).

Monitoring and dose adjustment

After initiating eltrombopag, adjust the dose to achieve and maintain a platelet count $\geq 50,000/\mu\text{l}$ as necessary to reduce the risk for bleeding. Do not exceed a dose of 75 mg daily.

Clinical haematology and liver tests should be monitored regularly throughout therapy with eltrombopag and the dose regimen of eltrombopag modified based on platelet counts as outlined in Table 1. During therapy with eltrombopag complete blood counts (CBCs), including platelet count and peripheral blood smears, should be assessed weekly until a stable platelet count ($\geq 50,000/\mu\text{l}$) for at

least 4 weeks) has been achieved. CBCs including platelet counts and peripheral blood smears should be obtained monthly thereafter.

The lowest effective dosing regimen to maintain platelet counts should be used as clinically indicated.

Table 1 Dose adjustments of eltrombopag

Platelet count	Dose adjustment or response
< 50,000/ μ l following at least 2 weeks of therapy	Increase daily dose by 25 mg to a maximum of 75 mg/day.
\geq 50,000/ μ l to \leq 150,000/ μ l	Use lowest dose of eltrombopag and/or concomitant ITP treatment to maintain platelet counts that avoid or reduce bleeding.
> 150,000/ μ l to \leq 250,000/ μ l	Decrease the daily dose by 25 mg. Wait 2 weeks to assess the effects of this and any subsequent dose adjustments.
> 250,000/ μ l	Stop eltrombopag; increase the frequency of platelet monitoring to twice weekly. Once the platelet count is \leq 100,000/ μ l, reinitiate therapy at a daily dose reduced by 25 mg.

Eltrombopag can be administered in addition to other ITP medicinal products. Modify the dose regimen of concomitant ITP medicinal products, as medically appropriate, to avoid excessive increases in platelet counts during therapy with eltrombopag.

Wait for at least 2 weeks to see the effect of any dose adjustment on the patient's platelet response prior to considering another dose adjustment.

The standard eltrombopag dose adjustment, either decrease or increase, would be 25 mg once daily. However, in a few patients a combination of different film-coated tablet strengths on different days may be required.

Discontinuation

Treatment with eltrombopag should be discontinued if the platelet count does not increase to a level sufficient to avoid clinically important bleeding after four weeks of eltrombopag therapy at 75 mg once daily.

Patients should be clinically evaluated periodically and continuation of treatment should be decided on an individual basis by the treating physician. The reoccurrence of thrombocytopenia is possible upon discontinuation of treatment (see section 4.4).

Renal impairment

No dose adjustment is necessary in patients with renal impairment. Patients with impaired renal function should use eltrombopag with caution and close monitoring, for example by testing serum creatinine and/or performing urine analysis (see section 5.2).

Hepatic impairment

Eltrombopag should not be used in patients with moderate to severe hepatic impairment (Child-Pugh score ≥ 7) unless the expected benefit outweighs the identified risk of portal venous thrombosis (see section 4.4).

If the use of eltrombopag is deemed necessary, the starting dose must be 25 mg once daily.

The risk of thromboembolic events (TEEs) has been found to be increased in patients with chronic liver disease treated with 75 mg eltrombopag once daily for two weeks in preparation for invasive procedures (see sections 4.4 and 4.8).

Paediatric population

Revolade is not recommended for use in children and adolescents below age 18 due to insufficient data on safety and efficacy.

Elderly

There are limited data on the use of eltrombopag in patients aged 65 years and older. In the clinical studies of eltrombopag, overall no clinically significant differences in safety of eltrombopag were observed between subjects aged at least 65 years and younger subjects. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

East Asian patients

Initiation of eltrombopag at a reduced dose of 25 mg once daily may be considered for patients of East Asian ancestry (such as Chinese, Japanese, Taiwanese or Korean) (see section 5.2). Patient platelet count should continue to be monitored and the standard criteria for further dose modification followed.

Method of administration

The tablets should be administered orally. Eltrombopag should be taken at least four hours before or after any products such as antacids, dairy products (or other calcium containing food products), or mineral supplements containing polyvalent cations (e.g. iron, calcium, magnesium, aluminium, selenium and zinc) (see sections 4.5 and 5.2).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to eltrombopag or to any of the excipients.

4.4 Special warnings and precautions for use

The diagnosis of ITP in adults and elderly patients should have been confirmed by the exclusion of other clinical entities presenting with thrombocytopenia. Consideration should be given to performing a bone marrow aspirate and biopsy over the course of the disease and treatment, particularly in patients over 60 years of age, those with systemic symptoms or abnormal signs.

The effectiveness and safety of eltrombopag have not been established for use in other thrombocytopenic conditions including chemotherapy-induced thrombocytopenia and myelodysplastic syndromes (MDS).

Risk of hepatotoxicity

Eltrombopag administration can cause abnormal liver function. In clinical studies with eltrombopag, increases in serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and bilirubin were observed (see section 4.8).

These findings were mostly mild (Grade 1-2), reversible and not accompanied by clinically significant symptoms that would indicate an impaired liver function. Across the 3 placebo-controlled studies, 1 patient in the placebo group and 1 patient in the eltrombopag group experienced a Grade 4 liver test abnormality.

Serum ALT, AST and bilirubin should be measured prior to initiation of eltrombopag, every 2 weeks during the dose adjustment phase and monthly following establishment of a stable dose. Abnormal serum liver tests should be evaluated with repeat testing within 3 to 5 days. If the abnormalities are confirmed, serum liver tests should be monitored until the abnormalities resolve, stabilise, or return to baseline levels. Eltrombopag should be discontinued if ALT levels increase ($\geq 3X$ the upper limit of normal [ULN]) and are:

- progressive, or
- persistent for ≥ 4 weeks, or
- accompanied by increased direct bilirubin, or
- accompanied by clinical symptoms of liver injury or evidence for hepatic decompensation

Exercise caution when administering eltrombopag to patients with hepatic disease.

Thrombotic/Thromboembolic complications

Thrombotic/Thromboembolic complications may occur in patients with ITP. Platelet counts above the normal range present a theoretical risk of thrombotic/thromboembolic complications. In eltrombopag clinical trials thromboembolic events were observed at low and normal platelet counts. Caution should be used when administering eltrombopag to patients with known risk factors for thromboembolism including but not limited to inherited (e.g. Factor V Leiden) or acquired risk factors (e.g. ATIII deficiency, antiphospholipid syndrome), advanced age, patients with prolonged periods of immobilisation, malignancies, contraceptives and hormone replacement therapy, surgery/trauma, obesity and smoking. Platelet counts should be closely monitored and consideration given to reducing the dose or discontinuing eltrombopag treatment if the platelet count exceeds the target levels (see section 4.2). The risk-benefit balance should be considered in patients at risk of thromboembolic events of any aetiology.

The risk of thromboembolic events (TEEs) has been found to be increased in patients with chronic liver disease treated with 75 mg eltrombopag once daily for two weeks in preparation for invasive procedures. Therefore, eltrombopag should not be used in patients with moderate to severe hepatic impairment (Child-Pugh score ≥ 7) unless the expected benefit outweighs the identified risk of portal venous thrombosis (see sections 4.2 and 4.8).

Bleeding following discontinuation of eltrombopag

Thrombocytopenia is likely to reoccur upon discontinuation of treatment with eltrombopag. Following discontinuation of eltrombopag, platelet counts return to baseline levels within 2 weeks in the majority of patients, which increase the bleeding risk and in some cases may lead to bleeding. This risk is increased if eltrombopag treatment is discontinued in the presence of anticoagulants or anti-platelet agents. It is recommended that, if treatment with eltrombopag is discontinued, ITP treatment be restarted according to current treatment guidelines. Additional medical management may include cessation of anticoagulant and/or anti-platelet therapy, reversal of anticoagulation, or platelet support. Platelet counts must be monitored weekly for 4 weeks following discontinuation of eltrombopag.

Bone marrow reticulin formation and risk of bone marrow fibrosis

Eltrombopag may increase the risk for development or progression of reticulin fibers within the bone marrow. The relevance of this finding, as with other thrombopoietin receptor (TPO-R) agonists, has not been established yet.

Prior to initiation of eltrombopag, the peripheral blood smear should be examined closely to establish a baseline level of cellular morphologic abnormalities. Following identification of a stable dose of eltrombopag, complete blood count (CBC) with white blood cell count (WBC) differential should be performed monthly. If immature or dysplastic cells are observed, peripheral blood smears should be examined for new or worsening morphological abnormalities (e.g., teardrop and nucleated red blood cells, immature white blood cells) or cytopenia(s). If the patient develops new or worsening morphological abnormalities or cytopenia(s), treatment with eltrombopag should be discontinued and a bone marrow biopsy considered, including staining for fibrosis.

Malignancies and progression of malignancies

TPO-R agonists are growth factors that lead to thrombopoietic progenitor cell expansion, differentiation and platelet production. The TPO-R is predominantly expressed on the surface of cells of the myeloid lineage. For TPO-R agonists there is a theoretical concern that they may stimulate the progression of existing haematopoietic malignancies such as MDS.

Cataracts

Cataracts were observed in toxicology studies of eltrombopag in rodents (see section 5.3). The clinical relevance of this finding is unknown. Routine monitoring of patients for cataracts is recommended.

Loss of response to eltrombopag

A loss of response or failure to maintain a platelet response with eltrombopag treatment within the recommended dosing range should prompt a search for causative factors, including an increased bone marrow reticulin.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effects of eltrombopag on other medicinal products

HMG CoA reductase inhibitors

In vitro studies demonstrated that eltrombopag is not a substrate for the organic anion transporter polypeptide, OATP1B1, but is an inhibitor of this transporter. *In vitro* studies also demonstrated that eltrombopag is a breast cancer resistance protein (BCRP) substrate and inhibitor. Administration of eltrombopag 75 mg once daily for 5 days with a single 10 mg dose of the OATP1B1 and BCRP substrate rosuvastatin to 39 healthy adult subjects increased plasma rosuvastatin C_{max} 103 % (90 % CI: 82 %, 126 %) and $AUC_{0-\infty}$ 55 % (90 % CI: 42 %, 69 %). Interactions are also expected with other HMG-CoA reductase inhibitors, including pravastatin, simvastatin and lovastatin, however, clinically significant interactions are not expected between eltrombopag and atorvastatin or fluvastatin. When co-administered with eltrombopag, a reduced dose of statins should be considered and careful monitoring for statin side effects should be undertaken.

OATP1B1 and BCRP substrates

Concomitant administration of eltrombopag and OATP1B1 (e.g. methotrexate) and BCRP (e.g. topotecan and methotrexate) substrates should be undertaken with caution.

Cytochrome P450 substrates

In studies utilizing human liver microsomes, eltrombopag (up to 100 μM) showed no *in vitro* inhibition of the CYP450 enzymes 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, and 4A9/11 and was an inhibitor of CYP2C8 and CYP2C9 as measured using paclitaxel and diclofenac as the probe substrates. Administration of eltrombopag 75 mg once daily for 7 days to 24 healthy male subjects did not inhibit or induce the metabolism of probe substrates for 1A2 (caffeine), 2C19 (omeprazole), 2C9 (flurbiprofen), or 3A4 (midazolam) in humans. No clinically significant interactions are expected when eltrombopag and CYP450 substrates are co-administered.

Effects of other medicinal products on eltrombopag

Polyvalent cations (Chelation)

Eltrombopag chelates with polyvalent cations such as iron, calcium, magnesium, aluminium, selenium and zinc. Administration of a single dose of eltrombopag 75 mg with a polyvalent cation-containing antacid (1524 mg aluminium hydroxide and 1425 mg magnesium carbonate) decreased plasma eltrombopag $\text{AUC}_{0-\infty}$ by 70 % (90 % CI: 64 %, 76 %) and C_{max} by 70 % (90 % CI: 62 %, 76 %). Antacids, dairy products and other products containing polyvalent cations, such as mineral supplements, must be administered at least four hours apart from eltrombopag dosing to avoid significant reduction in eltrombopag absorption due to chelation (see section 4.2).

Food interaction

Administration of a single 50 mg-dose of eltrombopag with a standard high-calorie, high-fat breakfast that included dairy products reduced plasma eltrombopag $\text{AUC}_{0-\infty}$ by 59 % (90 % CI: 54 %, 64 %) and C_{max} by 65 % (90 % CI: 59 %, 70 %). Food low in calcium [< 50 mg calcium] including fruit, lean ham, beef and unfortified (no added calcium, magnesium, iron) fruit juice, unfortified soy milk, and unfortified grain did not significantly impact plasma eltrombopag exposure, regardless of calorie and fat content (see section 4.2).

Lopinavir/ritonavir

Co-administration of eltrombopag with lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) may cause a decrease in the concentration of eltrombopag. A study in 40 healthy volunteers showed that the co-administration of single dose eltrombopag 100 mg with repeat dose LPV/RTV 400 /100 mg twice daily resulted in a reduction in eltrombopag plasma $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ by 17 % (90 % CI: 6.6 %, 26.6 %). Therefore, caution should be used when co-administration of eltrombopag with LPV/RTV takes place. Platelet count should be closely monitored in order to ensure appropriate medical management of the dose of eltrombopag when lopinavir/ritonavir therapy is initiated or discontinued.

Medicinal products for treatment of ITP

Medicinal products used in the treatment of ITP in combination with eltrombopag in clinical studies included corticosteroids, danazol, and/or azathioprine, intravenous immunoglobulin (IVIG), and anti-D immunoglobulin. Platelet counts should be monitored when combining eltrombopag with other medicinal products for the treatment of ITP in order to avoid platelet counts outside of the recommended range (see section 4.2).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no or limited amount of data from the use of eltrombopag in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown.

Revolade is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception.

Breast-feeding

It is not known whether eltrombopag / metabolites are excreted in human milk. Studies in animals have shown that eltrombopag is likely secreted into milk (see section 5.3); therefore a risk to the suckling child cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to continue / abstain from Revolade therapy, taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

4.8 Undesirable effects

Based on an analysis of all chronic ITP patients receiving eltrombopag in 3 controlled and 2 uncontrolled clinical studies, the overall incidence of adverse events in subjects treated with eltrombopag was 82 % (367/446). The median duration of exposure to eltrombopag was 304 days and patient year's exposure was 377 in this study population.

The adverse events listed below by MedDRA system organ class and by frequency are those that the investigator considered treatment related (N = 446). The frequency categories are defined as:

Very common	($\geq 1/10$)
Common	($\geq 1/100$ to $< 1/10$)
Uncommon	($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)
Rare	($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)
Very rare	($< 1/10,000$)
Not known	(cannot be estimated from the available data)

Infections and infestations

Uncommon Pharyngitis, Urinary tract infection, Influenza, Nasopharyngitis, Oral herpes, Pneumonia, Sinusitis, Tonsillitis, Upper respiratory tract infection

Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)

Uncommon Rectosigmoid cancer

Blood and lymphatic system disorders

Uncommon Anaemia, Anisocytosis, Eosinophilia, Haemolytic anaemia, Leukocytosis, Myelocytosis, Thrombocytopenia, Haemoglobin increased, Band neutrophil count increased, Haemoglobin decreased, Myelocyte present, Platelet count increased, White blood cell count decreased

Immune system disorders

Uncommon Hypersensitivity

Metabolism and nutrition disorders

Uncommon Anorexia, Hypokalaemia, Decreased appetite, Increased appetite, Gout, Hypocalcaemia, Blood uric acid increased

Psychiatric disorders

Common Insomnia

Uncommon Sleep disorder, Anxiety, Depression, Apathy, Mood altered, Tearfulness

Nervous systems disorders

Very Common Headache

Common Paraesthesia

Uncommon Dizziness, Dysgeusia, Hypoaesthesia, Somnolence, Migraine, Tremor, Balance disorder, Dysaesthesia, Hemiparesis, Migraine with aura, Neuropathy peripheral, Peripheral sensory neuropathy, Speech disorder, Toxic neuropathy, Vascular headache

Eye disorders

Common Cataract, Dry eye

Uncommon Vision blurred, Lenticular opacities, Astigmatism, Cataract cortical, Conjunctival haemorrhage, Eye pain, Lacrimation increased, Retinal haemorrhage, Retinal pigment epitheliopathy, Visual acuity reduced, Visual impairment, Visual acuity tests abnormal, Blepharitis and Keratoconjunctivitis sicca

Ear and labyrinth disorders

Uncommon Ear pain, Vertigo

Cardiac disorders

Uncommon Tachycardia, Acute myocardial infarction, Cardiovascular disorder, Cyanosis, Palpitations, Sinus tachycardia, Electrocardiogram QT prolonged

Vascular disorders

Uncommon Deep vein thrombosis, Hypertension, Embolism, Hot flush, Thrombophlebitis superficial, Flushing, Haematoma

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Uncommon Epistaxis, Pulmonary embolism, Pulmonary infarction, Cough, Nasal discomfort, Oropharyngeal blistering, Oropharyngeal pain, Sinus disorder, Sleep apnoea syndrome

Gastrointestinal disorders

Common Nausea, Diarrhoea, Constipation, Abdominal pain upper

Uncommon Abdominal discomfort, Abdominal distension, Dry mouth, Dyspepsia, Vomiting, Abdominal pain, Gingival bleeding, Glossodynia, Haemorrhoids, Mouth haemorrhage, Abdominal tenderness, Faeces discoloured, Flatulence, Food poisoning, Frequent bowel movements, Haematemesis, Oral discomfort

Hepatobiliary disorders

Common Alanine aminotransferase increased*, Aspartate aminotransferase increased*, Blood bilirubin increased, Hyperbilirubinaemia, Hepatic function abnormal

Uncommon Cholestasis, Hepatic lesion, Hepatitis

*Increase of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase may occur simultaneously, although at a lower frequency.

Skin and subcutaneous tissue disorders

Common Rash, Pruritus, Alopecia

Uncommon Ecchymosis, Hyperhidrosis, Pruritus generalised, Urticaria, Dermatitis, Petechiae, Cold sweat, Erythema, Melanosis, Night sweats, Pigmentation disorder, Skin discolouration, Skin exfoliation, Swelling face

Musculoskeletal and connective tissue disorder

Common Arthralgia, Myalgia, Muscle spasm, Bone pain

Uncommon Muscular weakness, Pain in extremity, Sensation of heaviness

Renal and urinary disorders

Uncommon Renal failure, Leukocyturia, Lupus nephritis, Nocturia, Proteinuria, Blood urea increased, Blood creatinine increased, Urine protein/creatinine ratio increased

General disorders and administrative site conditions

Common Fatigue, Oedema peripheral

Uncommon Chest pain, Feeling hot, Pain, Vessel puncture site haemorrhage, Asthenia, Feeling jittery, Ill-defined disorder, Inflammation of wound, Influenza like illness, Malaise, Mucosal inflammation, Non-cardiac chest pain, Pyrexia, Sensation of foreign body

Investigations

Uncommon Blood albumin increased, Blood alkaline phosphatase increased, Protein total increased, Weight increased, Blood albumin decreased, pH urine increased

Injury, poisoning and procedural complications

Uncommon Contusion, Sunburn

Thromboembolic events (TEEs)

In 3 controlled and 2 uncontrolled clinical studies, among adult chronic ITP patients receiving eltrombopag (n = 446), 17 subjects experienced a total of 19 TEEs, which included (in descending order of occurrence) deep vein thrombosis (n = 6), pulmonary embolism (n = 6), acute myocardial infarction (n = 2), cerebral infarction (n = 2), embolism (n = 1) (see section 4.4).

In a placebo-controlled study, following 2 weeks treatment in preparation for invasive procedures, 6 of 261 patients with chronic liver disease experienced 7 thromboembolic events of the portal venous

system. One additional patient developed a myocardial infarction 20 days after the last dose of study medication, which remains blinded.

Thrombocytopenia following discontinuation of treatment

In the 3 controlled clinical studies, transient decreases in platelet counts to levels lower than baseline were observed following discontinuation of treatment in 8 % and 8 % of the eltrombopag and placebo groups, respectively (see section 4.4).

Increased bone marrow reticulin

Across the programme, no subjects had evidence of clinically relevant bone marrow abnormalities or clinical findings that would indicate bone marrow dysfunction. In one patient, eltrombopag treatment was discontinued due to bone marrow reticulin (see section 4.4).

4.9 Overdose

In the event of overdose, platelet counts may increase excessively and result in thrombotic/thromboembolic complications. In case of an overdose, consider oral administration of a metal cation-containing preparation, such as calcium, aluminium, or magnesium preparations to chelate eltrombopag and thus limit absorption. Closely monitor platelet counts. Reinitiate treatment with eltrombopag in accordance with dosing and administration recommendations (see section 4.2).

In the clinical studies there was one report of overdose where the subject ingested 5000 mg of eltrombopag. Reported adverse events included mild rash, transient bradycardia, ALT and AST elevation, and fatigue. Liver enzymes measured between Days 2 and 18 after ingestion peaked at a 1.6-fold ULN in AST, a 3.9-fold ULN in ALT, and a 2.4-fold ULN in total bilirubin. The platelet counts were 672,000/ μ l on day 18 after ingestion and the maximum platelet count was 929,000/ μ l. All events were resolved without sequelae following treatment.

Because eltrombopag is not significantly renally excreted and is highly bound to plasma proteins, haemodialysis would not be expected to be an effective method to enhance the elimination of eltrombopag.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antihemorrhagics, ATC code: B02BX 05.

Mechanism of action

TPO is the main cytokine involved in regulation of megakaryopoiesis and platelet production, and is the endogenous ligand for the TPO-R. Eltrombopag interacts with the transmembrane domain of the human TPO-R and initiates signaling cascades similar but not identical to that of endogenous thrombopoietin (TPO), inducing proliferation and differentiation of megakaryocytes from bone marrow progenitor cells.

Clinical studies

Two Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled studies RAISE (TRA102537) and TRA100773B and two open-label studies REPEAT (TRA108057) and EXTEND (TRA105325) evaluated the safety and efficacy of eltrombopag in adult patients with previously treated chronic ITP. Overall, eltrombopag was administered to 277 patients for at least 6 months and 202 patients for at least 1 year.

Double-blind placebo-controlled studies

RAISE: 197 patients were randomised 2:1, eltrombopag (n=135) to placebo (n=62), and randomisation was stratified based upon splenectomy status, use of ITP medication at baseline and baseline platelet count. The dose of eltrombopag was adjusted during the 6 month treatment period based on individual platelet counts. All subjects initiated treatment with eltrombopag 50 mg. From Day 29 to the end of treatment, 15 to 28 % of eltrombopag treated patients were maintained on ≤ 25 mg and 29 to 53 % received 75 mg.

In addition, patients could taper off concomitant ITP medicinal products and receive rescue treatments as dictated by local standard of care. More than half of all patients in each treatment group had ≥ 3 prior ITP therapies and 36 % had a prior splenectomy.

Median platelet counts at baseline were 16,000/ μ l for both treatment groups and in the eltrombopag group were maintained above 50,000/ μ l at all on-therapy visits starting at Day 15; in contrast, median platelet counts in the placebo group remained $< 30,000/\mu$ l throughout the study.

Platelet count response between 50,000-400,000/ μ l in the absence of rescue medication was achieved by significantly more patients in the eltrombopag treated group during the 6 month treatment period, $p < 0.001$. Fifty-four percent of the eltrombopag-treated patients and 13 % of placebo-treated patients achieved this level of response after 6 weeks of treatment. A similar platelet response was maintained throughout the study, with 52 % and 16 % of patients responding at the end of the 6-month treatment period.

Table 2: Secondary efficacy results from RAISE

	Eltrombopag N = 135	Placebo N = 62
Key secondary endpoints		
Number of cumulative weeks with platelet counts $\geq 50,000$ - 400,000/ μ l, Mean (SD)	11.3 (9.46)	2.4 (5.95)
Patients with ≥ 75 % of assessments in the target range (50,000 to 400,000/ μ l), n (%)	51 (38)	4 (7)
<i>P</i> -value ^a	< 0.001	
Patients with bleeding (WHO Grades 1-4) at any time during 6 months, n (%)	106 (79)	56 (93)
<i>P</i> -value ^a	0.012	
Patients with bleeding (WHO Grades 2-4) at any time during 6 months, n (%)	44 (33)	32 (53)
<i>P</i> -value ^a	0.002	
Requiring rescue therapy, n (%)	24 (18)	25 (40)
<i>P</i> -value ^a	0.001	
Patients receiving ITP therapy at baseline (n)	63	31
Patients who attempted to reduce or discontinue baseline therapy, n (%) ^b	37 (59)	10 (32)
<i>P</i> value ^a	0.016	

a Logistic regression model adjusted for randomisation stratification variables

b 21 out of 63 (33 %) patients treated with eltrombopag who were taking an ITP medication at baseline permanently discontinued all baseline ITP medications.

At baseline, more than 70 % of patients in each treatment group reported any bleeding (WHO Grades 1-4) and more than 20 % reported clinically significant bleeding (WHO Grades 2-4), respectively. The proportion of eltrombopag-treated patients with any bleeding (Grades 1-4) and clinically significant bleeding (Grades 2-4) was reduced from baseline by approximately 50 % from Day 15 to the end of treatment throughout the 6 month treatment period.

TRA100773B: The primary efficacy endpoint was the proportion of responders, defined as patients who had an increase in platelet counts to $\geq 50,000/\mu\text{l}$ at Day 43 from a baseline of $< 30,000/\mu\text{l}$; patients who withdrew prematurely due to a platelet count $> 200,000/\mu\text{l}$ were considered responders, those that discontinued for any other reason were considered non-responders irrespective of platelet count. A total of 114 patients with previously treated chronic ITP were randomised 2:1 eltrombopag (n = 76) to placebo (n = 38).

Table 3: Efficacy results from TRA100773B

	Eltrombopag N = 74	Placebo N = 38
Key primary endpoints		
Eligible for efficacy analysis, n	73	37
Patients with platelet count $\geq 50,000/\mu\text{l}$ after up to 42 days of dosing (compared to a baseline count of $< 30,000/\mu\text{l}$), n (%)	43 (59)	6 (16)
<i>P</i> value ^a	< 0.001	
Key secondary endpoints		
Patients with a Day 43 bleeding assessment, n	51	30
Bleeding (WHO Grades 1-4) n (%)	20 (39)	18 (60)
<i>P</i> value ^a	0.029	

a – Logistic regression model adjusted for randomisation stratification variables

In both RAISE and TRA100773B the response to eltrombopag relative to placebo was similar irrespective of ITP medication use, splenectomy status and baseline platelet count ($\leq 15,000/\mu\text{l}$, $> 15,000/\mu\text{l}$) at randomisation.

In RAISE and TRA100773B studies, in the subgroup of patients with baseline platelet count $\leq 15,000/\mu\text{l}$ the median platelet counts did not reach the target level ($> 50,000/\mu\text{l}$), although in both studies 43 % of these patients treated with eltrombopag responded after 6 weeks of treatment. In addition, in the RAISE study, 42 % of patients with baseline platelet count $\leq 15,000/\mu\text{l}$ treated with eltrombopag responded at the end of the 6 month treatment period. Forty-two to 60 % of the eltrombopag-treated patients in the RAISE study were receiving 75 mg from Day 29 to the end of treatment.

An open label, repeat dose study (3 cycles of 6 weeks of treatment, followed by 4 weeks off treatment) showed that episodic use with multiple courses of eltrombopag has demonstrated no loss of response.

Eltrombopag was administered to 299 patients in an open-label extension study, 126 patients completed 1 year, 48 completed 18 months and 17 completed 2 years. The median baseline platelet count was $19,500/\mu\text{l}$ prior to eltrombopag administration. Median platelet counts at 12, 18 and 24 months on study were $68,000/\mu\text{l}$, $75,000/\mu\text{l}$ and $119,000/\mu\text{l}$, respectively.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Revolade in one or more subsets of the paediatric population in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Pharmacokinetics

The plasma eltrombopag concentration-time data collected in 88 subjects with ITP in Studies TRA100773A and TRA100773B were combined with data from 111 healthy adult subjects in a population PK analysis. Plasma eltrombopag AUC_(0-τ) and C_{max} estimates for ITP subjects are presented (Table 4).

Table 4: Geometric mean (95 % confidence intervals) of steady-state plasma eltrombopag pharmacokinetic parameters in adults with ITP

Eltrombopag dose, once daily	N	AUC _(0-τ) ^a , μg.h/ml	C _{max} ^a , μg/ml
30 mg	28	47 (39, 58)	3.78 (3.18, 4.49)
50 mg	34	108 (88, 134)	8.01 (6.73, 9.53)
75 mg	26	168 (143, 198)	12.7 (11.0, 14.5)

a - AUC_(0-τ) and C_{max} based on population PK post-hoc estimates.

Absorption and bioavailability

Eltrombopag is absorbed with a peak concentration occurring 2 to 6 hours after oral administration. Administration of eltrombopag concomitantly with antacids and other products containing polyvalent cations such as dairy products and mineral supplements significantly reduces eltrombopag exposure (see section 4.2). The absolute oral bioavailability of eltrombopag after administration to humans has not been established. Based on urinary excretion and metabolites eliminated in faeces, the oral absorption of drug-related material following administration of a single 75 mg eltrombopag solution dose was estimated to be at least 52 %.

Distribution

Eltrombopag is highly bound to human plasma proteins (> 99.9 %), predominantly to albumin. Eltrombopag is a substrate for BCRP, but is not a substrate for P-glycoprotein or OATP1B1.

Metabolism

Eltrombopag is primarily metabolized through cleavage, oxidation and conjugation with glucuronic acid, glutathione, or cysteine. In a human radiolabel study, eltrombopag accounted for approximately 64 % of plasma radiocarbon AUC_{0-∞}. Minor metabolites due to glucuronidation and oxidation were also detected. *In vitro* studies suggest that CYP1A2 and CYP2C8 are responsible for oxidative metabolism of eltrombopag. Uridine diphosphoglucuronyl transferase UGT1A1 and UGT1A3 are responsible for glucuronidation, and bacteria in the lower gastrointestinal tract may be responsible for the cleavage pathway.

Elimination

Absorbed eltrombopag is extensively metabolised. The predominant route of eltrombopag excretion is via faeces (59 %) with 31 % of the dose found in the urine as metabolites. Unchanged parent compound (eltrombopag) is not detected in urine. Unchanged eltrombopag excreted in faeces accounts for approximately 20 % of the dose. The plasma elimination half-life of eltrombopag is approximately 21-32 hours.

Pharmacokinetic interactions

Based on a human study with radiolabelled eltrombopag, glucuronidation plays a minor role in the metabolism of eltrombopag. Human liver microsome studies identified UGT1A1 and UGT1A3 as the enzymes responsible for eltrombopag glucuronidation. Eltrombopag was an inhibitor of a number of UGT enzymes *in vitro*. Clinically significant drug interactions involving glucuronidation are not anticipated due to limited contribution of individual UGT enzymes in the glucuronidation of eltrombopag.

Approximately 21 % of an eltrombopag dose could undergo oxidative metabolism. Human liver microsome studies identified CYP1A2 and CYP2C8 as the enzymes responsible for eltrombopag oxidation. Eltrombopag does not inhibit or induce CYP enzymes based on *in vitro* and *in vivo* data (see section 4.5).

In vitro studies demonstrate that eltrombopag is an inhibitor of the OATP1B1 transporter and an inhibitor of the BCRP transporter and eltrombopag increased exposure of the OATP1B1 and BCRP substrate rosuvastatin in a clinical drug interaction study (see section 4.5). In clinical studies with eltrombopag, a dose reduction of statins by 50 % was recommended.

Eltrombopag chelates with polyvalent cations such as iron, calcium, magnesium, aluminium, selenium and zinc (see sections 4.2 and 4.5).

Administration of a single 50 mg dose of eltrombopag with a standard high-calorie, high-fat breakfast that included dairy products reduced plasma eltrombopag $AUC_{(0-\infty)}$ and C_{max} . Whereas, low-calcium food [< 50 mg calcium] did not significantly impact plasma eltrombopag exposure, regardless of calorie and fat content (see sections 4.2 and 4.5).

Special patient populations

Renal impairment

The pharmacokinetics of eltrombopag has been studied after administration of eltrombopag to adult subjects with renal impairment. Following administration of a single 50 mg-dose, the $AUC_{0-\infty}$ of eltrombopag was 32 % to 36 % lower in subjects with mild to moderate renal impairment, and 60 % lower in subjects with severe renal impairment compared with healthy volunteers. There was substantial variability and significant overlap in exposures between patients with renal impairment and healthy volunteers. Unbound eltrombopag (active) concentrations for this highly protein bound medicinal product were not measured. Patients with impaired renal function should use eltrombopag with caution and close monitoring, for example by testing serum creatinine and/or urine analysis (see section 4.2).

Hepatic impairment

The pharmacokinetics of eltrombopag has been studied after administration of eltrombopag to adult subjects with hepatic impairment. Following the administration of a single 50 mg dose, the $AUC_{0-\infty}$ of eltrombopag was 41 % higher in subjects with mild hepatic impairment and 80 % to 93 % higher in subjects with moderate to severe hepatic impairment compared with healthy volunteers. There was substantial variability and significant overlap in exposures between patients with hepatic impairment and healthy volunteers. Unbound eltrombopag (active) concentrations for this highly protein bound medicinal product were not measured. Therefore, eltrombopag should not be used in patients with moderate to severe hepatic impairment (Child-Pugh score ≥ 7) unless the expected benefit outweighs the identified risk of portal venous thrombosis (see sections 4.2 and 4.4).

Race

The influence of East Asian ethnicity on the pharmacokinetics of eltrombopag was evaluated using a population pharmacokinetic analysis in 111 healthy adults (31 East Asians) and 88 patients with ITP (18 East Asians). Based on estimates from the population pharmacokinetic analysis, East Asian (i.e. Japanese, Chinese, Taiwanese and Korean) ITP patients had approximately 87 % higher plasma eltrombopag AUC_(0-τ) values as compared to non-East Asian patients who were predominantly Caucasian, without adjustment for body weight differences (see section 4.2).

Gender

The influence of gender on the pharmacokinetics of eltrombopag was evaluated using a population pharmacokinetic analysis in 111 healthy adults (14 females) and 88 patients with ITP (57 females). Based on estimates from the population pharmacokinetic analysis, female ITP patients had approximately 50 % higher plasma eltrombopag AUC_(0-τ) as compared to male patients, without adjustment for body weight differences.

5.3 Preclinical safety data

Eltrombopag does not stimulate platelet production in mice, rats or dogs because of unique TPO receptor specificity. Therefore, data from these animals do not fully model potential adverse effects related to the pharmacology of eltrombopag in humans, including the reproduction and carcinogenicity studies.

Treatment-related cataracts were detected in rodents and were dose and time-dependent. At ≥ 6 times the human clinical exposure based on AUC, cataracts were observed in mice after 6 weeks and rats after 28 weeks of dosing. At ≥ 4 times the human clinical exposure based on AUC, cataracts were observed in mice after 13 weeks and in rats after 39 weeks of dosing. Cataracts have not been observed in dogs after 52 weeks of dosing (2 times the human clinical exposure based on AUC). The clinical relevance of these findings is unknown (see section 4.4).

Renal tubular toxicity was observed in studies of up to 14 days duration in mice and rats at exposures that were generally associated with morbidity and mortality. Tubular toxicity was also observed in a 2 year oral carcinogenicity study in mice at doses of 25, 75 and 150 mg/kg/day. Effects were less severe at lower doses and were characterized by a spectrum of regenerative changes. The exposure at the lowest dose was 1.2 times the human clinical exposure based on AUC. Renal effects were not observed in rats after 28 weeks or in dogs after 52 weeks at exposures 4 and 2 times respectively, the human clinical exposure based on AUC. The clinical relevance of these findings is unknown.

Hepatocyte degeneration and/or necrosis, often accompanied by increased serum liver enzymes, was observed in mice, rats and dogs at doses that were associated with morbidity and mortality or were poorly tolerated. No hepatic effects were observed after chronic dosing in rats (28 weeks) or dogs (52 weeks) at exposures up to 4 or 2 times, respectively, the human clinical exposure based on AUC.

At poorly tolerated doses in rats and dogs (> 10 times maximum human clinical exposure based on AUC), decreased reticulocyte counts and regenerative bone marrow erythroid hyperplasia (rats only) were observed in short term studies. There were no effects of note on red cell mass or reticulocyte counts after dosing for up to 28 weeks in rats, 52 weeks in dogs and 2 years in mice or rats at maximally tolerated doses which were 2 to 4 times maximum human clinical exposure based on AUC.

Endosteal hyperostosis was observed in a 28 week toxicity study in rats at a non-tolerated dose of 60 mg/kg/day (6 times maximum human clinical exposure based on AUC). There were no bone changes observed in mice or rats after lifetime exposure (2 years) at 4 times maximum human clinical exposure based on AUC.

Eltrombopag was not carcinogenic in mice at doses up to 75 mg/kg/day or in rats at doses up to 40 mg/kg/day (exposures up to 4 times the human clinical exposure based on AUC). Eltrombopag was not mutagenic or clastogenic in a bacterial mutation assay or in two *in vivo* assays in rats (micronucleus and unscheduled DNA synthesis, 10 times the human clinical exposure based on C_{max}). In the *in vitro* mouse lymphoma assay, eltrombopag was marginally positive (< 3-fold increase in mutation frequency). These *in vitro* and *in vivo* findings suggest that eltrombopag does not pose a genotoxic risk to humans.

Eltrombopag did not affect female fertility, early embryonic development or embryofoetal development in rats at doses up to 20 mg/kg/day (2 times the human clinical exposure based on AUC). Also there was no effect on embryofoetal development in rabbits at doses up to 150 mg/kg/day, the highest dose tested (0.5 times the human clinical exposure based on AUC). However, at a maternally toxic dose of 60 mg/kg/day (6 times the human clinical exposure based on AUC) in rats, eltrombopag treatment was associated with embryo lethality (increased pre- and post-implantation loss), reduced foetal body weight and gravid uterine weight in the female fertility study and a low incidence of cervical ribs and reduced foetal body weight in the embryofoetal development study. Eltrombopag did not affect male fertility in rats at doses up to 40 mg/kg/day, the highest dose tested (3 times the human clinical exposure based on AUC). In the pre- and post-natal development study in rats, there were no undesirable effects on pregnancy, parturition or lactation of F₀ female rats at maternally non-toxic doses (10 and 20 mg/kg/day) and no effects on the growth, development, neurobehavioral or reproductive function of the offspring (F₁). Eltrombopag was detected in the plasma of all F₁ rat pups for the entire 22 hour sampling period following administration of medicinal product to the F₀ dams, suggesting that rat pup exposure to eltrombopag was likely via lactation.

In vitro studies with eltrombopag suggest a potential phototoxicity risk; however, in rodents there was no evidence of cutaneous phototoxicity (10 times the human clinical exposure based on AUC) or ocular phototoxicity (≥ 5 times the human clinical exposure based on AUC). Furthermore, a clinical pharmacology study in 36 subjects showed no evidence that photosensitivity was increased following administration of eltrombopag 75 mg. This was measured by delayed phototoxic index. Nevertheless, a potential risk of photoallergy cannot be ruled out since no specific preclinical study could be performed.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

Magnesium stearate

Mannitol (E421)

Microcrystalline cellulose

Povidone (K30)

Sodium starch glycolate Type A

Tablet coating

Hypromellose

Macrogol 400

Polysorbate 80

Titanium dioxide (E171)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

4 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Aluminum blisters (PA/Alu/PVC/Alu) in a carton containing 14 or 28 film-coated tablets and multipacks containing 84 (3 packs of 28) film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
6900 Cork Airport Business Park
Kinsale Road
Cork
Ireland

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Revolade 50 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains eltrombopag olamine equivalent to 50 mg eltrombopag.

Excipients

For a full list of excipients, see section 6.1

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet.

Round, biconvex, brown film-coated tablet debossed with 'GS UFU' and '50' on one side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Revolade is indicated for adult chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura (ITP) splenectomised patients who are refractory to other treatments (e.g. corticosteroids, immunoglobulins). Revolade may be considered as second line treatment for adult non-splenectomised patients where surgery is contraindicated.

4.2 Posology and method of administration

Eltrombopag treatment should remain under the supervision of a physician who is experienced in the treatment of haematological diseases.

Eltrombopag dosing requirements must be individualised based on the patient's platelet counts. The objective of treatment with eltrombopag should not be to normalise platelet counts but to maintain platelet counts above the level for haemorrhagic risk ($> 50,000/\mu\text{l}$).

In most patients, measurable elevations in platelet counts take 1-2 weeks (see section 5.1).

Adults

The recommended starting dose of eltrombopag is 50 mg once daily. For patients of East Asian ancestry, eltrombopag should be initiated at a reduced dose of 25 mg once daily (see section 5.2).

Monitoring and dose adjustment

After initiating eltrombopag, adjust the dose to achieve and maintain a platelet count $\geq 50,000/\mu\text{l}$ as necessary to reduce the risk for bleeding. Do not exceed a dose of 75 mg daily.

Clinical haematology and liver tests should be monitored regularly throughout therapy with eltrombopag and the dose regimen of eltrombopag modified based on platelet counts as outlined in Table 1. During therapy with eltrombopag complete blood counts (CBCs), including platelet count and peripheral blood smears, should be assessed weekly until a stable platelet count ($\geq 50,000/\mu\text{l}$ for at

least 4 weeks) has been achieved. CBCs including platelet counts and peripheral blood smears should be obtained monthly thereafter.

The lowest effective dosing regimen to maintain platelet counts should be used as clinically indicated.

Table 1 Dose adjustments of eltrombopag

Platelet count	Dose adjustment or response
< 50,000/ μ l following at least 2 weeks of therapy	Increase daily dose by 25 mg to a maximum of 75 mg/day.
\geq 50,000/ μ l to \leq 150,000/ μ l	Use lowest dose of eltrombopag and/or concomitant ITP treatment to maintain platelet counts that avoid or reduce bleeding.
> 150,000/ μ l to \leq 250,000/ μ l	Decrease the daily dose by 25 mg. Wait 2 weeks to assess the effects of this and any subsequent dose adjustments.
> 250,000/ μ l	Stop eltrombopag; increase the frequency of platelet monitoring to twice weekly. Once the platelet count is \leq 100,000/ μ l, reinitiate therapy at a daily dose reduced by 25 mg.

Eltrombopag can be administered in addition to other ITP medicinal products. Modify the dose regimen of concomitant ITP medicinal products, as medically appropriate, to avoid excessive increases in platelet counts during therapy with eltrombopag.

Wait for at least 2 weeks to see the effect of any dose adjustment on the patient's platelet response prior to considering another dose adjustment.

The standard eltrombopag dose adjustment, either decrease or increase, would be 25 mg once daily. However, in a few patients a combination of different film-coated tablet strengths on different days may be required.

Discontinuation

Treatment with eltrombopag should be discontinued if the platelet count does not increase to a level sufficient to avoid clinically important bleeding after four weeks of eltrombopag therapy at 75 mg once daily.

Patients should be clinically evaluated periodically and continuation of treatment should be decided on an individual basis by the treating physician. The reoccurrence of thrombocytopenia is possible upon discontinuation of treatment (see section 4.4).

Renal impairment

No dose adjustment is necessary in patients with renal impairment. Patients with impaired renal function should use eltrombopag with caution and close monitoring, for example by testing serum creatinine and/or performing urine analysis (see section 5.2).

Hepatic impairment

Eltrombopag should not be used in patients with moderate to severe hepatic impairment (Child-Pugh score ≥ 7) unless the expected benefit outweighs the identified risk of portal venous thrombosis (see section 4.4).

If the use of eltrombopag is deemed necessary, the starting dose must be 25 mg once daily.

The risk of thromboembolic events (TEEs) has been found to be increased in patients with chronic liver disease treated with 75 mg eltrombopag once daily for two weeks in preparation for invasive procedures (see sections 4.4 and 4.8).

Paediatric population

Revolade is not recommended for use in children and adolescents below age 18 due to insufficient data on safety and efficacy.

Elderly

There are limited data on the use of eltrombopag in patients aged 65 years and older. In the clinical studies of eltrombopag, overall no clinically significant differences in safety of eltrombopag were observed between subjects aged at least 65 years and younger subjects. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

East Asian patients

Initiation of eltrombopag at a reduced dose of 25 mg once daily may be considered for patients of East Asian ancestry (such as Chinese, Japanese, Taiwanese or Korean) (see section 5.2). Patient platelet count should continue to be monitored and the standard criteria for further dose modification followed.

Method of administration

The tablets should be administered orally. Eltrombopag should be taken at least four hours before or after any products such as antacids, dairy products (or other calcium containing food products), or mineral supplements containing polyvalent cations (e.g. iron, calcium, magnesium, aluminium, selenium and zinc) (see sections 4.5 and 5.2).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to eltrombopag or to any of the excipients.

4.4 Special warnings and precautions for use

The diagnosis of ITP in adults and elderly patients should have been confirmed by the exclusion of other clinical entities presenting with thrombocytopenia. Consideration should be given to performing a bone marrow aspirate and biopsy over the course of the disease and treatment, particularly in patients over 60 years of age, those with systemic symptoms or abnormal signs.

The effectiveness and safety of eltrombopag have not been established for use in other thrombocytopenic conditions including chemotherapy-induced thrombocytopenia and myelodysplastic syndromes (MDS).

Risk of hepatotoxicity

Eltrombopag administration can cause abnormal liver function. In clinical studies with eltrombopag, increases in serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and bilirubin were observed (see section 4.8).

These findings were mostly mild (Grade 1-2), reversible and not accompanied by clinically significant symptoms that would indicate an impaired liver function. Across the 3 placebo-controlled studies, 1 patient in the placebo group and 1 patient in the eltrombopag group experienced a Grade 4 liver test abnormality.

Serum ALT, AST and bilirubin should be measured prior to initiation of eltrombopag, every 2 weeks during the dose adjustment phase and monthly following establishment of a stable dose. Abnormal serum liver tests should be evaluated with repeat testing within 3 to 5 days. If the abnormalities are confirmed, serum liver tests should be monitored until the abnormalities resolve, stabilise, or return to baseline levels. Eltrombopag should be discontinued if ALT levels increase ($\geq 3X$ the upper limit of normal [ULN]) and are:

- progressive, or
- persistent for ≥ 4 weeks, or
- accompanied by increased direct bilirubin, or
- accompanied by clinical symptoms of liver injury or evidence for hepatic decompensation

Exercise caution when administering eltrombopag to patients with hepatic disease.

Thrombotic/Thromboembolic complications

Thrombotic/Thromboembolic complications may occur in patients with ITP. Platelet counts above the normal range present a theoretical risk of thrombotic/thromboembolic complications. In eltrombopag clinical trials thromboembolic events were observed at low and normal platelet counts. Caution should be used when administering eltrombopag to patients with known risk factors for thromboembolism including but not limited to inherited (e.g. Factor V Leiden) or acquired risk factors (e.g. ATIII deficiency, antiphospholipid syndrome), advanced age, patients with prolonged periods of immobilisation, malignancies, contraceptives and hormone replacement therapy, surgery/trauma, obesity and smoking. Platelet counts should be closely monitored and consideration given to reducing the dose or discontinuing eltrombopag treatment if the platelet count exceeds the target levels (see section 4.2). The risk-benefit balance should be considered in patients at risk of thromboembolic events of any aetiology.

The risk of thromboembolic events (TEEs) has been found to be increased in patients with chronic liver disease treated with 75 mg eltrombopag once daily for two weeks in preparation for invasive procedures. Therefore, eltrombopag should not be used in patients with moderate to severe hepatic impairment (Child-Pugh score ≥ 7) unless the expected benefit outweighs the identified risk of portal venous thrombosis (see sections 4.2 and 4.8).

Bleeding following discontinuation of eltrombopag

Thrombocytopenia is likely to reoccur upon discontinuation of treatment with eltrombopag. Following discontinuation of eltrombopag, platelet counts return to baseline levels within 2 weeks in the majority of patients, which increase the bleeding risk and in some cases may lead to bleeding. This risk is increased if eltrombopag treatment is discontinued in the presence of anticoagulants or anti-platelet agents. It is recommended that, if treatment with eltrombopag is discontinued, ITP treatment be restarted according to current treatment guidelines. Additional medical management may include cessation of anticoagulant and/or anti-platelet therapy, reversal of anticoagulation, or platelet support. Platelet counts must be monitored weekly for 4 weeks following discontinuation of eltrombopag.

Bone marrow reticulin formation and risk of bone marrow fibrosis

Eltrombopag may increase the risk for development or progression of reticulin fibers within the bone marrow. The relevance of this finding, as with other thrombopoietin receptor (TPO-R) agonists, has not been established yet.

Prior to initiation of eltrombopag, the peripheral blood smear should be examined closely to establish a baseline level of cellular morphologic abnormalities. Following identification of a stable dose of eltrombopag, complete blood count (CBC) with white blood cell count (WBC) differential should be performed monthly. If immature or dysplastic cells are observed, peripheral blood smears should be examined for new or worsening morphological abnormalities (e.g., teardrop and nucleated red blood cells, immature white blood cells) or cytopenia(s). If the patient develops new or worsening morphological abnormalities or cytopenia(s), treatment with eltrombopag should be discontinued and a bone marrow biopsy considered, including staining for fibrosis.

Malignancies and progression of malignancies

TPO-R agonists are growth factors that lead to thrombopoietic progenitor cell expansion, differentiation and platelet production. The TPO-R is predominantly expressed on the surface of cells of the myeloid lineage. For TPO-R agonists there is a theoretical concern that they may stimulate the progression of existing haematopoietic malignancies such as MDS.

Cataracts

Cataracts were observed in toxicology studies of eltrombopag in rodents (see section 5.3). The clinical relevance of this finding is unknown. Routine monitoring of patients for cataracts is recommended.

Loss of response to eltrombopag

A loss of response or failure to maintain a platelet response with eltrombopag treatment within the recommended dosing range should prompt a search for causative factors, including an increased bone marrow reticulin.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effects of eltrombopag on other medicinal products

HMG CoA reductase inhibitors

In vitro studies demonstrated that eltrombopag is not a substrate for the organic anion transporter polypeptide, OATP1B1, but is an inhibitor of this transporter. *In vitro* studies also demonstrated that eltrombopag is a breast cancer resistance protein (BCRP) substrate and inhibitor. Administration of eltrombopag 75 mg once daily for 5 days with a single 10 mg dose of the OATP1B1 and BCRP substrate rosuvastatin to 39 healthy adult subjects increased plasma rosuvastatin C_{max} 103 % (90 % CI: 82 %, 126 %) and $AUC_{0-\infty}$ 55 % (90 % CI: 42 %, 69 %). Interactions are also expected with other HMG-CoA reductase inhibitors, including pravastatin, simvastatin and lovastatin, however, clinically significant interactions are not expected between eltrombopag and atorvastatin or fluvastatin. When co-administered with eltrombopag, a reduced dose of statins should be considered and careful monitoring for statin side effects should be undertaken.

OATP1B1 and BCRP substrates

Concomitant administration of eltrombopag and OATP1B1 (e.g. methotrexate) and BCRP (e.g. topotecan and methotrexate) substrates should be undertaken with caution.

Cytochrome P450 substrates

In studies utilizing human liver microsomes, eltrombopag (up to 100 µM) showed no *in vitro* inhibition of the CYP450 enzymes 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, and 4A9/11 and was an inhibitor of CYP2C8 and CYP2C9 as measured using paclitaxel and diclofenac as the probe substrates. Administration of eltrombopag 75 mg once daily for 7 days to 24 healthy male subjects did not inhibit or induce the metabolism of probe substrates for 1A2 (caffeine), 2C19 (omeprazole), 2C9 (flurbiprofen), or 3A4 (midazolam) in humans. No clinically significant interactions are expected when eltrombopag and CYP450 substrates are co-administered.

Effects of other medicinal products on eltrombopag

Polyvalent cations (Chelation)

Eltrombopag chelates with polyvalent cations such as iron, calcium, magnesium, aluminium, selenium and zinc. Administration of a single dose of eltrombopag 75 mg with a polyvalent cation-containing antacid (1524 mg aluminium hydroxide and 1425 mg magnesium carbonate) decreased plasma eltrombopag AUC_{0-∞} by 70 % (90 % CI: 64 %, 76 %) and C_{max} by 70 % (90 % CI: 62 %, 76 %). Antacids, dairy products and other products containing polyvalent cations, such as mineral supplements, must be administered at least four hours apart from eltrombopag dosing to avoid significant reduction in eltrombopag absorption due to chelation (see section 4.2).

Food interaction

Administration of a single 50 mg-dose of eltrombopag with a standard high-calorie, high-fat breakfast that included dairy products reduced plasma eltrombopag AUC_{0-∞} by 59 % (90 % CI: 54 %, 64 %) and C_{max} by 65 % (90 % CI: 59 %, 70 %). Food low in calcium [< 50 mg calcium] including fruit, lean ham, beef and unfortified (no added calcium, magnesium, iron) fruit juice, unfortified soy milk, and unfortified grain did not significantly impact plasma eltrombopag exposure, regardless of calorie and fat content (see section 4.2).

Lopinavir/ritonavir

Co-administration of eltrombopag with lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) may cause a decrease in the concentration of eltrombopag. A study in 40 healthy volunteers showed that the co-administration of single dose eltrombopag 100 mg with repeat dose LPV/RTV 400 /100 mg twice daily resulted in a reduction in eltrombopag plasma AUC_(0-∞) by 17 % (90 % CI: 6.6 %, 26.6 %). Therefore, caution should be used when co-administration of eltrombopag with LPV/RTV takes place. Platelet count should be closely monitored in order to ensure appropriate medical management of the dose of eltrombopag when lopinavir/ritonavir therapy is initiated or discontinued.

Medicinal products for treatment of ITP

Medicinal products used in the treatment of ITP in combination with eltrombopag in clinical studies included corticosteroids, danazol, and/or azathioprine, intravenous immunoglobulin (IVIG), and anti-D immunoglobulin. Platelet counts should be monitored when combining eltrombopag with other medicinal products for the treatment of ITP in order to avoid platelet counts outside of the recommended range (see section 4.2).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no or limited amount of data from the use of eltrombopag in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown.

Revolade is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception.

Breast-feeding

It is not known whether eltrombopag / metabolites are excreted in human milk. Studies in animals have shown that eltrombopag is likely secreted into milk (see section 5.3); therefore a risk to the suckling child cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to continue / abstain from Revolade therapy, taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

4.8 Undesirable effects

Based on an analysis of all chronic ITP patients receiving eltrombopag in 3 controlled and 2 uncontrolled clinical studies, the overall incidence of adverse events in subjects treated with eltrombopag was 82 % (367/446). The median duration of exposure to eltrombopag was 304 days and patient year's exposure was 377 in this study population.

The adverse events listed below by MedDRA system organ class and by frequency are those that the investigator considered treatment related (N = 446). The frequency categories are defined as:

Very common	($\geq 1/10$)
Common	($\geq 1/100$ to $< 1/10$)
Uncommon	($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)
Rare	($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)
Very rare	($< 1/10,000$)
Not known	(cannot be estimated from the available data)

Infections and infestations

Uncommon Pharyngitis, Urinary tract infection, Influenza, Nasopharyngitis, Oral herpes, Pneumonia, Sinusitis, Tonsillitis, Upper respiratory tract infection

Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)

Uncommon Rectosigmoid cancer

Blood and lymphatic system disorders

Uncommon Anaemia, Anisocytosis, Eosinophilia, Haemolytic anaemia, Leukocytosis, Myelocytosis, Thrombocytopenia, Haemoglobin increased, Band neutrophil count increased, Haemoglobin decreased, Myelocyte present, Platelet count increased, White blood cell count decreased

Immune system disorders

Uncommon Hypersensitivity

Metabolism and nutrition disorders

Uncommon Anorexia, Hypokalaemia, Decreased appetite, Increased appetite, Gout, Hypocalcaemia, Blood uric acid increased

Psychiatric disorders

Common Insomnia

Uncommon Sleep disorder, Anxiety, Depression, Apathy, Mood altered, Tearfulness

Nervous systems disorders

Very Common Headache

Common Paraesthesia

Uncommon Dizziness, Dysgeusia, Hypoaesthesia, Somnolence, Migraine, Tremor, Balance disorder, Dysaesthesia, Hemiparesis, Migraine with aura, Neuropathy peripheral, Peripheral sensory neuropathy, Speech disorder, Toxic neuropathy, Vascular headache

Eye disorders

Common Cataract, Dry eye

Uncommon Vision blurred, Lenticular opacities, Astigmatism, Cataract cortical, Conjunctival haemorrhage, Eye pain, Lacrimation increased, Retinal haemorrhage, Retinal pigment epitheliopathy, Visual acuity reduced, Visual impairment, Visual acuity tests abnormal, Blepharitis and Keratoconjunctivitis sicca

Ear and labyrinth disorders

Uncommon Ear pain, Vertigo

Cardiac disorders

Uncommon Tachycardia, Acute myocardial infarction, Cardiovascular disorder, Cyanosis, Palpitations, Sinus tachycardia, Electrocardiogram QT prolonged

Vascular disorders

Uncommon Deep vein thrombosis, Hypertension, Embolism, Hot flush, Thrombophlebitis superficial, Flushing, Haematoma

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Uncommon Epistaxis, Pulmonary embolism, Pulmonary infarction, Cough, Nasal discomfort, Oropharyngeal blistering, Oropharyngeal pain, Sinus disorder, Sleep apnoea syndrome

Gastrointestinal disorders

Common Nausea, Diarrhoea, Constipation, Abdominal pain upper

Uncommon Abdominal discomfort, Abdominal distension, Dry mouth, Dyspepsia, Vomiting, Abdominal pain, Gingival bleeding, Glossodynia, Haemorrhoids, Mouth haemorrhage,

Abdominal tenderness, Faeces discoloured, Flatulence, Food poisoning, Frequent bowel movements, Haematemesis, Oral discomfort

Hepatobiliary disorders

Common Alanine aminotransferase increased*, Aspartate aminotransferase increased*, Blood bilirubin increased, Hyperbilirubinaemia, Hepatic function abnormal

Uncommon Cholestasis, Hepatic lesion, Hepatitis

*Increase of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase may occur simultaneously, although at a lower frequency.

Skin and subcutaneous tissue disorders

Common Rash, Pruritus, Alopecia

Uncommon Ecchymosis, Hyperhidrosis, Pruritus generalised, Urticaria, Dermatitis, Petechiae, Cold sweat, Erythema, Melanosis, Night sweats, Pigmentation disorder, Skin discolouration, Skin exfoliation, Swelling face

Musculoskeletal and connective tissue disorder

Common Arthralgia, Myalgia, Muscle spasm, Bone pain

Uncommon Muscular weakness, Pain in extremity, Sensation of heaviness

Renal and urinary disorders

Uncommon Renal failure, Leukocyturia, Lupus nephritis, Nocturia, Proteinuria, Blood urea increased, Blood creatinine increased, Urine protein/creatinine ratio increased

General disorders and administrative site conditions

Common Fatigue, Oedema peripheral

Uncommon Chest pain, Feeling hot, Pain, Vessel puncture site haemorrhage, Asthenia, Feeling jittery, Ill-defined disorder, Inflammation of wound, Influenza like illness, Malaise, Mucosal inflammation, Non-cardiac chest pain, Pyrexia, Sensation of foreign body

Investigations

Uncommon Blood albumin increased, Blood alkaline phosphatase increased, Protein total increased, Weight increased, Blood albumin decreased, pH urine increased

Injury, poisoning and procedural complications

Uncommon Contusion, Sunburn

Thromboembolic events (TEEs)

In 3 controlled and 2 uncontrolled clinical studies, among adult chronic ITP patients receiving eltrombopag (n = 446), 17 subjects experienced a total of 19 TEEs, which included (in descending order of occurrence) deep vein thrombosis (n = 6), pulmonary embolism (n = 6), acute myocardial infarction (n = 2), cerebral infarction (n = 2), embolism (n = 1) (see section 4.4).

In a placebo-controlled study, following 2 weeks treatment in preparation for invasive procedures, 6 of 261 patients with chronic liver disease experienced 7 thromboembolic events of the portal venous system. One additional patient developed a myocardial infarction 20 days after the last dose of study medication, which remains blinded.

Thrombocytopenia following discontinuation of treatment

In the 3 controlled clinical studies, transient decreases in platelet counts to levels lower than baseline were observed following discontinuation of treatment in 8 % and 8 % of the eltrombopag and placebo groups, respectively (see section 4.4).

Increased bone marrow reticulin

Across the programme, no subjects had evidence of clinically relevant bone marrow abnormalities or clinical findings that would indicate bone marrow dysfunction. In one patient, eltrombopag treatment was discontinued due to bone marrow reticulin (see section 4.4).

4.9 Overdose

In the event of overdose, platelet counts may increase excessively and result in thrombotic/thromboembolic complications. In case of an overdose, consider oral administration of a metal cation-containing preparation, such as calcium, aluminium, or magnesium preparations to chelate eltrombopag and thus limit absorption. Closely monitor platelet counts. Reinitiate treatment with eltrombopag in accordance with dosing and administration recommendations (see section 4.2).

In the clinical studies there was one report of overdose where the subject ingested 5000 mg of eltrombopag. Reported adverse events included mild rash, transient bradycardia, ALT and AST elevation, and fatigue. Liver enzymes measured between Days 2 and 18 after ingestion peaked at a 1.6-fold ULN in AST, a 3.9-fold ULN in ALT, and a 2.4-fold ULN in total bilirubin. The platelet counts were 672,000/ μ l on day 18 after ingestion and the maximum platelet count was 929,000/ μ l. All events were resolved without sequelae following treatment.

Because eltrombopag is not significantly renally excreted and is highly bound to plasma proteins, haemodialysis would not be expected to be an effective method to enhance the elimination of eltrombopag.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antihemorrhagics, ATC code: B02BX 05

Mechanism of action

TPO is the main cytokine involved in regulation of megakaryopoiesis and platelet production, and is the endogenous ligand for the TPO-R. Eltrombopag interacts with the transmembrane domain of the human TPO-R and initiates signaling cascades similar but not identical to that of endogenous thrombopoietin (TPO), inducing proliferation and differentiation of megakaryocytes from bone marrow progenitor cells.

Clinical studies

Two Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled studies RAISE (TRA102537) and TRA100773B and two open-label studies REPEAT (TRA108057) and EXTEND (TRA105325)

evaluated the safety and efficacy of eltrombopag in adult patients with previously treated chronic ITP. Overall, eltrombopag was administered to 277 patients for at least 6 months and 202 patients for at least 1 year.

Double-blind placebo-controlled studies

RAISE: 197 patients were randomised 2:1, eltrombopag (n=135) to placebo (n=62), and randomisation was stratified based upon splenectomy status, use of ITP medication at baseline and baseline platelet count. The dose of eltrombopag was adjusted during the 6 month treatment period based on individual platelet counts. All subjects initiated treatment with eltrombopag 50 mg. From Day 29 to the end of treatment 15 to 28 % of eltrombopag treated patients were maintained on ≤ 25 mg and 29 to 53 % received 75 mg.

In addition, patients could taper off concomitant ITP medicinal products and receive rescue treatments as dictated by local standard of care. More than half of all patients in each treatment group had ≥ 3 prior ITP therapies and 36 % had a prior splenectomy.

Median platelet counts at baseline were 16,000/ μ l for both treatment groups and in the eltrombopag group were maintained above 50,000/ μ l at all on-therapy visits starting at Day 15; in contrast, median platelet counts in the placebo group remained $< 30,000/\mu$ l throughout the study.

Platelet count response between 50,000-400,000/ μ l in the absence of rescue medication was achieved by significantly more patients in the eltrombopag treated group during the 6 month treatment period, $p < 0.001$. Fifty-four percent of the eltrombopag-treated patients and 13 % of placebo-treated patients achieved this level of response after 6 weeks of treatment. A similar platelet response was maintained throughout the study, with 52 % and 16 % of patients responding at the end of the 6-month treatment period.

Table 2: Secondary efficacy results from RAISE

	Eltrombopag N = 135	Placebo N = 62
Key secondary endpoints		
Number of cumulative weeks with platelet counts $\geq 50,000$ - 400,000/ μ l, Mean (SD)	11.3 (9.46)	2.4 (5.95)
Patients with $\geq 75\%$ of assessments in the target range (50,000 to 400,000/ μ l), n (%)	51 (38)	4 (7)
<i>P</i> -value ^a	< 0.001	
Patients with bleeding (WHO Grades 1-4) at any time during 6 months, n (%)	106 (79)	56 (93)
<i>P</i> -value ^a	0.012	
Patients with bleeding (WHO Grades 2-4) at any time during 6 months, n (%)	44 (33)	32 (53)
<i>P</i> -value ^a	0.002	
Requiring rescue therapy, n (%)	24 (18)	25 (40)
<i>P</i> -value ^a	0.001	
Patients receiving ITP therapy at baseline (n)	63	31
Patients who attempted to reduce or discontinue baseline therapy, n (%) ^b	37 (59)	10 (32)
<i>P</i> value ^a	0.016	

a Logistic regression model adjusted for randomisation stratification variables

b 21 out of 63 (33 %) patients treated with eltrombopag who were taking an ITP medication at baseline permanently discontinued all baseline ITP medications.

At baseline, more than 70 % of patients in each treatment group reported any bleeding (WHO Grades 1-4) and more than 20 % reported clinically significant bleeding (WHO Grades 2-4), respectively.

The proportion of eltrombopag-treated patients with any bleeding (Grades 1-4) and clinically significant bleeding (Grades 2-4) was reduced from baseline by approximately 50 % from Day 15 to the end of treatment throughout the 6 month treatment period.

TRA100773B: The primary efficacy endpoint was the proportion of responders, defined as patients who had an increase in platelet counts to $\geq 50,000/\mu\text{l}$ at Day 43 from a baseline of $< 30,000/\mu\text{l}$; patients who withdrew prematurely due to a platelet count $> 200,000/\mu\text{l}$ were considered responders, those that discontinued for any other reason were considered non-responders irrespective of platelet count. A total of 114 patients with previously treated chronic ITP were randomised 2:1 eltrombopag (n = 76) to placebo (n = 38).

Table 3: Efficacy results from TRA100773B

	Eltrombopag N = 74	Placebo N = 38
Key primary endpoints		
Eligible for efficacy analysis, n	73	37
Patients with platelet count $\geq 50,000/\mu\text{l}$ after up to 42 days of dosing (compared to a baseline count of $< 30,000/\mu\text{l}$), n (%)	43 (59)	6 (16)
<i>P</i> value ^a	< 0.001	
Key secondary endpoints		
Patients with a Day 43 bleeding assessment, n	51	30
Bleeding (WHO Grades 1-4) n (%)	20 (39)	18 (60)
<i>P</i> value ^a	0.029	

a – Logistic regression model adjusted for randomisation stratification variables

In both RAISE and TRA100773B the response to eltrombopag relative to placebo was similar irrespective of ITP medication use, splenectomy status and baseline platelet count ($\leq 15,000/\mu\text{l}$, $> 15,000/\mu\text{l}$) at randomisation.

In RAISE and TRA100773B studies in the subgroup of patients with baseline platelet count $\leq 15,000/\mu\text{l}$ the median platelet counts did not reach the target level ($> 50,000/\mu\text{l}$) although in both studies 43 % of these patients treated with eltrombopag responded after 6 weeks of treatment. In addition, in the RAISE study, 42 % of patients with baseline platelet count $\leq 15,000/\mu\text{l}$ treated with eltrombopag responded at the end of the 6 month treatment period. Forty-two to 60 % of the eltrombopag-treated patients in the RAISE study were receiving 75 mg from Day 29 to the end of treatment.

An open label, repeat dose study (3 cycles of 6 weeks of treatment, followed by 4 weeks off treatment) showed that episodic use with multiple courses of eltrombopag has demonstrated no loss of response.

Eltrombopag was administered to 299 patients in an open-label extension study, 126 patients completed 1 year, 48 completed 18 months and 17 completed 2 years. The median baseline platelet count was $19,500/\mu\text{l}$ prior to eltrombopag administration. Median platelet counts at 12, 18 and 24 months on study were $68,000/\mu\text{l}$, $75,000/\mu\text{l}$ and $119,000/\mu\text{l}$, respectively.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Revolade in one or more subsets of the paediatric population in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Pharmacokinetics

The plasma eltrombopag concentration-time data collected in 88 subjects with ITP in Studies TRA100773A and TRA100773B were combined with data from 111 healthy adult subjects in a population PK analysis. Plasma eltrombopag AUC_(0-τ) and C_{max} estimates for ITP subjects are presented (Table 4).

Table 4: Geometric mean (95 % confidence intervals) of steady-state plasma eltrombopag pharmacokinetic parameters in adults with ITP

Eltrombopag dose, once daily	N	AUC _(0-τ) ^a , μg.h/ml	C _{max} ^a , μg/ml
30 mg	28	47 (39, 58)	3.78 (3.18, 4.49)
50 mg	34	108 (88, 134)	8.01 (6.73, 9.53)
75 mg	26	168 (143, 198)	12.7 (11.0, 14.5)

a - AUC_(0-τ) and C_{max} based on population PK post-hoc estimates.

Absorption and bioavailability

Eltrombopag is absorbed with a peak concentration occurring 2 to 6 hours after oral administration. Administration of eltrombopag concomitantly with antacids and other products containing polyvalent cations such as dairy products and mineral supplements significantly reduces eltrombopag exposure (see section 4.2). The absolute oral bioavailability of eltrombopag after administration to humans has not been established. Based on urinary excretion and metabolites eliminated in faeces, the oral absorption of drug-related material following administration of a single 75 mg eltrombopag solution dose was estimated to be at least 52 %.

Distribution

Eltrombopag is highly bound to human plasma proteins (> 99.9 %), predominantly to albumin. Eltrombopag is a substrate for BCRP, but is not a substrate for P-glycoprotein or OATP1B1.

Metabolism

Eltrombopag is primarily metabolized through cleavage, oxidation and conjugation with glucuronic acid, glutathione, or cysteine. In a human radiolabel study, eltrombopag accounted for approximately 64 % of plasma radiocarbon AUC_{0-∞}. Minor metabolites due to glucuronidation and oxidation were also detected. *In vitro* studies suggest that CYP1A2 and CYP2C8 are responsible for oxidative metabolism of eltrombopag. Uridine diphosphoglucuronyl transferase UGT1A1 and UGT1A3 are responsible for glucuronidation, and bacteria in the lower gastrointestinal tract may be responsible for the cleavage pathway.

Elimination

Absorbed eltrombopag is extensively metabolised. The predominant route of eltrombopag excretion is via faeces (59 %) with 31 % of the dose found in the urine as metabolites. Unchanged parent compound (eltrombopag) is not detected in urine. Unchanged eltrombopag excreted in faeces accounts for approximately 20 % of the dose. The plasma elimination half-life of eltrombopag is approximately 21-32 hours.

Pharmacokinetic interactions

Based on a human study with radiolabelled eltrombopag, glucuronidation plays a minor role in the metabolism of eltrombopag. Human liver microsome studies identified UGT1A1 and UGT1A3 as the enzymes responsible for eltrombopag glucuronidation. Eltrombopag was an inhibitor of a number of UGT enzymes *in vitro*. Clinically significant drug interactions involving glucuronidation are not anticipated due to limited contribution of individual UGT enzymes in the glucuronidation of eltrombopag.

Approximately 21 % of an eltrombopag dose could undergo oxidative metabolism. Human liver microsome studies identified CYP1A2 and CYP2C8 as the enzymes responsible for eltrombopag oxidation. Eltrombopag does not inhibit or induce CYP enzymes based on *in vitro* and *in vivo* data (see section 4.5).

In vitro studies demonstrate that eltrombopag is an inhibitor of the OATP1B1 transporter and an inhibitor of the BCRP transporter and eltrombopag increased exposure of the OATP1B1 and BCRP substrate rosuvastatin in a clinical drug interaction study (see section 4.5). In clinical studies with eltrombopag, a dose reduction of statins by 50 % was recommended.

Eltrombopag chelates with polyvalent cations such as iron, calcium, magnesium, aluminium, selenium and zinc (see sections 4.2 and 4.5).

Administration of a single 50 mg dose of eltrombopag with a standard high-calorie, high-fat breakfast that included dairy products reduced plasma eltrombopag $AUC_{(0-\infty)}$ and C_{max} . Whereas, low-calcium food [< 50 mg calcium] did not significantly impact plasma eltrombopag exposure, regardless of calorie and fat content (see sections 4.2 and 4.5).

Special patient populations

Renal impairment

The pharmacokinetics of eltrombopag has been studied after administration of eltrombopag to adult subjects with renal impairment. Following administration of a single 50 mg-dose, the $AUC_{0-\infty}$ of eltrombopag was 32 % to 36 % lower in subjects with mild to moderate renal impairment, and 60 % lower in subjects with severe renal impairment compared with healthy volunteers. There was substantial variability and significant overlap in exposures between patients with renal impairment and healthy volunteers. Unbound eltrombopag (active) concentrations for this highly protein bound medicinal product were not measured. Patients with impaired renal function should use eltrombopag with caution and close monitoring, for example by testing serum creatinine and/or urine analysis (see section 4.2).

Hepatic impairment

The pharmacokinetics of eltrombopag has been studied after administration of eltrombopag to adult subjects with hepatic impairment. Following the administration of a single 50 mg dose, the $AUC_{0-\infty}$ of eltrombopag was 41 % higher in subjects with mild hepatic impairment and 80 % to 93 % higher in subjects with moderate to severe hepatic impairment compared with healthy volunteers. There was substantial variability and significant overlap in exposures between patients with hepatic impairment and healthy volunteers. Unbound eltrombopag (active) concentrations for this highly protein bound medicinal product were not measured. Therefore, eltrombopag should not be used in patients with moderate to severe hepatic impairment (Child-Pugh score ≥ 7) unless the expected benefit outweighs the identified risk of portal venous thrombosis (see sections 4.2 and 4.4).

Race

The influence of East Asian ethnicity on the pharmacokinetics of eltrombopag was evaluated using a population pharmacokinetic analysis in 111 healthy adults (31 East Asians) and 88 patients with ITP (18 East Asians). Based on estimates from the population pharmacokinetic analysis, East Asian (i.e. Japanese, Chinese, Taiwanese and Korean) ITP patients had approximately 87 % higher plasma eltrombopag AUC_(0-τ) values as compared to non-East Asian patients who were predominantly Caucasian, without adjustment for body weight differences (see section 4.2).

Gender

The influence of gender on the pharmacokinetics of eltrombopag was evaluated using a population pharmacokinetic analysis in 111 healthy adults (14 females) and 88 patients with ITP (57 females). Based on estimates from the population pharmacokinetic analysis, female ITP patients had approximately 50 % higher plasma eltrombopag AUC_(0-τ) as compared to male patients, without adjustment for body weight differences.

5.3 Preclinical safety data

Eltrombopag does not stimulate platelet production in mice, rats or dogs because of unique TPO receptor specificity. Therefore, data from these animals do not fully model potential adverse effects related to the pharmacology of eltrombopag in humans, including the reproduction and carcinogenicity studies.

Treatment-related cataracts were detected in rodents and were dose and time-dependent. At ≥ 6 times the human clinical exposure based on AUC, cataracts were observed in mice after 6 weeks and rats after 28 weeks of dosing. At ≥ 4 times the human clinical exposure based on AUC, cataracts were observed in mice after 13 weeks and in rats after 39 weeks of dosing. Cataracts have not been observed in dogs after 52 weeks of dosing (2 times the human clinical exposure based on AUC). The clinical relevance of these findings is unknown (see section 4.4).

Renal tubular toxicity was observed in studies of up to 14 days duration in mice and rats at exposures that were generally associated with morbidity and mortality. Tubular toxicity was also observed in a 2 year oral carcinogenicity study in mice at doses of 25, 75 and 150 mg/kg/day. Effects were less severe at lower doses and were characterized by a spectrum of regenerative changes. The exposure at the lowest dose was 1.2 times the human clinical exposure based on AUC. Renal effects were not observed in rats after 28 weeks or in dogs after 52 weeks at exposures 4 and 2 times respectively, the human clinical exposure based on AUC. The clinical relevance of these findings is unknown.

Hepatocyte degeneration and/or necrosis, often accompanied by increased serum liver enzymes, was observed in mice, rats and dogs at doses that were associated with morbidity and mortality or were poorly tolerated. No hepatic effects were observed after chronic dosing in rats (28 weeks) or dogs (52 weeks) at exposures up to 4 or 2 times, respectively, the human clinical exposure based on AUC.

At poorly tolerated doses in rats and dogs (> 10 times maximum human clinical exposure based on AUC), decreased reticulocyte counts and regenerative bone marrow erythroid hyperplasia (rats only) were observed in short term studies. There were no effects of note on red cell mass or reticulocyte counts after dosing for up to 28 weeks in rats, 52 weeks in dogs and 2 years in mice or rats at maximally tolerated doses which were 2 to 4 times maximum human clinical exposure based on AUC.

Endosteal hyperostosis was observed in a 28 week toxicity study in rats at a non-tolerated dose of 60 mg/kg/day (6 times maximum human clinical exposure based on AUC). There were no bone changes observed in mice or rats after lifetime exposure (2 years) at 4 times maximum human clinical exposure based on AUC.

Eltrombopag was not carcinogenic in mice at doses up to 75 mg/kg/day or in rats at doses up to 40 mg/kg/day (exposures up to 4 times the human clinical exposure based on AUC). Eltrombopag was not mutagenic or clastogenic in a bacterial mutation assay or in two *in vivo* assays in rats (micronucleus and unscheduled DNA synthesis, 10 times the human clinical exposure based on C_{max}). In the *in vitro* mouse lymphoma assay, eltrombopag was marginally positive (< 3-fold increase in mutation frequency). These *in vitro* and *in vivo* findings suggest that eltrombopag does not pose a genotoxic risk to humans.

Eltrombopag did not affect female fertility, early embryonic development or embryofoetal development in rats at doses up to 20 mg/kg/day (2 times the human clinical exposure based on AUC). Also there was no effect on embryofoetal development in rabbits at doses up to 150 mg/kg/day, the highest dose tested (0.5 times the human clinical exposure based on AUC). However, at a maternally toxic dose of 60 mg/kg/day (6 times the human clinical exposure based on AUC) in rats, eltrombopag treatment was associated with embryo lethality (increased pre- and post-implantation loss), reduced foetal body weight and gravid uterine weight in the female fertility study and a low incidence of cervical ribs and reduced foetal body weight in the embryofoetal development study. Eltrombopag did not affect male fertility in rats at doses up to 40 mg/kg/day, the highest dose tested (3 times the human clinical exposure based on AUC). In the pre- and post-natal development study in rats, there were no undesirable effects on pregnancy, parturition or lactation of F₀ female rats at maternally non-toxic doses (10 and 20 mg/kg/day) and no effects on the growth, development, neurobehavioral or reproductive function of the offspring (F₁). Eltrombopag was detected in the plasma of all F₁ rat pups for the entire 22 hour sampling period following administration of medicinal product to the F₀ dams, suggesting that rat pup exposure to eltrombopag was likely via lactation.

In vitro studies with eltrombopag suggest a potential phototoxicity risk; however, in rodents there was no evidence of cutaneous phototoxicity (10 times the human clinical exposure based on AUC) or ocular phototoxicity (≥ 5 times the human clinical exposure based on AUC). Furthermore, a clinical pharmacology study in 36 subjects showed no evidence that photosensitivity was increased following administration of eltrombopag 75 mg. This was measured by delayed phototoxic index. Nevertheless, a potential risk of photoallergy cannot be ruled out since no specific preclinical study could be performed.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

Magnesium stearate
Mannitol (E421)
Microcrystalline cellulose
Povidone (K30)
Sodium starch glycolate Type A

Tablet coating

Hypromellose
Iron oxide red (E172)
Iron oxide yellow (E172)
Macrogol 400
Titanium dioxide (E171)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

4 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Aluminum blisters (PA/Alu/PVC/Alu) in a carton containing 14 or 28 film-coated tablets and multipacks containing 84 (3 packs of 28) film-coated tablets).

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
6900 Cork Airport Business Park
Kinsale Road
Cork
Ireland

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

付属文書 I

製品概要

1. 医薬品名

Revolade 25mg フィルムコーティング錠

2. 成分および分量

フィルムコーティング錠 1錠中にエルトロンボパグ 25mg に相当するエルトロンボパグ オラミンを含む。

賦形剤

賦形剤の詳細な一覧は 6.1 項を参照

3. 剤型

フィルムコーティング錠

片面に「GS NX3」および「25」の刻印がある円形、両凸、白色フィルムコーティング錠

4. 臨床的特徴

4.1 適応症

他の治療法（副腎皮質ステロイド、免疫グロブリンなど）では効果がなく、脾臓摘出を受けた成人の慢性免疫性（特発性）血小板減少性紫斑病（ITP）。脾臓摘出を受けていない成人患者であっても、手術が禁忌の場合にはセカンドラインの治療として投与してもよい。

4.2 用法・用量

本剤による治療は血液疾患の治療の経験がある医師の管理下で行う。

本剤の用量は各患者の血小板数に基づいて調整しなければならない。本剤による治療の目的は血小板数を正常化することではなく、出血リスクが増加しない血小板数のレベル（50,000/ μ l 超）を維持することにある。

多くの患者で血小板数が十分に増加するには 1～2 週間かかる（5.1 項を参照）。

成人

推奨開始用量は 1 日 1 回 50mg（エルトロンボパグとして）である。東アジア系の患者では開始用量を 1 日 1 回 25mg に減量する（5.2 項を参照）。

患者の観察および用量の調整

治療開始後は出血リスク抑制の必要性に応じて、血小板数が 50,000/ μ l 以上になり、その状態が維持されるよう用量を調整すること。1 日投与量は 75mg を超えない。

本剤投与中は定期的に血液学的検査および肝機能検査を実施し、表 1 の目安に従って血小板数に基づいて本剤の用量を調整する。本剤投与中は血小板数および末梢血塗抹検査を含む全血球計算（CBC）を血小板数が安定（50,000/ μ l 以上が 4 週間以上持続）するまで週 1 回実施する。その後は血小板数および末梢血塗抹検査を含む CBC を月 1 回実施する。

臨床所見に応じて血小板数の維持に必要な最小有効用量を投与する。

表 1：エルトロンボパグの用量調整

血小板数	用量調整または対応
投与開始後 2 週間以上経過して 50,000/ μ l 未満の場合	1 日量を 25mg ずつ、最高 75mg/日まで増量する。
50,000/ μ l 以上～150,000/ μ l 以下	出血を予防または減少させる血小板数を維持するため本剤および併用 ITP 治療薬の最低用量を投与する。
150,000/ μ l 超～250,000/ μ l 以下	1 日量を 25mg ずつ減量する。2 週間待って減量およびその後の用量調整の効果を評価する。
250,000/ μ l 超	本剤の投与を中止する。血小板数測定の間隔を週 2 回に増やす。 血小板数が 100,000/ μ l 以下になったら、1 日量を 25mg 減らして投与を再開する。

本剤は他の ITP 治療薬と併用することができる。本剤投与中に血小板数が過度に増加しないように併用 ITP 治療薬の用量を適切に調整する。

2 週間以上待って血小板数に対する用量調整の効果を評価し、次の用量調整を検討する。

減量する場合も増量する場合も、本剤の増減量は 1 日 1 回 25mg とする。ただし、日毎に含有量の異なるフィルムコーティング錠の組み合わせが必要な患者もいる。

投与中止

1 日 1 回 75mg で投与開始後 4 週間経過しても臨床的に重要な出血を予防するのに十分な血小板数に達しない場合、本剤の投与を中止する。

担当医は患者を定期的に診察し、患者ごとに治療の継続の必要性を判断する。投与中止後、血小板減少症が再発する可能性がある（4.4 項を参照）。

腎機能障害

腎機能障害患者では本剤の用量を調整する必要はない。腎機能障害患者には慎重に投与し、血清クレアチニン検査および尿検査等を実施して十分に観察する（5.2 項を参照）。

肝機能障害患者

期待される有益性が特定されている門脈血栓症の危険性を上回らない限り、中等度から重度の肝機能障害患者（Child-Pugh スコア 7 以上）には本剤を投与しない（4.4 項を参照）。

本剤の投与が必要な場合、開始用量は 1 日 1 回 25mg としなければならない。

慢性肝疾患を有する患者に侵襲的治療の準備として 1 日 1 回 75mg を 2 週間投与すると血栓塞栓性事象（TEE）の危険性が增大することが知られている（4.4 および 4.8 項を参照）。

小児

安全性および有効性のデータが十分でないため 18 歳未満の小児への投与は推奨しない。

高齢者

65 歳以上の患者に本剤を投与したときのデータは限られている。本剤の臨床試験において、65 歳以上の被験者と 65 歳未満の被験者で本剤の安全性に臨床的に有意な差はなかった。その他の臨床使用経験でも高齢者と非高齢者の間で反応に差は認められなかったが、高齢者の中に感受性が高い患者がいることは否定できない。

東アジア系の患者

東アジア系の患者（中国人、日本人、台湾人、韓国人など）の場合、開始用量を 1 日 1 回 25mg に減量することを考慮する（5.2 項を参照）。血小板数の検査を継続し、その後は標準的な基準に従って用量を調整する。

投与方法

錠剤を経口投与する。制酸剤、乳製品（またはその他のカルシウムを含む食品）、または多価陽イオン（鉄、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム、セレン、および亜鉛など）を含むミネラル栄養補助食品などの製品を摂取する前後 4 時間以上の間隔において服用する（4.5 および 5.2 項を参照）。

4.3 禁忌

エルトロンボパグまたは本剤の賦形剤に対する過敏症。

4.4 警告および使用上の注意

成人および高齢者での ITP の診断は、血小板減少症を呈する他の病態を除外することによって確認するべきである。全身症状または異常徴候がある患者、特に 60 歳を超える患者では、罹病および治療期間を通じて骨髄穿刺および生検の実施を検討する。

化学療法により誘発された血小板減少症および骨髄異形成症候群（MDS）を含む他の血小板減少性の病態に対する本剤の有効性および安全性は確立していない。

肝毒性の危険性

本剤の投与により肝機能異常が発現することがある。本剤の臨床試験において血清中アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）およびビリルビンの上昇が認められた（4.8 項を参照）。

これらの所見の大部分は軽度（グレード 1~2）で可逆性であり、肝機能障害を示唆するような重大な臨床症状は認められなかった。プラセボを対照とした 3 試験でプラセボ群の 1 例および本剤群の 1 例にグレード 4 の肝機能検査値異常が認められた。

本剤の投与開始前、用量調整期間中は 2 週間に 1 回、維持用量到達後は月に 1 回、血清中 ALT、AST、およびビリルビンを測定する。肝機能検査値異常は 3~5 日以内に再検査を実施して評価する。異常値が確認された場合、異常値が消失または安定化するか、投与開始前値に戻るまで肝機能検査を実施する。ALT 値が上昇（正常範囲の上限 [ULN] の 3 倍以上）し、

- 進行性である、あるいは
- 4 週間以上持続する、あるいは
- 直接ビリルビンの上昇を伴う、あるいは

- 肝機能障害の臨床症状または肝代償不全の徴候を伴う場合、本剤の投与を中止する。

肝疾患を有する患者には慎重に投与する。

血栓性／血栓塞栓性合併症

ITP 患者では血栓性／血栓塞栓性合併症が発現する可能性がある。血小板数が正常範囲を超えると理論的に血栓性／血栓塞栓性合併症を発現する危険性がある。本剤の臨床試験では血小板数が低値、正常範囲内で血栓塞栓性事象が認められた。遺伝性（第 V 因子ライデンなど）または後天性（ATIII 欠損症、抗リン脂質抗体症候群など）の危険因子、高齢、長期間の寝たきり状態、悪性腫瘍、避妊薬およびホルモン補充療法、手術／外傷、肥満、および喫煙などの血栓塞栓症の危険因子を有する患者に本剤を投与する場合は注意を要する。血小板数を厳密に監視し、目標値を上回った場合は本剤を減量するか、投与を中止する（4.2 項を参照）。原因にかかわらず血栓塞栓性事象の危険性がある患者ではリスクベネフィットバランスを検討する。

慢性肝疾患を有する患者に侵襲的治療の準備として 1 日 1 回 75mg を 2 週間投与すると血栓塞栓性事象（TEE）の危険性が增大することが知られている。したがって、期待される有益性が特定されている門脈血栓症の危険性を上回らない限り、中等度から重度の肝機能障害患者（Child-Pugh スコア 7 以上）には本剤を投与しない（4.2 および 4.8 項を参照）。

本剤の投与中止後の出血

本剤の投与中止後、血小板減少症が再発する可能性がある。本剤の投与中止後、血小板数は大部分の患者で 2 週間以内に投与開始前値に戻り、出血の危険性が高くなり、出血をきたす場合もある。抗凝血剤または抗血小板剤の投与中に本剤を中止するとこの危険性が增大する。本剤の投与を中止したら、最新の治療ガイドラインに従って ITP の治療を再開することが望ましい。さらに医学的管理として抗凝血剤および抗血小板剤の中止、抗凝固活性の中和、または血小板輸血などがある。本剤の投与中止後 4 週間は週 1 回血小板数を測定しなければならない。

骨髄レチクリン形成および骨髄線維症の危険性

本剤は骨髄でレチクリン線維の形成または進行の危険性を増大させる可能性がある。他のトロンボポエチン受容体（TPO-R）作動薬と同様、この所見の関連性はまだ確立していない。

本剤の投与を開始する前に、末梢血塗抹標本を詳細に検査し、投与開始時の細胞形態学的異常を確認する。用量が安定後、白血球（WBC）分類を含む全血球計算（CBC）を月 1 回実施する。未成熟または異型細胞が認められた場合、末梢血塗抹標本を検査して新たな形態学的異常または悪化（涙滴および有核赤血球、未成熟白血球など）あるいは血球減少症を検討する。新たな形態学的異常または悪化あるいは血球減少症が認められた場合、本剤の投与を中止し、線維染色を含む骨髄生検の実施を検討する。

悪性腫瘍および悪性腫瘍の進行

TPO-R 作動薬はトロンボポイエチン前駆細胞の増殖、分化、および血小板産生を誘発する増殖因子である。TPO-R はおもに骨髄細胞系列の細胞表面に発現する。TPO-R 作動薬は理論的に MDS などの既存の造血器悪性腫瘍の進行を促進する可能性がある。

白内障

げっ歯類を用いた本剤の毒性試験で白内障が認められた（5.3 項を参照）。この所見の臨床的な関連性は不明である。定期的に白内障の検査を行うことが望ましい。

本剤の効果の消失

推奨用量範囲で本剤を投与して効果が得られない、あるいは血小板数を維持できない場合、骨髄レチクリンの増加などの原因を検討する。

4.5 薬物相互作用およびその他の相互作用

本剤の他の医薬品に対する影響

HMG CoA還元酵素阻害剤

*In vitro*試験の結果、本剤は有機アニオン輸送ポリペプチドOATP1B1の基質ではないが、このトランスポーターを阻害することが示された。また*in vitro*試験で、breast cancer resistance protein (BCRP)の基質であり阻害作用を有することも示された。39人の健康成人に本剤75mgを1日1回5日間投与し、OATP1B1およびBCRPの基質であるロスバスタチン10mgを単回投与するとロスバスタチンの血漿中 C_{max} は103% (90%CI: 82%、126%) および $AUC_{0-\infty}$ は55% (90%CI: 42%、69%) 増加した。プラバスタチン、シンバスタチン、およびロバスタチンなどの他のHMG-CoA還元酵素阻害剤との相互作用も予測されるが、本剤とアトルバスタチンまたはフルバスタチンには臨床的に有意な相互作用はないと考えられる。本剤と併用投与する場合、スタチン系薬剤の減量を検討し、スタチン系薬剤の副作用を厳密に観察する。

OATP1B1 およびBCRPの基質

本剤とOATP1B1の基質（メトトレキサートなど）およびBCRPの基質（topotecan およびメトトレキサートなど）との併用投与時は注意を要する。

チトクローム P450 基質

ヒト肝ミクロゾームを用いた試験でプローブ基質としてパクリタキセルおよびジクロフェナクを用いて測定したとき、本剤（100 μ Mまで）は*in vitro*でCYP450酵素1A2、2A6、2C19、2D6、2E1、3A4/5、および4A9/11を阻害せず、CYP2C8およびCYP2C9を阻害した。24人の健康男性被験者に本剤75mgを1日1回7日間投与したとき、1A2（カフェイン）、2C19（オメプラゾール）、2C9（フルルピプロフェン）、または3A4（ミダゾラム）のプローブ基質の代謝の阻害も誘導も認められなかった。本剤とCYP450基質を併用投与しても臨床的に有意な相互作用はないと考えられる。

他の医薬品の本剤に対する影響

多価陽イオン（キレート化）

本剤は鉄、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム、セレン、および亜鉛などの多価陽イオンをキレートする。本剤75mgと多価陽イオンを含む制酸剤（水酸化アルミニウム1524mg および炭酸マグネシウム1425mg）を単回併用投与すると本剤の $AUC_{0-\infty}$ は70% (90%CI: 64%、76%) および C_{max} は70% (90%CI: 62%、76%) 低下した。キレート化によって本剤の吸収が著しく低下しないように、制酸剤、乳製品、および多価陽イオンを含むミネラル栄養補助食品などの製品を摂取する前後4時間以上の間隔をおいて本剤を投与しなければならない（4.2項を参照）。

食事の影響

乳製品を含む標準的な高カロリー、高脂肪の朝食とともに本剤50mgを単回投与したとき本剤の血漿中濃度の $AUC_{0-\infty}$ は59% (90%CI: 54%、64%)、 C_{max} は65% (90%CI: 59%、70%) 低下した。果物、赤身肉ハム、牛肉および非強化（カルシウム、マグネシウム、鉄を添加し

ていない) ジュース、非強化豆乳、および非強化穀物などの低カルシウム食品 [カルシウム 50mg未満] はカロリーおよび脂肪含量にかかわらず本剤の血漿中曝露量に有意な影響を与えなかった (4.2 項を参照)。

ロピナビル／リトナビル

本剤とロピナビル／リトナビル (LPV/RTV) を併用投与すると本剤の濃度が低下する可能性がある。40 人の健康被験者を対象として LPV/RTV を 1 日 2 回 400/100mg を反復投与し、本剤 100mg を単回投与した試験で、本剤の血漿中 $AUC_{(0-\infty)}$ は 17% (90%CI : 6.6%、26.6%) 低下した。したがって、本剤と LPV/RTV を併用投与する場合は注意が必要である。ロピナビル／リトナビルの投与を開始または中止する場合、本剤の用量が適切に管理されていることを確認するため血小板数を厳密に監視する。

ITP 治療薬

臨床試験で本剤と併用された ITP 治療薬は副腎皮質ステロイド、ダナゾール、およびアザチオプリン、静注免疫グロブリン (IVIG)、および抗 D 免疫グロブリンであった。本剤と他の ITP 治療薬を併用する場合、血小板数が推奨範囲を超えないように血小板数を監視する (4.2 項を参照)。

4.6 受胎能、妊娠、および授乳

妊婦

本剤を妊婦に投与したときのデータはほとんどない。動物試験では生殖毒性が認められた (5.3 項を参照)。ヒトでの危険性は不明である。

妊婦および妊娠する可能性のある避妊していない女性への本剤の投与は推奨しない。

授乳婦

本剤またはその代謝物がヒトの母乳中に分泌されるかどうかは不明である。動物試験で本剤は母乳中に分泌される可能性があることが示された (5.3 項を参照)。したがって、乳児に対する危険性は除外できない。乳児に対する授乳の有益性と治療の有益性を考慮して授乳を中止するか、本剤の投与を継続または中止するかを判断しなければならない。

4.7 自動車の運転および機械の操作に対する影響

自動車の運転および機械の操作に対する影響に関する試験は実施していない。

4.8 望ましくない効果

比較試験 3 試験および非比較試験 2 試験で本剤を投与された慢性 ITP 患者の解析に基づいて、本剤を投与された被験者における有害事象の発現率は 82% (367/446) であった。対象集団における本剤の投与期間は 304 日 (中央値) および 377 患者年であった。

MedDRA の器官別大分類および発現頻度に従って以下にまとめた有害事象は治験責任医師により本剤と関連性ありと判断された事象である (N=446)。発現頻度の分類は以下のように定義した。

頻繁に	(1/10以上)
かなり	(1/100以上～1/10未満)
ときに	(1/1,000以上～1/100未満)
まれに	(1/10,000以上～1/1,000未満)
ごくまれに	(1/10,000未満)
不明	(入手したデータから推定できない)

感染症および寄生虫症

ときに 咽頭炎、尿路感染、インフルエンザ、鼻咽頭炎、口腔ヘルペス、肺炎、副鼻腔炎、扁桃炎、上気道感染

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)

ときに 直腸S状結腸癌

血液およびリンパ系障害

ときに 貧血、赤血球大小不同症、好酸球増加症、溶血性貧血、白血球増加症、骨髄球増加症、血小板減少症、ヘモグロビン増加、杆状核好中球数増加、ヘモグロビン減少、骨髄球存在、血小板数増加、白血球数減少

免疫系障害

ときに 過敏症

代謝および栄養障害

ときに 無食欲症、低カリウム血症、食欲減退、食欲亢進、痛風、低カルシウム血症、血中尿酸増加

精神障害

かなり 不眠症

ときに 睡眠障害、不安、うつ病、無感情、気分変化、涙ぐむ

神経系障害

頻繁に 頭痛

かなり 錯感覚

ときに 浮動性めまい、味覚異常、感覚鈍麻、傾眠、片頭痛、振戦、平衡障害、異常感覚、不全片麻痺、前兆を伴う片頭痛、末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、会話障害、中毒性ニューロパチー、血管性頭痛

眼障害

かなり 白内障、眼乾燥

ときに 霧視、水晶体混濁、乱視、皮質白内障、結膜出血、眼痛、流涙増加、網膜出血、網膜色素上皮症、視力低下、視力障害、視力検査異常、眼瞼炎および乾性角結膜炎

耳および迷路障害

ときに 耳痛、回転性めまい

心臓障害

ときに 頻脈、急性心筋梗塞、心血管障害、チアノーゼ、動悸、洞性頻脈、心電図QT延長

血管障害

ときに 深部静脈血栓症、高血圧、塞栓症、ほてり、表在性血栓性静脈炎、潮紅、血腫

呼吸器、胸郭および縦隔障害

ときに 鼻出血、肺塞栓症、肺梗塞、咳嗽、鼻部不快感、口腔咽頭水疱形成、口腔咽頭痛、副鼻腔障害、睡眠時無呼吸症候群

胃腸障害

かなり 嘔気、下痢、便秘、上腹部痛

ときに 腹部不快感、腹部膨満、口内乾燥、消化不良、嘔吐、腹痛、歯肉出血、舌痛症、痔核、口腔内出血、腹部圧痛、変色便、鼓腸、食中毒、排便回数増加、吐血、口内不快感

肝胆道系障害

かなり 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*、血中ビリルビン増加、高ビリルビン血症、肝機能異常

ときに 胆汁うっ滞、肝病変、肝炎

* 発現頻度は低いですが、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加とアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は同時に発現する場合があります。

皮膚および皮下組織障害

かなり 発疹、そう痒症、脱毛症

ときに 斑状出血、多汗症、全身性そう痒症、蕁麻疹、皮膚症、点状出血、冷汗、紅斑、メラノーシス、寝汗、色素沈着障害、皮膚変色、皮膚剥脱、顔面腫脹

筋骨格系および結合組織障害

かなり 関節痛、筋肉痛、筋痙縮、骨痛

ときに 筋力低下、四肢痛、重感

腎および尿路障害

ときに 腎不全、白血球尿、ループス腎炎、夜間頻尿、蛋白尿、血中尿素増加、血中クレアチニン増加、尿蛋白クレアチニン比増加

全身障害および投与局所様態

かなり 疲労、末梢性浮腫

ときに 胸痛、熱感、疼痛、血管穿刺部位出血、無力症、びくびく感、不明確な障害、創部炎症、インフルエンザ様疾患、倦怠感、粘膜の炎症、非心臓性胸痛、発熱、異物感

臨床検査

ときに 血中アルブミン増加、血中アルカリフォスファターゼ増加、総蛋白増加、体重増加、血中アルブミン減少、尿pH上昇

傷害、中毒および処置合併症

ときに 挫傷、サンバーン

血栓塞栓性事象（TEE）

比較試験 3 試験および非比較試験 2 試験で本剤を投与された成人慢性 ITP 患者 446 例のうち、17 例に計 19 件の TEE が発現し、その内訳は（発現頻度順）深部静脈血栓症（n=6）、肺塞栓症（n=6）、急性心筋梗塞（n=2）、脳梗塞（n=2）、塞栓症（n=1）であった（4.4 項を参照）。

プラセボ対照試験で、侵襲的治療の準備として治験薬を 2 週間投与したとき、慢性肝疾患を有する患者 261 例中 6 例に 7 件の門脈系血栓塞栓性事象が発現した。もう 1 例は治験薬の最終投与後 20 日目に心筋梗塞を発現したが、まだ開鍵されていない。

投与中止後の血小板減少症

比較試験 3 試験で、投与中止後本剤群の 8%、プラセボ群の 8%で血小板数が一時的に投与前値以下まで低下した（4.4 項を参照）。

骨髄のレチクリン増加

臨床開発プログラムを通じて臨床的に有意な骨髄異常または骨髄機能障害を示唆する臨床所見は認められなかった。1 例で骨髄にレチクリンが認められたため本剤の投与を中止した（4.4 項を参照）。

4.9 過量投与

過量投与により血小板数が過度に増加し、血栓性／血栓塞栓性合併症が発現する可能性がある。過量投与の場合、本剤をキレートし、吸収を抑えるため、カルシウム、アルミニウム、マグネシウム製剤などの金属陽イオンを含む製剤の経口投与を検討する。血小板数を厳密に監視する。推奨用法・用量に従って本剤の投与を再開する（4.2 項を参照）。

臨床試験において過量投与が1件あり、被験者は本剤5000mgを服用した。報告された有害事象は軽度の発疹、一過性の徐脈、ALTおよびAST上昇、ならびに疲労であった。服用後2日目から18日目まで測定した肝酵素値はASTがULNの1.6倍、ALTが3.9倍、総ビリルビンが2.4

倍であった。服用後18日目の血小板数は672,000/ μ l、血小板数の最高値は929,000/ μ lであった。処置後すべての事象は消失し、後遺症はなかった。

本剤は腎排泄が少なく、血漿蛋白質への結合率が高いため、血液透析は本剤の消失を促す方法として有効とは考えられない。

5. 薬理作用

5.1 薬力学的特徴

薬効群：抗出血薬、ATCコード：B02BX 05

作用機序

TPOは巨核球形成および血小板産生の調節に関わるおもなサイトカインであり、TPO-Rの内因性リガンドである。エルトロンボパグはヒトTPO-Rの膜貫通領域に作用し、内因性トロンボポエチン(TPO)と同一ではないが同様のシグナル伝達系を起動し、骨髄前駆細胞から巨核球の増殖および分化を誘導する。

臨床成績

第III相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験2試験、RAISE (TRA102537) および TRA100773B、ならびにオープン試験2試験、REPEAT (TRA108057) およびEXTEND (TRA105325) で既治療の成人慢性ITP患者を対象として本剤の安全性および有効性を評価した。これらの試験で本剤は277例に6ヵ月以上、202例に1年以上投与された。

二重盲検プラセボ対照試験

RAISE試験：197例を脾臓摘出の有無、投与開始前のITP治療薬、および投与開始前の血小板数で層別化し、本剤群 (n=135) およびプラセボ群 (n=62) に2:1の比で無作為化した。6ヵ月の投与期間中、本剤の投与量は各被験者の血小板数に応じて調整した。開始用量はすべての被験者で50mgであった。29日目から投与終了まで本剤群の15~28%で投与量は25mg以下、29~53%で75mgであった。

さらに、併用ITP治療薬を減量し、各国の標準的な治療法に従って救済薬を使用できることとした。各治療群の半数以上の被験者が3剤以上のITP治療薬の投与を受け、36%が脾臓摘出を受けていた。

両治療群ともに投与開始前の血小板数(中央値)は16,000/ μ lで、本剤群では投与期間中の15日目以降の全来院日で50,000/ μ l超が持続し、プラセボ群では試験期間を通じて30,000/ μ l未満であった。

6ヵ月の投与期間中に救済薬を使用せずに血小板数が50,000~400,000/ μ lに達した被験者数は本剤群の方が有意に多かった ($p<0.001$)。投与開始から6週間後に本剤群の54%、プラセボ群の13%で血小板数がこのレベルに達した。試験期間中、同様の効果が持続し、6ヵ月の投与期間終了時に本剤群の52%、プラセボ群の16%で効果が認められた。

表 2 : RAISE 試験の副次的有効性評価

	エルトロンボ パグ N=135	プラセボ N=62
おもな副次的評価項目		
血小板数 50,000 以上～400,000/ μ l の累積期間 (週)、平均 (SD)	11.3 (9.46)	2.4 (5.95)
75%以上の評価時点で目標範囲 (50,000～400,000/ μ l) にあった被験者、n (%) <i>P</i> 値 ^a	51 (38)	4 (7)
	< 0.001	
6 ヶ月間に出血 (WHO グレード 1～4) を発現した被験者、n (%) <i>P</i> 値 ^a	106 (79)	56 (93)
	0.012	
6 ヶ月間に出血 (WHO グレード 2～4) を発現した被験者、n (%) <i>P</i> 値 ^a	44 (33)	32 (53)
	0.002	
救済薬を必要とした被験者、n (%) <i>P</i> 値 ^a	24 (18)	25 (40)
	0.001	
投与開始時に ITP 治療薬を使用していた被験者 (n)	63	31
投与開始時の ITP 治療薬の減量または中止を試みた被験者、n (%) ^b <i>P</i> 値 ^a	37 (59)	10 (32)
	0.016	

a 無作為化時の層別変数で補正したロジスティック回帰モデル

b 本剤群で投与開始前に ITP 治療薬を使用していた 63 例中 21 例 (33%) が投与開始時の ITP 治療薬をすべて中止した。

投与開始前、各治療群の 70% 超の被験者に出血 (WHO グレード 1～4) があり、20% 超の被験者に臨床的に重大な出血 (WHO グレード 2～4) があった。6 ヶ月の投与期間中、15 日目から投与終了までに本剤群で出血 (グレード 1～4) および臨床的に重大な出血 (グレード 2～4) を発現した被験者の割合は投与開始前と比較して約 50% 低下した。

TRA100773B 試験：主要有効性評価項目は奏効例の割合とした。奏効例は、血小板数が投与開始前値の 30,000/ μ l 未満から 43 日目に 50,000/ μ l 以上に増加した被験者と定義した。血小板数が 200,000/ μ l 超となったために投与を中止した被験者も奏効例とみなした。血小板数にかかわらずその他の理由で投与を中止した被験者は非奏効例とみなした。既治療の慢性 ITP 患者計 114 例を本剤群 (n=76) およびプラセボ群 (n=38) に 2:1 の比で無作為化した。

表 3： TRA100773B 試験の有効性の結果

	エルトロンボパ グ N=74	プラセボ N=38
おもな主要評価項目		
有効性解析対象例、n	73	37
投与開始後 42 日目までに血小板数が 50,000/μl 以上にな った被験者（投与開始前の血小板数 30,000/μl 未満と比 較）、n (%)	43 (59)	6 (16)
<i>P</i> 値 ^a	< 0.001	
おもな副次的評価項目		
43 日目に出血の評価を受けた被験者、n	51	30
出血（WHO グレード 1~4）、n (%)	20 (39)	18 (60)
<i>P</i> 値 ^a	0.029	

a 無作為化時の層別変数で補正したロジスティック回帰モデル

RAISE 試験、TRA100773B 試験ともに、プラセボと比較した本剤の効果は無作為化時の ITP 治療薬、脾臓摘出の有無、および投与開始前の血小板数（15,000/μl 以下、15,000/μl 超）にかかわらず類似していた。

RAISE 試験および TRA100773B 試験において投与開始後 6 週間で本剤群の 43%に効果が認められたが、投与開始前の血小板数が 15,000/μl 以下の被験者の部分集団では血小板数（中央値）が目標レベル（50,000/μl 超）に達しなかった。さらに、RAISE 試験では 6 ヶ月の投与期間終了時、本剤群で投与開始前の血小板数が 15,000/μl 以下の被験者の 42%で効果が認められた。RAISE 試験では本剤群の 42~60%の被験者が 29 日目から投与終了まで 75mg の投与を受けた。

反復投与オープン試験（6週間の投与期間とその後4週間の休薬期間を3サイクル）で間隔において複数のコースを投与したとき本剤の効果は消失しなかった。

オープン延長試験で 299 例に本剤を投与し、投与期間は 126 例で 1 年間、48 例で 18 ヶ月間、17 例で 2 年間であった。本剤投与前の血小板数は 19,500/μl であった。12、18、および 24 ヶ月時の血小板数（中央値）はそれぞれ 68,000/μl、75,000/μl、および 119,000/μl であった。

小児

欧州医薬品審査庁は慢性特発性血小板減少性紫斑病（ITP）の小児患者の部分集団を対象とした臨床試験結果を提出する義務を猶予した（小児への投与に関する情報は 4.2 項を参照）。

5.2 薬物動態学的特徴

薬物動態

TRA100773A 試験および TRA100773B 試験で ITP 患者 88 例から得られた本剤の血漿中濃度－時間データを健康成人被験者 111 例のデータと併せてポピュレーション PK 解析を実施した。ITP 患者における血漿中エルトロンボパグ濃度の AUC_(0-t) および C_{max} をまとめた（表 4）。

表 4：成人 ITP 患者における定常状態での薬物動態パラメータの幾何平均値（95%信頼区間）

エルトロンボパグの用量、1日1回	N	AUC _(0-τ) ^a 、μg.h/ml	C _{max} ^a 、μg/ml
30mg	28	47 (39, 58)	3.78 (3.18, 4.49)
50mg	34	108 (88, 134)	8.01 (6.73, 9.53)
75mg	26	168 (143, 198)	12.7 (11.0, 14.5)

a ポピュレーションPKの事後解析に基づくAUC_(0-τ)およびC_{max}

吸収および生物学的利用率

Eltrombopag は吸収され、経口投与後 2～6 時間で最高血漿中濃度に達する。本剤と制酸剤、ならびに乳製品およびミネラル栄養補助食品などの多価陽イオンを含む製剤を併用投与すると本剤の曝露量が有意に減少する（4.2 項を参照）。ヒトに経口投与したときの絶対的生物学的利用率は得られていない。尿中排泄および糞中代謝物から、本剤 75mg を単回経口投与したときの薬物関連物質の吸収率は 52%以上と推定された。

分布

エルトロンボパグはヒト血漿蛋白質、おもにアルブミンへの結合率が高い（99.9%超）。エルトロンボパグは BCRP の基質であるが、P 糖蛋白質および OATP1B1 の基質ではない。

代謝

エルトロンボパグはおもに開裂、酸化、およびグルクロン酸、グルタチオン、またはシステインとの抱合によって代謝される。標識化合物を用いた臨床試験で、エルトロンボパグは血漿中放射性炭素のAUC_{0-∞}の約 64%を占めた。グルクロン酸抱合および酸化による少量の代謝物も検出された。In vitro 試験で CYP1A2 および CYP2C8 が本剤の酸化的代謝に関与していることが示唆された。ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ UGT1A1 および UGT1A3 がグルクロン酸抱合に関与し、消化管下部の細菌が開裂経路に関与している可能性がある。

消失

吸収されたエルトロンボパグは著しく代謝される。おもな排泄経路は糞中（59%）で、尿中には投与量の 31%が代謝物として排泄される。尿中に未変化体（エルトロンボパグ）は検出されない。糞中に排泄される未変化体は投与量の約 20%である。血漿中消失半減期は約 21～32 時間である。

薬物動態学的相互作用

標識エルトロンボパグを用いた臨床試験でグルクロン酸抱合は本剤の代謝において重要な役割を果たしていないことが示された。ヒト肝マイクロゾームを用いた試験で本剤のグルクロン酸抱合に関わる酵素として UGT1A1 および UGT1A3 が特定された。本剤は in vitro で多くの UGT 酵素を阻害した。本剤のグルクロン酸抱合において個々の UGT 酵素の関与は少ないためグルクロン酸抱合に関連して臨床的に有意な相互作用が起こるとは考えられない。

本剤の投与量の約 21%が酸化的代謝を受ける。ヒト肝マイクロゾームを用いた試験で本剤の酸化に関わる酵素として CYP1A2 および CYP2C8 が特定された。In vitro および in vivo のデータから本剤は CYP 酵素を阻害も誘導もしない（4.5 項を参照）。

In vitro 試験で本剤は OATP1B1 トランスポーターおよび BCRP トランスポーターを阻害することが示され、臨床薬物相互作用試験で OATP1B1 および BCRP の基質であるロスバスタチ

ンの曝露量を増加させた（4.5項を参照）。本剤の臨床試験ではスタチン系薬剤の用量を50%減量することが推奨された。

本剤は鉄、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム、セレン、および亜鉛などの多価陽イオンをキレートする（4.2および4.5項を参照）。

乳製品を含む標準的な高カロリー、高脂肪の朝食とともに本剤50mgを単回投与すると本剤の血漿中AUC_{0-∞}およびC_{max}が低下した。一方、低カルシウム食品〔カルシウム50mg未満〕はカロリーおよび脂肪含量にかかわらず本剤の血漿中曝露量に有意な影響を与えなかった（4.2および4.5項を参照）。

特別な患者集団

腎機能障害

成人の腎機能障害患者に本剤を投与して薬物動態を検討した。50mgを単回投与したとき本剤のAUC_{0-∞}は健康人と比較して軽度から中等度の腎機能障害患者で32%から36%、重度の腎機能障害患者で60%低下した。腎機能障害患者と健康被験者の曝露量はばらつきが大きく、その範囲はかなり重複していた。蛋白質との結合率が高いため非結合エルトロンボパグ（活性体）の濃度は測定しなかった。腎機能障害患者には慎重に投与し、血清クレアチニン検査および尿検査等を実施して十分に観察する（4.2項を参照）。

肝機能障害

成人の肝機能障害患者に本剤を投与して薬物動態を検討した。50mgを単回投与したとき本剤のAUC_{0-∞}は健康人と比較して軽度の肝機能障害患者で41%、中等度から重度の肝機能障害患者で80%から93%増加した。肝機能障害患者と健康被験者の曝露量はばらつきが大きく、その範囲はかなり重複していた。蛋白質との結合率が高いため非結合エルトロンボパグ（活性体）の濃度は測定しなかった。したがって、期待される有益性が特定されている門脈血栓症の危険性を上回らない限り、中等度から重度の肝機能障害患者（Child-Pughスコア7以上）には本剤を投与しない（4.2および4.4項を参照）。

人種

111例の健康人（東アジア系31例）およびITP患者88例（東アジア系18例）を対象としてポピュレーションPK法を用いて本剤の薬物動態に対する東アジア系の民族性の影響を評価した。ポピュレーションPK法で推定すると、おもに白人からなる非東アジア系患者と比較して、東アジア系（すなわち、日本人、中国人、台湾人、および韓国人）のITP患者では血漿中エルトロンボパグ濃度のAUC_(0-τ)が約87%高かった（体重差による補正なし）（4.2項を参照）。

性別

111例の健康人（女性14例）および88例のITP患者（女性57例）を対象としてポピュレーションPK法を用いて本剤の薬物動態に対する性別の影響を評価した。ポピュレーションPK法で推定すると、男性ITP患者と比較して女性ITP患者では血漿中エルトロンボパグ濃度のAUC_(0-τ)が約50%高かった（体重差による補正なし）。

5.3 前臨床安全性データ

本剤は、TPO受容体の種特異性のためマウス、ラット、またはイヌの血小板産生を促進しない。したがって、これらの動物から得られるデータは、生殖および癌原性試験を含めて、ヒトにおける本剤の薬理作用に関連して発現する可能性のある有害事象を十分に反映するものではない。

げっ歯類に投与に関連する白内障が認められ、用量および時間依存的であった。AUCに基づく曝露量でヒトの6倍以上を投与したとき、マウスで6週間後およびラットで28週間後に白内障が認められた。AUCに基づく曝露量でヒトの4倍以上を投与したとき、マウスで13週間後およびラットで39週間後に白内障が認められた。イヌでは52週間投与しても（AUCに基づく曝露量でヒトの2倍）白内障は認められなかった。これらの所見の臨床的意義は不明である（4.4項を参照）。

マウスおよびラットに14日間投与する試験で、通常障害および死亡を誘発する曝露量で腎尿細管毒性が認められた。腎尿細管毒性はマウスの2年間経口投与癌原性試験でも25、75および150mg/kg/日で認められた。用量が低いほど重症度は低く、さまざまな再生変化を特徴とした。最低用量はAUCに基づく曝露量でヒトの1.2倍であった。AUCに基づく曝露量でそれぞれヒトの4倍および2倍に相当する用量をラットに28週間、またはイヌに52週間投与したとき腎臓に対する作用は認められなかった。これらの所見の臨床的意義は不明である。

マウス、ラット、およびイヌにおいて障害および死亡を誘発するか忍容性が不良な用量で、多くの場合血清肝酵素値の増加を伴う、肝細胞変性または壊死が認められた。AUCに基づく曝露量でそれぞれヒトの4倍および2倍に相当する用量をラット（28週間）またはイヌ（52週間）に投与したとき肝臓に対する作用は認められなかった。

ラットおよびイヌの短期投与試験において忍容性が不良な用量（AUCに基づく曝露量でそれぞれヒトの10倍超）で網状赤血球数の減少および再生性の骨髄赤血球過形成（ラットのみ）が認められた。AUCに基づく曝露量でそれぞれヒトの2から4倍に相当する最大耐用量をラットに28週間、イヌに52週間、ならびにマウスおよびラットに2年間投与したとき赤血球量および網状赤血球数には特記すべき影響はなかった。

ラットの毒性試験で非耐用量である60mg/kg/日（AUCに基づく曝露量でヒトの6倍）を28週間投与したとき骨内膜骨化過剰が認められた。マウスおよびラットにAUCに基づく曝露量でヒトの4倍に相当する用量を生存期間中（2年間）投与したとき骨の変化は認められなかった。

本剤をマウスに75mg/kg/日まで、あるいはラットに40mg/kg/日まで（AUCに基づく曝露量でヒトの4倍）を投与したとき、癌原性は認められなかった。細菌を用いた突然変異試験およびラットを用いた*in vivo*試験2試験（小核試験および不定期DNA合成試験、 C_{max} に基づく曝露量でヒトの10倍）で本剤には変異原性も染色体異常誘発性も認められなかった。*In vitro*マウスリンパ腫細胞試験で本剤はわずかに陽性であった（突然変異頻度の3倍未満の増加）。これらの*in vitro*および*in vivo*の所見から本剤はヒトに対する遺伝毒性の危険性はないことが示唆される。

ラットに20mg/kg/日（AUCに基づく曝露量でヒトの2倍）までを投与したとき本剤は雌の受胎能、早期胚発生、および胚胎児発生に影響を与えなかった。ウサギでは最高試験用量の150mg/kg/日（AUCに基づく曝露量でヒトの0.5倍）までを投与したとき胚胎児発生に影響を与えなかった。しかし、ラットの母動物に対する毒性量である60mg/kg/日（AUCに基づく曝露量でヒトの6倍）では、雌の受胎能試験で胚死亡（着床前および着床後死亡率の増加）、胎児体重および妊娠子宮重量の低値、胚胎児発生試験で頸肋（出現率は低い）および胎児体重の低値が認められた。ラットに最高試験用量40mg/kg/日（AUCに基づく曝露量でヒトの3倍）までを投与したとき本剤は雄の受胎能に影響を与えなかった。ラットの周産期および授乳期投与試験で母動物の無毒性量（10および20mg/kg/日）はF₀雌ラットの妊娠、出産、および授乳に望ましくない影響はなく、出生児（F₁）の成長、発達、神経行動学的および生殖機能に影響を与えなかった。F₀母動物に本剤を投与したとき22時間の採血期間を通じて全F₁出生児の血漿中で本剤が検出され、ラット出生児は母乳を介して本剤の曝露を受けることが示唆された。

本剤の*in vitro*試験で光毒性の危険性が示唆されたが、げっ歯類で皮膚に対する光毒性（AUCに基づく曝露量でヒトの10倍）または眼に対する光毒性（AUCに基づく曝露量でヒトの5倍

以上)の所見は認められなかった。さらに、36例を対象とした臨床薬理試験で本剤75mg投与後に光線過敏性の増大を示唆する所見は認められなかった。これは遅延型光毒性指数で評価した。しかし、光毒性に関する前臨床試験を実施できていないため光アレルギーが発現する危険性は否定できない。

6. 薬剤学的特徴

6.1 賦形剤

錠剤コア

ステアリン酸マグネシウム
マンニトール (E421)
微結晶性セルロース
ポビドン (K30)
デンプングリコール酸ナトリウム A 型

錠剤のコーティング

ヒプロメロース
マクロゴール 400
ポリソルベート 80
二酸化チタン (E171)

6.2 配合禁忌

該当せず

6.3 有効期限

4年

6.4 貯法に関する特別な注意

特別な保存条件は必要ない。

6.5 容器の性状および内容

アルミニウムブリスター包装 (PA/Alu/PVC/Alu) のフィルムコーティング錠 14 錠または 28 錠入りの箱およびフィルムコーティング錠 84 錠入りのマルチパック (28 錠 x3 パック)。

すべての包装サイズが市販されているわけではない。

6.6 廃棄に関する特別な注意

未使用の製品および廃棄物は各国の要件に従って廃棄する。

7. 医薬品市販承認取得者

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
6900 Cork Airport Business Park
Kinsale Road
Cork

Ireland

8. 医薬品市販承認番号

9. 国際誕生日／承認更新日

10. 改訂日

本剤に関する詳細な情報は欧州医薬品庁（EMA）のウェブサイト<http://www.ema.europa.eu/>で入手可能。

1. 医薬品名

Revolade 50mg フィルムコーティング錠

2. 成分および分量

フィルムコーティング錠 1錠中にエルトロンボパグ 50mg に相当するエルトロンボパグ オラミンを含む。

賦形剤

賦形剤の詳細な一覧は 6.1 項を参照

3. 剤型

フィルムコーティング錠

片面に「GS UFU」および「50」の刻印がある円形、両凸、褐色フィルムコーティング錠

4. 臨床的特徴

4.1 適応症

他の治療法（副腎皮質ステロイド、免疫グロブリンなど）では効果がなく、脾臓摘出を受けた成人の慢性免疫性（特発性）血小板減少性紫斑病（ITP）。脾臓摘出を受けていない成人患者であっても、手術が禁忌の場合にはセカンドラインの治療として投与してもよい。

4.3 用法・用量

本剤による治療は血液疾患の治療の経験がある医師の管理下で行う。

本剤の用量は各患者の血小板数に基づいて調整しなければならない。本剤による治療の目的は血小板数を正常化することではなく、出血リスクが増加しない血小板数のレベル（50,000/ μ l 超）を維持することにある。

多くの患者で血小板数が十分に増加するには 1~2 週間かかる（5.1 項を参照）。

成人

推奨開始用量は 1 日 1 回 50mg（エルトロンボパグとして）である。東アジア系の患者では開始用量を 1 日 1 回 25mg に減量する（5.2 項を参照）。

患者の観察および用量の調整

治療開始後は出血リスク抑制の必要性に応じて、血小板数が 50,000/ μ l 以上になり、その状態が維持されるよう用量を調整すること。1 日投与量は 75mg を超えない。

本剤投与中は定期的に血液学的検査および肝機能検査を実施し、表 1 の目安に従って血小板数に基づいて本剤の用量を調整する。本剤投与中は血小板数および末梢血塗抹検査を含む全血球計算（CBC）を血小板数が安定（50,000/ μ l 以上が 4 週間以上持続）するまで週 1 回実施する。その後は血小板数および末梢血塗抹検査を含む CBC を月 1 回実施する。

臨床所見に応じて血小板数の維持に必要な最小有効用量を投与する。

表 1：エルトロンボパグの用量調整

血小板数	用量調整または対応
投与開始後 2 週間以上経過して 50,000/ μ l 未満の場合	1 日量を 25mg ずつ、最高 75mg/日まで増量する。
50,000/ μ l 以上～150,000/ μ l 以下	出血を予防または減少させる血小板数を維持するため本剤および併用 ITP 治療薬の最低用量を投与する。
150,000/ μ l 超～250,000/ μ l 以下	1 日量を 25mg ずつ減量する。2 週間待って減量およびその後の用量調整の効果を評価する。
250,000/ μ l 超	本剤の投与を中止する。血小板数測定の間隔を週 2 回に増やす。 血小板数が 100,000/ μ l 以下になったら、1 日量を 25mg 減らして投与を再開する。

本剤は他の ITP 治療薬と併用することができる。本剤投与中に血小板数が過度に増加しないように併用 ITP 治療薬の用量を適切に調整する。

2 週間以上待って血小板数に対する用量調整の効果を評価し、次の用量調整を検討する。

減量する場合も増量する場合も、本剤の増減量は 1 日 1 回 25mg とする。ただし、日毎に含有量の異なるフィルムコーティング錠の組み合わせが必要な患者もいる。

投与中止

1 日 1 回 75mg で投与開始後 4 週間経過しても臨床的に重要な出血を予防するのに十分な血小板数に達しない場合、本剤の投与を中止する。

担当医は患者を定期的に診察し、患者ごとに治療の継続の必要性を判断する。投与中止後、血小板減少症が再発する可能性がある（4.4 項を参照）。

腎機能障害

腎機能障害患者では本剤の用量を調整する必要はない。腎機能障害患者には慎重に投与し、血清クレアチニン検査および尿検査等を実施して十分に観察する（5.2 項を参照）。

肝機能障害患者

期待される有益性が特定されている門脈血栓症の危険性を上回らない限り、中等度から重度の肝機能障害患者（Child-Pugh スコア 7 以上）には本剤を投与しない（4.4 項を参照）。

本剤の投与が必要な場合、開始用量は 1 日 1 回 25mg としなければならない。

慢性肝疾患を有する患者に侵襲的治療の準備として 1 日 1 回 75mg を 2 週間投与すると血栓塞栓性事象（TEE）の危険性が增大することが知られている（4.4 および 4.8 項を参照）。

小児

安全性および有効性のデータが十分でないため 18 歳未満の小児への投与は推奨しない。

高齢者

65 歳以上の患者に本剤を投与したときのデータは限られている。本剤の臨床試験において、65 歳以上の被験者と 65 歳未満の被験者で本剤の安全性に臨床的に有意な差はなかった。その他の臨床使用経験でも高齢者と非高齢者の間で反応に差は認められなかったが、高齢者の中に感受性が高い患者がいることは否定できない。

東アジア系の患者

東アジア系の患者（中国人、日本人、台湾人、韓国人など）の場合、開始用量を 1 日 1 回 25mg に減量することを考慮する（5.2 項を参照）。血小板数の検査を継続し、その後は標準的な基準に従って用量を調整する。

投与方法

錠剤を経口投与する。制酸剤、乳製品（またはその他のカルシウムを含む食品）、または多価陽イオン（鉄、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム、セレン、および亜鉛など）を含むミネラル栄養補助食品などの製品を摂取する前後 4 時間以上の間隔において服用する（4.5 および 5.2 項を参照）。

4.3 禁忌

エルトロンボパグまたは本剤の賦形剤に対する過敏症。

4.4 警告および使用上の注意

成人および高齢者での ITP の診断は、血小板減少症を呈する他の病態を除外することによって確認するべきである。全身症状または異常徴候がある患者、特に 60 歳を超える患者では、罹病および治療期間を通じて骨髄穿刺および生検の実施を検討する。

化学療法に誘発された血小板減少症および骨髄異形成症候群（MDS）を含む他の血小板減少性の病態に対する本剤の有効性および安全性は確立していない。

肝毒性の危険性

本剤の投与により肝機能異常が発現することがある。本剤の臨床試験において血清中アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）およびビリルビンの上昇が認められた（4.8 項を参照）。

これらの所見の大部分は軽度（グレード 1~2）で可逆性であり、肝機能障害を示唆するような重大な臨床症状は認められなかった。プラセボを対照とした 3 試験でプラセボ群の 1 例および本剤群の 1 例にグレード 4 の肝機能検査値異常が認められた。

本剤の投与開始前、用量調整期間中は 2 週間に 1 回、維持用量到達後は月に 1 回、血清中 ALT、AST、およびビリルビンを測定する。肝機能検査値異常は 3~5 日以内に再検査を実施して評価する。異常値が確認された場合、異常値が消失または安定化するか、投与開始前値に戻るまで肝機能検査を実施する。ALT 値が上昇（正常範囲の上限 [ULN] の 3 倍以上）し、

- 進行性である、あるいは
- 4 週間以上持続する、あるいは
- 直接ビリルビンの上昇を伴う、あるいは

- 肝機能障害の臨床症状または肝代償不全の徴候を伴う場合、本剤の投与を中止する。

肝疾患を有する患者には慎重に投与する。

血栓性／血栓塞栓性合併症

ITP 患者では血栓性／血栓塞栓性合併症が発現する可能性がある。血小板数が正常範囲を超えると理論的に血栓性／血栓塞栓性合併症を発現する危険性がある。本剤の臨床試験では血小板数が低値、正常範囲内で血栓塞栓性事象が認められた。遺伝性（第 V 因子ライデンなど）または後天性（ATIII 欠損症、抗リン脂質抗体症候群など）の危険因子、高齢、長期間の寝たきり状態、悪性腫瘍、避妊薬およびホルモン補充療法、手術／外傷、肥満、および喫煙などの血栓塞栓症の危険因子を有する患者に本剤を投与する場合は注意を要する。血小板数を厳密に監視し、目標値を上回った場合は本剤を減量するか、投与を中止する（4.2 項を参照）。原因にかかわらず血栓塞栓性事象の危険性がある患者ではリスクベネフィットバランスを検討する。

慢性肝疾患を有する患者に侵襲的治療の準備として 1 日 1 回 75mg を 2 週間投与すると血栓塞栓性事象（TEE）の危険性が增大することが知られている。したがって、期待される有益性が特定されている門脈血栓症の危険性を上回らない限り、中等度から重度の肝機能障害患者（Child-Pugh スコア 7 以上）には本剤を投与しない（4.2 および 4.8 項を参照）。

本剤の投与中止後の出血

本剤の投与中止後、血小板減少症が再発する可能性がある。本剤の投与中止後、血小板数は大部分の患者で 2 週間以内に投与開始前値に戻り、出血の危険性が高くなり、出血をきたす場合もある。抗凝血剤または抗血小板剤の投与中に本剤を中止するとこの危険性が增大する。本剤の投与を中止したら、最新の治療ガイドラインに従って ITP の治療を再開することが望ましい。さらに医学的管理として抗凝血剤および抗血小板剤の中止、抗凝固活性の中和、または血小板輸血などがある。本剤の投与中止後 4 週間は週 1 回血小板数を測定しなければならない。

骨髄レチクリン形成および骨髄線維症の危険性

本剤は骨髄でレチクリン線維の形成または進行の危険性を増大させる可能性がある。他のトロンボポエチン受容体（TPO-R）作動薬と同様、この所見の関連性はまだ確立していない。

本剤の投与を開始する前に、末梢血塗抹標本を詳細に検査し、投与開始時の細胞形態学的異常を確認する。用量が安定後、白血球（WBC）分類を含む全血球計算（CBC）を月 1 回実施する。未成熟または異型細胞が認められた場合、末梢血塗抹標本を検査して新たな形態学的異常または悪化（涙滴および有核赤血球、未成熟白血球など）あるいは血球減少症を検討する。新たな形態学的異常または悪化あるいは血球減少症が認められた場合、本剤の投与を中止し、線維染色を含む骨髄生検の実施を検討する。

悪性腫瘍および悪性腫瘍の進行

TPO-R 作動薬はトロンボポイエチン前駆細胞の増殖、分化、および血小板産生を誘発する増殖因子である。TPO-R はおもに骨髄細胞系列の細胞表面に発現する。TPO-R 作動薬は理論的に MDS などの既存の造血器悪性腫瘍の進行を促進する可能性がある。

白内障

げっ歯類を用いた本剤の毒性試験で白内障が認められた（5.3 項を参照）。この所見の臨床的な関連性は不明である。定期的に白内障の検査を行うことが望ましい。

本剤の効果の消失

推奨用量範囲で本剤を投与して効果が得られない、あるいは血小板数を維持できない場合、骨髄レチクリンの増加などの原因を検討する。

4.5 薬物相互作用およびその他の相互作用

本剤の他の医薬品に対する影響

HMG CoA還元酵素阻害剤

*In vitro*試験の結果、本剤は有機アニオン輸送ポリペプチドOATP1B1の基質ではないが、このトランスポーターを阻害することが示された。また*in vitro*試験で、breast cancer resistance protein (BCRP)の基質であり阻害作用を有することも示された。39人の健康成人に本剤75mgを1日1回5日間投与し、OATP1B1およびBCRPの基質であるロスバスタチン10mgを単回投与するとロスバスタチンの血漿中 C_{max} は103% (90%CI: 82%、126%) および $AUC_{0-\infty}$ は55% (90%CI: 42%、69%) 増加した。プラバスタチン、シンバスタチン、およびロバスタチンなどの他のHMG-CoA還元酵素阻害剤との相互作用も予測されるが、本剤とアトルバスタチンまたはフルバスタチンには臨床的に有意な相互作用はないと考えられる。本剤と併用投与する場合、スタチン系薬剤の減量を検討し、スタチン系薬剤の副作用を厳密に観察する。

OATP1B1 およびBCRPの基質

本剤とOATP1B1の基質（メトトレキサートなど）およびBCRPの基質（topotecan およびメトトレキサートなど）との併用投与時は注意を要する。

チトクローム P450 基質

ヒト肝ミクロゾームを用いた試験でプローブ基質としてパクリタキセルおよびジクロフェナクを用いて測定したとき、本剤（100 μ Mまで）は*in vitro*でCYP450酵素1A2、2A6、2C19、2D6、2E1、3A4/5、および4A9/11を阻害せず、CYP2C8およびCYP2C9を阻害した。24人の健康男性被験者に本剤75mgを1日1回7日間投与したとき、1A2（カフェイン）、2C19（オメプラゾール）、2C9（フルルピプロフェン）、または3A4（ミダゾラム）のプローブ基質の代謝の阻害も誘導も認められなかった。本剤とCYP450基質を併用投与しても臨床的に有意な相互作用はないと考えられる。

他の医薬品の本剤に対する影響

多価陽イオン（キレート化）

本剤は鉄、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム、セレン、および亜鉛などの多価陽イオンをキレートする。本剤75mgと多価陽イオンを含む制酸剤（水酸化アルミニウム1524mg および炭酸マグネシウム1425mg）を単回併用投与すると本剤の $AUC_{0-\infty}$ は70% (90%CI: 64%、76%) および C_{max} は70% (90%CI: 62%、76%) 低下した。キレート化によって本剤の吸収が著しく低下しないように、制酸剤、乳製品、および多価陽イオンを含むミネラル栄養補助食品などの製品を摂取する前後4時間以上の間隔をおいて本剤を投与しなければならない（4.2項を参照）。

食事の影響

乳製品を含む標準的な高カロリー、高脂肪の朝食とともに本剤50mgを単回投与したとき本剤の血漿中濃度の $AUC_{0-\infty}$ は59% (90%CI: 54%、64%)、 C_{max} は65% (90%CI: 59%、70%) 低下した。果物、赤身肉ハム、牛肉および非強化（カルシウム、マグネシウム、鉄を添加し

ていない) ジュース、非強化豆乳、および非強化穀物などの低カルシウム食品 [カルシウム 50mg未満] はカロリーおよび脂肪含量にかかわらず本剤の血漿中曝露量に有意な影響を与えなかった (4.2 項を参照)。

ロピナビル／リトナビル

本剤とロピナビル／リトナビル (LPV/RTV) を併用投与すると本剤の濃度が低下する可能性がある。40 人の健康被験者を対象として LPV/RTV を 1 日 2 回 400/100mg を反復投与し、本剤 100mg を単回投与した試験で、本剤の血漿中 $AUC_{(0-\infty)}$ は 17% (90%CI : 6.6%、26.6%) 低下した。したがって、本剤と LPV/RTV を併用投与する場合は注意が必要である。ロピナビル／リトナビルの投与を開始または中止する場合、本剤の用量が適切に管理されていることを確認するため血小板数を厳密に監視する。

ITP 治療薬

臨床試験で本剤と併用された ITP 治療薬は副腎皮質ステロイド、ダナゾール、およびアザチオプリン、静注免疫グロブリン (IVIG)、および抗 D 免疫グロブリンであった。本剤と他の ITP 治療薬を併用する場合、血小板数が推奨範囲を超えないように血小板数を監視する (4.2 項を参照)。

4.6 受胎能、妊娠、および授乳

妊婦

本剤を妊婦に投与したときのデータはほとんどない。動物試験では生殖毒性が認められた (5.3 項を参照)。ヒトでの危険性は不明である。

妊婦および妊娠する可能性のある避妊していない女性への本剤の投与は推奨しない。

授乳婦

本剤またはその代謝物がヒトの母乳中に分泌されるかどうかは不明である。動物試験で本剤は母乳中に分泌される可能性があることが示された (5.3 項を参照)。したがって、乳児に対する危険性は除外できない。乳児に対する授乳の有益性と治療の有益性を考慮して授乳を中止するか、本剤の投与を継続または中止するかを判断しなければならない。

4.7 自動車の運転および機械の操作に対する影響

自動車の運転および機械の操作に対する影響に関する試験は実施していない。

4.9 望ましくない効果

比較試験 3 試験および非比較試験 2 試験で本剤を投与された慢性 ITP 患者の解析に基づいて、本剤を投与された被験者における有害事象の発現率は 82% (367/446) であった。対象集団における本剤の投与期間は 304 日 (中央値) および 377 患者年であった。

MedDRA の器官別大分類および発現頻度に従って以下にまとめた有害事象は治験責任医師により本剤と関連性ありと判断された事象である (N=446)。発現頻度の分類は以下のように定義した。

頻繁に	(1/10以上)
かなり	(1/100以上～1/10未満)
ときに	(1/1,000以上～1/100未満)
まれに	(1/10,000以上～1/1,000未満)
ごくまれに	(1/10,000未満)
不明	(入手したデータから推定できない)

感染症および寄生虫症

ときに 咽頭炎、尿路感染、インフルエンザ、鼻咽頭炎、口腔ヘルペス、肺炎、副鼻腔炎、扁桃炎、上気道感染

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)

ときに 直腸S状結腸癌

血液およびリンパ系障害

ときに 貧血、赤血球大小不同症、好酸球増加症、溶血性貧血、白血球増加症、骨髄球増加症、血小板減少症、ヘモグロビン増加、杆状核好中球数増加、ヘモグロビン減少、骨髄球存在、血小板数増加、白血球数減少

免疫系障害

ときに 過敏症

代謝および栄養障害

ときに 無食欲症、低カリウム血症、食欲減退、食欲亢進、痛風、低カルシウム血症、血中尿酸増加

精神障害

かなり 不眠症

ときに 睡眠障害、不安、うつ病、無感情、気分変化、涙ぐむ

神経系障害

頻繁に 頭痛

かなり 錯感覚

ときに 浮動性めまい、味覚異常、感覚鈍麻、傾眠、片頭痛、振戦、平衡障害、異常感覚、不全片麻痺、前兆を伴う片頭痛、末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、会話障害、中毒性ニューロパチー、血管性頭痛

眼障害

かなり 白内障、眼乾燥

ときに 霧視、水晶体混濁、乱視、皮質白内障、結膜出血、眼痛、流涙増加、網膜出血、網膜色素上皮症、視力低下、視力障害、視力検査異常、眼瞼炎および乾性角結膜炎

耳および迷路障害

ときに 耳痛、回転性めまい

心臓障害

ときに 頻脈、急性心筋梗塞、心血管障害、チアノーゼ、動悸、洞性頻脈、心電図QT延長

血管障害

ときに 深部静脈血栓症、高血圧、塞栓症、ほてり、表在性血栓性静脈炎、潮紅、血腫

呼吸器、胸郭および縦隔障害

ときに 鼻出血、肺塞栓症、肺梗塞、咳嗽、鼻部不快感、口腔咽頭水疱形成、口腔咽頭痛、副鼻腔障害、睡眠時無呼吸症候群

胃腸障害

かなり 嘔気、下痢、便秘、上腹部痛

ときに 腹部不快感、腹部膨満、口内乾燥、消化不良、嘔吐、腹痛、歯肉出血、舌痛症、痔核、口腔内出血、腹部圧痛、変色便、鼓腸、食中毒、排便回数増加、吐血、口内不快感

肝胆道系障害

かなり 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*、血中ビリルビン増加、高ビリルビン血症、肝機能異常

ときに 胆汁うっ滞、肝病変、肝炎

* 発現頻度は低いですが、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加とアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は同時に発現する場合があります。

皮膚および皮下組織障害

かなり 発疹、そう痒症、脱毛症

ときに 斑状出血、多汗症、全身性そう痒症、蕁麻疹、皮膚症、点状出血、冷汗、紅斑、メラノーシス、寝汗、色素沈着障害、皮膚変色、皮膚剥脱、顔面腫脹

筋骨格系および結合組織障害

かなり 関節痛、筋肉痛、筋痙縮、骨痛

ときに 筋力低下、四肢痛、重感

腎および尿路障害

ときに 腎不全、白血球尿、ループス腎炎、夜間頻尿、蛋白尿、血中尿素増加、血中クレアチニン増加、尿蛋白クレアチニン比増加

全身障害および投与局所様態

かなり 疲労、末梢性浮腫

ときに 胸痛、熱感、疼痛、血管穿刺部位出血、無力症、びくびく感、不明確な障害、創部炎症、インフルエンザ様疾患、倦怠感、粘膜の炎症、非心臓性胸痛、発熱、異物感

臨床検査

ときに 血中アルブミン増加、血中アルカリフォスファターゼ増加、総蛋白増加、体重増加、血中アルブミン減少、尿pH上昇

傷害、中毒および処置合併症

ときに 挫傷、サンバーン

血栓塞栓性事象（TEE）

比較試験 3 試験および非比較試験 2 試験で本剤を投与された成人慢性 ITP 患者 446 例のうち、17 例に計 19 件の TEE が発現し、その内訳は（発現頻度順）深部静脈血栓症（n=6）、肺塞栓症（n=6）、急性心筋梗塞（n=2）、脳梗塞（n=2）、塞栓症（n=1）であった（4.4 項を参照）。

プラセボ対照試験で、侵襲的治療の準備として治験薬を 2 週間投与したとき、慢性肝疾患を有する患者 261 例中 6 例に 7 件の門脈系血栓塞栓性事象が発現した。もう 1 例は治験薬の最終投与後 20 日目に心筋梗塞を発現したが、まだ開鍵されていない。

投与中止後の血小板減少症

比較試験 3 試験で、投与中止後本剤群の 8%、プラセボ群の 8%で血小板数が一時的に投与前値以下まで低下した（4.4 項を参照）。

骨髄のレチクリン増加

臨床開発プログラムを通じて臨床的に有意な骨髄異常または骨髄機能障害を示唆する臨床所見は認められなかった。1 例で骨髄にレチクリンが認められたため本剤の投与を中止した（4.4 項を参照）。

4.9 過量投与

過量投与により血小板数が過度に増加し、血栓性／血栓塞栓性合併症が発現する可能性がある。過量投与の場合、本剤をキレートし、吸収を抑えるため、カルシウム、アルミニウム、マグネシウム製剤などの金属陽イオンを含む製剤の経口投与を検討する。血小板数を厳密に監視する。推奨用法・用量に従って本剤の投与を再開する（4.2 項を参照）。

臨床試験において過量投与が1件あり、被験者は本剤5000mgを服用した。報告された有害事象は軽度の発疹、一過性の徐脈、ALTおよびAST上昇、ならびに疲労であった。服用後2日目から18日目まで測定した肝酵素値はASTがULNの1.6倍、ALTが3.9倍、総ビリルビンが2.4

倍であった。服用後18日目の血小板数は672,000/ μ l、血小板数の最高値は929,000/ μ lであった。処置後すべての事象は消失し、後遺症はなかった。

本剤は腎排泄が少なく、血漿蛋白質への結合率が高いため、血液透析は本剤の消失を促す方法として有効とは考えられない。

5. 薬理作用

5.1 薬力学的特徴

薬効群：抗出血薬、ATCコード：B02BX 05

作用機序

TPOは巨核球形成および血小板産生の調整に関わるおもなサイトカインであり、TPO-Rの内因性リガンドである。エルトロンボパグはヒトTPO-Rの膜貫通領域に作用し、内因性トロンボポエチン(TPO)と同一ではないが同様のシグナル伝達系を起動し、骨髄前駆細胞から巨核球の増殖および分化を誘導する。

臨床成績

第III相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験2試験、RAISE (TRA102537) および TRA100773B、ならびにオープン試験2試験、REPEAT (TRA108057) およびEXTEND (TRA105325) で既治療の成人慢性ITP患者を対象として本剤の安全性および有効性を評価した。これらの試験で本剤は277例に6ヵ月以上、202例に1年以上投与された。

二重盲検プラセボ対照試験

RAISE試験：197例を脾臓摘出の有無、投与開始前のITP治療薬、および投与開始前の血小板数で層別化し、本剤群 (n=135) およびプラセボ群 (n=62) に2:1の比で無作為化した。6ヵ月の投与期間中、本剤の投与量は各被験者の血小板数に応じて調整した。開始用量はすべての被験者で50mgであった。29日目から投与終了まで本剤群の15~28%で投与量は25mg以下、29~53%で75mgであった。

さらに、併用ITP治療薬を減量し、各国の標準的な治療法に従って救済薬を使用できることとした。各治療群の半数以上の被験者が3剤以上のITP治療薬の投与を受け、36%が脾臓摘出を受けていた。

両治療群ともに投与開始前の血小板数(中央値)は16,000/ μ lで、本剤群では投与期間中の15日目以降の全来院日で50,000/ μ l超が持続し、プラセボ群では試験期間を通じて30,000/ μ l未満であった。

6ヵ月の投与期間中に救済薬を使用せずに血小板数が50,000~400,000/ μ lに達した被験者数は本剤群の方が有意に多かった ($p<0.001$)。投与開始から6週間後に本剤群の54%、プラセボ群の13%で血小板数がこのレベルに達した。試験期間中、同様の効果が持続し、6ヵ月の投与期間終了時に本剤群の52%、プラセボ群の16%で効果が認められた。

表 2 : RAISE 試験の副次的有効性評価

	エルトロンボ パグ N=135	プラセボ N=62
おもな副次的評価項目		
血小板数 50,000 以上～400,000/ μ l の累積期間 (週)、平均 (SD)	11.3 (9.46)	2.4 (5.95)
75%以上の評価時点で目標範囲 (50,000～400,000/ μ l) にあった被験者、n (%) <i>P</i> 値 ^a	51 (38)	4 (7)
	< 0.001	
6 ヶ月間に出血 (WHO グレード 1～4) を発現した被験者、n (%) <i>P</i> 値 ^a	106 (79)	56 (93)
	0.012	
6 ヶ月間に出血 (WHO グレード 2～4) を発現した被験者、n (%) <i>P</i> 値 ^a	44 (33)	32 (53)
	0.002	
救済薬を必要とした被験者、n (%) <i>P</i> 値 ^a	24 (18)	25 (40)
	0.001	
投与開始時に ITP 治療薬を使用していた被験者 (n)	63	31
投与開始時の ITP 治療薬の減量または中止を試みた被験者、n (%) ^b <i>P</i> 値 ^a	37 (59)	10 (32)
	0.016	

a 無作為化時の層別変数で補正したロジスティック回帰モデル

b 本剤群で投与開始前に ITP 治療薬を使用していた 63 例中 21 例 (33%) が投与開始時の ITP 治療薬をすべて中止した。

投与開始前、各治療群の 70% 超の被験者に出血 (WHO グレード 1～4) があり、20% 超の被験者に臨床的に重大な出血 (WHO グレード 2～4) があつた。6 ヶ月の投与期間中、15 日目から投与終了までに本剤群で出血 (グレード 1～4) および臨床的に重大な出血 (グレード 2～4) を発現した被験者の割合は投与開始前と比較して約 50% 低下した。

TRA100773B 試験：主要有効性評価項目は奏効例の割合とした。奏効例は、血小板数が投与開始前値の 30,000/ μ l 未満から 43 日目に 50,000/ μ l 以上に増加した被験者と定義した。血小板数が 200,000/ μ l 超となったために投与を中止した被験者も奏効例とみなした。血小板数にかかわらずその他の理由で投与を中止した被験者は非奏効例とみなした。既治療の慢性 ITP 患者計 114 例を本剤群 (n=76) およびプラセボ群 (n=38) に 2:1 の比で無作為化した。

表 3： TRA100773B 試験の有効性の結果

	エルトロンボパ グ N=74	プラセボ N=38
おもな主要評価項目		
有効性解析対象例、n	73	37
投与開始後 42 日目までに血小板数が 50,000/μl 以上にな った被験者（投与開始前の血小板数 30,000/μl 未満と比 較）、n (%)	43 (59)	6 (16)
<i>P</i> 値 ^a	< 0.001	
おもな副次的評価項目		
43 日目に出血の評価を受けた被験者、n	51	30
出血（WHO グレード 1~4）、n (%)	20 (39)	18 (60)
<i>P</i> 値 ^a	0.029	

a 無作為化時の層別変数で補正したロジスティック回帰モデル

RAISE 試験、TRA100773B 試験ともに、プラセボと比較した本剤の効果は無作為化時の ITP 治療薬、脾臓摘出の有無、および投与開始前の血小板数（15,000/μl 以下、15,000/μl 超）にかかわらず類似していた。

RAISE 試験および TRA100773B 試験において投与開始後 6 週間で本剤群の 43%に効果が認められたが、投与開始前の血小板数が 15,000/μl 以下の被験者の部分集団では血小板数（中央値）が目標レベル（50,000/μl 超）に達しなかった。さらに、RAISE 試験では 6 ヶ月の投与期間終了時、本剤群で投与開始前の血小板数が 15,000/μl 以下の被験者の 42%で効果が認められた。RAISE 試験では本剤群の 42~60%の被験者が 29 日目から投与終了まで 75mg の投与を受けた。

反復投与オープン試験（6週間の投与期間とその後4週間の休薬期間を3サイクル）で間隔において複数のコースを投与したとき本剤の効果は消失しなかった。

オープン延長試験で 299 例に本剤を投与し、投与期間は 126 例で 1 年間、48 例で 18 ヶ月間、17 例で 2 年間であった。本剤投与前の血小板数は 19,500/μl であった。12、18、および 24 ヶ月時の血小板数（中央値）はそれぞれ 68,000/μl、75,000/μl、および 119,000/μl であった。

小児

欧州医薬品審査庁は慢性特発性血小板減少性紫斑病（ITP）の小児患者の部分集団を対象とした臨床試験結果を提出する義務を猶予した（小児への投与に関する情報は 4.2 項を参照）。

5.2 薬物動態学的特徴

薬物動態

TRA100773A 試験および TRA100773B 試験で ITP 患者 88 例から得られた本剤の血漿中濃度－時間データを健康成人被験者 111 例のデータと併せてポピュレーション PK 解析を実施した。ITP 患者における血漿中エルトロンボパグ濃度の AUC_(0-τ) および C_{max} をまとめた（表 4）。

表 4：成人 ITP 患者における定常状態での薬物動態パラメータの幾何平均値（95%信頼区間）

エルトロンボパグの用量、1日1回	N	AUC _(0-τ) ^a 、μg.h/ml	C _{max} ^a 、μg/ml
30mg	28	47 (39, 58)	3.78 (3.18, 4.49)
50mg	34	108 (88, 134)	8.01 (6.73, 9.53)
75mg	26	168 (143, 198)	12.7 (11.0, 14.5)

a ポピュレーションPKの事後解析に基づくAUC_(0-τ)およびC_{max}

吸収および生物学的利用率

エルトロンボパグは吸収され、経口投与後2～6時間で最高血漿中濃度に達する。本剤と制酸剤、ならびに乳製品およびミネラル栄養補助食品などの多価陽イオンを含む製品を併用投与すると本剤の曝露量が有意に減少する（4.2項を参照）。ヒトに経口投与したときの絶対的生物学的利用率は得られていない。尿中排泄および糞中代謝物から、本剤75mgを単回経口投与したときの薬物関連物質の吸収率は52%以上と推定された。

分布

エルトロンボパグはヒト血漿蛋白質、おもにアルブミンへの結合率が高い（99.9%超）。エルトロンボパグはBCRPの基質であるが、P糖蛋白質およびOATP1B1の基質ではない。

代謝

エルトロンボパグはおもに開裂、酸化、およびグルクロン酸、グルタチオン、またはシステインとの抱合によって代謝される。標識化合物を用いた臨床試験で、エルトロンボパグは血漿中放射性炭素のAUC_{0-∞}の約64%を占めた。グルクロン酸抱合および酸化による少量の代謝物も検出された。*In vitro*試験でCYP1A2およびCYP2C8が本剤の酸化的代謝に関与していることが示唆された。ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼUGT1A1およびUGT1A3がグルクロン酸抱合に関与し、消化管下部の細菌が開裂経路に関わっている可能性がある。

消失

吸収されたエルトロンボパグは著しく代謝される。おもな排泄経路は糞中（59%）で、尿中には投与量の31%が代謝物として排泄される。尿中に未変化体（エルトロンボパグ）は検出されない。糞中に排泄される未変化体は投与量の約20%である。血漿中消失半減期は約21～32時間である。

薬物動態学的相互作用

標識エルトロンボパグを用いた臨床試験でグルクロン酸抱合は本剤の代謝において重要な役割を果たしていないことが示された。ヒト肝ミクロゾームを用いた試験で本剤のグルクロン酸抱合に関わる酵素としてUGT1A1およびUGT1A3が特定された。本剤は*in vitro*で多くのUGT酵素を阻害した。本剤のグルクロン酸抱合において個々のUGT酵素の関与は少ないためグルクロン酸抱合に関連して臨床的に有意な相互作用が起こるとは考えられない。

本剤の投与量の約21%が酸化的代謝を受ける。ヒト肝ミクロゾームを用いた試験で本剤の酸化に関わる酵素としてCYP1A2およびCYP2C8が特定された。*In vitro*および*in vivo*のデータから本剤はCYP酵素を阻害も誘導もしない（4.5項を参照）。

*In vitro*試験で本剤はOATP1B1トランスポーターおよびBCRPトランスポーターを阻害することが示され、臨床薬物相互作用試験でOATP1B1およびBCRPの基質であるロスバスタチ

ンの曝露量を増加させた（4.5項を参照）。本剤の臨床試験ではスタチン系薬剤の用量を50%減量することが推奨された。

本剤は鉄、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム、セレン、および亜鉛などの多価陽イオンをキレートする（4.2および4.5項を参照）。

乳製品を含む標準的な高カロリー、高脂肪の朝食とともに本剤50mgを単回投与すると本剤の血漿中AUC_{0-∞}およびC_{max}が低下した。一方、低カルシウム食品〔カルシウム50mg未満〕はカロリーおよび脂肪含量にかかわらず本剤の血漿中曝露量に有意な影響を与えなかった（4.2および4.5項を参照）。

特別な患者集団

腎機能障害

成人の腎機能障害患者に本剤を投与して薬物動態を検討した。50mgを単回投与したとき本剤のAUC_{0-∞}は健康人と比較して軽度から中等度の腎機能障害患者で32%から36%、重度の腎機能障害患者で60%低下した。腎機能障害患者と健康被験者の曝露量はばらつきが大きく、その範囲はかなり重複していた。蛋白質との結合率が高いため非結合エルトロンボパグ（活性体）の濃度は測定しなかった。腎機能障害患者には慎重に投与し、血清クレアチニン検査および尿検査等を実施して十分に観察する（4.2項を参照）。

肝機能障害

成人の肝機能障害患者に本剤を投与して薬物動態を検討した。50mgを単回投与したとき本剤のAUC_{0-∞}は健康人と比較して軽度の肝機能障害患者で41%、中等度から高度の肝機能障害患者で80%から93%増加した。肝機能障害患者と健康被験者の曝露量はばらつきが大きく、その範囲はかなり重複していた。蛋白質との結合率が高いため非結合エルトロンボパグ（活性体）の濃度は測定しなかった。したがって、期待される有益性が特定されている門脈血栓症の危険性を上回らない限り、中等度から重度の肝機能障害患者（Child-Pughスコア7以上）には本剤を投与しない（4.2および4.4項を参照）。

人種

111例の健康人（東アジア系31例）およびITP患者88例（東アジア系18例）を対象としてポピュレーションPK法を用いて本剤の薬物動態に対する東アジア系の民族性の影響を評価した。ポピュレーションPK法で推定すると、おもに白人からなる非東アジア系患者と比較して、東アジア系（すなわち、日本人、中国人、台湾人、および韓国人）のITP患者では血漿中エルトロンボパグ濃度のAUC_(0-τ)が約87%高かった（体重差による補正なし）（4.2項を参照）。

性別

111例の健康人（女性14例）および88例のITP患者（女性57例）を対象としてポピュレーションPK法を用いて本剤の薬物動態に対する性別の影響を検討した。ポピュレーションPK法で推定すると、男性ITP患者と比較して女性ITP患者では血漿中エルトロンボパグ濃度のAUC_(0-τ)が約50%高かった（体重差による補正なし）。

5.3 前臨床安全性データ

本剤は、TPO受容体の種特異性のためマウス、ラット、またはイヌの血小板産生を促進しない。したがって、これらの動物から得られるデータは、生殖および癌原性試験を含めて、ヒトにおける本剤の薬理作用に関連して発現する可能性のある有害事象を十分に反映するものではない。

げっ歯類に投与に関連する白内障が認められ、用量および時間依存的であった。AUCに基づく曝露量でヒトの6倍以上を投与したとき、マウスで6週間後およびラットで28週間後に白内障が認められた。AUCに基づく曝露量でヒトの4倍以上を投与したとき、マウスで13週間後およびラットで39週間後に白内障が認められた。イヌでは52週間投与しても（AUCに基づく曝露量でヒトの2倍）白内障は認められなかった。これらの所見の臨床的意義は不明である（4.4項を参照）。

マウスおよびラットに14日間投与する試験で、通常障害および死亡を誘発する曝露量で腎尿細管毒性が認められた。腎尿細管毒性はマウスの2年間経口投与癌原性試験でも25、75および150mg/kg/日で認められた。用量が低いほど重症度は低く、さまざまな再生変化を特徴とした。最低用量はAUCに基づく曝露量でヒトの1.2倍であった。AUCに基づく曝露量でそれぞれヒトの4倍および2倍に相当する用量をラットに28週間、またはイヌに52週間投与したとき腎臓に対する作用は認められなかった。これらの所見の臨床的意義は不明である。

マウス、ラット、およびイヌにおいて障害および死亡を誘発するか忍容性が不良な用量で、多くの場合血清肝酵素値の増加を伴う、肝細胞変性または壊死が認められた。AUCに基づく曝露量でそれぞれヒトの4倍および2倍に相当する用量をラット（28週間）またはイヌ（52週間）に投与したとき肝臓に対する作用は認められなかった。

ラットおよびイヌの短期投与試験において忍容性が不良な用量（AUCに基づく曝露量でそれぞれヒトの10倍超）で網状赤血球数の減少および再生性の骨髄赤血球過形成（ラットのみ）が認められた。AUCに基づく曝露量でそれぞれヒトの2から4倍に相当する最大耐用量をラットに28週間、イヌに52週間、ならびにマウスおよびラットに2年間投与したとき赤血球量および網状赤血球数には特記すべき影響はなかった。

ラットの毒性試験で非耐用量である60mg/kg/日（AUCに基づく曝露量でヒトの6倍）を28週間投与したとき骨内膜骨化過剰が認められた。マウスおよびラットにAUCに基づく曝露量でヒトの4倍に相当する用量を生存期間中（2年間）投与したとき骨の変化は認められなかった。

本剤をマウスに75mg/kg/日まで、あるいはラットに40mg/kg/日まで（AUCに基づく曝露量でヒトの4倍）を投与したとき、癌原性は認められなかった。細菌を用いた突然変異試験およびラットを用いた*in vivo*試験2試験（小核試験および不定期DNA合成試験、 C_{max} に基づく曝露量でヒトの10倍）で本剤には変異原性も染色体異常誘発性も認められなかった。*In vitro*マウスリンパ腫細胞試験で本剤はわずかに陽性であった（突然変異頻度の3倍未満の増加）。これらの*in vitro*および*in vivo*の所見から本剤はヒトに対する遺伝毒性の危険性はないことが示唆される。

ラットに20mg/kg/日（AUCに基づく曝露量でヒトの2倍）までを投与したとき本剤は雌の受胎能、早期胚発生、および胚胎児発生に影響を与えなかった。ウサギでは最高試験用量の150mg/kg/日（AUCに基づく曝露量でヒトの0.5倍）までを投与したとき胚胎児発生に影響を与えなかった。しかし、ラットの母動物に対する毒性量である60mg/kg/日（AUCに基づく曝露量でヒトの6倍）では、雌の受胎能試験で胚死亡（着床前および着床後死亡率の増加）、胎児体重および妊娠子宮重量の低値、胚胎児発生試験で頸肋（出現率は低い）および胎児体重の低値が認められた。ラットに最高試験用量40mg/kg/日（AUCに基づく曝露量でヒトの3倍）までを投与したとき本剤は雄の受胎能に影響を与えなかった。ラットの周産期および授乳期投与試験で母動物の無毒性量（10および20mg/kg/日）はF₀雌ラットの妊娠、出産、および授乳に望ましくない影響はなく、出生児（F₁）の成長、発達、神経行動学的および生殖機能に影響を与えなかった。F₀母動物に本剤を投与したとき22時間の採血期間を通じて全F₁出生児の血漿中で本剤が検出され、ラット出生児は母乳を介して本剤の曝露を受けることが示唆された。

本剤の*in vitro*試験で光毒性の危険性が示唆されたが、げっ歯類で皮膚に対する光毒性（AUCに基づく曝露量でヒトの10倍）または眼に対する光毒性（AUCに基づく曝露量でヒトの5倍

以上)の所見は認められなかった。さらに、36例を対象とした臨床薬理試験で本剤75mg投与後に光線過敏性の増大を示唆する所見は認められなかった。これは遅延型光毒性指数で評価した。しかし、光毒性に関する前臨床試験を実施できていないため光アレルギーが発現する危険性は否定できない。

6. 薬剤学的特徴

6.2 賦形剤

錠剤コア

ステアリン酸マグネシウム
マンニトール (E421)
微結晶性セルロース
ポビドン (K30)
デンプングリコール酸ナトリウム A 型

錠剤のコーティング

ヒプロメロース
赤色酸化鉄 (E172)
黄色酸化鉄 (E172)
マクロゴール 400
二酸化チタン (E171)

6.2 配合禁忌

該当せず

6.3 有効期限

4年

6.5 貯法に関する特別な注意

特別な保存条件は必要ない。

6.6 容器の性状および内容

アルミニウムブリスター包装 (PA/Alu/PVC/Alu) のフィルムコーティング錠 14 錠または 28 錠入りの箱およびフィルムコーティング錠 84 錠入りのマルチパック (28 錠 x3 パック)。

すべての包装サイズが市販されているわけではない。

6.6 廃棄に関する特別な注意

未使用の製品および廃棄物は各国の要件に従って廃棄する。

7. 医薬品市販承認取得者

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
6900 Cork Airport Business Park
Kinsale Road

Cork
Ireland

8. 医薬品市販承認番号

9. 国際誕生日／承認更新日

10. 改訂日

本剤に関する詳細な情報は欧州医薬品審査庁（EMA）のウェブサイト
<http://www.ema.europa.eu/>で入手可能。

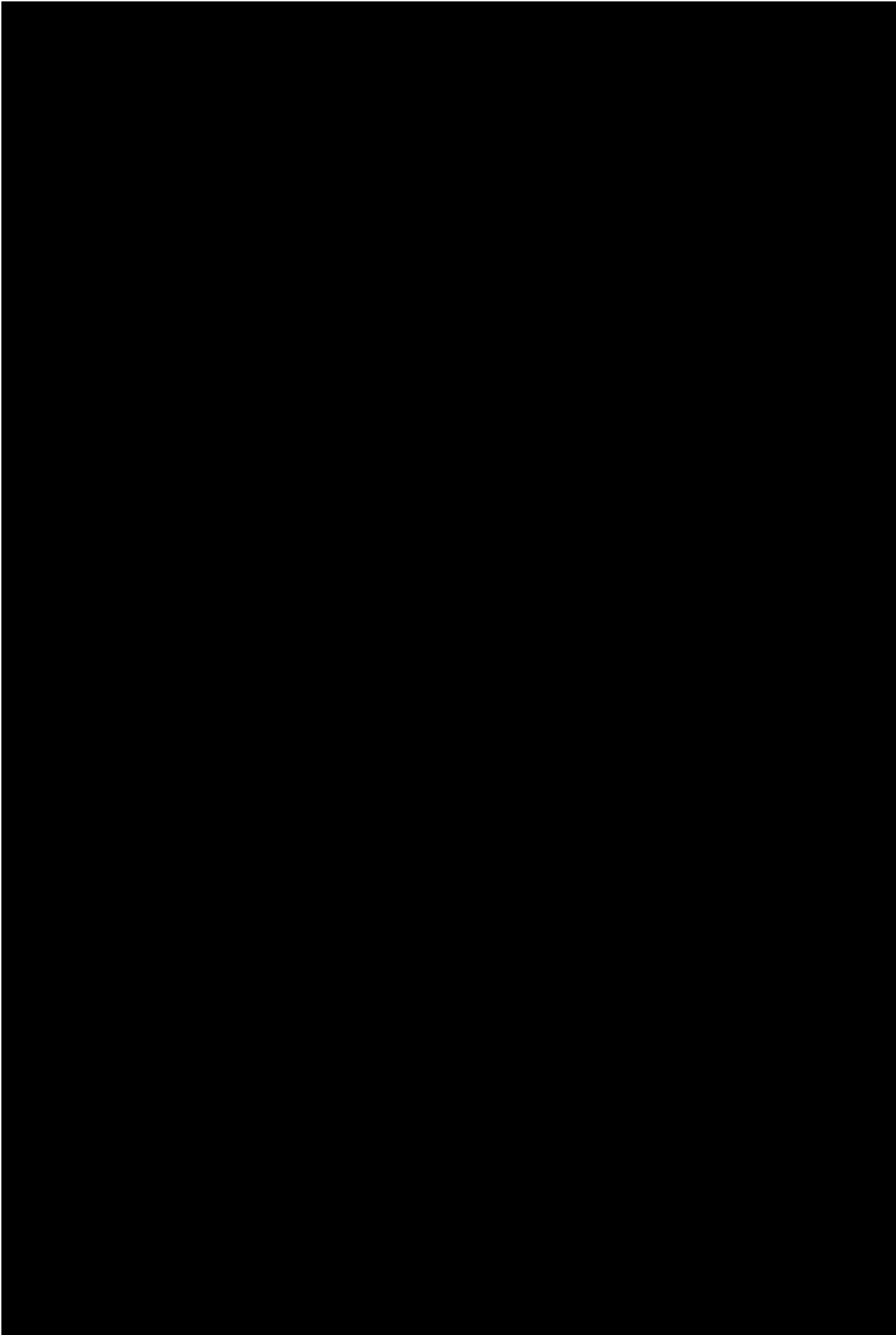
Active Name: Eltrombopag

Version Number: [REDACTED]

Version Date: [REDACTED]

GLOBAL DATA SHEET

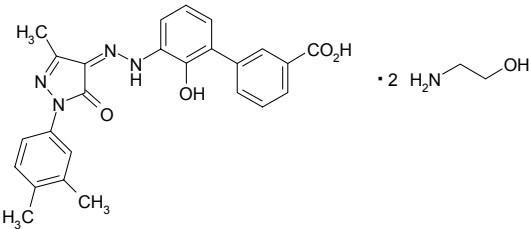
Eltrombopag



1.7. 同種同効品一覧表

同種同効品として、乾燥 pH4 処理人免疫グロブリン（サングロポール[®]点滴静注用 2.5g）、プレドニゾン（プレドニン[®]錠 5mg）の効能・効果、用法・用量、使用上の注意等を、本剤と対比してそれぞれ表 1.7-1、表 1.7-2 に示す。

表 1.7-1 同種同効品の効能・効果、用法・用量、使用上の注意の比較表

一般名	エルトロンボパグ オラミン	乾燥 pH4 処理人免疫グロブリン
販売名 (会社名)	レボレード [®] 錠 12.5mg レボレード [®] 錠 25mg (グラクソ・スミスクライン株式会社)	サングロポール [®] 点滴静注用 2.5g (CSL ベーリング株式会社)
承認 年月日	—	平成 20 年 4 月 14 日
再審査 年月日	—	平成 14 年 9 月 25 日
再評価 年月日	—	平成 13 年 8 月 24 日
規制区分	—	特定生物由来製品、処方せん医薬品
化学 構造式		
剤型及び 含量	レボレード錠 12.5mg : 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 レボレード錠 25mg : 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	サングロポール点滴静注用 2.5g : 1 バイアル中人免疫グロブリン G 2,500mg を含有
効能 ・効果	慢性特発性血小板減少性紫斑病 <div style="border: 1px dashed black; padding: 5px;"> 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。 (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。 </div>	1. 低ならびに無ガンマグロブリン血症 2. 重症感染症において抗生物質との併用 3. 特発性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合） <div style="border: 1px dashed black; padding: 5px;"> <効能又は効果に関連する使用上の注意> 重症感染症において抗生物質との併用に用いる場合は、適切な抗菌化学療法によっても十分な効果が得られない重症感染症を対象とすること。 </div>

(続く)

一般名	エルトロンボパグ オラミン	乾燥 pH4 処理人免疫グロブリン
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/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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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段階用量を減量した上で投与を再開すること。</p> <p>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</p>	<p>本剤は添付の日局生理食塩液（50mL）に溶解して点滴静注する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 低ならびに無ガンマグロブリン血症に使用する場合 通常、1 回人免疫グロブリン G として 200～600mg（4～12mL）/kg 体重を 3～4 週間間隔で投与する。 患者の状態に応じて適宜増減する。 ・ 重症感染症において抗生物質との併用に使用する場合 通常、成人に対しては、1 回人免疫グロブリン G として 2,500～5,000mg（50～100mL）を、小児に対しては 50～150mg（1～3mL）/kg 体重を投与する。 ・ 特発性血小板減少性紫斑病に使用する場合 通常 1 日に、人免疫グロブリン G として 200～400mg（4～8 mL）/kg 体重を投与する。なお、5 日間使用しても症状に改善が認められない場合は、以降の投与を中止すること。 年齢及び症状に応じて適宜増減する。 <p><用法及び用量に関連する使用上の注意></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 急速に注射すると血圧降下を起こす可能性がある（特に低ならびに無ガンマグロブリン血症の患者には注意すること）。 2. 投与速度 初回の投与開始から 15 分ないし 30 分間は 0.3～0.6mL/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、0.9～1.5mL/分まで徐々に投与速度を上げてよい。 3. 低ならびに無ガンマグロブリン血症の用法・用量は、血清 IgG トラブ値を参考に、基礎疾患や感染症などの臨床症状に応じて、投与量、投与間隔を調節する必要があることを考慮すること。

(続く)

一般名	エルトロンボパグ オラミン	乾燥 pH4 処理人免疫グロブリン
用法 ・用量	<p>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>	
使用上の 注意	<p>【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</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(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）。]</p> <p>(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）。]</p> <p>(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。]</p>	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者</p> <p>【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) IgA 欠損症の患者 [抗 IgA 抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある。]</p> <p>(2) 腎障害のある患者 [腎機能を悪化させるおそれがある。]</p> <p>(3) 脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者 [大量投与による血液粘度の上昇等により脳梗塞又は心筋梗塞等の血栓塞栓症を起こすおそれがある。]</p> <p>(4) 血栓塞栓症の危険性の高い患者 [大量投与による血液粘度の上昇等により血栓塞栓症を起こすおそれがある。]</p> <p>(5) 溶血性・失血性貧血の患者 [ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。]</p> <p>(6) 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者 [ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。]</p> <p>(7) 心機能の低下している患者 [大量投与により、心不全を発症又は悪化させるおそれがある。]</p>

(続く)

一般名	エルトロンボパグ オラミン	乾燥 pH4 処理人免疫グロブリン
使用上の注意	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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。</p> <p>(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）。</p> <p>(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。</p> <p>(4) 本剤の投与中止後2週間以内に血小板数減少がもとの状態に戻り、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）。</p> <p>(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）。</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>〔患者への説明〕</p> <p>本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際しては感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているものの、ヒトの血液を原材料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを、患者に対して説明し、その理解を得るよう努めること。</p> <p>(1) 本剤の原材料となる血漿については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体及び抗 HIV-2 抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HIV、HBV、HCV 及び HAV について核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。また、ヒトパルボウイルス B19 についても NAT によるスクリーニングを実施し、適合した血漿を用いている。その後の製造工程である Cohn の低温エタノール分画法及び pH4 におけるペプシン処理は、HIV をはじめとする各種ウイルス除去・不活化効果を有することが確認されているが、投与に際しては、次の点に十分に注意すること。</p> <p>1) 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルス B19 等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。</p> <p>2) 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全に排除できないので、投与の際には患者への説明を十分に行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。</p>

(続く)

一般名	エルトロンボパグ オラミン	乾燥 pH4 処理人免疫グロブリン															
使用上の注意	<p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ロスバスタチン</td> <td>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。</td> <td>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）。</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>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。</td> <td>本剤はこれら多価陽イオンと錯体を形成する。</td> </tr> </tbody> </table>	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。	<p>(2) ショック等重篤な副作用を起こすことがあるので、注意して使用し、経過を十分観察すること。</p> <p>(3) 本剤は抗 A 及び抗 B 血液型抗体を有する。したがって、血液型が O 型以外の患者に大量投与したとき溶血性貧血を起こすことがある。</p> <p>(4) 本剤による特発性血小板減少性紫斑病の治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。</p> <p>(5) 小児の急性特発性血小板減少性紫斑病は多くの場合自然寛解するものであることを考慮すること。</p> <p>3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>非経口用生ワクチン 〔麻疹ワクチン、おたふくかぜワクチン、風疹ワクチン、これら混合ワクチン、水痘ワクチン等〕</td> <td>本剤の投与を受けた者は、生ワクチンの効果が得られないおそれがあるので、生ワクチンの接種は本剤投与後 3 カ月以上延期すること。また、生ワクチン接種後 14 日以内に本剤を投与した場合は、投与後 3 カ月以上経過した後に生ワクチンを再接種することが望ましい。 なお、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）に対する大量療法（200mg/kg 以上）後に生ワクチンを接種する場合は、原則として生ワクチンの接種を 6 カ月以上（麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は 11 カ月以上）延期すること。</td> <td>本剤の主成分は免疫抗体であるため、中和反応により生ワクチンの効果が減弱されるおそれがある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	非経口用生ワクチン 〔麻疹ワクチン、おたふくかぜワクチン、風疹ワクチン、これら混合ワクチン、水痘ワクチン等〕	本剤の投与を受けた者は、生ワクチンの効果が得られないおそれがあるので、生ワクチンの接種は本剤投与後 3 カ月以上延期すること。また、生ワクチン接種後 14 日以内に本剤を投与した場合は、投与後 3 カ月以上経過した後に生ワクチンを再接種することが望ましい。 なお、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）に対する大量療法（200mg/kg 以上）後に生ワクチンを接種する場合は、原則として生ワクチンの接種を 6 カ月以上（麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は 11 カ月以上）延期すること。	本剤の主成分は免疫抗体であるため、中和反応により生ワクチンの効果が減弱されるおそれがある。
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。															
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子															
非経口用生ワクチン 〔麻疹ワクチン、おたふくかぜワクチン、風疹ワクチン、これら混合ワクチン、水痘ワクチン等〕	本剤の投与を受けた者は、生ワクチンの効果が得られないおそれがあるので、生ワクチンの接種は本剤投与後 3 カ月以上延期すること。また、生ワクチン接種後 14 日以内に本剤を投与した場合は、投与後 3 カ月以上経過した後に生ワクチンを再接種することが望ましい。 なお、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）に対する大量療法（200mg/kg 以上）後に生ワクチンを接種する場合は、原則として生ワクチンの接種を 6 カ月以上（麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は 11 カ月以上）延期すること。	本剤の主成分は免疫抗体であるため、中和反応により生ワクチンの効果が減弱されるおそれがある。															

(続く)

一般名	エルトロンボパグ オラミン	乾燥 pH4 処理人免疫グロブリン
使用上の注意	<p>4. 副作用</p> <p>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）</p> <p>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）。</p>	<p>4. 副作用</p> <p>承認時及び再審査終了時での調査症例 4,983 例中 108 例（2.17%）に副作用が認められており、効能・効果別の副作用発現状況は次の通りであった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 低ならびに無ガンマグロブリン血症* 総症例 47 例中 8 例（17.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、発熱、悪寒、チアノーゼ等であった。（承認時） 使用成績調査における安全性評価対象症例 48 例中 11 例（22.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、発熱、悪寒、顔面蒼白等であった。（再審査終了時） ※「通常、成人に対しては、1 回人免疫グロブリン G として 2,500~5,000mg（50~100mL）を、小児に対しては 50~150mg（1~3mL）/kg 体重を投与する。年齢及び症状に応じて適宜増減する。」に従って投与された際の副作用発現状況である。 ・ 重症感染症において抗生物質との併用 総症例 504 例中 7 例（1.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、発熱、血圧低下、顔面蒼白等であった。（承認時） 使用成績調査における安全性評価対象症例 4,157 例中 56 例（1.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、肝機能障害（AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇含む）、悪寒、発熱等であった。（再審査終了時） ・ 特発性血小板減少性紫斑病 総症例 63 例中 5 例（7.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛、頻脈、嘔吐等であった。（承認時） 使用成績調査における安全性評価対象症例 164 例中 21 例（12.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、発熱、頭痛、発疹等であった。（再審査終了時） <p>以下、本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。</p>

(続く)

一般名	エルトロンボパグ オラミン	乾燥 pH4 処理人免疫グロブリン
使用上の注意	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>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）。</p> <p>2) 血栓塞栓症：肺塞栓症（頻度不明^{注1)}）、深部静脈血栓症（頻度不明^{注1)}）、一過性脳虚血発作（4%）、心筋梗塞（頻度不明^{注1)}）、虚血性脳卒中（頻度不明^{注1)}）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）。</p> <p>3) 出血：本剤の投与中止後に出血（頻度不明^{注1)}）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）。</p> <p>4) 骨髄線維化：骨髄線維化（頻度不明^{注1)}）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）。</p>	<p>(1) 重大な副作用（いずれも頻度不明）</p> <p>1) ショック、アナフィラキシー様症状…ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、悪寒、全身紅潮、胸内苦悶、頻脈、脈拍微弱、血圧低下、喘鳴、喘息様症状、呼吸困難、チアノーゼ等異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 肝機能障害、黄疸…AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、γ-GTP、LDH の著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸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、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 無菌性髄膜炎…大量投与により無菌性髄膜炎（項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐あるいは意識混濁等）があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 急性腎不全…急性腎不全があらわれることがあるので、投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認するとともに、観察を十分に行い、腎機能検査値（BUN、血清クレアチニン等）の悪化、尿量減少が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、急性腎不全の危険性の高い患者においては、適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。</p> <p>5) 血小板減少…血小板減少を起こすことがあるので、観察を十分に行い、このような場合には、適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 肺水腫…肺水腫があらわれることがあるので、呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 血栓塞栓症…大量投与例で、血液粘度の上昇等により、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症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、中枢神経</p>

(続く)

一般名	エルトロンボパグ オラミン			乾燥 pH4 処理人免疫グロブリン																																										
使用上の注意	<p>(2) その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>5%未満</th> <th>頻度不明^{注)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>悪心</td> <td>嘔吐、下痢、口内乾燥</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td></td> <td></td> <td>脱毛症、発疹</td> </tr> <tr> <td>筋骨格</td> <td></td> <td></td> <td>背部痛、筋骨格系胸痛、筋骨格痛、筋痛</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>疲労、血小板数増加、低カリウム血症、白内障、頭痛</td> <td></td> <td>咽頭炎、尿路感染</td> </tr> </tbody> </table> <p>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。</p> <p>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ので、患者の状態を観察しながら注意して投与すること。</p> <p>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。]</p>				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	<p>症状(めまい、意識障害、四肢麻痺等)、胸痛、突然の呼吸困難、息切れ、下肢の疼痛・浮腫等の症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、血栓塞栓症の危険性の高い患者においては、適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。[「慎重投与」(3)(4)および「高齢者への投与」(2)の項参照]</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.1~5%未満</th> <th>0.1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症^{注)}</td> <td>発疹</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心・嘔吐、腹痛</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td>好酸球増多</td> <td>好中球減少、溶血性貧血</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>発熱、悪寒、頭痛、顔面蒼白、顔面潮紅</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>注) このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>5. 高齢者への投与 (1) 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 (2) 一般に高齢者では脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者がみられ、血栓塞栓症を起こすおそれがあるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p> <p>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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。本剤の投与によりヒトパルボウイルス B19 の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害(流産、胎児水腫、胎児死亡)が起こる可能性がある。]</p>				0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明	過敏症 ^{注)}	発疹			消化器	悪心・嘔吐、腹痛			血液		好酸球増多	好中球減少、溶血性貧血	その他	発熱、悪寒、頭痛、顔面蒼白、顔面潮紅		
	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																																											
	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明																																											
過敏症 ^{注)}	発疹																																													
消化器	悪心・嘔吐、腹痛																																													
血液		好酸球増多	好中球減少、溶血性貧血																																											
その他	発熱、悪寒、頭痛、顔面蒼白、顔面潮紅																																													

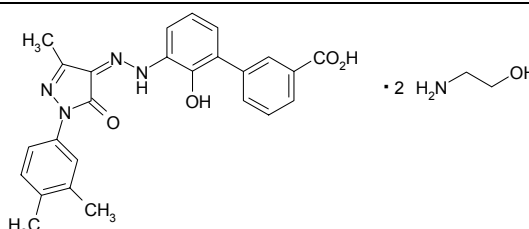
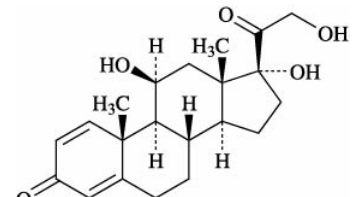
(続く)

一般名	エルトロンボパグ オラミン	乾燥 pH4 処理人免疫グロブリン
使用上の注意	<p>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。)</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。</p> <p>8. 臨床検査結果に及ぼす影響 本剤には各種感染症の病原体又はその産生物質に対する免疫抗体が含まれており、投与後の血中にこれら免疫抗体が一時検出されることがあるので、臨床診断には注意を要する。</p> <p>9. 適用上の注意 (1) 調製時： 1) 他の製剤との混注は避けること。 2) 溶解後できるだけ速やかに使用すること。また、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので再使用しないこと(本剤は細菌の増殖に好適なたん白であり、しかも保存剤を含有していないため)。 (2) 投与時： 溶解したとき、不溶物又は混濁が認められるものは使用しないこと。</p>

(続く)

一般名	エルトロンボパグ オラミン	乾燥 pH4 処理人免疫グロブリン
使用上の注意	<p>10. その他の注意</p> <p>(1) 実験動物及びヒトの <i>in vivo</i> 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、<i>in vitro</i> 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。</p> <p>(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。</p>	
参照した添付文書	—	2010年5月改訂 (第19版)
備考	—	—

表 1.7-2 同種同効品の効能・効果、用法・用量、使用上の注意の比較表

一般名	エルトロンボパグ オラミン	プレドニゾロン
販売名 (会社名)	レボレード [®] 錠 12.5mg レボレード [®] 錠 25mg (グラクソ・スミスクライン株式会社)	プレドニン [®] 錠 5mg (塩野義製薬株式会社)
承認 年月日	—	昭和 60 年 7 月 23 日
再審査 年月日 再評価 年月日	— —	— 平成 4 年 6 月 3 日
規制区分	—	処方せん医薬品
化学 構造式		
剤型及び 含量	レボレード錠 12.5mg : 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 レボレード錠 25mg : 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	プレドニン錠 5mg : 1 錠中プレドニゾロン 5mg を含有
効能 ・効果	慢性特発性血小板減少性紫斑病 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。 (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。	1. 内科・小児科領域 (1) 内分泌疾患 ：慢性副腎皮質機能不全（原発性、続発性、下垂体性、医原性）、急性副腎皮質機能不全（副腎クリーゼ）、副腎性器症候群、亜急性甲状腺炎、甲状腺中毒症〔甲状腺（中毒性）クリーゼ〕、甲状腺疾患に伴う悪性眼球突出症、ACTH 単独欠損症 (2) リウマチ疾患 ：関節リウマチ、若年性関節リウマチ（スチル病を含む）、リウマチ熱（リウマチ性心炎を含む）、リウマ

(続く)

一般名	エルトロンボパグ オラミン	プレドニゾロン
効能 ・ 効果		<p>子性多発筋痛</p> <p>(3) 膠原病：エリテマトーデス（全身性及び慢性円板状），全身性血管炎（大動脈炎症候群，結節性動脈周囲炎，多発性動脈炎，ヴェゲナ肉芽腫症を含む），多発性筋炎（皮膚筋炎），強皮症</p> <p>(4) 腎疾患：ネフローゼ及びネフローゼ症候群</p> <p>(5) 心疾患：うっ血性心不全</p> <p>(6) アレルギー性疾患：気管支喘息，喘息性気管支炎（小児喘息性気管支炎を含む），薬剤その他の化学物質によるアレルギー・中毒（薬疹，中毒疹を含む），血清病</p> <p>(7) 重症感染症：重症感染症（化学療法と併用する）</p> <p>(8) 血液疾患：溶血性貧血（免疫性又は免疫性機序の疑われるもの），白血病（急性白血病，慢性骨髄性白血病の急性転化，慢性リンパ性白血病）（皮膚白血病を含む），顆粒球減少症（本態性，続発性），紫斑病（血小板減少性及び血小板非減少性），再生不良性貧血，凝固因子の障害による出血性素因</p> <p>(9) 消化器疾患：限局性腸炎，潰瘍性大腸炎</p> <p>(10) 重症消耗性疾患：重症消耗性疾患の全身状態の改善（癌末期，スプルーを含む）</p> <p>(11) 肝疾患：劇症肝炎（臨床的に重症とみなされるものを含む），胆汁うっ滞型急性肝炎，慢性肝炎（活動型，急性再燃型，胆汁うっ滞型）（ただし，一般的治療に反応せず肝機能の著しい異常が持続する難治性のものに限る），肝硬変（活動型，難治性腹水を伴うもの，胆汁うっ滞を伴うもの）</p> <p>(12) 肺疾患：サルコイドーシス（ただし，両側肺門リンパ節腫脹のみの場合を除く），びまん性間質性肺炎（肺線維症）（放射線肺臓炎を含む）</p> <p>(13) 結核性疾患（抗結核剤と併用する） 肺結核（粟粒結核，重症結核に限る），結核性髄膜炎，結核性胸膜炎，結核性腹膜炎，結核性心のう炎</p>

(続く)

一般名	エルトロンボパグ オラミン	プレドニゾロン
効能 ・ 効果		<p>(14) 神経疾患：脳脊髄炎（脳炎，脊髄炎を含む）（ただし，一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ，かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いること。），末梢神経炎（ギランバレー症候群を含む），筋強直症，重症筋無力症，多発性硬化症（視束脊髄炎を含む），小舞蹈病，顔面神経麻痺，脊髄蜘蛛膜炎</p> <p>(15) 悪性腫瘍：悪性リンパ腫（リンパ肉腫症，細網肉腫症，ホジキン病，皮膚細網症，菌状息肉症）及び類似疾患（近縁疾患），好酸性肉芽腫，乳癌の再発転移</p> <p>(16) その他の内科的疾患：特発性低血糖症，原因不明の発熱</p> <p>2. 外科領域：副腎摘除，臓器・組織移植，侵襲後肺水腫，副腎皮質機能不全患者に対する外科的侵襲，蛇毒・昆虫毒（重症の虫さされを含む）</p> <p>3. 整形外科領域：強直性脊椎炎（リウマチ性脊椎炎）</p> <p>4. 産婦人科領域：卵管整形術後の癒着防止，副腎皮質機能障害による排卵障害</p> <p>5. 泌尿器科領域：前立腺癌（他の療法が無効な場合），陰茎硬結</p> <p>6. 皮膚科領域： △印の付されている効能・効果に対しては，外用剤を用いても効果が不十分な場合あるいは十分な効果を期待し得ないと推定される場合にのみ用いること。 △湿疹・皮膚炎群（急性湿疹，亜急性湿疹，慢性湿疹，接触皮膚炎，貨幣状湿疹，自家感作性皮膚炎，アトピー皮膚炎，乳・幼・小児湿疹，ビダール苔癬，その他の神経皮膚炎，脂漏性皮膚炎，進行性指掌角皮症，その他の手指の皮膚炎，陰部あるいは肛門湿疹，耳介及び外耳道の湿疹・皮膚炎，鼻前庭及び鼻翼周辺の湿疹・皮膚炎等）（ただし，重症例以外は極力投与しないこと。），△痒疹群（小児ストロフルス，蕁麻疹様苔癬，固定蕁麻疹を含む）（ただし，重症例に限る。また，固定蕁麻疹は局注が望ましい。），蕁麻疹（慢性例を除く）（重症例に限</p>

(続く)

一般名	エルトロンボパグ オラミン	プレドニゾロン
効能 ・ 効果		<p>る), △乾癬及び類症〔尋常性乾癬(重症例), 関節症性乾癬, 乾癬性紅皮症, 膿疱性乾癬, 稽留性肢端皮膚炎, 疱疹状膿痂疹, ライター症候群〕, △掌蹠膿疱症(重症例に限る), △毛孔性紅色皰糠疹(重症例に限る), △扁平苔癬(重症例に限る), 成年性浮腫性硬化症, 紅斑症(△多形滲出性紅斑, 結節性紅斑)(ただし, 多形滲出性紅斑の場合は重症例に限る), アナフィラクトイド紫斑(単純型, シェーンライン型, ヘノッホ型)(重症例に限る), ウェーバークリスチャン病, 皮膚粘膜眼症候群〔開口部びらん性外皮症, ステブンス・ジョンソン病, 皮膚口内炎, フックス症候群, ベーチェット病(眼症状のない場合), リップシュツ急性陰門潰瘍〕, レイノー病, △円形脱毛症(悪性型に限る), 天疱瘡群(尋常性天疱瘡, 落葉状天疱瘡, Senear-Usher症候群, 増殖性天疱瘡), デューリング疱疹状皮膚炎(類天疱瘡, 妊娠性疱疹を含む), 先天性表皮水疱症, 帯状疱疹(重症例に限る), △紅皮症(ヘブラ紅色皰糠疹を含む), 顔面播種状粟粒性狼瘡(重症例に限る), アレルギー性血管炎及びその類症(急性痘瘡様苔癬状皰糠疹を含む), 潰瘍性慢性膿皮症, 新生児スクレレーマ</p> <p>7. 眼科領域: 内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法(ブドウ膜炎, 網脈絡膜炎, 網膜血管炎, 視神経炎, 眼窩炎性偽腫瘍, 眼窩漏斗尖端部症候群, 眼筋麻痺), 外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法で点眼が不適當又は不十分な場合(眼瞼炎, 結膜炎, 角膜炎, 強膜炎, 虹彩毛様体炎), 眼科領域の術後炎症</p> <p>8. 耳鼻咽喉科領域: 急性・慢性中耳炎, 滲出性中耳炎・耳管狭窄症, メニエル病及びメニエル症候群, 急性感音性難聴, 血管運動(神経)性鼻炎, アレルギー性鼻炎, 花粉症(枯草熱), 副鼻腔炎・鼻茸, 進行性壊疽性鼻炎, 喉頭炎・喉頭浮腫, 食道の炎症(腐蝕性食道炎, 直達鏡使用後)及び食道拡張術後, 耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法, 難治性口内炎及び舌炎(局所療</p>

(続く)

一般名	エルトロンボパグ オラミン	プレドニゾロン
効能・効果		法で治癒しないもの), 嗅覚障害, 急性・慢性(反復性)唾液腺炎
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/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> <ol style="list-style-type: none"> 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>(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>通常、成人にはプレドニゾロンとして 1 日 5～60mg を 1～4 回に分割経口投与する。</p> <p>なお、年齢、症状により適宜増減する。</p>

(続く)

一般名	エルトロンボパグ オラミン	プレドニゾロン
用法 ・用量	<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>	
使用上の 注意	<p>【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</p>	<p>【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</p> <p>【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症の患者〔免疫機能抑制作用により、症状が増悪することがある。〕 2. 消化性潰瘍の患者〔肉芽組織増殖抑制作用により、潰瘍治癒（組織修復）が障害されることがある。〕 3. 精神病の患者〔大脳辺縁系の神経伝達物質に影響を与え、症状が増悪することがある。〕 4. 結核性疾患の患者〔免疫機能抑制作用により、症状が増悪することがある。〕 5. 単純疱疹性角膜炎の患者〔免疫機能抑制作用により、症状が増悪することがある。〕 6. 後囊白内障の患者〔症状が増悪することがある。〕 7. 緑内障の患者〔眼圧の亢進により、緑内障が増悪することがある。〕 8. 高血圧症の患者〔電解質代謝作用により、高血圧症が増悪することがある。〕 9. 電解質異常のある患者〔電解質代謝作用により、電解質異常が増悪することがある。〕 10. 血栓症の患者〔血液凝固促進作用により、症状が増悪することがある。〕

(続く)

一般名	エルトロンボパグ オラミン	プレドニゾン
使用上の注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(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）。〕</p> <p>(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）。〕</p> <p>(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。〕</p>	<div data-bbox="1140 305 1915 435" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>11. 最近行った内臓の手術創のある患者〔創傷治癒（組織修復）が障害されることがある。〕</p> <p>12. 急性心筋梗塞を起こした患者〔心破裂を起こしたとの報告がある。〕</p> </div> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 感染症の患者〔免疫機能抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。〕</p> <p>(2) 糖尿病の患者〔糖新生作用等により血糖が上昇し、糖尿病が増悪するおそれがある。〕</p> <p>(3) 骨粗鬆症の患者〔蛋白異化作用等により、骨粗鬆症が増悪するおそれがある。〕</p> <p>(4) 腎不全の患者〔薬物の排泄が遅延するため、体内蓄積による副作用があらわれるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕</p> <p>(5) 甲状腺機能低下のある患者〔血中半減期が延長するとの報告があり、副作用があらわれるおそれがある。〕</p> <p>(6) 肝硬変の患者〔代謝酵素活性の低下等により、副作用があらわれやすい。（「薬物動態」の項参照）〕</p> <p>(7) 脂肪肝の患者〔脂肪分解・再分布作用により、肝臓への脂肪沈着が増大し、脂肪肝が増悪するおそれがある。〕</p> <p>(8) 脂肪塞栓症の患者〔大量投与により脂肪塞栓症が起こるとの報告があり、症状が増悪するおそれがある。〕</p> <p>(9) 重症筋無力症の患者〔使用当初、一時症状が増悪するおそれがある。〕</p> <p>(10) 高齢者〔「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照〕</p>

(続く)

一般名	エルトロンボパグ オラミン	プレドニゾロン
使用上の注意	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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。</p> <p>(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）。</p> <p>(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。</p> <p>(4) 本剤の投与中止後2週間以内に血小板数減少がもとの状態に戻り、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）。</p> <p>(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）。</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の投与により、誘発感染症、続発性副腎皮質機能不全、消化管潰瘍、糖尿病、精神障害等の重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては次の注意が必要である。</p> <p>1) 投与に際しては、特に適応、症状を考慮し、他の治療法によって十分に治療効果が期待できる場合には、本剤を投与しないこと。また、局所的投与で十分な場合には、局所療法を行うこと。</p> <p>2) 投与中は副作用の発現に対し、常に十分な配慮と観察を行い、また、患者をストレスから避けるようにし、事故、手術等の場合には増量するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 特に、本剤投与中に水痘又は麻疹に感染すると、致命的な経過をたどることがあるので、次の注意が必要である。</p> <p>a. 本剤投与前に水痘又は麻疹の既往や予防接種の有無を確認すること。</p> <p>b. 水痘又は麻疹の既往のない患者においては、水痘又は麻疹への感染を極力防ぐよう常に十分な配慮と観察を行うこと。感染が疑われる場合や感染した場合には、直ちに受診するよう指導し、適切な処置を講ずること。</p> <p>c. 水痘又は麻疹の既往や予防接種を受けたことがある患者であっても、本剤投与中は、水痘又は麻疹を発症する可能性があるため留意すること。</p> <p>4) 連用後、投与を急に中止すると、ときに発熱、頭痛、食欲不振、脱力感、筋肉痛、関節痛、ショック等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。離脱症状があらわれた場合には、直ちに再投与又は増量すること。</p>

(続く)

一般名	エルトロンボパグ オラミン			プレドニゾロン																																					
使用上の注意 (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）	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="310 516 619 553">薬剤名等</th> <th data-bbox="619 516 898 553">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="898 516 1100 553">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="310 553 619 769">ロスバスタチン</td> <td data-bbox="619 553 898 769">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。</td> <td data-bbox="898 553 1100 769">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）。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="310 769 619 959">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</td> <td data-bbox="619 769 898 959">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。</td> <td data-bbox="898 769 1100 959">本剤はこれら多価陽イオンと錯体を形成する。</td> </tr> </tbody> </table>			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。	(2) 本剤の長期あるいは大量投与中の患者、又は投与中止後6ヵ月以内の患者では、免疫機能が低下していることがあり、生ワクチンの接種により、ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるので、これらの患者には生ワクチンを接種しないこと。 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。																																							
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="310 516 619 553">薬剤名等</th> <th data-bbox="619 516 898 553">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="898 516 1100 553">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="310 553 619 704">バルビツール酸誘導体 フェノバルビタール フェニトイン リファンピシン</td> <td data-bbox="619 553 898 704">本剤の作用が減弱することが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。</td> <td data-bbox="898 553 1100 704">バルビツール酸誘導体、フェニトイン、リファンピシンはCYPを誘導し、本剤の代謝が促進される。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="310 704 619 862">サリチル酸誘導体 アスピリン、アスピリンダイアルミネート、サザピリン等</td> <td data-bbox="619 704 898 862">併用時に本剤を減量すると、サリチル酸中毒を起すことが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。</td> <td data-bbox="898 704 1100 862">本剤はサリチル酸誘導体の腎排泄と肝代謝を促進し、血清中のサリチル酸誘導体の濃度が低下する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="310 862 619 987">抗凝血剤 ワルファリンカリウム</td> <td data-bbox="619 862 898 987">抗凝血剤の作用を減弱させることが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。</td> <td data-bbox="898 862 1100 987">本剤は血液凝固促進作用がある。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="310 987 619 1144">経口糖尿病用剤 ブホルミン塩酸塩、クロルプロパミド、アセトヘキサミド等 インスリン製剤</td> <td data-bbox="619 987 898 1144">経口糖尿病用剤、インスリン製剤の効果を減弱させることが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。</td> <td data-bbox="898 987 1100 1144">本剤は肝臓での糖新生を促進し、末梢組織での糖利用を抑制する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="310 1144 619 1326">利尿剤（カリウム保持性利尿剤を除く） フロセミド、アセタゾラミド、トリクロルメチアジド等</td> <td data-bbox="619 1144 898 1326">低カリウム血症があらわれることがあるので、併用する場合には用量に注意すること。</td> <td data-bbox="898 1144 1100 1326">本剤は尿管でのカリウム排泄促進作用がある。</td> </tr> </tbody> </table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	バルビツール酸誘導体 フェノバルビタール フェニトイン リファンピシン	本剤の作用が減弱することが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	バルビツール酸誘導体、フェニトイン、リファンピシンはCYPを誘導し、本剤の代謝が促進される。	サリチル酸誘導体 アスピリン、アスピリンダイアルミネート、サザピリン等	併用時に本剤を減量すると、サリチル酸中毒を起すことが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤はサリチル酸誘導体の腎排泄と肝代謝を促進し、血清中のサリチル酸誘導体の濃度が低下する。	抗凝血剤 ワルファリンカリウム	抗凝血剤の作用を減弱させることが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は血液凝固促進作用がある。	経口糖尿病用剤 ブホルミン塩酸塩、クロルプロパミド、アセトヘキサミド等 インスリン製剤	経口糖尿病用剤、インスリン製剤の効果を減弱させることが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は肝臓での糖新生を促進し、末梢組織での糖利用を抑制する。	利尿剤（カリウム保持性利尿剤を除く） フロセミド、アセタゾラミド、トリクロルメチアジド等	低カリウム血症があらわれることがあるので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は尿管でのカリウム排泄促進作用がある。	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1129 516 1388 553">薬剤名等</th> <th data-bbox="1388 516 1667 553">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1667 516 1927 553">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1129 553 1388 704">バルビツール酸誘導体 フェノバルビタール フェニトイン リファンピシン</td> <td data-bbox="1388 553 1667 704">本剤の作用が減弱することが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。</td> <td data-bbox="1667 553 1927 704">バルビツール酸誘導体、フェニトイン、リファンピシンはCYPを誘導し、本剤の代謝が促進される。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1129 704 1388 862">サリチル酸誘導体 アスピリン、アスピリンダイアルミネート、サザピリン等</td> <td data-bbox="1388 704 1667 862">併用時に本剤を減量すると、サリチル酸中毒を起すことが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。</td> <td data-bbox="1667 704 1927 862">本剤はサリチル酸誘導体の腎排泄と肝代謝を促進し、血清中のサリチル酸誘導体の濃度が低下する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1129 862 1388 987">抗凝血剤 ワルファリンカリウム</td> <td data-bbox="1388 862 1667 987">抗凝血剤の作用を減弱させることが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。</td> <td data-bbox="1667 862 1927 987">本剤は血液凝固促進作用がある。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1129 987 1388 1144">経口糖尿病用剤 ブホルミン塩酸塩、クロルプロパミド、アセトヘキサミド等 インスリン製剤</td> <td data-bbox="1388 987 1667 1144">経口糖尿病用剤、インスリン製剤の効果を減弱させることが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。</td> <td data-bbox="1667 987 1927 1144">本剤は肝臓での糖新生を促進し、末梢組織での糖利用を抑制する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1129 1144 1388 1326">利尿剤（カリウム保持性利尿剤を除く） フロセミド、アセタゾラミド、トリクロルメチアジド等</td> <td data-bbox="1388 1144 1667 1326">低カリウム血症があらわれることがあるので、併用する場合には用量に注意すること。</td> <td data-bbox="1667 1144 1927 1326">本剤は尿管でのカリウム排泄促進作用がある。</td> </tr> </tbody> </table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	バルビツール酸誘導体 フェノバルビタール フェニトイン リファンピシン	本剤の作用が減弱することが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	バルビツール酸誘導体、フェニトイン、リファンピシンはCYPを誘導し、本剤の代謝が促進される。	サリチル酸誘導体 アスピリン、アスピリンダイアルミネート、サザピリン等	併用時に本剤を減量すると、サリチル酸中毒を起すことが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤はサリチル酸誘導体の腎排泄と肝代謝を促進し、血清中のサリチル酸誘導体の濃度が低下する。	抗凝血剤 ワルファリンカリウム	抗凝血剤の作用を減弱させることが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は血液凝固促進作用がある。	経口糖尿病用剤 ブホルミン塩酸塩、クロルプロパミド、アセトヘキサミド等 インスリン製剤	経口糖尿病用剤、インスリン製剤の効果を減弱させることが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は肝臓での糖新生を促進し、末梢組織での糖利用を抑制する。	利尿剤（カリウム保持性利尿剤を除く） フロセミド、アセタゾラミド、トリクロルメチアジド等	低カリウム血症があらわれることがあるので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は尿管でのカリウム排泄促進作用がある。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																							
バルビツール酸誘導体 フェノバルビタール フェニトイン リファンピシン	本剤の作用が減弱することが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	バルビツール酸誘導体、フェニトイン、リファンピシンはCYPを誘導し、本剤の代謝が促進される。																																							
サリチル酸誘導体 アスピリン、アスピリンダイアルミネート、サザピリン等	併用時に本剤を減量すると、サリチル酸中毒を起すことが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤はサリチル酸誘導体の腎排泄と肝代謝を促進し、血清中のサリチル酸誘導体の濃度が低下する。																																							
抗凝血剤 ワルファリンカリウム	抗凝血剤の作用を減弱させることが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は血液凝固促進作用がある。																																							
経口糖尿病用剤 ブホルミン塩酸塩、クロルプロパミド、アセトヘキサミド等 インスリン製剤	経口糖尿病用剤、インスリン製剤の効果を減弱させることが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は肝臓での糖新生を促進し、末梢組織での糖利用を抑制する。																																							
利尿剤（カリウム保持性利尿剤を除く） フロセミド、アセタゾラミド、トリクロルメチアジド等	低カリウム血症があらわれることがあるので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は尿管でのカリウム排泄促進作用がある。																																							
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																							
バルビツール酸誘導体 フェノバルビタール フェニトイン リファンピシン	本剤の作用が減弱することが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	バルビツール酸誘導体、フェニトイン、リファンピシンはCYPを誘導し、本剤の代謝が促進される。																																							
サリチル酸誘導体 アスピリン、アスピリンダイアルミネート、サザピリン等	併用時に本剤を減量すると、サリチル酸中毒を起すことが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤はサリチル酸誘導体の腎排泄と肝代謝を促進し、血清中のサリチル酸誘導体の濃度が低下する。																																							
抗凝血剤 ワルファリンカリウム	抗凝血剤の作用を減弱させることが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は血液凝固促進作用がある。																																							
経口糖尿病用剤 ブホルミン塩酸塩、クロルプロパミド、アセトヘキサミド等 インスリン製剤	経口糖尿病用剤、インスリン製剤の効果を減弱させることが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は肝臓での糖新生を促進し、末梢組織での糖利用を抑制する。																																							
利尿剤（カリウム保持性利尿剤を除く） フロセミド、アセタゾラミド、トリクロルメチアジド等	低カリウム血症があらわれることがあるので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は尿管でのカリウム排泄促進作用がある。																																							

(続く)

一般名	エルトロンボパグ オラミン	プレドニゾロン		
使用上の注意		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
		活性型ビタミン D ₃ 製剤 アルファカルシドール 等	高カルシウム尿症、尿路結石があらわれることがあるので、併用する場合には、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。また、用量に注意すること。	機序は不明 本剤は尿細管でのカルシウムの再吸収阻害、骨吸収促進等により、また、活性型ビタミン D ₃ 製剤は腸管からのカルシウム吸収促進により尿中へのカルシウムの排泄を増加させる。
		シクロスポリン	他の副腎皮質ホルモン剤の大量投与で、シクロスポリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	副腎皮質ホルモン剤はシクロスポリンの代謝を抑制する。
		エリスロマイシン	本剤の作用が増強されるとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤の代謝が抑制される。
		非脱分極性筋弛緩剤 パンクロニウム臭化物、ベクロニウム臭化物	筋弛緩作用が減弱又は増強するとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	機序は不明

(続く)

一般名	エルトロンボパグ オラミン	プレドニゾロン
使用上の注意	<p>4. 副作用</p> <p>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）。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>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）。</p> <p>2) 血栓塞栓症：肺塞栓症（頻度不明^{注1}）、深部静脈血栓症（頻度不明^{注1}）、一過性脳虚血発作（4%）、心筋梗塞（頻度不明^{注1}）、虚血性脳卒中（頻度不明^{注1}）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）。</p> <p>3) 出血：本剤の投与中止後に出血（頻度不明^{注1}）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）。</p>	<p>4. 副作用</p> <p>再評価結果における安全性評価対象例 2299 例中、副作用は 512 例（22.27%）に認められた。主なものは、満月様顔貌が 110 件等であった。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>次の症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>1) 誘発感染症、感染症の増悪（頻度不明）</p> <p>2) 続発性副腎皮質機能不全、糖尿病（頻度不明）</p> <p>3) 消化管潰瘍、消化管穿孔、消化管出血（頻度不明）：消化管潰瘍、消化管穿孔、消化管出血があらわれるとの報告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。</p> <p>4) 睇炎（頻度不明）</p> <p>5) 精神変調、うつ状態、痙攣（頻度不明）</p> <p>6) 骨粗鬆症、大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死、ミオパチー（頻度不明）</p> <p>7) 緑内障、後囊白内障、中心性漿液性網脈絡膜症、多発性後極部網膜色素上皮症（頻度不明）：連用により眼圧上昇、緑内障、後囊白内障（症状：眼のかすみ）、中心性漿液性網脈絡膜症・多発性後極部網膜色素上皮症（症状：視力の低下、ものがゆがんで見えたり小さく見えたり、視野の中心がゆがんで見えにくくなる。中心性漿液性網脈絡膜症では限局性の網膜剥離がみられ、進行すると広範な網膜剥離を生じる多発性後極部網膜色素上皮症となる。）を来すことがあるので、定期的に検査をすることが望ましい。</p>

(続く)

一般名	エルトロンボパグ オラミン	プレドニゾロン																																												
使用上の注意	<p>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）。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>5%未満</th> <th>頻度不明^注</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>悪心</td> <td>嘔吐、下痢、口内乾燥</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td></td> <td></td> <td>脱毛症、発疹</td> </tr> <tr> <td>筋骨格</td> <td></td> <td></td> <td>背部痛、筋骨格系胸痛、筋骨格痛、筋痛</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>疲労、血小板数増加、低カリウム血症、白内障、頭痛</td> <td></td> <td>咽頭炎、尿路感染</td> </tr> </tbody> </table> <p>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。</p>		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	<p>8) 血栓症（頻度不明）：血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など適切な処置を行うこと。</p> <p>9) 心筋梗塞、脳梗塞、動脈瘤（頻度不明）：心筋梗塞、脳梗塞、動脈瘤があらわれることがあるので、長期投与を行う場合には、観察を十分に行うこと。</p> <p>10) 硬膜外脂肪腫（頻度不明）：硬膜外脂肪腫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減量するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>11) 腱断裂（頻度不明）：アキレス腱等の腱断裂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減量するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <p>次の症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>種類\頻度</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症^{注1}</td> <td>発疹等</td> </tr> <tr> <td>内分泌系</td> <td>月経異常、クッシング症候群様症状等</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>下痢、悪心・嘔吐、胃痛、胸やけ、腹部膨満感、口渇、食欲不振、食欲亢進等</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>多幸症、不眠、頭痛、めまい等</td> </tr> <tr> <td>筋・骨格</td> <td>筋肉痛、関節痛等</td> </tr> <tr> <td>脂質・蛋白質代謝</td> <td>満月様顔貌、野牛肩、窒素負平衡、脂肪肝等</td> </tr> <tr> <td>体液・電解質</td> <td>浮腫、血圧上昇、低カリウム性アルカローシス等</td> </tr> <tr> <td>眼</td> <td>網膜障害、眼球突出等</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td>白血球増多等</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>ざ瘡、多毛、脱毛、色素沈着、皮下溢血、紫斑、線条、そう痒、発汗異常、顔面紅斑、脂肪織炎等</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>発熱、疲労感、ステロイド腎症、体重増加、精子数及びその運動性の増減、尿路結石、創傷治癒障害、皮膚・結合組織の菲薄化・脆弱化</td> </tr> </tbody> </table> <p>注 1: 症状があらわれた場合には投与を中止すること。</p>	種類\頻度	頻度不明	過敏症 ^{注1}	発疹等	内分泌系	月経異常、クッシング症候群様症状等	消化器	下痢、悪心・嘔吐、胃痛、胸やけ、腹部膨満感、口渇、食欲不振、食欲亢進等	精神神経系	多幸症、不眠、頭痛、めまい等	筋・骨格	筋肉痛、関節痛等	脂質・蛋白質代謝	満月様顔貌、野牛肩、窒素負平衡、脂肪肝等	体液・電解質	浮腫、血圧上昇、低カリウム性アルカローシス等	眼	網膜障害、眼球突出等	血液	白血球増多等	皮膚	ざ瘡、多毛、脱毛、色素沈着、皮下溢血、紫斑、線条、そう痒、発汗異常、顔面紅斑、脂肪織炎等	その他	発熱、疲労感、ステロイド腎症、体重増加、精子数及びその運動性の増減、尿路結石、創傷治癒障害、皮膚・結合組織の菲薄化・脆弱化
	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																																											
種類\頻度	頻度不明																																													
過敏症 ^{注1}	発疹等																																													
内分泌系	月経異常、クッシング症候群様症状等																																													
消化器	下痢、悪心・嘔吐、胃痛、胸やけ、腹部膨満感、口渇、食欲不振、食欲亢進等																																													
精神神経系	多幸症、不眠、頭痛、めまい等																																													
筋・骨格	筋肉痛、関節痛等																																													
脂質・蛋白質代謝	満月様顔貌、野牛肩、窒素負平衡、脂肪肝等																																													
体液・電解質	浮腫、血圧上昇、低カリウム性アルカローシス等																																													
眼	網膜障害、眼球突出等																																													
血液	白血球増多等																																													
皮膚	ざ瘡、多毛、脱毛、色素沈着、皮下溢血、紫斑、線条、そう痒、発汗異常、顔面紅斑、脂肪織炎等																																													
その他	発熱、疲労感、ステロイド腎症、体重増加、精子数及びその運動性の増減、尿路結石、創傷治癒障害、皮膚・結合組織の菲薄化・脆弱化																																													

(続く)

一般名	エルトロンボパグ オラミン	プレドニゾロン
使用上の注意	<p>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。</p> <p>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。]</p> <p>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。）</p> <p>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。</p>	<p>5. 高齢者への投与 高齢者に長期投与した場合、感染症の誘発、糖尿病、骨粗鬆症、高血圧症、後嚢白内障、緑内障等の副作用があらわれやすいので、慎重に投与すること。[「薬物動態」の項参照]</p> <p>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。 [動物試験（ラット、マウス、ウサギ、ハムスター）で催奇形作用が報告されており、また、新生児に副腎不全を起こすことがある。] (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[母乳中へ移行することがある。]</p> <p>7. 小児等への投与 (1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児の発育抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。 (2) 頭蓋内圧亢進症状や高血圧性脳症があらわれることがある。</p>

(続く)

一般名	エルトロンボパグ オラミン	プレドニゾロン
使用上の注意	<p>9. 適用上の注意</p> <p>(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。〕</p> <p>(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。</p> <p>10. その他の注意</p> <p>(1) 実験動物及びヒトの <i>in vivo</i> 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、<i>in vitro</i> 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。</p> <p>(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。</p>	<p>8. 適用上の注意</p> <p>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。)</p> <p>9. その他の注意</p> <p>(1) 副腎皮質ホルモン剤を投与中の患者にワクチン(種痘等)を接種して神経障害、抗体反応の欠如が起きたとの報告がある。</p> <p>(2) 本剤投与中に、腸管嚢胞様気腫症、縦隔気腫が発現したとの報告がある。</p>
参照した添付文書	—	2009年8月改訂(第12版)
備考	—	—

1.8. 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

1.8.2 効能・効果およびその設定根拠

1.8.3 用法・用量およびその設定根拠

1.8.4 使用上の注意（案）およびその設定根拠

※ 添付文書（案）は審査段階のものであり、
最新の添付文書を参照すること。

※ 新薬承認情報提供時に記載

年 月作成

日本標準商品分類番号
873399

規制区分：

経口血小板増加薬/トロンボエチン受容体作動薬

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

貯 法：室温保存
使用期限：包装に表示

承認番号	
薬価収載	年 月
販売開始	年 月
国際誕生	年 月

【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**

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

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。

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	GS MZ1 12.5	 7.9mm		 3.5mm	184mg
レボレード錠 25mg	GS NX3 25	 10.3mm		 4.2mm	364mg

【効能・効果】

慢性特発性血小板減少性紫斑病

効能・効果に関連する使用上の注意

- 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。

【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。

用法・用量に関連する使用上の注意

- 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/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。
 - 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、効果の確認のため少なくとも 2 週間は同一用量を維持すること。
 - 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。
 - 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。
 - 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。
 - 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。
 - 投与量を調節する場合には、通常、12.5mg/日ずつとする。
- 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）。
- 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。

【使用上の注意】

- 慎重投与**（次の患者には慎重に投与すること）
 - 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）。]
 - 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）。]
 - 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。]
- 重要な基本的注意**
 - 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。
 - 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 ヶ月毎に肝機能検査 (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）。
- 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。
 - 本剤の投与中止後 2 週間以内に血小板数減少がもとの状態に戻り、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）。
 - 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）。
 - 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。
 - 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

- 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ため、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）。
- 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）。

- 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）。
- 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

- 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. 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

- 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。]
- 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

- 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/cm² の UV 照射により染色体異常誘発能が認められた。
- 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（ C_{max} ）に達した。単回及び反復投与時の曝露量（ C_{max} 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。（本剤の国内承認用量は 12.5～50mg を 1 日 1 回投与である。）

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	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ^{a)} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	t_{max} (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、 t_{max} は中央値（範囲）

a) 単回投与：AUC_{0-∞}、反復投与：AUC_{0-τ}

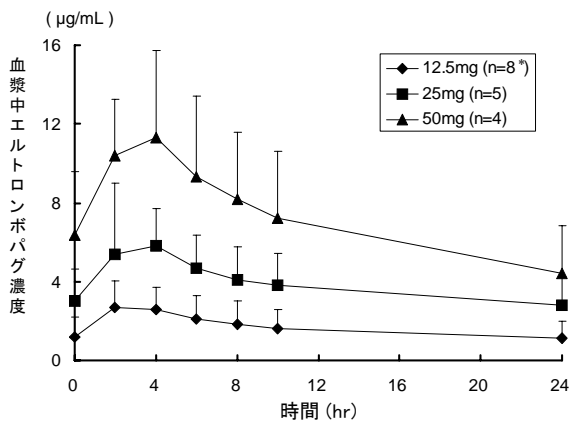
日本人特発性血小板減少性紫斑病患者に本剤 12.5、25 あるいは 50mg を投与した時の定常状態における薬物動態パラメータを表-2 に、血漿中エルトロンボパグ濃度推移を図-1 に示した。

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	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (hr)	AUC _{0-τ} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	$t_{1/2}$ ^{b)} (hr)
12.5	8	2.99±1.25	3.19 (2.00-4.17)	41.64±24.36 ^{a)}	19.5±7.16 ^{a)}
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、 t_{max} 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



* : 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-τ}は、非東アジア系特発性血小板減少性紫斑病患者（主に白人）と比較して、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-τ}は、非東アジア系特発性血小板減少性紫斑病患者のAUC_{0-τ}（母集団薬物動態解析推定値）に比べ、約 85% 高値を示した。

2. 分布

本剤は *in vitro* 試験の結果、2～100 $\mu\text{g/mL}$ の濃度範囲で 99.9% 以上がヒト血漿蛋白質と結合し、主な結合蛋白質はアルブミンであった。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 2.7 μM ）した。

3. 代謝

本剤は *in vitro* 試験の結果、最大 100 μM 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 24.8 μM （11 $\mu\text{g/mL}$ ）及び 20.2 μM （8.9 $\mu\text{g/mL}$ ）であった。

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）。

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：3.0～33 μM ）した。

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。

4. 排泄（外国人データ）

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

6. 性別・年齢

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-τ}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）

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（CL_{cr}：50～80mL/min）で 32%、中等度の腎障害患者（CL_{cr}：30～49mL/min）で 36%、重度の腎障害患者（CL_{cr}：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、3.44～117.54 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 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）

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、32.26～263.51 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ とばらつきが大きかった。

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。

(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、単回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。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験

既治療の慢性特発性血小板減少性紫斑病患者（血小板数が 30,000/ μL 未満）23 例を対象として、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）。

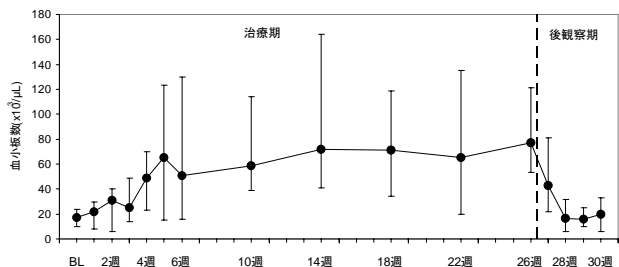


図-2 血小板数（中央値）の推移：TRA108109試験

Bars represent the 25th and 75th percentiles

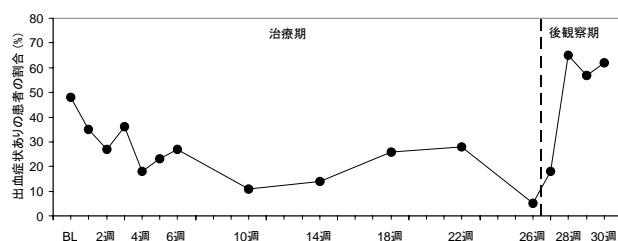


図-3 出血症状がみられた患者の割合の推移：TRA108109試験

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9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335.0日（範囲：260～464日）であった。（2009年8月時点の中間報告結果）

2. 海外臨床試験

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。）

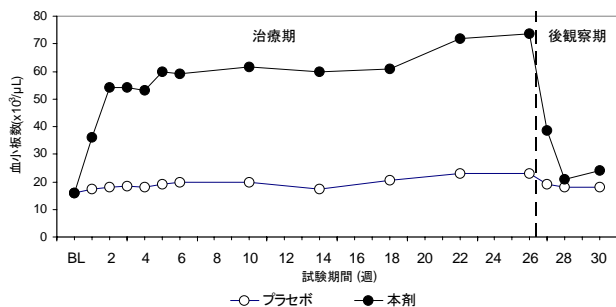


図-4 血小板数（中央値）の推移

【薬効薬理】

1. 作用機序¹⁾

ヒ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、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。

2. 血小板産生促進作用¹⁾

(1) *In vitro* において、ヒト巨核球系細胞株の増殖を促進させ、ヒト骨髄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. 正常血小板機能に及ぼす影響

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】

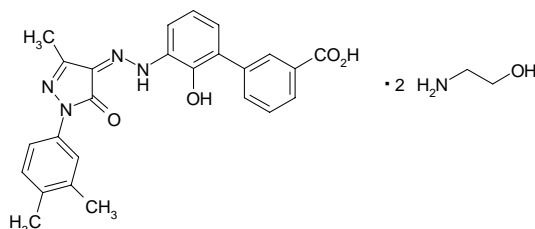
一般名：エルトロンボパグ オラミン (Eltrombopag Olamine)

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：C₂₅H₂₂N₄O₄ · 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

【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) Erickson-Miller C.L., et al.: Stem Cells, 27, 424-430 (2009)

【資料請求先】

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

カスタマー・ケア・センター

TEL：0120-561-007（9:00～18:00／土日祝日及び当社休業日を除く）

FAX：0120-561-047（24時間受付）

gskロゴ

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15

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

®：登録商標

1.8.2. 効能・効果およびその設定根拠

1.8.2.1. 効能・効果

慢性特発性血小板減少性紫斑病

1.8.2.2. 設定根拠

特発性血小板減少性紫斑病（Idiopathic Thrombocytopenic Purpura : ITP）は、原因が明らかではなく、自己抗体による血小板の破壊亢進および血小板産生の抑制により血小板減少をきたす後天性の自己免疫疾患である。

主たる血小板破壊機序は、血小板に対する自己抗体を介した免疫反応による。特に慢性型では、抗血小板抗体が結合してオプソニン化した血小板が脾臓などの網内系で Fc γ 受容体を介してマクロファージに捕捉・貪食され、血小板減少をきたすと考えられている[Cines, 2002]。また、抗血小板抗体の対応抗原は血小板のみならず骨髄巨核球にも発現することから、抗血小板抗体が巨核球の成熟障害や細胞障害を誘発し、血小板産生も抑制することが指摘されている[McMillan, 2005]。さらに、慢性 ITP 患者の血中トロンボポエチン（Thrombopoietin : TPO）濃度は正常もしくは正常よりやや高い程度であり[富山, 2008]、巨核球造血の刺激が不十分であることが指摘されている。このため、慢性 ITP 患者の治療として TPO 受容体アゴニストが効果を示すと考えられている。

エルトロンボパグ オラミン（以下、本剤）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（Thrombopoietin-receptor : TPO-R）の低分子アゴニストである。本剤は、TPO-R との特異的な相互作用を介して、TPO 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および分化を促進させ、その結果として血小板数を増加させると考えられる。

既治療の慢性 ITP 患者を対象とした海外臨床試験では、本剤投与により血小板数を増加させるとともに、出血症状を改善することが示され、米国では「副腎皮質ステロイド、免疫グロブリンまたは脾臓摘出で十分な効果が得られない慢性特発性血小板減少性紫斑病」の効能・効果にて 2008 年 11 月に承認されている。また、欧州では 2010 年 3 月に「副腎皮質ステロイド、免疫グロブリンなどで十分な効果が得られず、脾臓摘出を受けた慢性特発性血小板減少性紫斑病」の効能・効果にて承認されている。なお、脾臓摘出を選択できない場合には、他の治療（副腎皮質ステロイド、免疫グロブリンなど）で十分な効果が得られない患者に対しても本剤を投与することができる。

本邦では、慢性 ITP 患者に対する本剤の有用性を確認するため、ランダム化、プラセボ対照の二重盲検期および非対照の非盲検期で構成される第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（TRA108109 試験）を実施した。その結果、プラセボ対照の二重盲検期（短期評価）において、本剤投与によりプラセボに比べて明らかな血小板数増加効果が示された。また、本剤投与中はその効果が持続することが確認された。さらに、出血症状の改善や併用 ITP 治療薬の減量に対する効果が確認され、日本人慢性 ITP 患者に対する本剤の有用性が確認された。

一方、海外では、TRA108109 試験と選択基準／除外基準および投与期間が類似し、かつ血小板数をコントロールする際に重要となる用量調整基準が一致するプラセボ対照二重盲検試

験（TRA102537 試験）を実施した。その結果、本剤群の治療期 26 週間を通した血小板数増加効果は、プラセボ群に対するオッズ比が 8.2 と有意に高く（ $p<0.001$ ）、本剤投与中はその効果が持続することが確認された。また、本剤はベースラインの血小板数、併用 ITP 治療薬の使用の有無および脾臓摘出の有無にかかわらず、既治療の慢性 ITP 患者の血小板数をプラセボに比べて有意に増加させることが示された。さらに、プラセボに対する有意な出血症状の改善（ $p<0.001$ ）、併用 ITP 治療薬（特に、副腎皮質ステロイド）の減量または中止（ $p=0.016$ ）、健康関連 QOL の改善などの効果が確認された。

以上より、本剤は既治療の慢性 ITP 患者に対して高い有用性を示す薬剤であることが示されたため、効能・効果を「慢性特発性血小板減少性紫斑病」とした。

1.8.2.3. 参考文献

Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2002;346:995-1008.

McMillan R, Nugent D. The effect of antiplatelet autoantibodies on megakaryocytopoiesis. *Int J Hematol.* 2005;81:94-9.

富山 佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病. *臨床血液.* 2008;49:1298-305.

1.8.3. 用法・用量およびその設定根拠

1.8.3.1. 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 12.5 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。

1.8.3.2. 設定根拠

1.8.3.2.1. TRA108109 試験における本剤の開始用量（12.5 mg）の設定根拠

日本人および外国人健康成人を対象とした第 I 相臨床試験（TRA105580 および TRA102860 試験）および慢性特発性血小板減少性紫斑病（Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura : 慢性 ITP）患者を対象とした海外臨床試験（TRA100773A および TRA100773B 試験）成績に基づき、TRA108109 試験における本剤の開始用量を設定した。

第 I 相臨床試験成績

日本人（TRA105580 試験）および外国人健康成人（TRA102860 試験）において、本剤 50 mg を投与したときの薬物動態を比較した結果、日本人における曝露量（ C_{max} および AUC）は外国人に比べて高値（定常状態の $AUC_{0-\tau}$ で約 2 倍）を示した。また、反復経口投与後の血小板数の増加作用を検討した結果、用量依存的な血小板数の増加が認められ、同じ用量を投与したときの血小板数の増加の程度は、日本人の方が外国人よりやや高かった。さらに、日本人および外国人ともに曝露量（ $AUC_{0-\tau}$ ）の増加に伴い、血小板数の変化率（ベースラインからの最大変化率）が増加する傾向が認められた。

海外臨床試験成績

TRA100773A 試験では、慢性 ITP 患者を対象に、本剤 30、50 または 75 mg を 6 週間投与したときの有効性および安全性を検討した。その結果、投与 6 週目の本剤 50 および 75 mg 群の有効率（投与 6 週目の血小板数が 50 Gi/L 以上となった被験者の割合）はプラセボ群に比べて有意に高かった（いずれも $p < 0.001$ ）。また、本剤 30 mg 群では、29 名中 8 名（27.6%）で有効となった。

TRA100773B 試験では、慢性 ITP 患者を対象に、本剤 50 mg を 6 週間投与したときの有効性および安全性を検討した。なお、本剤の開始用量は 50 mg とし、血小板数に応じて用量調整（最大 75 mg まで）した。その結果、投与 6 週目の本剤群の有効率はプラセボ群に比べて有意に高かった（ $p < 0.001$ ）。

第 I 相臨床試験成績から、海外臨床試験の開始用量である本剤 50 mg は日本人における 25 mg に相当すると考えられた。しかし、ITP 患者における血小板の反応にばらつきが大きいことや安全性を考慮して、TRA108109 試験では効果が期待できる最低用量である 12.5 mg を開始用量として設定した。

1.8.3.2.2. 国内臨床試験成績 (TRA108109 試験)**1.8.3.2.2.1. 有効性****短期評価 (治療期 6 週間) : プラセボ対照、二重盲検**

短期評価では、本剤 12.5 または 25 mg を 1 日 1 回、6 週間投与したときの有効性を評価した。本剤 12.5 mg (またはプラセボ) を投与した後、投与 3 週目の血小板数に応じて用量調整 (血小板数が 100 Gi/L 未満の場合のみ 25 mg に増量) し、同用量を 7 週目まで投与した。本剤群では、投与 3 週目に 25 mg に増量した被験者は 15 名中 11 名であった。なお、15 名中 1 名は一過性脳虚血発作 (軽度) のため、投与 10 日目に治験薬の投与を中止した。一方、プラセボ群では全例が投与 3 週目に 12.5 mg プラセボ錠を 1 錠から 2 錠に増量した。このため、投与 3 週目の有効率は 12.5 mg 投与時の有効率、投与 6 週目の有効率はおおむね 25 mg 投与時の有効率を示すと考えられた。

本剤群では、投与 3 週目に 15 名中 5 名が有効 (血小板数がベースラインの 30 Gi/L 未満から 50~400 Gi/L に増加) となった。そのうち 3 名は、投与 3 週目の血小板数が 100 Gi/L 以上であったため、投与 6 週目まで同用量を投与した。また、本剤群では投与 6 週目に 15 名中 9 名 (3 名 : 12.5 mg、6 名 : 25 mg) が有効となった (表 1.8.3-1)。一方、プラセボ群では投与 6 週目までに有効となった被験者はいなかった。

以上より、本剤 12.5 mg はプラセボに比べて有効であり、25 mg への増量により有効率はさらに高くなった。

表 1.8.3-1 短期評価における有効率 (FAS) : TRA108109 試験

		Placebo N=8	Eltrombopag N=15
Week 3	n	8	15
	Responders, n (%)	0 (0.0)	5 (33.3)
	95%CI	0.00, 36.94	11.82, 61.62
Week 6	n	8	15
	Responders, n (%)	0 (0.0)	9 (60.0)
	95%CI	0.00, 36.94	32.29, 83.66
	Percentage of difference from Placebo	NA	60.0
	95%CI	NA	35.21, 84.79

Data Source: TRA108109 CSR Table 7.1 および 7.5

NA: Not applicable

長期評価 (治療期 26 週間) : 非対照

長期評価では、本剤投与から 7 週目以降 (二重盲検期がプラセボ群の場合は 13 週目以降)、血小板数に応じて 12.5、25 または 50 mg に用量調整し、26 週目 (二重盲検期がプラセボ群の場合は投与 33 週目) まで本剤投与を継続した。

50 mg への増量が可能となる本剤投与から 6 週目以降の 1 日平均投与量の平均値は 29.0~38.1 mg であった。また、投与 6 週目以降の血小板数の中央値は 50 Gi/L を超えて推移した。このことから、多くの被験者では血小板数を 50 Gi/L 以上で維持するために 25 または 50 mg に増量していることが示された。また、被験者ごとに本剤の用量と血小板数との関係を検討

した結果、血小板数が 50 Gi/L 未満のために投与期間中に少なくとも 1 回、50 mg に増量した 18 名中 16 名では、50 mg への増量により血小板数が増加することが示された。

試験期間中の血小板数の中央値および「出血症状」がみられた被験者の割合の推移をそれぞれ図 1.8.3-1 および図 1.8.3-2 に示す。血小板数の中央値は、投与 2 週目に 30 Gi/L 付近に増加し、投与 5~26 週目まで 50 Gi/L を超えて推移した。また、投与終了後 1 週目の血小板数の中央値は 40 Gi/L 付近であり、投与終了後 2 週目にはベースライン付近に低下した。また、「出血症状」がみられた被験者の割合は、治療期 26 週間を通してベースラインに比べて低下した。

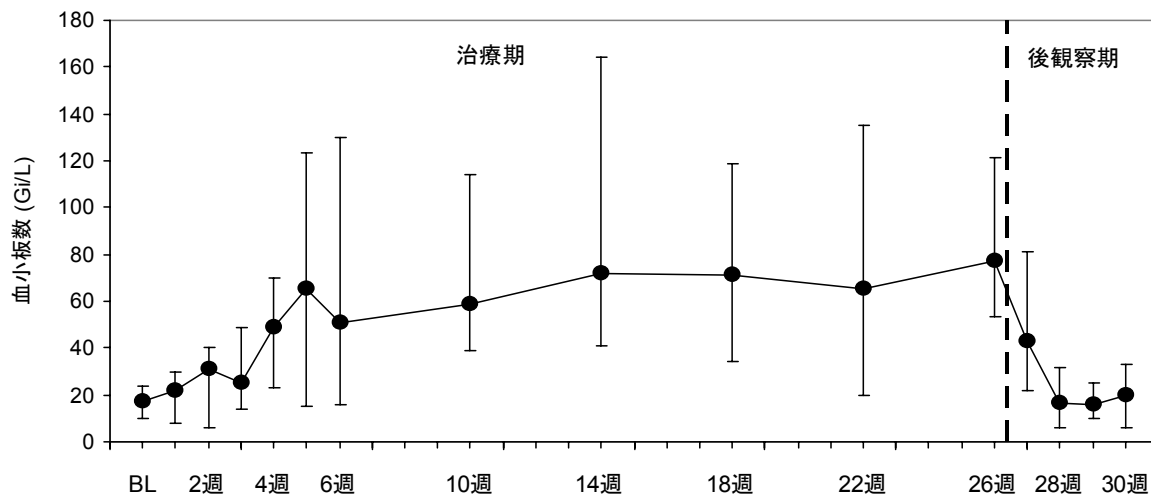


図 1.8.3-1 血小板数の中央値の推移 : TRA108109 試験

Data Source: TRA108109 CSR Table 7.18

BL = Baseline, Bars represent the 25th and 75th percentiles

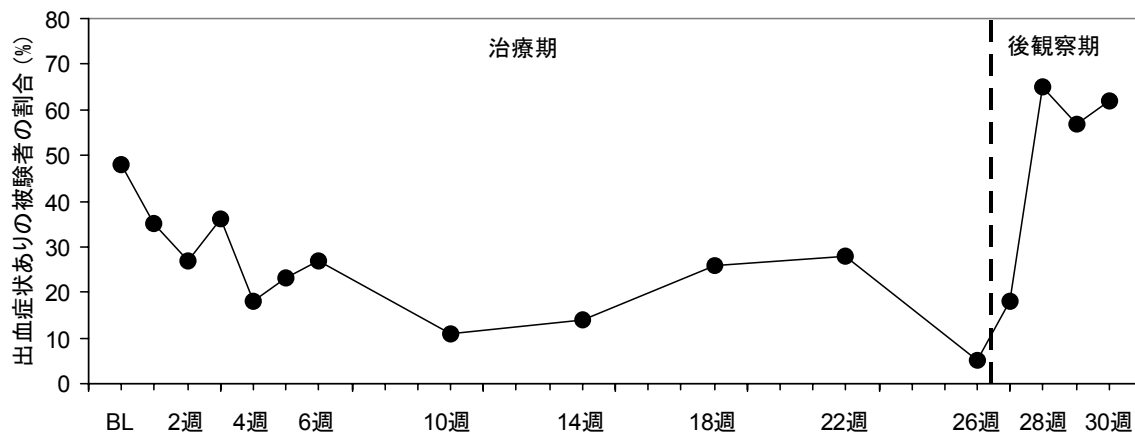


図 1.8.3-2 「出血症状」がみられた被験者の割合の推移 : TRA108109 試験

Data Source: TRA108109 CSR Table 7.24

BL = Baseline

1.8.3.2.2.2. 安全性

短期評価では、本剤群で2名以上に発現した有害事象は鼻咽頭炎（4名、27%）およびALT増加（3名、20%）であった。一方、プラセボ群では2名以上に発現した有害事象はなかった。

長期評価では、もっとも多くみられた有害事象は鼻咽頭炎（10名、43%）であり、次いでALT増加（4名、17%）、AST増加および頭痛（各3名、13%）であった。有害事象の重症度はすべて軽度または中等度であり、重度の有害事象は認められなかった。

後観察期では、2名以上に発現した有害事象はなかった。重度の有害事象は、血小板減少症（1名、治験薬との関連性なし）の1名のみであり、その他はすべて軽度であった。

本試験では、死亡は報告されなかった。また、後観察期を含む試験期間全体で、重篤な有害事象が6名に発現したが、一過性脳虚血発作を除き、すべての事象が治験薬との関連性なしと判断された。

肝胆道系の有害事象は23名中4名（17%）で発現した。いずれも軽度または中等度の事象であり、血中ALP増加の1名（治験薬との関連性なし）を除き、すべての事象が本剤投与中または後観察期に消失した。血栓塞栓性有害事象は23名中1名（一過性脳虚血発作、軽度、本剤との関連性あり）で発現した。また、23名中3名（13%）では血小板数が400 Gi/Lを超えて増加したが、いずれの被験者でも血栓塞栓性有害事象は発現しなかった。投与中止後の一過性の血小板数減少（血小板数が10 Gi/L未満、かつベースラインから10 Gi/L以上の減少）が3名に認められたが、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わなかった。その他、悪性腫瘍、心血管系に関連する有害事象、腎機能に関連する有害事象ならびに皮膚および皮下組織に関連する有害事象について、本剤との明らかな関連性は認められなかった。また、現時点で、白内障および骨髄線維症は認められなかった。

1.8.3.2.2.3. 薬物動態

本試験では、エルトロンボパグの薬物動態パラメータは17名（12.5 mg : 8名、25 mg : 5名、50 mg : 4名）で評価可能であり、 t_{max} は約3~4時間、 C_{max} およびAUCは本剤の用量にほぼ比例して増加した。なお、日本人ITP患者の成績と海外のITP患者の母集団薬物動態解析結果を比較した結果、日本人の $AUC_{0-\tau}$ は非アジア人ITP患者と比較して1.85倍高値を示し、健康成人とほぼ同様な人種差を示した。

1.8.3.2.2.4. まとめ

国内臨床試験成績から、既存治療では十分な効果が得られない慢性ITP患者に対して、本剤12.5 mgより投与を開始し、被験者ごとに血小板数に応じて用量調整（1日最大投与量50 mgまで）することにより、血小板数を増加させるとともに、慢性ITP患者の主症状である出血症状を改善することが示された。また、本剤50 mgまでの良好な忍容性が確認された。

1.8.3.2.3. 食事の影響

本剤をカルシウム含有量の高い食事とともに投与すると、曝露量 (C_{\max} および $AUC_{0-\infty}$) が低下した。患者が食事に含まれるカルシウムなどの多価カチオン量を判断することは困難であることを踏まえると、本剤の薬物動態への影響を可能な限り避けるため、本剤は空腹時に投与することが適切であると考えられる (2.7.1.3.2)。

以上のことから、日本人慢性 ITP 患者に対する本剤の推奨用法・用量を「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。」と設定した。

1.8.4. 使用上の注意（案）およびその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
<p data-bbox="250 310 977 405">【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</p> <p data-bbox="250 449 977 480">効能・効果に関連する使用上の注意</p> <p data-bbox="250 493 977 569">(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。</p> <p data-bbox="250 663 977 739">(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> <p data-bbox="250 978 977 1010">用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p data-bbox="250 1022 977 1283">(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 data-bbox="250 1295 977 1327">1)本剤は治療上必要最小限の用量で使用すること。</p> <p data-bbox="250 1339 977 1461">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。</p> <p data-bbox="250 1474 977 1549">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。</p> <p data-bbox="250 1562 977 1684">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。</p> <p data-bbox="250 1696 977 1772">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。</p> <p data-bbox="250 1785 977 1906">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</p>	<p data-bbox="1013 310 1386 386">医薬品の一般的な注意事項として設定した。</p> <p data-bbox="1013 449 1386 655">(1)特発性血小板減少性紫斑病に対する他の治療において、十分な効果や忍容性が示されなかった場合に使用されることから設定した。</p> <p data-bbox="1013 667 1386 886">(2)血小板数、臨床症状などを考慮の上、本剤が出血リスクの高い患者に対して投与されるべき薬剤であることから設定した。</p> <p data-bbox="1013 1022 1386 1228">(1)CCDS の記載に基づき本剤の投与中には血液検査および肝機能検査を定期的に行い、実施することなどについて記載した。</p> <p data-bbox="1013 1241 1386 1316">1)CCDS の記載に基づき設定した。</p> <p data-bbox="1013 1329 1386 1501">2)本剤の効果発現までに通常 1～2 週間を要することから、CCDS の記載に基づき注意を記載した。</p> <p data-bbox="1013 1514 1386 1732">3)～6) 用量調節時の血小板数の目安を、CCDS および EU の添付文書の記載を参考に設定した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>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。</p> <p>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>	<p>7)CCDSを参考に、国内での申請用法・用量を踏まえて設定した。</p> <p>(2)食事に含まれる多価カチオンが本剤の有効性および安全性に影響を及ぼす可能性があることから国内外で実施した臨床試験を参考に設定した。</p> <p>(3)本剤は多価陽イオンとキレートを形成することにより吸収が妨げられることから、CCDSの記載に基づき設定した。</p> <p>(4)本剤の効果は通常1～2週間であられるため、本邦における最大投与量である50mgを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べきであることから設定した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(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）。〕</p> <p>(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）。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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。</p> <p>(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）。</p> <p>(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。</p> <p>(4)本剤の投与中止後2週間以内に血小板数減少がもとの状態に戻り、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）。</p> <p>(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</p>	<p>(1)本剤の投与により肝機能検査値異常があらわれることがあり、肝障害のある患者では肝障害が悪化するおそれがあること、また AUC が増加する可能性があることから設定した。</p> <p>(2)腎障害患者での有効性及び安全性は確立しておらず、慎重に投与する必要があることから設定した。</p> <p>(3)これらの患者において血栓塞栓症があらわれるおそれがあることから設定した。</p> <p>(1)本剤は血液疾患の専門医により使用されるべきであることから設定した。</p> <p>(2)本剤の投与による肝機能障害に関する情報、検査の間隔について、CCDS の記載を参考に設定した。</p> <p>(3)本剤の投与による血栓塞栓症のリスク増加の可能性について、CCDS の記載を参考に設定した。</p> <p>(4)本剤の投与中止後に注意すべき出血のリスクについて CCDS の記載に基づき設定した。</p> <p>(5)骨髄のレチクリン線維形成および進行のリスク、検査</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>ので、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、骨髓生検（染色による骨髓線維化の評価等）の実施を考慮すること（「重大な副作用」の項参照）。</p> <p>(6) トロンボポエチン受容体作動薬には、既存の骨髓異形成症候群等の血液悪性腫瘍を進行させる可能性がある。</p> <p>(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。</p>	<p>の実施に関する情報について、CCDS の記載に基づき設定した。</p> <p>(6) 血液悪性腫瘍を進行させる可能性について、CCDS の記載に基づき設定した。なお、特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした臨床試験では、本剤群とプラセボ群との間に、血液悪性腫瘍の発現率に差はみられなかった。</p> <p>(7) 白内障に関する知見および注意について、CCDS の記載を参考に設定した。</p>

使用上の注意（案）			設定根拠
3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）			OATP1B1 および BCRP の阻害作用を有するロスバスタチンとの併用について、CCDS の記載に基づき設定した。
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。	本剤は多価陽イオンとキレートを形成することにより吸収が妨げられることから、CCDS の記載に基づき設定した。
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）。			特発性血小板減少性紫斑病を対象とした国内外の臨床試験成績に基づき記載した。

使用上の注意（案）	設定根拠																				
<p>(1) 重大な副作用</p> <p>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）。</p> <p>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）。</p> <p>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）。</p> <p>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）。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="237 1304 976 1761"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>5%未満</th> <th>頻度不明^注</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>悪心</td> <td>嘔吐、下痢、口内乾燥</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td></td> <td></td> <td>脱毛症、発疹</td> </tr> <tr> <td>筋骨格</td> <td></td> <td></td> <td>背部痛、筋骨格系胸痛、筋骨格痛、筋痛</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>疲労、血小板数増加、低カリウム血症、白内障、頭痛</td> <td></td> <td>咽頭炎、尿路感染</td> </tr> </tbody> </table> <p>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。</p>		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	<p>(1)</p> <p>1) 本剤の投与により肝機能障害がみられることがあるため、注意を記載した。 なお、カッコ内の頻度は国内臨床試験での報告を基に算出した。</p> <p>2) 特発性血小板減少性紫斑病の患者で血栓塞栓症があらわれることがあるため、注意を記載した。 なお、カッコ内の頻度は国内臨床試験での報告を基に算出した。</p> <p>3) 本剤の投与中止後の血小板数の低下により出血を生じることがあるため、注意を記載した。</p> <p>4) トロンボポエチン受容体作動薬に共通のリスクとして、骨髄線維化があらわれる可能性があるため、注意を記載した。</p> <p>(2) CCDS の記載および国内臨床試験に基づき設定した。 なお、国内臨床試験で認められなかった副作用については頻度不明に分類した。</p>
	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																		

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>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。</p> <p>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。〕</p> <p>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)。</p> <p>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。</p>	<p>一般に高齢者では生理機能が低下していることが考えられるため設定した。</p> <p>(1)動物試験において催奇形性はみられていないものの、妊婦での使用経験が不十分であることから設定した。</p> <p>(2)動物試験の成績を基に設定した。</p> <p>小児での使用経験がないことから設定した。</p> <p>海外での過量投与の症例の情報および必要な処置について、CCDS の記載に基づき記載した。</p>

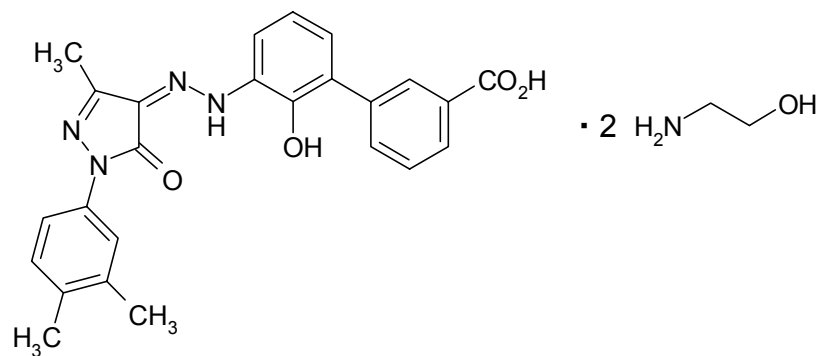
使用上の注意（案）	設定根拠
<p>9. 適用上の注意</p> <p>(1)薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕</p> <p>(2)PTP シートからの取り出しは、裏のシールを剥がした後、指の腹で押し出すこと。</p> <p>10. その他の注意</p> <p>(1)実験動物及びヒトの <i>in vivo</i> 光安全性試験ではそれぞれ皮膚光毒性及び光感作性を示さなかったが、<i>in vitro</i> 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。</p> <p>(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。</p>	<p>(1)日本製薬団体連合会加盟会社の「自主申し合わせ」に従った。</p> <p>(2)本剤の薬剤包装シートは小児の誤飲を防ぐためのシールが貼られた形態であることから、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た。</p> <p>(1)<i>In vitro</i> 光遺伝毒性が陽性であった旨ならびに <i>in vivo</i> 光毒性試験であるマウスの皮膚光毒性試験およびヒトの光毒性試験で陰性であった旨を事実に基づき記載した。</p> <p>(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を示さないことから記載した。</p>

1.9. 一般的名称に係る文書

1.9.1. JAN

20■年■月■日開催の医薬品名称専門協議において以下のとおり決定され、2008年9月5日付薬食審査発第0905002号により通知されている。

JAN : (日本名) エルトロンボパグ オラミン
(英名) Eltrombopag Olamine



1.9.2. INN

RECOMMENDED International Nonproprietary Names (Rec.INN) : List 56 (WHO Drug Information Vol.20, No.3, 2006) に eltrombopag として記載されている。

1.10. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	3'-{(2 <i>Z</i>)-2-[1-(3,4-ジメチルフェニル)-3-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4 <i>H</i> ピラゾール-4-イリデン]ヒドラジノ}-2'-ヒドロキシビフェニル-3-カルボン酸 ビス(2-アミノエタノール)			
構造式				
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 12.5 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。			
劇薬等の指定*	劇薬	原体および製剤	処方せん医薬品	製剤
市販名及び有効成分・分量	原体：エルトロンボパグ オラミン 製剤：レボレード錠 12.5 mg、25 mg (1 錠中エルトロンボパグとして 12.5 mg、25 mg 含有)			
毒性	単回投与	概略の致死量 (mg/kg)	経口	
		ラット♂♀	1000	
		イヌ♂♀	>300	
	反復投与	動物種	投与期間	投与経路
		ラット	28 週間	経口
				投与量 (mg/kg/日)
				3, 10, 30, 60
				無毒性量 (mg/kg/日)
				30
				主な所見
				60：死亡、自発運動低下、異常呼吸、消瘦、体重増加量・摂餌量↓、白内障、肝臓重量↑、肝細胞変性・壊死・空胞化・肥大、副腎皮質束状帯細胞空胞化・壊死、大腿骨・脛骨骨内膜過形成
		イヌ	52 週間	経口
				3, 10, 30
				30
				なし
副作用	副作用発現率 (臨床検査値異常変動を含む)		11/23 =48%	
	副作用の種類		例数	
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加		2	
	血小板数増加		2	
	低カリウム血症		2	
	疲労		2 等	
会社	グラクソ・スミスクライン株式会社 製剤：輸入			

* 新薬承認情報提供時に追記

1.12. 添付資料一覧

1.12.1. 添付資料一覧

資料番号の末尾に「/ref」が付記されている場合は「参考資料」を意味する。同一資料を複数の項目で引用する場合には、添付資料番号欄にその他引用する資料番号を全て併記し、実際に資料を添付する資料番号に下線を付している。また、添付資料はすべて社内資料を用いているため、著者欄は削除した。

第3部（品質に関する文書）							
添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価 ／参考
3	-	ELTROMBOPAG TABLETS Module3-Quality	20■■年■月 ～試験継続中	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価

第4部（非臨床試験報告書）							
添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価 ／参考
4.2.1.1.1	UH2009/00040/00	Thrombopoietin controls in N2C-Tpo proliferation and CD34+ megakaryocyte differentiation assays	19■■年■月 ～20■■年■月	GSK (UP)	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.2	UH2004/00050/01	Proliferation and Differentiation of Megakaryocyte Cell Lines and Bone Marrow Progenitor Cells	19■■年■月 ～20■■年■月 (20■■年■月改訂)	GSK (UP) ■■■■ (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.3	UH2007/00051/00	Proliferation and Anti -Apoptotic Activity of SB-497115 in Combination with rhTPO in N2C-TPO Cell	20■■年■月 ～20■■年■月	GSK (UP)	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.4	CD2004/00054/00	Oral Dose Safety, Pharmacology and Pharmacokinetics Study in Female Chimpanzees	20■■年■月 ～20■■年■月	■■■■ ■■■■ ■■■■ (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.5	UH2004/00048/01	Effects on Thrombopoietin Signaling Pathways	19■■年■月 ～20■■年■月 (20■■年■月改訂)	GSK (UP) ■■■■ (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.6	UH2004/00049/01	Co-Activity with Thrombopoietin	19■■年■月 ～20■■年■月 (20■■年■月改訂)	GSK (UP) ■■■■ (米国)	海外	社内資料	評価

GSK:GlaxoSmithKline UP:Upper Providence

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価 ／参考
4.2.1.1.7 4.2.1.2.4	UH2005/00070/00	Investigation of the Human Platelet Activation Profile of SB-497115 Versus rhTPO in vitro	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.8	UH2003/00039/00	Selectivity for the Thrombopoietin Receptor	19■■年■■月 ～20■■年■■月	■■■■ ■■■■ (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.9	UH2009/00034/00	Effects of Eltrombopag on BFU-E and CFU-GM Colony Formation and CD34+ Cell Survival	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GSK (UP)	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.10	UH2004/00060/01	Species Specificity of STAT Activation	19■■年■■月 ～20■■年■■月 (20■■年■■月改訂)	GSK (UP) ■■■■ ■■■■ (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.11	UH2007/00064/00	Cloning and Sequencing of Cynomolgus macaque Thrombopoietin Receptor	19■■年■■月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.12	UH2009/00039/00	Peptide Sequence of Rat, Dog and Baboon Thrombopoietin Receptor Transmembrane Domain	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GSK (UP)	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.13	UH2003/00038/00	Tpo Receptor Domains And Residues Conferring Activity	19■■年■■月 ～20■■年■■月	GSK (UM) ■■■■ ■■■■ (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.1.2.1	SB-497115/RSD-101V7X/1	Study of the Effects of RC43490-167A1 in Various Receptor Binding and Enzyme Assays	20■■年■■月 ～20■■年■■月	■■■■ (フランス)	海外	社内資料	評価
4.2.1.2.2	SB-497115/RSD-101V7W/1	Determination of the Affinity of RC43490-167A1 for Various Receptors	20■■年■■月 ～20■■年■■月	■■■■ (フランス)	海外	社内資料	評価
4.2.1.2.3	UH2003/00030/00	The effects of SB-497115 on platelet activation	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
4.2.1.2.4 4.2.1.1.7	UH2005/00070/00	Investigation of the Human Platelet Activation Profile of SB-497115 Versus rhTPO in vitro	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価

GSK:GlaxoSmithKline UP:Upper Providence UM:Upper Merrion

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価 ／参考
4.2.1.2.5	UH2007/00073/00	Proliferation, differentiation and apoptosis of leukemia cell lines in response to eltrombopag	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GSK (UP)	海外	社内資料	評価
4.2.1.2.6	UH2007/00032/00	Effects of SB-497115-GR on Leukemia Cell Line Proliferation	20■■年■■月 ～20■■年■■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■ (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.1.2.7	UH2007/00080/00	The Effects of Eltrombopag on HepG2 Cell Number	20■■年■■月	GSK (UP)	海外	社内資料	評価
4.2.1.2.8	UH2007/00074/00	Effects of Eltrombopag on Proliferation of Solid Tumor Cell Lines	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GSK (UP)	海外	社内資料	評価
4.2.1.2.9	UH2008/00096/00	Quantitative PCR of TpoR (c-mpl) mRNA in tumor cell lines	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GSK (UP)	海外	社内資料	評価
4.2.1.3.1	RD2002/00693/00	Single Oral Dose Neurobehavioral Study In Male Rats	20■■年■■月 ～20■■年■■月	■■■■■■■■■■ (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.1.3.2	SB-497115/RSD-101TT9/1	Single Oral Dose Cardiovascular Study in Dogs	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
4.2.1.3.3	FD2002/00064/00	Effect on Action Potential Parameters in Dog Isolated Cardiac Purkinje Fibres.	20■■年■■月 ～20■■年■■月	■■■■■■ (英国)	海外	社内資料	評価
4.2.1.3.4	FD2004/00272/00	Effect on hERG Tail Current Recorded from Stably Transfected HEK-293 Cells	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GSK (Frythe)	海外	社内資料	評価
4.2.1.3.5	SB-497115/RSD-101TW2/1	Single Oral Dose Respiratory Study in Rats.	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.1	CD2003/00376/00	The abbreviated validation of a method for the determination of SB-497115 in mouse plasma (range 10 to 2500 ng/mL) using HPLC-MS/MS	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価

GSK:GlaxoSmithKline UP:Upper Providence UM:Upper Merrion

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価 ／参考
4.2.2.1.2	SB-497115/RSD-101THT/1	The abbreviated validation of a method for the determination of SB-497115 in rat plasma (range 10 - 2500 ng/mL) using HPLC-MS/MS	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.3	SB-497115/RSD-101THS/1	Validation of a method for the determination of SB-497115 in dog plasma by LC/MS/MS	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.4	SB-497115/RSD-101VG7/1	The abbreviated validation of a method for the determination of SB-497115 in monkey plasma (range 10 - 2500 ng/mL) using HPLC-MS/MS	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
4.2.2.2.1	CD2007/00489/00	Single-dose toxicokinetic study in female B6C3F1 mice	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
4.2.2.2.2 4.2.3.4.1.4/ref	CD2004/00627/00	13-week oral gavage toxicity study in mice	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
4.2.2.2.3	SB-497115/RSD-101TJP/1	Investigation of the intravenous pharmacokinetics and oral bioavailability of SB-497115 in the conscious rat	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
4.2.2.2.4	CD2007/00546/00	Preliminary evaluation of the relative bioavailability of the SB-497115 free acid and bismonoethanolamine salt suspensions	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
4.2.2.2.5 4.2.3.2.2	CD2003/00252/00	14 day oral toxicity study in rats	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
4.2.2.2.6 4.2.3.2.3	CD2003/00327/00	14 day oral toxicity study in female rats with a 4-week reversibility period	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
4.2.2.2.7 4.2.3.2.4/ref	CD2003/00303/00	14 day oral tolerability and toxicokinetics study in rats	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
4.2.2.2.8 4.2.3.2.5	CD2004/00332/01	28-week oral toxicity study in rats	20■■年■■月 ～20■■年■■月 (20■■年■■月改訂)	GSK (UM)	海外	社内資料	評価

GSK:GlaxoSmithKline UM:Upper Merrion

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価 ／参考
4.2.2.2.9	SB-497115/RSD-101TJN/1	Preliminary investigation of the intravenous pharmacokinetics and oral bioavailability of SB-497115 in the conscious male beagle dog	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
4.2.2.2.10	SB-497115/RSD-101TK1/2	Preliminary PK evaluation of free acid and ethanolamine salt (wet granulation) formulations of SB-497115 following oral administration to male beagle dog	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
4.2.2.2.11 <u>4.2.3.2.9</u>	CD2003/01148/00	52-week capsule toxicity study in beagle dogs	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
4.2.2.2.12	SB-497115/RSD-101TJL/2	Preliminary investigation of i.v. PK parameters and oral bioavailability of SB-497115 in the male cynomolgus monkey	20■■年■■月 ～20■■年■■月 (20■■年■■月改訂)	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
4.2.2.2.13	CD2004/00054/00	Oral dose safety, pharmacology and pharmacokinetic study in female chimpanzees	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
4.2.2.3.1	CD2007/01052/00	Tissue distribution of radioactivity following oral administration of [14C]SB-497115-GR to albino (CD-1) and pigmented (B6C3F1) female mice after single and repeat (14 days) administration at two dose levels	20■■年■■月 ～20■■年■■月	■■■■ ■■■■ (Madison)	海外	社内資料	評価
4.2.2.3.2	CD2003/00515/00	Quantitative tissue distribution of drug-related material using whole-body autoradiography following a single 10 mg/kg oral dose of [14C]SB-497115-GR to male Long Evans rats	20■■年■■月 ～20■■年■■月	■■■■ (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.2.3.3	CD2005/00469/00	Quantitative tissue distribution of drug-related material using whole-body autoradiography following a single intravenous dose of [14C]SB-497115 (1 mg/kg) to male Long Evans rats	20■■年■■月 ～20■■年■■月	■■■■ (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.2.3.4	CD2006/00707/00	Quantitative tissue distribution of test substance-related material using whole-body autoradiography following single or repeated oral administration of alternate labelled [14C]SB-497115 bis-monoethanolamine salt (10 mg/kg/dose) to male Lister-Hooded (partially pigmented) rats	20■■年■■月 ～20■■年■■月	■■■■ ■■■■ (Harrogate)	海外	社内資料	評価
4.2.2.3.5	CD2006/00877/00	Determination of radioactivity in ocular tissues and plasma following a single or 14 daily doses of [14C]SB-497115-GR to CD-1 female mice	20■■年■■月 ～20■■年■■月	■■■■ ■■■■ (Madison)	海外	社内資料	評価
4.2.2.3.6	CD2006/00907/00	Extraction method development and identification of SB-497115 related material in the mouse eye tissues and plasma following a single or repeat oral administration of [14C]SB-497115-GR to CD-1 female mice	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価

GSK:GlaxoSmithKline UM:Upper Merriam

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価 ／参考
4.2.2.3.7	CD2004/01516/00	Assessment of SB-497115 protein binding in male mouse, rat, dog, human and female rabbit plasma by equilibrium dialysis in vitro	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
4.2.2.3.8	SB-497115/RSD-101TJK/1	Preliminary investigation of the protein binding of SB-497115 to rat, dog, monkey and human plasma proteins by equilibrium dialysis and also to determine the blood to plasma ratio of SB-497115 in each species	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
<u>4.2.2.4.1</u> 5.3.2.2.1	SB-497115/RSD-101TJJ/1	A preliminary in vitro investigation of the metabolism of [14C]SB-497115 in the rat, dog, cynomolgus monkey and man	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
<u>4.2.2.4.2</u> 5.3.2.2.2	CD2006/00906/00	An in vitro investigation of the hepatic metabolism of an alternate labelled [14C]SB-497115 in the mouse, rat, female rabbit, dog, cynomolgus monkey and human	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
4.2.2.4.3	SB-497115/RSD-101THR/1	A preliminary biotransformation study of [14C]SB-497115 in the rat	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
4.2.2.4.4	CD2006/00431/00	A preliminary investigation of the biotransformation of SB-497115 following administration of an alternate labeled [14C]SB-497115-GR to the isolated perfused liver of the male Sprague-Dawley rat	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
4.2.2.4.5	CD2008/00995/01	An investigation of the renal metabolism of SB-497115 following administration of [14C]SB-497115 to the isolated perfused kidney of male Sprague-Dawley rats	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
<u>4.2.2.4.6</u> 5.3.2.2.3	CD2008/00002/00	Metabolism of [14C] SB-497115 in mouse and rat cecal contents and human feces	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
4.2.2.4.7	CD2008/00456/00	An in vitro investigation of the biotransformation of [14C]SB-497115 in rat cecal contents	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
4.2.2.4.8	CD2008/01629/00	An in vivo and in vitro investigation of the biotransformation of SB-497115 following repeat dosing with antibiotics (nominal dose 600 mg/kg) and a single oral administration of [14C]SB-497115-GR (nominal dose 10 mg/kg) to the female mouse	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
4.2.2.4.9/ref	CD2009/00430/00	An evaluation of the systemic exposure of SB-497115 following single oral administration of SB-497115-GR (bis-monoethanolamine salt) at 10 mg/kg in antibiotic treated female CD-1 TM mice	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GSK (UM)	海外	社内資料	参考

GSK:GlaxoSmithKline UM:Upper Merriion

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価 ／参考
4.2.2.4.10	CD2004/01160/00	A preliminary biotransformation study to investigate the circulating metabolites following a single oral administration of [14C]SB-497115-GR to the male mouse	20■■年■月 ～20■■年■月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
4.2.2.4.11	CD2007/00622/00	Metabolism of SB-497115 following a single oral administration (10 mg/kg) of [14C]SB-497115 to male and female intact and male bile duct-cannulated mice	20■■年■月 ～20■■年■月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
4.2.2.4.12	CD2008/01630/00	A preliminary study to investigate the biotransformation of SB-611855 following a single oral administration of [14C]SB-611855-AAC (nomimal dose 15 mg/kg) to the male and female mouse	20■■年■月 ～20■■年■月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
4.2.2.4.13	CD2004/00068/00	Metabolism of SB-497115 in rat	20■■年■月 ～20■■年■月	■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■ (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.2.4.14	CD2007/00475/01	Quantitation and identification of the metabolites of SB-497115 in the Sprague-Dawley rat following a single oral (10 mg/kg) administration of alternate labelled [14C]SB-497115-GR	20■■年■月 ～20■■年■月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
4.2.2.4.15	CD2003/00649/00	Metabolism of SB-497115 in the beagle dog	20■■年■月 ～20■■年■月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
4.2.2.4.16	CD2007/00786/00	Metabolism of SB-497115 following a single intravenous administration (0.5 mg/kg) of [14C]SB-497115-GR to male bile duct-cannulated dogs	20■■年■月 ～20■■年■月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
4.2.2.4.17	CD2003/00721/00	In vitro investigation of human and rat PXR activation by SB-497115-GR	20■■年■月 ～20■■年■月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
4.2.2.4.18/ref	SB-497115/RSD-101PK2/1	The effect of SB-497115 on hepatic microsomal levels of total cytochrome P450 and selected enzyme activities in female rats following oral administration at doses of 0, 100, 300, and 1000 mg/kg/day for 4 days	20■■年■月 ～20■■年■月	■■■■ ■■■■ (Madison)	海外	社内資料	参考
4.2.2.4.19	SB-497115/RSD-101TKB/1	The effect of SB-497115-GR on hepatic microsomal levels of total cytochrome P450 and selected enzyme activities in male and female rats following oral administration at doses of 0, 3, 10, and 40 mg (free acid)/kg/day for 14 days	20■■年■月 ～20■■年■月	■■■■ ■■■■ (Madison)	海外	社内資料	評価

GSK:GlaxoSmithKline UM:Upper Merrion

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価 ／参考
4.2.2.4.20	SB-497115/RSD-101XHX/1	The effect of SB-497115-GR on hepatic microsomal levels of total cytochrome P450 and selected enzyme activities in male and female dogs following oral administration at doses of 0, 3, 10, and 30 mg free acid/kg/day for 14 days	20■■年■月 ～20■■年■月	■■■■■■■■ (Madison)	海外	社内資料	評価
4.2.2.5.1	CD2007/00070/00	Elimination of radioactivity following a single oral administration of [14C]SB-497115 (10 mg/kg) to male and female intact and male bile duct-cannulated mice	20■■年■月 ～20■■年■月	■■■■■■■■ (Madison)	海外	社内資料	評価
4.2.2.5.2	SB-497115/RSD-101TKF/2	Elimination of radioactivity following a single oral (10 mg/kg) administration of [14C]SB-497115-GR to male and female intact and bile duct-cannulated rats	20■■年■月 ～20■■年■月	■■■■■■■■ (Madison)	海外	社内資料	評価
4.2.2.5.3	SB-497115/RSD-101TKD/1	Elimination of radioactivity following a single oral (10 mg/kg) administration of [14C]SB-497115-GR to male and female intact and bile duct-cannulated dogs	20■■年■月 ～20■■年■月	■■■■■■■■ (Madison)	海外	社内資料	評価
4.2.2.5.4	RD2005/00299/00	Elimination of radioactivity following a single intravenous (0.5 mg/kg) administration of [14C]SB-497115-GR to male bile duct-cannulated dogs	20■■年■月 ～20■■年■月	■■■■■■■■ (Worcester)	海外	社内資料	評価
4.2.2.6.1	CD2007/00813/00	An in vitro investigation of the role of organic anion transporters in the hepatic uptake of [ring-U-14C]SB-497115 using isolated rat hepatocytes	20■■年■月 ～20■■年■月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
4.2.3.1.1	SB-497115/RSD-101V39/1	4 Day oral dose range toxicity study in rats	20■■年■月 ～20■■年■月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
4.2.3.1.2	SB-497115/RSD-101S5D/1	Maximum tolerated oral dose study in dogs	20■■年■月 ～20■■年■月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
4.2.3.2.1/ref	RD2001/01419/00	10-Day oral dose range toxicity study in Sprague Dawley® rats	20■■年■月 ～20■■年■月	GSK (RTP)	海外	社内資料	参考
<u>4.2.3.2.2</u> 4.2.2.2.5	CD2003/00252/00	14 Day oral toxicity study in rats	20■■年■月 ～20■■年■月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
<u>4.2.3.2.3</u> 4.2.2.2.6	CD2003/00327/00	14 Day oral toxicity study in female rats with a 4-week reversibility period	20■■年■月 ～20■■年■月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価

GSK:GlaxoSmithKline UM:Upper Merrion RTP:Research Triangle Park

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価 ／参考
4.2.3.2.4/ref 4.2.2.2.7	CD2003/00303/00	14 Day oral tolerability and toxicokinetics study in rats	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GSK (UM)	海外	社内資料	参考
4.2.3.2.5 4.2.2.2.8	CD2004/00332/01	28-Week oral toxicity study in rats	20■■年■■月 ～20■■年■■月 (20■■年■■月改訂)	■■■■ ■■■■ (Vienna)	海外	社内資料	評価
4.2.3.2.6/ref	SB-497115/RSD- 101T3T/1	4 Day oral dose range toxicity study in dogs	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GSK (UM)	海外	社内資料	参考
4.2.3.2.7	SB-497115/RSD- 101V3C/1	14 Day oral toxicity study in dogs	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
4.2.3.2.8/ref	RD2003/01089/00	14-Day oral capsule dose range toxicity study in beagle dogs	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GSK (RTP)	海外	社内資料	参考
4.2.3.2.9 4.2.2.2.11	CD2003/01148/00	52-Week capsule toxicity study in beagle dogs	20■■年■■月 ～20■■年■■月	■■■■ ■■■■ (Vienna)	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1.1	SB-497115/RSD- 101KTS/1	Ames agar plate assay with Salmonella typhimurium and Escherichia coli	20■■年■■月 ～20■■年■■月	■■■■ (英国)	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1.2	SB-497115/RSD- 101KFT/1	Mutation assay with L5178Y mouse lymphoma cells at the TK locus	20■■年■■月 ～20■■年■■月	■■■■ ■■■■ (Harrogate)	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1.3	WD2003/00167/01	The ethanolamine salt of SB-497115 a selective thrombopoietin agonist; mammalian cell mutation test at the thymidine locus in mouse lymphoma L5178Y cells	20■■年■■月 ～20■■年■■月 (20■■年■■月改訂)	GSK (Ware)	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1.4	WD2002/00089/01	2-Aminoethanol: Salt of SB-497115; Mammalian cell mutation test at the thymidine kinase locus in mouse lymphoma L5178Y cells	20■■年■■月 ～20■■年■■月 (20■■年■■月改訂)	GSK (Ware)	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.2.1	WD2003/01250/00	Micronucleus assay in Sprague Dawley rats after oral administration	20■■年■■月 ～20■■年■■月	■■■■ ■■■■ (Harrogate)	海外	社内資料	評価

GSK:GlaxoSmithKline UM:Upper Merrion RTP:Research Triangle Park

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価 ／参考
4.2.3.3.2.2	WD2003/01251/00	Measurement of unscheduled DNA synthesis in rat liver using an in vivo/in vitro procedure	20■■年■■月 ～20■■年■■月	■■■■■ (Harrogate)	海外	社内資料	評価
4.2.3.4.1.1/ref	CD2003/00476/00	14 Day oral toxicity study in mice	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GSK (UM)	海外	社内資料	参考
4.2.3.4.1.2/ref	CD2004/00836/00	2-Week oral gavage tolerability and toxicokinetic study in CD-1 [®] mice	20■■年■■月 ～20■■年■■月	■■■■■ (Madison)	海外	社内資料	参考
4.2.3.4.1.3/ref	CD2004/01233/00	2-Week oral gavage tolerability and toxicokinetic study in CD-1 [®] mice	20■■年■■月 ～20■■年■■月	■■■■■ (Vienna)	海外	社内資料	参考
<u>4.2.3.4.1.4/ref</u> 4.2.2.2.2.	CD2004/00627/00	13-Week oral gavage toxicity study in mice	20■■年■■月 ～20■■年■■月	■■■■■ (Vienna)	海外	社内資料	参考
4.2.3.4.1.5	CD2006/00751/02	2-Year oral gavage carcinogenicity study in CD-1 [®] mice	20■■年■■月 ～20■■年■■月 (20■■年■■月改訂)	■■■■■ (Vienna)	海外	社内資料	評価
4.2.3.4.1.6	CD2007/00923/00	2-Year oral gavage carcinogenicity study in CD TM IGS rats	20■■年■■月 ～20■■年■■月	■■■■■ (Vienna)	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.1.1	CD2005/00236/00	Oral male fertility study in rats	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.1.2	CD2003/00612/00	Oral female fertility and early embryonic development study in rats	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2.1	CD2003/00938/00	Oral embryo-fetal development study in Sprague-Dawley rats	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2.2/ref	CD2003/00394/00	Oral dose-range study in non-pregnant rabbits	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GSK (UM)	海外	社内資料	参考

GSK:GlaxoSmithKline UM:Upper Merriion

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価 /参考
4.2.3.5.2.3	CD2003/01136/00	Oral embryo-fetal development study in rabbits	20■■年■■月 ～20■■年■■月	■■■■■■■■ ■■■■■■■■ (カナダ)	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.3.1	CD2005/00331/03	Oral pre- and postnatal development study in rats	20■■年■■月 ～20■■年■■月 (20■■年■■月改訂)	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.4.1/ref	CD2005/00660/00	A dose range juvenile oral (gavage once daily) toxicity study in the male and female rat	20■■年■■月 ～20■■年■■月	■■■■■■■■ ■■■■■■■■ (Quebec)	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.4.2	CD2005/00661/00	Juvenile oral (gavage once daily) general toxicity study in the male and female rat	20■■年■■月 ～20■■年■■月	■■■■■■■■ ■■■■■■■■ (Quebec)	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.4.3	CD2006/00651/00	Juvenile oral (gavage once daily) general toxicity study in the male and female rat (treatment from postnatal Day 32 to 63)	20■■年■■月 ～20■■年■■月	■■■■■■■■ ■■■■■■■■ (Quebec)	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.2.1	CD2006/01391/00	Effect on anti-KLH antibody response in a 28-day oral dose immunotoxicity study in rat	20■■年■■月 ～20■■年■■月	■■■■■■■■ ■■■■■■■■ (Quebec)	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.3.1/ref	CD2006/00477/00	Oral gavage toxicity study in female CD-1 [®] (ICR) mice	20■■年■■月 ～20■■年■■月	■■■■■■■■ ■■■■■■■■ (Madison)	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.3.2/ref	CD2006/01569/00	Investigative oral gavage toxicity study in at least 26 week old female CD-1 [®] (ICR) mice	20■■年■■月 ～20■■年■■月	■■■■■■■■ ■■■■■■■■ (Madison)	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.3.3/ref	CD2007/00085/00	Investigative study to evaluate cataractogenesis in the female mouse/CD-1 [®] (ICR) with and without ambient light	20■■年■■月 ～2007年9月	■■■■■■■■ ■■■■■■■■ (Madison)	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.3.4/ref	CD2007/01150/00	Investigative study to evaluate cataractogenesis in the female Crl:CD1(ICR) mouse exposed to ambient room light	20■■年■■月 ～20■■年■■月	■■■■■■■■ ■■■■■■■■ (Horsham)	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7.1/ref	WD2005/01434/00	Evaluation of in vitro phototoxicity on Balb/c 3T3 fibroblasts using the Neutral Red uptake assay	20■■年■■月 ～20■■年■■月	■■■■■■■■ ■■■■■■■■ (Harrogate)	海外	社内資料	参考

GSK:GlaxoSmithKline UM:Upper Merriam

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価 /参考
4.2.3.7.7.2/ref	CD2006/01671/00	Oral (gavage) repeat dose (14 day) phototoxicity test in hairless mice	20■■年■■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ (Horsham)	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7.3/ref	CD2007/01153/00	Investigative phototoxicity study to evaluate effects on eyes in female albino CD-1 and pigmented B6C3F1 mice	20■■年■■月 ～20■■年■■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ (Horsham)	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7.4/ref	CD2007/00033/00	Oral (gavage) repeat dose (14 day) phototoxicity study on eyes in pigmented and non-pigmented rats	20■■年■■月 ～20■■年■■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ (Horsham)	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7.5/ref	WD2006/02097/00	In vitro chromosome aberration assay using chinese hamster ovary (CHO) cells, with treatment in the presence of ultraviolet light	20■■年■■月 ～20■■年■■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ (Harrogate)	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7.6/ref	WD2007/00374/00	In vitro chromosome aberration assay using chinese hamster ovary (CHO) cells, with treatment in the presence of ultra violet light	20■■年■■月 ～20■■年■■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ (Harrogate)	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7.7/ref	CD2008/00059/00	Oral investigative renal toxicity study in female CD-1 mice	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GSK (UM)	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7.8/ref	CD2007/01211/02	Investigative study to evaluate potential renal effects in female CD-1 mice	20■■年■■月 ～20■■年■■月 (20■■年■■月改訂)	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ (Madison) GSK (UM)	海外	社内資料	参考

GSK:GlaxoSmithKline UM:Upper Merrion

第5部 (臨床試験報告書)							
添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	治験依頼者または試験実施施設	報種類	掲載誌	評価 /参考
5.3.1.1.1	SB-497115/005	An open label, randomised, three period, crossover study to assess the relative bioavailability of SB-497115-GR 25mg capsules and SB-497115-GR 25mg tablets and the effect of food on SB-497115-GR 25mg tablet pharmacokinetics in healthy, adult, volunteer subjects following a 50mg single dose of SB-497115-GR.	20■■年■月 ～20■■年■月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
<u>5.3.1.1.2</u> 5.3.3.4.3	TRA104631	An open-label, randomized, five-period, period-balanced, crossover study to assess the effect of food and antacid on the pharmacokinetics of a single dose of SB-497115-GR in healthy volunteers	2005年8月 ～2005年10月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
5.3.1.2.1/ref	TRA102863	A randomized, open-label, two-period, period-balanced, crossover study with three parallel groups to evaluate the relative bioavailability of single oral doses of SB-497115-GR phase III tablets [50 mg, 75 mg, 100 mg] compared to SB-497115-GR phase II tablets [25 mg and 50 mg] in healthy volunteers	2005年8月 ～2005年10月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
5.3.1.2.2/ref	TRA105122	Phase I Bioequivalence Study for SB-497115-GR Phase II and Phase III Tablets	2006年3月 ～2006年7月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
5.3.1.4.1	CD2004/01045/00	The Validation of a Method for the Determination of SB-497115 in Human Plasma (range 10 to 2500 ng/mL) using HPLC-MS/MS	20■■年■月 ～20■■年■月	GSK (USA)	海外	社内資料	評価
5.3.1.4.2	JBA/SB-497115/04/01	The Validation of a Method for the Determination of SB-497115 in Human Urine (range 10 - 2500 ng/mL) using LC-MS/MS	20■■年■月 ～20■■年■月	グラクソ・スミスクライン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.1.4.3	JBA/SB-497115/02/01	The Validation of a Method for the Determination of SB-497115 in Human Plasma (range 10 - 10000 ng/mL) using LC-MS/MS	20■■年■月 ～20■■年■月	グラクソ・スミスクライン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.1.4.4	FD2002/00179/00	The Validation of a Method for the Determination of SB-497115 in Human Plasma (Range 10-2500 ng/mL) using HPLC-MS/MS (Study No. SB-497115HUPLVALB)	20■■年■月 ～20■■年■月	GSK (UK)	海外	社内資料	評価
5.3.1.4.5	CD2006/00175/00	The Validation of a Method for the Determination of SB-497115 in Human Plasma (range 100 - 50000 ng/mL) using HPLC-MS/MS	20■■年■月 ～20■■年■月	GSK (USA)	海外	社内資料	評価
5.3.2.1.1	CD2008/01031/00	Investigation of SB-497115 Binding to Human α 1-Acid Glycoprotein and Human Serum Albumin by Equilibrium Dialysis	20■■年■月 ～20■■年■月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価

GSK:GlaxoSmithKline

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	治験依頼者または試験実施施設	報種類	掲載誌	評価 ／参考
5.3.2.2.1 4.2.2.4.1	SB-497115/RSD-101TJJ/1	A preliminary in vitro investigation of the metabolism of [¹⁴ C]SB-497115 in the rat, dog, cynomolgus monkey and man	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
5.3.2.2.2 4.2.2.4.2	CD2006/00906/00	An in vitro investigation of the hepatic metabolism of an alternate labelled [¹⁴ C]SB-497115 in the mouse, rat, female rabbit, dog, cynomolgus monkey and human	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
5.3.2.2.3 4.2.2.4.6	CD2008/00002/00	Metabolism of [¹⁴ C] SB-497115 in Mouse and Rat Cecal Contents and Human Feces	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
5.3.2.2.4	CD2008/00895/00	An In Vitro Investigation of [¹⁴ C]SB-497115 Metabolism by Human Kidney Sub-Cellular Fractions	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
5.3.2.2.5	CD2005/00285/00	An in vitro investigation into the CYP enzymes involved in the oxidative metabolism of SB-497115	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
5.3.2.2.6	CD2007/00777/00	An in vitro evaluation of the glucuronidation of SB-497115 by heterologously expressed UGT's (uridine diphosphoglucuronyltransferases)	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
5.3.2.2.7	SB-497115/RSD-101TKH/1	A preliminary screen of the in vitro inhibitory potential of SB-497115 on human cytochrome P450 enzymes	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
5.3.2.2.8	CD2003/00990/00	An in vitro evaluation of the inhibitory potential of SB-497115 on human cytochrome P450 enzymes	20■■年■■月 ～20■■年■■月	■■■■■ (Madison)	海外	社内資料	評価
5.3.2.2.9	CD2007/00810/00	A preliminary in vitro investigation into the inhibition of human UDP-glucuronosyltransferase enzymes by SB-497115	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
5.3.2.2.10	CD2005/00648/00	An in vitro evaluation of the induction potential of SB-497115 on cytochrome P450 expression in cultured primary human hepatocytes	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
5.3.2.3.1	CD2003/01046/00	In vitro investigation of transport via human P-glycoprotein and the passive membrane permeability of [¹⁴ C]SB-497115 in MDCKII-MDR1 cells	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 ／参考
5.3.2.3.2	RD2008/00502/00	An In Vitro Investigation of the Transport via Heterologously Expressed Human Breast Cancer Resistance Protein of [¹⁴ C]SB-497115 in MDCKII-BCRP cells	20■■年■月 ～20■■年■月	GlaxoSmithKline (RTP)	海外	社内資料	評価
5.3.2.3.3	CD2005/00624/00	An in vitro investigation of the transport of [¹⁴ C]SB-497115 via heterologously expressed human OATP1B1 in CHO cells	20■■年■月 ～20■■年■月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
5.3.2.3.4	CD2006/00841/00	An in vitro investigation of the transport of SB-497115-AAB via heterologously expressed human OATP1B1	20■■年■月 ～20■■年■月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
5.3.2.3.5	CD2003/00637/00	In vitro investigation of the potential of SB-497115-GR to inhibit P-glycoprotein mediated transport in MDCKII cells heterologously expressing human P-glycoprotein	20■■年■月 ～20■■年■月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
5.3.2.3.6	RD2008/00501/00	An In Vitro Investigation into the Inhibition by eltrombopag (SB-497115) of Xenobiotic Transport via Human Breast Cancer Resistance Protein Heterologously Expressed in MDCKII Cells	20■■年■月 ～20■■年■月	GlaxoSmithKline (RTP)	海外	社内資料	評価
5.3.2.3.7	CD2005/00206/00	An in vitro investigation of the potential for SB-497115 to inhibit xenobiotic transport via human OATP1B1 heterologously expressed in CHO cells	20■■年■月 ～20■■年■月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
5.3.3.1.1	TRA104603	SB-497115-GRの第I相臨床試験 －日本人健康成人男性を対象とした単回経口投与試験－ ＜臨床薬理試験＞	2005年6月 ～2006年3月	グラクソ・スミ スクライン株式 会社	国内	社内資料	評価
5.3.3.1.2	TRA105580	SB-497115-GRの第I相臨床試験 －日本人健康成人男性を対象とした単回および反復経口投与試験－ ＜臨床薬理試験＞	2006年6月 ～2006年9月	グラクソ・スミ スクライン株式 会社	国内	社内資料	評価
<u>5.3.3.1.3</u> 5.3.3.4.1	SB-497115/002	A single-blind, randomised (with respect to placebo), placebo-controlled, parallel group, dose rising study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single and repeat oral doses of SB-497115-GR, a thrombopoietin receptor agonist, in healthy adult subjects	20■■年■月 ～20■■年■月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
<u>5.3.3.1.4</u> 5.3.4.1.1	TRA102860	A Two-Part, Randomized, Placebo-Controlled Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Single, Oral Doses of the Thrombopoietin Receptor Agonist, eltrombopag; and the Effect of eltrombopag on Cardiac Conduction as Compared to Placebo and Single Oral Doses of Moxifloxacin in Healthy Adult Subjects	2006年3月 ～2007年8月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価

RTP:Research Triangle Park

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 ／参考
5.3.3.1.5/ref	TRA102861	An Open-Label Mass Balance Study to Investigate the Metabolic Disposition of a Single Oral Dose of 14CSB-497115-GR in Healthy Male Subjects	2005年9月 ～2005年10月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
5.3.3.1.6/ref	05DMM155	Identification and Quantification of the Major Metabolites of SB-497115 Following a Single Oral Administration (75 mg; 100 μCi) of [¹⁴ C]SB-497115-GR to Healthy Adult Male Subjects	20■■年■月 ～20■■年■月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
5.3.3.2.1 <u>5.3.5.1.1</u>	TRA108109	SB-497115-GR の慢性型特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) に対する臨床評価 －慢性型ITP 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検法による短期投与試験 (短期評価期間) および非対照非盲検法による長期継続投与試験 (長期評価期間) － <第II / III相試験>	2007年9月 ～2008年12月	グラクソ・スミ スクライン株式 会社	国内	社内資料	評価
5.3.3.3.1/ref	TRA103452	An Open-Label, Non-Randomized Pharmacokinetic and Safety Study of a Single Oral Dose of 50 mg Eltrombopag in Healthy Subjects and in Volunteers with Mild, Moderate or Severe Hepatic Impairment	2006年4月 ～2007年3月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
5.3.3.3.2/ref	TRA104412	An Open-Label, Non-Randomized Pharmacokinetic and Safety Study of a Single Oral Dose of 50 mg Eltrombopag in Healthy Subjects and in Subjects with Mild, Moderate or Severe Renal Impairment	2006年9月 ～2008年1月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
<u>5.3.3.3.3/ref</u> 5.3.5.3.3/ref	XM2009/00018/00	Ethnic Sensitivity of Eltrombopag and Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (Japan)	-	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
5.3.3.3.4/ref	RM2007/00685/00	Pharmacogenetic Investigation of Associations with Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Outcomes Observed in Subjects Exposed to Eltrombopag	-	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
5.3.3.4.1 <u>5.3.3.1.3</u>	SB-497115/002	A single-blind, randomised (with respect to placebo), placebo-controlled, parallel group, dose rising study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single and repeat oral doses of SB-497115-GR, a thrombopoietin receptor agonist, in healthy adult subjects	20■■年■月 ～20■■年■月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
5.3.3.4.2/ref	TRA105120	An Open-label Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Rosuvastatin when Co-administered with Eltrombopag (SB-497115-GR) in Healthy Adult Subjects	2006年5月 ～2006年10月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
5.3.3.4.3 <u>5.3.1.1.2</u>	TRA104631	An open-label, randomized, five-period, period-balanced, crossover study to assess the effect of food and antacid on the pharmacokinetics of a single dose of SB-497115-GR in healthy volunteers	2005年8月 ～2005年10月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 ／参考
5.3.3.5.1/ref	RM2007/00768/02	Population Pharmacokinetic Analysis of Eltrombopag in Healthy Subjects and Subjects with Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura	-	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
5.3.3.5.2/ref	RM2008/00711/00	Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis of Eltrombopag in Healthy Subjects and Patients with Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura	-	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
5.3.3.5.3/ref	RM2009/00409/00	Application of Population PK and Population PK/PD Models to Japanese Subjects with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura	-	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
5.3.4.1.1 5.3.3.1.4	TRA102860	A Two-Part, Randomized, Placebo-Controlled Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Single, Oral Doses of the Thrombopoietin Receptor Agonist, eltrombopag; and the Effect of eltrombopag on Cardiac Conduction as Compared to Placebo and Single Oral Doses of Moxifloxacin in Healthy Adult Subjects	2006年3月 ～2007年8月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
5.3.4.1.2/ref	TRA106914	A Double Blind Placebo Controlled Study to Investigate the Phototoxic Potential of Eltrombopag in Healthy Subjects.	2008年3月 ～2008年9月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
5.3.5.1.1 5.3.3.2.1	TRA108109	SB-497115-GR の慢性型特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) に対する臨床評価 －慢性型ITP 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検法による短期投与試験 (短期評価期間) および非対照非盲検法による長期継続投与試験 (長期評価期間) － <第Ⅱ／Ⅲ相試験>	2007年9月 ～2008年12月	グラクソ・スミ スクライン株式 会社	国内	社内資料	評価
5.3.5.1.2	TRA102537	A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of eltrombopag olamine (SB-497115-GR), a thrombopoietin receptor agonist, administered for 6 months as oral tablets once daily in adult subjects with previously treated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). RAISE. Randomized placebo-controlled ITP Study with Eltrombopag	2006年11月 ～2008年7月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
5.3.5.1.3/ref	TRA100773A	A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study to investigate the efficacy, safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of SB-497115-GR, a thrombopoietin receptor agonist, administered at 30, 50 and 75mg as oral tablets once-daily for 6 weeks to adult male and female subjects with refractory, chronic immune thrombocytopenic purpura	2005年2月 ～2006年8月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 ／参考
5.3.5.1.4/ref	TRA100773B	A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study to investigate the efficacy, safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of SB-497115-GR, a thrombopoietin receptor agonist, administered at 30, 50 and 75 mg as oral tablets once-daily for 6 weeks to adult male and female subjects with refractory, chronic immune thrombocytopenic purpura	2006年2月 ～2007年1月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
5.3.5.2.1/ref	TRA108057	An open-label repeat dosing study of eltrombopag olamine (SB-497115-GR) in adult subjects, with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) TRA108057 (REPEAT). Repeated Exposure to Eltrombopag in Adults with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura	2007年3月 ～2008年6月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
5.3.5.2.2/ref	TRA105325	EXTEND (Eltrombopag eXTENDED Dosing Study): An extension study of eltrombopag olamine (SB-497115-GR) in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) previously enrolled in an eltrombopag study.	20■■年■月 ～継続中	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
5.3.5.2.3	TRA111433	SB-497115-GRの慢性型特発性血小板減少性紫斑病（ITP）に対する臨床評価 －TRA108109試験に組み入れられた慢性型ITP患者を対象としたSB-497115-GRの長期継続投与試験－ ＜第III相試験＞	20■■年■月 ～継続中	グラクソ・スミスクライン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.5.3.1/ref	-	海外臨床試験の併合解析：TRA100773A、TRA100773B、TRA102537、TRA108057、TRA105325	-	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
5.3.5.3.2/ref	-	第I相臨床試験の併合解析：SB-497115/005、TRA102861、TRA102863、TRA104631、TRA105122、TRA104603、SB-497115/002、TRA105580、TRA105120、TRA102860	-	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
5.3.5.3.3/ref 5.3.3.3.3/ref	XM2009/00018/00	Ethnic Sensitivity of Eltrombopag and Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (Japan)	-	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
5.3.5.3.4/ref	RM2008/00112/00	Genetic Investigation of Associations with Elevations in Total Bilirubin Observed in Subjects with Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura Exposed to Eltrombopag	-	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
5.3.5.4.1/ref	TRA108132	LENS – Long-term Eltrombopag ObservatioNal Study - A long-term observational ocular safety follow-up study in adults who have received study medication (SB-497115-GR /eltrombopag olamine or placebo) in a phase II or III clinical study evaluating eltrombopag	20■■年■月 ～継続中	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 ／参考
5.3.5.4.2/ref	TRA109678	The Effect of the Thrombopoietic Agent Eltrombopag on Platelet Function	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考

1.12.2. 提出すべき資料がない項目一覧

第4部のうち、以下の項目

- 4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
- 4.2.2.7 その他の薬物動態試験
- 4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験
- 4.2.3.4.3 その他の試験
- 4.2.3.6 局所刺激性試験
- 4.2.3.7.1 抗原性試験
- 4.2.3.7.4 依存性試験
- 4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験
- 4.2.3.7.6 不純物の毒性試験
- 4.3 参考文献

第5部のうち、以下の項目

- 5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
- 5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
- 5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書