ムルプレタ錠3mg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，塩野義製薬株式会社に帰属するものであり，当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません．

塩野義製薬株式会社

ムルプレタ錠3mg

第１部

(5) 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

塩野義製薬株式会社

目次

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 3
1.5.1　起原又は発見の経緯 3
1.5.2　開発の経緯 3
1.5.2.1　非臨床開発の経緯 3
1.5.2.1.1　効力を裏付ける試験 3
1.5.2.1.2　副次的薬理試験 3
1.5.2.1.3　安全性薬理試験 3
1.5.2.1.4　薬物動態試験 4
1.5.2.1.5　毒性試験 4
1.5.2.2　臨床開発の経緯 4

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

ルストロンボパグは，経口投与で薬効を発揮する低分子トロンボポエチン (TPO) 受容体作動薬であり，巨核球に発現する TPO 受容体の膜貫通部位に作用し，TPO のシグナル伝達経路 3 種のうちの 2 種 (ヤヌスキナーゼ-シグナル伝達性転写因子経路及び Ras-マイトジェン活性化プロテインキナーゼ経路) を介して巨核球系前駆細胞を増殖・分化させ血小板を産生させると考えられる．

TPO は，造血幹細胞・巨核球系前駆細胞に働いて，巨核球への増殖・分化を促進し，血小板産生に幅広く作用するサイトカインである．TPO は血小板産生を促進する作用を有しているため，血小板減少症治療薬として開発が進められてきた．過去，遺伝子組み換え型ヒト TPO の臨床試験が行われたが，内因性 TPO に対する中和抗体が誘導され，抗原性の問題で開発が中止された．巨核球造血に作用するサイトカインの中で，唯一インターロイキン 11 の注射剤が米国において，癌化学療法後の血小板減少を改善する目的に限定して承認されている．このような状況から，副作用が少なく，簡便に投与可能な血小板減少症に対する治療薬が望まれていた．そのため，経口投与可能な低分子 TPO 受容体アゴニストであるルストロンボパグが開発された [詳細は 2.4.1 項及び 2.5.1.4 項参照].

1.5.2 開発の経緯

開発の経緯図を図 1.5.2-1 に示す.

1.5.2.1 非臨床開発の経緯

1.5.2.1.1 効力を裏付ける試験

20[redacted]年[redacted]月から 20[redacted]年[redacted]月までの間に，ヒト TPO 受容体発現細胞とサイトカイン依存性細胞株を用いた増殖活性評価並びにヒト骨髄由来 CD34 陽性細胞を用いた巨核球コロニー形成能評価，ルストロンボパグの代謝物の増殖活性評価，ヒト TPO 受容体発現細胞におけるシグナル伝達経路，ヒト骨髄由来細胞に対する巨核球コロニー形成能を調べる試験に加えて，マウス TPO 受容体の膜貫通部位をヒト型に改変したキメラ TPO 受容体遺伝子をノックインしたマウス (TPOR-Ki/Shi マウス) を用いた血小板造血作用を検討した [2.4.1 項参照].

1.5.2.1.2 副次的薬理試験

20[redacted]年[redacted]月から 20[redacted]年[redacted]月までの間に，ルストロンボパグとエリスロポエチン (EPO) 又は顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) との交差性をヒト骨髄由来 CD34 陽性細胞で調べた.

1.5.2.1.3 安全性薬理試験

20[redacted]年[redacted]月から 20[redacted]年[redacted]月までの間に，コアバッテリー試験として中枢神経系に及ぼす影響，呼吸系に及ぼす影響並びに心血管系に及ぼす影響を検討し，フォローアップ試験として心血管系に及ぼす影響を追加検討した.

1.5.2.1.4 薬物動態試験

20[redacted]年[redacted]月から20[redacted]年[redacted]月までの間に，主にマウス，ラット及びイヌを用いて，分析法・バリデーション，吸収・分布・代謝・排泄・薬物動態学的薬物相互作用試験を実施した．

1.5.2.1.5 毒性試験

20[redacted]年[redacted]月から20[redacted]年[redacted]月までの間に，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，及びその他の毒性試験を実施した．なお，多岐にわたる疾患が開発候補として考えられたため，本剤の長期投与が必要となる疾患への開発の可能性を踏まえ，長期反復投与毒性試験及びがん原性試験を実施した．

1.5.2.2 臨床開発の経緯

第1相試験は，日本国内では20[redacted]年[redacted]月から，米国では20[redacted]年[redacted]月から試験を開始した．その後，慢性特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 患者を対象とした臨床試験を20[redacted]年[redacted]月から米国で開始し，慢性肝疾患による血小板減少患者を対象とした臨床試験を20[redacted]年[redacted]月から国内で開始した．慢性ITP患者を対象とした臨床試験に関しては，第2相用量設定試験 (M0621) で設定した用量範囲 (0.5, 0.75, 1 mg/日の42日間投与) では十分な用量反応性は認められなかった．これ以降，慢性ITP患者を対象とした臨床試験は実施していない [詳細な経緯は2.5.1.5項参照]．

慢性肝疾患による血小板減少患者を対象とした臨床試験に関しては，これまでに，日本国内で第2相用量探索試験 (M0623)，第2相高用量探索試験 (M0625)，第2相用量設定試験 (M0626)，第3相検証試験 (M0631)，及び第1相血小板機能試験 (M061B) の5試験を実施した．このうち，第2相用量探索試験 (M0623) 実施前に，医薬品前期第2相試験開始前相談を20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (受付番号，[redacted]) に実施し，第3相検証試験 (M0631) 実施前に，医薬品第2相試験終了後相談を20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (受付番号，[redacted]) に実施した [詳細な経緯は2.5.1.5項及び2.5.1.6項参照]．

これらの慢性肝疾患による血小板減少患者対象の5試験の結果から，本剤は3 mg/日の1日1回7日間投与により，観血的手技前の血小板輸血回避につながる血小板産生促進効果が認められたと判断し，承認申請を行うこととした [詳細な有効性及び安全性の根拠は2.5.6項参照]．

図 1.5.2-1　開発の経緯図

資料区分	試験項目		[redacted]	添付資料番号
品質に関する試験	原薬	特性，製造，品質評価		3.2.S.1.1～3.2.S.6
		安定性		3.2.S.7.1～3.2.S.7.3.4
	製剤	製剤開発，製造，品質評価		3.2.P.1～3.2.P.7
		安定性		3.2.P.8.1～3.2.P.8.3.3
薬理試験	効力を裏付ける試験			4.2.1.1-01～11
	副次的薬理試験			4.2.1.2-01
	安全性薬理試験			4.2.1.3-01～07
薬物動態試験	分析法・バリデーション			4.2.2.1-01～06
	吸収，分布，代謝，排泄の試験			4.2.2.2-01～07 4.2.2.3-01～05 4.2.2.4-01～07 4.2.2.5-01～04
	薬物動態学的薬物相互作用			4.2.2.6-01～02
毒性試験	単回投与毒性			4.2.3.1-01, 02
	反復投与毒性			4.2.3.2-01～09
	遺伝毒性			4.2.3.3-01～03
	がん原性			4.2.3.4-01～04

資料区分	試験項目		添付資料番号
毒性試験	生殖発生毒性	[redacted]	4.2.3.5-01～08
	その他の毒性試験		4.2.3.7-01～03
ヒト生体試料を用いた試験			5.3.2.1-01～03 5.3.2.2-01～07
臨床試験	生物薬剤学		5.3.1.1-01, 02 5.3.1.2-01
	臨床薬物動態 (PK)		5.3.3.1-01～05 5.3.3.3-01 5.3.3.4-01
	臨床薬力学		5.3.4.1-01 5.3.4.2-01
	有効性及び安全性評価 (適応症に関する試験)		5.3.5.1-01～04
	有効性及び安全性評価 (その他)		5.3.5.4-01, 02

実線：評価資料，破線：参考資料.

ムルプレタ錠 3mg

第 1 部

(6) 外国における使用状況等に関する資料

塩野義製薬株式会社

1.6 外国における使用状況等

1.6.1 外国における承認状況

ルストロンボパグは，外国では承認されておらず，承認申請を行った国もない (2014 年 11 月 21 日時点).

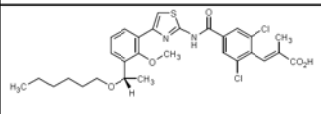
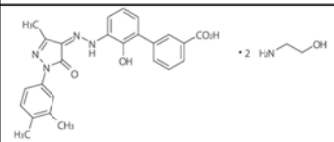
ムルプレタ錠 3mg

第 1 部

(7) 同種同効品一覧表

最新の添付文書を参照すること

塩野義製薬株式会社

一般的名称	ルストロンボパグ Lusutrombopag	エルトロンボパグ オラミン Eltrombopag Olamine	ロミプロスチム (遺伝子組換え) Romiplostim (Genetical Recombination)	人血小板濃厚液 Platelet Concentrate, Leukocytes Reduced, NISSEKI (PC-LR)	人血小板濃厚液 Irradiated Platelet Concentrate, Leukocytes Reduced, NISSEKI (Ir-PC-LR)
販売名	ムルプレタ錠 3mg	レボレード錠 12.5mg レボレード錠 25mg	ロミプレート皮下注 250μg 調製用	濃厚血小板-LR「日赤」	照射濃厚血小板-LR「日赤」
製造販売元	塩野義製薬株式会社	グラクソ・スミスクライン株式会社	協和発酵キリン株式会社	日本赤十字社	日本赤十字社
承認年月日	-	2010 年 10 月 27 日	2011 年 1 月 21 日	2009 年 3 月	2009 年 3 月
再審査年月日	-	実施中 (2010 年 10 月 27 日 ～2020 年 10 月 26 日)	実施中 (2011 年 1 月 21 日 ～2021 年 1 月 20 日)	(該当なし)	(該当なし)
再評価年月日	-	(該当なし)	(該当なし)	(該当なし)	(該当なし)
規制区分	処方せん医薬品	劇薬，処方せん医薬品	処方せん医薬品	特定生物由来製品，処方せん医薬品	特定生物由来製品，処方せん医薬品
化学構造式			本質：ロミプロスチム (遺伝子組換え) は，遺伝子組換え Fc-ペプチド融合タンパク質であり，2～228 番目はヒト IgG1 の Fc 領域，また 229～269 番目はヒトトロンボポエチン受容体結合配列を含むペプチドからなる．ロミプロスチムは，269 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 2 分子から構成されるタンパク質である．	—	—
剤型・含量	錠剤 3mg	錠剤 12.5mg，錠剤 25mg	バイアル 250 μg (力価)	—	—
効能・効果	待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善	慢性特発性血小板減少性紫斑病	慢性特発性血小板減少性紫斑病	血小板減少症を伴う疾患に適応する．	血小板減少症を伴う疾患に適応する．
効能・効果に関連する使用上の注意	1. 血小板数等の臨床検査値及び臨床症状，観血的手技の種類からみて出血リスクが高いと考えられる場合に使用すること．[臨床試験では血小板数 5 万/μL	(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	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	(該当なし)	(該当なし)

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ルストロンボパグ
Lusutrombopag</th><th>エルトロンボパグ オラミン
Eltrombopag Olamine</th><th>ロミプロスチム (遺伝子組換え)
Romiplostim (Genetical Recombination)</th><th>人血小板濃厚液
Platelet Concentrate, Leukocytes Reduced, NISSEKI (PC-LR)</th><th>人血小板濃厚液
Irradiated Platelet Concentrate, Leukocytes Reduced, NISSEKI (Ir-PC-LR)</th></tr>
<tr><td></td><td>未満の患者を対象とした．(「臨床成績」の項参照)]
2. 開腹，開胸，開心，開頭又は臓器切除を伴う観血的手技の場合は，本剤の投与を避けること．[有効性及び安全性は確立していない．]</td><td>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．</td><td>て出血リスクが高いと考えられる場合に使用すること．</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常，成人にはルストロンボパグとして3 mgを1日1回，7日間経口投与する．</td><td>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．</td><td>通常，成人には，ロミプロスチム (遺伝子組換え) として初回投与量1 μg/kgを皮下投与する．投与開始後は血小板数，症状に応じて投与量を適宜増減し，週1回皮下投与する．
また，最高投与量は週1回10 μg/kgとする．</td><td>ろ過装置を具備した輸血用器具を用いて，静脈内に必要量を輸注する．</td><td>ろ過装置を具備した輸血用器具を用いて，静脈内に必要量を輸注する．</td></tr>
<tr><td>用法・用量に関連する使用上の注意</td><td>1. 本剤の投与中は血小板数に留意し，少なくとも，本剤の投与開始から5日後を目安に1回は血小板数を測定し，それ以降も測定した血小板数を考慮し，必要に応じて血小板数を測定すること．血小板数が5万/μL以上となり，かつ本剤投与開始前から2万/μL以上増加した場合は，本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと．
2. 本剤の投与は，観血的手技の施行予定日の8～13日前を目安に開始すること．</td><td>(1) 本剤の投与中は，血液検査及び肝機能検査を定期的に実施し，本剤の用量は下記1) ～7) を参照の上，調節すること．本剤の投与開始時及び用量調節時には血小板数及び末梢血塗抹標本検査を含む全血球計算を，血小板数が安定する (血小板数50,000 /μL以上が少なくとも4週間) までは毎週，安定した後は毎月検査することが望ましい．
1) 本剤は治療上必要最小限の用量で使用すること．</td><td>1. 本剤は下表を参照の上，治療上必要最小限の用量で使用すること．
<table>
<tr><th>血小板数</th><th>調節方法</th></tr>
<tr><td>50,000 /μL未満</td><td>1 μg/kg増量する．</td></tr>
<tr><td>50,000 /μL～200,000 /μL</td><td>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．</td></tr>
<tr><td>200,000 /μL～400,000 /μL</td><td>1 μg/kg減量する．</td></tr>
<tr><td>400,000 /μL超</td><td>休薬する．休薬後，血小板数が200,000 /μLまで減少した場合には原則として休薬前の投与量より1 μg/kg</td></tr>
</table></td><td>(1) 輸血用器具
生物学的製剤基準・通則44に規定する輸血に適当と認められた器具であって，そのまま直ちに使用でき，かつ，1回限りの使用で使い捨てるものをいう．
(2) 輸血速度
成人の場合は，通常，最初の10～15分間は1分間に1 mL程度で行い，その後は1分間に5 mL程度で行うこと．なお，輸血中は患者の様子を適宜観察すること(「適用上の注意」の項参照)．</td><td>(1) 輸血用器具
生物学的製剤基準・通則44に規定する輸血に適当と認められた器具であって，そのまま直ちに使用でき，かつ，1回限りの使用で使い捨てるものをいう．
(2) 輸血速度
成人の場合は，通常，最初の10～15分間は1分間に1 mL程度で行い，その後は1分間に5 mL程度で行うこと．なお，輸血中は患者の様子を適宜観察すること(「適用上の注意」の項参照)．</td></tr>
</table>

一般的名称	ルストロンボパグ Lusutrombopag	エルトロンボパグ オラミン Eltrombopag Olamine	ロミプロスチム (遺伝子組換え) Romiplostim (Genetical Recombination)	人血小板濃厚液 Platelet Concentrate, Leukocytes Reduced, NISSEKI (PC-LR)	人血小板濃厚液 Irradiated Platelet Concentrate, Leukocytes Reduced, NISSEKI (Ir-PC-LR)
	3. 本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない．特に，血小板数が本剤投与開始前の値に復帰していない患者では他の治療法を選択すること．	2) 本剤の効果は，通常 1～2 週間であらわれるので，効果の確認のためには少なくとも 2 週間は同一用量を維持すること．ただし，肝障害のある患者では，血小板数が定常状態に達するまでの期間が長くなるため，効果の確認のためには少なくとも 3 週間は同一用量を維持すること． 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	減量し，投与を再開する． 2. 本剤投与中は，血小板数が安定するまで〔少なくとも 4 週間にわたり用量調整せずに血小板数が 50,000 /μL 以上)，血小板数を毎週測定すること．血小板数が安定した場合でも 4 週に 1 回を目安に血小板数を測定すること． 3. 本剤は出血のリスクが高い場合に使用し，血小板数を正常化する目的で使用しないこと． 4. 最高投与量として週 1 回 10 μg/kg を 4 週間連続投与しても，臨床上重大な出血リスクを回避できるレベルに血小板数が増加しなかった場合は，本剤の投与を中止するなど，適切な処置を行うこと． 5. 1 バイアルあたり 0.72 mL の注射用水を加え溶解すると，濃度が 500 μg/mL となり，溶液 0.5 mL がロミプロスチムの投与量 250 μg に相当する．本剤は投与液量が少ないため，0.01 mL 目盛り注射器等を用いて投与すること (「適用上の注意」の項参照).		

一般的名称	ルストロンボパグ Lusutrombopag	エルトロンボパグ オラミン Eltrombopag Olamine	ロミプロスチム (遺伝子組換え) Romiplostim (Genetical Recombination)	人血小板濃厚液 Platelet Concentrate, Leukocytes Reduced, NISSEKI (PC-LR)	人血小板濃厚液 Irradiated Platelet Concentrate, Leukocytes Reduced, NISSEKI (Ir-PC-LR)
		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，12.5 mg/日ずつとする. (2) 本剤は食事とともに服用すると血中濃度が低下することがあるので，食事の前後 2 時間を避けて空腹時に服用すること (「薬物動態」の項参照). (3) 制酸剤，乳製品，多価陽イオン (鉄，カルシウム，アルミニウム，マグネシウム，セレン，亜鉛等) 含有製剤等とともに服用すると本剤の血中濃度が低下するので，本剤服用の前後 4 時間はこれらの摂取を避けること (「相互作用」の項参照). (4) 本剤を 1 日 50 mg, 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.			
警告	(該当なし)	(該当なし)	(該当なし)	1. 本剤の輸血 1～2 週間後に発熱，紅斑が出現し，引き続き下痢，肝機能障害，顆粒球減少症等を伴う移植片対宿主病 (GVHD：graft versus host disease) による	次の点について留意して輸血療法を行うこと. (1) 輸血について十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用すること. (2) 輸血に際しては副作用発

一般的名称	ルストロンボパグ Lusutrombopag	エルトロンボパグ オラミン Eltrombopag Olamine	ロミプロスチム (遺伝子組換え) Romiplostim (Genetical Recombination)	人血小板濃厚液 Platelet Concentrate, Leukocytes Reduced, NISSEKI (PC-LR)	人血小板濃厚液 Irradiated Platelet Concentrate, Leukocytes Reduced, NISSEKI (Ir-PC-LR)
				死亡例がまれに (0.1%未満) 報告されている．GVHD 発症の危険性が高いと判断される患者に輸血する場合は，あらかじめ本剤に15～50 Gyの放射線を照射すること． 2. 次の点について留意して輸血療法を行うこと． (1) 輸血について十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用すること． (2) 輸血に際しては副作用発現時に救急処置をとれる準備をあらかじめしておくこと (「重大な副作用及び感染症」の項参照).	現時に救急処置をとれる準備をあらかじめしておくこと (「重大な副作用及び感染症」の項参照).
禁忌	(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 重度の肝機能障害 (Child-Pugh分類C) のある患者 [血中濃度が上昇するおそれがある．また，臨床試験での使用経験はない．]	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	(該当なし)	(該当なし)
原則禁忌	(該当なし)	(該当なし)	(該当なし)	(該当なし)	(該当なし)
使用上の注意 (慎重投与)	(1) 血栓症，血栓塞栓症を有する患者又はそれらの既往歴を有する患者 [血栓症又は血栓塞栓症の発現リスクが高くなるおそれがある．また，臨床試験での使用経験はない．]	(1) 肝障害のある患者 [肝障害が悪化するおそれがある．また，血中濃度－時間曲線下面積 (AUC) が増加する可能性がある (「薬物動態」の項参照)．] (2) 腎障害のある患者 [腎障	(1) 脳梗塞，心筋梗塞，肺塞栓等の患者又はそれらの既往歴を有する患者 [血栓症又は血栓塞栓症を起こすおそれがある] (「重要な基本的注意」の項参照) (2) 腎機能障害又は肝機能障	(1) 本剤の成分に対し，ショック等の免疫学的副作用の既往歴がある患者 (2) IgA 等の血漿蛋白の欠損症のある患者 [欠損蛋白に対する抗体を保有する患者では，アナフィラキ	(1) 本剤の成分に対し，ショック等の免疫学的副作用の既往歴がある患者 (2) IgA 等の血漿蛋白の欠損症のある患者 [欠損蛋白に対する抗体を保有する患者では，アナフィラキ

一般的名称	ルストロンボパグ Lusutrombopag	エルトロンボパグ オラミン Eltrombopag Olamine	ロミプロスチム (遺伝子組換え) Romiplostim (Genetical Recombination)	人血小板濃厚液 Platelet Concentrate, Leukocytes Reduced, NISSEKI (PC-LR)	人血小板濃厚液 Irradiated Platelet Concentrate, Leukocytes Reduced, NISSEKI (Ir-PC-LR)
	(2) 門脈血流が遠肝性の患者 [血栓症又は血栓塞栓症の発現リスクが高くなるおそれがある．また，臨床試験での使用経験はない．]	害患者での有効性及び安全性は確立していないため，これらの患者では血小板数の推移に加えて安全性についても慎重に観察すること (「薬物動態」の項参照)．] (3) アンチトロンビン III 欠損，抗リン脂質抗体症候群等の血栓塞栓症の素因のある患者 [血栓塞栓症があらわれるおそれがある．]	害のある患者 [使用経験が少ない]	シーがあらわれることがある．] (3) 長期間にわたり本剤を頻回，多量に輸血する必要のある患者 [免疫学的な血小板輸血不応状態があらわれることがある．] (4) サイトメガロウイルス (CMV) 抗体陰性の胎児，低出生体重児，新生児，造血幹細胞移植患者及び免疫不全患者 [間質性肺炎，肝炎等の CMV 感染症に伴う重篤な症状があらわれることがある．]	シーがあらわれることがある．] (3) 長期間にわたり本剤を頻回，多量に輸血する必要のある患者 [免疫学的な血小板輸血不応状態があらわれることがある．] (4) サイトメガロウイルス (CMV) 抗体陰性の胎児，低出生体重児，新生児，造血幹細胞移植患者及び免疫不全患者 [間質性肺炎，肝炎等の CMV 感染症に伴う重篤な症状があらわれることがある．]
使用上の注意 (重要な基本的注意)	(1) 本剤を投与しても，観血的手技の実施に際し十分な血小板数の増加が得られない場合があるため，必要に応じて血小板輸血の準備をするなど，適切な措置を講じること．[「臨床成績」の項参照] (2) 血小板数が正常範囲以下であっても血栓症が報告されているため，観察を十分に行い，血小板数にかかわらず血栓症の発現に注意すること． (3) 観血的手技後に血栓症を発現した症例が報告されているため，本剤投与開始後は観察を十分に行うこ	(1) 本剤は，血液疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで使用すること． (2) 本剤の投与により肝機能障害があらわれることがあるので，本剤の投与開始前及び用量調節時は 2 週間毎，用量の変更がなければ 1 ヵ月毎に肝機能検査 (AST (GOT)，ALT (GPT)，ビリルビン等) を実施すること (「重大な副作用」の項参照)． (3) 血小板数が正常範囲以下であっても血栓塞栓症が認められているため，血小板数にかかわらず血栓塞栓症の発現に注意するこ	(1) 本剤は，血液疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで使用すること． (2) 本剤の投与中止により血小板減少を認めることがあるため，本剤の中止後 4 週間程度は頻回に全血算 (赤血球，白血球及び血小板) の検査を実施すること (「重大な副作用」の項参照)． (3) 特に抗凝固剤又は抗血小板剤を使用中の患者が本剤の投与を中止した場合，血小板減少症の増悪により患者の出血リスクが上昇するおそれがある (「重大な副作用」の項参照)．	(1) 輸血は補充療法であって，根治的な療法ではない． (2) 輸血は，放射線照射ガイドライン，血液製剤の使用指針 (改定版)，輸血療法の実施に関する指針 (改定版) 及び血液製剤保管管理マニュアルに基づき，適切に行うこと． (3) 輸血には同種免疫等による副作用やウイルス等に感染する危険性があり得るので，他に代替する治療法等がなく，その有効性が危険性を上回ると判断される場合にのみ実施すること．	(1) 輸血は補充療法であって，根治的な療法ではない． (2) 輸血は，放射線照射ガイドライン，血液製剤の使用指針 (改定版)，輸血療法の実施に関する指針 (改定版)及び血液製剤保管管理マニュアルに基づき，適切に行うこと． (3) 輸血には同種免疫等による副作用やウイルス等に感染する危険性があり得るので，他に代替する治療法等がなく，その有効性が危険性を上回ると判断される場合にのみ実施すること．

一般的名称	ルストロンボパグ Lusutrombopag	エルトロンボパグ オラミン Eltrombopag Olamine	ロミプロスチム (遺伝子組換え) Romiplostim (Genetical Recombination)	人血小板濃厚液 Platelet Concentrate, Leukocytes Reduced, NISSEKI (PC-LR)	人血小板濃厚液 Irradiated Platelet Concentrate, Leukocytes Reduced, NISSEKI (Ir-PC-LR)
	と. (4) 本剤の投与終了又は中止後に血小板数が本剤投与開始前の値に復帰するため，易出血性となる可能性を考慮して観察を十分に行い，必要に応じて適切な処置を行うこと．[「臨床成績」の項参照]	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ので，観察を十分に行い，血小板数が治療の目標とするレベルを超えた場合には，本剤の減量又は休薬を考慮する等注意すること． (4) 本剤の投与中止後 2 週間以内に血小板数が投与開始前の値まで低下し，出血を生じることがあるので，本剤の投与中止後 4 週間程度は頻回に血小板数を測定すること (「重大な副作用」の項参照)． (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	(4) 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ので，本剤の投与開始前には，末梢血液像 (末梢血塗抹標本)，全血算 (赤血球，白血球及び血小板) 及び網状赤血球数の検査を行い，全ての血球系の形態異常の有無を十分観察すること．また，本剤投与中は，末梢血液像 (末梢血塗抹標本)，全血算 (赤血球，白血球及び血小板) 及び網状赤血球数の検査を 4 週に 1 回を目安に実施し，全ての血球系の形態異常及び血球減少の存否を観察すること．血球系の形態異常又は血球減少を認めた場合は，本剤の投与を中止し，線維化状態の確認のため骨髄生検・特殊染色等の実施を考慮すること (「重大な副作用」の項参照)． (5) 血小板数が正常範囲を超えると，血栓症又は血栓塞栓症のリスクが増加する可能性がある．また，血小板数が正常範囲以下であっても血栓塞栓症が認	(4) 輸血を行う場合は，その必要性とともに感染症・副作用等のリスクについて，患者又はその家族等に文書にてわかりやすく説明し，同意を得ること． (5) 本剤は，ABO 血液型，Rho (D) 血液型及び赤血球不規則抗体の検査を行っている．本剤を輸血する場合は，ABO 血液型は原則として患者と同型のものを使用すること．また，患者が D (Rho) 抗原陰性の場合には D (Rho) 抗原陰性の製剤を使用することが望ましい． (6) 本剤は，B 型肝炎ウイルス (HBV)，C 型肝炎ウイルス (HCV)，ヒト免疫不全ウイルス (HIV-1 及び HIV-2) 等のウイルスについての検査には適合しているが，供血者がウインドウ期等にあることによる感染リスクを考慮し，感染が疑われる場合等には，患者の輸血前後の肝炎ウイルスマーカー検査あるいは HIV 抗体検査等を実施し，患者の経過観察を行うこと (本項の (2) 参照)． (7) 本剤の使用により，細菌	(4) 輸血を行う場合は，その必要性とともに感染症・副作用等のリスクについて，患者又はその家族等に文書にてわかりやすく説明し，同意を得ること． (5) 本剤は，ABO 血液型，Rho (D) 血液型及び赤血球不規則抗体の検査を行っている．本剤を輸血する場合は，ABO 血液型は原則として患者と同型のものを使用すること．また，患者が D (Rho) 抗原陰性の場合には D (Rho) 抗原陰性の製剤を使用することが望ましい． (6) 本剤は，B 型肝炎ウイルス (HBV)，C 型肝炎ウイルス (HCV)，ヒト免疫不全ウイルス (HIV-1 及び HIV-2) 等のウイルスについての検査には適合しているが，供血者がウインドウ期等にあることによる感染リスクを考慮し，感染が疑われる場合等には，患者の輸血前後の肝炎ウイルスマーカー検査あるいは HIV 抗体検査等を実施し，患者の経過観察を行うこと (本項の (2) 参照)． (7) 本剤の使用により，細菌

一般的名称	ルストロンボパグ Lusutrombopag	エルトロンボパグ オラミン Eltrombopag Olamine	ロミプロスチム (遺伝子組換え) Romiplostim (Genetical Recombination)	人血小板濃厚液 Platelet Concentrate, Leukocytes Reduced, NISSEKI (PC-LR)	人血小板濃厚液 Irradiated Platelet Concentrate, Leukocytes Reduced, NISSEKI (Ir-PC-LR)
		核赤血球，未熟白血球等)の発現を確認し，血球減少の有無も確認すること．これらの異常が認められた場合には，本剤の投与を中止し，骨髄生検 (染色による骨髄線維化の評価等)の実施を考慮すること (「重大な副作用」の項参照). (6) トロンボポエチン受容体作動薬には，既存の骨髄異形成症候群等の血液悪性腫瘍を進行させる可能性がある. (7) げっ歯類を用いた毒性試験において，白内障がみられた．また，臨床試験において白内障が報告されているので，白内障に対する眼科的な検査を定期的に行うことが望ましい.	められているため，血小板数にかかわらず血栓症又は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). 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など注意すること. (6) 本剤に対する反応性の低下が認められた場合，又は血小板数の維持が困難になった場合は，原因 (本剤に対する中和抗体の産生，又は骨髄線維症等の可能性) の究明に努めること. (7) 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.	等によるエンドトキシンショック，敗血症等があらわれることがあるので，観察を十分に行い，症状があらわれた場合には輸血を中止し，適切な処置を行うこと. (8) 輸血による変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) 伝播が疑われる報告がある．本剤の使用による vCJD 等の伝播のリスクを完全には排除できないので，使用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使用すること. (9) 血液バッグの可塑剤 (フタル酸ジ-2-エチルヘキシル：DEHP) が製剤中に溶出し，保存に伴い増加することが確認されているが，溶出した DEHP により直接的健康被害が発生したとの報告は現在までにない. (10) 短時間に大量輸血した場合，クエン酸による血中カルシウム濃度の低下による症状 (手指のしびれ，嘔気等)，アシドーシスがあらわれることがある．輸血開始後は適宜患者の血	等によるエンドトキシンショック，敗血症等があらわれることがあるので，観察を十分に行い，症状があらわれた場合には輸血を中止し，適切な処置を行うこと. (8) 輸血による変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) 伝播が疑われる報告がある．本剤の使用による vCJD 等の伝播のリスクを完全には排除できないので，使用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使用すること. (9) 血液バッグの可塑剤 (フタル酸ジ-2-エチルヘキシル：DEHP) が製剤中に溶出し，保存に伴い増加することが確認されているが，溶出した DEHP により直接的健康被害が発生したとの報告は現在までにない. (10) 放射線照射による有核血液細胞のがん化 (malignant transformation)，及び潜在ウイルスの活性化・発がんの誘導の可能性を否定できない. (11) 短時間に大量輸血した

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ルストロンボパグ
Lusutrombopag</th><th>エルトロンボパグ オラミン
Eltrombopag Olamine</th><th>ロミプロスチム (遺伝子組換え)
Romiplostim (Genetical Recombination)</th><th>人血小板濃厚液
Platelet Concentrate, Leukocytes Reduced, NISSEKI (PC-LR)</th><th>人血小板濃厚液
Irradiated Platelet Concentrate, Leukocytes Reduced, NISSEKI (Ir-PC-LR)</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>清 pH 及び電解質等を測定するとともに，これらの症状があらわれた場合には輸血を中止し，適切な処置を行うこと．</td><td>場合，クエン酸による血中カルシウム濃度の低下による症状 (手指のしびれ，嘔気等)，アシドーシスがあらわれることがある．輸血開始後は適宜患者の血清 pH 及び電解質等を測定するとともに，これらの症状があらわれた場合には輸血を中止し，適切な処置を行うこと．</td></tr>
<tr><td>使用上の注意
(相互作用)</td><td>(該当なし)</td><td>併用注意 (併用に注意すること)
<table><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><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></table></td><td>(該当なし)</td><td>(該当なし)</td><td>(該当なし)</td></tr>
</table>

一般的名称	ルストロンボパグ Lusutrombopag	エルトロンボパグ オラミン Eltrombopag Olamine			ロミプロスチム (遺伝子組換え) Romiplostim (Genetical Recombination)	人血小板濃厚液 Platelet Concentrate, Leukocytes Reduced, NISSEKI (PC-LR)	人血小板濃厚液 Irradiated Platelet Concentrate, Leukocytes Reduced, NISSEKI (Ir-PC-LR)
		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．			
		ロピナビル／リトナビル配合剤	本剤とロピナビル／リトナビル配合剤との併用により，本剤の AUC が減少したとの報告があるので，ロピナビル／リトナビル配合剤と併用する場合には，注意すること．	機序は不明であるが，ロピナビル／リトナビル配合剤が本剤の代謝酵素を誘導する可能性がある．			
使用上の注意 (副作用)	承認時における安全性評価対象例 157 例※中，臨床検査値の異常変動を含む副作用は 21 例 (13.4%) に認められた．主な副作用は，発熱 3 例 (1.9%)，発疹 3 例 (1.9%) であった．	国内臨床試験において，23 例中 11 例 (48%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告された．その主なものは，疲労，ALT (GPT) 増加，血小板数増加，低カリウム血症各 2 例 (9%) であった (承認時)．			○国内臨床試験成績 国内の臨床試験において，安全性評価対象 46 例中 29 例 (63.0%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた．主な副作用は，頭痛 17 例 (37.0%)，倦怠感	本剤の使用により，同種免疫による血漿蛋白，白血球，血小板，赤血球等に対する抗体が産生され，ショック，過敏症等の免疫学的副作用があらわれることがある． また，本剤は，問診等の検診	本剤の使用により，同種免疫による血漿蛋白，白血球，血小板，赤血球等に対する抗体が産生され，ショック，過敏症等の免疫学的副作用があらわれることがある (本剤はリンパ球を不活化するた

一般的名称	ルストロンボパグ Lusutrombopag	エルトロンボパグ オラミン Eltrombopag Olamine	ロミプロスチム (遺伝子組換え) Romiplostim (Genetical Recombination)	人血小板濃厚液 Platelet Concentrate, Leukocytes Reduced, NISSEKI (PC-LR)	人血小板濃厚液 Irradiated Platelet Concentrate, Leukocytes Reduced, NISSEKI (Ir-PC-LR)
	※：国内で実施された第Ⅰ相 (1 試験)，第Ⅱ相 (3 試験)，第Ⅲ相 (1 試験) の計 5 試験を合算した． なお，第Ⅱ相は 0.25～4mg/日の範囲で検討された．承認用量は 3mg/日である．	また，これら 23 例中 19 例がその後国内長期継続投与試験に移行した．移行した 19 例中 5 例 (26%) に副作用が報告された．その主なものは，白内障，胸痛各 2 例 (11%) であった．　(最終報告時) 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)．	6 例 (13.0%)，背部痛 5 例 (10.9%)，関節痛 4 例 (8.7%)，回転性めまい 3 例 (6.5%)，悪心 3 例 (6.5%)，疲労 3 例 (6.5%)，筋骨格硬直 2 例 (4.3%)，四肢痛 2 例 (4.3%) 等であった． ○海外臨床試験成績 海外の臨床試験において，安全性評価対象 607 例中 296 例 (48.8%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた．主な副作用は，頭痛 95 例 (15.7%)，疲労 48 例 (7.9%)，注射部位反応 (疼痛，血腫，刺激感，腫脹，紅斑，出血，発疹を含む) 37 例 (6.1%)，関節痛 37 例 (6.1%)，筋肉痛 27 例 (4.4%)，悪心 25 例 (4.1%)，浮腫 (末梢性浮腫，全身性浮腫，顔面浮腫を含む) 16 例 (2.6%)，そう痒症 16 例 (2.6%)，発疹 16 例 (2.6%)，四肢痛 15 例 (2.5%)，浮動性めまい 15 例 (2.5%)，錯感覚 14 例 (2.3%)，発熱 13 例 (2.1%)，筋痙縮 13 例 (2.1%)，下痢 12 例 (2.0%)，疼痛 12 例 (2.0%)，腹痛 11 例 (1.8%)，食欲不振 11 例 (1.8%)，筋骨格痛 11 例 (1.8%)，骨髄レチクリン増	により健康状態を確認した国内の献血者から採血し，梅毒トレポネーマ，B 型肝炎ウイルス (HBV)，C 型肝炎ウイルス (HCV)，ヒト免疫不全ウイルス (HIV-1 及び HIV-2)，ヒト T リンパ球向性ウイルス 1 型 (HTLV-1) 及びヒトパルボウイルス B19 についての血清学的検査，肝機能 (ALT(GPT)) 検査，HBV-DNA，HCV-RNA 及び HIV-RNA についての核酸増幅検査に適合した献血血液を原料としている．しかし，このような措置によっても，これら及びその他血液を介するウイルス，細菌，原虫等に感染することがある． なお，本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないが，輸血用血液の特殊性に鑑み，目安として自発報告と推定使用患者数から算出した頻度を記載した．以下の副作用及び感染症については，本剤もしくは他の輸血用血液の報告をもとに記載した．	めに放射線照射を行っているが，その抗原性は保持されている)． また，本剤は，問診等の検診により健康状態を確認した国内の献血者から採血し，梅毒トレポネーマ，B 型肝炎ウイルス (HBV)，C 型肝炎ウイルス (HCV)，ヒト免疫不全ウイルス (HIV-1 及び HIV-2)，ヒト T リンパ球向性ウイルス 1 型 (HTLV-1) 及びヒトパルボウイルス B19 についての血清学的検査，肝機能 (ALT(GPT)) 検査，HBV-DNA，HCV-RNA 及び HIV-RNA についての核酸増幅検査に適合した献血血液を原料としている．しかし，このような措置によっても，これら及びその他血液を介するウイルス，細菌，原虫等に感染することがある． なお，本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないが，輸血用血液の特殊性に鑑み，目安として自発報告と推定使用患者数から算出した頻度を記載した．以下の副作用及び感染症については，本剤もしくは他の輸血用血液の報告をもとに記載した．

一般的名称	ルストロンボパグ Lusutrombopag	エルトロンボパグ オラミン Eltrombopag Olamine	ロミプロスチム (遺伝子組換え) Romiplostim (Genetical Recombination)	人血小板濃厚液 Platelet Concentrate, Leukocytes Reduced, NISSEKI (PC-LR)	人血小板濃厚液 Irradiated Platelet Concentrate, Leukocytes Reduced, NISSEKI (Ir-PC-LR)
			生 11 例 (1.8%)，感冒様症状 10 例 (1.6%)，不眠症 10 例 (1.6%) 等であった.［承認時］		
	(1) 重大な副作用 血栓症 (2%未満) ：門脈血栓症，腸間膜静脈血栓症等があらわれることがあるので，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.	(1) 重大な副作用 1) 肝機能障害：AST (GOT，4%)，ALT (GPT，9%)，ビリルビン (4%) の増加等の肝機能障害があらわれることがあるので，本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行う等，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止する等適切な処置を行うこと (「重要な基本的注意」の項参照). 2) 血栓塞栓症：肺塞栓症 (頻度不明[注]) ，深部静脈血栓症 (頻度不明[注]) ，一過性脳虚血発作 (4%)，心筋梗塞 (頻度不明[注]) ，虚血性脳卒中 (頻度不明[注]) 等の血栓塞栓症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止する等適切な処置を行うこと (「重要な基本的注意」の項参照). 3) 出血：本剤の投与中止後に出血 (頻度不明[注]) を生じることがあるので，観察	(1) 重大な副作用 1) 血栓症・血栓塞栓症　肺塞栓症 (0.8%)，深部静脈血栓症 (0.8%)，心筋梗塞 (0.6%)，血栓性静脈炎 (0.5%) 等があらわれることがあるため，本剤投与後は，定期的に血小板数を測定すること. 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. 2) 骨髄レチクリン増生 (1.7%)　骨髄レチクリン増生が認められることがあり，骨髄線維化があらわれる可能性がある. 血球系の形態異常又は血球減少を認めた場合は，本剤の投与を中止すること. また，線維化状態の確認のため骨髄生検・特殊染色等の実施を考慮すること. 3) 出血 (頻度不明)　本剤の投与中止後に出血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.	(1) 重大な副作用及び感染症 1) GVHD (0.1%未満) 本剤の輸血 1～2 週間後に発熱，紅斑が出現し，引き続き下痢，肝機能障害，顆粒球減少症等を伴う GVHD による死亡例が報告されている. GVHD 発症の危険性が高いと判断される患者に輸血する場合は，あらかじめ本剤に 15～50 Gy の放射線を照射すること. 2) ショック，アナフィラキシー (0.1%未満) ショック，チアノーゼ，皮膚潮紅，血管浮腫，喘鳴等のアナフィラキシーがあらわれることがある (初期症状は全身違和感，皮膚潮紅，腹痛，頻脈等で，アナフィラキシーの多くは輸血開始後 10 分以内に発現する). これらの症状があらわれた場合には直ちに輸血を中止し，適切な処置を行うこと. 3) 感染症 (0.1%未満) B 型，C 型等の肝炎ウイル	(1) 重大な副作用及び感染症 1) ショック，アナフィラキシー (0.1%未満) ショック，チアノーゼ，皮膚潮紅，血管浮腫，喘鳴等のアナフィラキシーがあらわれることがある (初期症状は全身違和感，皮膚潮紅，腹痛，頻脈等で，アナフィラキシーの多くは輸血開始後 10 分以内に発現する). これらの症状があらわれた場合には直ちに輸血を中止し，適切な処置を行うこと. 2) 感染症 (0.1%未満) B 型，C 型等の肝炎ウイルス，HIV-1，HIV-2 に感染し，発症することがある (「重要な基本的注意」の項参照). 感染が認められた，あるいは症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと. また，HTLV-1，CMV，エプスタイン・バーウイルス (EBV)，ヒトパルボウイルス B19，マラリア原虫，E 型肝炎ウイルス (HEV)

一般的名称	ルストロンボパグ Lusutrombopag	エルトロンボパグ オラミン Eltrombopag Olamine	ロミプロスチム (遺伝子組換え) Romiplostim (Genetical Recombination)	人血小板濃厚液 Platelet Concentrate, Leukocytes Reduced, NISSEKI (PC-LR)	人血小板濃厚液 Irradiated Platelet Concentrate, Leukocytes Reduced, NISSEKI (Ir-PC-LR)
		を十分に行い，異常が認められた場合には，適切な処置を行うこと（「重要な基本的注意」の項参照). 4) 骨髄線維化：骨髄線維化(頻度不明[注]）があらわれる可能性があるので，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).		ス，HIV-1，HIV-2 に感染し，発症することがある（「重要な基本的注意」の項参照). 感染が認められた，あるいは症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと. また，HTLV-1，CMV，エプスタイン・バーウイルス(EBV)，ヒトパルボウイルス B19，マラリア原虫，E 型肝炎ウイルス (HEV) 等に感染することがあり，その他血液を介するウイルス，細菌，原虫等に感染する危険性も否定できない．観察を十分に行い，感染が確認された場合には適切な処置を行うこと. 4) 呼吸障害・輸血関連急性肺障害 (TRALI：transfusion related acute lung injury) (0.1%未満) 輸血中あるいは輸血後に喘鳴，低酸素血症，チアノーゼ，肺水腫，TRALI 等を生じることがある．特に TRALI は輸血中あるいは輸血終了後 6 時間以内に，急激な肺水腫，低酸素血症，頻脈，低血圧，チアノーゼ，呼吸困難を伴う呼吸障害で，時に死亡に至る	等に感染することがあり，その他血液を介するウイルス，細菌，原虫等に感染する危険性も否定できない．観察を十分に行い，感染が確認された場合には適切な処置を行うこと. 3) 呼吸障害・輸血関連急性肺障害 (TRALI：transfusion related acute lung injury) (0.1%未満) 輸血中あるいは輸血後に喘鳴，低酸素血症，チアノーゼ，肺水腫，TRALI 等を生じることがある．特に TRALI は輸血中あるいは輸血終了後 6 時間以内に，急激な肺水腫，低酸素血症，頻脈，低血圧，チアノーゼ，呼吸困難を伴う呼吸障害で，時に死亡に至ることがある．これらの症状があらわれた場合には直ちに輸血を中止し，酸素投与，呼吸管理等の適切な処置を行うこと. 4) 輸血後紫斑病 (PTP：post transfusion purpura) (0.1%未満) 輸血後約 1 週間経過して，急激な血小板減少，粘膜出血，血尿等があらわれることがあるので，患者の経過

一般的名称	ルストロンボパグ Lusutrombopag	エルトロンボパグ オラミン Eltrombopag Olamine	ロミプロスチム (遺伝子組換え) Romiplostim (Genetical Recombination)	人血小板濃厚液 Platelet Concentrate, Leukocytes Reduced, NISSEKI (PC-LR)	人血小板濃厚液 Irradiated Platelet Concentrate, Leukocytes Reduced, NISSEKI (Ir-PC-LR)
				ことがある．これらの症状があらわれた場合には直ちに輸血を中止し，酸素投与，呼吸管理等の適切な処置を行うこと． 5) 輸血後紫斑病 (PTP：post transfusion purpura) (0.1%未満) 輸血後約1週間経過して，急激な血小板減少，粘膜出血，血尿等があらわれることがあるので，患者の経過観察を行い，これらの症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと． 6) 心機能障害・不整脈 (0.1%未満) 心不全，心筋障害，心房細動・心室細動等の重篤な心機能障害や不整脈があらわれることがあるので，患者の状態を十分観察し，異常が認められた場合には輸血を中止するなど，適切な処置を行うこと． 7) 腎機能障害 (0.1%未満) 急性腎不全等の重篤な腎機能障害があらわれることがあるので，患者の状態を十分観察し，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと． 8) 肝機能障害 (0.1%未満)	観察を行い，これらの症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと． 5) 心機能障害・不整脈 (0.1%未満) 心不全，心筋障害，心房細動・心室細動等の重篤な心機能障害や不整脈があらわれることがあるので，患者の状態を十分観察し，異常が認められた場合には輸血を中止するなど，適切な処置を行うこと． 6) 腎機能障害 (0.1%未満) 急性腎不全等の重篤な腎機能障害があらわれることがあるので，患者の状態を十分観察し，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと． 7) 肝機能障害 (0.1%未満) AST，ALTの著しい上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので，患者の状態を十分観察し，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと．

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ルストロンボパグ
Lusutrombopag</th><th>エルトロンボパグ オラミン
Eltrombopag Olamine</th><th>ロミプロスチム (遺伝子組換え)
Romiplostim (Genetical Recombination)</th><th>人血小板濃厚液
Platelet Concentrate, Leukocytes Reduced, NISSEKI (PC-LR)</th><th>人血小板濃厚液
Irradiated Platelet Concentrate, Leukocytes Reduced, NISSEKI (Ir-PC-LR)</th></tr>
<tr>
<td></td>
<td>(2) その他の副作用
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．
<table>
<tr><th>種類＼頻度</th><th>2%未満</th></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>発疹</td></tr>
<tr><td>血液</td><td>白血球数減少，血中フィブリノゲン減少，フィブリンDダイマー増加，FDP増加</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>AST(GOT)上昇，ALT(GPT)上昇，ビリルビン上昇</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>悪心</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>頭痛</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>発熱，倦怠感，回転性めまい，疼痛，血圧上昇，血中カリウム増加，関節痛</td></tr>
</table>
</td>
<td>(2) その他の副作用
<table>
<tr><th>種類＼頻度</th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明注)</th></tr>
<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>
</table>
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．</td>
<td>(2) その他の副作用
次のような症状があらわれた場合には，減量・休薬等の適切な処置を行うこと．
<table>
<tr><th>種類＼頻度</th><th>10%以上</th><th>1～10%未満</th><th>1%未満</th></tr>
<tr><td>血液およびリンパ系障害</td><td></td><td>血小板血症，血小板減少症</td><td>貧血</td></tr>
<tr><td>精神障害</td><td></td><td>不眠症</td><td>うつ病</td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>頭痛</td><td>浮動性めまい，錯感覚(ピリピリ感等)</td><td>感覚鈍麻，嗜眠，片頭痛，味覚異常，末梢性ニューロパチー</td></tr>
<tr><td>血管障害</td><td></td><td></td><td>ほてり，潮紅，高血圧</td></tr>
<tr><td>呼吸器，胸郭および縦隔障害</td><td></td><td></td><td>呼吸困難，咳嗽，鼻出血</td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td></td><td>悪心，下痢，腹痛</td><td>嘔吐，腹部不快感，上腹部痛，消</td></tr>
</table>
<国内外の臨床試験で認められた副作用></td>
<td>AST，ALTの著しい上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので，患者の状態を十分観察し，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと．
(2) その他の副作用
以下の症状があらわれた場合には，輸血を中止するなど，適切な処置を行うこと．
<table>
<tr><td>過敏症</td><td>蕁麻疹，発疹，発赤，そう痒感</td></tr>
<tr><td>血液</td><td>白血球数の変動</td></tr>
<tr><td>肝・胆道系</td><td>黄疸，血中ビリルビンの上昇</td></tr>
<tr><td>腎臓</td><td>血尿，ヘモグロビン尿，BUN・クレアチニンの上昇</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>悪心，嘔吐</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>痙攣</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td>血圧の上昇又は低下，頻脈又は徐脈</td></tr>
<tr><td>電解質異常</td><td>アシドーシス※，血中カリウム濃度の上昇，クエン酸による血中カルシウム濃度の低下による症状※(手指のしびれ，嘔気等)</td></tr>
<tr><td>全身状態</td><td>発熱，悪寒，戦慄，頭痛・胸痛その他痛み，チアノーゼ，倦怠感</td></tr>
</table>
※：短時間に大量に輸血した場合にあらわれることがある</td>
<td>(2) その他の副作用
以下の症状があらわれた場合には，輸血を中止するなど，適切な処置を行うこと．
<table>
<tr><td>過敏症</td><td>蕁麻疹，発疹，発赤，そう痒感</td></tr>
<tr><td>血液</td><td>白血球数の変動</td></tr>
<tr><td>肝・胆道系</td><td>黄疸，血中ビリルビンの上昇</td></tr>
<tr><td>腎臓</td><td>血尿，ヘモグロビン尿，BUN・クレアチニンの上昇</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>悪心，嘔吐</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>痙攣</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td>血圧の上昇又は低下，頻脈又は徐脈</td></tr>
<tr><td>電解質異常</td><td>アシドーシス※，血中カリウム濃度の上昇，クエン酸による血中カルシウム濃度の低下による症状※(手指のしびれ，嘔気等)</td></tr>
<tr><td>全身状態</td><td>発熱，悪寒，戦慄，頭痛・胸痛その他痛み，チアノーゼ，倦怠感</td></tr>
</table>
※：短時間に大量に輸血した場合にあらわれることがある</td>
</tr>
</table>

一般的名称	ルストロンボパグ Lusutrombopag	エルトロンボパグ オラミン Eltrombopag Olamine	ロミプロスチム (遺伝子組換え) Romiplostim (Genetical Recombination)	人血小板濃厚液 Platelet Concentrate, Leukocytes Reduced, NISSEKI (PC-LR)	人血小板濃厚液 Irradiated Platelet Concentrate, Leukocytes Reduced, NISSEKI (Ir-PC-LR)
			化不良, 便秘 皮膚および皮下組織障害 / 発疹, そう痒症 / 脱毛症, 斑状出血, 点状出血, そう痒性皮疹, 多汗症 筋骨格系および結合組織障害 / 四肢痛, 関節痛, 筋肉痛, 筋痙縮, 背部痛, 筋骨格痛 / 骨痛, 筋力低下, 筋骨格系胸痛, 筋骨格硬直 全身障害および投与局所様態 / 疲労, 注射部位反応(疼痛, 血腫, 刺激感, 腫脹, 紅斑, 出血, 発疹を含む), 浮腫(末梢性浮腫, 全身性浮腫, 顔面浮腫を含む), 発熱, 疼痛, 倦怠感, 感冒様症状, 無力症, 悪寒 / 胸痛 その他 / 食欲不振, 挫傷, 回転性めまい / 鼻咽頭炎, 動悸, インフルエンザ, 血小板数増加, 体重減少, 膣出血	(0.1%未満).	(0.1%未満).
使用上の注意 (高齢者への投	一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意す	高齢者では一般に生理機能が低下しているので, 患者の	高齢者では一般に生理機能(肝機能, 腎機能, 心機能等)	一般に高齢者では生理機能が低下しているので, 患者の	一般に高齢者では生理機能が低下しているので, 患者の

一般的名称	ルストロンボパグ Lusutrombopag	エルトロンボパグ オラミン Eltrombopag Olamine	ロミプロスチム (遺伝子組換え) Romiplostim (Genetical Recombination)	人血小板濃厚液 Platelet Concentrate, Leukocytes Reduced, NISSEKI (PC-LR)	人血小板濃厚液 Irradiated Platelet Concentrate, Leukocytes Reduced, NISSEKI (Ir-PC-LR)
与)	ること.	状態を観察しながら注意して投与すること.	が低下していることが多く，また，合併症を併発又は他の薬剤を使用している可能性が高いことから，患者の状態を観察しながら，慎重に投与を行うこと.	状態を観察しながら慎重に輸血すること.	状態を観察しながら慎重に輸血すること.
使用上の注意 (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. [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない. 妊娠ラットに，80mg/kg/日 (AUC 比較で臨床曝露量の約 143 倍) を投与した場合に，胎児の発育抑制，40mg/kg/日 (約 131 倍) を投与した場合に，胎児の頚部短小過剰肋骨 (変異) の発現増加，母動物の妊娠期間の延長，出生児の生存性低下及び発育抑制，次世代の受胎能，黄体数及び着床数の低下傾向，並びに着床前死亡率の増加傾向，4mg/kg/日以上 (約 13 倍) を投与した場合に，胎児の胸腰部短小過剰肋骨 (変異) の発現増加が報告されている. また，ラットで胎児への移行が報告されている.]	(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.]	(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 [動物実験 (ラット) で胎児における血小板数増加及び新生児死亡率の増加並びに動物実験 (マウス) で胎児における着床後胚損失率の増加及び母動物における体重増加抑制が報告されている] . (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 [授乳中の投与に関する安全性は確立していない] .	妊婦へのヒトパルボウイルス B19, CMV 等の感染によって，胎児への障害がまれに (0.1%未満) 報告されているので，妊婦への輸血はその有効性が危険性を上回ると判断される場合にのみ実施すること.	妊婦へのヒトパルボウイルス B19, CMV 等の感染によって，胎児への障害がまれに (0.1%未満) 報告されているので，妊婦への輸血はその有効性が危険性を上回ると判断される場合にのみ実施すること.

一般的名称	ルストロンボパグ Lusutrombopag	エルトロンボパグ オラミン Eltrombopag Olamine	ロミプロスチム (遺伝子組換え) Romiplostim (Genetical Recombination)	人血小板濃厚液 Platelet Concentrate, Leukocytes Reduced, NISSEKI (PC-LR)	人血小板濃厚液 Irradiated Platelet Concentrate, Leukocytes Reduced, NISSEKI (Ir-PC-LR)
	(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．[ラットで乳汁中に移行することが報告されている．]				
使用上の注意 (小児等への投与)	低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない．[使用経験がない．]	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).	低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児 (18歳未満) に対する安全性又は有効性は確立していない [国内における使用経験がない].	腎機能，心機能等の未発達な低出生体重児，新生児への輸血は患者の状態を観察しながら慎重に行うこと.	腎機能，心機能等の未発達な低出生体重児，新生児への輸血は患者の状態を観察しながら慎重に行うこと.
使用上の注意 (臨床検査結果に及ぼす影響)	(該当なし)	(該当なし)	(該当なし)	(該当なし)	(該当なし)
使用上の注意 (過量投与)	徴候，症状：血小板数が過剰に増加し，血栓症，血栓塞栓症を起こすおそれがある。 処置：血小板数の検査を頻回に行い，患者の状態を十分に観察すること。本剤は血漿蛋白結合率が高いため，血液透析は有効でないと考えられる。	徴候・症状：本剤 5,000 mg 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.	本剤は，過量投与により，血小板数が過剰に増加し，血栓症又は血栓塞栓症の合併症を生じるおそれがある．過量投与の場合は本剤の投与を中止し，血小板数をモニターすること．血小板数が回復した後は，「用法・用量に関連する使用上の注意」に従い，本剤の治療を再開すること.	本剤の過量輸血により容量負荷となり，心不全，チアノーゼ，呼吸困難，肺水腫等があらわれることがある (輸血関連循環過負荷，TACO：transfusion associated circulatory overload)．これらの症状があらわれた場合には直ちに輸血を中止し，適切な処置を行うこと.	本剤の過量輸血により容量負荷となり，心不全，チアノーゼ，呼吸困難，肺水腫等があらわれることがある (輸血関連循環過負荷，TACO：transfusion associated circulatory overload)．これらの症状があらわれた場合には直ちに輸血を中止し，適切な処置を行うこと.
使用上の注意	薬剤交付時：PTP 包装の薬剤	(1) 薬剤交付時：PTP 包装の	(1) 投与経路	(1) 外観異常	(1) 外観異常

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ルストロンボパグ
Lusutrombopag</th><th>エルトロンボパグ オラミン
Eltrombopag Olamine</th><th>ロミプロスチム (遺伝子組換え)
Romiplostim (Genetical Recombination)</th><th>人血小板濃厚液
Platelet Concentrate, Leukocytes Reduced, NISSEKI (PC-LR)</th><th>人血小板濃厚液
Irradiated Platelet Concentrate, Leukocytes Reduced, NISSEKI (Ir-PC-LR)</th></tr>
<tr><td>(適用上の注意)</td><td>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．)</td><td>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．</td><td>本剤は皮下投与でのみ使用すること．
(2) 調製方法
1) 本剤は，1 回使い切りのバイアルであり，注射用水 0.72 mL により溶解し，0.01 mL 目盛り注射器等を用いて投与する．注射用水以外のもので溶解しないこと．本剤の含有量は以下のとおりとなるが，1 バイアルあたり投与できる最大液量は 0.5 mL である．
本剤の含有量<table><tr><th>1 バイアル中の含量</th><th>注射用水 0.72 mL で溶解した溶液 0.5 mL 中に含まれる量</th><th>最終濃度</th></tr><tr><td>375 μg</td><td>250 μg / 0.5 mL</td><td>500 μg/mL</td></tr></table>2) バイアルは静かに混和し，過度又は急激な撹拌は避けること．振とうしないこと．通常，本剤は 2 分以内に溶解する．溶解後溶液は無色澄明である．変色の有無，及びバイアル内に微粒子が含まれていないか溶解後溶液を目視検査すること．微粒子，又は変色が認められた溶液は使用しないこと．
3) 溶解後溶液は，室温</td><td>外観上異常を認めた場合は使用しないこと．
(2) 他の薬剤との混注
本剤と他の薬剤との混注は避けること．
(3) 用時開封等
細菌汚染を避けるため，本剤は使用するまで輸血口を開封しないこと．また，小児等への輸血で全量を使用しなかった場合，本剤の残りを再度保存して使用しないこと．
(4) 輸血用器具の目詰まり
輸血中は輸血用器具の目詰まりに注意すること．
(5) 輸血中の患者の観察
輸血中は患者の様子を適宜観察すること．少なくとも輸血開始後約 5 分間は患者の観察を十分に行い，約 15 分経過した時点で再度観察すること．</td><td>外観上異常を認めた場合は使用しないこと．
(2) 他の薬剤との混注
本剤と他の薬剤との混注は避けること．
(3) 用時開封等
細菌汚染を避けるため，本剤は使用するまで輸血口を開封しないこと．また，小児等への輸血で全量を使用しなかった場合，本剤の残りを再度保存して使用しないこと．
(4) 輸血用器具の目詰まり
輸血中は輸血用器具の目詰まりに注意すること．
(5) 輸血中の患者の観察
輸血中は患者の様子を適宜観察すること．少なくとも輸血開始後約 5 分間は患者の観察を十分に行い，約 15 分経過した時点で再度観察すること．</td></tr>
</table>

一般的名称	ルストロンボパグ Lusutrombopag	エルトロンボパグ オラミン Eltrombopag Olamine	ロミプロスチム (遺伝子組換え) Romiplostim (Genetical Recombination)	人血小板濃厚液 Platelet Concentrate, Leukocytes Reduced, NISSEKI (PC-LR)	人血小板濃厚液 Irradiated Platelet Concentrate, Leukocytes Reduced, NISSEKI (Ir-PC-LR)
			(25℃) 又は冷蔵保存 (2～8℃) し，24 時間以内に投与を開始すること．溶解後溶液は遮光下で保存すること． 4) 使用後の残液は，保存せずに廃棄すること．1 バイアルから 2 回以上の薬液採取は行わないこと． (3) 投与時 1) 本剤の投与に際して必要量 (mL) を計算するために，まず個々の患者の 1 回投与量 (μg) を【用法・用量】に従い算出する．例えば，体重 55 kg の患者が初回投与量 1 μg/kg で投与を開始する場合，必要な患者の 1 回投与量は 55 μg である．これを溶解後溶液の最終濃度 (500 μg/mL) で割ると，患者に投与すべき必要量 (mL) が算出される．この場合は，必要量は 55 (μg) /500 (μg/mL)=0.11 mL となる． 2) 1 回当たり 0.5 mL を超える場合には，複数のバイアルから必要量 (mL) を確保すること． 3) 投与液量が少ないため，0.01 mL 目盛り注射器等を用いて投与すること．		

一般的名称	ルストロンボパグ Lusutrombopag	エルトロンボパグ オラミン Eltrombopag Olamine	ロミプロスチム (遺伝子組換え) Romiplostim (Genetical Recombination)	人血小板濃厚液 Platelet Concentrate, Leukocytes Reduced, NISSEKI (PC-LR)	人血小板濃厚液 Irradiated Platelet Concentrate, Leukocytes Reduced, NISSEKI (Ir-PC-LR)
使用上の注意 (その他の注意)	(1) 海外臨床試験において，慢性特発性血小板減少性紫斑病 (承認外) に対し長期使用した際に，骨髄レチクリン線維症が認められたとの報告がある． (2) トロンボポエチン受容体作動薬は，既存の骨髄異形成症候群等の血液悪性腫瘍を進行させる可能性がある． (3) 本剤はヒト及びチンパンジー以外のトロンボポエチン受容体に対し親和性を持たず，ヒト及びチンパンジー以外の動物に対して薬理活性を示さない．このため毒性試験において，薬理活性に付随する影響は評価されていない．	(1) 実験動物及びヒトの *in vivo* 光安全性試験ではそれぞれ皮膚光毒性及び光感作性を示さなかったが，*in vitro* 光遺伝毒性試験では，細胞毒性を示す濃度 (≧ 15 μg/mL) で 700 mJ/cm^2 の UV 照射により染色体異常誘発能が認められた． (2) 本剤はヒト及びチンパンジー以外のトロンボポエチン受容体に対し親和性をもたず，ヒト及びチンパンジー以外の動物に対して薬理活性を示さない．このため毒性試験において，薬理活性に付随する影響は評価されていない．	慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした海外臨床試験において，造血器腫瘍の発現が認められた． 骨髄異形成症候群患者 (承認外) では，疾患の進行に伴い急性骨髄性白血病へ移行することが知られている．骨髄異形成症候群患者を対象とした海外臨床試験 (海外未承認) において，一過性の芽球の増加と，急性骨髄性白血病への移行が認められたとの報告がある．	(該当なし)	(該当なし)
添付文書の作成年月	—	2013 年 10 月改訂 (第 3 版)	2014 年 9 月改訂 (第 2 版)	2014 年 4 月改訂 (第 15 版)	2014 年 4 月改訂 (第 15 版)

最新の添付文書を参照すること

●●年●月作成（第１版）

貯　　法：気密容器・室温保存
使用期限：外箱等に表示

日本標準商品分類番号
873399

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	

経口血小板産生促進剤/トロンボポエチン受容体作動薬
処方箋医薬品[注1)]

ムルプレタ®錠3mg

ルストロンボパグ錠

シオノギ製薬　Mulpleta®

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
(2) 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者［血中濃度が上昇するおそれがある。また，臨床試験での使用経験はない。］

【組成・性状】

1. 組成

販売名	ムルプレタ錠 3mg
成分・含量（1 錠中）	ルストロンボパグ 3mg
添加物	D-マンニトール，結晶セルロース，酸化マグネシウム，ラウリル硫酸ナトリウム，ヒドロキシプロピルセルロース，カルメロースカルシウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，クエン酸トリエチル，酸化チタン，三二酸化鉄，タルク

2. 性状

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

【効能・効果】

待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 血小板数等の臨床検査値及び臨床症状，観血的手技の種類からみて出血リスクが高いと考えられる場合に使用すること。［臨床試験では血小板数 5 万/μL 未満の患者を対象とした。（「臨床成績」の項参照）］
2. 開腹，開胸，開心，開頭又は臓器切除を伴う観血的手技の場合は，本剤の投与を避けること。［有効性及び安全性は確立していない。］

【用法・用量】

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

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 本剤投与中は血小板数に留意し，少なくとも，本剤の投与開始から 5 日後を目安に 1 回は血小板数を測定し，それ以降も測定した血小板数を考慮し，必要に応じて血小板数を測定すること。血小板数が 5 万/μL 以上となり，かつ本剤投与開始前から 2 万/μL 以上増加した場合は，本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
2. 本剤の投与は，観血的手技の施行予定日の 8～13 日前を目安に開始すること。
3. 本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない。特に，血小板数が本剤投与開始前の値に復帰していない患者では他の治療法を選択すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 血栓症，血栓塞栓症を有する患者又はそれらの既往歴を有する患者［血栓症又は血栓塞栓症の発現リスクが高くなるおそれがある。また，臨床試験での使用経験はない。］
(2) 門脈血流が遠肝性の患者［血栓症又は血栓塞栓症の発現リスクが高くなるおそれがある。また，臨床試験での使用経験はない。］

2. 重要な基本的注意

(1) 本剤を投与しても，観血的手技の実施に際し十分な血小板数の増加が得られない場合があるため，必要に応じて血小板輸血の準備をするなど，適切な措置を講じること。［「臨床成績」の項参照］
(2) 血小板数が正常範囲以下であっても血栓症が報告されているため，観察を十分に行い，血小板数にかかわらず血栓症の発現に注意すること。
(3) 観血的手技後に血栓症を発現した症例が報告されているため，本剤投与開始後は観察を十分に行うこと。
(4) 本剤の投与終了又は中止後に血小板数が本剤投与開始前の値に復帰するため，易出血性となる可能性を考慮して観察を十分に行い，必要に応じて適切な処置を行うこと。［「臨床成績」の項参照］

3. 副作用

承認時における安全性評価対象例 157 例※中，臨床検査値の異常変動を含む副作用は 21 例（13.4%）に認められた。主な副作用は，発熱 3 例（1.9%），発疹 3 例（1.9%）であった。

※：国内で実施された第Ⅰ相（1 試験），第Ⅱ相（3 試験），第Ⅲ相（1 試験）の計 5 試験を合算した。
なお，第Ⅱ相は 0.25～4mg/日の範囲で検討された。承認用量は 3mg/日である。

(1) **重大な副作用**

血栓症（2%未満）：門脈血栓症，腸間膜静脈血栓症等があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(2) **その他の副作用**

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。

種類＼頻度	2%未満
皮膚	発疹
血液	白血球数減少，血中フィブリノゲン減少，フィブリンDダイマー増加，FDP 増加

注 1）注意－医師等の処方箋により使用すること

種類＼頻度	2%未満
肝臓	AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，ビリルビン上昇
消化器	悪心
精神神経系	頭痛
その他	発熱，倦怠感，回転性めまい，疼痛，血圧上昇，血中カリウム増加，関節痛

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意すること。

5. 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。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠ラットに，80mg/kg/日（AUC比較で臨床曝露量の約143倍）を投与した場合に，胎児の発育抑制，40mg/kg/日（約131倍）を投与した場合に，胎児の頚部短小過剰肋骨（変異）の発現増加，母動物の妊娠期間の延長，出生児の生存性低下及び発育抑制，次世代の受胎能，黄体数及び着床数の低下傾向，並びに着床前死亡率の増加傾向，4mg/kg/日以上（約13倍）を投与した場合に，胎児の胸腰部短小過剰肋骨（変異）の発現増加が報告されている。また，ラットで胎児への移行が報告されている。］

(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。［ラットで乳汁中に移行することが報告されている。］

6. 小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］

7. 過量投与

徴候，症状：血小板数が過剰に増加し，血栓症，血栓塞栓症を起こすおそれがある。

処置：血小板数の検査を頻回に行い，患者の状態を十分に観察すること。本剤は血漿蛋白結合率が高いため，血液透析は有効でないと考えられる。

8. 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。）

9. その他の注意

(1) 海外臨床試験において，慢性特発性血小板減少性紫斑病（承認外）に対し長期使用した際に，骨髄レチクリン線維症が認められたとの報告がある。

(2) トロンボポエチン受容体作動薬は，既存の骨髄異形成症候群等の血液悪性腫瘍を進行させる可能性がある。

(3) 本剤はヒト及びチンパンジー以外のトロンボポエチン受容体に対し親和性を持たず，ヒト及びチンパンジー以外の動物に対して薬理活性を示さない。このため毒性試験において，薬理活性に付随する影響は評価されていない。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 健康成人

1) 空腹時単回投与

健康成人男性各6例に，1，2，4mg（すべて承認外用量）を空腹時単回経口投与したときの薬物動態パラメータを表1に示す。

Cmax，AUCはいずれも投与量に比例して増大し，終末相消失半減期（$T_{1/2,z}$），みかけの全身クリアランス（CL/F）は投与量に依存しなかった[1]。

表1　薬物動態パラメータ

投与量(mg)	n	Cmax※1 (ng/mL)	Tmax※2 (hr)	$AUC_{0\text{-}inf}$※1 (ng·hr/mL)	$T_{1/2,z}$※1 (hr)	CL/F※1 (L/hr)
1	6	44.9 (29.1)	4.0 (3.5-4.0)	1340 (21.5)	23.2 (17.8)	0.748 (21.4)
2	6	89.7 (15.8)	3.8 (3.5-4.0)	2210 (16.0)	20.4 (7.9)	0.905 (15.9)
4	6	213 (5.7)	3.8 (3.5-4.0)	5290 (8.1)	20.5 (9.0)	0.757 (8.1)

※1：幾何平均値（%変動係数）
※2：中央値（最小値-最大値）

2) 反復投与

健康成人男性各6例に，0.25，0.5，2mg（すべて承認外用量）を1日1回朝食後14日間反復経口投与（承認外用法）したときの薬物動態パラメータを表2に，初回投与直前～初回投与後168時間（8日目投与直前）までの血漿中濃度推移を図1に示す。

血漿中濃度は本剤の投与開始5日目以降に初回投与時の約2倍で定常状態に達した[2]。

表2　薬物動態パラメータ

投与量(mg)	n	投与日	Cmax※1 (ng/mL)	Tmax※2 (hr)	$AUC_{0\text{-}\tau}$※1 (ng·hr/mL)	$T_{1/2,z}$※1 (hr)
0.25	6	1	8.48(6.8)	8.0(5.0-10.0)	135(8.1)	-
		7	19.7(5.3)	8.0(4.0-10.0)	333(11.9)	-
		14	18.0(11.7)	6.5(4.0-10.0)	317(13.0)	27.8(6.5)
0.5	5	1	19.2(9.6)	8.0(5.0-10.0)	327(7.1)	-
		7	34.9(13.6)	8.0(5.0-10.0)	657(12.8)	-
		14	38.9(13.7)	6.0(4.0- 6.0)	703(10.4)	32.0(10.2)
2	6※3	1	78.3(16.7)	4.0(4.0-10.0)	1280(12.3)	-
		7	159(16.6)	4.0(4.0-10.0)	2670(12.6)	-
		14	156(5.7)	4.0(4.0- 4.0)	2630(8.1)	30.1(11.7)

※1：幾何平均値（%変動係数）
※2：中央値（最小値-最大値）
※3：14日目のみ5例

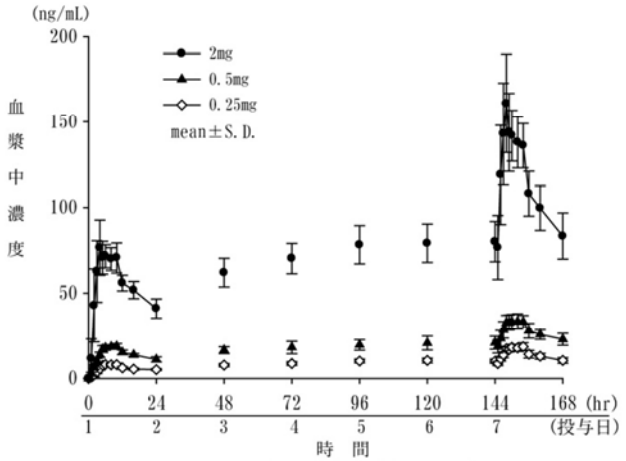


図1　反復投与時の血漿中濃度推移（健康成人）

(2) 慢性肝疾患による血小板減少患者

1) 消失半減期

慢性肝疾患による血小板減少患者16例に3mgを1日1回7日間反復経口投与したときの，投与5日目以降の$T_{1/2,z}$の幾何平均値（%変動係数）は，38.3時間（18.7%）であった[3]。

2) その他の薬物動態パラメータ

慢性肝疾患による血小板減少患者7例に3mgを1日1回7日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータを表3に，投与5日目の投与直前と投与後2，4，6，8，24時間の血漿中濃度推移を図2に示す[4]。

表3　薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	n	Cmax※1 (ng/mL)	Tmax※2 (hr)	AUC_{0-t}※1 (ng·hr/mL)
3	7	250 (32.0)	6.0 (2.0-8.0)	4799 (32.9)

※1：幾何平均値（%変動係数）
※2：中央値（最小値-最大値）

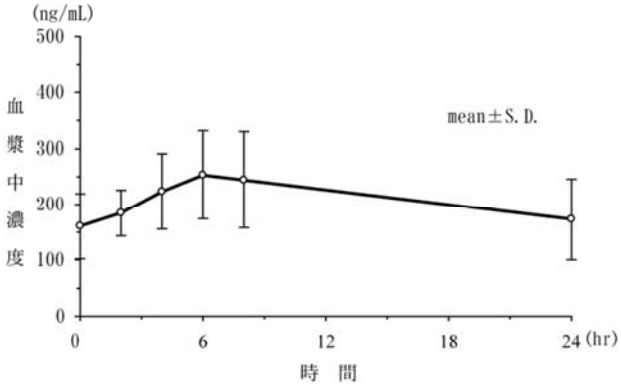


図2　反復投与5日目の血漿中濃度推移
（慢性肝疾患による血小板減少患者）

2.　食事の影響

日本人健康成人男性15例に4mg（承認外用量）を空腹時又は食後（高脂肪食）に単回経口投与したとき，Cmax及びAUCに食事の影響はみられなかった[5]。

3.　高齢者

母集団薬物動態解析で高齢患者（65～84歳）60例と非高齢患者（49～64歳）41例を比較した結果，年齢は本剤の薬物動態に影響を及ぼさなかった[6]。

4.　肝機能障害者

健康成人，軽度（Child-Pugh分類A）及び中等度（Child-Pugh分類B）肝機能障害者各8例に0.75mg（承認外用量）を単回経口投与したとき，軽度肝機能障害者のCmax及びAUC，中等度肝機能障害者のCmaxは健康成人と同程度であり，中等度肝機能障害者のAUCは健康成人より約20%高かった[7]。（外国人によるデータ）

表4　肝機能障害者と健康成人との薬物動態の比較

投与群		n	Cmax※1 (ng/mL)	AUC_{0-inf}※1 (ng·hr/mL)	健康成人に対する比※2 Cmax (ng/mL)	健康成人に対する比※2 AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)
健康成人		8	14.9 (30.9)	328.4 (20.6)	—	—
肝機能障害者	軽度	8	15.4 (29.8)	344.1 (25.6)	1.03 (0.80, 1.33)	1.05 (0.85, 1.30)
	中等度	8	14.9 (29.8)	395.6 (28.7)	1.00 (0.77, 1.29)	1.20 (0.97, 1.49)

※1：幾何平均値（%変動係数）
※2：幾何最小二乗平均の比（90%信頼区間）

5.　代謝

(1)　健康成人7例に^{14}C-標識ルストロンボパグ2mg(承認外用量)を単回経口投与したときの血漿中代謝物を検索した結果，血漿中放射能の大部分は未変化体であり，代謝物として，β酸化カルボン酸，β酸化カルボン酸タウリン抱合体，脱ヘキシル体及びグルクロン酸抱合体が微量検出された。一方，糞中において，未変化体の割合は低く，β酸化関連代謝物が投与された放射能の約35%検出された[8]。(外国人によるデータ)
これらの結果から，ルストロンボパグの主要な代謝経路はω-ヘキシル側鎖におけるω酸化及びそれに続くβ酸化であると推定された。

(2)　*In vitro*試験の結果，ルストロンボパグのω酸化（β酸化の初発反応）に関与する主な代謝酵素はCYP4A11を含むCYP4系酵素であることが示され，CYP3A4も一部関与する可能性が示唆された[9]。

6.　排泄

健康成人7例に^{14}C-標識ルストロンボパグ2mg(承認外用量)を単回経口投与したとき，投与された放射能のうち約84%が投与後336時間までに回収され，約83%が糞中に，約1%が尿中に排泄された[8]。（外国人によるデータ）

7.　薬物相互作用

(1)　*In vitro*試験において，ルストロンボパグはP-糖蛋白及びBCRP（breast cancer resistance protein）の基質であることが示された[10]。

(2)　健康成人15例に1日目ミダゾラム5mgを単独投与，2日目ルストロンボパグ1.5mg（承認外用量）を単独投与し，3～8日目にルストロンボパグ0.75mg（承認外用量）を投与，8日目にミダゾラム5mg単回投与を併用したとき，ルストロンボパグの反復投与はミダゾラムの薬物動態に影響を与えず，CYP3A活性に対する阻害及び誘導作用を示さなかった[11]。（外国人によるデータ）

8.　その他

ヒト血漿蛋白結合率は99.9%以上であった[12]。

【臨床成績】

待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者（試験登録時の血小板数が5万/μL未満）に，本剤3mgを1日1回7日間反復経口投与したときの有効性について，プラセボを対照に二重盲検下で比較した。観血的手技は，投与開始から9～14日目の間に実施し，観血的手技の実施直前の血小板数が5万/μL未満の場合には血小板輸血を実施した。

全体集団における投与開始前の血小板数の平均値（最小-最大）は，4.04万/μL（2.3-5.5）であり，実施された観血的手技は，経皮的肝癌焼灼術，内視鏡的静脈瘤結紮術，内視鏡的硬化療法，肝動脈化学塞栓療法，アルゴンプラズマ凝固療法，肝生検及び経皮的エタノール注入療法であった。

主要評価項目である観血的手技前の血小板輸血回避率（初回の観血的手技実施前に血小板輸血をしなかった患者の解析対象集団に占める割合）は，本剤投与群79.2%（48例中38例），プラセボ投与群12.5%(48例中6例※)であった。副次評価項目である本剤投与群の血小板輸血回避患者における血小板数5万/μL以上の維持日数の中央値（最小-最大）は，投与開始から22.1日間（5.7-33.5）であった。

同じく副次評価項目である，本剤投与群の血小板輸血回避患者38例及びプラセボ投与群の血小板輸血実施患者41例※の血小板数の推移を図3に示す。なお，プラセボ投与群での1回あたりの血小板輸血量の平均値は12.2単位であった[13]。

※：プラセボ投与群のうち1例は観血的手技前の血小板輸血実施可否を判断する前に試験を中止し血小板輸血をしなかったが，輸血回避率の集計では回避されなかった症例として扱った。

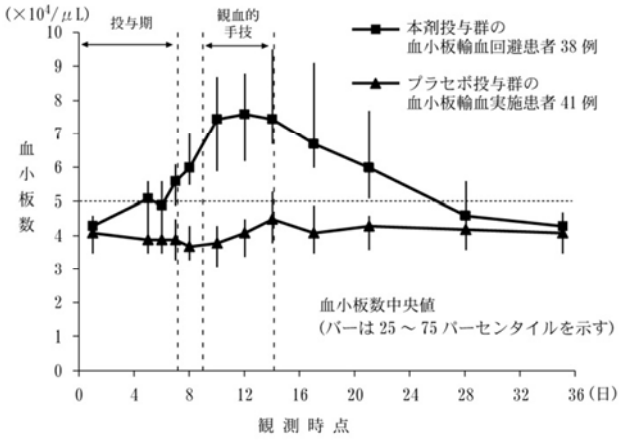


図3　血小板数の推移

【薬効薬理】

1. 作用機序

ルストロンボパグはヒトトロンボポエチン受容体に選択的に作用し，トロンボポエチンの一部のシグナル伝達経路を活性化することによりヒト骨髄前駆細胞から巨核球系への細胞の増殖ならびに分化誘導を促進し，血小板数を増加させる[14]。

2. 血小板造血作用

(1) ヒト骨髄由来CD34陽性細胞に対して巨核球コロニー形成能を示した[15]。

(2) マウストロンボポエチン受容体の一部をヒト型に改変した遺伝子改変マウスにルストロンボパグを反復経口投与することにより，用量依存的に血小板数が増加した。投与4週以降，血小板数は一定の値で推移し，病理組織学的検査で骨髄及び脾臓で巨核球数の産生亢進像が認められた[16]。

3. 血小板機能に及ぼす影響

慢性肝疾患による血小板減少患者8例に3mgを1日1回7日間反復経口投与したとき，アデノシン二リン酸又はコラーゲン誘発の血小板凝集能やアデノシン二リン酸誘発による血小板放出能（P-セレクチンの発現）に対して影響は認められなかった[17]。

【有効成分に関する理化学的知見】

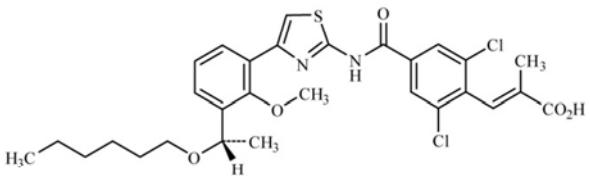
一般的名称：ルストロンボパグ（JAN）
Lusutrombopag

化学名：(2*E*)-3-{2,6-Dichloro-4-[(4-{3-[(1*S*)-1-(hexyloxy)ethyl]-2-methoxyphenyl}-1,3-thiazol-2-yl)carbamoyl]phenyl}-2-methylprop-2-enoic acid

分子式：$C_{29}H_{32}Cl_2N_2O_5S$

分子量：591.55

化学構造式：



性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく，メタノール又はエタノール(99.5)に溶けにくく，アセトニトリルに極めて溶けにくく，水にほとんど溶けない。

融点：185.8℃

分配係数：有機層に分配され，水層への分配は認められなかった。

【包装】

ムルプレタ錠3mg：PTP7錠（7錠×1）

【主要文献】

〔文献請求番号〕

1) 社内資料（健康成人における単回投与試験）〔xxxxxxxxx〕
2) 社内資料（健康成人における反復投与試験）〔xxxxxxxxx〕
3) 社内資料（慢性肝疾患による血小板減少患者を対象とした後期第2相試験）〔xxxxxxxxx〕
4) 社内資料（慢性肝疾患による血小板減少患者を対象とした前期第2相試験）〔xxxxxxxxx〕
5) 社内資料（食事の影響検討試験）〔xxxxxxxxx〕
6) 社内資料（母集団薬物動態解析）〔xxxxxxxxx〕
7) 社内資料（肝機能障害者での薬物動態試験）〔xxxxxxxxx〕
8) 社内資料（健康成人におけるマスバランス試験）〔xxxxxxxxx〕
9) 社内資料（責任代謝酵素同定試験）〔xxxxxxxxx〕
10) 社内資料（ヒトトランスポーター基質評価試験）〔xxxxxxxxx〕
11) 社内資料（健康成人でのミダゾラムとの薬物相互作用試験）〔xxxxxxxxx〕
12) 社内資料（ヒト蛋白結合率）〔xxxxxxxxx〕
13) 社内資料（慢性肝疾患による血小板減少患者における第3相試験）〔xxxxxxxxx〕
14) 社内資料（各種サイトカイン依存性細胞に対する増殖作用並びにシグナル伝達経路解析）〔xxxxxxxxx〕
15) 社内資料（ヒト造血細胞に対する作用）〔xxxxxxxxx〕
16) 社内資料（遺伝子改変マウスを用いた血小板造血作用の検討）〔xxxxxxxxx〕
17) 社内資料（慢性肝疾患による血小板減少患者を対象とした血小板機能試験）〔xxxxxxxxx〕

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター
〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号
電話 0120-956-734
FAX 06-6202-1541
http://www.shionogi.co.jp/med/

製造販売元
塩野義製薬株式会社
〒 541-0045　　大阪市中央区道修町3丁目1番8号

MUL 1

®登録商標

ムルプレタ錠 3mg

第 1 部

(8) 添付文書 (案) の設定根拠

塩野義製薬株式会社

目次

1.8 添付文書 (案) の設定根拠 3
1.8.1 効能・効果及びその設定根拠 3
1.8.1.1 効能・効果 3
1.8.1.2 設定根拠 3
1.8.1.2.1 効能・効果 3
1.8.2 用法・用量及びその設定根拠 5
1.8.2.1 用法・用量 5
1.8.2.2 設定根拠 5
1.8.2.2.1 用法 5
1.8.2.2.2 用量 5
1.8.3 使用上の注意 (案) 及びその設定根拠 7

1.8 添付文書 (案) の設定根拠

1.8.1 効能・効果及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果

待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善

1.8.1.2 設定根拠

1.8.1.2.1 効能・効果

ルストロンボパグ (以下，本剤) は，経口投与可能な低分子のトロンボポエチン (TPO) 受容体作動薬である．TPO 受容体作動薬は，造血幹細胞・巨核球系前駆細胞から巨核球への増殖・分化刺激によって血小板の増加促進効果を発揮するため，血小板数の増加が実際に認められるには，投与開始から数日を必要とする．このような血小板増加に至る生物学的プロセスを考慮すると，TPO 受容体作動薬は，血小板減少を伴った患者が緊急的に止血を要する状況での治療的投与には適さないが，出血防止を目的とする予防的投与には適していると考えられる [2.5.1.4 項参照].

進行した慢性肝疾患患者では，様々な要因により血小板産生と血小板寿命のバランスが崩れ，末梢血中の血小板数の減少がみられるようになる [2.5.1.1 項参照]．そのような血小板減少を合併している慢性肝疾患の患者では，観血的手技の度に出血予防のための血小板輸血が繰り返される可能性があり，患者は感染症，移植片対宿主病，ショック，アナフィラキシー，呼吸障害・輸血関連急性肺障害，輸血後紫斑病等の副作用や，輸血過誤等のヒューマンエラーといった血小板輸血リスクに毎回晒されることになる．予め日程を決めて行われる待機的な侵襲術であれば，周術期の出血防止を目的とした予防的投与に TPO 受容体作動薬は適しており，血小板輸血の代替療法として有用であると考えられる．したがって，TPO 受容体作動薬を血小板製剤の代替医薬品として，観血的手技前の慢性肝疾患による血小板減少患者を対象に開発することは，患者を血小板輸血リスクから守るという臨床的意義がある [2.5.1.3 項及び 2.5.1.4 項参照].

「血液製剤の使用指針」によると，観血的手技前の予防的な血小板輸血の実施を判断する血小板数の目安は「5 万/μL 未満」とされていることから，スクリーニング時の血小板数が 5 万/μL 未満の慢性肝疾患患者を対象として臨床試験を実施し，2 つのプラセボ対照比較試験 [用量設定試験 (M0626) 及び検証試験 (M0631)] で本剤の最大 7 日間投与後の観血的手技前の血小板輸血回避率を評価した．この 2 試験では，観血的手技直前の血小板数が 5 万/μL 未満の場合には必ず血小板輸血を実施するという判断基準を設定した．したがって，術前に血小板数が 5 万/μL 以上となった患者は，術前の血小板輸血を実施せずに観血的手技が実施された (観血的手技は投与開始 9～14 日目に実施). 観血的手技は，用量設定試験 (M0626) では経皮的肝癌焼灼術 (経皮的ラジオ波焼灼術又は経皮的マイクロ波凝固術) のみを対象としたが，検証試験 (M0631) では，慢性肝疾患患者で施行される頻度が高い他の術式を用いる場合でも本剤を使用できるようにし，観血的侵襲術全般 (M0631 試験では，観血的手技を「観血的侵襲術」と称した) を対象として実施した [2.5.4.2 項参照].

このような設定で評価された術前の血小板輸血回避率は，用量設定試験 (M0626) では 2 mg

群 80.0% (12/15 例)，3 mg 群 81.3% (13/16 例)，4 mg 群 93.3% (14/15 例)，プラセボ群 20.0% (3/15 例)，検証試験 (M0631) では，3 mg 群 79.2% (38/48 例)，プラセボ群 12.5% (6/48 例) であり，いずれの用量群もプラセボ群と比べて有意に高かった (M0626 試験では 2 mg 群 P=0.0006, 3 mg 群 P=0.0014，4 mg 群 P=0.0002，M0631 試験では P<0.0001) [2.5.4.5.2 項参照].

これらの結果から，本剤 3 mg/日投与により約 80%の慢性肝疾患患者で術前の血小板数が 5 万/μL 以上に産生され, 侵襲術前に血小板輸血回避につながったと考えられる [2.5.6.1.1 項参照].

術前の血小板輸血回避率は，性別，年齢，体重，Child-Pugh 分類 (A 又は B)，脾腫の有無 (脾臓のサイズ別含む)，及び侵襲術の種類の影響を受けなかったことが用量設定試験 (M0626) 及び検証試験 (M0631) 併合の 3 mg 群で確認された. 投与開始時の血小板数が 3.5 万/μL 未満の患者では，血小板数 3.5 万/μL 以上の患者群と比較して術前の血小板輸血回避率がやや低かったものの，血小板数 3.5 万/μL 未満の患者群の術前の血小板輸血回避率は 40.0% (4/10 例) であり，プラセボ群の術前の血小板輸血回避率 (M0626 試験で 20.0%，M0631 試験で 12.5%) よりも高かったことから，3.5 万/μL 未満の患者であっても，有効性は認められると判断した [2.5.4.7 項参照].

以上のことから，効能・効果を「待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善」と設定した.

1.8.2 用法・用量及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量

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

1.8.2.2 設定根拠

1.8.2.2.1 用法

健康成人男性を対象とした国内反復投与試験 (M0613) で 1 日 1 回 14 日間経口反復投与時の薬物動態を評価した結果，投与開始 5 日目以降の最高血漿中濃度 (C_{max}) 及び血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) の蓄積比が 1 日目の 2 倍で定常状態となった．定常状態到達以降に血漿中曝露量が更に蓄積する傾向は認められなかったこと，及び血小板増加作用 (投与開始 13～18 日目に最高値) が認められたことから，本剤の用法は 1 日 1 回反復経口投与が適切と考えられる．これまでに実施した慢性肝疾患による血小板減少患者を対象としたすべての試験でも，1 日 1 回経口投与で有効性及び安全性を評価した [2.5.6.3.1 項参照].

投与期間に関しては，待機的な観血的手技を実施する場合，一般的には手術室の手配等で手術実施可能な曜日が週に 1～2 日程度に固定されていることが多いため，施術の決定から実際の術日までの期間は早くても 1 週間程度と想定されること，及び投与期間を固定するほうが対象となる観血的手技の実施スケジュールの調整が容易になると考えられたことから，臨床試験は投与期間を 7 日間に固定して実施した [2.5.4.2.2 項参照]．臨床試験では，血小板数の過剰増加による血栓形成等のリスクを回避するため，投与開始 5 日目以降は本剤投与前に当日の血小板数を確認し，「血小板数が投与開始前と比較して 2 万/μL 以上増加し，かつ 5 万/μL 以上となった場合」は本剤の投与を中止することとした．この中止基準に合致した患者の投与期間の内訳は，慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験の本剤 3 mg/日投与患者 79 例のうち，4 日間が 4 例 (5.1%)，5 日間が 4 例 (5.1%)，6 日間が 5 例 (6.3%) であり，ほとんどの患者 [66 例 (83.5%)] の投与期間が 7 日間であったため，投与期間を 7 日間と設定した [2.5.6.3.1 項参照].

国内剤形比較及び食事の影響検討試験 (M061A) にて，市販予定製剤と同じ成分組成比である含量違いの製剤 (4 mg 錠) を用いて検討した結果，本剤の薬物動態に対する食事 (高脂肪食) の影響はなかった．また，海外高脂肪食及びカルシウムの影響検討試験 (M0618) では高脂肪高カロリー食摂取時及びカルシウム摂取時の影響を検討したが，いずれの影響もほとんど受けないことが確認された [2.5.2.4 項参照]．したがって，本剤 3 mg 投与時の食事に関する制限を設けないこととした [2.5.6.3.1 項参照].

1.8.2.2.2 用量

健康成人を対象とした国内単回投与試験 (M0611) 及び国内反復投与試験 (M0613)，慢性肝疾患による血小板減少患者を対象とした用量探索試験 (M0623)，高用量探索試験 (M0625) 及び用量設定試験 (M0626) の結果から，本剤の AUC は用量比例性を示し，本剤投与による血小板増加作用は血漿中曝露量に伴って増加することが確認された．また，用量探索試験 (M0623)，高用量探索試験 (M0625) 及び用量設定試験 (M0626) の結果から，慢性肝疾患による血小板減少

患者での本剤投与による血小板増加作用は 1.5～4 mg/日の範囲で用量に伴って増加することが確認された [2.5.3.4 項参照].

用量設定試験 (M0626) で評価した 2, 3, 4 mg の 7 日間 1 日 1 回反復投与後の主要評価項目 (術前の血小板輸血回避率) は，本剤の用量増加に伴ってやや高くなる傾向が認められたものの，各用量群間で有意な差はなく，いずれの用量群もプラセボと比べて有意に高かった．血小板数増加が維持される期間は 2～4 mg/日で用量増加に伴って長くなる傾向が認められた．血小板輸血せずに血小板数が 5 万/μL 以上かつ投与開始前より 2 万/μL 以上に増加した患者の割合が 50%を超えた観測時点も，用量増加に伴ってより早い時点から認められ，より長く維持される傾向が認められた [2.5.4.8 項参照]. これらの有効性の結果から，2, 3, 4 mg/日のいずれの用量でも，術前の血小板輸血を回避させるのに必要な有効性を有していると考えられるものの，効果がより早く発揮され，かつより長く維持されるには，高い用量のほうが望ましいと考えられた [2.5.6.3.2 項参照].

慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験で門脈系の血栓症のリスクが認められたが，用量設定試験 (M0626) では血栓症の発現リスクが用量増加に伴って高くなる傾向はみられなかった．しかし，最大血小板数及びベースラインからの最大増加数は 2～4 mg/日で本剤の用量増加に伴って高くなる傾向が認められた [最大血小板数 (中央値) は，2 mg 群 7.30 万/μL，3 mg 群 8.40 万/μL，4 mg 群 10.50 万/μL，プラセボ群 6.40 万/μL．ベースラインからの最大増加数 (中央値) は，2 mg 群 2.85 万/μL，3 mg 群 4.00 万/μL，4 mg 群 6.20 万/μL，プラセボ群 1.50 万/μL] [2.5.4.6.2.2 項参照]．血小板数が 5 万/μL 未満に減少し，肝硬変にまで進展しているような慢性肝疾患患者は，門脈血栓が形成されやすい状態にあり，類薬で過去に実施された臨床試験の結果から，20 万/μL を超えるような血小板数の過剰な増加は血栓を誘発する一因と考えられている [2.5.5.12.2 項参照]. 本剤の臨床試験では血小板数が 20 万/μL を超えた患者はみられなかったが，用量設定試験 (M0626) の 3 mg 群で 19.5 万/μL を示した患者が 1 例みられた．この患者のスクリーニング時と投与開始直前の血小板数 (スクリーニング時 4.5 万/μL，投与開始直前 6.5 万/μL) から，この患者は血小板数の変動が大きく，かつ投与開始前の血小板数は本適応症で対象とすべき目安 (5 万/μL 未満) よりも高かったと考えられた [2.5.4.6.2.2 項参照]．このような個体内変動が大きい患者や投与開始前の血小板数がやや高い患者にも投与される可能性を考慮すると，4 mg/日よりも 3 mg/日が望ましいと考えられた [2.5.6.3.2 項参照].

本剤 3 mg/日の術前の血小板輸血回避率 (主要評価項目) は，用量設定試験 (M0626) では 81.3% (プラセボ群 20.0%)，検証試験 (M0631) では 79.2% (プラセボ群 12.5%) であり，いずれの試験でもプラセボ群と比べて有意に高かった (M0626 試験では P=0.0014，M0631 試験では P<0.0001) [2.5.4.5.2 項参照]．また，本剤 3 mg/日投与後の血小板数の最大値が 20 万/μL を超えることはなかったことから，血小板数の過剰増加による血栓形成等のリスクも高くないと判断した. 本剤 3 mg/日投与時の安全性プロファイルが良好であることも確認された [2.5.5.23 項参照].

以上の考察に基づくと，慢性肝疾患における観血的手技前の血小板産生促進に用いる本剤の最適な用量は 3 mg/日と考えられる.

1.8.3 使用上の注意 (案) 及びその設定根拠

本剤の使用上の注意 (案) は「医療用医薬品添付文書の記載要領について」 (薬発第 606 号, 薬安第 59 号, 平成 9 年 4 月 25 日付) 及び「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」(薬発第 607 号, 平成 9 年 4 月 25 日付) に準拠し, 本剤の非臨床及び臨床試験成績に基づき, 他の TPO 受容体作動薬の国内における使用上の注意の記載等を参考に設定した.

使用上の注意 (案) の記載内容	設定根拠
【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】 (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) のある患者 [血中濃度が上昇するおそれがある. また, 臨床試験での使用経験はない.]	(1) 医薬品の一般的な注意として記載した. (2) 外国人の軽度 (Child-Pugh 分類 A) 及び中等度 (Child-Pugh 分類 B) 肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験, 日本人健康成人及び慢性肝疾患患者のデータを用いた母集団薬物動態解析の結果から, 本剤の薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響の程度は小さいことが示されたため, 中等度までの肝機能障害患者に対しては用量調節の必要性は低いと判断した. しかし, 重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) のある患者では, 本剤の血中濃度が上昇するおそれがあること, また, 臨床試験における投与経験はないことから設定した. [2.7.2.3.2.4 項参照]
<効能又は効果に関連する使用上の注意> 1. 血小板数等の臨床検査値及び臨床症状, 観血的手技の種類からみて出血リスクが高いと考えられる場合に使用すること. [臨床試験では血小板数 5 万/μL 未満の患者を対象とした. (「臨床成績」の項参照)] 2. 開腹, 開胸, 開心, 開頭又は臓器切除を伴う観血的手技の場合は, 本剤の投与を避けること. [有効性及び安全性は確立していない.]	1. 臨床試験では, スクリーニング時の血小板数を 5 万/μL 未満と設定して実施したが, 血液製剤の使用指針に, 血小板数の減少のみで一律に輸血を実施すべきではないとある. そのため, 血小板数等の臨床検査値や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が望ましいと判断し設定した. また, 観血的手技の内容によって血小板輸血を必要とする血小板数の目安も異なることから

使用上の注意 (案) の記載内容	設定根拠
	[2.5.1.2 項参照], 観血的手技の種類からも本剤の必要性を判断すべき旨も合わせて注意喚起することとした. 2. 臨床試験では, 開腹, 開胸, 開心, 開頭, 及び臓器の切除を伴う手術を除外しており [2.5.4.2.1 項参照], 使用経験がないため記載した.
<用法及び用量に関連する使用上の注意> 1. 本剤の投与中は血小板数に留意し, 少なくとも, 本剤の投与開始から 5 日後を目安に 1 回は血小板数を測定し, それ以降も測定した血小板数を考慮し, 必要に応じて血小板数を測定すること. 血小板数が 5 万/μL 以上となり, かつ本剤投与開始前から 2 万/μL 以上増加した場合は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと. 2. 本剤の投与は, 観血的手技の施行予定日の 8～13 日前を目安に開始すること. 3. 本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない. 特に, 血小板数が本剤投与開始前の値に復帰していない患者では他の治療法を選択すること.	1. 血小板数の過剰増加による血栓形成等のリスクを回避させるため, 国内臨床試験で定めた投与中止基準を参考に設定した [2.5.4.2.2 項参照]. この投与中止基準に従って本剤を投与すれば, 血小板の過剰な増加なく, 投与前に定めた観血的手技のスケジュールに影響を及ぼさずに血小板数産生促進が確認されたため [2.5.4.7 項及び 2.5.5.13.1 項参照], この投与中止基準を本剤の投与中止の目安に設定した. 2. 本剤による血小板数増加の確認は, 投与開始から数日を必要とする. そのため, 観血的手技の施行予定日を起算とした本剤の投与開始時期を明記する必要があると考え, 用量設定試験 (M0626) 及び検証試験 (M0631) で実施されたスケジュールに基づき設定した. 3. 本剤再投与時の有効性及び安全性は検討されていないため設定した.
【使用上の注意】 **1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)** (1) 血栓症, 血栓塞栓症を有する患者又はそれらの既往歴を有する患者 [血栓症又は血栓塞栓症の発現リスクが高くなるおそれがある. また, 臨床試験での使用経験はない.] (2) 門脈血流が遠肝性の患者 [血栓症又は血栓塞栓症の	(1) 血栓症, 血栓塞栓症は TPO 受容体作動薬に共通の副作用と考えられる. 一般にこれらの合併又は既往のある患者では, 血栓症, 血栓塞栓症を起こすリスクが高いと考えられるため設定

使用上の注意 (案) の記載内容	設定根拠
発現リスクが高くなるおそれがある．また，臨床試験での使用経験はない．]	した． (2) 一般に，門脈血流が遠肝性の患者では，血栓症又は血栓塞栓症の発現リスクが高いと考えられていること，また，臨床試験では門脈血流が遠肝性の患者は除外しており，使用経験がないため設定した．
2. 重要な基本的注意 (1) 本剤を投与しても，観血的手技の実施に際し十分な血小板数の増加が得られない場合があるため，必要に応じて血小板輸血の準備をするなど，適切な措置を講じること．[「臨床成績」の項参照] (2) 血小板数が正常範囲以下であっても血栓症が報告されているため，観察を十分に行い，血小板数にかかわらず血栓症の発現に注意すること． (3) 観血的手技後に血栓症を発現した症例が報告されているため，本剤投与開始後は観察を十分に行うこと． (4) 本剤の投与終了又は中止後に血小板数が本剤投与開始前の値に復帰するため，易出血性となる可能性を考慮して観察を十分に行い，必要に応じて適切な処置を行うこと．[「臨床成績」の項参照]	重大な副作用に設定した「血栓症」の発現を防止するために必要な注意喚起を設定した． (1) 国内第3相試験の本剤3 mg群の血小板輸血回避率は79.2% (38/48例) であり，本剤群でも血小板輸血が必要になった患者が認められたため設定した． (2) 国内臨床試験で認められた血栓に関連する副作用の発現直前の血小板数は7.7～9.1万/μLであり，過剰な血小板数の増加は認められなかったため設定した [2.7.4.2.1.5.3 項参照]． (3) 国内臨床試験で認められた血栓に関連する副作用は，すべて観血的手技後に発現しており，観血的手技後も含め血栓症発現に注意が必要であるため設定した [2.7.4.2.1.1.4 項参照]． (4) 本剤投与終了又は中止後には，血小板数が投与開始前の状態に戻るため設定した．
3. 副作用 承認時における安全性評価対象例 157 例※中，臨床検査値の異常変動を含む副作用は 21 例 (13.4%) に認められた．主な副作用は，発熱 3 例 (1.9%)，発疹 3 例 (1.9%) であった． ※:国内で実施された第I相 (1試験), 第II相 (3試験),	国内臨床試験で認められた副作用の概要について記載した [表 2.7.4.7-6]．

<table>
<tr><th>使用上の注意 (案) の記載内容</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>第 III 相 (1 試験) の計 5 試験を合算した.
なお，第 II 相は 0.25～4mg/日の範囲で検討された.
承認用量は 3mg/日である.
(1) 重大な副作用
血栓症 (2%未満) ：門脈血栓症，腸間膜静脈血栓症等があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと.

(2) その他の副作用
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.
<table>
<tr><th>種類＼頻度</th><th>2%未満</th></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>発疹</td></tr>
<tr><td>血液</td><td>白血球数減少，血中フィブリノゲン減少，フィブリンDダイマー増加，FDP 増加</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>AST (GOT) 上昇，ALT (GPT)上昇，ビリルビン上昇</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>悪心</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>頭痛</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>発熱，倦怠感，回転性めまい，疼痛，血圧上昇，血中カリウム増加，関節痛</td></tr>
</table>
</td><td>(1) TPO 受容体作動薬に共通の副作用と考えられる．また，国内臨床試験において，血栓に関連する副作用として「門脈血栓症」2 例 (3 mg 群及び 4 mg 群各 1 例),「腸間膜静脈血栓症」1 例 (4 mg 群) が発現したため設定した [2.7.4.2.1.5.3 項参照].
(2) 国内臨床試験で認められた副作用を記載した.</td></tr>
<tr><td>4. 高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意すること.</td><td>日本人健康成人及び慢性肝疾患患者のデータを用いた母集団薬物動態解析の結果，本剤の薬物動態に及ぼす年齢の影響は小さいことが示されたことから，年齢による用量調節は必要ないと判断した [2.7.2.3.2.1 項参照]．また，65 歳未満の患者と 65 歳以上の患者とで発現頻度が大きく異なる有害事象及び副作用はなかった [2.7.4.5.1.2 項参照].
しかし，高齢者では一般に予測できない事象が発現するおそれがあるため設定した.</td></tr>
<tr><td>5. 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</td><td>(1) 生殖発生毒性試験では，催奇形性は認められなかったが，高用量で母動</td></tr>
</table>

使用上の注意 (案) の記載内容	設定根拠
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．妊娠ラットに，80mg/kg/日 (AUC 比較で臨床曝露量の約 143 倍) を投与した場合に，胎児の発育抑制，40mg/kg/日 (約 131 倍) を投与した場合に，胎児の頚部短小過剰肋骨 (変異) の発現増加，母動物の妊娠期間の延長，出生児の生存性低下及び発育抑制，次世代の受胎能，黄体数及び着床数の低下傾向，並びに着床前死亡率の増加傾向，4mg/kg/日以上 (約 13 倍) を投与した場合に，胎児の胸腰部短小過剰肋骨 (変異) の発現増加が報告されている．また，ラットで胎児への移行が報告されている．] (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．[ラットで乳汁中に移行することが報告されている．]	物 (ラット) の妊娠期間の延長及び分娩異常，胚・胎児の子宮内発育抑制，次世代の発育抑制が認められた [2.6.6.6 項参照]．また，ラットで本剤が胎盤を通過し胎児に移行することが確認されたため設定した [2.6.4.4.2 項参照]. (2) ラットで本剤が乳汁中に移行することが確認されたことから設定した [2.6.4.6.7 項参照].
6. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない．[使用経験がない．]	低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する使用経験がないため記載した.
7. 過量投与 **徴候，症状**：血小板数が過剰に増加し，血栓症，血栓塞栓症を起こすおそれがある。 **処置**：血小板数の検査を頻回に行い，患者の状態を十分に観察すること。本剤は血漿蛋白結合率が高いため，血液透析は有効でないと考えられる。	国内臨床試験で最大血小板数の中央値が本剤の用量増加に伴って増加する傾向が認められた [2.7.3.3.2.3.2 項参照]. 過量投与により血小板数の過剰な増加を引き起こし，血栓症又は血栓塞栓症の合併症を生じるおそれがあるため記載した.
8. 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 包装の薬剤に共通の注意であり，PTP シートの誤飲対策として設定した.
9. その他の注意 (1) 海外臨床試験において，慢性特発性血小板減少性紫斑病 (承認外) に対し長期使用した際に，骨髄レチクリン線維症が認められたとの報告がある. (2) トロンボポエチン受容体作動薬は，既存の骨髄異形	(1) TPO 受容体作動薬は，骨髄のレチクリン線維の形成及び線維化を進行させる可能性があることが知られている．慢性肝疾患による血小板減少患者

使用上の注意 (案) の記載内容	設定根拠
成症候群等の血液悪性腫瘍を進行させる可能性がある. (3) 本剤はヒト及びチンパンジー以外のトロンボポエチン受容体に対し親和性を持たず，ヒト及びチンパンジー以外の動物に対して薬理活性を示さない．このため毒性試験において，薬理活性に付随する影響は評価されていない.	対象試験では，骨髄に関連する有害事象は報告されなかったが，慢性特発性血小板減少性紫斑病を対象とした海外第 2 相臨床試験において，本剤を 321 日間投与した後に発現した症例があるため記載した [2.7.4.2.1.5.4 項，2.7.4.2.5 項参照]. (2) 本剤の臨床試験では，これまでに血液系の悪性腫瘍は認められていないが，TPO 受容体には既存の骨髄異形成症候群等の血液悪性腫瘍を進行させる可能性があることが知られているため記載した [2.7.4.2.1.5.5 項参照]. (3) 本剤の TPO 受容体への作用は種特異的であることから設定した [2.6.2.6.2 項参照].

ムルプレタ錠 3mg

第 1 部

(9) 一般的名称に係る文書

塩野義製薬株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

本薬の一般的名称 (JAN) については，平成 26 年 9 月 30 日の医薬品名称専門協議で以下のように審議され，平成 26 年 12 月 17 日付薬食審査発 1217 第 1 号により通知された．

一般的名称：

(日本名)　ルストロンボパグ

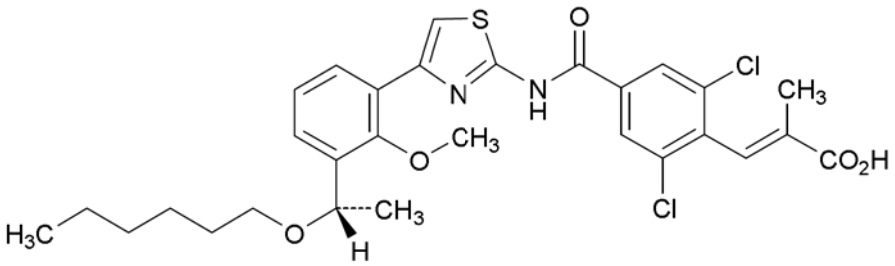
(英　名)　Lusutrombopag

化学名：

(日本名)　(2*E*)-3-{2,6-ジクロロ-4-[(4-{3-[(1*S*)-1-(ヘキシルオキシ)エチル]-2-メトキシフェニル}-1,3-チアゾール-2-イル)カルバモイル]フェニル}-2-メチル-2-プロペン酸

(英　名)　(2*E*)-3-{2,6-Dichloro-4-[(4-{3-[(1*S*)-1-(hexyloxy)ethyl]-2-methoxyphenyl}-1,3-thiazol-2-yl)carbamoyl]phenyl}-2-methylprop-2-enoic acid

化学構造式：



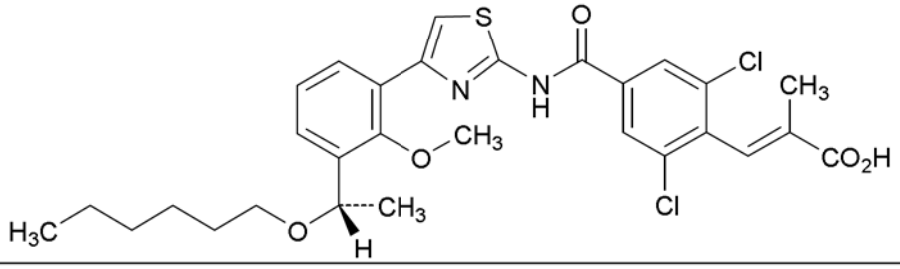
1.9.2 INN

本薬の国際一般名 (INN) については，以下の通り，WHO Drug Information Vol. 25, No. 3, 2011 (Rec.INN：List 66) に収載されている．

一般的名称：lusutrombopag

化　学　名：(2*E*)-3-{2,6-dichloro-4-[(4-{3-[(1*S*)-1-(hexyloxy)ethyl]-2-methoxyphenyl}-1,3-thiazol-2-yl)carbamoyl]phenyl}-2-methylprop-2-enoic acid

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>(2E)-3-{2,6-ジクロロ-4-[(4-{3-[(1S)-1-(ヘキシルオキシ)エチル]-2-メトキシフェニル}-1,3-チアゾール-2-イル)カルバモイル]フェニル}-2-メチル-2-プロペン酸 (別名：ルストロンボパグ) 及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常，成人にはルストロンボパグとして 3 mg を 1 日 1 回，7 日間経口投与する</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：ルストロンボパグ
製剤：ムルプレタ錠 3 mg (1 錠中ルストロンボパグ 3 mg 含有)</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>
急性毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>性</th><th>投与経路</th><th>概略の致死量</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>♂♀</td><td>経口</td><td>概略の致死量：>2000 mg/kg</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>♂♀</td><td>経口</td><td>概略の致死量：>2000 mg/kg</td></tr>
</table>
亜急性毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量 (mg/kg/日)</th><th>無毒性量 (mg/kg/日)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>1 ヵ月</td><td>経口</td><td>8，40，200，1000</td><td>8</td><td>PT・APTT の延長，副腎皮質束状帯肥大，表皮の過角化及び肥厚</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>1 ヵ月</td><td>経口</td><td>3，10，30，300</td><td>3</td><td>副腎束状帯の萎縮，胆嚢粘膜固有層の水腫</td></tr>
</table>
慢性毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量 (mg/kg/日)</th><th>無毒性量 (mg/kg/日)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>6 ヵ月</td><td>経口</td><td>2，20，100</td><td>2</td><td>PT・APTT の延長，副腎皮質球状帯細胞の萎縮，副腎皮質束状帯細胞の脂肪滴減少，腎糸球体の空胞化及び鉱質沈着</td></tr>
<tr><td rowspan="2">イヌ</td><td>3 ヵ月</td><td>経口</td><td>10，80，600</td><td>♂：10
♀：80</td><td>副腎皮質の脂肪滴減少</td></tr>
<tr><td>9 ヵ月</td><td>経口</td><td>3，10，100</td><td>♂：3
♀：10</td><td>胆嚢粘膜上皮の空胞化，副腎皮質の脂肪滴減少</td></tr>
</table>
追加評価の結果，胆嚢上皮における空胞の増加は，脂質の取り込みが亢進した可能性がある．
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>副作用</td><td>副作用発現率　13.4% (21/157 例)
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th><th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr>
<tr><td>発熱</td><td>3 例</td><td>疼痛</td><td>1 例</td></tr>
<tr><td>発疹</td><td>3 例</td><td>AST（GOT）上昇</td><td>1 例</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>2 例</td><td>ALT（GPT）上昇</td><td>1 例</td></tr>
<tr><td>倦怠感</td><td>2 例</td><td>フィブリンDダイマー増加</td><td>1 例</td></tr>
<tr><td>門脈血栓症</td><td>2 例</td><td>FDP 増加</td><td>1 例</td></tr>
<tr><td>白血球数減少</td><td>2 例</td><td>血圧上昇</td><td>1 例</td></tr>
<tr><td>血中フィブリノゲン減少</td><td>2 例</td><td>ビリルビン上昇</td><td>1 例</td></tr>
<tr><td>頭痛</td><td>2 例</td><td>血中カリウム増加</td><td>1 例</td></tr>
<tr><td>回転性めまい</td><td>1 例</td><td>関節痛</td><td>1 例　等</td></tr>
<tr><td>腸間膜静脈血栓症</td><td>1 例</td><td></td><td></td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>会社</td><td>塩野義製薬株式会社</td></tr>
</table>