ドプテレット錠®20mg
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についての責任はSwedish Orphan Biovitrum Japan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出来ません。

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

ドプテレット®錠20mg

＜アバトロンボパグマレイン酸塩＞

（持続性及び慢性免疫性血小板減少症）

第 1 部（モジュール 1）

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

Property of the SOBI group - strictly confidential

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 申請効能以外の開発状況.....4
1.5.3 予定する効能又は効果、用法及び用量.....4

表目次

表 1.5-1 本項に関する内容の第 2 部における記載場所.....3

図目次

図 1.5-1 開発の経緯図.....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

アバトロンボパグ（製品名：ドプテレット錠 20 mg、一般名：アバトロンボパグマレイン酸塩）は、経口投与可能な低分子のトロンボポエチン（TPO）受容体作動薬であり、造血前駆細胞から巨核球の増殖及び分化を促進し、血小板数を増加させる。アバトロンボパグは、TPO と競合することなく TPO 受容体に結合し、血小板産生を促進する。

アバトロンボパグは、2018 年 5 月に米国、2019 年 6 月に欧州（EU）で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に係る効能・効果で、また、2019 年 6 月に米国、2021 年 1 月に EU において既存治療で効果不十分な慢性免疫性血小板減少症に係る効能・効果で承認され、2025 年 5 月現在、米国、EU、英国、カナダ及びオーストラリアを含む 15 の国又は地域で承認されている。

本邦では 2023 年 3 月に「待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善」を効能又は効果として製造販売承認を取得している。

今般、国内第 3 相試験（AVA-ITP-307 試験）において、アバトロンボパグの慢性免疫性血小板減少症に対する有効性及び安全性が確認されたこと、また得られた成績は海外で実施された試験成績とも一貫していたことから、承認事項一部変更承認申請を行うに至った。

本剤の起原又は発見の経緯及び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に係る効能・効果の開発の経緯については、初回の製造販売承認申請資料（既提出申請資料）に記載している。

持続性及び慢性免疫性血小板減少症に係る効能・効果に関する開発の経緯については、第 2 部に記載した。表 1.5-1 に第 2 部での当該内容の記載場所を示す。なお、本申請は新効能、新用量に係るものであるが、「非臨床試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであることから、新たな試験は実施していない。
また、開発の経緯図を図 1.5-1 に示す。それ以外の開発の経緯はモジュール［2.5.1］項を参照のこと。

表 1.5-1 本項に関する内容の第 2 部における記載場所

本項で記載を省略した内容	第 2 部における記載場所	
起原又は発見の経緯及び開発の経緯	［2.5.1］	製品開発の根拠
臨床開発の経緯	［2.5.1.4］	臨床開発計画の概要
規制当局による助言	［2.5.1.7］	各国規制当局との協議状況
臨床試験の要約	［2.5］	臨床に関する概括評価
臨床試験の概略	［2.5.3］ ［2.5.4］ ［2.5.5］	臨床薬理に関する概括評価 有効性の概括評価 安全性の概括評価
特徴及び有用性	［2.5.6］	ベネフィットとリスクに関する結論

1.5.2 申請効能以外の開発状況

今回の持続性及び慢性免疫性血小板減少症に係る承認事項一部変更承認申請を行った時点において、申請効能以外での臨床開発は開始されていない。

1.5.3 予定する効能又は効果、用法及び用量

予定する効能又は効果、用法及び用量を以下に示す。（下線部：追記箇所）

申請品目	ドプテレット錠 20 mg
一般名	アバトロンボパグマレイン酸塩
効能又は効果	○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 ○持続性及び慢性免疫性血小板減少症
用法及び用量	＜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＞ 通常、成人には、アバトロンボパグとして以下の用量を 1 日 1 回、5 日間食後に経口投与する。 投与開始前の血小板数が 40,000/μL 以上 50,000/μL 未満：40 mg 投与開始前の血小板数が 40,000/μL 未満：60 mg ＜持続性及び慢性免疫性血小板減少症＞ 通常、成人には、アバトロンボパグとして初回投与量 20 mg を 1 日 1 回、食後に経口投与する。投与開始後、血小板数、症状に応じて用法・用量を適宜調節する。また、最高投与量は 40 mg を 1 日 1 回とする。

図 1.5-1 開発の経緯図

試験項目			2021	2022	2023	2024	2025
臨床試験	慢性特発性血小板減少性紫斑病患者での国内第 3 相試験（307 試験）	AVA-ITP-307		6/15			

ドプテレット®錠20mg

＜アバトロンボパグマレイン酸塩＞

（持続性及び慢性免疫性血小板減少症）

第 1 部（モジュール 1）

1.6　外国における使用状況等に関する資料

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

Property of the SOBI group - strictly confidential

目次

1.6　外国における使用状況等に関する資料.....3
1.6.1　外国における製造販売承認状況.....3
1.6.2　外国における添付文書.....11
1.6.2.1　米国の添付文書（USPI）.....11
1.6.2.2　EU の添付文書（SmPC）.....11
1.6.2.3　企業中核データシート（CCDS）.....11

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における製造販売承認状況

アバトロンボパグは、2018 年 5 月に米国、2019 年 6 月に欧州（EU）で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に係る効能・効果で、また、2019 年 6 月に米国、2021 年 1 月に EU で既存治療で効果不十分な慢性免疫性血小板減少症に係る効能・効果で承認され、2025 年 5 月現在、米国、EU、英国、カナダ及びオーストラリアを含む 15 の国又は地域で承認されている。

本邦では 2023 年 3 月に「待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善」を効能又は効果として製造販売承認を取得している。

米国及び EU での製造販売承認状況を表 1.6.1-1 に示す。

表 1.6.1-1　米国及び EU での製造販売承認の状況

<table>
<tr><th>国/地域</th><th>販売名</th><th>効能・効果</th><th>用法・用量</th></tr>
<tr><td>米国</td><td>Doptelet</td><td>待機的処置を予定している成人の慢性肝疾患患者における血小板減少症
（2018 年 5 月 21 日承認）</td><td>慢性肝疾患患者に対する推奨用量
待機的処置前の血小板数に基づいて（表 1）、待機的処置の 10～13 日前に投与を開始する。本剤の最終投与から 5～8 日後に処置を実施すること。
本剤を 1 日 1 回 5 日間連続して食後に経口投与すること。投与を忘れた場合、気が付いた時にすぐに次の投与を行うこと。投与を忘れた分を補うために一度に 2 回分を投与せず、翌日の通常の時間に次の投与を行うこと。5 日間の投与をすべて完了すること。

表 1　待機的処置を予定している慢性肝疾患患者の推奨用量及び期間
<table>
<tr><th>血小板数
（×10⁹/L）</th><th>1 日 1 回投与量</th><th>投与期間</th></tr>
<tr><td>40 未満</td><td>60 mg（3 錠）</td><td>5 日間</td></tr>
<tr><td>40 以上 50 未満</td><td>40 mg（2 錠）</td><td>5 日間</td></tr>
</table>
慢性肝疾患患者を対象とした臨床試験［臨床試験（14.1）］では、本剤は 1 日 1 回 5 日間の 1 クール投与のみ検討されている。血小板数を正常化する目的で投与しないこと。

モニタリング：本剤の投与開始前及び待機的処置日に血小板数を測定し、血小板数が十分に増加していることを確認すること。</td></tr>
</table>

<table>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>既存治療で効果不十分な成人の慢性免疫性血小板減少症患者における血小板減少症
（2019 年 6 月 26 日承認）</td>
<td>
慢性免疫性血小板減少症患者に対する推奨用量
出血リスクを低減するため、血小板数を 50×10⁹/L 以上に維持するように最低用量の本剤を使用する。血小板数の反応に基づいて用量調節する。血小板数を正常化する目的で投与しないこと。

開始用量：本剤 20 mg（1 錠）を開始用量とし、1 日 1 回食後に投与する。

モニタリング：投与開始後、血小板数を 50×10⁹/L 以上に維持するまで週 1 回血小板数を測定し、その後は月 1 回血小板数を測定する。投与中止後、少なくとも 4 週間は週 1 回血小板数を測定する。血小板数の反応に基づいて、用量調節する（表 2 及び表 3 参照）。1 日 40 mg（2 錠）を超えないこと。

表 2　慢性免疫性血小板減少症患者に対する用量調節
<table>
<tr><th>血小板数
（×10⁹/L）</th><th>用量調節又は対応</th></tr>
<tr><td>投与 2 週間以上経過後 50 未満</td><td>・ 表 3 に従い 1 用量レベル増量する。
・ この用量の効果及びその後の用量調節の必要性を評価するために 2 週間待機する。</td></tr>
<tr><td>200～400</td><td>・ 表 3 に従い 1 用量レベル減量する。
・ この用量の効果及びその後の用量調節の必要性を評価するために 2 週間待機する。</td></tr>
<tr><td>400 以上</td><td>・ 投与を中止する。
・ 血小板数の測定を週 2 回まで増やす。
・ 血小板数が 150×10⁹/L 未満となった場合、表 3 に従い 1 回量を減量し、投与を再開する。</td></tr>
<tr><td>1 日 1 回 40 mg 4 週間投与後 50 未満</td><td>・ 投与を中止する。</td></tr>
<tr><td>週 1 回 20 mg 2 週間投与後 400 超</td><td>・ 投与を中止する。</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
</table>

表 3　慢性免疫性血小板減少症患者に対する用量調節のための用量レベル

投与量	用量レベル
40 mg を 1 日 1 回投与	6
40 mg を週 3 回及び 20 mg を各週の残り 4 日に投与	5
20 mg を 1 日 1 回投与*	4
20 mg を週 3 回投与	3
20 mg を週 2 回投与又は 40 mg を週 1 回投与	2
20 mg を週 1 回投与	1

*CYP2C9 及び CYP3A4 *の両方を中等度又は強力に誘導する薬剤、又は両方を中等度又は強力に阻害する薬剤を服用している患者を除く*すべての患者に対する初回投与量。

投与を忘れた場合、気が付いた時にすぐに投与すること。投与を忘れた分を補うために一度に 2 回分を投与せず、次の投与時に現状の用量を投与すること。

*中止：*最大用量である 1 日 1 回 40 mg を 4 週間投与しても、血小板数が 50×10^9/L 以上に増加しない場合は投与を中止すること。20 mg 週 1 回の 2 週間投与で血小板数が 400×10^9/L を超えた場合は投与を中止すること。

CYP2C9 及び CYP3A4 の両方を中等度又は強力に誘導又は阻害する薬剤を併用する慢性免疫性血小板減少症患者に対する推奨用量
併用薬を投与している慢性免疫性血小板減少症患者における推奨開始用量を表 4 に示す。

表 4　併用薬に基づく慢性免疫性血小板減少症患者に対する推奨開始用量

併用薬	推奨開始用量
CYP2C9 及び CYP3A4 の両方を中等度又は強力に阻害する薬剤	20 mg（1 錠）を週 3 回
CYP2C9 及び CYP3A4 の両方を中等度又は強力に誘導する薬剤	40 mg（2 錠）1 日 1 回

<table>
<tr>
<td>EU</td>
<td>Doptelet</td>
<td>侵襲的処置を予定している成人の慢性肝疾患患者における重度の血小板減少症
（2019 年 6 月 20 日承認）</td>
<td><u>用法・用量</u>
血液疾患の治療に熟練した医師が治療を開始し、そのような医師の管理下で治療すること。1 日 1 回よりも少ない頻度で投与する場合も含め、毎回同じ時間帯（例えば朝や夕方）の食後に投与すること。
<u>慢性肝疾患</u>
4 投与開始前及び処置日に血小板数を測定し、血小板数が十分に増加することを確認すること。4.4 項及び 4.5 項で規定した患者集団においては、予想外に高い血小板数の増加が認められないことを確認すること。

1 日推奨用量は患者の血小板数に基づく（表 1）。予定している処置の 10～13 日前に投与を開始し、最終投与から 5～8 日後に処置を実施すること。

表 1　アバトロンボパグとしての 1 日推奨用量
<table>
<tr><th>血小板数</th><th>1 日 1 回投与量</th><th>投与期間</th></tr>
<tr><td>40×10^9/L 未満</td><td>60 mg（20 mg 錠 3 錠）</td><td>5 日間</td></tr>
<tr><td>40×10^9/L 以上
50×10^9/L 未満</td><td>40 mg（20 mg 錠 2 錠）</td><td>5 日間</td></tr>
</table>
投与期間
情報が限られているため、5 日間を超えて投与しないこと。

投与を忘れた場合
投与を忘れた場合、気がついた時にすぐに投与すること。投与を忘れた分を補うために一度に 2 回分を投与しないこと。次の投与は翌日の通常の時間に行うこと。</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>他の治療（コルチコステロイド、免疫グロブリンなど）に不応性の成人の一次性慢性免疫性血小板減少症
（2021 年 1 月 18 日承認）</td>
<td><u>慢性免疫性血小板減少症</u>
出血リスクを低減するため、血小板数を 50×10^9/L 以上に維持するように最低用量の本剤を使用する。血小板数を正常化する目的で使用しないこと。臨床試験では、血小板数は概ね投与開始後 1 週間以内に増加し、投与終了後 1～2 週間以内に減少した。

開始用量
本剤 20 mg（1 錠）を推奨開始用量とし、1 日 1 回食後に投与する。</td>
</tr>
</table>

モニタリング及び用量調節
投与開始後、血小板数を 50×10^9/L 以上かつ 150×10^9/L 以下に維持するまで、少なくとも週 1 回血小板数を測定すること。週 1～2 回のみ投与されている患者では、治療開始から数週間は週 2 回血小板数を測定すること。また、用量調節後も投与中は週 2 回の測定を行うこと。

投与開始後数週間は血小板数が 400×10^9/L を超える潜在的危険性があるため、血小板増加の徴候や症候がないか注意深く観察すること。血小板数が安定した後は、少なくとも月 1 回血小板数を測定する。投与中止後は少なくとも 4 週間は週 1 回血小板数を測定すること。

血小板数の反応に基づいて用量調節する（表 2 及び表 3 参照）。1 日 40 mg（2 錠）を超えないこと。

表 2　慢性免疫性血小板減少症患者に対する用量調節

血小板数 ($\times10^9$/L)	**用量調節又は対応**
投与 2 週間以上経過後 50 未満	・ 表 3 に従い 1 用量レベル増量する。 ・ この用量の効果及びその後の用量調節の必要性を評価するために 2 週間待機する。
150～250	・ 表 3 に従い 1 用量レベル減量する。 ・ この用量の効果及びその後の用量調節の必要性を評価するために 2 週間待機する。
250 超	・ 投与を中止する。 ・ 血小板数の測定を週 2 回まで増やす。 ・ 血小板数が 100×10^9/L 未満となった場合、表 3 に従い 1 回量を減量し、投与を再開する。
1 日 1 回 40 mg 4 週間投与後 50 未満	・ 投与を中止する。
週 1 回 20 mg 2 週間投与後 250 超	・ 投与を中止する。

表 3　慢性免疫性血小板減少症患者に対する用量調節の用量レベル

投与量≠	用量レベル
40 mg を 1 日 1 回投与	6
40 mg を週 3 回及び 20 mg を各週の残り 4 日に投与	5
20 mg を 1 日 1 回投与*	4
20 mg を週 3 回投与	3
20 mg を週 2 回投与又は 40 mg を週 1 回投与	2
20 mg を週 1 回投与	1

**CYP2C9 及びCYP3A4/5 の両方を中等度又は強力に誘導又は阻害する薬剤、又はCYP2C9 を単独で誘導又は阻害する薬剤を服用している患者を除くすべての患者に対する初回投与量。*

≠アバトロンボパグを 1 日 1 回よりも少ない頻度で投与する患者は、毎週一定の方法で服用すること。

用量レベル 3：週に非連続の 3 日、例：月曜日、水曜日及び金曜日
用量レベル 2：週に非連続の 2 日、例：月曜日及び金曜日
用量レベル 1：毎週同じ曜日、例：月曜日

投与を忘れた場合、気がついた時にすぐに投与すること。投与を忘れた分を補うために一度に 2 回分を投与しないこと。次の投与時に現状の用量を投与すること。

本剤は、他の ITP 治療薬と併用することができる。一次性 ITP の治療のために本剤を他の医薬品と併用する場合は、血小板数が推奨範囲外となることを避け、いずれかの医薬品の用量を減量する必要があるかどうかを判断するために、血小板数をモニタリングする必要がある。

投与中止
最大用量である 1 日 1 回 40 mg を 4 週間投与しても、血小板数が 50×10^9/L 以上に増加しない場合は投与を中止すること。20 mg 週 1 回の 2 週間投与で血小板数が 250×10^9/L を超えた場合は投与を中止すること。

CYP2C9 及びCYP3A4/5 の両方を中等度又は強力に阻害又は誘導する薬剤、又はCYP2C9 を単独で阻害又は誘導する薬剤を併用する慢性免疫性血小板減少症患者に対する推奨用量
併用薬を投与している慢性免疫性血小板減少症患者におけるアバトロンボパグの推奨開始用量を表 4 に示す。

表 4　併用薬に基づく慢性免疫性血小板減少症患者に対する推奨開始用量

併用薬	推奨開始用量
CYP2C9 及び CYP3A4 の両方を中等度又は強力に阻害する薬剤、又は CYP2C9 を単独阻害する薬剤（フルコナゾール等）	20 mg（1 錠） を週 3 回
CYP2C9 及び CYP3A4 の両方を中等度又は強力に誘導する薬剤、又は CYP2C9 を単独誘導する薬剤（リファンピシン、エンザルタミド等）	40 mg（2 錠） 1 日 1 回

1.6.2 外国における添付文書

米国の添付文書及びEUの製品概要（Summaryof Product Characteristics；SmPC）を添付する。また、企業中核データシート（Company Core Data Sheet； CCDS）を添付する。

1.6.2.1 米国の添付文書（USPI）

［1.6.2.1_米国添付文書_DOPTELET ®］参照。

1.6.2.2 EU の製品概要（SmPC）

［1.6.2.2_SmPC_Doptelet］参照。

1.6.2.3 企業中核データシート（CCDS）

［1.6.2.3_CCDS_DOPTELET］参照。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

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

DOPTELET® (avatrombopag) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2018

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

DOPTELET is a thrombopoietin receptor agonist indicated for the treatment of:

- Thrombocytopenia in adult patients with chronic liver disease who are scheduled to undergo a procedure. (1.1)
- Thrombocytopenia in adult patients with chronic immune thrombocytopenia who have had an insufficient response to a previous treatment. (1.2)

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

- Administer DOPTELET with food. (2.1, 2.2)
- Chronic Liver Disease: Dose DOPTELET based upon platelet count prior to procedure, orally for 5 days beginning 10 to 13 days before procedure. For platelet count less than 40×10^9/L, the dose is 60 mg (3 tablets) once daily; for platelet count 40 to less than 50×10^9/L the dose is 40 mg (2 tablets) once daily. (2.1)
- Chronic Immune Thrombocytopenia: Initiate DOPTELET at 20 mg (1 tablet) once daily. Adjust the dose or frequency of dosing to maintain platelet count greater than or equal to 50×10^9/L. Do not exceed 40 mg per day. (2.2)

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

Tablet: 20 mg (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

None. (4)

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

Thrombotic/Thromboembolic Complications: DOPTELET is a thrombopoietin (TPO) receptor agonist and TPO receptor agonists have been associated with thrombotic and thromboembolic complications in patients with chronic liver disease or chronic immune thrombocytopenia.
Monitor platelet counts. Monitor for signs and symptoms of thromboembolic events and institute treatment promptly. (5.1)

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

In patients with chronic liver disease, the most common adverse reactions (≥ 3%) were pyrexia, abdominal pain, nausea, headache, fatigue, and edema peripheral. (6.1)
In patients with chronic immune thrombocytopenia, the most common adverse reactions (≥ 10%) were headache, fatigue, contusion, epistaxis, upper respiratory tract infection, arthralgia, gingival bleeding, petechiae and nasopharyngitis. (6.1)
To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Sobi, Inc. at 1-866-773-5274 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

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

Moderate or Strong Dual CYP2C9 and CYP3A4 Inducers or Inhibitors: Dose adjustments are recommended for patients with chronic immune thrombocytopenia. (7.1)

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

- Pregnancy: May cause fetal harm (8.1)
- Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 07/2021

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 Treatment of Thrombocytopenia in Patients with Chronic Liver Disease
1.2 Treatment of Thrombocytopenia in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Dosage for Patients with Chronic Liver Disease
2.2 Recommended Dosage for Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia
2.3 Recommended Dosage with Concomitant Moderate or Strong Dual Inducers or Inhibitors of CYP2C9 and CYP3A4
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Thrombotic/Thromboembolic Complications
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Effect of Other Drugs on DOPTELET in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
12.5 Pharmacogenomics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Patients with Chronic Liver Disease
14.2 Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Treatment of Thrombocytopenia in Patients with Chronic Liver Disease (CLD)

DOPTELET is indicated for the treatment of thrombocytopenia in adult patients with chronic liver disease who are scheduled to undergo a procedure.

1.2 Treatment of Thrombocytopenia in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP)

DOPTELET is indicated for the treatment of thrombocytopenia in adult patients with chronic immune thrombocytopenia who have had an insufficient response to a previous treatment.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage for Patients with Chronic Liver Disease

Begin DOPTELET dosing 10 to 13 days prior to the scheduled procedure. The recommended daily dose of DOPTELET is based on the patient's platelet count prior to the scheduled procedure (see Table 1). Patients should undergo their procedure 5 to 8 days after the last dose of DOPTELET.

DOPTELET should be taken orally once daily for 5 consecutive days with food. In the case of a missed dose, patients should take the next dose of DOPTELET as soon as they remember. Patients should not take two doses at one time to make up for a missed dose, and should take the next dose at the usual time the next day; all 5 days of dosing should be completed.

Table 1: **Recommended Dose and Duration in Patients with Chronic Liver Disease Scheduled to Undergo a Procedure**

Platelet Count ($\times 10^9$/L)	Once Daily Dose	Duration
Less than 40	60 mg (3 tablets)	5 days
40 to less than 50	40 mg (2 tablets)	5 days

DOPTELET has been investigated only as a single 5-day once daily dosing regimen in clinical trials in patients with chronic liver disease *[see Clinical Studies (14.1)]*. DOPTELET should not be administered to patients with chronic liver disease in an attempt to normalize platelet counts.

***Monitoring*:** Obtain a platelet count prior to administration of DOPTELET therapy and on the day of a procedure to ensure an adequate increase in platelet count.

2.2 Recommended Dosage for Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia

Use the lowest dose of DOPTELET needed to achieve and maintain a platelet count greater than or equal to 50×10^9/L as necessary to reduce the risk for bleeding. Dose adjustments are based on platelet count response. Do not use DOPTELET to normalize platelet counts.

***Initial Dose Regimen*:** Begin DOPTELET at a starting dose of 20 mg (1 tablet) once daily with food.

***Monitoring*:** After initiating therapy with DOPTELET, assess platelet counts weekly until a stable platelet count greater than or equal to 50×10^9/L has been achieved, and then obtain platelet counts monthly thereafter. Obtain platelet counts weekly for at least 4 weeks following discontinuation of DOPTELET.

Dose adjustments (see Table 2 and Table 3) are based on the platelet count response. Do not exceed a daily dose of 40 mg (2 tablets).

Table 2: DOPTELET Dose Adjustments for Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia

Platelet Count ($\times 10^9$/L)	Dose Adjustment or Action
Less than 50 after at least 2 weeks of DOPTELET	• Increase *One Dose Level* per Table 3. • Wait 2 weeks to assess the effects of this regimen and any subsequent dose adjustments.
Between 200 and 400	• Decrease *One Dose Level* per Table 3. • Wait 2 weeks to assess the effects of this regimen and any subsequent dose adjustments.
Greater than 400	• Stop DOPTELET. • Increase platelet monitoring to twice weekly. • When platelet count is less than 150×10^9/L, decrease *One Dose Level* per Table 3 and reinitiate therapy.
Less than 50 after 4 weeks of DOPTELET 40 mg once daily	• Discontinue DOPTELET.
Greater than 400 after 2 weeks of DOPTELET 20 mg weekly	• Discontinue DOPTELET.

Table 3: DOPTELET Dose Levels for Titration in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia

Dose	Dose Level
40 mg Once Daily	6
40 mg Three Times a Week *AND* 20 mg on the Four Remaining Days of Each Week	5
20 mg Once Daily*	4
20 mg Three Times a Week	3
20 mg Twice a Week *OR* 40 mg Once Weekly	2
20 mg Once Weekly	1

*Initial dose regimen for all patients *except* those taking *Moderate or Strong Dual Inducers* or *Moderate or Strong Dual Inhibitors* of CYP2C9 and CYP3A4.

In the case of a missed dose, patients should take the missed dose of DOPTELET as soon as they remember. Patients should not take two doses at one time to make up for a missed dose, and should take the next dose per the current regimen.

Discontinuation: Discontinue DOPTELET if the platelet count does not increase to greater than or equal to 50×10^9/L after 4 weeks of dosing at the maximum dose of 40 mg once daily. Discontinue DOPTELET if the platelet count is greater than 400×10^9/L after 2 weeks of dosing at 20 mg once weekly.

2.3 Recommended Dosage with Concomitant Moderate or Strong Dual Inducers or Inhibitors of CYP2C9 and CYP3A4 in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia

The recommended starting doses of DOPTELET in patients with chronic immune thrombocytopenia receiving concomitant medications are summarized in Table 4.

Table 4: DOPTELET Recommended Starting Dose for Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia Based on Concomitant Medications

Concomitant Medications	Recommended Starting Dose
Moderate or strong dual inhibitors of CYP2C9 and CYP3A4	20 mg (1 tablet) three times a week
Moderate or strong dual inducers of CYP2C9 and CYP3A4	40 mg (2 tablets) once daily

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: 20 mg as round, biconvex, yellow, film-coated tablets debossed with “AVA” on one side and “20” on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Thrombotic/Thromboembolic Complications

DOPTELET is a thrombopoietin (TPO) receptor agonist and TPO receptor agonists have been associated with thrombotic and thromboembolic complications in patients with chronic liver disease or chronic immune thrombocytopenia. In patients with chronic liver disease, thromboembolic events (portal vein thrombosis) occurred in 0.4% (1/274) of patients receiving DOPTELET. In patients with chronic immune thrombocytopenia, thromboembolic events (arterial or venous) occurred in 7% (9/128) of patients receiving DOPTELET.

Consider the potential increased thrombotic risk when administering DOPTELET to patients with known risk factors for thromboembolism, including genetic prothrombotic conditions (e.g., Factor V Leiden, Prothrombin 20210A, Antithrombin deficiency or Protein C or S deficiency).

DOPTELET should not be administered to patients with chronic liver disease or chronic immune thrombocytopenia in an attempt to normalize platelet counts. Monitor platelet counts and follow the dosing guidelines to achieve target platelet counts *[see Dosage and Administration (2.2)]*. Monitor patients receiving DOPTELET for signs and symptoms of thromboembolic events and institute treatment promptly.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are discussed in detail in other sections of the labeling:

- Thrombotic/Thromboembolic Complications *[see Warnings and Precautions (5.1)]*

6.1 Clinical Trial Experience

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.

Patients with Chronic Liver Disease

The safety of DOPTELET was evaluated in two international, identically designed, randomized, double-blind, placebo-controlled trials, ADAPT-1 and ADAPT-2, in which 430 patients with chronic liver disease and thrombocytopenia received either DOPTELET (n=274) or placebo (n=156) daily for 5 days prior to a scheduled procedure, and had 1 post-dose safety assessment. Patients were divided into two groups based on their mean platelet count at baseline:

- Low Baseline Platelet Count Cohort (less than 40×10^9/L) who received DOPTELET 60 mg once daily for 5 days
- High Baseline Platelet Count Cohort (40 to less than 50×10^9/L) who received DOPTELET 40 mg once daily for 5 days

The majority of patients were males (65%) and median subject age was 58 years (ranging from 19-86 years of age). The racial and ethnic distribution was White (60%), Asian (33%), Black (3%) and Other (3%).

The most common adverse reactions (those occurring in ≥3% of patients) in the DOPTELET-treated groups (60 mg or 40 mg) across the pooled data from the two trials are summarized in Table 5.

Table 5: Adverse Reactions with a Frequency ≥3% in Patients with Chronic Liver Disease Treated with DOPTELET – Pooled Data ADAPT-1 and ADAPT-2

Adverse Reactions	Low Baseline Platelet Count Cohort (<40×10^9/L)		High Baseline Platelet Count Cohort (≥40 to <50×10^9/L)		Combined Baseline Platelet Count Cohorts (<50×10^9/L)	
	DOPTELET 60 mg (N=159) %	**Placebo** (N=91) %	**DOPTELET** 40 mg (N=115) %	**Placebo** (N=65) %	**Total DOPTELET** (N=274) %	**Total Placebo** (N=156) %
Pyrexia	11	9	8	9	10	9
Abdominal Pain	6	7	7	6	7	6
Nausea	6	8	7	6	7	7
Headache	4	8	7	5	6	6
Fatigue	4	4	3	2	4	3
Edema Peripheral	3	2	4	2	3	2

For the Low Baseline Platelet Count Cohort, the incidence of serious adverse reactions was 7% (11/159) in the 60 mg DOPTELET treatment group. For the High Baseline Platelet Count Cohort, the incidence of serious adverse reactions was 8% (9/115) in the 40 mg DOPTELET treatment group. The most common serious adverse reaction reported with DOPTELET was hyponatremia. Two DOPTELET-treated patients (0.7%) developed hyponatremia.

Adverse reactions resulting in discontinuation of DOPTELET were anemia, pyrexia, and myalgia; each was reported in a single (0.4%) patient in the DOPTELET (60 mg) treatment group.

Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia

The safety of DOPTELET was evaluated in four clinical trials in patients with chronic immune thrombocytopenia: two Phase 3 trials (one randomized, double-blind, placebo-controlled trial, and one randomized, double-blind, active-controlled trial) and two Phase 2 trials (one randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial, and one open-label extension trial) in 161 patients with chronic immune thrombocytopenia in both the double-blind and open-label extension phases.

The pooled safety data from these four clinical trials includes 128 patients who received 2.5 to 40 mg of DOPTELET once daily for a median duration of exposure of 29.1 weeks and had 1 post-dose safety assessment. The majority of patients were female (63%) and median subject age was 50.5 years (ranging from 18-88 years of age). The racial and ethnic distribution was White (84%), Black (6%), Asian (6%) and Other (6%).

The most common adverse reactions (those occurring in ≥10% of patients) in the DOPTELET-treated patients across the pooled safety data from the four trials are summarized in Table 6.

Table 6: Adverse Reactions with a Frequency ≥10% in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia Treated with DOPTELET – Pooled Data from Clinical Trials

Adverse Reactions	DOPTELET (N=128) %	Placebo (N=22) %
Headache	31	14
Fatigue	28	9
Contusion	26	18
Epistaxis	19	18
Upper Respiratory Tract Infection	15	5
Arthralgia	13	0
Gingival Bleeding	13	0
Petechiae	11	9
Nasopharyngitis	10	0

The incidence of serious adverse reactions was 9% (12/128) in the DOPTELET treatment group. Serious adverse reactions reported in more than 1 individual DOPTELET-treated patient included headache, occurring in 1.6% (2/128).

Adverse reactions resulting in discontinuation of DOPTELET that were reported in more than 1 patient included headache, occurring in 1.6% (2/128).

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post approval use of DOPTELET. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Immune System Disorders: Hypersensitivity reactions including pruritus, rash, choking sensation, erythema, pharyngeal edema, pruritus generalized, rash macular, swelling face, and swollen tongue.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of Other Drugs on DOPTELET in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia

Moderate or Strong Dual Inhibitors of CYP2C9 and CYP3A4

Concomitant use with a moderate or strong dual inhibitor of CYP2C9 and CYP3A4 increases avatrombopag AUC *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may increase the risk of DOPTELET toxicities. Reduce the starting dosage of DOPTELET when used concomitantly with a moderate or strong dual inhibitor of CYP2C9 and CYP3A4 (see Table 4) *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

In patients starting moderate or strong dual inhibitors of CYP2C9 and CYP3A4 while receiving DOPTELET, monitor platelet counts and adjust DOPTELET dose as necessary (see Table 3) *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Moderate or Strong Dual Inducers of CYP2C9 and CYP3A4

Concomitant use with a moderate or strong dual inducer of CYP2C9 and CYP3A4 decreases avatrombopag AUC *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may reduce DOPTELET efficacy. Increase the recommended starting dosage of DOPTELET when used concomitantly with a moderate or strong dual inducer of CYP2C9 and CYP3A4 (see Table 4) *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

In patients starting moderate or strong dual inducers of CYP2C9 and CYP3A4 while receiving DOPTELET, monitor platelet counts and adjust DOPTELET dose as necessary (see Table 3) *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Patients with Chronic Liver Disease

No dosage adjustments are required for patients with chronic liver disease.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on findings from animal reproduction studies, DOPTELET may cause fetal harm when administered to a pregnant woman (*see Data*). The available data on DOPTELET in pregnant women are insufficient to inform a drug-associated risk of adverse developmental outcomes. In animal reproduction studies, oral administration of avatrombopag resulted in adverse developmental outcomes when administered during organogenesis in rabbits and during organogenesis and the lactation period in rats. However, these findings were observed at exposures based on an AUC substantially higher than the AUC observed in patients at the maximum recommended dose of 60 mg once daily. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and of miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Data

Animal Data

In embryo-fetal development studies, avatrombopag was administered during organogenesis at doses of 100, 300, and 1000 mg/kg/day in rats and doses of 100, 300, and 600 mg/kg/day in rabbits. Minimal decreases in fetal weights were observed in rats at the maternally toxic dose of 1000 mg/kg/day with exposures 190 times the

human exposure based on AUC. Spontaneous abortions were observed at all doses tested in rabbits and were associated with decreased body weights and food consumption at 300 and 600 mg/kg/day; exposures at the lowest dose of 100 mg/kg/day were 10 times the AUC in patients at the maximum recommended dose of 60 mg once daily. There were no embryo-fetal effects in rats administered avatrombopag at doses up to 100 mg/kg/day (53 times the human exposure based on AUC) or rabbits administered avatrombopag at doses up to 600 mg/kg (35 times the human exposure based on AUC).

In pre- and postnatal development studies in rats, avatrombopag was administered during both the organogenesis and lactation periods at doses ranging from 5 to 600 mg/kg/day. Doses of 100, 300, and 600 mg/kg/day caused maternal toxicity leading to total litter losses, decreased body weight in pups, and increased pup mortality, with the majority of the pup mortality occurring from postnatal days 14 to 21. At a dose of 50 mg/kg/day that did not produce clear maternal toxicity, avatrombopag caused increased pup mortality from postnatal days 4 to 21, and mortality continued through postnatal day 25. The 50 mg/kg/day dose also decreased body weight gain in the pups, resulting in a delay in sexual maturation. There were no effects on behavioral or reproductive functions in the offspring. The 50 mg/kg/day dose resulted in maternal exposures 43 times and pup exposures approximately 3 times the AUC observed in patients at the maximum recommended dose of 60 mg once daily.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of avatrombopag in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Avatrombopag was present in the milk of lactating rats. When a drug is present in animal milk, it is likely the drug will be present in human milk. Due to the potential for serious adverse reactions in a breastfed child from DOPTELET, breastfeeding is not recommended during treatment with DOPTELET and for at least 2 weeks after the last dose (*see Clinical Considerations*).

Clinical Considerations

Minimizing Exposure

A lactating woman receiving DOPTELET for brief periods, such as prior to an invasive procedure, should interrupt breastfeeding and pump and discard breastmilk during treatment and for two weeks after the last dose of DOPTELET in order to minimize exposure to a breastfed child. Advise lactating women receiving chronic DOPTELET therapy not to breastfeed during treatment with DOPTELET and for at least 2 weeks after the last dose.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

In a 10-week juvenile toxicology study in rats, avatrombopag was administered at doses ranging from 20 to 300 mg/kg/day. There was no test article-related mortality and there were no clinical signs at doses up to 300 mg/kg/day. In the stomach, dose-dependent degeneration, regenerative hyperplasia, and atrophy of the glandular epithelium occurred at 100 and 300 mg/kg/day; exposures at 100 mg/kg/day in male rats were 14 times the AUC in patients at the highest recommended dose of 60 mg once daily. An increased incidence of background focal mineralization was also observed in the kidneys of females at 300 mg/kg/day (female rat exposure was 50 times the human exposure based on AUC at the 60 mg daily dose).

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of DOPTELET did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients.

10 OVERDOSAGE

In the event of overdose, platelet count may increase excessively and result in thrombotic or thromboembolic complications. Closely monitor the patient and platelet count. Treat thrombotic complications in accordance with standard of care.

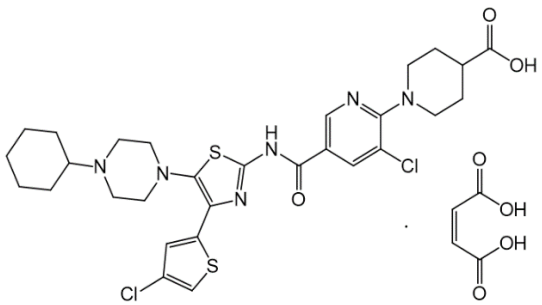
No antidote for DOPTELET overdose is known.

Hemodialysis is not expected to enhance the elimination of DOPTELET because DOPTELET is only approximately 6% renally excreted and is highly bound to plasma proteins.

11 DESCRIPTION

The active ingredient in DOPTELET is avatrombopag maleate, a thrombopoietin receptor agonist. The chemical name of avatrombopag maleate is 4-piperidinecarboxylic acid, 1-[3-chloro-5-[[[4-(4-chloro-2-thienyl)-5-(4-cyclohexyl-1-piperazinyl)-2-thiazolyl]amino]carbonyl]-2-pyridinyl]-, (2Z)-2-butenedioate (1:1). It has the molecular formula $C_{29}H_{34}Cl_2N_6O_3S_2 \cdot C_4H_4O_4$. The molecular weight is 765.73.

The structural formula is:



The aqueous solubility of avatrombopag maleate at various pH levels indicates that the drug substance is practically insoluble at pH 1 to 11.

DOPTELET is provided as an immediate-release tablet. Each DOPTELET tablet contains 20 mg avatrombopag (equivalent to 23.6 mg of avatrombopag maleate) and the following inactive ingredients: lactose monohydrate, colloidal silicon dioxide, crospovidone, magnesium stearate and microcrystalline cellulose. Coating film: polyvinyl alcohol, talc, polyethylene glycol, titanium dioxide and ferric oxide yellow.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Avatrombopag is an orally bioavailable, small molecule TPO receptor agonist that stimulates proliferation and differentiation of megakaryocytes from bone marrow progenitor cells, resulting in an increased production of platelets. Avatrombopag does not compete with TPO for binding to the TPO receptor and has an additive effect with TPO on platelet production.

12.2 Pharmacodynamics

Platelet Response

DOPTELET administered to adult patients resulted in dose- and exposure-dependent elevations in platelet counts. The onset of the platelet count increase was observed within 3 to 5 days of the start of treatment, with peak effect after 10 to 13 days. Post treatment, platelet counts decreased gradually, returning to near baseline values.

Cardiac Electrophysiology

At exposures similar to that achieved at the 40 mg and 60 mg dose, DOPTELET did not prolong the QT interval to any clinically relevant extent. Mean QTc prolongation effects >20 ms are not anticipated with the highest recommended therapeutic dosing regimen based on analysis of data from the pooled clinical trials in patients with chronic liver disease.

12.3 Pharmacokinetics

Avatrombopag demonstrated dose-proportional pharmacokinetics after single doses from 10 mg (0.5 times the lowest approved dosage) to 80 mg (1.3 times the highest recommended dosage). Healthy subjects administered 40 mg of avatrombopag had a geometric mean (%CV) maximal concentration (C_{max}) of 166 (84%) ng/mL and area under the time-concentration curve extrapolated to infinity ($AUC_{0\text{-}inf}$) of 4198 (83%) ng.hr/mL. The pharmacokinetics of avatrombopag were similar in both healthy subjects and the chronic liver disease population.

Absorption

The median time to maximal concentration (T_{max}) occurred at 5 to 6 hours post-dose.

Effect of Food

Avatrombopag $AUC_{0\text{-}inf}$ and C_{max} were not affected when DOPTELET was co-administered with a low fat meal (500 calories, 3 g fat, 15 g protein, and 108 g carbohydrates) or a high fat meal (918 calories, 59 g fat, 39 g protein, and 59 g carbohydrates). The variability of avatrombopag exposure was reduced by 40% to 60% with food. The T_{max} of avatrombopag was delayed by 0 to 2 hours when DOPTELET was administered with a low-fat or high-fat meal (median T_{max} range 5 to 8 hours) compared to the fasted state.

Distribution

Avatrombopag has an estimated mean volume of distribution (%CV) of 180 L (25%). Avatrombopag is greater than 96% bound to human plasma proteins.

Elimination

The mean plasma elimination half-life (%CV) of avatrombopag is approximately 19 hours (19%). The mean (%CV) of the clearance of avatrombopag is estimated to be 6.9 L/hr (29%).

Metabolism

Avatrombopag is primarily metabolized by cytochrome P450 CYP2C9 and CYP3A4.

Excretion

Fecal excretion accounted for 88% of the administered dose, with 34% of the dose excreted as unchanged avatrombopag. Only 6% of the administered dose was found in urine.

Specific Populations

Age (18-86 years), body weight (39-175 kg), sex, race [Whites, African-Americans, and East Asians (i.e., Japanese, Chinese and Koreans)], and any hepatic impairment (Child-Turcotte-Pugh (CTP) grade A, B, and C, or Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score 4-23) and mild to moderate renal impairment (CLcr ≥30 mL/min) did not have clinically meaningful effects on the pharmacokinetics of avatrombopag.

The effect of age (<18 years) and severe renal impairment (CLcr <30 mL/min, Cockcroft-Gault) including patients requiring hemodialysis on avatrombopag pharmacokinetics is unknown.

Drug Interactions

Clinical Studies

Table 7 summarizes the effect of other drugs on the pharmacokinetics of avatrombopag.

Table 7: Drug Interactions: Changes in Pharmacokinetics of Avatrombopag in the Presence of Co-Administered Drug

Co-administered Drug*	Geometric Mean Ratio (90% CI) of Avatrombopag PK with/without Co-administered Drug [No Effect=1.00]	
	$AUC_{0\text{-inf}}$	C_{max}
Strong CYP3A Inhibitor		
Itraconazole	1.37 (1.10, 1.72)	1.07 (0.86, 1.35)
Moderate CYP3A and CYP2C9 Inhibitor		
Fluconazole	2.16 (1.71, 2.72)	1.17 (0.96, 1.42)
Moderate CYP2C9 and Strong CYP3A Inducer		
Rifampin	0.57 (0.47, 0.62)	1.04 (0.88, 1.23)
P-gp Inhibitor		
Cyclosporine	0.83 (0.65, 1.04)	0.66 (0.54, 0.82)
P-gp and Moderate CYP3A Inhibitor		
Verapamil	1.61 (1.21, 2.15)	1.26 (0.96, 1.66)

*at steady state, except for cyclosporine which was administered as a single dose.

In Vitro Studies Where Drug Interaction Potential Was Not Further Evaluated Clinically

CYP enzymes: Avatrombopag does not *inhibit* CYP1A, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 or CYP3A, does not *induce* CYP1A, CYP2B6, CYP2C or CYP3A, and *weakly induces* CYP2C8 and CYP2C9.

Transporter systems: Avatrombopag inhibits organic anion transporter (OAT) 3 and breast cancer resistance protein (BCRP), but not organic anion transporter polypeptide (OATP) 1B1 or 1B3, organic cation transporter (OCT) 2 or OAT1.

Avatrombopag is not a substrate for OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 or OAT3.

12.5 Pharmacogenomics

The CYP2C9*2 and CYP2C9*3 loss-of-function polymorphisms result in reduced CYP2C9 enzymatic activity. In a pooled pharmacogenomic analysis of avatrombopag studies, subjects heterozygous for CYP2C9 loss-of-function polymorphisms (intermediate metabolizers [n=24]) had approximately 1.4-fold higher exposure and subjects homozygous for CYP2C9 loss-of-function polymorphisms (poor metabolizers [n=2]) had approximately 2-fold higher exposure compared to subjects wild-type for CYP2C9 (normal metabolizers [n=94]).

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

In two-year carcinogenicity studies, avatrombopag was administered orally at doses of 20, 60, and 160 mg/kg/day in mice and doses of 20, 50, and 160 mg/kg/day in rats. Avatrombopag induced a statistically significant increase in neuroendocrine cell (enterochromaffin-like cell, ECL cell) gastric tumors (carcinoids) in the stomach at 160 mg/kg in female rats. The 160 mg/kg/day dose resulted in exposures 117 times the AUC observed in patients at the maximum recommended dose of 60 mg once daily. The gastric carcinoids were considered likely due to prolonged hypergastrinemia observed in toxicity studies. Hypergastrinemia-related gastric carcinoids in rodents are generally considered to be of low risk or relevance to humans.

Avatrombopag was not mutagenic in an in vitro bacterial reverse mutation (Ames) assay or clastogenic in an in vitro human lymphocyte chromosomal aberrations assay or in an in vivo rat bone marrow micronucleus assay.

Avatrombopag did not affect fertility or early embryonic development in male rats at exposures 22 times, or in female rats at exposures 114 times, the AUC observed in patients at the maximum recommended dose of 60 mg once daily.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Patients with Chronic Liver Disease

The efficacy of DOPTELET for the treatment of thrombocytopenia in patients with chronic liver disease who are scheduled to undergo a procedure was established in 2 identically-designed multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trials (ADAPT-1 [NCT01972529] and ADAPT-2 [NCT01976104]). In each trial, patients were assigned to the Low Baseline Platelet Count Cohort ($<40\times10^9$/L) or the High Baseline Platelet Count Cohort (≥40 to $<50\times10^9$/L) based on their platelet count at baseline. Patients were then randomized in a 2:1 ratio to either DOPTELET or placebo. Patients were stratified according to hepatocellular cancer (HCC) status and risk of bleeding associated with the elective procedure (low, moderate, or high). Patients undergoing neurosurgical interventions, thoracotomy, laparotomy or organ resection were not eligible for enrollment.

Patients in the Low Baseline Platelet Count Cohort received 60 mg DOPTELET or matching placebo once daily for 5 days, and patients in the High Baseline Platelet Count Cohort received 40 mg DOPTELET or matching placebo once daily for 5 days. Eligible patients were scheduled to undergo their procedure (low, moderate, or high bleeding risk) 5 to 8 days after their last dose of treatment. Patient populations were similar between the pooled Low and High Baseline Platelet Count Cohorts and consisted of 66% male and 35% female; median age 58 years and 61% White, 34% Asian, and 3% Black.

In ADAPT-1, a total of 231 patients were randomized, 149 patients were treated with DOPTELET and 82 patients were treated with placebo. In the Low Baseline Platelet Count Cohort, the mean baseline platelet count for the DOPTELET-treated group was 31.1×10^9/L and for the placebo-treated patients was 30.7×10^9/L. In the High Baseline Platelet Count Cohort, the mean baseline platelet count for the DOPTELET-treated patients was 44.3×10^9/L and for placebo-treated patients was 44.9×10^9/L.

In ADAPT-2, a total of 204 patients were randomized, 128 patients were treated with DOPTELET and 76 patients were treated with placebo. In the Low Baseline Platelet Count Cohort, the mean baseline platelet count for the DOPTELET-treated group was 32.7×10^9/L and for the placebo-treated patients was 32.5×10^9/L. In the High Baseline Platelet Count Cohort, the mean baseline platelet count for the DOPTELET-treated patients was 44.3×10^9/L and for the placebo-treated patients was 44.5×10^9/L.

Across both baseline platelet count cohorts and the avatrombopag and placebo treatment groups, patients underwent a broad spectrum of types of scheduled procedures that ranged from low to high bleeding risk. Overall, the majority of patients (60.8% [248/430] subjects) in all treatment groups underwent low bleeding risk procedures, 17.2% (70/430) of patients underwent procedures associated with moderate bleeding risk, and 22.1% (90/430) of subjects underwent procedures associated with high bleeding risk. The proportions of patients undergoing low, moderate, and high-risk procedures were similar between the avatrombopag and placebo treatment groups.

The major efficacy outcome was the proportion of patients who did not require a platelet transfusion or any rescue procedure for bleeding after randomization and up to 7 days following an elective procedure. Additional secondary efficacy outcomes were the proportion of patients who achieved platelet counts of $>50\times10^9$/L on the day of procedure, and the change in platelet count from baseline to procedure day.

Responders were defined as patients who did not require a platelet transfusion or any rescue procedure for bleeding after randomization and up to 7 days following a scheduled procedure. The following were considered rescue therapies to manage the risk of bleeding associated with a procedure: whole blood transfusion, packed red blood cell (RBC) transfusion, platelet transfusion, fresh frozen plasma (FFP) or cryoprecipitate administration, Vitamin K, desmopressin, recombinant activated factor VII, aminocaproic acid, tranexamic acid, or surgical or interventional radiology procedures performed to achieve hemostasis and control blood loss. In both baseline platelet count cohorts, patients in the DOPTELET treatment groups had a greater proportion of responders than the corresponding placebo treatment groups that was both clinically meaningful and statistically significant as detailed in Table 8.

Table 8: Proportion of Patients Not Requiring a Platelet Transfusion or Any Rescue Procedure for Bleeding by Baseline Platelet Count Cohort and Treatment Group – ADAPT-1 and ADAPT-2

Low Baseline Platelet Count Cohort (<40×10^9/L)				
Category	**ADAPT-1**		**ADAPT-2**	
	DOPTELET 60 mg (n=90)	**Placebo (n=48)**	**DOPTELET 60 mg (n=70)**	**Placebo (n=43)**
Responders *95% CI* [a]	**66%** *(56, 75)*	**23%** *(11, 35)*	**69%** *(58, 79)*	**35%** *(21, 49)*
Difference of Proportion vs. Placebo[b] *95% CI* [c]	**43%** *(27, 58)*		**34%** *(16, 52)*	
p-value[d]	**<0.0001**		**0.0006**	
High Baseline Platelet Count Cohort (≥40 to <50×10^9/L)				
Category	**ADAPT-1**		**ADAPT-2**	
	DOPTELET 40 mg (n=59)	**Placebo (n= 34)**	**DOPTELET 40 mg (n=58)**	**Placebo (n=33)**
Responders *95% CI* [a]	**88%** *(80, 96)*	**38%** *(22, 55)*	**88%** *(80, 96)*	**33%** *(17, 49)*
Difference of Proportion vs. Placebo[b] *95% CI* [c]	**50%** *(32, 68)*		**55%** *(37, 73)*	
p-value[d]	**<0.0001**		**<0.0001**	

a. Two-sided 95% confidence interval based on normal approximation.
b. Difference of Proportion vs. placebo = Proportion of Responders for DOPTELET – Proportion of Responders for placebo.
c. 95% confidence interval calculated based on normal approximation.
d. By Cochran-Mantel-Haenszel Testing stratified by bleeding risk for the procedure.

In addition, both trials demonstrated a higher proportion of patients who achieved the target platelet count of ≥50×10^9/L on the day of procedure, a secondary efficacy endpoint, in both DOPTELET-treated groups versus the placebo-treated groups for both cohorts (Low Baseline Platelet Count Cohort – ADAPT-1: 69% vs 4%, respectively; p<0.0001, ADAPT-2: 67% vs 7%, respectively; p <0.0001; High Baseline Platelet Count Cohort – ADAPT-1: 88% vs 21%, respectively; p <0.0001: ADAPT-2: 93% vs 39%, respectively; p <0.0001). Further, both trials demonstrated a greater mean change in platelet counts from baseline to the day of the procedure, a secondary efficacy endpoint, in both DOPTELET-treated groups versus the placebo-treated groups for both cohorts (Low Baseline Platelet Count Cohort – ADAPT-1: 32×10^9/L vs 0.8×10^9/L, respectively; p<0.0001; ADAPT-2: 31.3×10^9/L vs 3.0×10^9/L, respectively; p <0.0001; High Baseline Platelet Count Cohort – ADAPT-1: 37.1×10^9/L vs 1.0×10^9/L, respectively; p <0.0001; ADAPT-2: 44.9×10^9/L vs 5.9×10^9/L, respectively; p <0.0001).

A measured increase in platelet counts was observed in both DOPTELET treatment groups over time beginning on Day 4 post-dose, that peaked on Day 10-13, decreased 7 days post-procedure, and then returned to near baseline values by Day 35.

14.2 Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia

Randomized Phase 3 Clinical Trial

The efficacy of DOPTELET in adult patients with chronic immune thrombocytopenia was evaluated in a Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (NCT01438840). Patients had previously received one or more prior chronic immune thrombocytopenia therapies and had an average of screening and baseline platelet counts $<30\times10^9$/L. Patients were centrally stratified by splenectomy status, baseline platelet count ($\leq15\times10^9$/L or $>15\times10^9$/L to $<30\times10^9$/L), and use of concomitant chronic immune thrombocytopenia medication, and then randomized (2:1) to receive either DOPTELET or placebo for 6 months. Patients received a starting dose of 20 mg once daily, with doses subsequently titrated based on platelet response.

Forty-nine patients were randomized, 32 to DOPTELET and 17 to placebo, with similar mean [SD] baseline platelet counts in the 2 treatment groups (14.1 [8.6]$\times10^9$/L and 12.7 [7.8]$\times10^9$/L, respectively). The median age was 44 years, 63% were female, and 94% were Caucasian, 4% Asian and 2% Black. The median duration of exposure was 26 weeks for DOPTELET-treated patients and 6 weeks for placebo-treated patients. The major efficacy outcome in this trial was the cumulative number of weeks in which the platelet count was $\geq50\times10^9$/L during the 6-month treatment period in the absence of rescue therapy. DOPTELET-treated patients had a longer duration of platelet counts $\geq50\times10^9$/L in the absence of rescue therapy than those who received placebo (median 12.4 [0, 25] vs 0 [0, 2] weeks, respectively, $p<0.0001$) (see Table 9).

Table 9: Cumulative Number of Weeks of Platelet Response – Phase 3 Trial in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia

Primary Efficacy Analysis	DOPTELET (n=32)	Placebo (n=17)
Cumulative Number of Weeks with a Platelet Response*		
Mean (SD)	12.0 (8.75)	0.1 (0.49)
Median	12.4	0.0
Min, Max	0, 25	0, 2
p-value of Wilcoxon rank sum test	<0.0001	

Max=maximum, Min=minimum, SD=Standard deviation.

*Cumulative number of weeks of platelet response is defined as the total numbers of weeks in which the platelet count was $\geq50\times10^9$/L during 6 months of treatment in the absence of rescue therapy.

In addition, a larger proportion of patients in the DOPTELET treatment group had platelet counts $\geq50\times10^9$/L at Day 8 compared to placebo (21/32; 66% vs 0/17; 0.0%, respectively; $p<0.0001$).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

DOPTELET 20 mg tablets are supplied as round, biconvex, yellow, film-coated tablets, and debossed with "AVA" on one side and "20" on the other side.

How Supplied	Carton NDC	Blister Card NDC
Carton of one blister card with 10 tablets	NDC 71369-020-10	NDC 71369-020-11
Carton of one blister card with 15 tablets	NDC 71369-020-15	NDC 71369-020-16
Carton of two blister cards, each with 15 tablets (30 tablets total)	NDC 71369-020-30	NDC 71369-020-16

Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F), excursions permitted to 15°C to 30°C (59°F to 86°F). Store tablets in the original package.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient or caregiver to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Prior to treatment, patients should fully understand and be informed of the following risks and considerations for DOPTELET:

Risks

Thrombotic/Thromboembolic Complications

DOPTELET is a thrombopoietin (TPO) receptor agonist and TPO receptor agonists have been associated with thrombotic and thromboembolic complications in patients with chronic liver disease or chronic immune thrombocytopenia. Portal vein thrombosis has been reported in patients with chronic liver disease treated with TPO receptor agonists. Various thromboembolic complications (arterial and venous) have been reported in patients treated with DOPTELET *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Drug Interactions

DOPTELET may be affected by other drugs and may require a dose adjustment when co-administered with other drugs; therefore, advise patients to report their use of any other prescription or nonprescription medications or dietary supplements *[see Dosage and Administration (2.3), Drug Interactions (7)]*.

Pregnancy

Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to inform their prescriber of a known or suspected pregnancy *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Lactation

Advise women not to breastfeed during treatment with DOPTELET and for at least 2 weeks after the final dose *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

DOPTELET is a registered trademark of AkaRx, Inc.
Manufactured for AkaRx, Inc., Durham, North Carolina 27707
©2021

For more information, go to www.DOPTELET.com or call 1-855-454-3887.

PI0002 R6

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Doptelet 20 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains avatrombopag maleate equivalent to 20 mg of avatrombopag.

Excipient with known effect

Each film-coated tablet contains 120.8 mg of lactose monohydrate.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

Pale yellow, round biconvex film-coated 7.6 mm tablet debossed with “AVA” on one side and “20” on the other.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Doptelet is indicated for the treatment of severe thrombocytopenia in adult patients with chronic liver disease who are scheduled to undergo an invasive procedure.

Doptelet is indicated for the treatment of primary chronic immune thrombocytopenia (ITP) in adult patients who are refractory to other treatments (e.g., corticosteroids, immunoglobulins).

4.2 Posology and method of administration

Posology

Treatment should be initiated by and remain under the supervision of a physician who is experienced in the treatment of haematological diseases. Doptelet should be taken at the same time of day (e.g., in the morning or evening) with food, including when taking the dose less frequently than once daily.

Chronic liver disease

Obtain a platelet count prior to the administration of Doptelet therapy and on the day of a procedure to ensure an adequate increase in platelet count, and no unexpectedly high increase in platelet count in the patient populations specified in sections 4.4 and 4.5.

The recommended daily dose of avatrombopag is based on the patient’s platelet count (see Table 1). Dosing should begin 10 to 13 days prior to the planned procedure. The patient should undergo their procedure 5 to 8 days after the last dose of avatrombopag.

Table 1: Daily dose recommendation for avatrombopag

Platelet count ($\times 10^9$/L)	Once-daily dose	Duration of dosing
< 40	60 mg (Three 20 mg tablets)	5 days
≥ 40 to < 50	40 mg (Two 20 mg tablets)	5 days

Duration of treatment
Due to limited information, avatrombopag should not be taken for more than 5 days.

Missed doses
If a dose is missed, it should be taken as soon as it is remembered. Two doses should not be taken at one time to make up for a missed dose. The next dose should be taken at the usual time the next day.

Chronic immune thrombocytopenia

Use the lowest dose of Doptelet needed to achieve and maintain a platelet count ≥ 50 × 10^9/L as necessary to reduce the risk for bleeding. Do not use avatrombopag to normalise platelet counts. In clinical trials, platelet counts generally increased within 1 week after starting avatrombopag and decreased within 1 to 2 weeks after discontinuation.

Initial dose regimen
The recommended starting dose of Doptelet is 20 mg (1 tablet) once daily with food.

Monitoring and dose adjustment
After initiating therapy, assess platelet counts at least once weekly until a stable platelet count ≥ 50 × 10^9/L and ≤ 150 × 10^9/L has been achieved. Twice weekly platelet count monitoring should be conducted during the first weeks of therapy in patients receiving avatrombopag only once or twice weekly. Twice weekly monitoring should also be conducted after dose adjustments during the treatment.

Due to the potential risk of platelet counts above 400 × 10^9/L within the first weeks of treatment patients should be carefully monitored for any signs or symptoms of thrombocytosis. After a stable platelet count has been achieved, obtain platelet counts at least monthly. After discontinuation of avatrombopag, platelet counts should be obtained weekly for at least 4 weeks.

Dose adjustments (see Table 2 and Table 3) are based on the platelet count response. Do not exceed a daily dose of 40 mg (2 tablets).

Table 2: Avatrombopag dose adjustments for patients with primary chronic immune thrombocytopenia

Platelet count ($\times 10^9$/L)	Dose adjustment or action
< 50 after at least 2 weeks of avatrombopag treatment	• Increase *One Dose Level* per Table 3. • Wait 2 weeks to assess the effects of this regimen and any subsequent dose adjustments.
> 150 and ≤ 250	• Decrease *One Dose Level* per Table 3. • Wait 2 weeks to assess the effects of this regimen and any subsequent dose adjustments.
> 250	• Stop avatrombopag. • Increase platelet monitoring to twice weekly. • When platelet count is less than 100×10^9/L, decrease *One Dose Level* per Table 3 and reinitiate therapy.
< 50 after 4 weeks of avatrombopag 40 mg once daily	• Discontinue avatrombopag.
> 250 after 2 weeks of avatrombopag 20 mg weekly	• Discontinue avatrombopag.

Table 3: Avatrombopag dose levels for titration in patients with primary chronic immune thrombocytopenia

Dose≠	Dose Level
40 mg once daily	6
40 mg three times a week *AND* 20 mg on the four remaining days of each week	5
20 mg once daily*	**4**
20 mg three times a week	3
20 mg twice a week *OR* 40 mg once weekly	2
20 mg once weekly	1

***Initial dose regimen for all patients *except* those taking *moderate or strong dual inducers* or *moderate or strong dual inhibitors* of CYP2C9 and CYP3A4/5, or of CYP2C9 alone.

≠ Patients taking avatrombopag less frequently than once daily should take the medicinal product in a consistent manner from week to week.

Dose Level 3: Three non-consecutive days a week, e.g. Monday, Wednesday and Friday
Dose Level 2: Two non-consecutive days a week, e.g. Monday and Friday
Dose Level 1: The same day each week, e.g. Monday

In the case of a missed dose, patients should take the missed dose of avatrombopag as soon as they remember. Patients should not take two doses at one time to make up for a missed dose, and should take the next dose per the current regimen.

Avatrombopag can be administered in addition to other ITP medicinal products. Platelet counts should be monitored when combining avatrombopag with other medicinal products for the treatment of primary ITP in order to avoid platelet counts outside of the recommended range, and to determine whether the dose of either medicinal product should be reduced.

Discontinuation
Discontinue avatrombopag if the platelet count does not increase to ≥ 50 × 10^9/L after 4 weeks of dosing at the maximum dose of 40 mg once daily. Discontinue Doptelet if the platelet count is greater than 250 × 10^9/L after 2 weeks of dosing at 20 mg once weekly.

Recommended dose with concomitant moderate or strong dual inducers or inhibitors of CYP2C9 and CYP3A4/5, or of CYP2C9 alone, in patients with chronic immune thrombocytopenia
The recommended starting doses of avatrombopag in patients with chronic immune thrombocytopenia receiving concomitant medicinal products are summarised in Table 4.

Table 4: Avatrombopag recommended starting dose for patients with primary chronic immune thrombocytopenia based on concomitant medications

Concomitant medicinal products	Recommended starting dose
Moderate or strong dual inhibitors of CYP2C9 and CYP3A4/5, or of CYP2C9 alone (e.g., fluconazole)	20 mg (1 tablet) three times a week
Moderate or strong dual inducers of CYP2C9 and CYP3A4/5, or of CYP2C9 alone (e.g., rifampicin, enzalutamide)	40 mg (2 tablets) once daily

Special populations

Elderly
No dose adjustment is required for patients aged 65 years and older (see section 5.2).

Renal impairment
Avatrombopag is not renally excreted, therefore no dose adjustment is required in patients with mild or moderate renal impairment. Avatrombopag has not been studied in patients with severe renal impairment (see section 5.2).

Hepatic impairment
No dose adjustment is necessary for patients with mild (Child-Pugh class A) to moderate (Child-Pugh class B) hepatic impairment.

Due to limited information available, the safety and efficacy of avatrombopag in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C, MELD score > 24) have not been established (see section 4.4). No dose adjustment is expected for these patients. Avatrombopag therapy should only be initiated in patients with severe hepatic impairment if the expected benefit outweighs the expected risks (see sections 4.4 and 5.2).

Coexisting medical conditions
Due to limited or no information available, the safety and efficacy of avatrombopag in adult patients with chronic ITP and human immunodeficiency virus [HIV], hepatitis C virus [HCV] or subjects with known systemic lupus erythematosus, acute hepatitis, active chronic hepatitis, cirrhosis, lymphoproliferative disease, myeloproliferative disorders, leukemia, myelodysplasia (MDS), concurrent malignant disease, and significant cardiovascular disease (e.g. Grade III/IV congestive heart failure, atrial fibrillation, status post coronary artery bypass or stent placement) have not been established.

Paediatric population

The safety and efficacy of avatrombopag in children aged less than 18 years have not been established. No data are available.

CYP2C9 loss-of-function polymorphisms
Avatrombopag exposure may increase in patients with CYP2C9*2 and CYP2C9*3 loss-of-function polymorphisms. Healthy subjects (n=2) who were homozygous for these mutations (poor metabolizers) had approximately 2-fold higher exposure compared to subjects with wild-type CYP2C9.

Method of administration

Doptelet is for oral use, and the tablets should be taken with food (see section 5.2).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Thrombotic/thromboembolic events

Patients with chronic liver disease are known to be at increased risk for thromboembolic events. Portal vein thrombosis has been reported at an increased frequency in patients with chronic liver disease who had platelet counts > 200 × 10^9/L receiving a thrombopoietin receptor agonist (see section 4.8). In patients with chronic immune thrombocytopenia, thromboembolic events (arterial or venous) occurred in 7% (9/128) of patients receiving avatrombopag (see section 4.8).

Doptelet was not studied in patients with prior thromboembolic events. Consider the potential increased thrombotic risk when administering Doptelet to patients with known risk factors for thromboembolism, including but not limited to genetic prothrombotic conditions (e.g. Factor V Leiden, Prothrombin 20210A, Antithrombin deficiency or Protein C or S deficiency), acquired risk factors (e.g. antiphospholipid syndrome), advanced age, patients with prolonged periods of immobilisation, malignancies, contraceptives and hormone replacement therapy, surgery/trauma, obesity and smoking. Doptelet should not be administered to patients with chronic liver disease or chronic immune thrombocytopenia in an attempt to normalise platelet counts.

QTc prolongation with concomitant medicinal products

At exposures similar to that achieved at the 40 mg and 60 mg dose, Doptelet did not prolong the QT interval to any clinically relevant extent. Mean QTc prolongation effects > 20 ms are not anticipated with the highest recommended therapeutic dosing regimen based on analysis of data from the pooled clinical trials in patients with chronic liver disease. However, caution must be exercised when Doptelet is co-administered with moderate or strong dual CYP3A4/5 and CYP2C9 inhibitors, or with moderate or strong CYP2C9 inhibitors, as these medicinal products can increase avatrombopag exposures. Caution must also be exercised in patients with loss-of-function polymorphisms of CYP2C9, as these can increase avatrombopag exposure.

Reoccurrence of thrombocytopenia and bleeding after cessation of treatment in patients with chronic immune thrombocytopenia

Thrombocytopenia is likely to reoccur in ITP patients upon discontinuation of treatment with avatrombopag. Following discontinuation of avatrombopag, platelet counts return to baseline levels within 2 weeks in the majority of patients, which increases the bleeding risk and in some cases may lead to bleeding. There is an increased risk of bleeding if avatrombopag treatment is discontinued in the presence of anticoagulants or anti-platelet agents. Patients should be closely monitored for a decrease in platelet count and medically managed to avoid bleeding upon discontinuation of treatment with avatrombopag. It is recommended that, if treatment with avatrombopag is discontinued, ITP treatment be restarted according to current treatment guidelines. Additional medical management may include cessation of anticoagulant and/or antiplatelet therapy, reversal of anticoagulation, or platelet support.

Increased bone marrow reticulin

Increased bone marrow reticulin is believed to be a result of TPO receptor stimulation, leading to an increased number of megakaryocytes in the bone marrow, which may subsequently release cytokines. Increased reticulin may be suggested by morphological changes in the peripheral blood cells and can be detected through bone marrow biopsy. Therefore, examinations for cellular morphological abnormalities using peripheral blood smear and complete blood count (CBC) prior to and during treatment with avatrombopag are recommended.

If a loss of efficacy and abnormal peripheral blood smear are observed in patients, administration of avatrombopag should be discontinued, a physical examination should be performed, and a bone marrow biopsy with appropriate staining for reticulin should be considered. If available, comparison to a prior bone marrow biopsy should be made. If efficacy is maintained and abnormal peripheral blood smear is observed in patients, the physician should follow appropriate clinical judgment, including consideration of a bone marrow biopsy, and the risk-benefit of avatrombopag and alternative ITP treatment options should be re-assessed.

Progression of existing myelodysplastic syndrome (MDS)

The effectiveness and safety of Doptelet have not been established for the treatment of thrombocytopenia due to MDS. Doptelet should not be used outside of clinical trials for the treatment of thrombocytopenia due to MDS.

There is a theoretical concern that TPO-R agonists may stimulate the progression of existing haematological malignancies such as MDS. 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.

The diagnosis of ITP in adults and elderly patients should have been confirmed by the exclusion of other clinical entities presenting with thrombocytopenia, in particular the diagnosis of MDS must be excluded. 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, for those with systemic symptoms or abnormal signs such as increased peripheral blast cells.

Severe hepatic impairment

There is limited information on the use of avatrombopag in patients with severe (Child-Pugh class C, MELD score > 24) hepatic impairment. Avatrombopag should only be used in such patients if the expected benefit outweighs the expected risks (see sections 4.2 and 5.2).

Patients with severe hepatic impairment should be supported in line with clinical practice by close monitoring for early signs of worsening or new onset hepatic encephalopathy, ascites, and thrombotic or bleeding tendency, through monitoring of liver function tests, tests used for assessing clotting status and through imaging of portal vasculature as needed.

Patients with Child-Pugh class C liver disease who take avatrombopag prior to an invasive procedure, should be evaluated on the day of the procedure for an unexpectedly high increase in platelet count.

Use in patients with chronic liver disease undergoing invasive procedures

The objective of treatment with Doptelet is to increase platelet counts. While the benefit-risk profile for procedures that were not specifically included in the clinical trials is likely to be comparable, the efficacy and safety of avatrombopag have not been established in major surgeries like laparotomy, thoracotomy, open-heart surgery, craniotomy or excision of organs.

Retreatment for patients with chronic liver disease undergoing invasive procedures

There is limited information on the use of avatrombopag in patients previously exposed to avatrombopag.

Co-administration with interferon preparations

Interferon preparations have been known to reduce platelet counts, therefore, this should be considered when co-administering avatrombopag with interferon preparations.

Lactose

Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

P-gp inhibitors

Concomitant use of avatrombopag with P-gp inhibitors resulted in alterations in exposure that were not clinically significant. No dose adjustment is recommended (see section 5.2).

CYP3A4/5 and CYP2C9 inhibitors

Concomitant use of avatrombopag with moderate or strong CYP3A4/5 and CYP2C9 dual inhibitors (e.g., fluconazole) increases avatrombopag exposure. Concomitant use of avatrombopag with moderate or strong CYP2C9 inhibitors is expected to increase avatrombopag exposure.

Chronic liver disease

The increase in avatrombopag exposure is not expected to have a clinically important effect on platelet counts due to the 5-day treatment duration, and no dose adjustment is recommended. However, these patients should be evaluated on the day of the procedure for an unexpectedly high increase in platelet count (see section 4.2 and 5.2).

Chronic immune thrombocytopenia

Reduce the starting dose of avatrombopag when used concomitantly with a moderate or strong dual inhibitor of CYP2C9 and CYP3A4/5 (see Table 4 and section 4.2). Reduction of the starting dose should also be considered for patients receiving a moderate or strong CYP2C9 inhibitor.
In patients starting moderate or strong dual inhibitors of CYP2C9 and CYP3A4/5, or moderate or strong inhibitors of CYP2C9, while receiving avatrombopag, monitor platelet counts and adjust the avatrombopag dose as necessary (see Table 2, Table 3 and section 4.2).

CYP3A4/5 and CYP2C9 inducers

Concomitant use of moderate or strong CYP3A4/5 and CYP2C9 dual inducers (e.g., rifampicin, enzalutamide) reduces avatrombopag exposure, and may result in a decreased effect on platelet counts. Concomitant use of avatrombopag with moderate or strong CYP2C9 inducers is expected to reduce avatrombopag exposure.

Chronic liver disease

The decrease in avatrombopag exposure is not expected to have a clinically important effect on platelet counts due to the 5-day treatment duration. No dose adjustment is recommended (see section 5.2).

Chronic immune thrombocytopenia

Increase the recommended starting dose of Doptelet when used concomitantly with a moderate or strong dual inducer of CYP2C9 and CYP3A4/5 (see Table 4 and section 4.2). An increase in the starting dose should also be considered for patients receiving a moderate or strong CYP2C9 inducer. In patients starting moderate or strong dual inducers of CYP2C9 and CYP3A4/5, or moderate or strong inducers of CYP2C9, while receiving avatrombopag, monitor platelet counts and adjust dose as necessary (see Table 2, Table 3 and section 4.2).

Medicinal products for treatment of ITP

Medicinal products used in the treatment of ITP in combination with avatrombopag in clinical trials included corticosteroids, danazol, dapsone, and intravenous immunoglobulin (IVIg). Platelet counts should be monitored when combining avatrombopag with other medicinal products for the treatment of ITP in order to avoid platelet counts outside of the recommended range.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no or limited amount of data from the use of avatrombopag in pregnant women. Animal studies are insufficient with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). Doptelet is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception.

Breast-feeding

There are no data on the presence of avatrombopag in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. It is unknown whether avatrombopag or its metabolites are excreted in human milk. Avatrombopag was present in the milk of lactating rats, see section 5.3. A risk to the breast-feeding child cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from Doptelet therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

The effect of avatrombopag on human fertility has not been established, and a risk cannot be ruled out. In animal studies, avatrombopag had no effect on male and female fertility or early embryogenesis in rats (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Doptelet has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Chronic liver disease

The safety of avatrombopag was evaluated in two randomised, double-blind, placebo-controlled trials, ADAPT-1 and ADAPT-2, in which 430 patients with chronic liver disease and thrombocytopenia received either avatrombopag (n = 274) or placebo (n = 156), and had 1 post-dose safety assessment.

Chronic immune thrombocytopenia

The safety of avatrombopag was evaluated in three controlled trials and one uncontrolled trial which enrolled 161 patients with chronic immune thrombocytopenia. The pooled safety data from these four trials includes 128 patients who were exposed to avatrombopag for a median duration of 29 weeks.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions are classified by Preferred Term and System Organ Class, and by frequency. Frequencies are defined as: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1 000 to < 1/100); rare (≥ 1/10 000 to < 1/1 000); very rare (< 1/10 000); not known (cannot be estimated from the available data).

Chronic liver disease study population

System organ class (MedDRA terminology*)	**Common**	**Uncommon**	**Not known**
Blood and lymphatic system disorders		Anaemia	
Immune system disorders			Hypersensitivity
Vascular disorders		Portal vein thrombosis	
Musculoskeletal & connective tissue disorders		Bone pain Myalgia	
General disorders and administration site conditions	Fatigue	Pyrexia	

* Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.

Chronic primary immune thrombocytopenia study population

System organ class MedDRA terminology	**Frequency**	**Adverse reaction**
Infections and infestations	Uncommon	Furuncle, Thrombophlebitis septic, Upper respiratory tract infection
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)	Uncommon	Myelofibrosis
Blood and lymphatic system disorders	Common	Thrombocytopenia, Anaemia, Splenomegaly
	Uncommon	Leukocytosis
Immune system disorders	Not known	Hypersensitivity
Metabolism and nutrition disorders	Common	Hyperlipidaemia, Decreased appetite
	Uncommon	Dehydration, Hypertriglyceridaemia, Increased appetite, Iron deficiency
Psychiatric disorders	Uncommon	Mood swings
Nervous system disorders	Very common	Headache
	Common	Dizziness, Head discomfort, Migraine, Paraesthesia
	Uncommon	Cerebrovascular accident, Cognitive disorder, Dysgeusia, Hypoaesthesia, Sensory disturbance, Transient ischaemia attack
Eye disorders	Uncommon	Abnormal sensation in eye, Eye irritation, Eye

System organ class MedDRA terminology	Frequency	Adverse reaction
		pruritus, Eye swelling, Lacrimation increased, Ocular discomfort, Photophobia, Retinal artery occlusion, Vision blurred, Visual impairment
Ear and labyrinth disorders	Uncommon	Ear pain, Hyperacusis
Cardiac disorders	Uncommon	Myocardial infarction
Vascular disorders	Common	Hypertension
	Uncommon	Deep vein thrombosis, Jugular vein thrombosis, Vasoconstriction
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common	Epistaxis, Dyspnoea
	Uncommon	Haemoptysis, Nasal congestion, Pulmonary embolism
Gastrointestinal disorders	Common	Nausea, Diarrhoea, Vomiting, Abdominal pain upper, Flatulence
	Uncommon	Abdominal discomfort, Abdominal distension, Abdominal pain lower, Anorectal varices, Constipation, Eructation, Gastrooesophageal reflux disease, Glossodynia, Haemorrhoids, Paraesthesia oral, Swollen tongue, Tongue disorder
Hepatobiliary disorders	Uncommon	Portal vein thrombosis
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	Rash, Acne, Petechiae, Pruritis
	Uncommon	Alopecia, Dry skin, Ecchymosis, Hyperhidrosis, Pigmentation disorder, Rash pruritic, Skin haemorrhage, Skin irritation
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Common	Arthralgia, Back pain, Pain in extremity, Myalgia, Musculoskeletal pain
	Uncommon	Arthropathy, Limb discomfort, Muscle spasms, Muscular weakness, Musculoskeletal chest pain
Renal and urinary disorders	Uncommon	Haematuria
Reproductive system and breast disorders	Uncommon	Menorrhagia, Nipple pain
General disorders and administration site conditions	Very common	Fatigue
	Common	Asthenia
	Uncommon	Chest discomfort, Hunger, Pain, Peripheral swelling
Investigations	Common	Blood glucose increased, Platelet count increased, Blood glucose decreased, Blood triglycerides increased, Blood lactate dehydrogenase increased, Platelet count decreased, Alanine aminotransferase increased, Blood gastrin increased
	Uncommon	Aspartate aminotransferase increased, Blood pressure increased, Heart rate irregular, Hepatic enzyme increased

* Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.

Description of selected adverse reactions

Thromboembolic events

In the ADAPT-1 and ADAPT-2 clinical trials in patients with thrombocytopenia and chronic liver disease, there was 1 treatment-emergent event of portal vein thrombosis in a patient (n = 1/274 of patients receiving avatrombopag) which was reported 14 days after treatment with Doptelet ended. This adverse reaction was assessed as non-serious.

In the four pooled clinical trials in patients with chronic immune thrombocytopenia, thromboembolic events were observed in 7% (9/128) of patients. The only thromboembolic event which occurred in more than 1 individual patient was cerebrovascular accident, occurring in 1.6% (2/128).

Thrombocytopenia following discontinuation of treatment in patients with chronic immune thrombocytopenia

In the 4 pooled clinical trials in patients with chronic immune thrombocytopenia, transient decreases in platelet counts to levels lower than baseline were observed following discontinuation of treatment in 8.6% (11/128) of patients treated with avatrombopag.

Hypersensitivity reactions

Hypersensitivity reactions including pruritus, rash, swelling face, and swollen tongue.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

There is no specific antidote for overdose with avatrombopag. Should overdose occur or be suspected, Doptelet dosing should be stopped and platelet count should be carefully monitored since avatrombopag increases platelet count in a dose-dependent fashion.

5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antihemorrhagics, other systemic hemostatics, ATC code: B02BX08

Mechanism of action

Avatrombopag is an orally active, small molecule thrombopoietin (TPO) receptor agonist that stimulates proliferation and differentiation of megakaryocytes from bone marrow progenitor cells resulting in increased production of platelets. Avatrombopag does not compete with TPO for binding to the TPO receptor and has an additive effect with TPO on platelet production.

Clinical efficacy and safety

Chronic liver disease studies

The efficacy and safety of avatrombopag for the treatment of adult patients with chronic liver disease and a platelet count < 50×10^9/L who were scheduled to undergo a procedure were studied in 2 identically-designed multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled Phase 3 studies (ADAPT-1 and ADAPT-2). In each study, patients were assigned to the low baseline platelet count cohort (< 40×10^9/L) or the high baseline platelet count cohort (≥ 40 to < 50×10^9/L) based on their platelet count at baseline. Patients were then randomised 2:1 to either avatrombopag or placebo.

Patients in the low baseline platelet count cohort received 60 mg avatrombopag or matching placebo once daily for 5 days, and patients in the high baseline platelet count cohort received 40 mg avatrombopag or matching placebo once daily for 5 days. Eligible patients were scheduled to undergo their procedure (low bleeding risk procedures, such as endoscopy and colonoscopy (60.8%); moderate bleeding risk, such as liver biopsy and chemoembolization for HCC (17.2%); or high bleeding risk, such as dental procedures and radiofrequency ablation (22.1%)) 5 to 8 days after their last dose of treatment. Patient populations were similar between the low and high baseline platelet count cohorts, and consisted of 66% male and 35% female; median age 58 years and 61% White, 34% Asian, and 3% Black. A total of 24.8% of patients were ≥ 65 years of age, 4.6% ≥ 75 years of age, and only 1 (0.2%) ≥ 85 years of age. Patients' MELD scores ranged from < 10 (37.5%), 10 to 14 (46.3%) and from > 14 to < 24 (16.2%), and included patients with CTP Class A (56.4%), Class B (38.1%), and Class C (5.6%).

In ADAPT-1, a total of 231 patients were randomised; 149 patients to the avatrombopag group and 82 patients to the placebo group. In the low baseline platelet count cohort, the mean baseline platelet count for the avatrombopag-treated group was 31.1×10^9/L and for placebo-treated patients was 30.7×10^9/L. In the high baseline platelet count cohort, the mean baseline platelet count for the avatrombopag-treated patients was 44.3×10^9/L and for placebo-treated patients was 44.9×10^9/L.

In ADAPT-2, a total of 204 patients were randomised; 128 patients to the avatrombopag treatment group and 76 patients to the placebo treatment group. In the low baseline platelet count cohort, the mean baseline platelet count for the avatrombopag-treated group was 32.7×10^9/L and for placebo-treated patients was 32.5×10^9/L. In the high baseline platelet count cohort, the mean baseline platelet count for the avatrombopag-treated patients was 44.3×10^9/L and for placebo-treated patients was 44.5×10^9/L.

Responders were defined as patients who did not require a platelet transfusion or any rescue procedure for bleeding after randomisation and up to 7 days following a scheduled procedure. Results are shown in Table 5.

Table 5: Efficacy results by baseline platelet count cohort and treatment group – ADAPT-1 and ADAPT-2

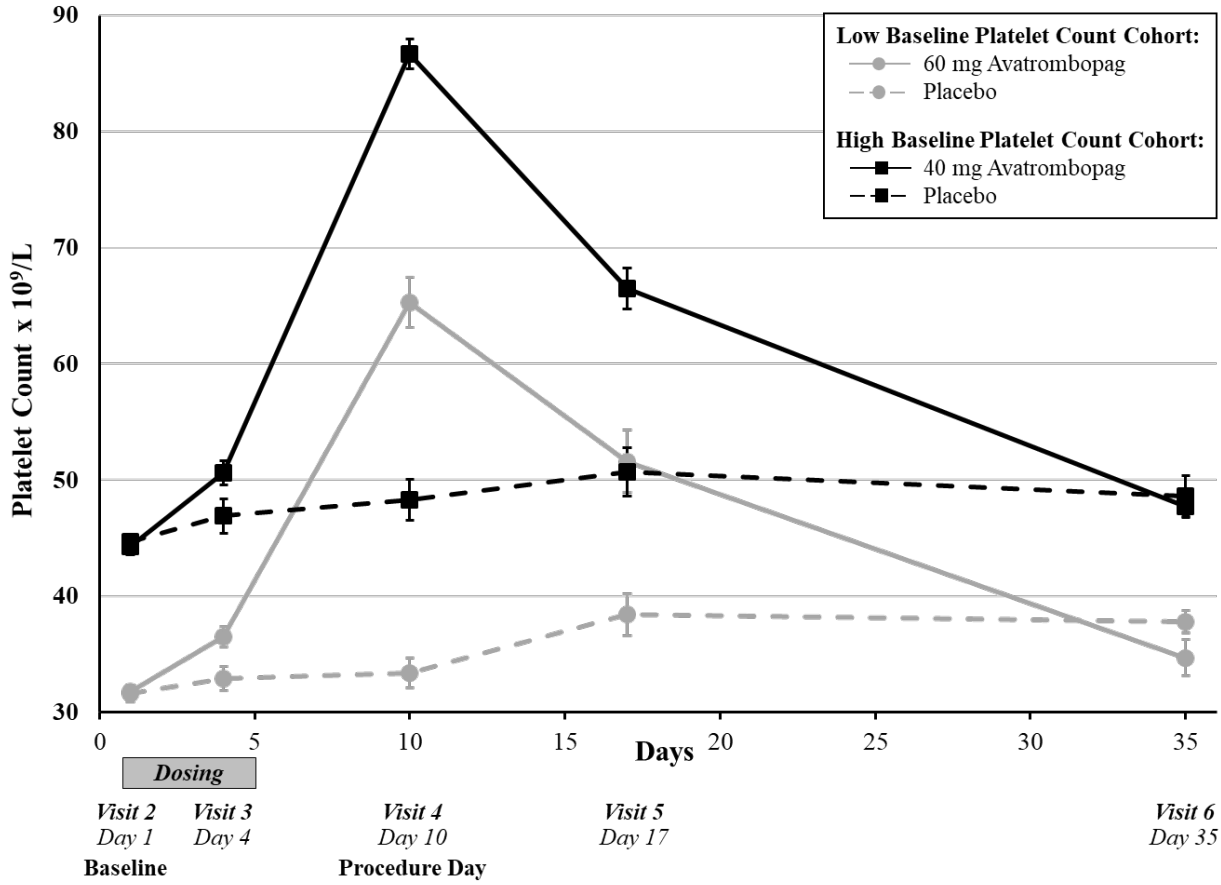
Low baseline platelet count cohort (< 40 × 10^9/L)				
Category	**ADAPT-1**		**ADAPT-2**	
	Placebo (n = 48)	**Avatrombopag 60 mg (n = 90)**	**Placebo (n = 43)**	**Avatrombopag 60 mg (n = 70)**
Proportion of subjects not requiring a platelet transfusion or rescue procedure for bleeding				
Responders *95% CI*[a]	**23%** *(11, 35)*	**66%** *(56, 75)*	**35%** *(21, 49)*	**69%** *(58, 79)*
P-value[b]	**< 0.0001**		**0.0006**	
Proportion of subjects who achieved a platelet count ≥ 50 × 10^9/L on procedure day				
Responders *95% CI*[a]	**4%** *(0, 10)*	**69%** *(59, 79)*	**7%** *(0, 15)*	**67%** *(56, 78)*
P-value[b]	**< 0.0001**		**< 0.0001**	
Change in platelet count from baseline to procedure day				
Mean (SD) × 10^9/L	**0.8** (6.4)	**32.0** (25.5)	**3.0** (10.0)	**31.3** (24.1)
Median × 10^9/L	0.5	28.3	0.5	28.0
P-value[c]	**< 0.0001**		**< 0.0001**	

High baseline platelet count (≥ 40 to < 50 × 10^9/L)				
Category	**ADAPT-1**		**ADAPT-2**	
	Placebo (n = 34)	**Avatrombopag 40 mg (n = 59)**	**Placebo (n = 33)**	**Avatrombopag 40 mg (n = 58)**
Proportion of subjects not requiring a platelet transfusion or rescue procedure for bleeding				
Responders *95% CI*[a]	**38%** *(22, 55)*	**88%** *(80, 96)*	**33%** *(17, 49)*	**88%** *(80, 96)*
P-value[b]	**< 0.0001**		**< 0.0001**	
Proportion of subjects who achieved a platelet count ≥ 50 × 10^9/L on procedure day				
Responders *95% CI*[a]	**21%** *(7, 34)*	**88%** *(80, 96)*	**39%** *(23, 56)*	**93%** *(87, 100)*
P-value[b]	**< 0.0001**		**< 0.0001**	
Change in platelet count from baseline to procedure day				
Mean (SD) × 10^9/L	**1.0** (9.3)	**37.1** (27.4)	**5.9** (14.9)	**44.9** (33.0)
Median × 10^9/L	0.0	33.0	3.3	41.3
P-value[c]	**< 0.0001**		**< 0.0001**	

a Two-sided 95% confidence interval based on normal approximation.
b Cochran-Mantel-Haenszel Test.
c Wilcoxon Rank Sum Test.

A measured increase in platelet counts was observed in both avatrombopag treatment groups over time beginning on Day 4 post-dose, which peaked on Day 10-13 and then returned to near baseline values by Day 35 (Figure 1); mean platelet count remained greater than or equal to 50 × 10^9/L on Day 17 (Visit 5).

Figure 1: Mean platelet count (+/- standard error) by days from start of dosing by baseline platelet count cohort and treatment group - pooled ADAPT-1 and ADAPT-2



The efficacy of avatrombopag was similar across various subgroups for the pooled Phase 3 study population (ADAPT-1 and ADAPT-2). The proportion of subjects not requiring a platelet transfusion or any rescue procedure for bleeding was generally similar across the various subgroups.

Chronic immune thrombocytopenia studies

The efficacy of Doptelet in adult patients with chronic immune thrombocytopenia was evaluated in a Phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial (Study 302). Patients had previously received one or more prior chronic immune thrombocytopenia therapies and had an average of screening and baseline platelet counts < 30×10^9/L. Patients were centrally stratified by splenectomy status, baseline platelet count (≤ 15 or > 15×10^9/L), and use of concomitant chronic immune thrombocytopenia medicinal products, and then randomised (2:1) to receive either avatrombopag or placebo for 6 months. Patients received a starting dose of 20 mg once daily, with doses subsequently titrated based on platelet response.

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 29% of placebo patients and 34% of avatrombopag patients had a prior splenectomy.

Forty-nine patients were randomised, 32 to avatrombopag and 17 to placebo, with similar mean [SD] baseline platelet counts in the 2 treatment groups (14.1 [8.6] × 10^9/L and 12.7 [7.8] × 10^9/L, respectively). The median age was 44 years, 63% were female, and 94% were Caucasian, 4% Asian and 2% Black. A total of 8.2% of patients were ≥ 65 years of age, and no patients were ≥ 75 years of age. The median duration of exposure was 26 weeks for avatrombopag-treated patients and 6 weeks for placebo-treated patients. The primary efficacy outcome in this trial was the cumulative number of

weeks in which the platelet count was ≥ 50 × 10^9/L during the 6-month treatment period in the absence of rescue therapy. Avatrombopag-treated patients had a longer duration of platelet counts ≥ 50 × 10^9/L in the absence of rescue therapy than those who received placebo (median 12.4 [0, 25] vs 0 [0, 2] weeks, respectively, p < 0.0001) (see Table 6).

Table 6: Cumulative number of weeks of platelet response - Study 302

Primary efficacy outcome	Avatrombopag (n = 32)	Placebo (n = 17)
Cumulative number of weeks with a platelet response*		
Mean (SD)	12.0 (8.75)	0.1 (0.49)
Median	12.4	0.0
Min, Max	0, 25	0, 2
p-value of Wilcoxon rank sum test	< 0.0001	

* Cumulative number of weeks of platelet response is defined as the total numbers of weeks in which the platelet count was ≥ 50 × 10^9/L during 6 months of treatment in the absence of rescue therapy.

In addition, a larger proportion of patients in the avatrombopag treatment group had platelet counts ≥ 50 × 10^9/L at Day 8 compared to placebo (21/32; 66% vs 0/17; 0.0%, respectively; 95% CI (47, 86); p < 0.0001). Though few subjects were receiving concomitant ITP medicinal products at baseline, a larger proportion of patients in the avatrombopag treatment group had a reduction in use of concomitant ITP medicinal products from baseline compared to placebo (5/15; 33% vs 0/7; 0.0%, respectively; 95% CI (12, 62); p = 0.1348).

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Doptelet in all subsets of the paediatric population in thrombocytopenia secondary to liver disease (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

The plasma concentration-time profiles following the oral administration of avatrombopag were characterised by a short lag time (0.5 – 0.75 hours) with peak exposure at 6 – 8 hours post dose. In a multiple-dose pharmacokinetic study in healthy volunteers, steady state was reached by day 5 of dosing. Open label, randomised, cross-over replicate design clinical trials were conducted in healthy subjects to assess the effects of high-fat and low-fat food on the bioavailability and pharmacokinetic variability of avatrombopag. Administration with either type of food did not have any clinically important effects on rate (C_{max}) or extent (AUC) of avatrombopag exposure. However, there was a significant reduction (by approximately 50%) in the between- and within-subject variability of avatrombopag AUC and C_{max} when administered with food (see sections 4.2 and 4.5).

Food interaction

Coadministration of avatrombopag with either a high-fat or low-fat meal did not result in clinically important changes in rate or extent of absorption of avatrombopag. However, administration of avatrombopag with both a high and low-fat meal reduced intersubject and intrasubject pharmacokinetic variability of avatrombopag by approximately 50%. Therefore, avatrombopag is recommended to be administered with food (see section 4.2).

Distribution

In vitro studies suggest that avatrombopag is highly bound to human plasma proteins (> 96%). The apparent volume of distribution of avatrombopag in patients with thrombocytopenia and chronic liver disease based on population pharmacokinetic analysis is approximately 180 L, and the apparent volume of distribution with patients with chronic immune thrombocytopenia is approximately 235 L, suggesting that avatrombopag is extensively distributed.

Biotransformation

The oxidative metabolism of avatrombopag is mainly mediated by CYP2C9 and CYP3A4/5. Avatrombopag is a substrate for p-glycoprotein (P-gp) mediated transport, although no clinically important differences in platelet count elevations are expected when avatrombopag is co-administered with a strong P-gp inhibitor. Based on *in vitro* studies, no other transporting proteins (OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, and OAT3) are expected to play a significant role in the disposition of avatrombopag.

Table 7: Drug interactions: Changes in pharmacokinetics of avatrombopag in the presence of co-administered medicinal product

Co-administered medicinal product*	**Geometric mean ratio [90% CI] of avatrombopag PK with/without co administered drug (No Effect = 1.00)**	
	$AUC_{0\text{-}inf}$	**C_{max}**
Strong CYP3A inhibitor		
Itraconazole	1.37 (1.10, 1.72)	1.07 (0.86, 1.35)
Moderate CYP3A and CYP2C9 inhibitor		
Fluconazole	2.16 (1.71, 2.72)	1.17 (0.96, 1.42)
Moderate CYP2C9 and strong CYP3A inducer		
Rifampin	0.57 (0.47, 0.62)	1.04 (0.88, 1.23)
P-gp inhibitor		
Cyclosporine	0.83 (0.65, 1.04)	0.66 (0.54, 0.82)
P-gp and moderate CYP3A inhibitor		
Verapamil	1.61 (1.21, 2.15)	1.26 (0.96, 1.66)

* at steady state, except for cyclosporine which was administered as a single dose

Effect of avatrombopag
Avatrombopag does not inhibit CYP1A, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, or CYP3A, does not induce CYP1A, CYP2B6, CYP2C, and CYP3A, and weakly induces CYP2C8 and CYP2C9 *in vitro.*

Avatrombopag inhibits organic anion transporter (OAT) 1 and 3 and breast cancer resistance protein (BCRP) but not organic anion transporter polypeptide (OATP) 1B1 and 1B3, and organic cation transporter (OCT) 2 *in vitro*.

Effect of transporting proteins
Avatrombopag is a substrate for P-glycoprotein (P-gp) mediated transport (see Table 7).
Avatrombopag is not a substrate for OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, and OAT3.

Elimination

The predominant route of avatrombopag excretion is via faeces. Following administration of a single 20 mg ^{14}C-avatrombopag dose to healthy male volunteers, 88% of the dose was recovered in faeces and 6% in urine. Of the 88% of drug-related material in the faeces, 77% was identified as parent (34%) and the 4-hydroxy metabolite (44%). No metabolites of avatrombopag were detected in plasma.

The mean plasma elimination half-life (%CV) of avatrombopag is approximately 19 hours (19%). The mean (%CV) of the clearance of avatrombopag is estimated to be 6.9 L/hr (29%).

Linearity

Avatrombopag demonstrated dose-proportional pharmacokinetics after single doses from 10 mg (0.5-times the lowest approved dose) to 80 mg (1.3-times the highest recommended dose).

Special populations

Elderly
Population pharmacokinetic analysis of avatrombopag plasma concentrations from clinical trials with healthy subjects and patients with thrombocytopenia due to chronic liver disease or healthy subjects and patients with ITP, that included 11% (84/787) and 4% (24/577) of the study population ≥ 65 years of age, respectively, suggested that avatrombopag exposures are not affected by age (see section 4.2).

Racial or ethnic groups
Population pharmacokinetic analysis of avatrombopag plasma concentrations from the clinical trials with healthy subjects, patients with thrombocytopenia due to chronic liver disease, and patients with ITP indicated that avatrombopag exposures were similar across the different races studied.

Renal impairment
Human studies demonstrated that the renal route is not a major pathway for either unchanged avatrombopag or its metabolite's elimination. Based on the known metabolic profile of avatrombopag and the fact that only 6% of the dose is excreted in urine, the likelihood of effects of renal impairment on pharmacokinetics of avatrombopag is considered to be very low (see sections 4.2 and 4.8).
The population pharmacokinetic analysis of avatrombopag in healthy subjects and subjects with thrombocytopenia due to chronic liver disease indicated similar exposures between healthy subjects and subjects with mild and moderate renal impairment (CrCL ≥ 30 mL/min, Cockcroft-Gault).

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of avatrombopag have not been investigated in patients with severe renal impairment (CrCL < 30 mL/min, Cockcroft-Gault) including patients requiring haemodialysis.

Hepatic impairment
A population pharmacokinetic analysis evaluated avatrombopag plasma exposures in patients with mild to moderate hepatic impairment based on Model for End-Stage Liver Disease (MELD) scores and Child-Turcotte-Pugh scores. No clinically important difference in avatrombopag exposures were observed between patients with Child-Turcotte-Pugh Scores (Range = 5 to 12) or MELD scores (Range = 4 to 23) and healthy subjects. Avatrombopag plasma exposure was comparable in patients with chronic liver disease secondary to viral hepatitis (n = 242), non-alcoholic steatohepatitis (n = 45) and alcoholic liver disease (n = 49) in the pivotal Phase 3 studies, and also comparable to that in healthy subjects (n = 391). Due to the limited information available, avatrombopag should only be used in Child-Pugh class C patients when the expected benefit outweighs the expected risks.

5.3 Preclinical safety data

Avatrombopag does not stimulate platelet production in mice, rats, monkeys, or dogs because of the unique TPO receptor specificity. Therefore, data from these animal studies do not fully model potential adverse effects related to platelet count increases due to avatrombopag in humans.

Effects in non-clinical trials were observed only at exposures considered sufficiently in excess of the maximum human exposure indicating little relevance to clinical use. The primary toxicity of avatrombopag in pivotal repeated-dose studies was in the stomach at high doses with adequate safety margins when compared to the exposure at the maximum recommended human dose; these effects were reversible even in the chronic toxicity studies.

Carcinogenesis

In two-year carcinogenicity studies in mice and rats, neuroendocrine cell (enterochromaffin-like cell, ECL cell) gastric tumours (carcinoids) occurred in the stomach at high doses. The gastric carcinoids were considered likely due to prolonged hypergastrinemia observed in toxicity studies. Hypergastrinemia-related gastric carcinoids in rodents are generally considered to be of low risk or relevance to humans.

Avatrombopag was not mutagenic in an *in vitro* bacterial reverse mutation (AMES) assay or clastogenic in an *in vitro* human lymphocyte chromosomal aberrations assay or in an *in vivo* rat bone marrow micronucleus assay.

Animal toxicology and/or pharmacology

In 4-week or longer repeated-dose toxicity studies, treatment-related gastric lesions were observed in mice, rats, and cynomolgus monkeys. In these species, avatrombopag was associated with histopathologic changes in the fundic mucosa of the glandular stomach, characterised by degeneration of the glandular epithelium with a decrease in matured parietal cells. This effect was not associated with inflammatory response or any evidence of erosion or ulcer formation. The severity of gastric lesions was dependent on the dose and duration of avatrombopag administration and showed a clear trend towards reversibility during the recovery period. The exposures (AUC) at doses that showed no gastric lesions across the species were 3- to 33-fold higher than the exposures in humans at the maximum recommended human dose (MRHD).

Reproductive and developmental toxicity

Avatrombopag did not affect fertility or early embryonic development in male rats at exposures 22-times, or in female rats at exposures 114-times, the AUC observed in patients at the recommended dose of 60 mg once daily.

Excretion in milk

Avatrombopag was present in milk of lactating rats after oral administration of radioactive labeled avatrombopag. The pharmacokinetic parameters of avatrombopag in milk were similar to those in plasma with an exposure ratio of avatrombopag-related radioactivity (milk to plasma) of 0.94.

Juvenile animal studies

In a 10-week juvenile toxicology study in rats, avatrombopag was administered at doses ranging from 20 to 300 mg/kg/day. There were no test article-related mortality or clinical signs at doses up to 300 mg/kg/day. In the stomach, dose-dependent degeneration, regenerative hyperplasia, and atrophy of the glandular epithelium occurred at 100 and 300 mg/kg/day; exposures at 100 mg/kg/day in male rats were 14-times the AUC in patients at the maximum recommended dose of 60 mg once daily. Avatrombopag did not cause gastric changes in male juvenile rats at exposures 7 times the AUC observed in patients at the maximum recommended dose of 60 mg once daily. An increased incidence

of background focal mineralization was also observed in the kidneys of females at 300 mg/kg/day (female rat exposure was 50-times the human exposure based on AUC at the 60 mg daily dose).

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose (E460(i))
Crospovidone type B (E1202)
Silica, colloidal anhydrous (E551)
Magnesium stearate (E470b)

Film coating

Poly(vinyl alcohol) (E1203)
Talc (E553b)
Macrogol 3350 (E1521)
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide yellow (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

5 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Blister (polyamide and polyvinyl chloride-laminated aluminium film with push-through aluminium and polyethylene terephthalate foil) containing either 10 or 15 film-coated tablets. Each carton contains one blister of 10 or 15 film-coated tablets or two blisters of 15 film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

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

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Sweden

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/19/1373/001
EU/1/19/1373/002
EU/1/19/1373/003

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 20 June 2019
Date of latest renewal: 09 February 2024

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

04/03/2024

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

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Doptelet 20 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains avatrombopag maleate equivalent to 20 mg of avatrombopag.

Excipient with known effect

Each film-coated tablet contains 120.8 mg of lactose monohydrate.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

Pale yellow, round biconvex film-coated 7.6 mm tablet debossed with “AVA” on one side and “20” on the other.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Doptelet is indicated for the treatment of severe thrombocytopenia in adult patients with chronic liver disease who are scheduled to undergo an invasive procedure.

Doptelet is indicated for the treatment of primary chronic immune thrombocytopenia (ITP) in adult patients who are refractory to other treatments (e.g., corticosteroids, immunoglobulins).

4.2 Posology and method of administration

Posology

Treatment should be initiated by and remain under the supervision of a physician who is experienced in the treatment of haematological diseases. Doptelet should be taken at the same time of day (e.g., in the morning or evening) with food, including when taking the dose less frequently than once daily.

Chronic liver disease

Obtain a platelet count prior to the administration of Doptelet therapy and on the day of a procedure to ensure an adequate increase in platelet count, and no unexpectedly high increase in platelet count in the patient populations specified in sections 4.4 and 4.5.

The recommended daily dose of avatrombopag is based on the patient’s platelet count (see Table 1). Dosing should begin 10 to 13 days prior to the planned procedure. The patient should undergo their procedure 5 to 8 days after the last dose of avatrombopag.

Table 1: Daily dose recommendation for avatrombopag

Platelet count ($\times 10^9$/L)	Once-daily dose	Duration of dosing
< 40	60 mg (Three 20 mg tablets)	5 days
≥ 40 to < 50	40 mg (Two 20 mg tablets)	5 days

Duration of treatment
Due to limited information, avatrombopag should not be taken for more than 5 days.

Missed doses
If a dose is missed, it should be taken as soon as it is remembered. Two doses should not be taken at one time to make up for a missed dose. The next dose should be taken at the usual time the next day.

Chronic immune thrombocytopenia

Use the lowest dose of Doptelet needed to achieve and maintain a platelet count ≥ 50 × 10^9/L as necessary to reduce the risk for bleeding. Do not use avatrombopag to normalise platelet counts. In clinical trials, platelet counts generally increased within 1 week after starting avatrombopag and decreased within 1 to 2 weeks after discontinuation.

Initial dose regimen
The recommended starting dose of Doptelet is 20 mg (1 tablet) once daily with food.

Monitoring and dose adjustment
After initiating therapy, assess platelet counts at least once weekly until a stable platelet count ≥ 50 × 10^9/L and ≤ 150 × 10^9/L has been achieved. Twice weekly platelet count monitoring should be conducted during the first weeks of therapy in patients receiving avatrombopag only once or twice weekly. Twice weekly monitoring should also be conducted after dose adjustments during the treatment.

Due to the potential risk of platelet counts above 400 × 10^9/L within the first weeks of treatment patients should be carefully monitored for any signs or symptoms of thrombocytosis. After a stable platelet count has been achieved, obtain platelet counts at least monthly. After discontinuation of avatrombopag, platelet counts should be obtained weekly for at least 4 weeks.

Dose adjustments (see Table 2 and Table 3) are based on the platelet count response. Do not exceed a daily dose of 40 mg (2 tablets).

Table 2: Avatrombopag dose adjustments for patients with primary chronic immune thrombocytopenia

Platelet count ($\times 10^9$/L)	Dose adjustment or action
< 50 after at least 2 weeks of avatrombopag treatment	• Increase *One Dose Level* per Table 3. • Wait 2 weeks to assess the effects of this regimen and any subsequent dose adjustments.
> 150 and ≤ 250	• Decrease *One Dose Level* per Table 3. • Wait 2 weeks to assess the effects of this regimen and any subsequent dose adjustments.
> 250	• Stop avatrombopag. • Increase platelet monitoring to twice weekly. • When platelet count is less than 100×10^9/L, decrease *One Dose Level* per Table 3 and reinitiate therapy.
< 50 after 4 weeks of avatrombopag 40 mg once daily	• Discontinue avatrombopag.
> 250 after 2 weeks of avatrombopag 20 mg weekly	• Discontinue avatrombopag.

Table 3: Avatrombopag dose levels for titration in patients with primary chronic immune thrombocytopenia

Dose≠	Dose Level
40 mg once daily	6
40 mg three times a week *AND* 20 mg on the four remaining days of each week	5
20 mg once daily*	**4**
20 mg three times a week	3
20 mg twice a week *OR* 40 mg once weekly	2
20 mg once weekly	1

***Initial dose regimen for all patients *except* those taking *moderate or strong dual inducers* or *moderate or strong dual inhibitors* of CYP2C9 and CYP3A4/5, or of CYP2C9 alone.

≠ Patients taking avatrombopag less frequently than once daily should take the medicinal product in a consistent manner from week to week.

Dose Level 3: Three non-consecutive days a week, e.g. Monday, Wednesday and Friday
Dose Level 2: Two non-consecutive days a week, e.g. Monday and Friday
Dose Level 1: The same day each week, e.g. Monday

In the case of a missed dose, patients should take the missed dose of avatrombopag as soon as they remember. Patients should not take two doses at one time to make up for a missed dose, and should take the next dose per the current regimen.

Avatrombopag can be administered in addition to other ITP medicinal products. Platelet counts should be monitored when combining avatrombopag with other medicinal products for the treatment of primary ITP in order to avoid platelet counts outside of the recommended range, and to determine whether the dose of either medicinal product should be reduced.

Discontinuation
Discontinue avatrombopag if the platelet count does not increase to ≥ 50 × 10^9/L after 4 weeks of dosing at the maximum dose of 40 mg once daily. Discontinue Doptelet if the platelet count is greater than 250 × 10^9/L after 2 weeks of dosing at 20 mg once weekly.

Recommended dose with concomitant moderate or strong dual inducers or inhibitors of CYP2C9 and CYP3A4/5, or of CYP2C9 alone, in patients with chronic immune thrombocytopenia
The recommended starting doses of avatrombopag in patients with chronic immune thrombocytopenia receiving concomitant medicinal products are summarised in Table 4.

Table 4: Avatrombopag recommended starting dose for patients with primary chronic immune thrombocytopenia based on concomitant medications

Concomitant medicinal products	Recommended starting dose
Moderate or strong dual inhibitors of CYP2C9 and CYP3A4/5, or of CYP2C9 alone (e.g., fluconazole)	20 mg (1 tablet) three times a week
Moderate or strong dual inducers of CYP2C9 and CYP3A4/5, or of CYP2C9 alone (e.g., rifampicin, enzalutamide)	40 mg (2 tablets) once daily

Special populations

Elderly
No dose adjustment is required for patients aged 65 years and older (see section 5.2).

Renal impairment
Avatrombopag is not renally excreted, therefore no dose adjustment is required in patients with mild or moderate renal impairment. Avatrombopag has not been studied in patients with severe renal impairment (see section 5.2).

Hepatic impairment
No dose adjustment is necessary for patients with mild (Child-Pugh class A) to moderate (Child-Pugh class B) hepatic impairment.

Due to limited information available, the safety and efficacy of avatrombopag in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C, MELD score > 24) have not been established (see section 4.4). No dose adjustment is expected for these patients. Avatrombopag therapy should only be initiated in patients with severe hepatic impairment if the expected benefit outweighs the expected risks (see sections 4.4 and 5.2).

Coexisting medical conditions
Due to limited or no information available, the safety and efficacy of avatrombopag in adult patients with chronic ITP and human immunodeficiency virus [HIV], hepatitis C virus [HCV] or subjects with known systemic lupus erythematosus, acute hepatitis, active chronic hepatitis, cirrhosis, lymphoproliferative disease, myeloproliferative disorders, leukemia, myelodysplasia (MDS), concurrent malignant disease, and significant cardiovascular disease (e.g. Grade III/IV congestive heart failure, atrial fibrillation, status post coronary artery bypass or stent placement) have not been established.

Paediatric population

The safety and efficacy of avatrombopag in children aged less than 18 years have not been established. No data are available.

CYP2C9 loss-of-function polymorphisms
Avatrombopag exposure may increase in patients with CYP2C9*2 and CYP2C9*3 loss-of-function polymorphisms. Healthy subjects (n=2) who were homozygous for these mutations (poor metabolizers) had approximately 2-fold higher exposure compared to subjects with wild-type CYP2C9.

Method of administration

Doptelet is for oral use, and the tablets should be taken with food (see section 5.2).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Thrombotic/thromboembolic events

Patients with chronic liver disease are known to be at increased risk for thromboembolic events. Portal vein thrombosis has been reported at an increased frequency in patients with chronic liver disease who had platelet counts > 200 × 10^9/L receiving a thrombopoietin receptor agonist (see section 4.8). In patients with chronic immune thrombocytopenia, thromboembolic events (arterial or venous) occurred in 7% (9/128) of patients receiving avatrombopag (see section 4.8).

Doptelet was not studied in patients with prior thromboembolic events. Consider the potential increased thrombotic risk when administering Doptelet to patients with known risk factors for thromboembolism, including but not limited to genetic prothrombotic conditions (e.g. Factor V Leiden, Prothrombin 20210A, Antithrombin deficiency or Protein C or S deficiency), acquired risk factors (e.g. antiphospholipid syndrome), advanced age, patients with prolonged periods of immobilisation, malignancies, contraceptives and hormone replacement therapy, surgery/trauma, obesity and smoking. Doptelet should not be administered to patients with chronic liver disease or chronic immune thrombocytopenia in an attempt to normalise platelet counts.

QTc prolongation with concomitant medicinal products

At exposures similar to that achieved at the 40 mg and 60 mg dose, Doptelet did not prolong the QT interval to any clinically relevant extent. Mean QTc prolongation effects > 20 ms are not anticipated with the highest recommended therapeutic dosing regimen based on analysis of data from the pooled clinical trials in patients with chronic liver disease. However, caution must be exercised when Doptelet is co-administered with moderate or strong dual CYP3A4/5 and CYP2C9 inhibitors, or with moderate or strong CYP2C9 inhibitors, as these medicinal products can increase avatrombopag exposures. Caution must also be exercised in patients with loss-of-function polymorphisms of CYP2C9, as these can increase avatrombopag exposure.

Reoccurrence of thrombocytopenia and bleeding after cessation of treatment in patients with chronic immune thrombocytopenia

Thrombocytopenia is likely to reoccur in ITP patients upon discontinuation of treatment with avatrombopag. Following discontinuation of avatrombopag, platelet counts return to baseline levels within 2 weeks in the majority of patients, which increases the bleeding risk and in some cases may lead to bleeding. There is an increased risk of bleeding if avatrombopag treatment is discontinued in the presence of anticoagulants or anti-platelet agents. Patients should be closely monitored for a decrease in platelet count and medically managed to avoid bleeding upon discontinuation of treatment with avatrombopag. It is recommended that, if treatment with avatrombopag is discontinued, ITP treatment be restarted according to current treatment guidelines. Additional medical management may include cessation of anticoagulant and/or antiplatelet therapy, reversal of anticoagulation, or platelet support.

Increased bone marrow reticulin

Increased bone marrow reticulin is believed to be a result of TPO receptor stimulation, leading to an increased number of megakaryocytes in the bone marrow, which may subsequently release cytokines. Increased reticulin may be suggested by morphological changes in the peripheral blood cells and can be detected through bone marrow biopsy. Therefore, examinations for cellular morphological abnormalities using peripheral blood smear and complete blood count (CBC) prior to and during treatment with avatrombopag are recommended.

If a loss of efficacy and abnormal peripheral blood smear are observed in patients, administration of avatrombopag should be discontinued, a physical examination should be performed, and a bone marrow biopsy with appropriate staining for reticulin should be considered. If available, comparison to a prior bone marrow biopsy should be made. If efficacy is maintained and abnormal peripheral blood smear is observed in patients, the physician should follow appropriate clinical judgment, including consideration of a bone marrow biopsy, and the risk-benefit of avatrombopag and alternative ITP treatment options should be re-assessed.

Progression of existing myelodysplastic syndrome (MDS)

The effectiveness and safety of Doptelet have not been established for the treatment of thrombocytopenia due to MDS. Doptelet should not be used outside of clinical trials for the treatment of thrombocytopenia due to MDS.

There is a theoretical concern that TPO-R agonists may stimulate the progression of existing haematological malignancies such as MDS. 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.

The diagnosis of ITP in adults and elderly patients should have been confirmed by the exclusion of other clinical entities presenting with thrombocytopenia, in particular the diagnosis of MDS must be excluded. 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, for those with systemic symptoms or abnormal signs such as increased peripheral blast cells.

Severe hepatic impairment

There is limited information on the use of avatrombopag in patients with severe (Child-Pugh class C, MELD score > 24) hepatic impairment. Avatrombopag should only be used in such patients if the expected benefit outweighs the expected risks (see sections 4.2 and 5.2).

Patients with severe hepatic impairment should be supported in line with clinical practice by close monitoring for early signs of worsening or new onset hepatic encephalopathy, ascites, and thrombotic or bleeding tendency, through monitoring of liver function tests, tests used for assessing clotting status and through imaging of portal vasculature as needed.

Patients with Child-Pugh class C liver disease who take avatrombopag prior to an invasive procedure, should be evaluated on the day of the procedure for an unexpectedly high increase in platelet count.

Use in patients with chronic liver disease undergoing invasive procedures

The objective of treatment with Doptelet is to increase platelet counts. While the benefit-risk profile for procedures that were not specifically included in the clinical trials is likely to be comparable, the efficacy and safety of avatrombopag have not been established in major surgeries like laparotomy, thoracotomy, open-heart surgery, craniotomy or excision of organs.

Retreatment for patients with chronic liver disease undergoing invasive procedures

There is limited information on the use of avatrombopag in patients previously exposed to avatrombopag.

Co-administration with interferon preparations

Interferon preparations have been known to reduce platelet counts, therefore, this should be considered when co-administering avatrombopag with interferon preparations.

Lactose

Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

P-gp inhibitors

Concomitant use of avatrombopag with P-gp inhibitors resulted in alterations in exposure that were not clinically significant. No dose adjustment is recommended (see section 5.2).

CYP3A4/5 and CYP2C9 inhibitors

Concomitant use of avatrombopag with moderate or strong CYP3A4/5 and CYP2C9 dual inhibitors (e.g., fluconazole) increases avatrombopag exposure. Concomitant use of avatrombopag with moderate or strong CYP2C9 inhibitors is expected to increase avatrombopag exposure.

Chronic liver disease

The increase in avatrombopag exposure is not expected to have a clinically important effect on platelet counts due to the 5-day treatment duration, and no dose adjustment is recommended. However, these patients should be evaluated on the day of the procedure for an unexpectedly high increase in platelet count (see section 4.2 and 5.2).

Chronic immune thrombocytopenia

Reduce the starting dose of avatrombopag when used concomitantly with a moderate or strong dual inhibitor of CYP2C9 and CYP3A4/5 (see Table 4 and section 4.2). Reduction of the starting dose should also be considered for patients receiving a moderate or strong CYP2C9 inhibitor.
In patients starting moderate or strong dual inhibitors of CYP2C9 and CYP3A4/5, or moderate or strong inhibitors of CYP2C9, while receiving avatrombopag, monitor platelet counts and adjust the avatrombopag dose as necessary (see Table 2, Table 3 and section 4.2).

CYP3A4/5 and CYP2C9 inducers

Concomitant use of moderate or strong CYP3A4/5 and CYP2C9 dual inducers (e.g., rifampicin, enzalutamide) reduces avatrombopag exposure, and may result in a decreased effect on platelet counts. Concomitant use of avatrombopag with moderate or strong CYP2C9 inducers is expected to reduce avatrombopag exposure.

Chronic liver disease

The decrease in avatrombopag exposure is not expected to have a clinically important effect on platelet counts due to the 5-day treatment duration. No dose adjustment is recommended (see section 5.2).

Chronic immune thrombocytopenia

Increase the recommended starting dose of Doptelet when used concomitantly with a moderate or strong dual inducer of CYP2C9 and CYP3A4/5 (see Table 4 and section 4.2). An increase in the starting dose should also be considered for patients receiving a moderate or strong CYP2C9 inducer. In patients starting moderate or strong dual inducers of CYP2C9 and CYP3A4/5, or moderate or strong inducers of CYP2C9, while receiving avatrombopag, monitor platelet counts and adjust dose as necessary (see Table 2, Table 3 and section 4.2).

Medicinal products for treatment of ITP

Medicinal products used in the treatment of ITP in combination with avatrombopag in clinical trials included corticosteroids, danazol, dapsone, and intravenous immunoglobulin (IVIg). Platelet counts should be monitored when combining avatrombopag with other medicinal products for the treatment of ITP in order to avoid platelet counts outside of the recommended range.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no or limited amount of data from the use of avatrombopag in pregnant women. Animal studies are insufficient with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). Doptelet is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception.

Breast-feeding

There are no data on the presence of avatrombopag in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. It is unknown whether avatrombopag or its metabolites are excreted in human milk. Avatrombopag was present in the milk of lactating rats, see section 5.3. A risk to the breast-feeding child cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from Doptelet therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

The effect of avatrombopag on human fertility has not been established, and a risk cannot be ruled out. In animal studies, avatrombopag had no effect on male and female fertility or early embryogenesis in rats (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Doptelet has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Chronic liver disease

The safety of avatrombopag was evaluated in two randomised, double-blind, placebo-controlled trials, ADAPT-1 and ADAPT-2, in which 430 patients with chronic liver disease and thrombocytopenia received either avatrombopag (n = 274) or placebo (n = 156), and had 1 post-dose safety assessment.

Chronic immune thrombocytopenia

The safety of avatrombopag was evaluated in three controlled trials and one uncontrolled trial which enrolled 161 patients with chronic immune thrombocytopenia. The pooled safety data from these four trials includes 128 patients who were exposed to avatrombopag for a median duration of 29 weeks.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions are classified by Preferred Term and System Organ Class, and by frequency. Frequencies are defined as: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1 000 to < 1/100); rare (≥ 1/10 000 to < 1/1 000); very rare (< 1/10 000); not known (cannot be estimated from the available data).

Chronic liver disease study population

System organ class (MedDRA terminology*)	**Common**	**Uncommon**	**Not known**
Blood and lymphatic system disorders		Anaemia	
Immune system disorders			Hypersensitivity
Vascular disorders		Portal vein thrombosis	
Musculoskeletal & connective tissue disorders		Bone pain Myalgia	
General disorders and administration site conditions	Fatigue	Pyrexia	

* Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.

Chronic primary immune thrombocytopenia study population

System organ class MedDRA terminology	**Frequency**	**Adverse reaction**
Infections and infestations	Uncommon	Furuncle, Thrombophlebitis septic, Upper respiratory tract infection
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)	Uncommon	Myelofibrosis
Blood and lymphatic system disorders	Common	Thrombocytopenia, Anaemia, Splenomegaly
	Uncommon	Leukocytosis
Immune system disorders	Not known	Hypersensitivity
Metabolism and nutrition disorders	Common	Hyperlipidaemia, Decreased appetite
	Uncommon	Dehydration, Hypertriglyceridaemia, Increased appetite, Iron deficiency
Psychiatric disorders	Uncommon	Mood swings
Nervous system disorders	Very common	Headache
	Common	Dizziness, Head discomfort, Migraine, Paraesthesia
	Uncommon	Cerebrovascular accident, Cognitive disorder, Dysgeusia, Hypoaesthesia, Sensory disturbance, Transient ischaemia attack
Eye disorders	Uncommon	Abnormal sensation in eye, Eye irritation, Eye

System organ class MedDRA terminology	Frequency	Adverse reaction
		pruritus, Eye swelling, Lacrimation increased, Ocular discomfort, Photophobia, Retinal artery occlusion, Vision blurred, Visual impairment
Ear and labyrinth disorders	Uncommon	Ear pain, Hyperacusis
Cardiac disorders	Uncommon	Myocardial infarction
Vascular disorders	Common	Hypertension
	Uncommon	Deep vein thrombosis, Jugular vein thrombosis, Vasoconstriction
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common	Epistaxis, Dyspnoea
	Uncommon	Haemoptysis, Nasal congestion, Pulmonary embolism
Gastrointestinal disorders	Common	Nausea, Diarrhoea, Vomiting, Abdominal pain upper, Flatulence
	Uncommon	Abdominal discomfort, Abdominal distension, Abdominal pain lower, Anorectal varices, Constipation, Eructation, Gastrooesophageal reflux disease, Glossodynia, Haemorrhoids, Paraesthesia oral, Swollen tongue, Tongue disorder
Hepatobiliary disorders	Uncommon	Portal vein thrombosis
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	Rash, Acne, Petechiae, Pruritis
	Uncommon	Alopecia, Dry skin, Ecchymosis, Hyperhidrosis, Pigmentation disorder, Rash pruritic, Skin haemorrhage, Skin irritation
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Common	Arthralgia, Back pain, Pain in extremity, Myalgia, Musculoskeletal pain
	Uncommon	Arthropathy, Limb discomfort, Muscle spasms, Muscular weakness, Musculoskeletal chest pain
Renal and urinary disorders	Uncommon	Haematuria
Reproductive system and breast disorders	Uncommon	Menorrhagia, Nipple pain
General disorders and administration site conditions	Very common	Fatigue
	Common	Asthenia
	Uncommon	Chest discomfort, Hunger, Pain, Peripheral swelling
Investigations	Common	Blood glucose increased, Platelet count increased, Blood glucose decreased, Blood triglycerides increased, Blood lactate dehydrogenase increased, Platelet count decreased, Alanine aminotransferase increased, Blood gastrin increased
	Uncommon	Aspartate aminotransferase increased, Blood pressure increased, Heart rate irregular, Hepatic enzyme increased

* Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.

Description of selected adverse reactions

Thromboembolic events

In the ADAPT-1 and ADAPT-2 clinical trials in patients with thrombocytopenia and chronic liver disease, there was 1 treatment-emergent event of portal vein thrombosis in a patient (n = 1/274 of patients receiving avatrombopag) which was reported 14 days after treatment with Doptelet ended. This adverse reaction was assessed as non-serious.

In the four pooled clinical trials in patients with chronic immune thrombocytopenia, thromboembolic events were observed in 7% (9/128) of patients. The only thromboembolic event which occurred in more than 1 individual patient was cerebrovascular accident, occurring in 1.6% (2/128).

Thrombocytopenia following discontinuation of treatment in patients with chronic immune thrombocytopenia

In the 4 pooled clinical trials in patients with chronic immune thrombocytopenia, transient decreases in platelet counts to levels lower than baseline were observed following discontinuation of treatment in 8.6% (11/128) of patients treated with avatrombopag.

Hypersensitivity reactions

Hypersensitivity reactions including pruritus, rash, swelling face, and swollen tongue.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

There is no specific antidote for overdose with avatrombopag. Should overdose occur or be suspected, Doptelet dosing should be stopped and platelet count should be carefully monitored since avatrombopag increases platelet count in a dose-dependent fashion.

5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antihemorrhagics, other systemic hemostatics, ATC code: B02BX08

Mechanism of action

Avatrombopag is an orally active, small molecule thrombopoietin (TPO) receptor agonist that stimulates proliferation and differentiation of megakaryocytes from bone marrow progenitor cells resulting in increased production of platelets. Avatrombopag does not compete with TPO for binding to the TPO receptor and has an additive effect with TPO on platelet production.

Clinical efficacy and safety

Chronic liver disease studies

The efficacy and safety of avatrombopag for the treatment of adult patients with chronic liver disease and a platelet count < 50×10^9/L who were scheduled to undergo a procedure were studied in 2 identically-designed multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled Phase 3 studies (ADAPT-1 and ADAPT-2). In each study, patients were assigned to the low baseline platelet count cohort (< 40×10^9/L) or the high baseline platelet count cohort (≥ 40 to < 50×10^9/L) based on their platelet count at baseline. Patients were then randomised 2:1 to either avatrombopag or placebo.

Patients in the low baseline platelet count cohort received 60 mg avatrombopag or matching placebo once daily for 5 days, and patients in the high baseline platelet count cohort received 40 mg avatrombopag or matching placebo once daily for 5 days. Eligible patients were scheduled to undergo their procedure (low bleeding risk procedures, such as endoscopy and colonoscopy (60.8%); moderate bleeding risk, such as liver biopsy and chemoembolization for HCC (17.2%); or high bleeding risk, such as dental procedures and radiofrequency ablation (22.1%)) 5 to 8 days after their last dose of treatment. Patient populations were similar between the low and high baseline platelet count cohorts, and consisted of 66% male and 35% female; median age 58 years and 61% White, 34% Asian, and 3% Black. A total of 24.8% of patients were ≥ 65 years of age, 4.6% ≥ 75 years of age, and only 1 (0.2%) ≥ 85 years of age. Patients' MELD scores ranged from < 10 (37.5%), 10 to 14 (46.3%) and from > 14 to < 24 (16.2%), and included patients with CTP Class A (56.4%), Class B (38.1%), and Class C (5.6%).

In ADAPT-1, a total of 231 patients were randomised; 149 patients to the avatrombopag group and 82 patients to the placebo group. In the low baseline platelet count cohort, the mean baseline platelet count for the avatrombopag-treated group was 31.1×10^9/L and for placebo-treated patients was 30.7×10^9/L. In the high baseline platelet count cohort, the mean baseline platelet count for the avatrombopag-treated patients was 44.3×10^9/L and for placebo-treated patients was 44.9×10^9/L.

In ADAPT-2, a total of 204 patients were randomised; 128 patients to the avatrombopag treatment group and 76 patients to the placebo treatment group. In the low baseline platelet count cohort, the mean baseline platelet count for the avatrombopag-treated group was 32.7×10^9/L and for placebo-treated patients was 32.5×10^9/L. In the high baseline platelet count cohort, the mean baseline platelet count for the avatrombopag-treated patients was 44.3×10^9/L and for placebo-treated patients was 44.5×10^9/L.

Responders were defined as patients who did not require a platelet transfusion or any rescue procedure for bleeding after randomisation and up to 7 days following a scheduled procedure. Results are shown in Table 5.

Table 5: Efficacy results by baseline platelet count cohort and treatment group – ADAPT-1 and ADAPT-2

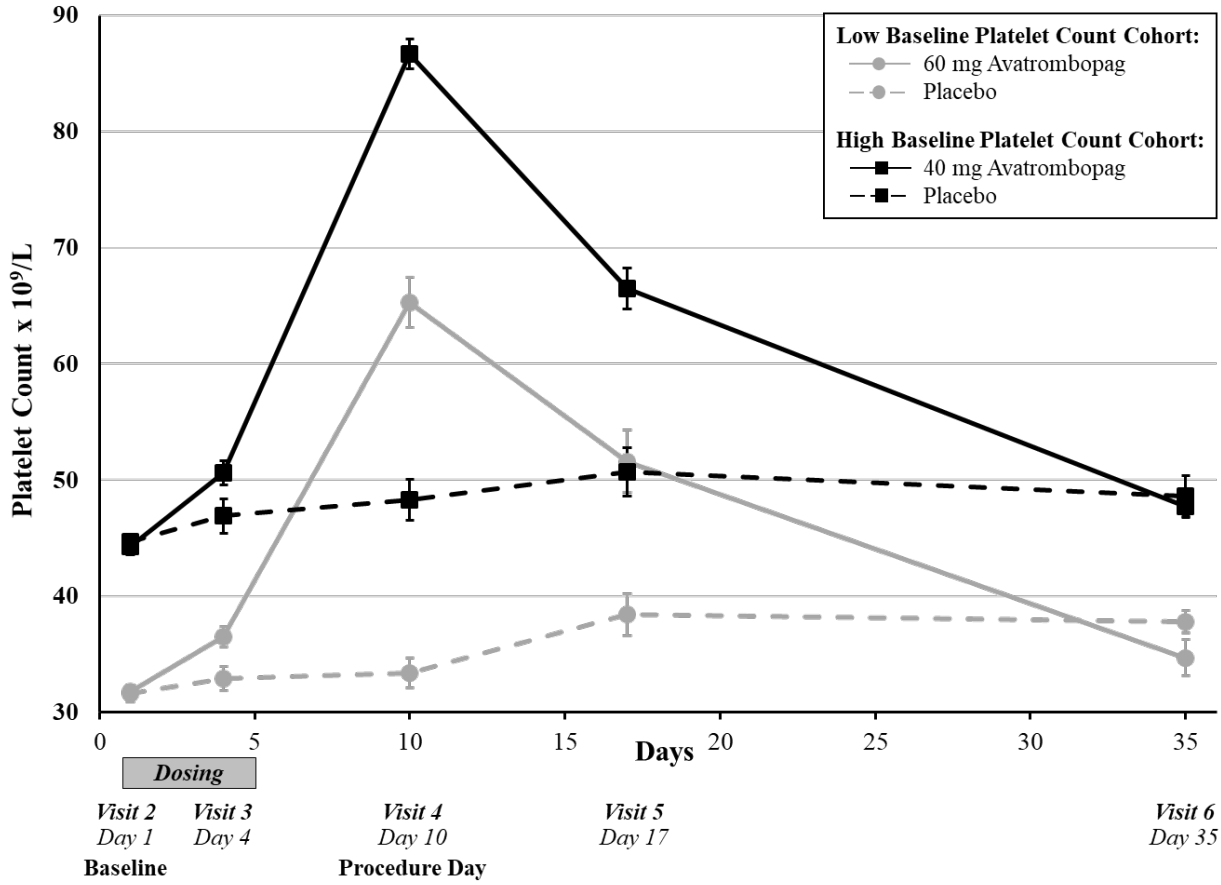
Low baseline platelet count cohort (< 40 × 10^9/L)				
Category	**ADAPT-1**		**ADAPT-2**	
	Placebo (n = 48)	**Avatrombopag 60 mg (n = 90)**	**Placebo (n = 43)**	**Avatrombopag 60 mg (n = 70)**
Proportion of subjects not requiring a platelet transfusion or rescue procedure for bleeding				
Responders *95% CI*[a]	**23%** *(11, 35)*	**66%** *(56, 75)*	**35%** *(21, 49)*	**69%** *(58, 79)*
P-value[b]	**< 0.0001**		**0.0006**	
Proportion of subjects who achieved a platelet count ≥ 50 × 10^9/L on procedure day				
Responders *95% CI*[a]	**4%** *(0, 10)*	**69%** *(59, 79)*	**7%** *(0, 15)*	**67%** *(56, 78)*
P-value[b]	**< 0.0001**		**< 0.0001**	
Change in platelet count from baseline to procedure day				
Mean (SD) × 10^9/L	**0.8** (6.4)	**32.0** (25.5)	**3.0** (10.0)	**31.3** (24.1)
Median × 10^9/L	0.5	28.3	0.5	28.0
P-value[c]	**< 0.0001**		**< 0.0001**	

High baseline platelet count (≥ 40 to < 50 × 10^9/L)				
Category	**ADAPT-1**		**ADAPT-2**	
	Placebo (n = 34)	**Avatrombopag 40 mg (n = 59)**	**Placebo (n = 33)**	**Avatrombopag 40 mg (n = 58)**
Proportion of subjects not requiring a platelet transfusion or rescue procedure for bleeding				
Responders *95% CI*[a]	**38%** *(22, 55)*	**88%** *(80, 96)*	**33%** *(17, 49)*	**88%** *(80, 96)*
P-value[b]	**< 0.0001**		**< 0.0001**	
Proportion of subjects who achieved a platelet count ≥ 50 × 10^9/L on procedure day				
Responders *95% CI*[a]	**21%** *(7, 34)*	**88%** *(80, 96)*	**39%** *(23, 56)*	**93%** *(87, 100)*
P-value[b]	**< 0.0001**		**< 0.0001**	
Change in platelet count from baseline to procedure day				
Mean (SD) × 10^9/L	**1.0** (9.3)	**37.1** (27.4)	**5.9** (14.9)	**44.9** (33.0)
Median × 10^9/L	0.0	33.0	3.3	41.3
P-value[c]	**< 0.0001**		**< 0.0001**	

a Two-sided 95% confidence interval based on normal approximation.
b Cochran-Mantel-Haenszel Test.
c Wilcoxon Rank Sum Test.

A measured increase in platelet counts was observed in both avatrombopag treatment groups over time beginning on Day 4 post-dose, which peaked on Day 10-13 and then returned to near baseline values by Day 35 (Figure 1); mean platelet count remained greater than or equal to 50 × 10^9/L on Day 17 (Visit 5).

Figure 1: Mean platelet count (+/- standard error) by days from start of dosing by baseline platelet count cohort and treatment group - pooled ADAPT-1 and ADAPT-2



The efficacy of avatrombopag was similar across various subgroups for the pooled Phase 3 study population (ADAPT-1 and ADAPT-2). The proportion of subjects not requiring a platelet transfusion or any rescue procedure for bleeding was generally similar across the various subgroups.

Chronic immune thrombocytopenia studies

The efficacy of Doptelet in adult patients with chronic immune thrombocytopenia was evaluated in a Phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial (Study 302). Patients had previously received one or more prior chronic immune thrombocytopenia therapies and had an average of screening and baseline platelet counts < 30×10^9/L. Patients were centrally stratified by splenectomy status, baseline platelet count (≤ 15 or > 15×10^9/L), and use of concomitant chronic immune thrombocytopenia medicinal products, and then randomised (2:1) to receive either avatrombopag or placebo for 6 months. Patients received a starting dose of 20 mg once daily, with doses subsequently titrated based on platelet response.

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 29% of placebo patients and 34% of avatrombopag patients had a prior splenectomy.

Forty-nine patients were randomised, 32 to avatrombopag and 17 to placebo, with similar mean [SD] baseline platelet counts in the 2 treatment groups (14.1 [8.6] × 10^9/L and 12.7 [7.8] × 10^9/L, respectively). The median age was 44 years, 63% were female, and 94% were Caucasian, 4% Asian and 2% Black. A total of 8.2% of patients were ≥ 65 years of age, and no patients were ≥ 75 years of age. The median duration of exposure was 26 weeks for avatrombopag-treated patients and 6 weeks for placebo-treated patients. The primary efficacy outcome in this trial was the cumulative number of

weeks in which the platelet count was ≥ 50 × 10^9/L during the 6-month treatment period in the absence of rescue therapy. Avatrombopag-treated patients had a longer duration of platelet counts ≥ 50 × 10^9/L in the absence of rescue therapy than those who received placebo (median 12.4 [0, 25] vs 0 [0, 2] weeks, respectively, p < 0.0001) (see Table 6).

Table 6: Cumulative number of weeks of platelet response - Study 302

Primary efficacy outcome	Avatrombopag (n = 32)	Placebo (n = 17)
Cumulative number of weeks with a platelet response*		
Mean (SD)	12.0 (8.75)	0.1 (0.49)
Median	12.4	0.0
Min, Max	0, 25	0, 2
p-value of Wilcoxon rank sum test	< 0.0001	

* Cumulative number of weeks of platelet response is defined as the total numbers of weeks in which the platelet count was ≥ 50 × 10^9/L during 6 months of treatment in the absence of rescue therapy.

In addition, a larger proportion of patients in the avatrombopag treatment group had platelet counts ≥ 50 × 10^9/L at Day 8 compared to placebo (21/32; 66% vs 0/17; 0.0%, respectively; 95% CI (47, 86); p < 0.0001). Though few subjects were receiving concomitant ITP medicinal products at baseline, a larger proportion of patients in the avatrombopag treatment group had a reduction in use of concomitant ITP medicinal products from baseline compared to placebo (5/15; 33% vs 0/7; 0.0%, respectively; 95% CI (12, 62); p = 0.1348).

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Doptelet in all subsets of the paediatric population in thrombocytopenia secondary to liver disease (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

The plasma concentration-time profiles following the oral administration of avatrombopag were characterised by a short lag time (0.5 – 0.75 hours) with peak exposure at 6 – 8 hours post dose. In a multiple-dose pharmacokinetic study in healthy volunteers, steady state was reached by day 5 of dosing. Open label, randomised, cross-over replicate design clinical trials were conducted in healthy subjects to assess the effects of high-fat and low-fat food on the bioavailability and pharmacokinetic variability of avatrombopag. Administration with either type of food did not have any clinically important effects on rate (C_{max}) or extent (AUC) of avatrombopag exposure. However, there was a significant reduction (by approximately 50%) in the between- and within-subject variability of avatrombopag AUC and C_{max} when administered with food (see sections 4.2 and 4.5).

Food interaction

Coadministration of avatrombopag with either a high-fat or low-fat meal did not result in clinically important changes in rate or extent of absorption of avatrombopag. However, administration of avatrombopag with both a high and low-fat meal reduced intersubject and intrasubject pharmacokinetic variability of avatrombopag by approximately 50%. Therefore, avatrombopag is recommended to be administered with food (see section 4.2).

Distribution

In vitro studies suggest that avatrombopag is highly bound to human plasma proteins (> 96%). The apparent volume of distribution of avatrombopag in patients with thrombocytopenia and chronic liver disease based on population pharmacokinetic analysis is approximately 180 L, and the apparent volume of distribution with patients with chronic immune thrombocytopenia is approximately 235 L, suggesting that avatrombopag is extensively distributed.

Biotransformation

The oxidative metabolism of avatrombopag is mainly mediated by CYP2C9 and CYP3A4/5. Avatrombopag is a substrate for p-glycoprotein (P-gp) mediated transport, although no clinically important differences in platelet count elevations are expected when avatrombopag is co-administered with a strong P-gp inhibitor. Based on *in vitro* studies, no other transporting proteins (OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, and OAT3) are expected to play a significant role in the disposition of avatrombopag.

Table 7: Drug interactions: Changes in pharmacokinetics of avatrombopag in the presence of co-administered medicinal product

Co-administered medicinal product*	**Geometric mean ratio [90% CI] of avatrombopag PK with/without co administered drug (No Effect = 1.00)**	
	$AUC_{0\text{-}inf}$	**C_{max}**
Strong CYP3A inhibitor		
Itraconazole	1.37 (1.10, 1.72)	1.07 (0.86, 1.35)
Moderate CYP3A and CYP2C9 inhibitor		
Fluconazole	2.16 (1.71, 2.72)	1.17 (0.96, 1.42)
Moderate CYP2C9 and strong CYP3A inducer		
Rifampin	0.57 (0.47, 0.62)	1.04 (0.88, 1.23)
P-gp inhibitor		
Cyclosporine	0.83 (0.65, 1.04)	0.66 (0.54, 0.82)
P-gp and moderate CYP3A inhibitor		
Verapamil	1.61 (1.21, 2.15)	1.26 (0.96, 1.66)

* at steady state, except for cyclosporine which was administered as a single dose

Effect of avatrombopag
Avatrombopag does not inhibit CYP1A, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, or CYP3A, does not induce CYP1A, CYP2B6, CYP2C, and CYP3A, and weakly induces CYP2C8 and CYP2C9 *in vitro.*

Avatrombopag inhibits organic anion transporter (OAT) 1 and 3 and breast cancer resistance protein (BCRP) but not organic anion transporter polypeptide (OATP) 1B1 and 1B3, and organic cation transporter (OCT) 2 *in vitro*.

Effect of transporting proteins
Avatrombopag is a substrate for P-glycoprotein (P-gp) mediated transport (see Table 7).
Avatrombopag is not a substrate for OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, and OAT3.

Elimination

The predominant route of avatrombopag excretion is via faeces. Following administration of a single 20 mg ^{14}C-avatrombopag dose to healthy male volunteers, 88% of the dose was recovered in faeces and 6% in urine. Of the 88% of drug-related material in the faeces, 77% was identified as parent (34%) and the 4-hydroxy metabolite (44%). No metabolites of avatrombopag were detected in plasma.

The mean plasma elimination half-life (%CV) of avatrombopag is approximately 19 hours (19%). The mean (%CV) of the clearance of avatrombopag is estimated to be 6.9 L/hr (29%).

Linearity

Avatrombopag demonstrated dose-proportional pharmacokinetics after single doses from 10 mg (0.5-times the lowest approved dose) to 80 mg (1.3-times the highest recommended dose).

Special populations

Elderly
Population pharmacokinetic analysis of avatrombopag plasma concentrations from clinical trials with healthy subjects and patients with thrombocytopenia due to chronic liver disease or healthy subjects and patients with ITP, that included 11% (84/787) and 4% (24/577) of the study population ≥ 65 years of age, respectively, suggested that avatrombopag exposures are not affected by age (see section 4.2).

Racial or ethnic groups
Population pharmacokinetic analysis of avatrombopag plasma concentrations from the clinical trials with healthy subjects, patients with thrombocytopenia due to chronic liver disease, and patients with ITP indicated that avatrombopag exposures were similar across the different races studied.

Renal impairment
Human studies demonstrated that the renal route is not a major pathway for either unchanged avatrombopag or its metabolite's elimination. Based on the known metabolic profile of avatrombopag and the fact that only 6% of the dose is excreted in urine, the likelihood of effects of renal impairment on pharmacokinetics of avatrombopag is considered to be very low (see sections 4.2 and 4.8).
The population pharmacokinetic analysis of avatrombopag in healthy subjects and subjects with thrombocytopenia due to chronic liver disease indicated similar exposures between healthy subjects and subjects with mild and moderate renal impairment (CrCL ≥ 30 mL/min, Cockcroft-Gault).

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of avatrombopag have not been investigated in patients with severe renal impairment (CrCL < 30 mL/min, Cockcroft-Gault) including patients requiring haemodialysis.

Hepatic impairment
A population pharmacokinetic analysis evaluated avatrombopag plasma exposures in patients with mild to moderate hepatic impairment based on Model for End-Stage Liver Disease (MELD) scores and Child-Turcotte-Pugh scores. No clinically important difference in avatrombopag exposures were observed between patients with Child-Turcotte-Pugh Scores (Range = 5 to 12) or MELD scores (Range = 4 to 23) and healthy subjects. Avatrombopag plasma exposure was comparable in patients with chronic liver disease secondary to viral hepatitis (n = 242), non-alcoholic steatohepatitis (n = 45) and alcoholic liver disease (n = 49) in the pivotal Phase 3 studies, and also comparable to that in healthy subjects (n = 391). Due to the limited information available, avatrombopag should only be used in Child-Pugh class C patients when the expected benefit outweighs the expected risks.

5.3 Preclinical safety data

Avatrombopag does not stimulate platelet production in mice, rats, monkeys, or dogs because of the unique TPO receptor specificity. Therefore, data from these animal studies do not fully model potential adverse effects related to platelet count increases due to avatrombopag in humans.

Effects in non-clinical trials were observed only at exposures considered sufficiently in excess of the maximum human exposure indicating little relevance to clinical use. The primary toxicity of avatrombopag in pivotal repeated-dose studies was in the stomach at high doses with adequate safety margins when compared to the exposure at the maximum recommended human dose; these effects were reversible even in the chronic toxicity studies.

Carcinogenesis

In two-year carcinogenicity studies in mice and rats, neuroendocrine cell (enterochromaffin-like cell, ECL cell) gastric tumours (carcinoids) occurred in the stomach at high doses. The gastric carcinoids were considered likely due to prolonged hypergastrinemia observed in toxicity studies. Hypergastrinemia-related gastric carcinoids in rodents are generally considered to be of low risk or relevance to humans.

Avatrombopag was not mutagenic in an *in vitro* bacterial reverse mutation (AMES) assay or clastogenic in an *in vitro* human lymphocyte chromosomal aberrations assay or in an *in vivo* rat bone marrow micronucleus assay.

Animal toxicology and/or pharmacology

In 4-week or longer repeated-dose toxicity studies, treatment-related gastric lesions were observed in mice, rats, and cynomolgus monkeys. In these species, avatrombopag was associated with histopathologic changes in the fundic mucosa of the glandular stomach, characterised by degeneration of the glandular epithelium with a decrease in matured parietal cells. This effect was not associated with inflammatory response or any evidence of erosion or ulcer formation. The severity of gastric lesions was dependent on the dose and duration of avatrombopag administration and showed a clear trend towards reversibility during the recovery period. The exposures (AUC) at doses that showed no gastric lesions across the species were 3- to 33-fold higher than the exposures in humans at the maximum recommended human dose (MRHD).

Reproductive and developmental toxicity

Avatrombopag did not affect fertility or early embryonic development in male rats at exposures 22-times, or in female rats at exposures 114-times, the AUC observed in patients at the recommended dose of 60 mg once daily.

Excretion in milk

Avatrombopag was present in milk of lactating rats after oral administration of radioactive labeled avatrombopag. The pharmacokinetic parameters of avatrombopag in milk were similar to those in plasma with an exposure ratio of avatrombopag-related radioactivity (milk to plasma) of 0.94.

Juvenile animal studies

In a 10-week juvenile toxicology study in rats, avatrombopag was administered at doses ranging from 20 to 300 mg/kg/day. There were no test article-related mortality or clinical signs at doses up to 300 mg/kg/day. In the stomach, dose-dependent degeneration, regenerative hyperplasia, and atrophy of the glandular epithelium occurred at 100 and 300 mg/kg/day; exposures at 100 mg/kg/day in male rats were 14-times the AUC in patients at the maximum recommended dose of 60 mg once daily. Avatrombopag did not cause gastric changes in male juvenile rats at exposures 7 times the AUC observed in patients at the maximum recommended dose of 60 mg once daily. An increased incidence

of background focal mineralization was also observed in the kidneys of females at 300 mg/kg/day (female rat exposure was 50-times the human exposure based on AUC at the 60 mg daily dose).

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose (E460(i))
Crospovidone type B (E1202)
Silica, colloidal anhydrous (E551)
Magnesium stearate (E470b)

Film coating

Poly(vinyl alcohol) (E1203)
Talc (E553b)
Macrogol 3350 (E1521)
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide yellow (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

5 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Blister (polyamide and polyvinyl chloride-laminated aluminium film with push-through aluminium and polyethylene terephthalate foil) containing either 10 or 15 film-coated tablets. Each carton contains one blister of 10 or 15 film-coated tablets or two blisters of 15 film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

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

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Sweden

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/19/1373/001
EU/1/19/1373/002
EU/1/19/1373/003

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 20 June 2019
Date of latest renewal: 09 February 2024

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

04/03/2024

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

Company Core Data Sheet

DOPTELET (avatrombopag)

[redacted]

2ページ～最終ページは新薬承認情報提供時に削除とした。

ドプテレット®錠20mg

＜アバトロンボパグマレイン酸塩＞

（持続性及び慢性免疫性血小板減少症）

第 1 部（モジュール 1）

1.7　同種同効品一覧表

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

Property of the SOBI group - strictly confidential

目次

1.7 同種同効品一覧表.....3

1.7　同種同効品一覧表

持続性及び慢性免疫性血小板減少症の効能又は効果を有する薬剤のうち、トロンボポエチン受容体作動薬であるエルトロンボパグ オラミン（販売名：レボレード錠 12.5 mg、レボレード錠 25 mg）、ロミプロスチム（遺伝子組換え）（販売名：ロミプレート皮下注 250 μg 調製用）及び作用機序は異なるが、ホスタマチニブナトリウム水和物（販売名：タバリス錠 100 mg、タバリス錠 150 mg）、リツキシマブ（遺伝子組換え）（販売名：リツキサン点滴静注 100 mg、リツキサン点滴静注 500 mg）、エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）（販売名：ウィフガート点滴静注 400 mg）を同種同効品とした。

同種同効品について表 1.7-1 に示す。

表 1.7-1　同種同効品一覧

販売名	ドプテレット錠 20 mg	レボレード錠 12.5 mg レボレード錠 25 mg	ロミプレート皮下注 250 μg 調製用
一般的名称	アバトロンボパグマレイン酸塩	エルトロンボパグ オラミン	ロミプロスチム（遺伝子組換え）
会社名	Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社	ノバルティスファーマ株式会社	協和キリン株式会社
効能又は効果	○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 ○持続性及び慢性免疫性血小板減少症	○慢性特発性血小板減少性紫斑病 ○再生不良性貧血	○慢性特発性血小板減少性紫斑病 ○再生不良性貧血
添付文書 改訂年月日	－	2024 年 11 月改訂（第 2 版）	2024 年 11 月改訂（第 5 版）

表 1.7-1　同種同効品一覧（続き）

販売名	タバリス錠 100 mg タバリス錠 150 mg	リツキサン点滴静注 100 mg リツキサン点滴静注 500 mg	ウィフガート点滴静注 400 mg
一般的名称	ホスタマチニブナトリウム水和物	リツキシマブ（遺伝子組換え）	エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）
会社名	キッセイ薬品工業株式会社	製造販売元：全薬工業株式会社 発売元：全薬販売株式会社	アルジェニクスジャパン株式会社
効能又は効果	慢性特発性血小板減少性紫斑病	○CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 ○CD20 陽性の慢性リンパ性白血病 ○免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患 ○多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 ○既存治療で効果不十分なループス腎炎 ○下記のネフローゼ症候群 ・頻回再発型あるいはステロイド依存性のネフローゼ症候群 ・難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型、ステロイド依存性あるいはステロイド抵抗性を示す場合） ○慢性特発性血小板減少性紫斑病 ○後天性血栓性血小板減少性紫斑病 ○全身性強皮症 ○難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡	○全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る） ○慢性特発性血小板減少性紫斑病

販売名	タバリス錠 100 mg タバリス錠 150 mg	リツキサン点滴静注 100 mg リツキサン点滴静注 500 mg	ウィフガート点滴静注 400 mg
		○視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防 ○下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植 ○下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植 ○インジウム（^{111}In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与	
添付文書 改訂年月日	2024 年 4 月改訂（第 3 版）	2025 年 3 月改訂（第 13 版）	2024 年 3 月（第 9 版）

＊＊2024年11月改訂（第2版、用法及び用量変更）
＊2023年12月改訂（第1版、用法及び用量変更）

貯法：室温保存

有効期間：3年

日本標準商品分類番号
873999

	12.5mg	25mg
承認番号	22200AMX00960000	22200AMX00961000
販売開始	2010年12月	2010年12月

経口造血刺激薬/トロンボポエチン受容体作動薬
エルトロンボパグ オラミン錠

レボレード®錠12.5mg
レボレード®錠25mg
REVOLADE® Tablets

劇薬、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

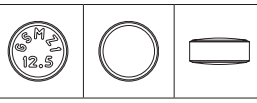
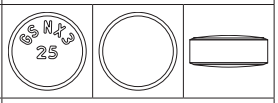
NOVARTIS

2．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

3．組成・性状
3.1 組成

販売名	レボレード錠12.5mg	レボレード錠25mg
有効成分	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）	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）
添加剤	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	

3.2 製剤の性状

販売名	レボレード錠12.5mg	レボレード錠25mg
性状	白色円形のフィルムコーティング錠	白色円形のフィルムコーティング錠
外形		
識別コード	GSMZ1 12.5	GSNX3 25
大きさ（約）	直径：7.9mm　厚さ：3.5mm 質量：184mg	直径：10.3mm　厚さ：4.2mm 質量：364mg

4．効能又は効果
○慢性特発性血小板減少性紫斑病
○再生不良性貧血

5．効能又は効果に関連する注意
〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉
5.1 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。
5.2 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。
＊＊**5.3** 診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。
〈再生不良性貧血〉
5.4 診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。［17.1.4-17.1.6参照］

6．用法及び用量
＊＊〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉
通常、成人及び1歳以上の小児には、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。
＊〈再生不良性貧血〉
抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の場合
抗胸腺細胞免疫グロブリンとの併用において、通常、成人及び12歳以上の小児には、エルトロンボパグとして75mgを1日1回、6歳以上12歳未満の小児には、エルトロンボパグとして37.5mg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、患者の状態に応じて適宜減量する。
既存治療で効果不十分な場合
通常、成人には、エルトロンボパグとして初回投与量25mgを1日1回、食事の前後2時間を避けて空腹時に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。また、1日最大投与量は100mgとする。

7．用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.1 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。［16.2.1参照］
7.2 制酸剤、乳製品、多価陽イオン（鉄、カルシウム、アルミニウム、マグネシウム、セレン、亜鉛等）含有製剤等とともに服用すると本剤の血中濃度が低下するので、本剤服用の前4時間及び後2時間はこれらの摂取を避けること。［10.2、16.2.1、16.7.1参照］
〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉
7.3 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7.3.1-7.3.7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。
7.3.1 本剤は治療上必要最小限の用量で使用すること。
7.3.2 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。
7.3.3 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。
7.3.4 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。
7.3.5 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。
7.3.6 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。
7.3.7 本剤の投与量を調節する場合には、通常、12.5mg/日ずつとする。
7.4 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。

®登録商標

〈再生不良性貧血〉

＊**7.5** 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7.6、7.6.1-7.6.4、7.7、7.7.1-7.7.4を参照の上、調節すること。本剤の投与量を調節する場合には、通常、25mg/日（抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の6歳以上12歳未満の小児は12.5mg/日）ずつとする。用量調節時には少なくとも2週間は同一用量を維持すること。

7.6 抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の患者に投与する場合

7.6.1 抗胸腺細胞免疫グロブリンの投与に際しては、併用薬剤の電子添文を熟読すること。

7.6.2 血小板数が200,000/μLを超えた場合には本剤の減量を考慮すること。

7.6.3 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。休薬後、血小板数が200,000/μL未満に減少した場合には、休薬前の投与量よりも原則として一段階用量を減量した上で本剤の投与を再開すること。

7.6.4 本剤を26週間投与しても血球数の改善が認められない場合には本剤の投与を中止すること。

7.7 既存治療で効果不十分な患者に投与する場合

7.7.1 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。

7.7.2 血小板数が100,000/μL～200,000/μLの場合には減量を考慮すること。

7.7.3 血小板数が200,000/μLを超えた場合には少なくとも1週間は本剤を休薬すること。休薬後、血小板数が50,000/μL未満に減少した場合には休薬前の投与量よりも原則として一段階用量を減量した上で本剤の投与を再開すること。

7.7.4 本剤を16週間投与しても血球数の改善が認められない場合には本剤の投与を中止すること。

7.8 3血球系統の改善（目安として、輸血非依存下で血小板数50,000/μLを超える、輸血非依存下でヘモグロビン値10g/dLを超える、好中球数1,000/μLを超える）が8週間以上持続した場合には本剤の投与量を最大で半量まで減量すること。減量後の投与量で血球改善が更に8週間以上持続した場合には、本剤を休薬し、血球数を観察すること。休薬後に血小板数30,000/μL未満、ヘモグロビン値9g/dL未満、好中球数500/μL未満に低下した場合には休薬前の投与量で投与を再開してもよい。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 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。

8.2 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、ALT、ビリルビン等）を実施すること。[11.1.1参照]

8.3 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。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。[11.1.2参照]

8.4 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。[11.1.3参照]

8.5 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。[11.1.4参照]

8.6 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。

8.7 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。

〈再生不良性貧血〉

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。

9.2 腎機能障害患者

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。腎機能障害患者を対象に有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

肝機能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。[16.6.2参照]

＊＊**9.4 生殖能を有する者**

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後11日間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。胎児の血小板への影響は不明である。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。[9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物試験（ラット）で乳汁中への移行が示唆されている。

9.7 小児等

＊＊〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

＊〈再生不良性貧血〉

9.7.2 免疫抑制療法で未治療の低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。既存治療で効果不十分の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。[17.1.6参照]

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら注意して投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 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 [16.7.2参照]	ロスバスタチンの血中濃度が上昇したとの報告がある[1)]。 ロスバスタチンの減量を考慮し、患者の状態を慎重に観察すること。	本剤がOATP1B1及びBCRPを阻害する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 ［7.2、16.2.1、16.7.1参照］	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4時間及び後2時間はこれらの摂取を避けること[2,3]。	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 ［16.7.3参照］	本剤のAUCが減少したとの報告があるので[4]、ロピナビル・リトナビル配合剤と併用する場合には、注意すること。	機序は不明であるが、ロピナビル・リトナビル配合剤が本剤の代謝酵素を誘導する可能性がある。
シクロスポリン ［16.7.4参照］	本剤のAUC及びCmaxが減少したとの報告がある[5]。また、本剤の血中濃度が高値を示したとの報告がある[6]。シクロスポリンと併用する場合には、注意すること。	機序は不明である。

11．副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害

AST（3.3%）、ALT（16.7%）、ALP（5.6%）、ビリルビン（25.6%）の増加等があらわれることがある。［8.2参照］

11.1.2 血栓塞栓症

肺塞栓症（頻度不明）、深部静脈血栓症（頻度不明）、一過性脳虚血発作（1.1%）、心筋梗塞（頻度不明）、虚血性脳卒中（頻度不明）等があらわれることがある。［8.3参照］

11.1.3 出血（頻度不明）

［8.4参照］

11.1.4 骨髄線維化（頻度不明）

［8.5参照］

11.2 その他の副作用

	5%未満	頻度不明
＊消化器	悪心、腹痛、嘔吐	下痢、口内乾燥
＊皮膚	発疹、皮膚変色	脱毛症
＊筋骨格	筋肉痛、四肢痛	背部痛、筋骨格系胸痛、筋骨格痛
＊感染症	—	咽頭炎、尿路感染
＊その他	頭痛、疲労、浮動性めまい、血小板数増加、低カリウム血症、白内障	—

12．臨床検査結果に及ぼす影響

エルトロンボパグは赤～褐色であるため、臨床検査に影響を及ぼす可能性がある。本剤を投与された患者において、血清の変色や総ビリルビン及びクレアチニン検査に影響が認められたとの報告がある。

13．過量投与

13.1 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及びALT上昇が報告され、血小板数は929,000/μLまで増加した。

13.2 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。

14．適用上の注意

＊＊14.1 薬剤調製時の注意

粉砕を避けること。

14.2 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15．その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤はヒト及びチンパンジー以外のトロンボポエチン受容体に対し親和性をもたず、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。

16．薬物動態

16.1 血中濃度

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

表-1　健康成人に単回及び10日間反復経口投与した時の薬物動態パラメータ

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

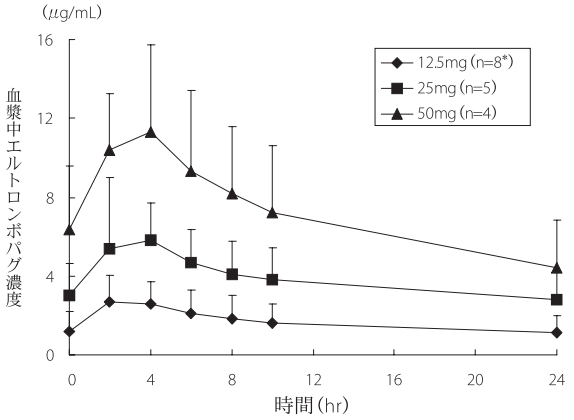
算術平均値±標準偏差、tmaxは中央値（範囲）
a）単回投与：$AUC_{0-\infty}$、反復投与：$AUC_{0-\tau}$

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

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

投与量（mg）	例数	Cmax（μg/mL）	tmax（hr）	$AUC_{0-\tau}$（μg・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、tmaxは中央値（範囲）
a）n＝7　b）24時間までのポイントから算出のため、参考値



*：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$AUC_{0-\tau}$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$AUC_{0-\tau}$は、非東アジア系特発性血小板減少性紫斑病患者の$AUC_{0-\tau}$（母集団薬物動態解析推定値）に比べ、約85%高値を示した[11,12]。

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$AUC_{0-\tau}$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[11]。

抗胸腺細胞免疫グロブリンに治療抵抗性若しくは再発又は抗胸腺細胞免疫グロブリン治療が受けられない中等症以上の日本人再生不良性貧血患者に本剤25mgを投与した時の定常状態における薬物動態パラメータを表-3に示した[6]。

表-3　日本人再生不良性貧血患者の定常状態における薬物動態パラメータ

投与量（mg）	例数	Cmax（μg/mL）	tmax（hr）	$AUC_{0-\tau}$[a]（μg・hr/mL）
25	5	6.41±4.20	2.00（1.90-7.58）	99.20±119.0

算術平均値±標準偏差、tmaxは中央値（範囲）
a）n=3

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

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$AUC_{0-\infty}$は59%、Cmaxは65%低下した。また、本剤75mgを高脂肪又は低脂肪のカルシウム含有量の低い（50mg未満）食事とともに投与した時、いずれもエルトロンボパグの$AUC_{0-\infty}$及びCmaxに影響を与えなかった[2]（外国人データ）。

（参考）

健康成人にエルトロンボパグの経口懸濁液用粉末（以下、PfOS）製剤25mg（国内未承認）を高カルシウム食（カルシウム約448mg）摂取2時間前に単回投与した時のエルトロンボパグの$AUC_{0-\infty}$及びCmaxは、空腹時投与と比べてそれぞれ20%及び14%低下した。一方、高カルシウム食摂取2時間後にPfOS製剤25mgを単回投与した時、エルトロンボパグの$AUC_{0-\infty}$及びCmaxは、空腹時投与と比べてそれぞれ47%及び48%低下した[3]（外国人データ）。[7.1、7.2、10.2参照]

16.3 分布

本剤は*in vitro*試験の結果、2～100μg/mLの濃度範囲で99.9%以上がヒト血漿蛋白質と結合し、主な結合蛋白質はアルブミンであった。

本剤はBCRPの基質であったが、P-糖蛋白質（Pgp）及びOATP1B1の基質ではないことが確認された。また、本剤は*in vitro*試験でOATP1B1及びBCRPを阻害（IC_{50}値：いずれも約2.7μM）した。

16.4 代謝

本剤は*in vitro*試験の結果、最大100μMの濃度でCYP1A2、CYP2A6、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5及びCYP4A9/11の活性を阻害しなかったが、CYP2C8（パクリタキセル）及びCYP2C9（ジクロフェナク）の活性を阻害し、IC_{50}値はそれぞれ24.8μM（11μg/mL）及び20.2μM（8.9μg/mL）であった[13]。

健康成人男性に本剤75mgを反復経口投与した時、本剤はCYP1A2、CYP2C19、CYP2C9及びCYP3A4の活性を阻害及び誘導しなかった[14]（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（IC_{50}値：3.0～33μM）した[13]。

健康成人男性に本剤の^{14}C-標識体75mgを経口投与した時、酸化体、グルクロン酸抱合体、グルタチオン抱合体又はシステイン抱合体に代謝された（外国人データ）。また、*in vitro*試験の結果、本剤の酸化的代謝にはCYP1A2及びCYP2C8が、グルクロン酸抱合にはUGT1A1及びUGT1A3が関与していると考えられた[13]。

16.5 排泄

本剤の主な排泄経路は糞中であり、本剤の^{14}C-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[15]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害患者に本剤50mgを単回経口投与した時のエルトロンボパグの$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値は健康成人と比べて軽度の腎機能障害患者（CLcr：50～80mL/min）で32%、中等度の腎機能障害患者（CLcr：30～49mL/min）で36%、重度の腎機能障害患者（CLcr：30mL/min未満）で60%低かった。しかしながら、健康成人及び軽度～重度の腎機能障害患者の$AUC_{0-\infty}$の範囲（最小値～最大値）は、順に32.65～99.32、22.54～83.51、21.10～109.95、3.44～117.54μg・hr/mLとばらつきが大きかった[16,17]（外国人データ）。[9.2参照]

16.6.2 肝機能障害患者

肝機能障害患者に本剤50mgを単回経口投与した時のエルトロンボパグの$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値は健康成人と比べて軽度の肝機能障害患者（Child-Pughスコア：5～6）で41%、中等度の肝機能障害患者（Child-Pughスコア：7～9）で93%、重度の肝機能障害患者（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～重度の肝機能障害患者の$AUC_{0-\infty}$の範囲（最小値～最大値）は、順に34.46～174.99、35.86～127.74、57.64～263.22、32.26～263.51μg・hr/mLとばらつきが大きかった[16,17]（外国人データ）。[9.3参照]

＊16.6.3 小児等

免疫抑制療法で未治療の日本人小児再生不良性貧血患者に、抗胸腺細胞免疫グロブリン及びシクロスポリンとの併用において6歳以上12歳未満の患者に本剤37.5mgを、12歳以上18歳未満の患者に本剤75mgを投与した時のエルトロンボパグの定常状態における薬物動態パラメータを表-4に示した[18]。

表-4　日本人小児再生不良性貧血患者の定常状態における薬物動態パラメータ

年齢	投与量（mg）	例数	Cmax（μg/mL）	tmax（hr）	$AUC_{0-\tau}$（μg・hr/mL）
6歳以上12歳未満[a]	37.5	3	17.7±8.36	3.93（1.87-3.95）	352±194
12歳以上18歳未満[b]	75	2	42.3（40.6,44.0）	3.06（2.12,4.00）	713（705,721）

a）算術平均値±標準偏差、tmaxは中央値（範囲）
b）算術平均値（個別値）、tmaxは中央値（個別値）

16.7 薬物相互作用

16.7.1 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$AUC_{0-\infty}$及びCmaxはともに約70%低下した[2]（外国人データ）。[7.2、10.2参照]

16.7.2 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、単独投与時に比べてロスバスタチンの$AUC_{0-\infty}$は55%、Cmaxは103%増加した（n=39）。層別解析の結果、アジア人では、$AUC_{0-\infty}$は32%、Cmaxは61%増加した（n=21）。なお、ロスバスタチンは、本剤の薬物動態に影響を及ぼさなかった[1]（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.3 ロピナビル/リトナビル配合剤

健康成人にロピナビル400mg/リトナビル100mg配合剤1日2回反復投与時に、本剤100mgを単回併用投与した時、単独投与時に比べてエルトロンボパグの$AUC_{0-\infty}$は17%低下した（n=40）[4]（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.4 シクロスポリン

健康成人に本剤50mg単回投与時に、シクロスポリン200mgを単回併用投与した時、単独投与時に比べてエルトロンボパグの$AUC_{0-\infty}$及びCmaxはそれぞれ18%及び25%低

下した（n＝37及びn＝39）。また、シクロスポリン600mgを単回併用投与した時、単独投与時に比べてエルトロンボパグのAUC$_{0-\infty}$及びCmaxはそれぞれ24%及び39%低下した（n＝33及びn＝37）[5]（外国人データ）。

既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者に本剤50mgを1日1回反復投与した時のエルトロンボパグのトラフ値（平均値）は、シクロスポリン非併用患者（n＝12）と比べてシクロスポリン25～250mgを1日2回反復併用投与した患者で73%高値を示した（n＝8）[6]（日本人データ）。［10.2参照］

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

17.1.1 国内第II/III相試験（成人）

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/μL以上、400,000/μL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。

二重盲検期終了後は、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/μL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-1、2）[9,10]。

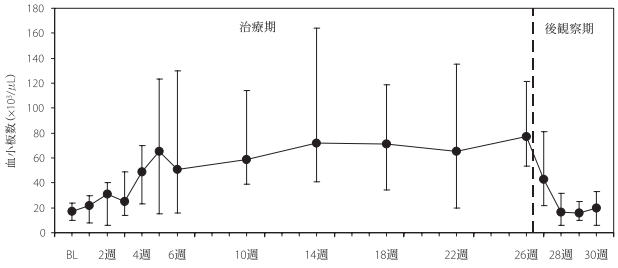


図-1　血小板数（中央値）の推移：TRA108109試験
Bars represent the 25th and 75th percentiles

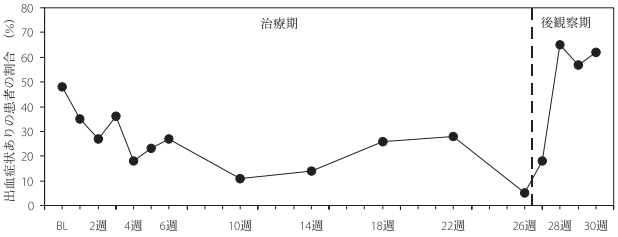


図-2　出血症状がみられた患者の割合の推移：TRA108109試験

副作用発現頻度は本剤投与群で48%（11/23例）であった。主な副作用は、疲労、ALT増加、血小板数増加、低カリウム血症各9%（2/23例）であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（成人）

上記23例中19例が国内長期継続投与試験に移行した。用量は血小板数に応じて12.5～50mgに調節し、19例中10例では異なる用量の組み合わせや投与間隔の調節も行った。その結果、長期継続投与試験でも血小板数の増加と出血症状の改善が示された。投与期間の中央値は833.0日（範囲：301～981日）であった（最終報告時）[19,20]。

国内長期継続投与試験に移行した26%（5/19例）に副作用が報告された。主な副作用は、白内障、胸痛各11%（2/19例）であった（最終報告時）。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験（成人）

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）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/μL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、Grade2～4）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）[21,22]。

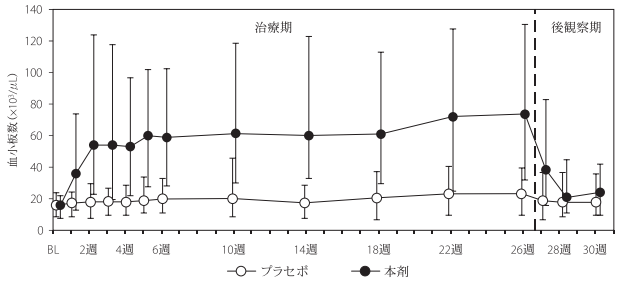


図-3　血小板数（中央値）の推移

副作用発現頻度は、本剤投与群で37%（50/135例）であった。主な副作用は、頭痛11%（15/135例）、ALT増加4%（6/135例）、悪心4%（6/135例）、白内障4%（5/135例）、下痢3%（4/135例）であった。

（本剤の国内承認用量は12.5～50mgを1日1回投与である。）

〈再生不良性貧血〉

17.1.4 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（成人）

抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の再生不良性貧血患者（中等症以上）10例を対象として、抗胸腺細胞免疫グロブリン/シクロスポリンに本剤を併用投与した。抗胸腺細胞免疫グロブリン/シクロスポリン開始後、15日目から初回投与量として本剤75mgを1日1回空腹時に経口投与し、血小板数に応じて2週間ごとに25mgずつ減量した。その結果、投与26週時の奏効率［95%信頼区間］は70.0%［34.8,93.3］であった。なお、奏効率は寛解（輸血非依存かつ血球数の改善）が得られた患者の割合と定義した[23]。

副作用発現頻度は50.0%（5/10例）であった。主な副作用は、筋肉痛30.0%（3/10例）、血中ビリルビン増加、悪心各20.0%（2/10例）であった。［5.4参照］

17.1.5 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（成人）

抗胸腺細胞免疫グロブリンに治療抵抗性若しくは再発又は抗胸腺細胞免疫グロブリン治療が受けられない再生不良性貧血患者（中等症以上）21例を対象として、初回投与量として本剤25mgを1日1回空腹時に経口投与し、血小板数に応じて2週間ごとに25mgずつ、最大100mg/日まで用量調節した。その結果、投与26週時における血液学的反応率［95%信頼区間］は、47.6%［25.7,70.2］であった。なお、血液学的反応率は1系統以上の血球に改善［血小板数が≥20,000/μL増加又は血小板輸血非依存、ヘモグロビン値が≥1.5g/dL増加（投与前値が9g/dL未満の場合）又は赤血球輸血量の減少、好中球数が≥100%（投与前値が500/μL未満の場合）又は≥500/μL増加のうち、1つ以上該当］を認めた患者の割合と定義した。投与継続により血球系統（血小板、赤血球及び好中球）の更なる改善を認め、投与26週時で2系統に改善を認めた4例では投与52週時には3系統が改善した[6]。

副作用発現頻度は57.1%（12/21例）であった。主な副作用は、血中ALP増加、血中ビリルビン増加、肝機能異常、高ビリルビン血症、発疹が各9.5%（2/21例）であった。［5.4参照］

＊17.1.6 国際共同第Ⅱ相試験（成人、小児）

免疫抑制療法で未治療の6歳以上の東アジア人再生不良性貧血患者（重症以上）36例（日本人小児5例を含む）を対象として、抗胸腺細胞免疫グロブリン/シクロスポリン

開始日より本剤を併用投与した。初回投与量として本剤75mg（6歳以上12歳未満の患者には本剤37.5mg）を1日1回空腹時に経口投与し、血小板数に応じて2週間ごとに25mgずつ（6歳以上12歳未満の患者では12.5mgずつ）減量した。その結果、投与26週時の完全奏効率［95%信頼区間］、奏効率［95%信頼区間］は16.7%［6.4,32.8］、77.8%［60.8,89.9］であった。また、日本人小児5例における投与26週時の完全奏効率［95%信頼区間］、奏効率［95%信頼区間］は20.0%［0.5,71.6］、80.0%［28.4,99.5］であった。なお、完全奏効率は完全奏効［好中球数が>1,000/μL、血小板数が>100,000/μL、ヘモグロビン値が>10g/dLのすべてを満たす］が得られた患者の割合、奏効率は完全奏効又は部分奏効［好中球数が≥500/μL、血小板数が≥20,000/μL、網赤血球数が≥20,000/μLのうち2項目以上を満たすが、完全奏効の基準には不十分である］の基準を満たした患者の割合と定義した。

副作用発現頻度は83.3%（30/36例）であった。主な副作用は、ALT増加、高ビリルビン血症が各30.6%（11/36例）、γ－GTP増加が19.4%（7/36例）であった。また、日本人小児5例の副作用発現頻度は80.0%（4/5例）であった。主な副作用はALT増加40.0%（2/5例）であった[18]。［5.4、9.7.2参照］

18．薬効薬理

〈効能共通〉

18.1 作用機序

ヒトトロンボポエチン受容体との特異的な相互作用を介して、トロンボポエチンのシグナル伝達経路の一部を活性化することにより巨核球及び骨髄前駆細胞の増殖及び分化を促進させる[24]。

18.2 血小板産生促進作用

18.2.1 *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[24]。

18.2.2 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[24]。

18.3 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[25]。

〈再生不良性貧血〉

18.4 造血促進作用

*In vitro*及び*in vivo*において、ヒト骨髄幹細胞及び前駆細胞の増殖及び分化を促進させ、多系統の血球が増加した[26]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

エルトロンボパグ　オラミン（Eltrombopag Olamine）

化学名

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

分子式

$C_{25}H_{22}N_4O_4 \cdot 2\,(C_2H_7NO)$

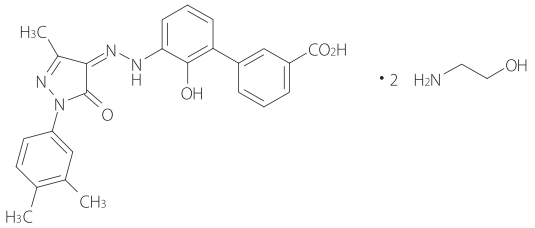
分子量

564.63

性状

赤色～褐色の粉末

化学構造式



分配係数（log P）

4.05

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

〈レボレード錠12.5mg〉

70錠［7錠（両面アルミニウムPTP）×10］

〈レボレード錠25mg〉

70錠［7錠（両面アルミニウムPTP）×10］

23．主要文献

1）Allred,A.J.et al.：Br.J.Clin.Pharmacol. 2011; 72（2）: 321-329 ［20152521］

2）Williams,D.D.et al.：Clin.Ther. 2009; 31（4）: 764-776 ［20152327］

3）Wire,M.B.et al.：Clin.Ther. 2012; 34（3）: 699-709 ［20152652］

4）Wire,M.B.et al.：Antimicrob.Agents Chemother. 2012; 56（6）: 2846-2851 ［20152670］

5）社内資料：エルトロンボパグとシクロスポリンの薬物相互作用（201583試験）（2017年8月25日承認、CTD2.7.2-2.1.1） ［20160747］

6）社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（ETB115E1201試験）（2017年8月25日承認、CTD2.7.6-4.2.1） ［20170501］

7）Shida,Y.et al.：臨床薬理2011; 42（1）: 11-20 ［20154538］

8）社内資料：国内第Ⅰ相臨床試験（TRA104603試験,TRA105580試験）（2010年10月27日承認、CTD2.7.2.2.2.1.1, 2.7.2.2.2.1.2） ［20160020］

9）Tomiyama,Y.et al.：J.Thromb.Haemost.2012; 10（5）: 799-806 ［20152644］

10）社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（TRA108109試験）（2010年10月27日承認、CTD2.7.3.3.2.1.1, 2.7.3.3.2.1.2, 2.7.4.2.1.1.3.1.1） ［20155833］

11）Gibiansky,E.et al.：J.Clin.Pharmacol. 2011; 51（6）: 842-856 ［20152522］

12）社内資料：母集団薬物動態解析（2010年10月27日承認、CTD2.7.2.3.2.1.2, 2.7.2.3.3） ［20160021］

13）社内資料：代謝（2010年10月27日承認、CTD2.7.2.2.1, 2.7.2.2.2.1.5, 2.7.2.2.2.4.2） ［20160022］

14）Jenkins,J.et al.：Eur.J.Clin.Pharmacol. 2010; 66（1）: 67-76 ［20152334］

15）社内資料：排泄（2010年10月27日承認、CTD2.7.2.2.2.1.5） ［20160023］

16）Bauman,J.W.et al.：J.Clin.Pharmacol. 2011; 51（5）: 739-750 ［20152523］

17）社内資料：腎障害又は肝障害患者における薬物動態（2010年10月27日承認、CTD2.7.2.2.2.3） ［20160024］

＊18）社内資料：国際共同第Ⅱ相臨床試験（ETB115G2201試験）（2023年12月22日承認、CTD2.5.4.2.2, 2.7.4.7付録-Table 7-3, 2.7.6.4.2.1） ［20230108］

19）Katsutani,S.et al.：Int.J.Hematol. 2013; 98（3）: 323-330 ［20152700］

20）社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験（TRA111433試験） ［20155834］

21）Cheng,G.et al.：Lancet 2011; 377（9763）:393-402 Department of Error：Lancet. 2011; 377（9763）: 382 ［20152366］

22）社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（TRA102537試験；RAISE試験）（2010年10月27日承認、CTD2.7.4.7付録-表2.7.4.7-5, 2.7.6-TRA102537試験） ［20155835］

23）社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（ETB115E1202試験）（2017年8月25日承認、CTD2.7.6-4.2.2）[20170502]
24）Erickson-Miller,C.L.et al.：Stem Cells 2009; 27（2）：424-430 [20152326]
25）Erhardt,J.A.et al.：Exp.Hematol. 2009; 37（9）；1030-1037 [20152344]
26）Sun,H.et al.：Stem Cell Res. 2012; 9（2）：77-86 [20170519]

24．文献請求先及び問い合わせ先

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

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

26．製造販売業者等

26.1 製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門１－２３－１

（08）

＊＊2024年11月改訂（第5版、用法・用量変更）
＊2023年9月改訂（第4版、効能変更、用法・用量変更）
貯法：2～8℃に保存
有効期間：36箇月

DK

日本標準商品分類番号
873999

処方箋医薬品注）

造血刺激因子製剤／トロンボポエチン受容体作動薬
ロミプロスチム（遺伝子組換え）製剤

ロミプレート®皮下注250μg調製用

Romiplate® for s.c. injection

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22300AMX00437
販売開始	2011年4月

2．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

3．組成・性状
3.1 組成

販売名	ロミプレート皮下注250μg調製用	
有効成分	ロミプロスチム（遺伝子組換え）375μg注） ただし、本剤の調製方法に基づき、1バイアルあたり0.72mLの注射用水に溶解した溶液0.5mL中に含まれるロミプロスチム（遺伝子組換え）は250μgである。	
添加剤	D-マンニトール	30mg
	精製白糖	15mg
	L-ヒスチジン	1.2mg
	ポリソルベート20	0.03mg
	希塩酸	適量

注）本剤は、注射器への吸引時及び投与時の損失を考慮し、1バイアルから250μgを注射可能な量を確保するために過量充填されている。

3.2 製剤の性状

販売名	ロミプレート皮下注250μg調製用
色・性状	白色の塊（凍結乾燥製剤）
pH	5.0
浸透圧	約1（500μg/mL）

＊4．効能又は効果
○慢性特発性血小板減少性紫斑病
○再生不良性貧血

5．効能又は効果に関連する注意
〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉
5.1 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。
5.2 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。
＊＊5.3 診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。
〈再生不良性貧血〉
＊5.4「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、最新の再生不良性貧血診療の参照ガイドを参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること[1]。[17.1.4-17.1.6参照]

＊＊6．用法及び用量
＊〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉
通常、成人及び1歳以上の小児には、ロミプロスチム（遺伝子組換え）として初回投与量1μg/kgを皮下投与する。投与開始後、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10μg/kgとする。
〈再生不良性貧血〉
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10μg/kgを皮下投与する。投与開始後、患者の状態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20μg/kgとする。

7．用法及び用量に関連する注意
〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉
7.1 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。

血小板数	調節方法
50,000/μL未満	1μg/kg増量する。
50,000/μL～200,000/μL	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。
200,000/μL～400,000/μL	1μg/kg減量する。
400,000/μL超	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1μg/kg減量し、投与を再開する。

7.2 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。
7.3 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。
7.4 最高投与量として週1回10μg/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。
〈再生不良性貧血〉
＊7.5 シクロスポリン又は抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の場合は、原則として両剤と併用すること。シクロスポリンのみとの併用は、抗胸腺細胞免疫グロブリンが適用できない場合に考慮すること。また、併用薬の電子添文を確認すること。[17.1.5、17.1.6参照]
7.6 本剤投与開始時並びに用量調節時には、週1回を目安に血球数を測定すること。用量が維持されている場合でも、4週に1回を目安に血球数を測定すること。
7.7 本剤の投与量を調節する場合には、通常、1回5μg/kgずつ調節すること。
7.8 同一用量を4週間連続投与しても血小板数の増加（目安として、輸血非依存下で、血小板数が本剤投与開始前から20,000/μL以上増加、又は血小板数が10,000/μL以上で本剤投与開始から100%以上増加）が認められない場合には、増量を考慮すること。

®登録商標

7.9 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。

血小板数	調節方法
200,000/μL～400,000/μL	減量する。
400,000/μL超	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減量し投与を再開する。なお、休薬前の投与量が5μg/kg以下のときは、血小板数が50,000/μLまで減少した場合に休薬前と同じ投与量で投与を再開してもよい。

＊7.10 以下の表を目安とし、3血球系統が改善し、輸血をせずに4～8週間以上持続した場合には、減量すること。1回投与量の減量に代わり、同一用量で投与間隔を2週に1回に延長してもよい。

3血球系統の改善の目安

血小板数	100,000/μL超 (既存治療で効果不十分な場合は50,000/μL超)
ヘモグロビン濃度	10g/dL超
好中球数	1,000/μL超

減量後も4週間3血球系統の改善を維持した場合には、4週ごとに更に投与量の減量を考慮すること(投与量が5μg/kg以下の場合には休薬を考慮すること)。減量後に3血球系統のいずれかに悪化が認められた場合には、増量を考慮すること(休薬中であった場合には、休薬前の投与量で再開してもよい)。2週に1回投与中に増量する場合には、1回の投与量は変えず、投与間隔を週1回投与に戻すこと。

＊7.11 以下の時点まで本剤を投与しても、3血球系統のいずれの改善も認められない場合は､本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

・シクロスポリン又は抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の場合：本剤投与開始後26週時点
・既存治療で効果不十分な場合：最高投与量として週1回20μg/kgを8週間連続投与した時点

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 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。

8.2 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。[9.1.2､11.1.3参照]

8.3 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。[11.1.2参照]

8.4 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。本剤投与後は、定期的に血小板数を測定し、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。[9.1.1、11.1.1参照]

8.5 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。

8.6 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造血器腫瘍を進行させる可能性がある。

〈再生不良性貧血〉

＊8.7 再生不良性貧血患者の一部では経過観察中に骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病に移行することが知られており、再生不良性貧血患者を対象とした海外臨床試験及び国際共同臨床試験においても、本剤との因果関係は明らかでないものの、本剤投与後に染色体異常が認められた例が報告されている。本剤投与中は、定期的に白血球分画を含む全血算及び末梢血塗抹標本検査を行い、幼若細胞や形態学的異常の発現を確認し、血球減少の有無も確認すること。これらの異常が認められた場合には、骨髄検査(染色体異常の評価を含む)の実施を考慮し、本剤の投与継続の可否を判断すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。[8.4参照]

9.1.2 抗凝固剤又は抗血小板剤を使用中の患者

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。[8.2､11.1.3参照]

9.2 腎機能障害患者

有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.3 肝機能障害患者

有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

＊＊9.7 小児等

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

〈再生不良性貧血〉

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児(18歳未満)を対象とした有効性及び安全性を指標とした国内臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら、慎重に投与を行うこと。一般に生理機能(肝機能、腎機能、心機能等)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。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので､観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

＊11.1.1 血栓症・血栓塞栓症[注)]

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。[8.4参照]

注)発現頻度は、慢性特発性血小板減少性紫斑病の初回承認時までの臨床試験に基づく。

＊11.1.2 骨髄レチクリン増生(1.6%)

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。[8.3参照]

11.1.3 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。[8.2、9.1.2参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満
血液およびリンパ系障害		血小板血症、血小板減少症	貧血
精神障害		不眠症	うつ病
神経系障害	頭痛	浮動性めまい、錯感覚(ピリピリ感等)	感覚鈍麻、嗜眠、片頭痛、末梢性ニューロパチー、味覚異常
血管障害			ほてり、潮紅、高血圧

	10%以上	1～10%未満	1%未満
呼吸器、胸郭および縦隔障害			呼吸困難、咳嗽、鼻出血
胃腸障害		悪心、下痢、腹痛	嘔吐、上腹部痛、腹部不快感、消化不良、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、そう痒性皮疹、点状出血、多汗症
筋骨格系および結合組織障害		関節痛、筋肉痛、四肢痛、筋痙縮、筋骨格痛、背部痛	骨痛、筋骨格系胸痛、筋力低下、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、顔面腫脹を含む)、発熱、倦怠感、疼痛、感冒様症状、悪寒、無力症	胸痛
その他		食欲不振、挫傷、回転性めまい	鼻咽頭炎、血小板数増加、インフルエンザ、体重減少、膣出血、動悸、フィブリンDダイマー増加

13. 過量投与

13.1 症状

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。

13.2 処置

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、「7.用法及び用量に関連する注意」に従い、本剤の治療を再開すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は、1回使い切りのバイアルであり、注射用水0.72mLにより溶解し、正確に測りとるために0.01mL又は0.1mL目盛り注射器等を用いる。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0.5mLである。[14.2.2参照]

本剤の含有量

1バイアル中の含量	注射用水0.72mLで溶解した溶液0.5mL中に含まれる量	最終濃度
375μg	250μg/0.5mL	500μg/mL

14.1.2 バイアルは静かに混和し、過度又は急激な攪拌は避けること。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。

14.1.3 溶解後溶液は、室温保存(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。

14.1.4 1バイアルから2回以上の薬液採取は行わないこと。

＊＊14.1.5 計算された個々の患者の1回投与量が23μg未満の場合、正確に測りとるために、14.1.1に従い1バイアルあたり注射用水0.72mLにより溶解した後、さらに生理食塩液2.25mLを加えて希釈する。この時、本剤の最終濃度は125μg/mLとなる。希釈には生理食塩液以外のものを使用しないこと。

＊＊14.1.6 希釈後は速やかに使用すること。希釈後やむを得ず保存する場合は、バイアルで冷蔵保存(2～8℃)し、4時間以内に投与を開始すること。希釈後溶液は遮光下で保存すること。

＊＊14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 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「6.用法及び用量」に従い算出する。例えば、体重55kgの患者が初回投与量1μg/kgで投与を開始する場合、必要な患者の1回投与量は55μgである。これを溶解後溶液の最終濃度(500μg/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)=0.11mLとなる。なお、計算された個々の患者の1回投与量が23μg未満の場合、「14.1 薬剤調製時の注意」に従い希釈後溶液の最終濃度(125μg/mL)を用いて必要量(mL)を算出すること。

14.2.2 1回投与量が250μgを超える場合には、1バイアルあたり投与できる最大液量を考慮し、複数のバイアルから必要量を確保すること。[14.1.1参照]

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

＊＊＊15.1.1 慢性特発性血小板減少性紫斑病の成人患者を対象とした海外臨床試験において、291例中2例(0.7%)に、本剤に対する中和抗体が認められたが、その後の追跡調査ではいずれの症例も中和抗体は認められていない。なお、国内臨床試験において、本剤に対する中和抗体は認められていない。

慢性特発性血小板減少性紫斑病の小児患者を対象とした海外臨床試験において、282例中8例(2.8%)で本剤に対する中和抗体が認められた。

再生不良性貧血患者を対象とした海外臨床試験及び国際共同臨床試験において、本剤に対する中和抗体は認められていない。

15.1.2 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[注)]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[2)]。

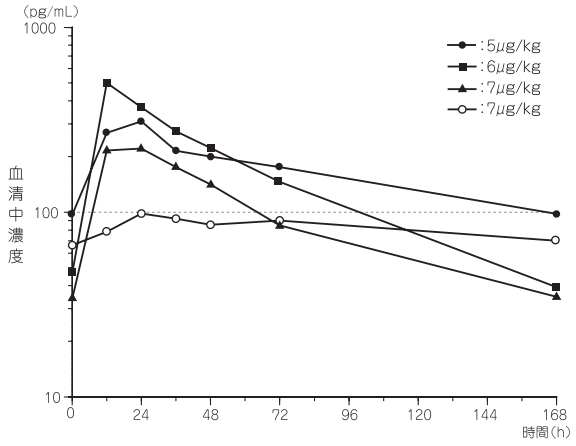
注)骨髄異形成症候群患者への投与は、国内外において承認外である。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

成人慢性特発性血小板減少性紫斑病患者(4例)に本剤5～7μg/kgを週1回反復皮下投与したときのロミプロスチムの血清中濃度推移及び血清中薬物動態パラメータは以下のとおりであった[3)]。



成人慢性特発性血小板減少性紫斑病患者に反復皮下投与したときの被験者ごとのロミプロスチムの血清中濃度推移

成人慢性特発性血小板減少性紫斑病患者に反復皮下投与したときの被験者ごとのロミプロスチムの血清中薬物動態パラメータ

投与量 (μg/kg)	t_{max} (h)	C_{max} (pg/mL)	$AUC_{0\text{-}168}$ (pg・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
5	24	310	28500	116
6	12	501	27400	47.6
7	24	98.4	13900	−
7	24	221	16400	58.8

〈再生不良性貧血〉

日本人の既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者(8例)に本剤10μg/kgを週1回4週間反復皮下投与したときの血清中薬物動態パラメータは以下のとおりであった[4]。

日本人の既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者に反復皮下投与したときの投与4週目のロミプロスチムの血清中薬物動態パラメータ

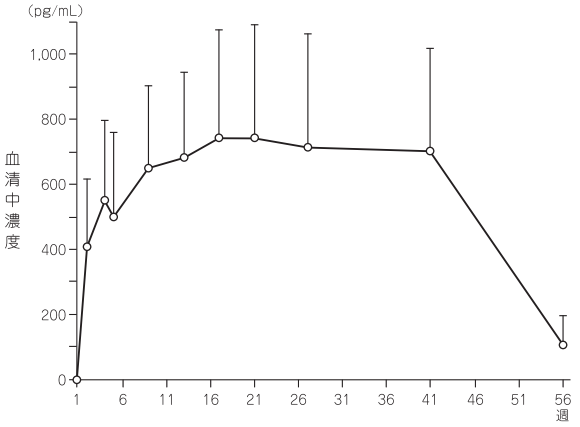
投与量(μg/kg)	例数	t_{max}(h)	C_{max}(pg/mL)	$AUC_{0\text{-}168}$(pg・h/mL)	$t_{1/2}$(h)
10	8	16.4 ±12.7	5810 ±3310	305000 ±175000	108.5 ±32.6

平均値±標準偏差

日本人の既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者に対し、投与開始1～4週目に本剤10μg/kgを週1回皮下投与し、投与開始5～52週目に血小板反応及び血球数に応じて本剤5～20μg/kgを週1回皮下投与したときのロミプロスチムの血清中濃度推移は以下のとおりであった[4]。

本剤の投与量推移(μg/kg)

週	1～4	5	9	13	17	21	24	27	31	35	41
平均投与量	10.0	14.2	16.5	16.9	16.8	16.8	16.4	16.2	16.0	16.0	15.5



週	1	2	4	5	9	13	17	21	27	41	56[a]
例数	23	8	24	8	22	23	22	22	21	20	24

a)投与中止例は、本剤最終投与から4週間経過時の血清中濃度を用いた。

日本人の既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者におけるロミプロスチムの血清中濃度推移(平均値＋標準偏差)

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

過去に1種類以上の慢性特発性血小板減少性紫斑病治療歴を有し、脾臓摘出歴の有無を問わない血小板数が30,000/μL未満の血小板減少を呈する成人慢性特発性血小板減少性紫斑病患者(本剤群22例、プラセボ群12例)を対象として、本剤を3μg/kgから投与開始した[注1)]。12週間の投与期間において、有効性に関する主要評価項目である血小板反応(投与第2～13週目の各週の規定日に測定した血小板数が50,000/μL以上に増加すること)が認められた週数は、本剤群で9.5±3.3週(平均値±標準偏差)、プラセボ群で0.2±0.4週であり、本剤群で有意(P＜0.0001)に高値であった[5]。

副作用発現頻度は、本剤群で40.9%(9/22例)であった。主な副作用は、頭痛22.7%(5/22例)、疲労及び四肢痛 各9.1%(2/22例)であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験(脾臓摘出歴を有する患者)

過去に1種類以上の慢性特発性血小板減少性紫斑病治療歴を有し、血小板数が30,000/μL未満の成人慢性特発性血小板減少性紫斑病患者63例(本剤群42例、プラセボ群21例)を対象として、本剤を1μg/kgから投与開始した。24週間の投与期間において、持続血小板反応(治療期間の最後の8週間のうち6週間以上で血小板数が50,000/μL以上であること)が認められた患者の割合は、本剤群で38.1%(16/42例)、プラセボ群で0%(0/21例)であり、本剤群で有意(P＜0.0013)に高値であった[6]。

副作用発現頻度は、本剤群で54.8%(23/42例)であった。主な副作用は、頭痛26.2%(11/42例)、筋痛16.7%(7/42例)、浮動性めまい及び疲労 各9.5%(4/42例)であった。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験(脾臓摘出歴を有さない患者)

過去に1種類以上の慢性特発性血小板減少性紫斑病治療歴を有し、血小板数が30,000/μL未満の成人慢性特発性血小板減少性紫斑病患者62例(本剤群41例、プラセボ群21例)を対象として、本剤を1μg/kgから投与開始した。24週間の投与期間において、持続血小板反応が認められた患者の割合は、本剤群で61.0%(25/41例)、プラセボ群で4.8%(1/21例)であり、本剤群で有意(P＜0.0001)に高値であった[6]。

副作用発現頻度は、本剤群で26.2%(11/42例)であった。主な副作用は、頭痛11.9%(5/42例)、関節痛7.1%(3/42例)及び注射部位内出血4.8%(2/42例)であった。

注1)本剤の慢性特発性血小板減少性紫斑病に対する承認された初回投与量は1μg/kgである。

〈再生不良性貧血〉

17.1.4 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験(既存治療で効果不十分な患者)

抗胸腺細胞免疫グロブリンを含む免疫抑制療法で効果不十分、又はシクロスポリンで効果不十分かつ抗胸腺細胞免疫グロブリンが適用とならない成人再生不良性貧血患者31例(日本人24例、韓国人7例)を対象として、本剤を10μg/kgで週1回投与を開始し、血球数等に応じて用量を5～20μg/kgの間で適宜調整した。投与27週時における血液学的反応率[95%信頼区間]は、83.9[66.3, 94.5]%であった。なお、血液学的反応率は1系統以上の血球に改善[注2)]を認めた患者の割合と定義した[7]。

副作用発現頻度は、54.8%(17/31例)であった。主な副作用は、日本人では、頭痛及び筋痙縮 各16.7%(4/24例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、フィブリンDダイマー増加、倦怠感及び四肢痛 各8.3%(2/24例)であった。なお、韓国人では、血小板数増加14.3%(1/7例)のみであった。[5.4参照]

注2)血液学的反応の効果判定基準

血小板数	20,000/μL以上増加したとき、又は血小板数が10,000/μL以上でありベースラインから100%以上増加したとき、又は8週間連続して血小板輸血非依存。
ヘモグロビン濃度	9g/dL未満の被験者のヘモグロビン濃度が赤血球輸血なしで1.5g/dL以上増加したとき、又は、赤血球輸血量の減少(8週間連続した期間に累積で輸血量が800mL以上減少)。
好中球数	500/μL未満の被験者の好中球数が100%以上増加したとき、又は、好中球数が1,000/μL未満の被験者の好中球数が500/μL以上増加したとき。

＊17.1.5 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相3剤併用試験(シクロスポリン又は抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の患者)

輸血を要する非重症又は重症若しくは最重症であり、シクロスポリン又は抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の成人再生不良性貧血患者17例(日本人9例、韓国人7例、台湾人1例)に抗胸腺細胞免疫グロブリン及びシクロスポリンと本剤を併用投与した。本剤は10μg/kgで週1回投与を開始し、血球数等に応じて用量を5～20μg/kgの間で適宜調整した。投与27週時点の奏効率[注3)][95%信頼区間]は76.5[50.10, 93.19]%であった[8]。

副作用発現頻度は、29.4%(5/17例)であった。認められた副作用は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加11.8%(2/17例)、上咽頭炎、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、腫瘍マーカー上昇、レチクリン増加及び関節痛 各5.9%(1/17例)であった。[5.4、7.5参照]

＊17.1.6 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相2剤併用試験(シクロスポリン又は抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の患者)

輸血を要する非重症又は重症若しくは最重症であり、シクロスポリン又は抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の成人再生不良性貧血患者24例(日本人9例、韓国人15例)にシクロスポリンと本剤を併用投与した。本剤は10μg/kgで週1回投与を開始し、血球数等に応じて用量を5～20μg/kgの間で適宜調整した。投与27週時点の奏効率[注3)][95%信頼区間]は41.7[22.11, 63.36]%であった[9]。

副作用発現頻度は、12.5%(3/24例)であった。認められた副作用は、悪心、肝機能検査異常、凝固検査異常及び浮動性めまい 各4.2%(1/24例)であった。[5.4、7.5参照]

注3)奏効率の定義

以下の基準で部分奏効以上の被験者割合

完全奏効	以下のすべての基準を満たす ヘモグロビン濃度　10g/dL以上 好中球数　1,000/μL以上 血小板数　100,000/μL以上
部分奏効	重症又は最重症の場合： 血小板輸血及び赤血球輸血非依存であり、かつ、以下の基準のうち2つ以上を満たす 好中球数　500/μL以上 血小板数　20,000/μL以上 網赤血球数　20,000/μL以上 輸血を要する非重症の場合：血小板輸血及び赤血球輸血非依存
反応なし	上記の基準を満たさない

18．薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、巨核球系前駆細胞に直接作用し、血小板造血作用を発揮する。また、本剤は、トロンボポエチン受容体に結合し、活性化させることで、巨核球系前駆細胞の増殖及び分化を促進する。
さらに、骨髄造血幹細胞及び造血前駆細胞に作用し、これらの細胞の増殖及び分化を促進する。

18.2 造血作用

本剤は、正常マウス、ラット、アカゲザル及びカニクイザルに静脈内又は皮下投与した際に、血小板造血作用（血小板数の増加）を示し、脾臓摘出マウスへの皮下投与においても同様な作用を示した。また、血小板に対する自己抗体の産生により、血小板破壊が起こり血小板減少を呈するW/BF1系マウスへの皮下投与により、血小板数減少に対して改善作用を示した[10]。さらに、化学療法剤／放射線により多系統の骨髄不全を惹起した骨髄抑制マウスへの皮下投与により、血小板数及び赤血球数の減少に対して改善作用を示した[11]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名

ロミプロスチム（遺伝子組換え）
（Romiplostim（Genetical Recombination））

分子量

59,085

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。

20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈既存治療で効果不十分な再生不良性貧血〉

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22．包装

1バイアル

23．主要文献

1）再生不良性貧血診療の参照ガイド（厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班）
2）米国添付文書
3）社内資料：日本人成人慢性免疫性（特発性）血小板減少性紫斑病患者を対象とした本剤の長期投与の効果（2011年1月21日承認、CTD2.7.6.13）
4）社内資料：既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者における血清中濃度及び薬物動態パラメータ
5）Shirasugi Y, et al.：Int J Hematol. 2011; 94: 71-80
6）Kuter DJ, et al.：Lancet. 2008; 371: 395-403
7）社内資料：既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした国際共同臨床試験（2019年6月18日承認、CTD2.7.6.2）
＊8）社内資料：免疫抑制療法未治療の再生不良性貧血患者を対象とした国際共同臨床試験（3剤併用）（2023年9月25日承認、CTD2.7.6.1）
＊9）社内資料：免疫抑制療法未治療の再生不良性貧血患者を対象とした国際共同臨床試験（2剤併用）（2023年9月25日承認、CTD2.7.6.2）
10）社内資料：薬理試験（効力を裏付ける試験）（2011年1月21日承認、CTD2.6.2.2）
11）McElroy PL, et al.：Exp Hematol. 2015; 43: 479-487

24．文献請求先及び問い合わせ先

協和キリン株式会社　くすり相談窓口
〒100-0004　東京都千代田区大手町1-9-2
電話　0120-850-150
受付時間　9:00～17:30（土・日・祝日及び弊社休日を除く）

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

協和キリン株式会社
東京都千代田区大手町1-9-2

2024年4月改訂(第3版)
2023年4月改訂(第2版)

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
873999

経口血小板破壊抑制薬／脾臓チロシンキナーゼ阻害薬
ホスタマチニブナトリウム水和物錠

劇薬
処方箋医薬品注)

タバリス®錠100mg
タバリス®錠150mg
Tavalisse® Tablets

注)注意－医師等の処方箋により使用すること。

	タバリス錠100mg	タバリス錠150mg
承認番号	30400AMX00459000	30400AMX00460000
販売開始	2023年4月	

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	タバリス錠100mg	タバリス錠150mg
有効成分	1錠中ホスタマチニブナトリウム水和物126.2mg(ホスタマチニブとして100mg)	1錠中ホスタマチニブナトリウム水和物189.3mg(ホスタマチニブとして150mg)
添加剤	D-マンニトール、炭酸水素ナトリウムEP、デンプングリコール酸ナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄	

3.2 製剤の性状

販売名	タバリス錠100mg	タバリス錠150mg
剤形	フィルムコーティング錠	フィルムコーティング錠
色調	薄い黄赤色	薄い黄赤色
外形		
大きさ	直径：9.0mm 厚さ：約4.8mm	長径：14.5mm 短径：7.25mm 厚さ：約5.5mm
質量	約343mg	約515mg
識別コード	R100	R150

4. 効能又は効果
慢性特発性血小板減少性紫斑病

5. 効能又は効果に関連する注意
以下の場合で、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。
・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
・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

6. 用法及び用量
通常、成人には、ホスタマチニブとして初回投与量100mgを1日2回、経口投与する。初回投与量を4週間以上投与しても目標とする血小板数の増加が認められず、安全性に問題がない場合は150mgを1日2回に増量する。なお、血小板数、症状に応じて適宜増減するが、最高投与量は1回150mgを1日2回とする。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 本剤の投与中は、血液学的検査、肝機能検査及び血圧測定を定期的に実施し、本剤の用量を調節すること。本剤は、血小板数及び症状に応じて、下表を参考に適宜1段階ずつ増減する。[7.5、8.2-8.5、11.1.1-11.1.3、11.1.5、12.参照]

1日投与量	用法
300mg/日	150mgを1日2回a)
200mg/日	100mgを1日2回a)
150mg/日	150mgを1日1回
100mg/日b)	100mgを1日1回

a) 1日2回投与では8時間を目安に間隔を空けて投与すること。
b) 100mg/日未満への減量が必要な場合は、投与を中止すること。

7.2 本剤は治療上必要最小限の用量で使用すること。
7.3 血小板数50,000/μL以上を目安とし、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250,000/μL超に増加した場合には、減量又は休薬すること。[8.2参照]
7.4 本剤を12週間投与しても臨床的に重要な出血を回避するのに十分なレベルまで血小板数が増加しない場合、本剤の投与中止を考慮すること。
7.5 本剤の投与により、下痢、高血圧、好中球減少及び肝機能障害が発現するおそれがある。これらの事象が発現した場合は、以下の基準を参考に、本剤を減量、休薬又は中止すること。

発現事象	対処方法(目安)
下痢[7.1、11.1.1参照]	
グレード注)3又は4 以下のいずれかに該当する場合等 - 投与開始前と比較して1日7回以上の排便回数の増加 - 入院を要する - 日常生活動作の制限が必要となるほどの下痢が発現した場合	本剤を休薬する。 グレード1以下に下痢が改善した場合は、7.1項の表を参照して1日投与量を1段階下げて、本剤の投与を再開する。
高血圧[7.1、8.3、11.1.2参照]	
収縮期血圧140mmHg以上又は拡張期血圧90mmHg以上に上昇した場合	必要に応じて降圧薬の投与等を行う。 適切な降圧療法にもかかわらず、血圧をコントロールできない場合は、本剤を減量又は休薬する。 休薬により血圧がコントロールされた場合は、7.1項の表を参照して1日投与量を1段階下げて、本剤の投与を再開する。
収縮期血圧160mmHg以上又は拡張期血圧100mmHg以上に上昇した場合	降圧薬の投与等を行う。 適切な降圧療法にもかかわらず、血圧をコントロールできない場合は、本剤を休薬する。 休薬により血圧がコントロールされた場合は、7.1項の表を参照して1日投与量を1段階下げて、本剤の投与を再開する。

発現事象	対処方法(目安)
収縮期血圧180mmHg以上又は拡張期血圧110mmHg以上に上昇した場合	本剤を休薬又は中止し、降圧薬の投与等を行う。 休薬により血圧がコントロールされた場合は、7.1項の表を参照して1日投与量を1段階下げて、本剤の投与を再開する。
好中球減少[7.1、8.4、11.1.3 参照]	
好中球数が1,000/μL未満に減少した場合	好中球数を追加で測定し、1,000/μL未満であった場合は、本剤を休薬する。 休薬により好中球数が1,500/μL超まで回復したら、7.1項の表を参照して1日投与量を1段階下げて、本剤の投与を再開する。
肝機能障害[7.1、8.5、11.1.5、12.参照]	
以下のいずれかを満たし、悪心、嘔吐、腹痛等の症状が認められる場合 - AST又はALTが基準値上限の3倍以上5倍未満 - 総ビリルビンが基準値上限の2倍超	本剤を休薬する。 休薬によりAST、ALT及び総ビリルビンが基準値上限の1.5倍未満に回復した場合は、7.1項の表を参照して1日投与量を1段階下げて、本剤の投与を再開する。
以下のいずれかを満たし、症状が認められない場合 - AST又はALTが基準値上限の3倍以上5倍未満 - 総ビリルビンが基準値上限の2倍超	AST又はALTの上昇が持続する場合は、本剤を減量又は休薬する。 休薬によりAST、ALT及び総ビリルビンが基準値上限の1.5倍未満に回復した場合は、7.1項の表を参照して1日投与量を1段階下げて、本剤の投与を再開する。
以下を満たす場合 - AST又はALTが基準値上限の5倍以上	本剤を休薬する。 休薬によりAST、ALT及び総ビリルビンが基準値上限の1.5倍未満に回復した場合は、7.1項の表を参照して1日投与量を1段階下げて、本剤の投与を再開する。 AST又はALTが基準値上限の5倍以上で持続する場合は、本剤を中止する。
以下のいずれも満たす場合 - AST又はALTが基準値上限の3倍以上 - 総ビリルビンが基準値上限の2倍超	本剤を中止する。

注)グレードはCTCAE ver 5.0による。

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

8.2 血小板数が少なくとも50,000/μL以上に安定するまで、2週間ごとに血液学的検査を実施し、安定した後は定期的に血液学的検査を実施すること。血小板数の増加に伴い、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ことから、観察を十分に行い、異常が認められた場合は適切な処置を行うこと。[7.1、7.3参照]

8.3 本剤の投与により血圧上昇があらわれることがあるので、血圧が安定するまでは2週間ごとに血圧を測定し、安定した後は定期的に測定すること。[7.1、7.5、11.1.2参照]

8.4 本剤の投与により好中球数減少があらわれることがあるので、2週間ごとに好中球数を測定し、安定した後は定期的に測定すること。[7.1、7.5、11.1.3参照]

8.5 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、2週間ごとにAST、ALT及びビリルビンなどの肝機能検査を実施し、安定した後は定期的に肝機能検査を実施すること。[7.1、7.5、11.1.5、12.、16.7.6参照]

8.6 本剤の投与により感染症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施し、観察を十分に行うこと。[11.1.4参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 血栓症又は血栓塞栓症の既往歴(動脈及び静脈血栓塞栓症など)や素因(第V因子ライデン変異、アンチトロンビンIII欠損症など)を有する患者

血栓塞栓症があらわれるおそれがある。血栓症又は血栓塞栓症の既往歴や素因を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.1.2 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)

患者の臨床症状と臨床検査値の観察を十分に行い、B型肝炎の再燃の徴候に注意すること。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者(Child-Pugh分類C)

本剤投与の可否を慎重に判断し、投与する場合には初回投与量の減量を考慮するとともに、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。非結合形R406の血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を徹底するように指導すること。ヒトの受胎能への影響に関するデータは得られていない。動物実験(雌ラット)において受胎率の低下が報告されていることから、本剤は女性の受胎能に影響を及ぼす可能性がある。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。海外の臨床試験において、妊娠した患者で死産/自然流産の報告がある。動物実験(ラット及びウサギ)において、臨床推奨用量を下回る曝露で胚・胎児死亡率の増加、胎児の低体重並びに骨格及び内臓異常(変異及び奇形)が認められた。[2.2、9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット)において、乳汁中への移行が報告されている。また、動物実験(ラット)において、乳汁を介した曝露に起因すると考えられる出生児の死亡率の増加及び低体重が認められた。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。動物実験(ラット、マウス及び幼若ウサギ)において、活発に成長している骨への影響として、大腿骨頭の軟骨形成異常、大腿骨近位及び大腿脛骨関節の成長板異形成、並びに大腿骨及び胸骨の骨髄細胞密度の減少が認められた。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

ホスタマチニブはP-糖蛋白質(P-gp)及び乳がん耐性蛋白質(BCRP)に対して阻害作用を有する。また、本剤の活性本体であるR406は主としてCYP3A4により代謝され、BCRPに対して阻害作用を有し、CYP3Aに対して弱い阻害作用を有する。

10.2 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
強いCYP3A阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン リトナビル 等 [16.7.1参照]	R406の血漿中濃度が上昇し、本剤の副作用が増強される可能性がある。 併用時には患者の状態を慎重に観察して副作用の発現に十分注意し、必要に応じて本剤の減量を考慮すること。	これらの薬剤の強いCYP3A阻害作用による。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強いCYP3A誘導剤 カルバマゼピン フェニトイン リファンピシン 等 [16.7.2参照]	R406の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱する可能性がある。 本剤投与時はこれらの薬剤等を投与しないことが望ましい。	これらの薬剤の強いCYP3A誘導作用による。
シンバスタチン [16.7.3参照]	シンバスタチン及びシンバスタチン酸の血漿中濃度が上昇し、副作用が増強される可能性がある。 併用時には患者の状態を慎重に観察して副作用の発現に十分注意し、必要に応じてシンバスタチンの減量を考慮すること。	ホスタマチニブ及びR406はBCRPの阻害作用を有し、R406はCYP3Aの弱い阻害作用を有する。
ジゴキシン [16.7.4参照]	ジゴキシンの血漿中濃度が上昇し、副作用が増強される可能性がある。 併用時には患者の状態を慎重に観察して副作用の発現に十分注意し、必要に応じてジゴキシンの減量を考慮すること。	ホスタマチニブはP-gpの阻害作用を有する。
ロスバスタチン [16.7.5参照]	ロスバスタチンの血漿中濃度が上昇し、副作用が増強される可能性がある。 併用時には患者の状態を慎重に観察して副作用の発現に十分注意し、必要に応じてロスバスタチンの減量を考慮すること。	ホスタマチニブ及びR406はBCRPの阻害作用を有する。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重度の下痢(1.7%)

必要に応じて電解質や腎機能検査を行い、患者の状態により止瀉薬の投与、補液などの適切な処置を行うこと。[7.1、7.5参照]

11.1.2 高血圧

高血圧(21.2%)、高血圧クリーゼ(0.6%)があらわれることがある。必要に応じて降圧剤の投与などの適切な処置を行うこと。[7.1、7.5、8.3参照]

11.1.3 好中球減少

好中球減少(5.6%)、発熱性好中球減少症(0.6%)があらわれることがある。[7.1、7.5、8.4参照]

11.1.4 感染症

肺炎(1.1%)等の感染症があらわれることがある。患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合は、抗菌剤の投与などの適切な処置を行うこと。[8.6参照]

11.1.5 肝機能障害(17.3%)

ALT(8.4%)、AST(5.6%)、ビリルビン(2.2%)等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。[7.1、7.5、8.5、12.参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	5～10%未満	5%未満
神経系		浮動性めまい	
消化器	下痢(31.3%)、悪心	腹痛	
皮膚			発疹
臨床検査			白血球減少
その他			胸痛、疲労

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤はUGT1A1を阻害することから、本剤の投与により総ビリルビン及び非抱合(間接)ビリルビンの上昇が認められることがある。[7.1、7.5、8.5、11.1.5、16.7.6参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

PTPシートから取り出し一包化調剤することは避けること。[20.参照]

14.2 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

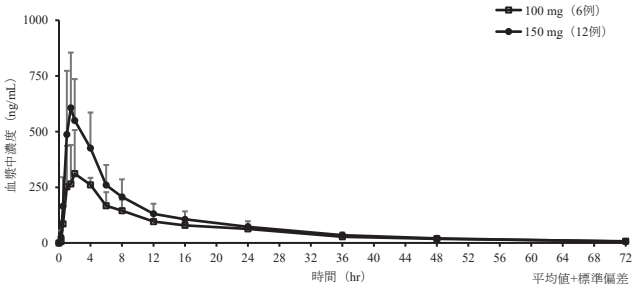
16.1.1 単回投与

日本人健康被験者を対象に本剤100～150mgを空腹時に単回経口投与したとき、活性本体であるR406の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった[1)]。

用量	例数	t_{max}[a)] (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
100mg	6	3 (1.5-6)	338 (39.8)	4150 (33.0)	15.9 (40.3)
150mg	12	1.5 (1-4)	626 (39.0)	5870 (27.6)	12.6 (34.9)

幾何平均値(幾何CV%)

a) 中央値(最小値-最大値)



16.1.2 反復投与

日本人健康被験者を対象に本剤150mgを1日1回又は100mgを1日2回空腹時に7日間反復経口投与したとき、反復投与7日目のR406の薬物動態パラメータは以下のとおりであった[1)]。本剤100mgを1日2回投与したときのAUC_{τ}から算出した血漿中R406濃度の累積率は2.22倍であった[1)]。日本人健康被験者を対象に、本剤100mg又は200mgを1日2回空腹時に7日間反復経口投与したとき、反復投与7日目のR406のC_{max}(幾何平均値)はそれぞれ615～709及び1730～2360ng/mL、AUC_{τ}(幾何平均値)はそれぞれ4610～5040及び14100～17100ng・hr/mLであり、本剤を1日2回投与したときの曝露は用量比を上回る増加を示した[1),2)]。

用法及び用量	例数	$t_{max,\ ss}$[a)] (hr)	$C_{max,\ ss}$ (ng/mL)	AUC_{τ} (ng・hr/mL)	$t_{1/2,\ ss}$ (hr)
100mg 1日2回	6	2 (1.5-4)	615 (31.1)	4610 (31.0)	16 (35.1)
150mg 1日1回	11	4 (1-6)	643 (37.0)	5900 (33.5)	14.3 (30.6)

幾何平均値(幾何CV%)

a) 中央値(最小値-最大値)

持続性/慢性特発性血小板減少性紫斑病(ITP)患者を対象に本剤150mgを1日2回反復経口投与したとき、定常状態のR406の薬物動態パラメータは以下のとおりであった[3)](外国人データ)。

用法及び用量	例数	$t_{max,\ ss}$ (hr)	$C_{max,\ ss}$ (ng/mL)	AUC_{τ}[a)] (ng・hr/mL)
150mg 1日2回	12	2.17 (2.33)	810 (289)	5450 (2210)

平均値(標準偏差)

a) 10例

16.2 吸収

16.2.1 絶対的バイオアベイラビリティ

本剤は小腸で速やかに代謝された後、活性本体であるR406として

速やかに吸収される。健康被験者10例を対象に本剤150mgを空腹時に単回経口投与したときのR406の絶対的バイオアベイラビリティは54.6%であった[4](外国人データ)。ホスタマチニブの血漿中濃度はわずかであり、投与4時間後には検出されなかった[1]。

16.2.2 食事の影響

健康被験者28例を対象に、本剤150mgを食後(高脂肪/高カロリー食)に単回経口投与したとき、空腹時と比べてR406の$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}はそれぞれ1.23倍及び1.15倍であった[5](外国人データ)。

16.3 分布

R406のヒト血漿蛋白結合率は98.3%であった[6](*in vitro*)。精製ヒト血清アルブミン及び精製α_1-酸性糖蛋白に対する結合率はそれぞれ96.3%及び75.5%であった[6](*in vitro*)。R406は赤血球に分布し、血液／血漿中濃度比は2.6であった[6](*in vitro*)。健康被験者を対象に[^{14}C]R406 100μgを単回静脈内投与したとき、定常状態での分布容積(V_{ss})は256Lであった[4](外国人データ)。

16.4 代謝

本剤は小腸でアルカリホスファターゼにより活性本体であるR406に代謝される[6](*in vitro*)。R406は主にCYP3A4及びUDPグルクロン酸転移酵素(UGT1A9)により代謝される[6](*in vitro*)。健康被験者6例を対象に[^{14}C]ホスタマチニブ150mgを空腹時に単回経口投与したとき、血漿中では主にR406として存在し、R406の代謝物はわずかであった[7](外国人データ)。

16.5 排泄

健康被験者6例を対象に[^{14}C]ホスタマチニブ150mgを空腹時に単回経口投与したとき、投与された放射能の19.3%が尿中に排出された。主にR406のN-グルクロン酸抱合体として存在し、R406の尿中排泄はわずかであった。残りの放射能(80.0%)は糞中に排泄され、主にR406及びR406のベンゼンジオール体として存在していた[7](外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害患者を対象に本剤150mgを空腹時に単回経口投与したとき、腎機能正常者8例と比べて、R406の$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は中等度の腎機能障害患者8例(Ccr：30以上50mL/min未満)でそれぞれ0.78倍及び0.58倍、血液透析を要する末期腎不全患者8例(透析後投与)でそれぞれ0.74倍及び0.62倍であった。また、末期腎不全患者に本剤150 mgを透析開始2時間前に単回経口投与したとき、透析により除去されたR406量は投与量の1%未満であった。非結合形R406の$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は腎機能障害患者と腎機能正常者で同程度であった[8](外国人データ)。

16.6.2 肝機能障害患者

肝機能障害患者を対象に本剤150mgを空腹時に単回経口投与したとき、肝機能正常者8例と比べて、R406の$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は軽度の肝機能障害患者8例(Child-Pugh分類A)でそれぞれ0.71倍及び0.89倍、中等度の肝機能障害患者8例(Child-Pugh分類B)でそれぞれ0.76倍及び0.87倍、重度の肝機能障害患者8例(Child-Pugh分類C)でそれぞれ1.06倍及び0.84倍であった。重度の肝機能障害患者における非結合形R406の$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は、肝機能正常者と比べてそれぞれ1.7倍及び1.3倍であった[8](外国人データ)。[9.3.1参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール(経口剤：国内未承認)

健康被験者8例を対象に本剤80mg[注](単回投与)と強いCYP3A阻害剤であるケトコナゾール200mg(1日2回反復投与)を併用投与したとき、本剤を単独投与したときと比べて、R406の$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は、それぞれ2.02倍及び1.37倍であった[9](外国人データ)。[10.2参照]

16.7.2 リファンピシン

健康被験者15例を対象に本剤150mg(単回投与)と強いCYP3A誘導剤であるリファンピシン600mg(1日1回反復投与)を併用投与したとき、本剤を単独投与したときと比べて、R406の$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は、それぞれ0.25倍及び0.41倍であった[9](外国人データ)。[10.2参照]

16.7.3 シンバスタチン

健康被験者21例を対象に本剤100mg(1日2回反復投与)とBCRP及びCYP3A基質であるシンバスタチン40mg(単回投与)を併用投与したとき、シンバスタチンを単独投与したときと比べて、シンバスタチンの$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は、それぞれ1.64倍及び2.13倍であり、シンバスタチン酸の$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は、それぞれ1.66倍及び1.83倍であった[10](外国人データ)。[10.2参照]

16.7.4 ジゴキシン

健康被験者23例を対象に本剤100mg(1日2回反復投与)とP-gp基質であるジゴキシン0.25mg(1日1回反復投与)を併用投与したとき、ジゴキシンを単独投与したときと比べて、ジゴキシンのAUC_{ss}及び$C_{max,ss}$は、それぞれ1.37倍及び1.70倍であった[11](外国人データ)。[10.2参照]

16.7.5 ロスバスタチン

健康被験者21例を対象に本剤100mg(1日2回反復投与)とBCRP基質であるロスバスタチン20mg(単回投与)を併用投与したとき、ロスバスタチンを単独投与したときと比べて、ロスバスタチンの$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は、それぞれ1.96倍及び1.88倍であった[10](外国人データ)。[10.2参照]

16.7.6 その他の薬剤

(1) 健康被験者15例を対象に本剤150mg(単回投与)と中程度のCYP3A阻害剤であるベラパミル80mg(1日3回反復投与)を併用投与したとき、本剤を単独投与したときと比べて、R406の$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は、それぞれ1.39倍及び1.06倍であった[9](外国人データ)。

(2) 健康被験者16例を対象に本剤100mg(1日2回反復投与)とCYP3A基質であるミダゾラム7.5mg(単回投与)を併用投与したとき、ミダゾラムを単独投与したときと比べて、ミダゾラムの$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は、それぞれ1.25倍及び1.09倍であった[12](外国人データ)。

(3) 健康被験者33例を対象に本剤100mg(1日2回反復投与)と経口避妊薬(エチニルエストラジオール0.03mg/レボノルゲストレル0.15mg、1日1回反復投与)を併用投与したとき、経口避妊薬を単独投与したときと比べて、エチニルエストラジオールのAUC_{ss}及び$C_{max,ss}$は、それぞれ1.28倍及び1.34倍であり、レボノルゲストレルのAUC_{ss}及び$C_{max,ss}$は、それぞれ1.05倍及び0.97倍であった[10](外国人データ)。

(4) 健康被験者28例を対象に本剤150mg(単回投与)とH_2受容体拮抗剤であるラニチジン150mg(単回投与)を併用投与したとき、本剤を単独投与したときと比べて、R406の$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は、それぞれ0.97倍及び0.98倍であった[5](外国人データ)。

(5) リウマチ患者12例を対象に本剤100mg(1日2回反復投与)とOAT1/3の基質であるメトトレキサート5～25mg/週(単回投与)を併用投与したとき、メトトレキサートを単独投与したときと比べて、メトトレキサートのAUC_{0-48}及びC_{max}は、それぞれ1.12倍及び1.01倍であり、7-ヒドロキシメトトレキサートのAUC_{0-48}及びC_{max}は、それぞれ1.06倍及び1.06倍であった[13](外国人データ)。

(6) 健康被験者15例を対象に本剤100mg(1日2回反復投与)とワルファリン25 mg(単回投与)を併用投与したとき、ワルファリンを単独投与したときと比べて、R-ワルファリンの$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は、それぞれ1.18倍及び1.02倍であり、S-ワルファリンの$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は、それぞれ1.13倍及び0.99倍であった[10](外国人データ)。

(7) 健康被験者15例を対象に本剤100mg(1日2回反復投与)とCYP2C8基質であるピオグリタゾン30mg(単回投与)を併用投与したとき、ピオグリタゾンを単独投与したときと比べて、ピオグリタゾンの$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は、それぞれ1.18倍及び0.83倍であり、ヒドロキシピオグリタゾンのAUC_{0-t}及びC_{max}は、それぞれ0.90倍及び0.91倍であった[14](外国人データ)。

(8) R406はUGT1A1、MATE1及びMATE2-Kに対し阻害作用を示した[6](*in vitro*)。[8.5、12.参照]

注)本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には、ホスタマチニブとして初回投与量100mgを1日2回、経口投与する。初回投与量を4週間以上投与しても目標とする血小板数の増加が認められず、安全性に問題がない場合は150mgを1日2回に増量する。なお、血小板数、症状に応じて適宜増減するが、最高投与量は1回150mgを1日2回とする。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第III相臨床試験(二重盲検期)

同意取得の6ヵ月以上前にITPと診断され、少なくとも1種類のITP治療薬(副腎皮質ステロイド、TPO受容体作動薬、リツキシマブ又はIVIG製剤)を使用しても十分な効果が得られなかった又は忍容性に問題があると考えられた20歳以上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)34例(本剤群22例、プラセボ群12例)を対象に、ホスタマチニブ1回100mg 1日2回より投与を開始し、血小板数の増加が認められず、安全性に問題がない場合は150mg 1日2回に増量して24週間経口投与した。血小板数及び安全性等に応じて、100mg 1日1回～150mg 1日2回の範囲で用量調整した。その結果、主要評価項目であるStable platelet response(投与14週から24週までの6回の来院のうち4回以上で血小板数が50,000/μL以上)の達成割合は、下表のとおりであり本剤群でプラセボ群と比較して高かった[15]。

副作用発現割合は、本剤群77.3%(17/22例)、プラセボ群8.3%(1/12例)であった。本剤群の主な副作用は、下痢31.8%(7/22例)、高血圧27.3%(6/22例)及び好中球数減少13.6%(3/22例)であった。中等度又は高度の出血関連の副作用は認められなかった。

	ホスタマチニブ群 N=22				プラセボ群 N=12			
	n	達成割合	95%信頼区間		n	達成割合	95%信頼区間	
			下限	上限			下限	上限
Stable platelet response達成	8	36.4%	17.2%	59.3%	0	0%	0.0%	26.5%
プラセボとの差	－	36.4%	3.1%	59.3%	－	－	－	－

17.1.2 国内第III相臨床試験(長期投与期)

上記の慢性特発性血小板減少性紫斑病患者34例のうち、二重盲検期で本剤群に割り付けられた22例において長期投与時(最大52週間)の有効性及び安全性を評価した。血小板数の維持期間(血小板数が28日以上連続で50,000/μL以上を達成した最初の測定日から28日以上連続して血小板数が50,000/μL未満となった最初の測定日までの期間)の中央値は、309日(範囲：113～358日)であった[15]。副作用発現割合は、77.3%(17/22例)であった。主な副作用は、下痢31.8%(7/22例)、高血圧27.3%(6/22例)及び好中球数減少13.6%(3/22例)であった。

17.1.3 海外第III相検証試験(C788-047試験)

3ヵ月以上前にITPと診断され、少なくとも1種類のITP治療薬(副腎皮質ステロイド、TPO受容体作動薬又はIVIG製剤等)を使用しても十分な効果が得られなかった又は忍容性に問題があると考えられた18歳以上の持続性/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)76例(本剤群51例、プラセボ群25例)を対象に、ホスタマチニブ1回100mg 1日2回より投与を開始し、血小板数の増加が認められず、安全性に問題がない場合は150mg 1日2回に増量して24週間経口投与した。血小板数及び安全性等に応じて、100mg 1日1回～150mg 1日2回の範囲で用量調整した。その結果、主要評価項目であるStable platelet response(投与14週から24週までの6回の来院のうち4回以上で血小板数が50,000/μL以上)の達成割合は、本剤群17.6%(9/51例)及びプラセボ群0%(0/25例)であり、プラセボ群と比較し本剤群で有意に高かった(P=0.0261、群間差(本剤－プラセボ)：17.6%、95%信頼区間：7.2%, 28.1%)。また、中等度又は高度の出血関連事象は本剤群11.8%及びプラセボ群20.0%、重篤な出血関連事象は本剤群5.9%及びプラセボ群12.0%であった[16),17)]。

副作用発現割合は、本剤群76.5%(39/51例)及びプラセボ群28.0%(7/25例)であった。

17.1.4 海外第III相検証試験(C788-048試験)

3ヵ月以上前にITPと診断され、少なくとも1種類のITP治療薬(副腎皮質ステロイド、TPO受容体作動薬又はIVIG製剤等)を使用しても十分な効果が得られなかった又は忍容性に問題があると考えられた18歳以上の持続性/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)74例(本剤群50例、プラセボ群24例)を対象に、ホスタマチニブ1回100mg 1日2回より投与を開始し、血小板数の増加が認められず、安全性に問題がない場合は150mg 1日2回に増量して24週間経口投与した。血小板数及び安全性等に応じて、100mg 1日1回～150mg 1日2回の範囲で用量調整した。その結果、主要評価項目であるStable platelet response(投与14週から24週までの6回の来院のうち4回以上で血小板数が50,000/μL以上)の達成割合は、本剤群18.0%(9/50例)及びプラセボ群4.2%(1/24例)であった(P=0.1519、群間差(本剤－プラセボ)：13.8%、95%信頼区間：0.5%, 27.1%)。また、中等度又は高度の出血関連事象は本剤群8.0%及びプラセボ群12.5%、重篤な出血関連事象は本剤群4.0%及びプラセボ群8.3%であった[17),18)]。

副作用発現割合は、本剤群39.2%(20/51例[注)])及びプラセボ群26.1%(6/23例)であった。

注)プラセボ群に割り付けられ、誤って本剤が投与された1例について、安全性解析対象集団では本剤群として、ITT集団ではプラセボ群として解析された。

17.1.5 海外第III相長期継続投与試験

海外第III相検証試験(C788-047試験及びC788-048試験)から移行した上記の持続性/慢性特発性血小板減少性紫斑病患者123例を対象に長期継続投与時の有効性及び安全性を検討した。その結果、57例が本剤の投与開始から12週以内に血小板数50,000/μL以上を達成し、血小板数維持期間(初めて血小板数が50,000/μL以上を達成した日から、4週以上間隔を空けた2回の来院で血小板数が50,000/μL未満となった最初の来院日までの期間)は127.0日(範囲：71～483日)であった。

副作用発現割合は54.5%(67/123例)であり、主な副作用は下痢24.4%(30/123例)及び高血圧10.6%(13/123例)であった[3)]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は生体内で活性本体であるR406に代謝され、脾臓チロシンキナーゼを阻害する。

R406は脾臓チロシンキナーゼを阻害することでマクロファージに発現するFcγ受容体を介したシグナル伝達を抑制し、抗血小板自己抗体が結合した血小板のマクロファージによる貪食及び破壊を軽減する[19)]。

また、B細胞に発現するB細胞受容体を介したシグナル伝達を抑制することで、B細胞の抗血小板抗体産生を抑制する可能性がある[19)]。

18.2 マクロファージに対する作用

ヒト初代培養マクロファージにおいて、R406は抗IgG抗体により誘導されるFcγ受容体シグナルの活性化を抑制した[19)](*in vitro*)。

18.3 B細胞に対する作用

ヒト初代培養B細胞において、R406は抗IgG抗体又は抗IgM抗体により誘導されるB細胞受容体シグナルの活性化を抑制した[19)](*in vitro*)。

18.4 ITPモデルに対する作用

マウスに抗血小板抗体を投与して作製したITPモデルにおいて、本剤は血小板数の減少を用量依存的に抑制した[19)]。

18.5 正常血小板機能に対する影響

血小板数が正常なマウスにおいて、R406は出血時間に影響を与えなかった[19)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ホスタマチニブナトリウム水和物(Fostamatinib Sodium Hydrate)(JAN)

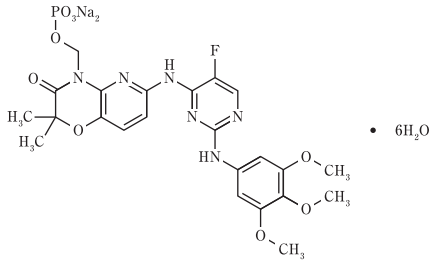
化学名：Disodium (6-{[5-fluoro-2-(3,4,5-trimethoxyanilino)pyrimidin-4-yl]amino}-2,2-dimethyl-3-oxo-2,3-dihydro-4*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-4-yl)methyl phosphate hexahydrate

分子式：$C_{23}H_{24}FN_6Na_2O_9P \cdot 6H_2O$

分子量：732.51

性状：白色の結晶性の粉末である。pH 1.2の水性緩衝液にほとんど溶けず、水に溶けにくく、メタノールにやや溶けやすい。

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

本剤は吸湿により溶出性に影響を及ぼすことがあるため、アルミピロー開封後はPTPシートの状態で保存すること。[14.1参照]

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

〈タバリス錠100mg〉

60錠[10錠(PTP)×6]

〈タバリス錠150mg〉

60錠[10錠(PTP)×6]

23. 主要文献

1)社内資料：白人及び日本人の健康成人を対象とした第I相臨床試験(2022年12月23日承認、CTD 2.7.6.9)

2)社内資料：日本人の健康成人を対象とした第I相臨床試験(2022年12月23日承認、CTD 2.7.6.10)

3)社内資料：特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした第III相継続投与試験(2022年12月23日承認、CTD 2.7.6.27)

4)社内資料：バイオアベイラビリティ評価試験(2022年12月23日承認、CTD 2.7.6.1)

5)Flanagan T, et al.：Eur J Clin Pharmacol. 2017；73：185-195

6)社内資料：薬物動態試験(2022年12月23日承認、CTD 2.6.4)

7)Sweeny DJ, et al.：Drug Metab Dispos.2010；38：1166-1176

8)Martin P, et al.：Clin Ther. 2015；37：2823-2836

9)Martin P, et al.：Drugs R D.2016；16：81-92

10)Martin P, et al.：Drugs R D.2016；16：93-107

11)Martin P, et al.：Clin Ther.2015；37：2811-2822

12)社内資料：薬物相互作用試験(ミダゾラム)(2022年12月23日承認、CTD 2.7.6.14)

13)Baluom M, et al.：J Clin Pharmacol. 2011；51：1310-1318

14)Martin P, et al.：Clin Pharmacol Drug Dev. 2016；5：170-179

15)社内資料：特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした本剤の国内第III相臨床試験(2022年12月23日承認、CTD 2.7.6.23)

16)社内資料：特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした本剤の海外第III相臨床試験1(2022年12月23日承認、CTD 2.7.6.24)

17)社内資料：海外第III相臨床試験(2022年12月23日承認、CTD 2.7.3.2)

18)社内資料：特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした本剤の海外第III相臨床試験2(2022年12月23日承認、CTD 2.7.6.25)

19)社内資料：薬理試験(2022年12月23日承認、CTD 2.6.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

キッセイ薬品工業株式会社　くすり相談センター

〒112-0002 東京都文京区小石川3丁目1番3号

フリーダイヤル：0120-007-622

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

キッセイ薬品工業株式会社

松本市芳野19番48号

26.2 提携先

rigel

**2025年３月改訂（第13版、効能変更、用法及び用量変更）
*2024年11月改訂（第12版、用法及び用量変更）

日本標準商品分類番号
874291

貯法：凍結を避け2～8℃に保存
有効期間：36箇月

抗CD20モノクローナル抗体
リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤
生物由来製品、処方箋医薬品注）

	100mg	500mg
承認番号	23000AMX00185	23000AMX00186
販売開始	2001年９月	

リツキサン®点滴静注100mg
リツキサン®点滴静注500mg
RITUXAN® Intravenous Infusion

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

1．警告

1.1 本剤の投与は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、適応疾患の治療又は臓器移植に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

1.2 本剤の投与開始後30分～2時間よりあらわれるinfusion reactionのうちアナフィラキシー、肺障害、心障害等の重篤な副作用（低酸素血症、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等）により、死亡に至った例が報告されている。これらの死亡例の多くは初回投与後24時間以内にみられている。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。本剤投与中はバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自他覚症状の観察を行うとともに、投与後も患者の状態を十分観察すること。特に以下の患者については発現頻度が高く、かつ重篤化しやすいので注意すること。[7.1、7.2、7.8、8.1、9.1.2、11.1.1 参照]
- 血液中に大量の腫瘍細胞がある（25,000/μL以上）など腫瘍量の多い患者
- 脾腫を伴う患者
- 心機能、肺機能障害を有する患者

1.3 腫瘍量の急激な減少に伴い、腎不全、高カリウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症、高リン血症等の腫瘍崩壊症候群（tumor lysis syndrome）があらわれ、本症候群に起因した急性腎障害による死亡例及び透析が必要となった患者が報告されている。血液中に大量の腫瘍細胞がある患者において、初回投与後12～24時間以内に高頻度に認められることから、急激に腫瘍量が減少した患者では、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。[8.2、11.1.2 参照]

1.4 B型肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中又は治療終了後に、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全による死亡例が報告されている。[8.3、9.1.3、11.1.3 参照]

1.5 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）等の皮膚粘膜症状があらわれ、死亡に至った例が報告されている。[11.1.5 参照]

1.6 間質性肺炎を合併する全身性強皮症患者で、本剤の投与後に間質性肺炎の増悪により死亡に至った例が報告されている。[2.2、9.1.9、11.1.9 参照]

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉
2.1 本剤の成分又はマウスタンパク質由来製品に対する重篤な過敏症又はアナフィラキシーの既往歴のある患者

〈全身性強皮症〉
2.2 重度の間質性肺炎を有する患者[症状が悪化するおそれがある][1.6 参照]

3．組成・性状

3.1 組成

販売名			リツキサン点滴静注100mg	リツキサン点滴静注500mg
容量（1バイアル中）			10mL	50mL
成分・含量	有効成分	リツキシマブ（遺伝子組換え）注）	100mg	500mg
	添加剤	ポリソルベート80	7mg	35mg
		塩化ナトリウム	90mg	450mg
		クエン酸ナトリウム、pH調整剤		

注）本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。マスターセルバンク構築時にはウシの血清由来成分（ウシ胎児血清及びフェツイン）を使用している。また、製造工程において、培地成分としてウシの乳由来成分（D-ガラクトース）を使用している。

3.2 製剤の性状

販売名	リツキサン点滴静注100mg	リツキサン点滴静注500mg
性状	無色～淡黄色の澄明又はわずかに白濁した液	
pH	6.5±0.3	
浸透圧比	約1（生理食塩液に対して）	

**4．効能又は効果

○CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫
○CD20陽性の慢性リンパ性白血病
○免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患
○多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
○既存治療で効果不十分なループス腎炎
○下記のネフローゼ症候群
- 頻回再発型あるいはステロイド依存性のネフローゼ症候群
- 難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型、ステロイド依存性あるいはステロイド抵抗性を示す場合）

○慢性特発性血小板減少性紫斑病
○後天性血栓性血小板減少性紫斑病
○全身性強皮症
○難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡
○視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防
○下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植
○下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植
○インジウム（^{111}In）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与

5．効能又は効果に関連する注意

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉
5.1 本剤投与の適応となる造血器腫瘍の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
5.2 免疫組織染色法又はフローサイトメトリー法等によりCD20抗原の検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること。

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎〉

5.3 初発例を含む疾患活動性が高い患者、既存治療で十分な効果が得られない患者等に対して本剤の投与を考慮すること。

〈既存治療で効果不十分なループス腎炎〉

5.4 既存治療（ステロイド、免疫抑制剤等）で十分な効果が得られない患者に対して本剤の投与を考慮すること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

〈ネフローゼ症候群〉

**5.5 小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症した患者に限ること。［17.1.5、17.1.6、17.1.7 参照］

5.6 診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。なお、成人期に発症したネフローゼ症候群の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

5.7 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のみ使用を考慮し、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患者に使用すること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

〈後天性血栓性血小板減少性紫斑病〉

5.8 再発又は難治の場合にのみ使用を考慮すること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

〈全身性強皮症〉

5.9「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

5.10 皮膚硬化以外の全身性強皮症に伴う病変に対する有効性及び安全性は十分に検討されていないため、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮すること。

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

5.11 経口ステロイド剤等の既存治療で十分な効果が得られない又は再燃のため経口ステロイド剤の減量が困難な患者に対して本剤の投与を考慮すること。また、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

5.12 本剤は、視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）注）の患者に使用すること。

注）「多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン2023」（日本神経学会）を参考にすること。

5.13 本剤は、抗アクアポリン4抗体陽性の患者に投与すること。

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療〉

5.14「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

**6. 用法及び用量

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1サイクルあたり1回投与する。維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を点滴静注する。投与間隔は8週間を目安とし、最大投与回数は12回とする。

〈慢性リンパ性白血病〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として初回に1回量375mg/m²、2回目以降は1回量500mg/m²を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルに合わせて、1サイクルあたり1回点滴静注する。最大投与回数は6回とする。

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。

〈既存治療で効果不十分なループス腎炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。

〈ネフローゼ症候群〉

・頻回再発型あるいはステロイド依存性のネフローゼ症候群

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で2回点滴静注する。ただし、1回あたりの最大投与量は500mgまでとする。

・難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型、ステロイド依存性あるいはステロイド抵抗性を示す場合）

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。ただし、1回あたりの最大投与量は500mgまでとする。

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量1,000mg/bodyを2週間間隔で2回点滴静注する。

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。その後、初回投与から6ヵ月毎に1回量1,000mg/body（固定用量）を2週間間隔で2回点滴静注する。

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療〉

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。

〈イブリツモマブ　チウキセタンの前投与〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として250mg/m²を1回、点滴静注する。

〈効能共通〉

本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて1～4mg/mLに希釈調製し使用する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤投与時に頻発してあらわれるinfusion reactionを軽減させるために、本剤投与の30分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。［1.2、7.8、11.1.1 参照］

7.2 注入速度に関連して血圧下降、気管支痙攣、血管浮腫等の症状が発現するので本剤の注入速度を守り、注入速度を上げる際は特に注意すること。症状が発現した場合は注入速度を緩めるかもしくは中止する。重篤な症状の場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。また、投与を再開する場合は症状が完全に消失した後、中止時点の半分以下の注入速度で投与を開始する。［1.2、11.1.1 参照］

**7.3 注入速度は以下のとおりとする。ただし、患者の状態により注入開始速度は適宜減速すること。

効能又は効果	投与時期	注入速度
・B細胞性非ホジキンリンパ腫	初回投与	最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
	2回目以降	下記のいずれかに該当する場合は、当該注入速度を選択することができる。 ・初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。 ・臨床的に重篤な心疾患がなく、初回投与時に発現した副作用が軽微であり、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/μL未満である場合、90分間で投与（最初の30分で投与量の20%を投与し、その後60分で投与量の80%を投与）することができる。
・慢性リンパ性白血病 ・免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患 ・多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎	初回投与	最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
・既存治療で効果不十分なループス腎炎 ・ネフローゼ症候群 ・慢性特発性血小板減少性紫斑病 ・後天性血栓性血小板減少性紫斑病 ・全身性強皮症 ・難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡 ・イブリツモマブ　チウキセタンの前投与	2回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
・視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防	初回投与	最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
	2回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。 なお、初回投与から6ヵ月目以降の投与の場合、6ヵ月毎に1回目の投与は「初回投与」の注入速度に従って投与すること。

効能又は効果	投与時期	注入速度
・臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療	初回投与	最初の1時間は25mg/時とし、患者の状態を十分に観察しながら、次の1時間は100mg/時、その後は最大200mg/時までを目安とすること。
	2回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始できる。

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、既存治療で効果不十分なループス腎炎、ネフローゼ症候群、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

**7.4 再投与時の有効性及び安全性に関する情報は限られているため、本剤の再投与に関しては、実施の可否を慎重に検討すること。

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

7.5 維持療法に用いる場合は、臨床試験に組み入れられた患者の組織型等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考に本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.2 参照]

7.6 中・高悪性度リンパ腫に対する本剤の維持療法の有効性及び安全性は確立していない。

7.7 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、臨床試験において検討された本剤の投与間隔、投与時期等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。[17.1.2 参照]

7.8 本剤投与時に頻発してあらわれるinfusion reactionを軽減させるために、本剤を90分間で投与するに際し、併用する化学療法に副腎皮質ホルモン剤が含まれる場合には、当該副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。[1.2、7.1、11.1.1 参照]

〈既存治療で効果不十分なループス腎炎〉

7.9 原則として副腎皮質ステロイド剤を併用すること。

〈ネフローゼ症候群〉

7.10 難治性のステロイド抵抗性を示す患者に投与する場合は、原則としてステロイド剤（パルス療法）を併用すること。さらに、免疫抑制剤を併用することが望ましい。[17.1.7 参照]

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

7.11 本剤の血中濃度低下により再発のおそれがあるため、投与間隔を遵守すること。

7.12 本剤による一定期間の治療の後、再発の頻度について検討し、再発の頻度の減少が認められない等、本剤のベネフィットが期待されないと考えられる患者では、本剤による治療の中止を検討すること。

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制〉

7.13 本剤の投与量及び投与回数は、患者の状態に応じ、適宜調節すること。投与時期については、下記を目安とする。

・腎移植の場合は、移植術2週間以上前及び1日前に2回点滴静注する。
・肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の場合は、移植術2週間以上前に1回点滴静注する。1回投与で抗体価又はB細胞数の減少が不十分な場合には、さらに1回追加投与する。

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の治療〉

7.14 本剤の投与量及び投与回数は、患者の状態に応じ、適宜調節すること。投与回数については、下記を目安とする。

・1回点滴静注する。1回投与で抗体価又はB細胞数の減少が不十分な場合には、さらに1回追加投与する。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 Infusion reactionがあらわれることがあるので、バイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自他覚症状の観察など、患者の状態を十分に観察すること。[1.2、11.1.1 参照]

8.2 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[1.3、11.1.2 参照]

8.3 本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。本剤投与に先立ってB型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[1.4、9.1.3、11.1.3 参照]

8.4 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4 参照]

8.5 血球減少があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。[9.1.5、11.1.6 参照]

8.6 本剤の治療中より末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了後も持続すること、また免疫グロブリンが減少した例が報告されていることなど、免疫抑制作用により細菌やウイルスによる感染症が生じる又は悪化する可能性がある。本剤によりニューモシスチス肺炎発現のおそれがあるので、適切な予防措置を考慮すること。[9.1.4、11.1.7 参照]

8.7 消化管穿孔・閉塞があらわれることがあるので、初期症状としての腹痛、腹部膨満感、下血、吐血、貧血等の観察を十分に行うこと。[11.1.12 参照]

8.8 現在までに、本剤の投与により伝達性海綿状脳症(TSE)がヒトに伝播したとの報告はない。本剤は、マスターセルバンク構築時にカナダ、米国又はニュージーランド産ウシの血清由来成分を使用しているが、理論的なリスク評価を行い一定の安全性を確保する目安に達していることを確認している。しかしながら、TSEの潜在的伝播の危険性を完全に排除することはできないことから、疾病の治療上の必要性を十分検討の上、本剤を投与すること。なお、投与に先立ち、患者への有用性と安全性の説明も考慮すること。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

8.9 本剤により血小板数の過剰増加があらわれたとの報告があるため、血小板数を定期的に測定し、異常が認められ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。[15.1.2 参照]

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉

8.10 本剤を使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ(遺伝子組換え)(免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患(成人))」等)を熟読すること[1、2]。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈効能共通〉

9.1.1 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

投与中又は投与直後に心電図、心エコー等によるモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。投与中又は投与後に不整脈、狭心症等を悪化又は再発させるおそれがある。[11.1.10 参照]

9.1.2 肺浸潤、肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

投与中又は投与直後に気管支痙攣や低酸素血症を伴う急性の呼吸器障害があらわれ、肺機能を悪化させるおそれがある。[1.2、11.1.1 参照]

9.1.3 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者

本剤の治療期間中及び治療終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)で、本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。なお、HBs抗体陽性患者に本剤を投与した後、HBs抗体が陰性の急性B型肝炎を発症した例が報告されている。[1.4、8.3、11.1.3 参照]

9.1.4 感染症(敗血症、肺炎、ウイルス感染等)を合併している患者

免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。[8.6、11.1.7 参照]

9.1.5 重篤な骨髄機能低下のある患者あるいは腫瘍細胞の骨髄浸潤がある患者

好中球減少及び血小板減少を増悪させ重篤化させるおそれがある。[8.5、11.1.6 参照]

9.1.6 薬物過敏症の既往歴のある患者

9.1.7 アレルギー素因のある患者

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、イブリツモマブ　チウキセタンの前投与〉

9.1.8 咽頭扁桃、口蓋扁桃部位に病巣のある患者

病巣腫脹による呼吸困難が発現した場合は、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど、適切な処置を行うこと。本剤投与後、炎症反応に起因する病巣の一過性の腫脹がみられ、病巣腫脹により呼吸困難をきたしたという報告がある。

〈全身性強皮症〉

9.1.9 軽度及び中等度の間質性肺炎を合併する患者

間質性肺炎の増悪があらわれることがあるので、定期的に胸部CT検査や肺機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。[1.6 参照]

9.1.10 全身性強皮症に伴う肺高血圧症、腎クリーゼ等の重篤な合併症を有する患者

臨床試験では除外されている。[5.9、17.1.8 参照]

＊9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後12ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照]

＊9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られており、妊娠中に本剤を投与した患者の出生児において、末梢血リンパ球の減少が報告されている。[9.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤は母乳中に移行することが報告されている[3]。

＊＊9.7 小児等

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡、視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防、イブリツモマブ　チウキセタンの前投与〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、既存治療で効果不十分なループス腎炎、ネフローゼ症候群、慢性特発性血小板減少性紫斑病、臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療〉

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 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
生ワクチン 又は 弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	Bリンパ球傷害作用により発病するおそれがある。
不活化ワクチン	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。	Bリンパ球傷害作用によりワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等	発熱などの感染症(細菌及びウイルス等)に基づく症状が発現した場合は、適切な処置を行う。	過度の免疫抑制作用による感染症誘発の危険性がある。
降圧剤 [11.1.13 参照]	一過性の血圧下降があらわれることがある。	血圧下降を増強させるおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 Infusion reaction(頻度不明)

本剤の投与中又は投与開始後24時間以内に多くあらわれるinfusion reaction(症状：発熱、悪寒、悪心、頭痛、疼痛、そう痒、発疹、咳、虚脱感、血管浮腫等)が、投与患者の約90%に報告されており、これらの症状は、通常軽微～中等度で、主に本剤の初回投与時にあらわれている。また、アナフィラキシー、肺障害、心障害等の重篤な副作用(低血圧、血管浮腫、低酸素血症、気管支痙攣、肺炎(間質性肺炎、アレルギー性肺炎等を含む)、閉塞性細気管支炎、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等)があらわれることがある。抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行った患者においても、重篤なinfusion reactionが発現したとの報告がある。異常が認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置(酸素吸入、昇圧剤、気管支拡張剤、副腎皮質ホルモン剤、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤の投与等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[1.2、7.1、7.2、7.8、8.1、9.1.2 参照]

11.1.2 腫瘍崩壊症候群(頻度不明)

異常が認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[1.3、8.2 参照]

11.1.3 B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪(頻度不明)

B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎の増悪による肝不全があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。異常が認められた場合には、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。[1.4、8.3、9.1.3 参照]

****11.1.4 肝機能障害、黄疸**(頻度不明)

AST上昇(8.0%)、ALT上昇(8.2%)、Al-P上昇(3.3%)、総ビリルビン上昇(3.3%)等の肝機能検査値異常を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがある。[8.4 参照]

11.1.5 皮膚粘膜症状(頻度不明)

皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、天疱瘡様症状、苔癬状皮膚炎、小水疱性皮膚炎等があらわれ、死亡に至った例が報告されている。[1.5 参照]

****11.1.6 血球減少**

汎血球減少(頻度不明)、白血球減少(38.5%)、好中球減少(37.0%)、無顆粒球症(頻度不明)、血小板減少(11.3%)があらわれることがあり、重篤な血球減少も報告されている。好中球減少については、本剤の最終投与から4週間以上経過して発現する例が報告されている。[8.5、9.1.5 参照]

****11.1.7 感染症**(41.4%)

細菌、真菌、あるいはウイルスによる重篤な感染症(敗血症、肺炎等)があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。[8.6、9.1.4 参照]

11.1.8 進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明)

本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.9 間質性肺炎(頻度不明)

****11.1.10 心障害**(9.5%)

心室性あるいは心房性の不整脈、狭心症、心筋梗塞が報告されている。[9.1.1 参照]

****11.1.11 腎障害**(頻度不明)

血清クレアチニン上昇(0.8%)、BUN上昇(2.1%)等の腎障害があらわれることがあり、透析を必要とする腎障害が報告されている。尿量減少、血清クレアチニンやBUNの上昇が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.12 消化管穿孔・閉塞(頻度不明)

異常が認められた場合は、直ちにX線、CT検査等を実施して出血部位、穿孔・閉塞所見の有無を確認し、適切な処置を行うこと。[8.7 参照]

****11.1.13 血圧下降**(5.6%)

一過性の血圧下降が発現することがある。[10.2 参照]

11.1.14 可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状(頻度不明)

可逆性後白質脳症症候群(症状：痙攣発作、頭痛、精神症状、視覚障害、高血圧等)があらわれることがある。また、本剤の治療終了後6ヵ月までの間に、失明、難聴等の視聴覚障害、感覚障害、顔面神経麻痺等の脳神経障害が報告されている。

11.2 その他の副作用

		5%以上	5%未満	頻度不明
**	呼吸器	咽喉頭炎(25.5%)、鼻炎(15.8%)、口腔咽頭不快感(12.8%)、咳	呼吸障害、喘鳴、鼻出血	
**	循環器	血圧上昇(12.3%)、頻脈、潮紅	動悸、血管拡張、徐脈、末梢性虚血	
**	消化器	悪心・嘔吐(15.6%)、腹痛、口内炎、食欲不振、下痢	口内乾燥、便秘、しぶり腹	
**	過敏症	発熱(29.8%)、そう痒(14.0%)、発疹(13.6%)、悪寒(12.6%)、ほてり	蕁麻疹、関節痛、筋肉痛、インフルエンザ様症候群	血清病
**	全身状態	疼痛(24.7%)、倦怠感(15.2%)、虚脱感(14.6%)、頭痛(13.2%)、多汗、浮腫	胸痛、体重増加、無力症	
	精神神経系		異常感覚、しびれ感、眩暈、不眠症	
**	血液・凝固	貧血(17.3%)	好酸球増多	フィブリン分解産物[FDP、Dダイマー]増加、血小板増加
**	腎臓		電解質異常、BUN上昇、クレアチニン上昇	
**	肝臓	ALT上昇、AST上昇	総ビリルビン上昇、Al-P上昇	

	5%以上	5%未満	頻度不明
** その他	CRP上昇(13.7%)、LDH上昇	帯状疱疹、結膜炎、総蛋白減少、尿酸値上昇、皮脂欠乏性湿疹、投与部位反応(疼痛、腫脹等)、アルブミン減少、しゃっくり、筋攣縮	

注)副作用の頻度は、B細胞性非ホジキンリンパ腫に対する国内臨床第Ⅱ相試験、慢性リンパ性白血病に対する国内臨床第Ⅱ相試験、頻回再発型あるいはステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する国内臨床第Ⅲ相試験、難治性の頻回再発型あるいはステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する国内臨床第Ⅲ相試験、難治性のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する国内臨床第Ⅲ相試験、全身性強皮症に対する国内臨床第Ⅱ相試験、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡に対する国内臨床第Ⅱ相試験、視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防に対する国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験、ABO血液型不適合腎移植に対する一般臨床試験、腎移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制に対する国内臨床第Ⅲ相試験、腎移植時の抗体関連型拒絶反応の治療に対する国内臨床第Ⅲ相試験を基に集計した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 タンパク質溶液であるために、わずかに半透明の微粒子がみられることがあるが、これにより本剤の薬効は影響を受けない。なお、これ以外の外観上の異常を認めた場合には使用しないこと。

14.1.2 希釈液として生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液以外は使用しないこと。

14.1.3 抗体が凝集するおそれがあるので、希釈時及び希釈後に泡立つような激しい振動を加えないこと。

14.1.4 希釈後の液は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使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

他剤との混注はしないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈効能共通〉

**15.1.1 本剤が投与された患者ではヒト抗キメラ抗体を生じることがあり、これらの患者に再投与された場合は、アレルギー、過敏反応等が発現するおそれがある。

臨床試験での本剤に対するヒト抗キメラ抗体の検出例数は以下のとおりであった。

(1) CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者における成績

国内臨床第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験において測定された140例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は4例に検出された[4-7]。

(2) CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者における成績(参考)

海外臨床試験において測定された356例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は4例に検出された[8](外国人データ)。

(3) CD20陽性の慢性リンパ性白血病患者における成績

国内臨床第Ⅱ相試験において測定された7例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった[9]。

(4) ネフローゼ症候群患者における成績

国内臨床試験において測定された79例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は21例に検出された[10-12]。

(5) 全身性強皮症患者における成績

国内臨床試験において測定された48例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は9例に検出された[13]。

(6) 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者における成績

国内臨床試験において測定された20例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は5例に検出された[14]。

(7) 視神経脊髄炎スペクトラム障害患者における成績

国内臨床試験において測定された19例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は1例に検出された[15]。

(8) ABO血液型不適合腎移植患者における成績

国内臨床試験において測定された20例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった[16]。

(9) 腎移植患者に対する抗体関連型拒絶反応の抑制における成績

国内臨床試験において測定された24例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった[17]。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

15.1.2 海外において、血小板数が増加し、血栓塞栓症が認められたとの報告がある[18]。[8.9 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

16.1.1 国内のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に、本剤375mg/m^{2}を週1回4週又は8週投与、CHOPレジメン(シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロン)との併用による寛解導入療法後に本剤維持療法、及び寛解導入療法の第2サイクル以降に90分間投与を実施した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[19]。

表16-1

投与量 (mg/m^2)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間(hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×4週	194.3 ±58.3	387.8 ±188.7	517 ±248	118237 ±53412

Mean±SD(n=8)

表16-2

投与量 (mg/m^2)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間(hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×8週	445.2 ±103.0	393.6 ±185.2	568 ±267	502147 ±174273

Mean±SD(n=15)

表16-3

投与量 (mg/m^2)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間(hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×20回	367.0 ±78.9	344 ±349	496 ±504	3370000 ±714000

Mean±SD(n=12)

表16-4

投与量 (mg/m^2)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間(hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×6回	294.0 ±41.4	270 ±46.1	389 ±66.6	548000 ±93900
375 ×8回	329.0 ±46.4	282 ±64.1	407 ±92.5	753000 ±119000

Mean±SD(6回：n=13、8回：n=8)

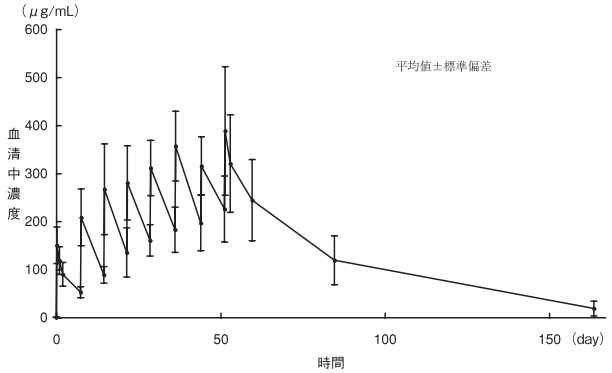


図16-1 週1回8回反復投与時の血清中濃度(n=15)

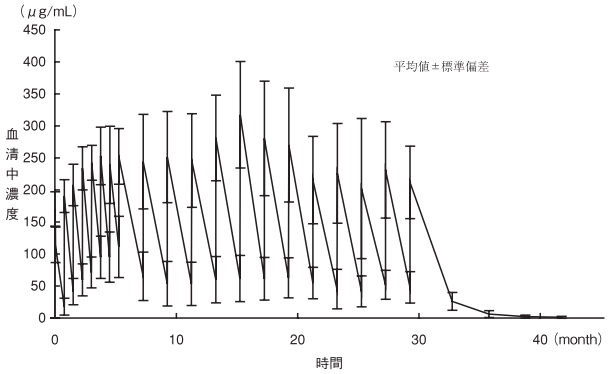


図16-2　CHOPレジメン併用後維持療法の血清中濃度(n=12)

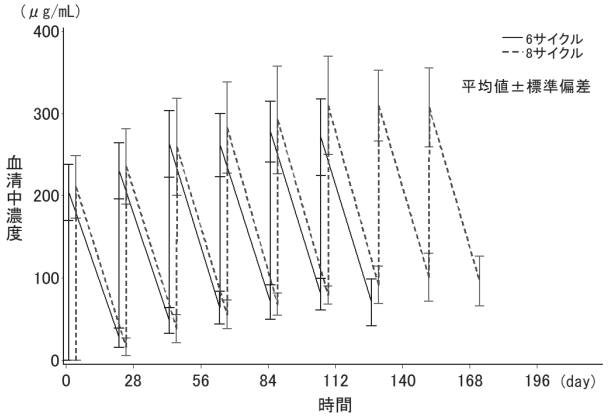


図16-3　第2サイクル以降に90分間投与を実施したCHOPレジメン併用寛解導入療法の血清中濃度(6サイクル：n=13、8サイクル：n=8)

〈慢性リンパ性白血病〉

16.1.2 国内の臨床試験において、未治療のCD20陽性の慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン(フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物)との併用により、第1サイクルでは本剤375mg/m^2、第2サイクル以降は本剤500mg/m^{2}を、28日毎に6サイクル投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[20]。

表16-5

投与量	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間(hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375mg/m^2×1回 500mg/m^2×5回	351 ±36.3	242 ±237	349 ±342	804000 ±155000

Mean±SD(n=5)

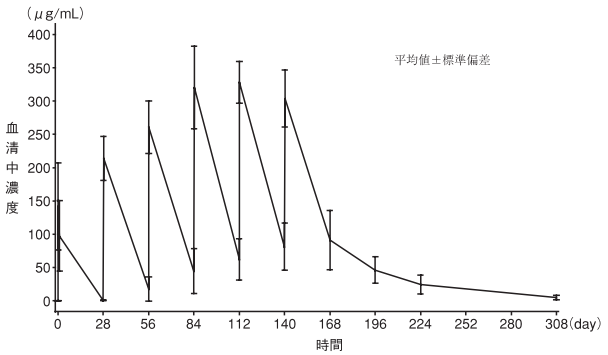


図16-4　FCレジメンと併用投与時の血清中濃度(n=5)

〈ネフローゼ症候群〉

**16.1.3 国内の臨床試験において、18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症したネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)の患者に、本剤375mg/m^2(最大量500mg/回)を1週間間隔で2回投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[21]。

表16-6

投与量	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間(hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375mg/m^2 (500mg/回) ×2週	375 ±45.0	154 ±64.1	223 ±92.5	216000 ±49300

Mean±SD(n=17)

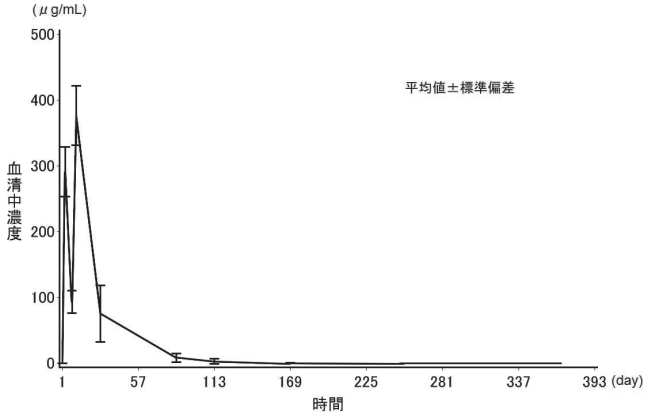


図16-5　週1回2回反復投与時の血清中濃度(n=17)

16.1.4 国内の臨床試験において、18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した3歳以上の難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)の患者に、本剤375mg/m^2(最大量500mg/回)を1週間間隔で4回投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[22]。

表16-7

投与量	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間(hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375mg/m^2 (500mg/回) ×4週	421 ±84.7	234 ±86.7	337 ±125	366000 ±110000

Mean±SD(n=22)

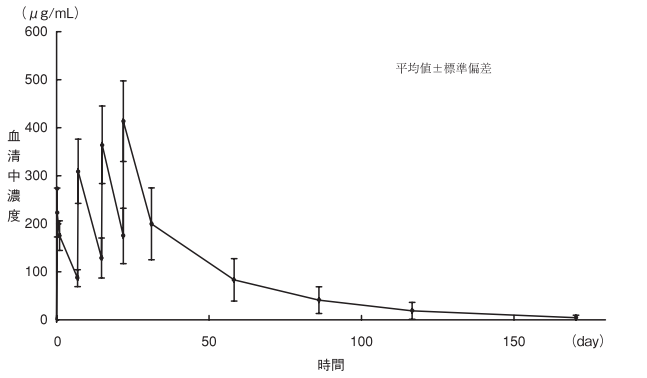


図16-6　週1回4回反復投与時の血清中濃度(n=23)

16.1.5 国内の臨床試験において、18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した難治性のネフローゼ症候群(ステロイド抵抗性を示す場合)の患者に、本剤375mg/m^2(最大量500mg/回)を1週間間隔で4回投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[23]。

表16-8

投与量	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間(hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375mg/m^2 (500mg/回) ×4週	300 ±58.3	78.8 ±58.5	114 ±84.3	171000 ±85100

Mean±SD(n=6)

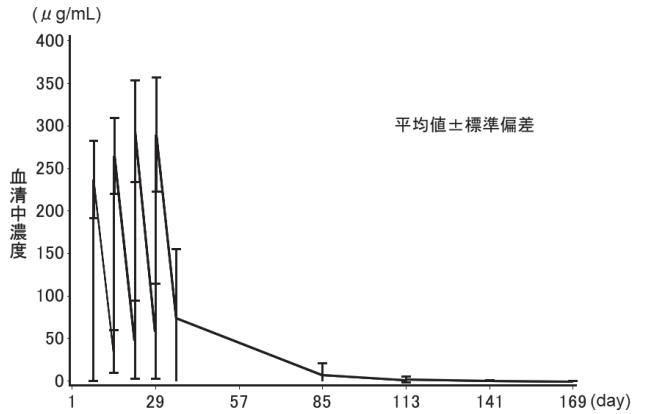


図16-7　週1回4回反復投与時の血清中濃度(n=6)

〈全身性強皮症〉

16.1.6 国内の全身性強皮症患者に、本剤375mg/m²を週1回投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[24]。

表16-9

投与量 (mg/m²)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)注1)	平均滞留時間(hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×4週	485 ±268	515 ±140	789 ±284	338000 ±117000

注1)n=26　　Mean±SD(n=28)

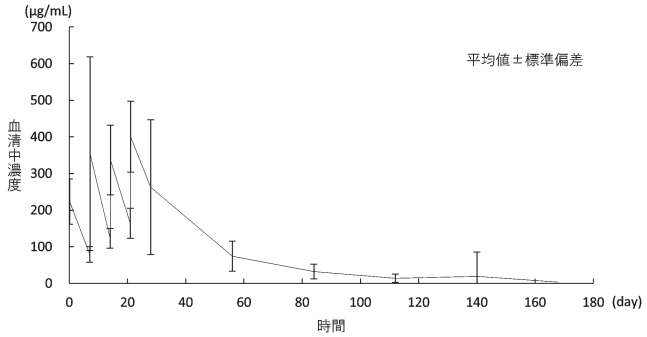


図16-8　週1回4回反復投与時の血清中濃度(n=28)

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

16.1.7 国内の臨床試験において、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の患者に、本剤1,000mg/bodyを2週間間隔で2回投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[25]。

表16-10

投与量	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)注2)	平均滞留時間(hrs)	AUC (μg・hr/mL)
1,000mg/body ×2回	433 ±79.5	535 ±255	566 ±310	283000 ±90200

注2)n=11　　Mean±SD(n=19)

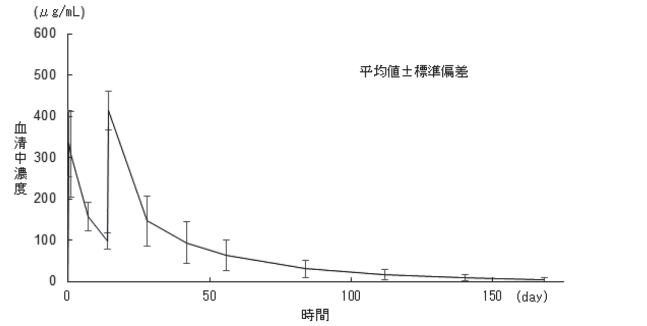


図16-9　2週間間隔2回反復投与時の血清中濃度(n=19)

〈腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制〉

16.1.8 国内のABO血液型不適合腎移植患者に、本剤375mg/m²を移植術の14日前及び1日前に投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[26]。

表16-11

投与量 (mg/m²)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間(hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×2回	192.0 ±49.6	172 ±112	248 ±161	178000 ±38500

Mean±SD(n=15)

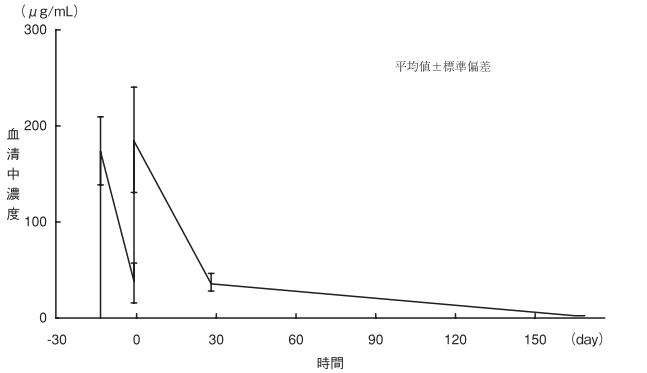


図16-10　移植術14日前及び1日前に投与した場合の血清中濃度(n=16)

16.1.9 国内の臨床試験において、DSA陽性・抗HLA抗体陽性腎移植患者に抗体関連型拒絶反応の抑制として本剤375mg/m²を移植術の14日前及び1日前に2回投与した時及び本剤375mg/m²を移植術の14日前に1回投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[27]。

表16-12

投与量 (mg/m²)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間(hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×2回	289.0 ±54.7	79.5 ±42.9注3)	115 ±61.8注3)	179000 ±32500
375 ×1回	251.0 ±54.8	94.3 ±27.4	136 ±39.3	62500 ±12500

注3)n=12　　Mean±SD(2回：n=14、1回：n=6)

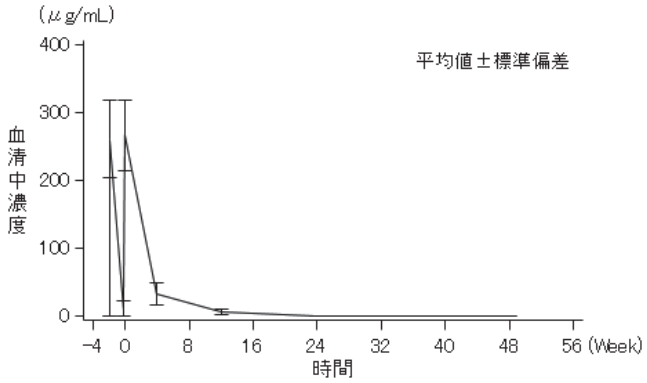


図16-11　移植術14日前及び1日前に投与した場合の血清中濃度(n=14)

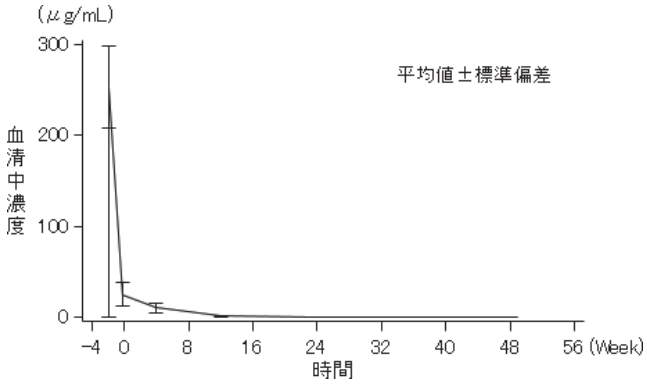


図16-12　移植術14日前に投与した場合の血清中濃度(n=9)

16.3 分布

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

16.3.1 腫瘍への移行

海外のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に、本剤100、250、500mg/m²注4)を単回点滴静注後、2週目に腫瘍組織を採取し、本剤と結合した腫瘍細胞数を測定して全腫瘍細胞数に対する割合を算出した。その結果、腫瘍組織への移行は採取した7例中6例に認め、結合した割合は30～100%であった。なお、半減期の極めて短かった1例($T_{1/2}$：21.2hrs)については、腫瘍組織中への移行を認めなかった[28](外国人データ)。

注4)承認用量は375mg/m²である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

17.1.1 単剤治療

(1) 国内臨床第Ⅱ相試験(IDEC-C2B8-2試験)

低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫に、本剤1回量375mg/m²を1週間間隔で4回投与した臨床第Ⅱ相試験の有効性及び安全性は以下のとおりであった[4、5]。

表17-1

組織型	適格症例	完全寛解	部分寛解	奏効率 95%信頼区間	PFS中央値 95%信頼区間
低悪性度又はろ胞性リンパ腫	61	14	23	61% (47%、73%)	245日 (189日、337日)
マントル細胞リンパ腫	13	0	6	46% (19%、75%)	111日 (50日、146日)

protocol compatible解析　　奏効率：部分寛解以上

PFS(progression-free survival：無増悪生存期間)

安全性評価症例90例中、副作用は97.8%に認められ、主な副作用は、発熱(66.7%)、悪寒(37.8%)、血圧上昇(28.9%)、そう痒(27.8%)、頻脈(25.6%)、頭痛(23.3%)、発疹(21.1%)、ほてり(17.8%)で、血液障害は以下のとおりであった[5]。

表17-2　主な血液障害

副作用名	発現頻度	最低値(/μL)中央値(範囲)	最低値までの期間中央値(範囲)	回復までの期間中央値(範囲)
白血球減少	55.6%(2,000/μL未満：15.6%)	2,510(900～3,900)	12.5日(1～266日)	13日(3～125日)
好中球減少	55.6%(1,000/μL未満：20.0%)	1,370(250～1,980)	29.5日(1～266日)	14日(3～154日)
血小板減少	15.6%(5万/μL未満：3.3%)	6.75万(2万～9.9万)	2日(0～201日)	5.5日(2～42日)
ヘモグロビン減少	20.0%	9.95[注1)](9.0～10.9)	20日(1～178日)	7日(2～63日)

注1)「ヘモグロビン減少」での単位は(g/dL)　　n=90

また、本剤が再投与された症例の有効性及び安全性は以下のとおりであった[5、6]。

表17-3

	適格症例	完全寛解	部分寛解	奏効率95%信頼区間	PFS中央値95%信頼区間
再投与症例[注2)]	13	0	5	38%(14%、68%)	152日(124日、230日)

奏効率：部分寛解以上

注2)低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫

再投与が行われた16例で発現した主な副作用は、発熱(50.0%)、そう痒(43.8%)、血圧上昇(37.5%)、発疹(25.0%)、悪寒(12.5%)、頻脈(12.5%)であった。主な臨床検査値異常は白血球減少(68.8%、2,000/μL未満の白血球減少6.3%)、好中球減少(68.8%、1,000/μL未満の好中球減少6.3%)であった[5]。

(2) 国内臨床第Ⅱ相試験(IDEC-C2B8-3試験)

中・高悪性度非ホジキンリンパ腫患者に本剤1回量375mg/m²を1週間間隔で8回投与した臨床第Ⅱ相試験の有効性及び安全性は以下のとおりであった[5]。

表17-4

組織型	適格症例	完全寛解	部分寛解	奏効率95%信頼区間	PFS中央値95%信頼区間
中・高悪性度リンパ腫[注3)]	57	7	14	37%(24%、51%)	54日(35日、111日)

protocol compatible解析　　奏効率：部分寛解以上

注3)マントル細胞リンパ腫5例を含む。

安全性評価症例67例中、副作用は88.1%に認められ、主な副作用は、発熱(61.2%)、悪寒(29.9%)、ほてり(23.9%)、倦怠感(20.9%)、頭痛(17.9%)、疼痛(16.4%)、発汗(14.9%)、そう痒(13.4%)で、血液障害は以下のとおりであった[5]。

表17-5　主な血液障害

副作用名	発現頻度	発現までの期間中央値(範囲)	回復までの期間中央値(範囲)
白血球減少	37.3%(2,000/μL未満：7.5%)	35日(2～148日)	6日(1～77日)
好中球減少	32.8%(1,000/μL未満：16.4%)	39日(2～148日)	5日(1～35日)
血小板減少	3.0%	33日(31～35日)	7日(7～7日)

n=67

また、再投与症例(適格症例)2例中、1例で部分寛解を認めた。この2例のPFSは、68日及び109日であった[5]。

再投与が行われた3例で発現した副作用は、発熱1例、倦怠感1例、頭痛1例、疼痛1例、発赤1例であった。臨床検査値異常は白血球減少(2例、2,000/μL未満の白血球減少2例)、好中球減少(2例、1,000/μL未満の好中球減少2例)であった[5]。

17.1.2 他の抗悪性腫瘍剤との併用による寛解導入療法・維持療法

(1) 国内臨床第Ⅱ相試験(IDEC-C2B8-6試験)

未治療の低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、R-CHOPレジメン(本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロンの併用)による寛解導入療法後、効果が認められた患者に本剤維持療法(375mg/m²を8週間隔で最大12回投与)を実施した。全解析対象集団は本試験に登録された62例であった[5]。[7.5、7.7 参照]

寛解導入療法終了時の全解析対象集団における奏効率(95%信頼区間)は95.2%(86.5%、99.0%)であった。本試験登録日からのPFSについて、全解析対象集団における4年PFS率(95%信頼区間)は69.8%(55.9%、80.0%)であった[5]。

R-CHOPレジメンによる寛解導入療法の安全性評価症例62例中、副作用は98.4%に認められ、主な副作用は鼻咽頭炎等の感染症(48.4%)、悪心(46.8%)、倦怠感(43.5%)、食欲減退(40.3%)、口内炎(37.1%)、味覚異常(35.5%)、発熱(32.3%)、口腔咽頭不快感(27.4%)、嘔吐(25.8%)であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少(100%、2,000/μL未満の白血球減少82.3%)、好中球数減少(95.2%、1,000/μL未満の好中球減少90.3%)であった。維持療法が実施された58例中、副作用は86.2%に認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎等の感染症(69.0%)であった。主な臨床検査値異常は、白血球減少(63.8%、2,000/μL未満の白血球減少5.2%)、好中球減少(58.6%、1,000/μL未満の好中球減少17.2%)であった[5]。

(2) 国内臨床第Ⅱ相試験(IDEC-C2B8-L7試験)

未治療の非ホジキンリンパ腫患者(ろ胞性リンパ腫又はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫)に、R-CHOPレジメン(本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロンの併用)による寛解導入療法を実施した。第1サイクルは本剤の希釈濃度を4mg/mLとして投与し、Grade 3以上のinfusion reaction(NCI-CTCAEによる)及び臨床的に重篤な心疾患(Grade 3又は4の高血圧、心筋梗塞、急性冠動脈症候群又は心室性不整脈、及びNYHA分類グレードⅡ以上)が認められず、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/μLを超えない場合は、第2サイクル以降に本剤375mg/m²を全量として250mLに調製(希釈濃度は1～4mg/mL)して90分間で投与した。なお、本剤投与時は、R-CHOPレジメンに含まれる副腎皮質ホルモン剤の前投与を行った。主要評価項目である第2サイクルに本剤を90分間で投与した時のGrade 3以上のinfusion reactionの発現率は、0%(0/30例)であった。副次評価項目であるろ胞性リンパ腫患者及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者の奏効率(95%信頼区間)は、それぞれ100%(63.1%、100%)(8/8例)、91.7%(73.0%、99.0%)(22/24例)であった。

安全性評価症例32例中、副作用は90.6%に認められ、主な副作用は、高血圧(15.6%)、そう痒症(15.6%)であった。主な臨床検査値異常は、好中球数減少(78.1%、1,000/μL未満の好中球減少78.1%)、白血球数減少(68.8%、2,000/μL未満の白血球減少68.8%)、発熱性好中球減少症(15.6%)であった[5]。

(3) 海外臨床第Ⅲ相試験(PRIMA試験)

未治療のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、R-CHOPレジメン(本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン(国内未承認)の併用)、R-CVPレジメン(本剤、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン(国内未承認)の併用)又はR-FCMレジメン(本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物及びミトキサントロン塩酸塩の併用)による寛解導入療法後、効果が認められた患者に本剤維持療法(375mg/m²を8週間隔で最大12回投与)又は無治療観察を実施した。全解析対象集団は1,193例であった[29]。[7.5、7.7 参照]

881例にR-CHOPレジメン、268例にR-CVPレジメン、44例にR-FCMレジメンが実施され、寛解導入療法終了時の奏効率(95%信頼区間)は、それぞれ92.8%(90.9%、94.5%)、84.7%(79.8%、88.8%)、75.0%(59.7%、86.8%)であった。維持療法について、治験責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった[29]。

表17-6　治験責任医師判定によるPFS(2009年1月14日データカットオフ)

	維持療法群(n=505)	無治療観察群(n=513)
中央値(95%信頼区間)	NE(NE、NE)	NE(34.5ヵ月、NE)
ハザード比(95%信頼区間)	0.50(0.39、0.64)	
p値(log-rank検定)	p<0.0001	

intent to treat解析

NE(not estimable：評価不能)

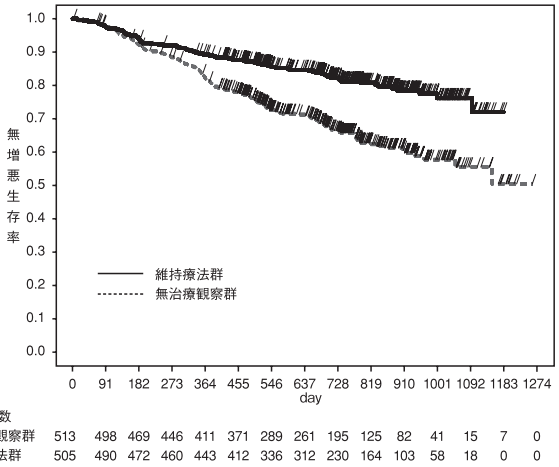


図17-1　PFSのKaplan-Meier曲線(2009年1月14日データカットオフ)

R-CHOPレジメン、R-CVPレジメン又はR-FCMレジメンによる寛解導入療法時の安全性評価症例1,193例において、重篤な副作用は、R-CHOPレジメン(881例)で16.7%、R-CVPレジメン(268例)で14.9%、R-FCMレジメン(44例)で29.5%に認められ、主に発熱性好中球減少症(2.1%)、薬物過敏症(1.2%)、肺炎(1.2%)、発熱(0.9%)、好中球減少症(0.8%)、注入に伴う反応(0.6%)及び便秘(0.6%)であった[29]。

維持療法群の安全性評価症例501例において、重篤な副作用、Grade 3以上の副作用又は本剤との因果関係が否定できないGrade 2以上の感染症のいずれかが29.3%に認められ、主に気管支炎(5.2%)、好中球減少症(3.4%)、上気道感染(3.4%)、副鼻腔炎(2.2%)、白血球減少症(1.6%)、口腔ヘルペス(1.4%)、尿路感染(1.4%)、感染(1.2%)及び肺炎(1.2%)であった[29]。

(4) 海外臨床第Ⅲ相試験(EORTC20981試験)

再発又は難治性のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、CHOPレジメン(シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン(国内未承認)の併用)又はR-CHOPレジメンによる寛解導入療法を実施した。全解析対象集団は465例であった[30]。[7.5、7.7 参照]

231例にCHOPレジメン、234例にR-CHOPレジメンが実施され、寛解導入療法終了時の奏効率は、それぞれ74.0%(95%信頼区間67.9%、79.6%)、87.2%(95%信頼区間82.2%、91.2%)であった。R-CHOPレジメンで奏効率が有意に高かった(p=0.0003、カイ二乗検定)[30]。

R-CHOPレジメンによる寛解導入療法時の安全性評価症例234例において、副作用は97.9%に認められた。CHOPレジメンと比較してR-CHOPレジメンで発現頻度が5%以上高かった副作用は、脱毛症(45.3%)、便秘(26.9%)、過敏症(17.5%)及び悪寒(7.7%)であった[30]。

維持療法又は無治療観察時の安全性評価症例332例において、副作用は維持療法群(166例)の73.5%で認められた。無治療観察群と比較し維持療法群で発現頻度が5%以上高かった副作用は、無力症(25.3%)、関節痛(9.0%)、咳嗽(7.8%)、口内炎(7.8%)及び上気道感染(6.0%)であった[30]。

(5) 海外臨床第Ⅲ相試験(RATE試験)

未治療の非ホジキンリンパ腫患者(ろ胞性リンパ腫又はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫)に、R-CHOPレジメン(本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン(国内未承認)の併用)又はR-CVPレジメン(本剤、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン(国内未承認)の併用)による寛解導入療法を実施した。第1サイクルは本剤の希釈濃度を1～4mg/mLとして投与し、第1サイクルにおいて、Grade 3以上のinfusion reaction(NCI-CTCAEによる)が認められず、初回投与時に、併用化学療法に含まれる以外の副腎皮質ホルモン剤を前投薬として用いていない場合で、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/μLを超えない場合は、第2サイクル以降に本剤(希釈濃度は1～4mg/mL)を90分間で投与した。なお、90分間投与時は、R-CHOPレジメン又はR-CVPレジメンに含まれる副腎皮質ホルモン剤の前投与を行った。主要評価項目である第2サイクルに本剤を90分間で投与した時のGrade 3又は4のinfusion reactionの発現率(95%信頼区間)は、1.1%(0.3%、2.8%)(4/363例)であった。

安全性評価症例425例中、副作用は51.8%に認められ、主な副作用は、疲労(12.0%)、悪心(9.9%)、悪寒(6.6%)、そう痒症(5.4%)であった[5]。

〈慢性リンパ性白血病〉

17.1.3 他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

(1) 国内臨床第Ⅱ相試験(IDEC-C2B8-CL1試験)

未治療のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCRレジメン(本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物)を実施した。全解析対象集団は本試験に登録された7例であった。治験期間中の全奏効率(95%信頼区間)は71.4%(29.0%、96.3%)であった[31]。

安全性評価症例7例において、副作用は全例に認められ、主な副作用は悪心(28.6%)、発熱(28.6%)、鼻咽頭炎(28.6%)、低血圧(28.6%)、低酸素症(28.6%)、斑状丘疹状皮疹(28.6%)であった。臨床検査値異常は白血球数減少(85.7%、2,000/μL未満の白血球減少85.7%)、好中球数減少(85.7%、1,000/μL未満の好中球減少85.7%)、血小板数減少(85.7%)、ヘモグロビン減少(71.4%)、赤血球数減少(42.9%)等であった[32]。

(2) 海外臨床第Ⅲ相試験(CLL8試験)

未治療のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン(フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物)又はFCRレジメン(本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物)を実施した。全解析対象集団は810例であった。主要評価項目である治験責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった[31、33]。

表17-7　治験責任医師判定によるPFS(2007年7月4日データカットオフ)

	FCレジメン群 (n=407)	FCRレジメン群 (n=403)
中央値 (95%信頼区間)	981日 (835日、1,069日)	1,212日 (1,098日、NE)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.56 (0.43、0.72)	
p値(log-rank検定) (有意水準両側0.016)	p<0.0001	

intent to treat解析
NE(not estimable：評価不能)

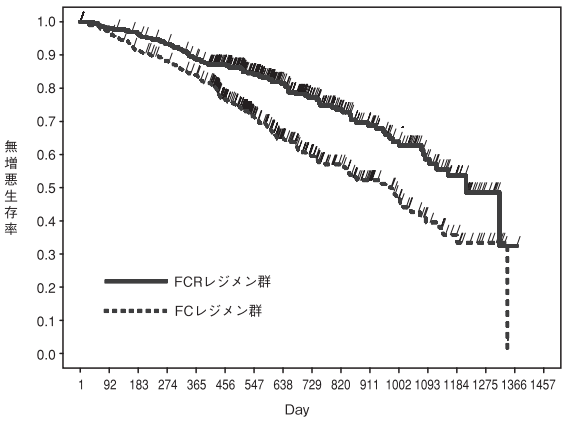


図17-2　PFSのKaplan-Meier曲線(2007年7月4日データカットオフ)

安全性評価症例800例において、Grade 3又は4の副作用はFCRレジメン群(402例)の70.9%に認められた。FCレジメン群(398例)と比較してFCRレジメン群で発現頻度が2%以上高かったGrade 3又は4の副作用は、好中球減少症(30.3%)、白血球減少症(23.1%)、発熱性好中球減少症(9.0%)であった[33]。

(3) 海外臨床第Ⅲ相試験(REACH試験)

再発又は難治性のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン(フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物)又はFCRレジメン(本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物)を実施した。全解析対象集団は552例であった。主要評価項目である治験責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった[31、34]。

表17-8　治験責任医師判定によるPFS(2008年7月23日データカットオフ)

	FCレジメン群 (n=276)	FCRレジメン群 (n=276)
中央値 (95%信頼区間)	627日 (550日、731日)	932日 (792日、1,161日)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.65 (0.51、0.82)	
p値(log-rank検定) (有意水準両側0.045)	p=0.0002	

intent to treat解析

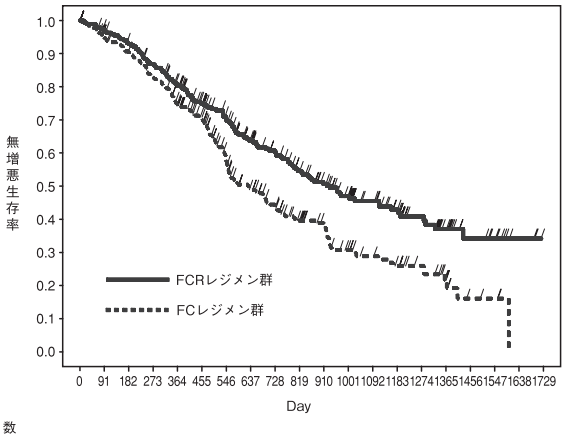


図17-3　PFSのKaplan-Meier曲線(2008年7月23日データカットオフ)

安全性評価症例546例において、副作用はFCRレジメン群(274例)の95.6%に認められた。FCレジメン群(272例)と比較してFCRレジメン群で発現頻度が3%以上高かった副作用は、悪心(38.7%)、発熱(20.1%)、悪寒(15.0%)、下痢(9.9%)、便秘(9.9%)、低血圧(7.3%)、食欲減退(7.3%)、そう痒症(5.8%)、蕁麻疹(4.4%)であった[34]。

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎〉

17.1.4 海外臨床第Ⅲ相試験

多発血管炎性肉芽腫症又は顕微鏡的多発血管炎の初発例又は再発例を対象として、「大量副腎皮質ホルモン剤[注4)]と本剤375mg/m²を1週間間隔で4回投与する併用療法」(リツキシマブ群)と「大量副腎皮質ホルモン剤[注4)]とシクロホスファミド水和物の併用療法」(シクロホスファミド群)との非劣性第Ⅲ相試験における有効性は以下のとおりであった[35]。

注4)静注メチルプレドニゾロン(1,000mg/body/日)を1～3回投与。また、両群ともに経口プレドニゾン(1mg/kg/日、国内未承認)を連日投与し、寛解例においては適宜減量することと設定された。

表17-9

	リツキシマブ群（n=99）	シクロホスファミド群（n=98）	2群間の有効率の差（リツキシマブ群−シクロホスファミド群）
完全寛解率[注5)]（95%信頼区間）	64%（54%、73%）	53%（43%、63%）	11%[注6)]（−3%、24%）

注5）治療開始から6ヵ月後のBVAS/WGスコアが0となり、さらに併用する経口プレドニゾン（国内未承認）の投与を中止できた場合と定義した。

注6）下限値が非劣性マージンとして設定した−20%を上回っており（−3%＞−20%）、非劣性が示された。

〈ネフローゼ症候群〉

17.1.5 国内臨床第Ⅲ相試験

18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した難治性に至っていないネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）の患者に、本剤375mg/m²（最大量500mg/回）（リツキシマブ群）又はプラセボ（プラセボ群）を1週間間隔で2回投与した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験での有効性は以下のとおりであった[36)]。［5.5 参照］

表17-10

	リツキシマブ群（18例）	プラセボ群（22例）
無再発期間の中央値（95%信頼区間）	285.0日（173.0日、NE）	80.5日（66.0日、100.0日）
再発のハザード比（95%信頼区間）[注7)]	0.266（0.120、0.592）	
p値[注8)]（有意水準両側0.05）	p=0.0006	

full analysis set解析

NE（not estimable：評価不能）

注7）ネフローゼ症候群の型（頻回再発型、ステロイド依存性）を共変量とするCox比例ハザードモデルに基づき算出。

注8）ネフローゼ症候群の型（頻回再発型、ステロイド依存性）を層別因子とする層別Log-Rank検定

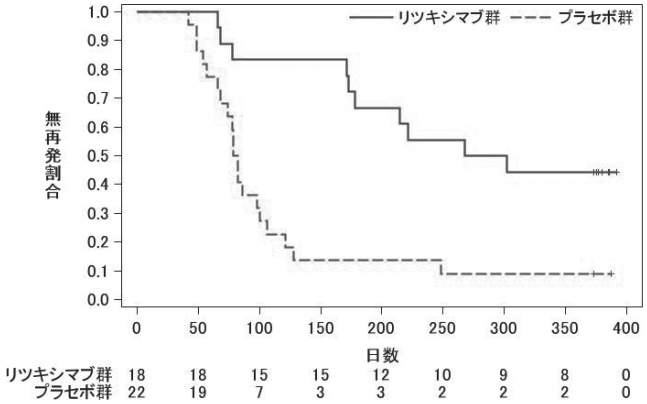


図17-4　無再発期間（リツキシマブ群18例、プラセボ群22例）

安全性評価症例37例中、副作用は89.2%に認められ、主な副作用は、咳嗽（18.9%）、口腔咽頭不快感（16.2%）、蕁麻疹（13.5%）であり、臨床検査値異常は、好中球数減少（8.1%）、好酸球数増加（8.1%）であった。また、infusion reactionは67.6%に認められた[37)]。

17.1.6 国内臨床第Ⅲ相試験

18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した3歳以上の難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）の患者に、本剤1回量375mg/m²（最大量500mg/回）（リツキシマブ群）又はプラセボ（プラセボ群）を1週間間隔で4回投与[注9)]した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験での有効性（中間解析時）は以下のとおりであった[38)、39)]。［5.5 参照］

注9）本剤又はプラセボの初回投与時の注入速度は、最初の1時間は25mg/時とし、次の1時間は100mg/時、その後は最大200mg/時として投与した。また、2回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始した。

表17-11

	リツキシマブ群（21例）	プラセボ群（21例）
無再発期間[注10)]の中央値（95%信頼区間）	234日（170日、358日）	100日（76日、156日）
再発のハザード比（95%信頼区間）[注11)]	0.1917（0.0728、0.5043）	
p値[注12)]（有意水準片側0.0025）	p=0.00015	

full analysis set解析

注10）登録割付日から初回再発を確認するまでの期間と定義した。

注11）Cox比例ハザードモデルに基づき算出。

注12）Log-Rank検定

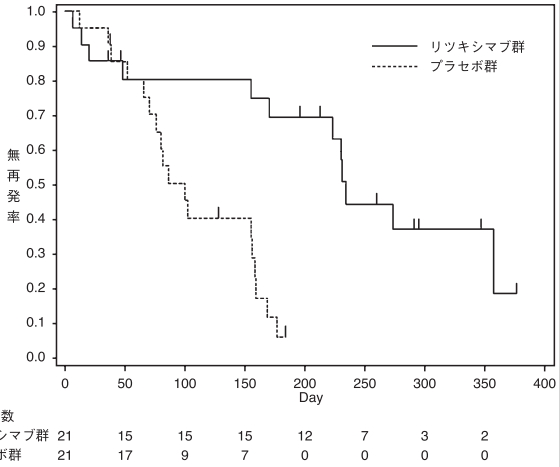


図17-5　無再発期間（リツキシマブ群21例、プラセボ群21例）

安全性評価症例54例中、副作用は全例に認められ、主な副作用は上気道感染等の感染症（90.7%）、結膜炎（22.2%）、血圧上昇（22.2%）であり、主な臨床検査値異常は、CRP上昇（40.7%）、ALT上昇（25.9%）、好酸球増多（20.4%）であった。また、infusion reactionは63.0%に認められた[40)]。

17.1.7 国内臨床第Ⅲ相試験

18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した、ステロイドパルス療法と免疫抑制剤（シクロスポリン等）では寛解導入できない難治性のネフローゼ症候群（ステロイド抵抗性を示す場合）の患者に、ステロイドパルス療法併用下[注13)]で、本剤1回量375mg/m²（最大量500mg/回）を1週間間隔で4回投与した非盲検非対照試験[注14)]での有効性は以下のとおりであった[41)]。［5.5 参照］

表17-12

例数	Day 169時[注15)]に尿蛋白クレアチニン比のベースラインからの減少率が50%以上の割合（95%信頼区間）
6	83.3%（43.6%、97.0%）

full analysis set解析

Wilsonのスコア法に基づく信頼区間

注13）メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムを30mg/kg/日、3日連続投与を1クールとするステロイドパルス療法を最大5クール実施し、ステロイドパルス療法1クール目開始日をDay 1とし、Day 8〜Day 29までを本剤の投与期間と設定した。ステロイドパルス療法1クール目の終了翌日からプレドニゾロンを併用し、ステロイドパルス療法2クール目以降の施行日はプレドニゾロンを休薬する設定とした。

注14）試験への組入れ時に投与されていた免疫抑制剤はベースライン時の用量を上回らない用量で併用可能とされ、本剤が投与された6例全例でシクロスポリンが併用された。

注15）ステロイドパルス療法1クール目開始日をDay 1とした。

安全性評価症例6例中、副作用は5例に認められ、主な副作用は、呼吸困難（33.3%）、口腔咽頭不快感（33.3%）であった。また、infusion reactionは83.3%に認められた[42)]。

〈全身性強皮症〉

17.1.8 国内臨床第Ⅱ相試験

mRSSによる皮膚硬化の重症度が2（moderate）以上の全身性強皮症患者（%VC60%未満又は%DLco40%未満の十分な呼吸機能上の予備能のない患者、肺高血圧症を合併する患者、腎クリーゼ等の全身性強皮症に伴う重篤な合併症を有する患者、著しい心疾患等を有する患者は除外）を対象に、本剤1回量375mg/m²（リツキシマブ群）又はプラセボ（プラセボ群）を1週間間隔で4回投与（第1クール）し[注16)]、24週間後に両群共に本剤1回量375mg/m²を1週間間隔で4回投与（第2クール）した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験[注17)、注18)]において、有効性の主要評価項目である投与24週時のmRSSのベースラインからの変化量は以下のとおりであった[43)]。

注16）アザチオプリン等の免疫抑制剤の併用、10mg/日以上の経口副腎皮質ステロイド剤の併用は禁止

注17）第1クールはプラセボ対照、無作為化、二重盲検、第2クールは単群、非盲検。

注18）罹病期間の中央値：52ヵ月（範囲：0〜268ヵ月）。

表17-13　mRSSによる皮膚硬化のベースラインからの変化量

	リツキシマブ群	プラセボ群
ベースライン	14.4±3.7(28)	15.7±5.5(26)
投与24週時	8.3±4.0(27)	18.2±8.7(22)
ベースラインからの変化量[注19]	−6.3±0.9	2.1±0.9
プラセボ群との差[注19][95%信頼区間] p値[注19]、[注20]	−8.4[−11.0, −5.9] <0.001	

full analysis set解析
mRSS(modified Rodnan Total Skin Thickness Score)
平均値±標準偏差(例数)、ベースラインからの変化量：最小二乗平均値±標準誤差
注19)投与群、時点、投与群と時点の交互作用、ベースライン値、罹患期間(6年以内/超)及び間質性肺炎合併(有/無)を共変量とし、時点間の共分散構造に無構造を仮定したMMRM(Mixed effect Model for Repeated Measures：反復測定混合効果モデル解析)
注20)有意水準両側5%

第1クールの安全性評価症例28例中、副作用は21例に認められ、主な副作用は上咽頭炎(39.3%)、CRP上昇(10.7%)、好中球数減少(10.7%)、白血球数減少(10.7%)であった。第2クールのリツキシマブ群の安全性評価症例26例中、副作用は14例に認められ、主な副作用は上咽頭炎(42.3%)であった。第1クールのプラセボ群で第2クールに本剤を投与した安全性評価症例20例中、副作用は12例に認められ、主な副作用は上咽頭炎(40.0%)であった。また、infusion reactionは1例に認められた[44、45]。

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

17.1.9 国内臨床第Ⅱ相試験

経口プレドニゾロン治療中に、再燃[注21]のため経口プレドニゾロン10mg/日への減量が困難な難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の患者[注22]に、プレドニゾロン併用下[注23]で本剤1回1,000mgを2週間間隔で2回投与した非盲検非対照試験において、有効性の主要評価項目である、本剤投与開始24週時に完全寛解又は部分寛解[注24]を達成した被験者の割合(寛解率)は以下のとおりであった[46]。

注21)病勢が一旦コントロールされた患者で、次のいずれかの条件を満たす場合：a)月に3つ以上の新生病変を認め、かつ1週間以内に自然消退しない、b)既存病変の拡大を認める。
注22)組み入れられた患者のPDAI(Pemphigus Disease Area Index)スコア(平均値±標準偏差)は、11.7±7.7であった。
注23)併用するプレドニゾロンについては、本剤の最終投与2週後から初期投与量に応じた規定の減量スケジュールに従い漸減し、本剤投与開始16週後の時点で10mg/日を目指した。
注24)完全寛解：プレドニゾロン≦10mg/日及び最低限の併用療法による治療下で、天疱瘡による水疱[注25]又は新たな紅斑[注26]を認めない状態(PDAIスコアが0点)を8週間持続した場合。
部分寛解：プレドニゾロン≦10mg/日及び最低限の併用療法による治療を8週間継続中に、プレドニゾロンを増量することなく、無治療又はステロイド外用剤等で1週間以内に治癒する一過性の病変のみの発現を認めた場合。
注25)水疱の新生数、米粒大以上の水疱を数えるものとする。
注26)紅斑は、上皮化した部分や炎症後の色素沈着は含まず、米粒大以上のものを数えるものとする。

表17-14

	リツキシマブ群(20例)
投与24週時の寛解率[注27] (95%信頼区間)	75.0% (50.9%、91.3%)

full analysis set解析
Clopper-Pearson法により信頼区間を算出
注27)投与24週時より前に試験を中止した被験者は無効と取り扱われた。

安全性評価症例20例中、副作用は25.0%に認められ、発現した副作用は動悸(5.0%)、発熱(5.0%)、低γグロブリン血症(5.0%)、肺炎(5.0%)であった。臨床検査値異常は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加(5.0%)、免疫グロブリン減少(5.0%)であった。また、infusion reactionは5.0%に認められた[47]。

17.1.10 海外臨床第Ⅲ相試験(PEMPHIX試験)

プレドニゾン(国内未承認)60～120mg/日又は1.0～1.5mg/kg/日相当量の経口ステロイド投与を必要とする、中等症から重症の尋常性天疱瘡患者[注28]を対象として、経口ステロイド併用下[注29]で、「本剤[注30]＋ミコフェノール酸モフェチルプラセボの併用療法」(リツキシマブ群)と「本剤プラセボ[注30]＋ミコフェノール酸　モフェチル(国内未承認)の併用療法」(ミコフェノール酸モフェチル群)を比較した二重盲検実薬対照比較試験において、有効性の主要評価項目である、本剤投与開始52週までに治療失敗に該当せず完全寛解持続[注31]を達成した被験者の割合(完全寛解持続達成率)は以下のとおりであった[48]。

注28)組み入れられた患者のPDAIスコア(平均値±標準偏差)は、24.36±16.67であった。
注29)両群ともに治療開始時より60mg又は80mgの経口プレドニゾン(国内未承認)相当量の経口ステロイドを併用し、投与開始24週までに計画的に漸減させ投与終了すると設定された。
注30)本剤(1回1,000mg)又はプラセボを2週間間隔で2回投与(1クール)し、24週後に2週間間隔で2回投与(2クール)した。
注31)PDAIスコア0点かつプレドニゾン(国内未承認)0mg/日が16週間以上継続した場合と定義した。

表17-15

	リツキシマブ群 (62例)	ミコフェノール酸 モフェチル群 (63例)
投与開始52週までの 完全寛解持続達成率[注32]	40.3%	9.5%
ミコフェノール酸 モフェチル群との差[注33] (95%信頼区間) p値[注34]	30.80%(14.70%, 45.15%) p<0.0001	

modified intent to treat解析[注35]
注32)例数、欠測について：試験中止までに完全寛解持続の定義を満たさなかった被験者は無効と取り扱われた。
注33)罹患期間(スクリーニング前1年以内/1年以上)及び地理的地域(北アメリカ〔カナダ及び米国〕/北アメリカ以外の地域)を層としたMantel-Haenszel検定
注34)有意水準両側5%、罹患期間(スクリーニング前1年以内/1年以上)及び地理的地域(北アメリカ〔カナダ及び米国〕/北アメリカ以外の地域)を層としたMantel-Haenszel検定
注35)遠隔診療にて試験に参加した10例を除外した解析対象集団。

安全性評価症例135例中、リツキシマブ群67例では、副作用は47.8%に認められ、主な副作用は頭痛(6.0%)、上気道感染(4.5%)、疲労(4.5%)であった。また、infusion reactionは20.9%に認められた[49]。

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

17.1.11 国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験

抗アクアポリン4抗体陽性(過去に陽性だった患者を含む)の視神経脊髄炎又は視神経脊髄炎スペクトラム障害の患者を対象に、経口プレドニゾロン併用下[注36]で、本剤1回量375mg/m²(リツキシマブ群)又はプラセボ(プラセボ群)を1週間間隔で4回投与し、24週後及び48週後に維持治療として本剤1回量1,000mg/body(リツキシマブ群)又はプラセボ(プラセボ群)を2週間間隔で2回投与した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験での有効性は以下のとおりであった[50、51]。

注36)両群ともにスクリーニング時に服用している経口ステロイド量に相当する経口プレドニゾロンを併用し、投与8週後から1ヵ月毎に10%ずつ減量し、最小2mg/日まで漸減すると設定した。

表17-16

	リツキシマブ群 (19例)	プラセボ群 (19例)
72週時点の累積無再発率	100%	63.2%
再発までの週数 (平均値±標準偏差)	NE	38.4±19.6
p値 (log-rank検定)	p=0.0058	

full analysis set解析
NE(not estimable：評価不能)

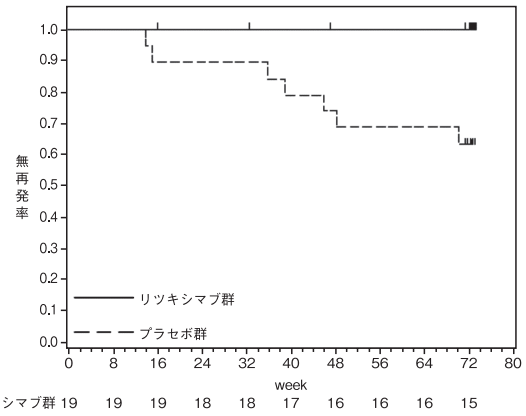


図17-6　無再発期間(リツキシマブ群19例、プラセボ群19例)

安全性評価症例19例中、副作用は89.5%に認められ、主な副作用は上咽頭炎(26.3%)であった。また、infusion reactionは36.8%に認められた[51]。

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制〉

17.1.12 国内一般臨床試験

ABO血液型不適合腎移植前の脱感作療法[注37]で、本剤1回量375mg/m²を移植術14日前及び1日前に投与した後に移植が行われた適格症例17例の有効性は以下のとおりであった[52]。

注37)移植28日前からミコフェノール酸　モフェチル及び副腎皮質ホルモン剤を投与した。移植1日前からシクロスポリンまたは移植2日前からタクロリムスを投与した。血漿交換は移植前に最大4回実施した。

表17-17

例数	移植4週後の抗A抗B抗体関連型拒絶反応無発現率[注38]（95%信頼区間）	移植48週後の腎生着率（95%信頼区間）	移植48週後の生存率（95%信頼区間）
17	100%（80.5%、100%）	100%（80.5%、100%）	100%（80.5%、100%）

per protocol set解析

注38）抗A抗B血液型抗体価の上昇、抗体関連型拒絶反応に関連すると考えられる臨床症状、徴候又は検査・画像診断所見、及び腎生検によるBanff分類2007の抗体関連型拒絶反応の全てを認めた場合に抗A抗B抗体関連型拒絶反応発現とした。

安全性評価症例20例中、副作用は90.0%に認められた。主な副作用は、発熱（40.0%）、サイトメガロウイルス感染（25.0%）であった。主な臨床検査値異常は、免疫グロブリンM減少（85.0%）、免疫グロブリンG減少（85.0%）、白血球減少（60.0%、2,000/μL未満の白血球減少15.0%）、免疫グロブリンA減少（55.0%）、好中球減少（40.0%、1,000/μL未満の好中球減少25.0%）であった。また、infusion reactionは65.0%に認められた[53、54]。

17.1.13 国内臨床第Ⅲ相試験

抗体関連型拒絶反応の抑制として、抗ドナー抗体陽性、抗HLA抗体陽性の生体腎移植前の脱感作療法[注39]で、本剤1回量375mg/m²を移植術14日前及び1日前に2回投与、又は本剤1回量375mg/m²を移植術14日前に1回投与した後に移植が行われた非盲検非対照試験での有効性は以下のとおりであった[55]。

注39）移植14日前からミコフェノール酸　モフェチル及び副腎皮質ホルモン剤を投与した。移植28日前から移植7日前までにタクロリムスの投与を開始した。血漿交換は移植前に最大4回実施可能とした。

表17-18

例数	移植24週後時点の腎生着率[注40]（95%信用区間）	移植48週後の抗体関連型拒絶反応無発現率[注41]（95%信頼区間）	移植48週後の腎生着率（95%信頼区間）	移植48週後の生存率（95%信頼区間）
24	90.8%[注42]（81.3%、95.6%）	81.8%[注43]（59.7%、94.8%）	91.7%[注44]（73.0%、99.0%）	100%（85.8%、100%）

full analysis set解析

注40）既報[56]から推定される移植6ヵ月後時点の腎生着率をもとに事前分布としてBeta（38.5）を設定し、本治験の移植24週後時点の腎生着の成績（24例中、腎移植未実施の2例を除く22例で達成）で事前分布を更新し推定した事後分布の最頻値。

注41）Banff分類2017により診断した[57]。

注42）既報の95%信頼区間下限である74.9%を下回る事後確率が0.1%であり、事前に規定された事後確率の閾値である5%を下回った。

注43）腎移植未実施の2例を除いた22例を解析対象とした。

注44）腎移植未実施の2例は非生着として解析した。

安全性評価症例24例中、副作用は75.0%に認められた。主な副作用は、尿路感染（25.0%）、下痢（16.7%）、嘔吐（12.5%）、貧血（12.5%）であり、主な臨床検査値異常は、白血球数減少（16.7%）、サイトメガロウイルス検査陽性（12.5%）、好中球数減少（8.3%）であった。また、infusion reactionは20.8%に認められた[58]。

17.1.14 国内特定臨床研究

肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植における抗ドナー抗体陽性、抗HLA抗体陽性患者を対象とした臨床研究において、肝移植、心移植、膵腎同時移植の患者9例が登録され、本剤375mg/m²[注45]、500mg/回を1回[注45]、又は本剤500mg/回と150mg/回[注45]を2回、免疫抑制剤等と併用して投与する脱感作療法を実施した場合、移植を実施せず評価不能の1例と移植待機中のため移植を実施しなかった1例を除く7例（77.8%）で、移植後の6ヵ月間に抗体関連型拒絶反応を認めなかった。なお、移植待機中のため移植を実施しなかった1例では、抗HLA抗体の低下を認めた[59]。

9例中、副作用は66.7%に認められた。主な副作用は、サイトメガロウイルス血症（44.4%）、白血球数減少（22.2%）、尿路感染症（22.2%）であった[59]。

注45）承認用量は375mg/m²である。

17.1.15 国内使用実態調査

ABO血液型不適合肝移植成人患者33例において、移植前に本剤375mg/m²[注46]、500mg/回[注46]、300mg/回[注46]又は100mg/回[注46]を、1回又は2回投与した1年時点の抗体関連型拒絶反応無発現率は91%、1年時点の生存率は82%であった。また、国内のABO血液型不適合肝移植小児患者4例では、移植前に本剤375mg/m²を1回又は100mg/m²[注46]を2回投与し、観察期間[注47]における抗体関連型拒絶反応無発現率及び生存率はそれぞれ100%であった[60]。

安全性評価症例37例中、副作用は51.4%に認められた。主な副作用は、CMVアンチゲネミア陽性（29.7%）、発熱（16.2%）、細菌感染症（16.2%）、ほてり（8.1%）、全身倦怠感（虚脱感、無力感）（8.1%）、血小板減少（8.1%）、ウイルス感染症（8.1%）であった[60]。

注46）承認用量は375mg/m²である。

注47）観察期間の中央値477.5日（範囲：283～617日）

17.1.16 国内使用実態調査

移植前に抗ドナー抗体を認めた肝移植成人患者45例及び小児患者2例において、移植前に本剤287±159mg（375mg/m²[注48]、100mg/m²[注48]、50mg/m²[注48]、500mg/回[注48]、300mg/回[注48]）を免疫抑制剤等と併用して投与した脱感作療法を実施し、抗体関連型拒絶反応が13%で認められ、1ヵ月後、3ヵ月後、12ヵ月後の累積抗体関連型拒絶反応発現率は、11%、13%、13%であった。成人45例における1年後、3年後、5年後の生着率が85%、83%、83%であり、1年後、3年後、5年後の生存率が81%、77%、74%であった。小児2例で廃絶、死亡は認めなかった[61]。

成人45例において、移植前に10例、移植後に24例に有害事象を認め、移植前の主な副作用は、infusion reactionであり、移植後の主な副作用は、サイトメガロウイルス血症、尿路感染症、サイトメガロウイルス感染症、白血球数減少（好中球数減少）であった。また、infusion reactionは成人患者の4.4%に認められた[61]。

注48）承認用量は375mg/m²である。

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の治療〉

17.1.17 国内臨床第Ⅲ相試験

腎移植後の抗体関連型拒絶反応に対して本剤1回量375mg/m²を1回又は2回投与を含む治療[注49]を実施した非盲検非対照試験での有効性は以下のとおりであった[62]。

注49）ステロイドパルス療法後に本剤を投与。血漿交換は本剤投与前に最大2回実施可能とした。

表17-19

例数	本剤投与1ヵ月後の血清クレアチニン値の改善率[注50]（95%信頼区間）
25	76.0%（54.9%、90.6%）

full analysis set解析

注50）本剤投与1ヵ月後の血清クレアチニン値が、抗体関連型拒絶反応治療開始時の血清クレアチニン値（最悪値）以下となった被験者の割合を算出。

安全性評価症例28例中、副作用は57.1%に認められた。主な副作用は、口腔咽頭不快感（25.0%）、上咽頭炎（10.7%）であり、臨床検査値異常は、血圧低下（3.6%）、血中アルカリホスファターゼ増加（3.6%）、白血球数減少（3.6%）、好中球数減少（3.6%）であった。また、infusion reactionは32.1%に認められた[63]。

17.1.18 国内特定臨床研究

肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植後に抗体関連型拒絶反応と診断された患者を対象とした臨床研究において、肝移植、心移植、肺移植の患者5例が登録され、本剤375mg/m²[注51]、600mg/回[注51]、660mg/回[注51]を1回、免疫抑制剤等と併用して投与した場合、移植後の6ヵ月間において、抗体の陰性化と臨床所見の改善を認めた患者が1例（20%）、抗体の増加と臨床症状の悪化を認めなかった患者が3例（60%）、短期的に臨床所見の改善を認めたが、抗体関連型拒絶反応が再発した患者が1例（20%）であった[59]。

5例中、副作用は60.0%に認められた。主な副作用は、サイトメガロウイルス血症（40.0%）であった[59]。

注51）承認用量は375mg/m²である。

17.1.19 国内使用実態調査

肝移植において、成人8例に本剤50mg/m²から323mg/m²[注52]を1回又は132mg/m²[注52]を2回、小児5例に本剤50mg/m²又は200mg/m²[注52]を1回又は2回投与し成人4例と小児2例で抗体関連型拒絶反応の改善を認め、成人4例と小児4例で生存（期間12日から7343日）を認めた[64]。心移植において、成人3例に本剤372mg/m²[注52]を1回、368mg/m²又は383mg/m²[注52]を2回投与し、小児1例に375mg/m²[注52]を1回投与し、4例で5件の抗体関連型拒絶反応の改善を認め、4例で生着（期間121日から4599日）、3例で生存（期間121日から4599日）を認めた[65]。肺移植において、成人13例に本剤348mg/m²から377mg/m²[注52]を1回又は2回、小児1例に375mg/m²[注52]を1回投与し、治療3ヵ月以内の改善を8例で認め、3例で生着（期間27日から1727日）、4例で生存（期間27日から1727日）を認めた[66]。膵移植において、成人4例に本剤50mg/m²又は200mg/回[注52]を1回投与し、1例で生着（期間45日から1284日）、4例で生存（期間1114日から2966日）を認めた[67]。副作用は、肝移植の46.2%、心移植の75.0%、肺移植の57.1%、膵移植の50.0%で認め、infusion reaction、感染症、サイトメガロウイルス検査陽性、血小板数減少、血中ビリルビン増加、白血球数減少、好中球数減少、肺炎、貧血等であった[64-67]。

注52）承認用量は375mg/m²である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、pre-B細胞と成熟B細胞の細胞表面に存在するCD20抗原に特異的に結合することで、補体依存性細胞傷害作用（CDC）及び抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用（ADCC）により、B細胞を傷害する[8]。

18.2 補体依存性細胞傷害作用（complement-dependent cytotoxicity、CDC）

本剤はヒト補体の存在下、2.2μg/mLの濃度でSB細胞（ヒト由来CD20陽性細胞）の50%を溶解したが、HSB細胞（ヒト由来CD20陰性細胞）は溶解せず、CD20抗原を有する細胞に対して補体依存性細胞傷害作用を有することが確認された。また、ヒト補体存在下、造血幹細胞（CD34陽性細胞）のコロニー形成能に影響しなかった[68]。

18.3 抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity、ADCC）

本剤はヒトエフェクター細胞の存在下、3.9μg/mLの濃度でSB細胞の50%を溶解したが、HSB細胞は溶解せず、CD20抗原を有する細胞に対して抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用を有することが確認された[68]。

18.4 *In vitro* CD20抗原特異的結合作用

IDEC-2B8（リツキシマブと同一のCD20抗原認識部位（可変部領域）を有するマウス型CD20モノクローナル抗体）は、既存の抗CD20抗体であるB1のヒトCD20抗原に対する結合を濃度依存的に阻害し、そのIC$_{50}$（50%阻害濃度）値はB1、Leu16（抗ヒトCD20抗体）の1/2～1/3と、ヒトCD20抗原に対して強い抗原特異的結合能を示した。この強い抗原特異的結合能は、本剤（マウス-ヒトキメラ型抗体）でも維持されていた[69]。

18.5 *In vitro* Bリンパ球特異的結合作用

本剤は、ヒト末梢血Bリンパ球やヒト低悪性度Bリンパ腫細胞と特異的に結合し、他の免疫系細胞とは反応しなかった[70]。

18.6 *In vivo* Bリンパ球傷害作用

カニクイザルに週1回4週間及び4日間連日静注投与した結果、末梢血液、骨髄及びリンパ節中のBリンパ球は著明に減少した。なお、Tリンパ球には変化を認めなかった[68]。

18.7 ヒト正常組織との交叉反応性

成人ヒト正常組織の凍結切片との交叉反応性を調べた結果、本剤が反応性を示したのは、リンパ節、骨髄、末梢血細胞、扁桃、脾臓のみで、これ以外の非リンパ系組織とは反応しなかった[71]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：リツキシマブ（遺伝子組換え）
Rituximab（Genetical Recombination）（JAN）

分子量：144,510 Da（daltons）

本　質：ヒトBリンパ球表面に存在する分化抗原CD20（リンタンパク質）に結合するモノクローナル抗体で、CD20抗原の認識部位（可変部領域）がマウス由来、それ以外の部分（定常部領域）がヒト由来（IgG1κ）のマウス-ヒトキメラ型抗体であり、1,328個のアミノ酸から構成されている。

20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

〈リツキサン点滴静注100mg〉
10mL×1バイアル
〈リツキサン点滴静注500mg〉
50mL×1バイアル

**23．主要文献

1）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ（遺伝子組換え）（免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患（成人））
2）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ（遺伝子組換え）（免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患（小児））
3）Krysko KM, et al.：Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2020；7（1）：e637
4）Igarashi T, et al.：Ann. Oncol. 2002；13：928-943
5）「IDEC-C2B8 CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫国内臨床試験及び海外臨床試験の概要」（社内資料）
6）Igarashi T, et al.：Int. J. Hematol. 2001；73：213-221
7）Tobinai K, et al.：Ann. Oncol. 1998；9：527-534
8）米国添付文書 2001
9）「IDEC-C2B8 CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験及び海外臨床試験の概要」（承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.5.3.3.2）
10）「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.5.3.3.2）
11）「IDEC-C2B8ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）国内臨床試験の概要（ヒト抗キメラ抗体）」（社内資料）
12）「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（ステロイド抵抗性を示す場合）国内臨床試験の概要（ヒト抗キメラ抗体）」（社内資料）
13）「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年9月27日、CTD 2.7.2.2.3）
14）「IDEC-C2B8難治性天疱瘡（腫瘍随伴性天疱瘡を除く）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.5.3.3.2）
15）「IDEC-C2B8視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防国内臨床試験の概要」（承認年月日：2022年6月20日、CTD 2.5.3.3.3）
16）「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」（承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.5.3.3.2）
17）「抗ドナー抗体陽性、抗HLA抗体陽性の生体腎移植の抗体関連型拒絶反応抑制国内臨床試験の概要」（承認年月日：2023年12月22日、CTD 2.5.3.3.2）
18）Alasfoor K, et al.：Ann. Hematol. 2009；88：239-243
19）「CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫におけるIDEC-C2B8薬物動態」（社内資料）
20）「CD20陽性の慢性リンパ性白血病におけるIDEC-C2B8薬物動態」（承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.7.2.2）
21）「IDEC-C2B8ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）国内臨床試験の概要（薬物動態）」（社内資料）
22）「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.7.2.2.2.2.1）
23）「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（ステロイド抵抗性を示す場合）国内臨床試験の概要（薬物動態）」（社内資料）
24）「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年9月27日、CTD 2.7.2.2.1）
25）「IDEC-C2B8難治性天疱瘡（腫瘍随伴性天疱瘡を除く）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.2.2.2）
26）「ABO血液型不適合腎移植におけるIDEC-C2B8薬物動態」（承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.5.3.2）
27）「抗ドナー抗体陽性、抗HLA抗体陽性の生体腎移植の抗体関連型拒絶反応抑制におけるIDEC-C2B8薬物動態」（承認年月日：2023年12月22日、CTD 2.7.2.2.1）
28）「IDEC-C2B8単回投与時の薬物動態と腫瘍移行性」（承認年月日：2001年6月20日、申請資料概要 へ. 吸収、分布、代謝、排泄）
29）「IDEC-C2B8未治療CD20陽性のろ胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法の海外臨床試験の概要」（社内資料）
30）「IDEC-C2B8再発又は難治性のろ胞性非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用の海外臨床試験の概要」（社内資料）
31）「IDEC-C2B8 CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験及び海外臨床試験の概要」（承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.5.4.3）
32）「IDEC-C2B8未治療CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験の概要」（社内資料）
33）「IDEC-C2B8未治療CD20陽性の慢性リンパ性白血病海外臨床試験の概要」（社内資料）
34）「IDEC-C2B8再発又は難治性のCD20陽性の慢性リンパ性白血病海外臨床試験の概要」（社内資料）
35）Stone J. et al.：N. Engl. J. Med. 2010；363：221-232
36）「IDEC-C2B8ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）国内臨床試験の概要（有効性）」（社内資料）
37）「IDEC-C2B8ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）国内臨床試験の概要（安全性）」（社内資料）
38）「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.5.4.3.4）
39）「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）国内臨床試験（RCRNS-01試験：中間解析）の概要」（社内資料）
40）「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.7.4.2.1）
41）「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（ステロイド抵抗性を示す場合）国内臨床試験の概要（有効性）」（社内資料）
42）「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（ステロイド抵抗性を示す場合）国内臨床試験の概要（安全性）」（社内資料）
43）「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」（社内資料）
44）「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年9月27日、CTD 2.5.5.2.2）
45）「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年9月27日、CTD 2.5.5.3.1）
46）「IDEC-C2B8難治性天疱瘡（腫瘍随伴性天疱瘡を除く）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.3.3.2.2）
47）「IDEC-C2B8難治性天疱瘡（腫瘍随伴性天疱瘡を除く）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.4.2.1.1）
48）「IDEC-C2B8尋常性天疱瘡海外臨床試験の概要」（承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.3.3.2.1）
49）「IDEC-C2B8尋常性天疱瘡海外臨床試験の概要」（承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.4.2.1.1）
50）「IDEC-C2B8視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防国内臨床試験の概要」（承認年月日：2022年6月20日、CTD 2.7.3.3.2）
51）「IDEC-C2B8視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防国内臨床試験の概要」（社内資料）
52）「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」（承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.7.3.2.1）

53)「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」(承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.7.4.2.1)
54)「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」(承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.7.4.3.1)
55)「抗ドナー抗体陽性、抗HLA抗体陽性の生体腎移植の抗体関連型拒絶反応抑制国内臨床試験の概要」(承認年月日：2023年12月22日、CTD 2.7.3.2)
56) Lefaucheur C, et al.：Am J Transplant. 2008；8：324-331
57) Haas M, et al.：Am J Transplant. 2018；18：293-307
58)「抗ドナー抗体陽性、抗HLA抗体陽性の生体腎移植の抗体関連型拒絶反応抑制国内臨床試験の概要」(承認年月日：2023年12月22日、CTD 2.7.4.2)
59) 江川ら.：移植. 2023；58：43-57
60) 江川ら.：移植. 2015；50：62-77
61) Akamatsu N, et al.：Transplant Direct. 2021；7：e729
62)「腎移植の抗体関連型拒絶反応治療国内臨床試験の概要」(承認年月日：2023年12月22日、CTD 2.7.3.2)
63)「腎移植の抗体関連型拒絶反応治療国内臨床試験の概要」(承認年月日：2023年12月22日、CTD 2.7.4.2)
64) Sakamoto S, et al.：Hepatol Res. 2021；51：990-999
65) 縄田ら.：移植. 2021；56：43-52
66) 芳川ら.：移植. 2021；56：53-68
67) 伊藤ら.：移植. 2021；56：35-42
68) Reff ME, et al.：Blood. 1994；83：435-445
69)「マウス抗体IDEC-2B8のヒトCD20に対する結合特異性」(社内資料)
70)「マウス－ヒトキメラ抗体IDEC-C2B8のヒト末梢血中Bリンパ球及びヒト原発性Bリンパ腫細胞に対する結合特異性」(社内資料)
71)「ヒト正常組織との交叉反応性試験」(承認年月日：2001年6月20日、申請資料概要 ニ. 毒性)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒103-8324　東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax ：0120-189705
https://www.chugai-pharm.co.jp/

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ZENYAKU 全薬工業株式会社
東京都文京区大塚5-6-15

26.2 発売元

CHUGAI 中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1
Roche ロシュ グループ

Ⓡ 登録商標

＊＊2024年３月改訂（第９版、効能変更、用法変更）
＊2023年12月改訂（第８版）

日本標準商品分類番号
876399

承認番号	30400AMX00013000
販売開始	2022年5月

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品[注)]

抗FcRn抗体フラグメント製剤
エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）点滴静注製剤

ウィフガート®点滴静注400mg

VYVGART® for Intravenous Infusion 400mg

Efgartigimod Alfa (Genetical Recombination)

貯法：2～8℃で保存
＊＊**有効期間**：36箇月
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2．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

3．組成・性状

3.1 組成

本剤1バイアル（20.0mL）中に次の成分を含有する。

成分		分量
有効成分	エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）	400mg
緩衝剤	リン酸二水素ナトリウム一水和物	22mg
緩衝剤	無水リン酸一水素ナトリウム	48mg
等張化剤	L-アルギニン塩酸塩	632mg
界面活性剤	ポリソルベート80	4mg

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

性状	無色～微黄色の澄明又は僅かに乳濁した液
pH	6.5～6.9
浸透圧比	1.6～1.8（対生理食塩液比）

＊＊4．効能又は効果

○全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）
○慢性特発性血小板減少性紫斑病

＊＊5．効能又は効果に関連する注意

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉
以下の場合で、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。
・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
・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

＊＊6．用法及び用量

〈全身型重症筋無力症〉
通常、成人にはエフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として1回10mg/kgを1週間間隔で4回1時間かけて点滴静注する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉
通常、成人にはエフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として1回10mg/kgを週1回又は2週に1回1時間かけて点滴静注する。週1回投与で開始し、投与開始後4週以降は血小板数及び臨床症状に基づき2週に1回投与に調節することができる。

7．用法及び用量に関連する注意

〈全身型重症筋無力症〉
7.1 次サイクル投与の必要性は、臨床症状等に基づき、判断すること。[17.1.1、17.1.2参照]
7.2 本剤を投与する場合に、何らかの理由により投与が遅れた際には、あらかじめ定めた投与日から3日以内であればその時点で投与を行い、その後はあらかじめ定めた日に投与すること。あらかじめ定めた投与日から3日を超えていれば投与せず、次のあらかじめ定めた日に投与すること。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉
＊＊**7.3** 本剤は治療上必要最小限の投与頻度で使用すること。
＊＊**7.4** 投与開始後4週間又は血小板数が安定するまでは血小板数を週1回測定し、その後は血小板数反応及び臨床症状に応じて定期的に測定すること。
＊＊**7.5** 投与頻度は、下表を参照の上、血小板数反応及び臨床症状に基づき調節すること。[8.3参照]

血小板数	調節方法
30,000/μL未満になった場合	2週に1回投与の場合、週1回投与に変更する。
30,000/μL以上100,000/μL未満で安定した場合	2週に1回投与の場合、患者の状態に応じて週1回投与に変更することを考慮する。
100,000/μL以上で安定した場合	週1回投与の場合、2週に1回投与に変更する。
400,000/μL以上に達した場合	投与を中断する。血小板数測定を継続し、血小板数150,000/μL以下まで減少したら、本剤投与を2週に1回で再開する。

＊＊**7.6** 投与開始後は定期的に血小板数を評価し、臨床上重大な出血リスクを回避するのに十分なレベルの血小板数の増加が期待できないと考えられる場合には、遅くとも投与開始後12週までに本剤投与の中止を検討すること。また、その後も定期的に投与継続の要否について検討し、4週間連続して十分なレベルの血小板数が認められない場合には、漫然と投与を継続しないこと。[17.1.3参照]

8．重要な基本的注意

〈効能共通〉
8.1 本剤の投与により、血中IgG濃度が低下し、感染症が生じる又は悪化するおそれがある。本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、感染症の自他覚症状に注意し、異常が認められた場合には、速やかに医療機関に相談するよう患者に指導すること。[9.1.1、11.1.1、16.8.1参照]

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉
＊＊**8.2** 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。
＊＊**8.3** 血小板数の増加に伴い、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ことから、観察を十分に行い、異常が認められた場合は適切な処置を行うこと。[7.5参照]

9．特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈効能共通〉
9.1.1 感染症のある患者
感染症を合併している場合は、感染症の治療を優先すること。感染症が増悪するおそれがある。[8.1、11.1.1参照]
9.1.2 肝炎ウイルスキャリアの患者
肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うな

ど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

**9.1.3 血栓症又は血栓塞栓症の既往歴を有する患者

血栓塞栓症があらわれるおそれがある。血栓症又は血栓塞栓症の既往歴や素因を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.2 腎機能障害患者

本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。なお、重度（eGFRが30mL/min/1.73m^{2}未満）の腎機能障害を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[16.6.1参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。IgG抗体は胎盤通過性があることが知られている。本剤の投与を受けた患者からの出生児においては、感染のリスクが高まる可能性があるため、生ワクチン又は弱毒生ワクチンを接種する際には注意が必要である。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが、ヒトIgGは乳汁中に移行することが知られている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.2 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
	人免疫グロブリン製剤（ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン等） 抗補体（C5）モノクローナル抗体製剤（エクリズマブ（遺伝子組換え）、ラブリズマブ（遺伝子組換え））	これらの薬剤の治療効果が減弱する可能性がある。これらの薬剤による治療を開始する場合、本剤のサイクル投与における最終投与から2週間後以降に投与することが望ましい。	本剤がこれらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
*	抗FcRnモノクローナル抗体製剤（ロザノリキシズマブ（遺伝子組換え））	本剤又は抗FcRnモノクローナル抗体製剤の治療効果が減弱する可能性がある。抗FcRnモノクローナル抗体製剤による治療を開始する場合、本剤のサイクル投与における最終投与から2週間後以降に投与することが望ましい。	本剤を含むFcRnに結合する薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
	血液浄化療法	本剤の治療効果が減弱する可能性があるため、併用を避けることが望ましい。	本剤による治療中に施行することにより本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
*	生ワクチン及び弱毒生ワクチン	本剤による治療中の接種を避けることが望ましい。 接種が必要な場合は本剤投与開始の少なくとも4週間前までに接種することが望ましい。 本剤による治療中の場合、最終投与から2週間以降にワクチンを投与することが望ましい。	生ワクチン又は弱毒生ワクチンによる感染症発現のリスクが増大するおそれがある。
*	生ワクチン及び弱毒生ワクチン以外のワクチン	ワクチンの効果が減弱する可能性がある。	本剤の作用機序により、ワクチンに対する免疫応答が得られない可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

**11.1.1 感染症

帯状疱疹、上咽頭炎、インフルエンザ等の感染症が起こることがある。感染症は全身型重症筋無力症患者で6.8%、特発性血小板減少性紫斑病患者で1.6%みられた。[8.1、9.1.1参照]

*11.1.2 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

*11.1.3 Infusion reaction（頻度不明）

異常が認められた場合には本剤の投与速度を下げる、又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5～15%未満	5%未満
神経系障害	頭痛	浮動性めまい
胃腸障害		悪心、嘔吐
傷害、中毒および処置合併症		処置による頭痛
臨床検査		リンパ球数減少、好中球数増加
一般・全身障害および投与部位の状態		疲労
感染症および寄生虫症		帯状疱疹
皮膚および皮下組織障害		発疹

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 下記に従い患者の体重に基づいて、投与に必要なバイアル数及び日局生理食塩液の量を決定する。

・患者あたりの投与量（mg)=患者の体重（kg)[注)]×10mg/kg（体重あたりの投与量）

・本剤の必要量（mL)=患者あたりの投与量（mg)/20mg/mL（本剤の濃度）

・必要なバイアル数=本剤の必要量（mL)/20mL（1バイアルの容量）

・必要な日局生理食塩液の量

〈体重96kg以下の場合〉

（100mL又は125mL)－本剤の必要量（mL）

〈体重96kgを超える場合〉

125mL－本剤の必要量（mL）

注）体重が120kgを超える場合は120kgとして計算する。

14.1.2 調製方法

(1) 調製前にバイアル中が無色から微黄色の澄明又は僅かに乳濁した液であることを目視により確認すること。変色又は不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。バイアルは振盪しないこと。

(2) 本剤は無菌的に希釈調製を行うこと。

(3) 滅菌シリンジ及び滅菌針を使用して、適切な数のバイアル数から必要量を静かに抜き取る。バイアル中の残液は廃棄すること。

(4) 抜き取った本剤を輸液バッグ又は輸液ボトルに移す。

(5) 算出した量の日局生理食塩液を加えて希釈し、総量が100mL又は125mLになるようにする。

(6) 希釈した液を入れた輸液バッグ又は輸液ボトルを振らずにゆっくりと反転させ、完全に混合したことを確認する。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 急速静注は行わないこと。

14.2.2 投与前に溶液に異物がないか目視で検査すること。

14.2.3 孔径0.2μmのメンブランフィルターが付いたインラインフィルターを用いて、希釈した溶液100mL又は125mLを1時間かけて点滴静注する。最後に日局生理食塩液でライン全体を洗浄しながら、全量を投与する。

14.2.4 本剤は防腐剤を添加していない。希釈した液は速やかに使用し、希釈後4時間以内に点滴を完了させること。やむを得ず保存する場合は、希釈した液を2～8℃で、8時間まで保存することができるが、投与時には希釈した液を冷蔵庫から取り出し室内で放置して室温に戻すこと。

14.2.5 本剤は、独立したラインにより投与するものとし、他の注射剤・輸液等と混合しないこと。

15. その他の注意

＊＊15.1 臨床使用に基づく情報

〈全身型重症筋無力症〉

国際共同第Ⅲ相試験（ARGX-113-1704）において、本剤が投与され抗体が測定された83例のうち、本剤に対する抗体が17例（20.5%）、中和抗体が6例（7.2%）に認められた[1]。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

国際共同第Ⅲ相試験（ARGX-113-1801）において、本剤が投与され、抗体が測定された85例のうち、本剤に対する抗体が3例（3.5%）、中和抗体が1例（1.2%）に認められた[2]。

16. 薬物動態

＊＊16.1 血中濃度

〈健康被験者〉

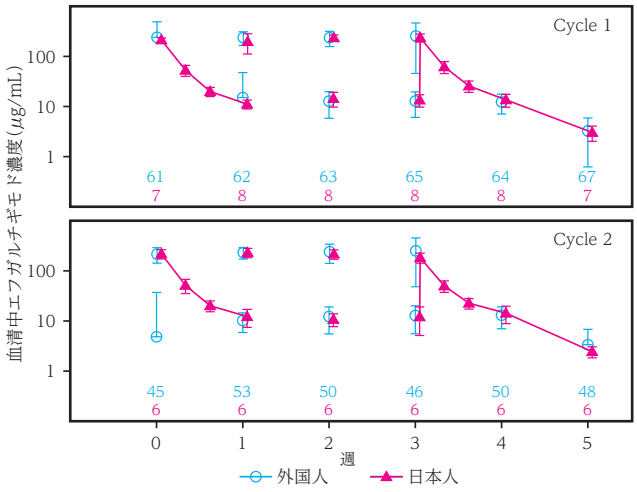
外国人健康被験者20例に本剤0.2～50mg/kgを単回静脈内投与したとき、$AUC_{0\text{-}inf}$は2.0～50mg/kgの範囲で用量に依存せず線形であった（外国人データ）[3]。

〈全身型重症筋無力症〉

全身型重症筋無力症患者82例（日本人患者を8例含む）に本剤10mg/kgを週1回計4回静脈内投与を1又は2サイクル行ったとき、初回サイクルと2回目のサイクルを通じ、全体集団におけるC_{max}（範囲221～253μg/mL）及びC_{trough}（範囲10.4～13.9μg/mL）は一定であり、蓄積性は認められていない。日本人患者8例の初回サイクルの初回及び最終投与後薬物動態パラメータを下表に示す[4]。

投与回数	C_{trough}（μg/mL）	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}168h}$（μg·h/mL）
1回目	NA	213（20.1）	7376（1024）
4回目	13.4（3.71）	237（43.3）	8879（1667）

日本人n=8、平均値（標準偏差）を示す。NA：該当せず



数値上段（青）は外国人、下段（赤）は日本人の例数を示す。

図　本剤反復投与後の血清中濃度推移（平均値±標準偏差）

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

国際共同第Ⅲ相試験（ARGX-113-1801）で、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）患者86例（日本人5例を含む）に本剤10mg/kgを週1回静脈内投与したとき、平均C_{max}（範囲219～252μg/mL）及び平均C_{trough}（範囲10.3～17.4μg/mL）は投与期間（最初の4週間及び投与頻度の調節は不可とされた投与16週後以降23週後まで）を通して一定であり、蓄積性は認められなかった。投与16週後以降23週後までに本剤を2週に1回投与した10例において、平均C_{max}は164～371μg/mL、平均C_{trough}は2.5～5.8μg/mLであった[5]。

日本人5例に本剤10mg/kgを週1回静脈内投与したときの薬物動態パラメータを下表に示す。

投与回数	日本人			
	C_{trough}（μg/mL）		C_{max}（μg/mL）	
	n	平均値（標準偏差）	n	平均値（標準偏差）
1回目	－	NA	5	222（47.6）
2回目	5	6.53（2.40）	5	247（83.6）
3回目	4	8.03（3.22）	4	223（62.8）
4回目	4	10.7（3.22）	5	212（62.6）

NA：該当せず

16.3 分布

本剤静脈内投与時の分布容積は15～20Lであった（外国人データ）[6]。

16.4 代謝

本剤は、一般的なタンパク異化経路によってアミノ酸に分解されると推定される。

16.5 排泄

健康成人に本剤10mg/kg単回投与後の本剤の尿中排泄率は投与量の0.1%未満であった（外国人データ）[6]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害

腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験は実施していないが、母集団薬物動態解析の結果から、本剤10mg/kgを週1回計4回投与したとき、軽度腎機能障害患者（eGFR：60mL/min/1.73m²以上90mL/min/1.73m²未満）は、腎機能正常患者（eGFR：90mL/min/1.73m²以上）と比較して、4回目投与後の$AUC_{0\text{-}168h}$が28%高くなると推定された。また、eGFRが中央値である100mL/min/1.73m²の患者と比較して、eGFRが5パーセンタイル値の62.2mL/min/1.73m²の患者では4回目投与後の$AUC_{0\text{-}168h}$が23%高くなると推定された[7]。[9.2参照]

16.8 その他

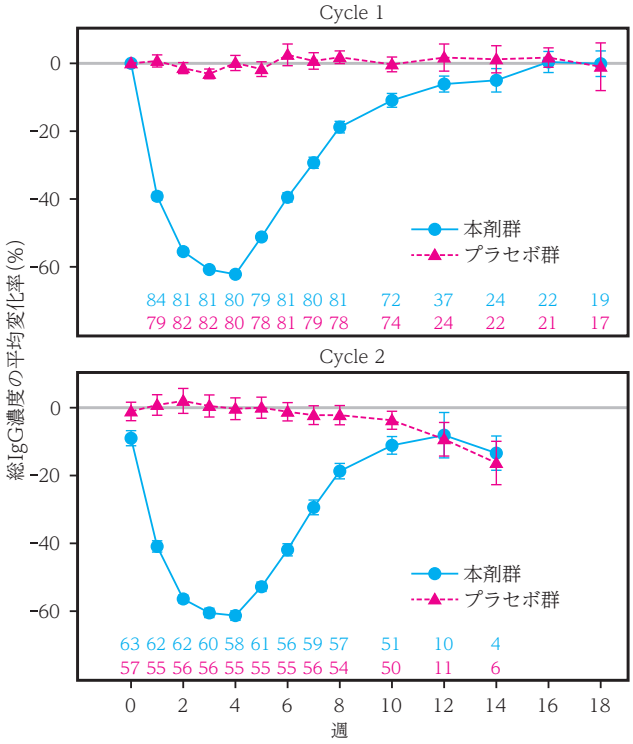
＊＊16.8.1 薬力学

〈効能共通〉

本剤はIgG以外の免疫グロブリン（IgA、IgD、IgE及びIgM）濃度への影響はなくアルブミン濃度は減少させない[8]。

〈全身型重症筋無力症〉

国際共同第Ⅲ相試験（ARGX-113-1704）において、本剤10mg/kg又はプラセボを1週間間隔で計4回投与したときの各サイクルにおける総IgG濃度の推移は、以下のとおりであった[9]。



数値上段（青）は本剤群、下段（赤）はプラセボ群の例数を示す。

図　総IgG濃度のベースラインからの変化率（%）（全患者、平均値 ± 標準誤差）

国際共同第Ⅲ相試験（ARGX-113-1704）及び国際共同第Ⅲ相継続投与試験（ARGX-113-1705）における統合解析の結果から、本剤投与後の総IgG濃度の最低値の分布は、中央値［25パーセンタイル値，75パーセンタイル値］は2.54［2.04，3.25］、［最小値，最大値］は［0.98，6.86］g/Lであった。[8.1参照]

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

国際際共同第Ⅲ相試験（ARGX-113-1801）で、本剤10mg/kg又はプラセボを週1回又は2週に1回24週間投与したときの全患者の総IgG濃度のベースラインからの平均変化率を下図に示す[10]。

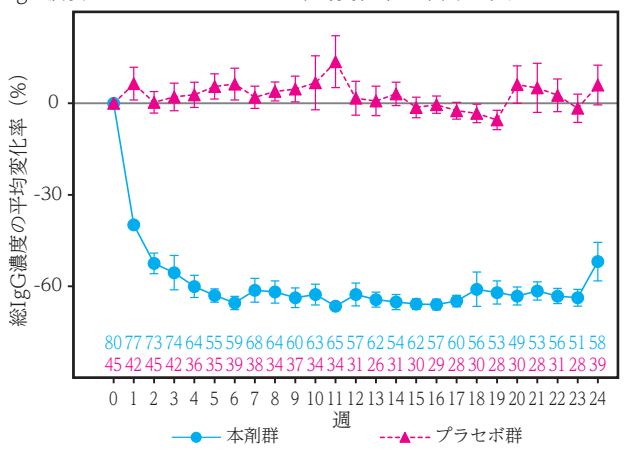


図　総IgG濃度のベースラインからの変化率（%）（全患者、平均値±標準誤差）

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈全身型重症筋無力症〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（ARGX-113-1704）[11),12)]

全身型重症筋無力症患者167例（日本人患者15例を含む）を対象として、ランダム化二重盲検プラセボ対照群間比較試験を実施した。本試験は、治験薬投与期の3週間後に5週間の観察を行う8週間を1サイクルとし、次のサイクルは8週間以降において基準[注1)]に合致した場合に開始することが可能とされた（最大3サイクル（最長28週間））。初回サイクルの本剤最終投与時から次のサイクル投与開始時までの期間（サイクル間隔）の中央値（範囲）は本剤群で7.3週間（5.3～23.4週間）であった。治験薬投与期（3週間）において、コリンエステラーゼ阻害薬、経口副腎皮質ステロイド及び/又は非ステロイド性免疫抑制剤投与下で、本剤10mg/kg又はプラセボを1週間間隔[注2)]で計4回1時間かけて静脈内投与したとき、主要評価項目である抗アセチルコリン受容体抗体陽性患者の初回サイクルのMG-ADLレスポンダー[注3)]の割合は、プラセボ群で29.7%(19/64例)、本剤群で67.7%（44/65例）であり、本剤群とプラセボ群との間に統計学的有意差が認められた（オッズ比［95%信頼区間］：4.95［2.21,11.53］、p<0.0001、ロジスティック回帰分析、両側正確検定、有意水準両側5%）。抗アセチルコリン受容体抗体陽性患者、抗体陰性患者及び全体集団（抗アセチルコリン受容体抗体陽性及び陰性患者）における初回サイクルのMG-ADLレスポンダー[注3)]の割合及びQMGレスポンダー[注4)]の割合は、下表のとおりであった。

	投与群	例数	MG-ADLレスポンダーの割合	QMGレスポンダーの割合
抗AChR抗体陽性集団	プラセボ群	64	29.7%（19/64例）	14.1%（9/64例）
	本剤群	65	67.7%（44/65例）	63.1%（41/65例）
抗AChR抗体陰性集団	プラセボ群	19	63.2%（12/19例）	36.8%（7/19例）
	本剤群	19	68.4%（13/19例）	52.6%（10/19例）
全体集団	プラセボ群	83	37.3%（31/83例）	19.3%（16/83例）
	本剤群	84	67.9%（57/84例）	60.7%（51/84例）

副作用発現頻度は、本剤群で31.0%（26/84例）であった。主な副作用は、処置による頭痛（4例、4.8%）であった。

17.1.2 国際共同第Ⅲ相継続投与試験（ARGX-113-1705）[13)]

国際共同第Ⅲ相試験（ARGX-113-1704）に参加し、継続投与試験に移行した全身型重症筋無力症患者139例（日本人患者10例を含む）を対象として、非盲検非対照試験が実施された。本試験は、治験薬投与期の3週間後に4週間間隔で来院し観察を行うこと（サイクル間観察期）を1サイクルとし、次のサイクルはサイクル間観察期において基準[注1)]に合致した場合に開始することが可能とされた。本剤最終投与時から次のサイクル投与開始時までの期間（サイクル間隔）の中央値（各サイクルの中央値の範囲）は約4.1～6.1週間であった。各サイクルの治験薬投与期（3週間）において、コリンエステラーゼ阻害薬、経口副腎皮質ステロイド及び/又は非ステロイド性免疫抑制剤投与下で、本剤10mg/kgを1週間間隔[注2)]で計4回1時間かけて静脈内投与したとき、各サイクルでのベースラインから3週目（本剤最終投与時）までのMG-ADL総スコア及びQMG総スコアの変化量は下表のとおりであった。

表　各サイクルでのベースラインから3週目（本剤最終投与時）までのMG-ADL総スコアの変化量（ARGX-113-1705）

MG-ADL総スコア		抗AChR抗体陽性集団		抗AChR抗体陰性集団		全体集団	
		例数	平均値（標準誤差）	例数	平均値（標準誤差）	例数	平均値（標準誤差）
サイクル1	ベースライン	106	9.7（0.29）	33	10.8（0.59）	139	9.9（0.27）
	3週目	103	−5.1（0.34）	33	−5.4（0.76）	136	−5.1（0.32）
サイクル2	ベースライン	95	9.8（0.33）	30	11.3（0.58）	125	10.2（0.29）
	3週目	92	−5.4（0.38）	28	−5.3（0.72）	120	−5.4（0.33）
サイクル3	ベースライン	82	10.1（0.38）	24	11.3（0.64）	106	10.3（0.33）
	3週目	78	−5.5（0.40）	21	−5.4（0.88）	99	−5.4（0.37）
サイクル4	ベースライン	63	10.7（0.46）	18	11.3（0.80）	81	10.9（0.40）
	3週目	60	−6.3（0.51）	17	−5.6（1.00）	77	−6.1（0.45）
サイクル5	ベースライン	47	10.6（0.53）	15	11.3（0.80）	62	10.7（0.44）
	3週目	42	−6.1（0.53）	15	−6.3（0.96）	57	−6.1（0.46）
サイクル6	ベースライン	24	10.5（0.72）	13	10.5（0.85）	37	10.5（0.55）
	3週目	18	−7.1（0.92）	9	−5.0（1.13）	27	−6.4（0.73）
サイクル7	ベースライン	11	12.6（1.03）	6	13.2（0.98）	17	12.8（0.73）
	3週目	10	−8.9（1.19）	4	−7.0（1.96）	14	−8.4（1.00）

上段：ベースラインのMG-ADL総スコア
下段：ベースラインから3週目（本剤最終投与時）までのMG-ADL総スコアの変化量

表　各サイクルでのベースラインから3週目（本剤最終投与時）までのQMG総スコアの変化量（ARGX-113-1705）

QMG総スコア		抗AChR抗体陽性集団		抗AChR抗体陰性集団		全体集団	
		例数	平均値（標準誤差）	例数	平均値（標準誤差）	例数	平均値（標準誤差）
サイクル1	ベースライン	106	15.6（0.54）	33	16.1（1.00）	139	15.7（0.47）
	3週目	100	−4.7（0.41）	33	−5.2（0.74）	133	−4.8（0.36）
サイクル2	ベースライン	95	16.3（0.59）	30	16.2（1.01）	125	16.3（0.50）
	3週目	86	−5.4（0.43）	25	−3.8（0.74）	111	−5.0（0.38）
サイクル3	ベースライン	79	15.7（0.65）	24	16.5（0.90）	103	15.9（0.54）
	3週目	67	−4.5（0.54）	20	−5.7（1.03）	87	−4.8（0.48）
サイクル4	ベースライン	57	15.7（0.79）	17	15.4（1.66）	74	15.6（0.71）
	3週目	48	−4.5（0.64）	11	−4.8（1.00）	59	−4.6（0.55）
サイクル5	ベースライン	39	16.6（0.90）	12	16.2（1.18）	51	16.5（0.74）
	3週目	31	−4.2（0.68）	10	−4.6（1.10）	41	−4.3（0.57）
サイクル6	ベースライン	20	16.9（1.25）	10	17.1（1.59）	30	16.9（0.97）
	3週目	13	−6.3（1.15）	5	−5.4（1.96）	18	−6.1（0.97）
サイクル7	ベースライン	11	19.1（1.44）	5	20.2（1.46）	16	19.4（1.07）
	3週目	9	−5.9（1.21）	3	−7.7（2.19）	12	−6.3（1.03）

上段：ベースラインのQMG総スコア
下段：ベースラインから3週目（本剤最終投与時）までのQMG総スコアの変化量

副作用発現頻度は、25.9%（36/139例）であった。主な副作用は、気管支炎、筋肉痛及び処置による頭痛（各1例、0.7%）であった。

注1）次のサイクル投与は、臨床症状として以下の基準のいずれも合致した場合に、開始することとされた。
- MG-ADL総スコアが合計5点以上であり、眼症状以外の項目でのスコアが50%を超えている患者
- MG-ADL総スコアが先行のサイクル投与のベースラインに対して2点以上の減少が認められない患者

注2）1週間間隔の治験薬投与において、来院の許容期間は±1日と設定された。

注3）各サイクル投与における治験薬最終投与から1週間後までにMG-ADL総スコアが当該サイクル投与のベースラインと比べて2点以上減少し、かつその減少が連続して4週間以上維持された患者

注4）各サイクル投与における治験薬最終投与から1週間後までにQMG総スコアが当該サイクル投与のベースラインから3点以上減少し、かつその減少が連続して4週間以上維持された患者

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

＊＊17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験（ARGX-113-1801試験）[14]

ITPに対する前治療で十分な効果が得られなかった又は不耐容であった成人ITP患者131例（日本人患者8例を含む）を対象として、ランダム化二重盲検プラセボ対照群間比較試験を実施した。

本試験は、診断後3～12か月又は診断から12か月超のITP患者（平均血小板数＜30,000/μL）で、ITP治療薬を投与中かつ過去に1種類以上のITP治療を受けたことがある、又はITP治療薬を投与中ではないが過去に2種類以上のITP治療を受けたことがある患者を対象とした。

ITPに対する前治療は、副腎皮質ステロイド、TPO受容体作動薬、リツキシマブ、IVIG製剤及び脾臓摘出術であった。

最初の3週間は10mg/kgを週1回投与（計4回）を受けることとした。投与4週後以降15週後までは血小板数及び患者の状態に応じて週1回又は2週に1回に投与頻度を調節可能とした。投与16週後以降23週後までは、投与頻度の調節は不可とし、この期間に、本剤群の57例（85.1%）が週1回、10例（14.9%）が2週に1回の投与を受けた。[7.6参照]

主要評価項目である診断から12か月超のITP患者における持続的血小板数反応（投与19週後から24週後までの6回の来院のうち4回以上血小板数50,000/μL以上であると定義）の達成割合は、本剤群でプラセボ群と比較して有意に高かった。副次評価項目である診断後3か月超のITP患者における持続的血小板数反応の達成割合を下表に示す[15]。

表　持続的血小板数反応$の達成割合

	本剤群	プラセボ群
診断後12か月超のITP患者，n/N（%）	17/78（21.8）	2/40（5.0）
	p=0.0316*	
診断後3か月超のITP患者，n/N（%）	22/86（25.6）	3/45（6.7）

N=解析対象例数
n＝達成例数
$　持続的血小板数反応は、投与19週後から24週後までの6回の来院のうち4回以上血小板数50,000/μL以上であると定義した
*　脾摘の既往の有無、ベースラインの併用ITP治療薬の有無、ベースラインの血小板数（15,000/μL未満/以上）を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定、有意水準5%（両側）

副作用発現頻度は、本剤群で17.4%（15/86例）であった。主な副作用は、頭痛（3例、3.5%）であった[14]

＊＊17.1.4 国際共同第Ⅲ相継続投与試験（ARGX-113-1803試験）[16]

ARGX-113-1801試験から移行した101例のITP患者（本剤群から63例及びプラセボ群から38例、日本人患者5例を含む）を対象として、非盲検非対照試験を実施した。血小板数及び患者の状態に応じて本剤10mg/kgを週1回又は2週に1回投与した。

6週間ごとの血小板数反応（6回の来院のうち4回以上で血小板数が50,000/μL以上であると定義）の達成割合は、下表のとおりであった[17]。

表　持続的血小板数反応$の達成割合

	プラセボ-本剤群£	本剤-本剤群*
投与1週から6週	23.7（ 9/38）	33.3（21/63）
投与7週から12週	28.9（11/38）	31.7（20/63）
投与13週から18週	23.7（ 9/38）	33.3（21/63）
投与19週から24週	26.3（10/38）	36.5（23/63）
投与25週から30週	21.1（ 8/38）	41.3（26/63）
投与31週から36週	22.2（ 8/36）	38.1（24/63）
投与37週から42週	20.0（ 7/35）	39.3（22/56）
投与43週から48週	21.9（ 7/32）	25.0（12/48）

割合%（達成例数/解析対象例数）
$　持続的血小板数反応は、6回の来院のうち4回以上で血小板数が50,000/μL以上を達成と定義した。
£　1801試験でプラセボ群に割り付けられた患者集団
*　1801試験で本薬群に割り付けられた患者集団

副作用発現頻度は、10.9%（11/101例）であった。主な副作用は、頭痛（3例、3.0%）であった[18]。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、胎児性Fc受容体（FcRn）を標的とするアミノ酸残基を改変したヒトIgG1抗体のFcフラグメントであり、内因性IgGのFcRnへの結合を競合阻害することによって、内因性IgGのリサイクルを阻害して、IgG分解を促進し、IgG自己抗体を含む血中IgG濃度を減少させる[19),20)]。

18.2 FcRnに対する結合作用（*in vitro*）

本剤のヒトFcRnに対する平衡解離定数（Kd）（平均値±標準偏差）は、pH6.0及びpH7.4の条件下において、それぞれ0.35±0.06nmol/L及び8.59±1.35nmol/Lであった[21)]。

18.3 内因性IgGに対する作用（*in vivo*）

本剤20mg/kgをサルに単回静脈内投与したとき、血清中IgG濃度の減少が認められた[22)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エファガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）
Efgartigimod Alfa
（Genetical Recombination）（JAN）

本　　質：エファガルチギモド　アルファは、遺伝子組換えヒトIgG1 Fcドメイン類縁体であり、ヒトIgG1の221～447番目（Eu番号）のアミノ酸残基に相当する。エファガルチギモド　アルファの32、34、36、213及び214番目のアミノ酸残基はそれぞれTyr、Thr、Glu、Lys及びPheに置換されている。エファガルチギモド　アルファは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。エファガルチギモド　アルファは、227個のアミノ酸残基からなるサブユニット2個から構成される糖タンパク質（分子量：約54,000）である。

20．取扱い上の注意

凍結を避け、外箱開封後は遮光して保存すること。

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈全身型重症筋無力症〉

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

21.3 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22．包装

ウィフガート点滴静注400mg：1バイアル

＊＊23．主要文献

1）社内資料：免疫原性（2022年1月20日承認、CTD 2.7.2.4.1）
2）社内資料：免疫原性（2024年3月26日承認、CTD 2.7.2.4.1）
3）社内資料：用量比例性（ARGX-113-1501試験）（2022年1月20日承認、CTD 2.7.2.3.2）
4）社内資料：第Ⅲ相試験（ARGX-113-1704試験）（2022年1月20日承認、CTD 2.7.2.3.1.1.1）
5）社内資料：ARGX-113-1801試験（2024年3月26日承認、CTD 2.7.2.2.1.1.2）
6）社内資料：第Ⅰ相試験（ARGX-113-1501試験）（2022年1月20日承認、CTD 2.7.2.2.1.1.1）
7）社内資料：腎機能障害（2022年1月20日承認､CTD 2.7.2.3.7.5）
8）社内資料：ARGX-113-1501試験、ARGX-113-1602試験、Pooling Block 2：エフガルチギモドを投与したすべてのgMG患者（2022年1月20日承認、CTD 2.7.4.3.1.1；3.2.1；3.3.2）
9）社内資料：第Ⅲ相試験（ARGX-113-1704試験）（2022年1月20日承認、CTD 2.7.2.2.2.2.2）
10）社内資料：ARGX-113-1801試験（2024年3月26日承認、CTD 2.7.2.2.2.1.2）
11）社内資料：第Ⅲ相試験（ARGX-113-1704試験）（2022年1月20日承認、CTD 2.7.6.4）
12）Howard JF Jr, et al.: Lancet Neurol. 2021; 20(7): 526-536.
13）社内資料：第Ⅲ相試験（ARGX-113-1705試験）（2022年1月20日承認、CTD 2.7.6.5）
14）社内資料：第3相試験　ARGX-113-1801試験（2024年3月26日承認、CTD 2.7.6.3）
15）社内資料：有効性の結果（2024年3月26日承認、CTD 2.7.3.2.1.2）
16）社内資料：第3相試験　ARGX-113-1803試験（2024年3月26日承認、CTD 2.7.6.4）
17）ウィフガート点滴静注400mg審査報告書（2024年3月26日承認）
18）社内資料：副作用（2024年3月26日承認、CTD 2.7.4.2.1.5.2）
19）Ulrichts P, et al.: J Clin Invest. 2018; 128(10): 4372-4386.
20）Vaccaro C, et al.: Nat Biotechnol. 2005; 23(10): 1283-1288.
21）社内資料：ヒトFcRnへの結合親和性（2022年1月20日承認、CTD 2.6.2.2.2.1）
22）社内資料：カニクイザル内因性IgGに対する薬理作用（2022年1月20日承認、CTD 2.6.2.2.3.2.3）

24．文献請求先及び問い合わせ先

アルジェニクスジャパン株式会社
107-0052　東京都港区赤坂二丁目5番8号
ヒューリックJP赤坂ビル
TEL：0120-174-103

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

アルジェニクスジャパン株式会社
東京都港区赤坂二丁目5番8号

ドプテレット®錠20mg

＜アバトロンボパグマレイン酸塩＞

（持続性及び慢性免疫性血小板減少症）

第 1 部（モジュール 1）

1.8　添付文書（案）

※この添付文書（案）は審査段階のものであるため、最新の添付文書を参照すること

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

Property of the SOBI group - strictly confidential

目次

略語・略号一覧.....3
1.8 添付文書（案）.....4
1.8.1 添付文書（案）.....4
1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠.....11
1.8.2.1 効能又は効果（案）.....11
1.8.2.2 設定根拠.....11
1.8.2.3 効能又は効果に関連する注意（案）.....12
1.8.2.4 設定根拠.....12
1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠.....13
1.8.3.1 用法及び用量（案）.....13
1.8.3.2 設定根拠.....13
1.8.3.3 用法及び用量に関連する注意（案）.....14
1.8.3.4 設定根拠.....15
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....17

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
CCDS	Company core data sheet	企業中核データシート
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
ITP	immune thrombocytopenia(idiopathic thrombocytopenic purpura)	免疫性血小板減少症（特発性血小板減少性紫斑病）
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

ドプテレット錠 20 mg（以下、本剤）の添付文書案を以下に示す。

**20XX 年 XX 月改訂（第 X 版、効能変更、用法及び用量変更）
*202XX 月改訂（第 X 版）

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
873399

貯　　法：室温保存
有効期間：5 年

承認番号	30500AMX00110000
販売開始	2023 年 6 月

トロンボポエチン受容体作動薬

アバトロンボパグマレイン酸塩錠

処方箋医薬品(注)

ドプテレット® 錠 20 mg

Doptelet® tablets

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ドプテレット錠 20mg
有効成分	1 錠中アバトロンボパグマレイン酸塩 23.6mg（アバトロンボパグとして 20mg）を含有
添加剤	乳糖水和物、軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、タルク、マクロゴール 4000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	ドプテレット錠 20mg
剤型	淡黄色のフィルムコーティング錠
形状	 表面　裏面　側面
	直径：約 7.6mm 厚さ：約 3.8mm 質量：約 172mg
識別コード	AVA 20

**4. 効能又は効果

○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
○持続性及び慢性免疫性血小板減少症

5. 効能又は効果に関連する注意

＜待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善＞

5.1 血小板数などの臨床検査値や臨床症状、観血的手技の種類から、出血のリスクが高いと考えられる場合に使用すること。

5.2 開腹、開胸、開心、開頭又は臓器切除を伴う観血的手技の場合は、本剤の投与を避けること。有効性及び安全性は確立していない。

＜持続性及び慢性免疫性血小板減少症＞

**5.3 免疫性血小板減少症の発症又は診断後 6 カ月以上経過した患者に投与すること。

**5.4 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。

**5.5 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。

**5.6 免疫性血小板減少症の発症又は診断から 6～12 カ月の患者における有効性及び安全性は確立していない。

**6. 用法及び用量

＜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＞

通常、成人には、アバトロンボパグとして以下の用量を 1 日 1 回、5 日間食後に経口投与する。
投与開始前の血小板数が 40,000/μL 以上 50,000/μL 未満：40mg
投与開始前の血小板数が 40,000/μL 未満：60mg

＜持続性及び慢性免疫性血小板減少症＞

通常、成人には、アバトロンボパグとして初回投与量 20mg を 1 日 1 回、食後に経口投与する。投与開始後、血小板数、症状に応じて用法・用量を適宜調節する。また、最高投与量は 40mg を 1 日 1 回とする。

7. 用法及び用量に関連する注意

＜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＞

7.1 本剤の投与は観血的手技の施行予定日の 10～13 日前を目安に開始すること。

7.2 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 50,000/μL 未満に低下していない患者では他の治療法を選択すること。

＜持続性及び慢性免疫性血小板減少症＞

**7.3 本剤は治療上必要最小限の用法・用量で使用すること。

**7.4 本剤の用法・用量は下表を参照の上、血小板数に応じて 2 週間ごとに、血小板数が安定する（少なくとも 4 週間にわたり用量調節せずに血小板数が 50,000/μL 以上）まで調節すること。なお、少なくとも 2 週間は同一用法・用量を維持すること。
ただし、血小板数が 50,000/μL 未満又は 400,000/μL 超の場合、1 週間に 1 回、用量調節を行ってもよい。

用法・用量	レベル
40mg を 1 日 1 回投与	6
40mg を週 3 回及び 20mg を各週の残り 4 日に投与	5
20mg を 1 日 1 回投与	**4**
20mg を週 3 回投与	3
20mg を週 2 回投与又は 40mg を週 1 回投与	2
20mg を週 1 回投与	1

＊1 日 1 回より低い頻度で本剤を投与する場合は、連日投与を避け、週ごとに一貫した方法で服薬すること。

血小板数	調節方法
50,000/μL 未満	用量レベルを 1 段階上げる。 ただし、最高投与量として 1 日 1 回 40mg を 4 週間投与しても、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。
50,000/μL 以上 200,000/μL 未満	現状の用量レベルを維持する。 ただし、出血のリスクを低下できる治療上必要最小限の用法・用量となるよう、適宜減量も考慮すること。
200,000/μL 以上 400,000/μL 以下	用量レベルを 1 段階下げる。
400,000/μL 超	本剤を休薬し、血小板数を週 2 回測定する。休薬後、血小板数が 150,000/μL 未満まで減少した場合は、休薬前からの用量レベルを 1 段階下げて投与を再開する。 ただし、最低投与量として週 1 回 20mg を 2 週間投与しても血小板数が 400,000/μ

	L 超の場合は、本剤の投与を中止すること。

**7.5 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節せずに血小板数が 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。

**7.6 強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 を同時に阻害する薬剤とともに服用すると本剤の血中濃度が上昇するため、初回投与量を週 3 回 20mg とすること。また、本剤投与中に強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 を同時に阻害する薬剤の服用を開始した場合には、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節せずに血小板数が 50,000/μL 以上）、血小板数を毎週測定すること。[10.2、16.7.2 参照]

**7.7 強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 を同時に誘導する薬剤とともに服用すると本剤の血中濃度が低下するため、初回投与量を 1 日 1 回 40mg とすること。[10.2、16.7.2 参照]

8. 重要な基本的注意

＜効能共通＞

**8.1 血小板数が正常範囲以下であっても血栓症が報告されているため、観察を十分に行い、血小板数にかかわらず血栓症の発現に注意すること。[11.1.1、15.1 参照]

＜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＞

8.2 観血的手技の施行前には血小板数が十分に増加していることを確認すること。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。

8.3 観血的手技後に血栓症を発現した症例が報告されているため、本剤投与開始後は観察を十分に行うこと。[11.1.1 参照]

8.4 本剤の投与終了又は中止後に血小板数が本剤投与開始前の値に復帰するため、易出血性となる可能性を考慮して観察を十分に行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。[17.1.1、17.1.2 参照]

＜持続性及び慢性免疫性血小板減少症＞

**8.5 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。

**8.6 本剤投与後は、定期的に血小板数を測定し、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。[9.1.1、11.1.1、15.1 参照]

**8.7 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 週間程度は血小板数を頻回に測定すること。[11.1.3 参照]

**8.8 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。[11.1.2 参照]

**8.9 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

**9.1.1 血栓症、血栓塞栓症を有する患者又はそれらの既往歴を有する患者

血栓症又は血栓塞栓症の発現リスクが高くなるおそれがある。臨床試験では除外されている。[8.6 参照]

9.1.2 血栓症の発現因子を有する患者

先天性血栓症の発現因子（凝固第 V 因子ライデン変異・プロトロンビン G20210A 変異、抗トロンビン欠損症、プロテイン C 又は S 欠損症など）又は後天性血栓症の発現因子（抗リン脂質抗体症候群など）を有する患者は、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。

**9.1.3 門脈血流速度が低下している患者

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。待機的な観血的手技を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象とした臨床試験では門脈血流速度が 10cm/秒未満の患者が除外され、慢性免疫性血小板減少症患者を対象とした臨床試験では門脈圧亢進症患者が除外されている。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者

投与可否を慎重に判断し、投与する場合は観察を十分に行うこと。

9.5 妊婦

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠ラットで胎盤移行性が確認されている。また、器官形成期のウサギ及びラットを用いた生殖発生毒性試験において、臨床曝露量を超える曝露で胎児毒性が認められた（無毒性量でのウサギ及びラットの AUC に基づく曝露量は、ヒトの曝露量の 35～53 倍）[1]。器官形成期及び授乳期のラットを用いた生殖発生毒性試験において、臨床曝露量を超える曝露で出生児の生存率低下及び発育遅延が認められた（出生児における無毒性量での母動物及び出生児の AUC に基づく曝露量は、ヒトの曝露量のそれぞれ 14 及び 1 倍）[1]。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラットで乳汁移行性が認められている[2]。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

**10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

本剤は主に CYP2C9 及び CYP3A4 により代謝される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 の阻害剤（フルコナゾール等）[7.6、16.7.2 参照]	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強する可能性がある。	これらの薬剤等が CYP2C9 及び CYP3A4 の代謝活性を阻害するため、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。
強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 の誘導剤（リファンピシン等）[7.7、16.7.2 参照]	本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱する可能性がある。	これらの薬剤等が CYP2C9 及び CYP3A4 の代謝活性を誘導するため、本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

**11.1.1 血栓症、血栓塞栓症

門脈血栓症（0.3%）、脳卒中（0.3%）、その他の動脈又は静脈血栓症（頻度不明）があらわれることがある。[8.1、8.3、8.6、15.1 参照]

**11.1.2 骨髄線維症（頻度不明）

骨髄線維症があらわれることがある。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。[8.8 参照]

**11.1.3 出血（0.3%）

本剤の投与中止後に出血を生じることがある。[8.7 参照]

11.2 その他の副作用

器官別大分類	1-5%	1%未満	頻度不明
血液およびリンパ系障害		貧血	
**胃腸障害	悪心	腹痛	歯肉出血
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	発熱	末梢性浮腫
**免疫系障害		過敏症（そう痒、発疹、息詰まり、紅斑、咽頭浮腫、全身性そう痒症、斑状皮疹、顔面腫脹、舌腫脹、蕁麻疹など）	
**感染症および寄生虫症			上咽頭炎、上気道感染
**傷害、中毒および処置合併症			挫傷
代謝および栄養障害			低ナトリウム血症
**筋骨格系および結合組織障害		筋肉痛	関節痛
神経系障害	頭痛		
**呼吸器、胸郭および縦隔障害			鼻出血
**皮膚および皮下組織障害			点状出血

13. 過量投与

13.1 症状

血小板数が過剰に増加し、血栓性又は血栓塞栓性の合併症を起こすおそれがある。

**13.2 処置

過量投与が発生した場合、または疑われる場合は、本剤の投与を中止し、患者の状態及び血小板数を十分にモニターすること。血小板数の低下が確認された場合は、「7.用法及び用量に関連する注意」に従い、本剤の治療を再開すること。アバトロンボパグの尿中排泄率は約6%であり[3]、血漿蛋白結合率が高く[4]、透析による除去は期待できない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 ブリスターシートから取り出して服用するよう指導すること。シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 服用直前にブリスターシートから取り出すよう指導すること。

15. その他の注意

**15.1 臨床使用に基づく情報

慢性免疫性血小板減少症患者を対象に実施された海外臨床試験（E5501-G000-302 試験、E5501-G000-305 試験、501-CL-003 試験、501-CL-004 試験）の統合解析における血栓症・血栓塞栓症の発現割合は 4.7%(128 例中 6 例)であり、その内容は、脳卒中、深部静脈血栓症、頚静脈血栓症、門脈血栓症、肺塞栓症、心筋梗塞、網膜動脈閉塞、一過性脳虚血発作であった。[8.1、8.6、11.1.1 参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人に本剤 20 [注]、40 又は 60mg を食後に単回経口投与したときのアバトロンボパグの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[5]。

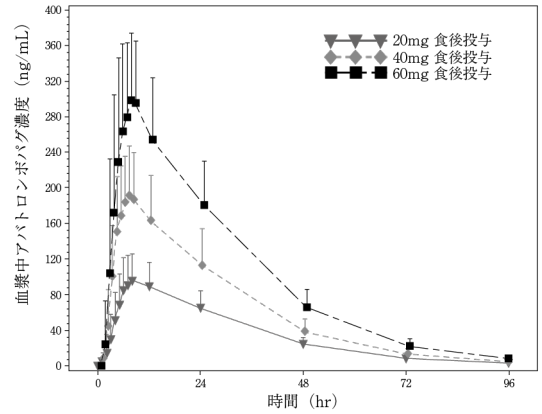


図 1　食後単回経口投与時の血漿中アバトロンボパグ濃度推移（健康成人）（算術平均＋標準偏差）

表 1　食後単回経口投与時の薬物動態パラメータ（健康成人）

投与量（mg）	例数	C_{max}*1（ng/mL）	T_{max}*2（hr）	AUC_{0-inf}*1（ng・hr/mL）	$t_{1/2}$*1（hr）
20	18	109 (26.9)	7.00 (3.12, 12.0)	3220 (831)	16.4 (2.09)
40	23	208 (54.1)	6.02 (3.00, 12.0)	5870 (1790)	16.1 (1.96)
60	23	332 (93.3)	7.00 (3.00, 24.0)	9400 (2240)	16.0 (1.54)

*1：算術平均（標準偏差）
*2：中央値（最小値、最大値）

**16.1.2 反復投与

健康成人に本剤 10mg [注]を空腹時に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときのアバトロンボパグの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[6]。

表 2　空腹時反復経口投与時の薬物動態パラメータ（健康成人）

投与量（mg）	例数	投与日	C_{max}*1（ng/mL）	T_{max}*2（hr）	$AUC_{0-\tau}$*1（ng・hr/mL）	$t_{1/2}$*1（hr）
10	9	1	75.2 (43.9)	6.00 (4.00, 8.00)	1000 (623)	—
		7	112.8 (57.0)	5.00 (3.00, 8.00)	1584 (825)	15.3 (2.86)

*1：算術平均（標準偏差）
*2：中央値（最小値、最大値）

＜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＞

血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者の成績を用いた母集団薬物動態解析により推定した、本剤 40 又は 60mg を食後に 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[7]。

表 3　母集団薬物動態解析により推定した血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者の薬物動態パラメータ

投与量（mg）	例数	C_{max}*1（ng/mL）	AUC*1*2（ng・hr/mL）	CL/F*1（L/hr）
40	115	214.3 (42.6)	3717 (62.4)	7.24 (15.6)
60	160	352.2 (47.3)	4820 (85.1)	7.46 (19.6)

*1：幾何平均値（幾何変動係数%）
*2：定常状態での 1 日あたりの AUC

＜持続性及び慢性免疫性血小板減少症＞

慢性免疫性血小板減少症患者の成績を用いた母集団薬物動態解析により推定した、本剤 20mg を食後に 1 日 1 回反復経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[8]。

表 4　母集団薬物動態解析により推定した慢性免疫性血小板減少症患者の薬物動態パラメータ

投与量（mg）	例数	C_{max}*1（ng/mL）	AUC_{0-24}*1（ng・hr/mL）	CL/F*1（L/hr）

20	12	263(37.2)	4991(35)	5.22(14.6)

*1：幾何平均値（幾何変動係数%）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人に本剤 40 又は 60mg を単回経口投与したとき、空腹時投与に対する食後投与の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比は、40mg でそれぞれ 0.841 及び 0.922、60mg でそれぞれ 0.958 及び 1.09 であった[5]。

表 5　空腹時又は食後単回経口投与時の薬物動態パラメータ（健康成人）

投与量 (mg)	空腹時/ 食後	例数	C_{max}*1 (ng/mL)	T_{max}*2 (hr)	AUC_{0-inf}*1 (ng・hr/mL)
40	空腹時	18	239 (46.1)	5.00 (3.00, 12.0)	6130 (47.9)
	食後	23	201 (26.0)	6.02 (3.00, 12.0)	5650 (30.5)
60	空腹時	18	334 (53.0)	5.00 (4.00, 7.00)	8420 (51.7)
	食後	23	320 (28.1)	7.00 (3.00, 24.0)	9160 (23.8)

*1：幾何平均値（幾何変動係数%）
*2：中央値（最小値、最大値）

16.3 分布

アバトロンボパグのヒト血漿蛋白結合率は 96%以上であった[4]（*in vitro*）。

16.4 代謝

16.4.1 代謝物

健康成人 6 例に［^{14}C］-アバトロンボパグ 20mg[注)] を単回経口投与したとき、血漿中に代謝物は検出されなかった。約 88%が糞中に排泄され、そのうち 33.5%が未変化体、43.8%が 4-ヒドロキシ体であった[3]（外国人データ）。

16.4.2 代謝酵素

アバトロンボパグは主に CYP2C9 及び CYP3A4 により代謝された[9]（*in vitro*）。

16.5 排泄

健康成人 6 例に［^{14}C］-アバトロンボパグ 20mg[注)] を単回経口投与したとき、投与された総放射能の約 88%が糞中に、約 6%が尿中に排泄された[3]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者の成績を用いた母集団薬物動態解析により推定した、腎機能正常患者（CL_{cr} 90mL/min 以上）、軽度の腎機能障害患者（CL_{cr} 60mL/min 以上 90mL/min 未満）及び中等度の腎機能障害患者（CL_{cr} 30mL/min 以上 60mL/min 未満）に本剤 40 又は 60mg を食後に 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[7]。

表 6　母集団薬物動態解析により推定した血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者の腎機能障害の程度別の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	CL_{cr} (mL/min)	例数	C_{max}*1 (ng/mL)	AUC*1*2 (ng・hr/mL)
40	90 以上	71	172 (56.8)	3670 (55.4)
	60 以上 90 未満	26	156 (69.6)	3260 (76.2)
	30 以上 60 未満	14	199 (64.3)	4290 (62.3)
60	90 以上	104	219 (63.8)	4670 (64.8)
	60 以上 90 未満	37	289 (77.6)	6060 (83.3)
	30 以上 60 未満	15	186 (112)	3750 (122)

*1：幾何平均値（幾何変動係数%）
*2：定常状態での 1 日あたりの AUC

16.6.2 肝機能障害患者

血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者の成績を用いた母集団薬物動態解析により推定した、軽度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A）、中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B）及び重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）に本剤 40 又は 60mg を食後に 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[7]。

表 7　母集団薬物動態解析により推定した血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者の肝機能障害の程度別の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	Child-Pugh 分類	例数	C_{max}*1 (ng/mL)	AUC*1*2 (ng・hr/mL)
40	A	63	182 (61.7)	3870 (59.1)
	B	45	155 (61.0)	3290 (66.5)
	C	7	223 (30.1)	5070 (29.2)
60	A	92	243 (79.4)	5070 (81.2)
	B	58	216 (63.2)	4620 (68.2)
	C	7	211 (49.7)	4640 (60.3)

*1：幾何平均値（幾何変動係数%）
*2：定常状態での 1 日あたりの AUC

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro* 試験

アバトロンボパグは BCRP に対する阻害作用を示し、IC_{50} 値は 16.4 μmol/L であった[10]。

**16.7.2 その他の薬剤

(1) イトラコナゾール

健康成人 16 例を対象にイトラコナゾール（CYP3A4 阻害剤）200mg を 16 日間反復経口投与（投与 1 日目のみ 1 日 2 回投与し、以降は 1 日 1 回投与）し、イトラコナゾールの投与 7 日目に本剤 20mg[注)] を単回経口投与したとき、本剤単独投与時と比較して、本剤の C_{max} は 7%、AUC_{0-inf} は 37%増加した[11]（外国人データ）。

(2) フルコナゾール

健康成人 16 例を対象にフルコナゾール（CYP2C9 及び CYP3A4 阻害剤）400mg を 1 日 1 回 16 日間反復経口投与し、フルコナゾールの投与 7 日目に本剤 20mg[注)] を単回経口投与したとき、本剤単独投与時と比較して、本剤の C_{max} は 17%、AUC_{0-inf} は 116%増加した[11]（外国人データ）。

慢性免疫性血小板減少症患者の成績を用いた母集団薬物動態／薬力学シミュレーションにより、目標血小板数（50,000/μL 以上 200,000/μL 未満）を達成した慢性免疫性血小板減少症患者の割合を推定したところ、フルコナゾールを併用せずに本剤 20mg を 1 日 1 回投与したときと、フルコナゾールを併用して本剤 20mg を週 3 回投与したときで同程度あった。［7.6、10.2 参照］

(3) リファンピシン

健康成人 16 例を対象にリファンピシン（CYP2C9 及び CYP3A4 誘導剤）600mg を食事 1 時間前に 1 日 1 回 16 日間反復経口投与し、リファンピシンの投与 7 日目に本剤 20mg[注)] を単回経口投与したとき、本剤単独投与時と比較して、本剤の C_{max} は 4%増加、AUC_{0-inf} は 43%減少した[11]（外国人データ）。

慢性免疫性血小板減少症患者の成績を用いた母集団薬物動態／薬力学シミュレーションにより、目標血小板数（50,000/μL 以上 200,000/μL 未満）を達成した慢性免疫性血小板減少症患者の割合を推定したところ、リファンピシンを併用せずに本剤 20mg を 1 日 1 回投与したときと、リファンピシンを併用して本剤 40mg を 1 日 1 回投与したときで同程度であった。［7.7、10.2 参照］

(4) シクロスポリン

健康成人 36 例を対象にシクロスポリン（P-糖蛋白質阻害剤）400mg 及び本剤 20mg[注)] を併用して単回経口投与したとき、本剤単独投与時と比較して、本剤の C_{max} は 34%、AUC_{0-inf} は 17%減少した[12]（外国人データ）。

(5) ベラパミル

健康成人 36 例を対象にベラパミル（P-糖蛋白質及び CYP3A4 阻害剤）240mg を 1 日 1 回 11 日間反復経口投与し、ベラパミルの投与 7 日目に本剤 20mg[注)] を単回経口投与したとき、本剤単独投与時と比較して、本剤の C_{max} は 26%、AUC_{0-inf} は 61%増加した[12]（外国人データ）。

注）本剤の承認された用法及び用量は、待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善に対しては 40 又は 60mg の 1 日 1 回 5 日間投与、持続性及び慢性免疫性血小板減少性症に対しては初回投与量として 20mg の 1 日 1 回投与、最高投与量は 40mg の 1 日 1 回である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

＜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＞

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（E5501-G000-311）

待機的な観血的手技を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者 204 例（日本人 50 例を含む）を対象に、多施設共同・ランダム化・二重盲検・プラセボ対照・並行群間比較試験を実施した。本剤［投与前の血小板数が低い（40,000/μL 未満）場合は 60mg、高い（40,000/μL 以上 50,000/μL 未満）場合は 40mg］又はプラセボを 1 日 1 回、5 日間、食後に経口投与した。血小板数は投与前までの 2 時点の平均値を用い、いずれの時点も 60,000/μL 未満であることとされた。また、model for end-stage liver disease（MELD）スコアが 24 超の患者は除外された。被験者は、治験薬最終投与 5～8 日後（治験薬投与開始 10～13 日目）に予定する手技を受けることとされた。

投与開始前の血小板数の平均値（最小値-最大値）は、投与前の血小板数が低いコホートでは 32,600（12,000-39,700）/μL、血小板数が高いコホートでは 44,400（36,000-50,000）/μL であった。実施された観血的手技は、腹水穿刺術、上部消化管内視鏡検査（生検ありの場合を含む）、上部消化管内視鏡下静脈瘤結紮術・硬化療法（生検ありの場合を含む）、大腸内視鏡検査（大腸ポリペクトミー又は生検ありの場合を含む）、肝生検、肝細胞癌に対する化学塞栓療法（TACE）・ラジオ波焼灼術、歯科処置、経頸静脈的肝内門脈大循環短絡術（TIPS）、腹腔鏡下処置及び血管カテーテル手技であった。

有効性の主要評価項目とした血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合は、投与前の血小板数が低いコホート及び高いコホートのいずれにおいて

も本剤群でプラセボ群よりも有意に高かった（表 8）。以上のように、本剤の有効性のプラセボに対する優越性が検証された。

本剤群及びプラセボ群の血小板数の推移を図 2 に示す。［8.4 参照］

表 8　血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合（最大の解析対象集団）［E5501-G000-311 試験］

	血小板数 40,000/μL 未満		血小板数 40,000/μL 以上 50,000/μL 未満	
	プラセボ (N=43)	本剤 60mg (N=70)	プラセボ (N=33)	本剤 40mg (N=58)
血小板輸血及び止血処置を回避した被験者 a)，n（%）	15（34.9）	48（68.6）	11（33.3）	51（87.9）
回避した被験者の割合の 95% CI b)	(20.6, 49.1)	(55.7, 79.4)	(17.2, 49.4)	(79.5, 96.3)
プラセボ群との差（95% CI） c)	—	33.7 (15.8, 51.6)	—	54.6 (36.5, 72.7)
P 値（CMH 検定） d)	—	0.0006	—	<0.0001

CI=信頼区間、CMH=Cochran-Mantel-Haenszel 検定、n=被験者数

a）ランダム割付けから待機的な観血的手技の 7 日後まで血小板輸血及び止血処置を回避した被験者。治験中止等の理由によりデータが得られなかった被験者は、血小板輸血を受けた（回避しなかった）とみなして解析した。

b）正規近似に基づく両側 95%信頼区間。

c）プラセボ群との差＝本剤群の回避した被験者の割合−プラセボ群の回避した被験者の割合。95%信頼区間は正規近似法に基づいて算出。

d）P 値は各コホート内で予定する待機的な観血的手技の出血リスクで調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により算出。本治験は、投与前の血小板数が低いコホート及び高いコホートの両コホートで、有効性の主要評価項目に統計学的有意差が認められる場合に、成功とみなすこととした。

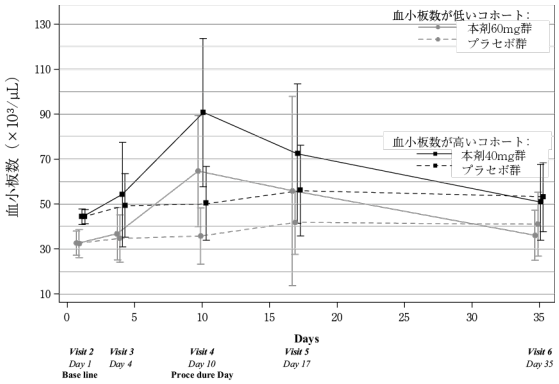


図 2　血小板数の推移（最大の解析対象集団、平均値±標準偏差）［E5501-G000-311 試験］

副作用の発現割合は、投与前の血小板数が低いコホート（本剤 60mg 群）では 8.6%（6/70 例）、血小板数が高いコホート（本剤 40mg 群）では 7.0%（4/57 例）であった。主な副作用（発現割合が 1%以上）は、悪心（2.4%）、疲労（1.6%）及び頭痛（1.6%）であった[13]。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（E5501-G000-310）

待機的な観血的手技を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者 231 例（日本人の登録なし）を対象に、多施設共同・ランダム化・二重盲検・プラセボ対照・並行群間比較試験を実施した。本剤［投与前の血小板数が低い（40,000/μL 未満）場合は 60mg、高い（40,000/μL 以上 50,000/μL 未満）場合は 40mg］又はプラセボを 1 日 1 回、5 日間、食後に経口投与した。血小板数は投与前までの 2 時点の平均値を用い、いずれの時点も 60,000/μL 未満であることとされた。また、model for end-stage liver disease（MELD）スコアが 24 超の患者は除外された。被験者は、治験薬最終投与 5～8 日後（治験薬投与開始 10～13 日目）に予定する手技を受けることとされた。

投与開始前の血小板数の平均値（最小値-最大値）は、投与前の血小板数が低いコホートでは 31,000（10,000-44,500）/μL、血小板数が高いコホートでは 44,500（40,000-50,500）/μL であった。実施された観血的手技は、腹水穿刺術、上部消化管内視鏡検査（生検ありの場合を含む）、上部消化管内視鏡下静脈瘤結紮術・硬化療法（生検ありの場合を含む）、大腸内視鏡検査（大腸ポリペクトミー又は生検ありの場合を含む）、肝生検、肝細胞癌に対するエタノール注入療法・化学塞栓療法（TACE）・ラジオ波焼灼術、歯科処置、経頸静脈的肝内門脈大循環短絡術（TIPS）及び血管カテーテル手技であった。

有効性の主要評価項目とした血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合は、投与前の血小板数が低いコホート及び高いコホートのいずれにおいても本剤群でプラセボ群よりも有意に高かった（表 9）。以上のように、本剤の有効性のプラセボに対する優越性が検証された。

本剤群及びプラセボ群の血小板数の推移を図 3 に示す。［8.4 参照］

表 9　血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合（最大の解析対象集団）［E5501-G000-310 試験］

	血小板数 40,000/μL 未満		血小板数 40,000/μL 以上 50,000/μL 未満	
	プラセボ (N=48)	本剤 60mg (N=90)	プラセボ (N=34)	本剤 40mg (N=59)
血小板輸血及び止血処置を回避した被験者 a)，n（%）	11（22.9）	59（65.6）	13（38.2）	52（88.1）
回避した被験者の割合の 95% CI b)	(11.0, 34.8)	(55.7, 75.4)	(21.9, 54.6)	(79.9, 96.4)
プラセボ群との差（95% CI） c)	—	42.6 (27.2, 58.1)	—	49.9 (31.6, 68.2)
P 値（CMH 検定） d)	—	<0.0001	—	<0.0001

CI=信頼区間、CMH=Cochran-Mantel-Haenszel 検定、n=被験者数

a）ランダム割付けから待機的な観血的手技の 7 日後まで血小板輸血及び止血処置を回避した被験者。治験中止等の理由によりデータが得られなかった被験者は、血小板輸血を受けた（回避しなかった）とみなして解析した。

b）正規近似に基づく両側 95%信頼区間。

c）プラセボ群との差＝本剤群の回避した被験者の割合−プラセボ群の回避した被験者の割合。95%信頼区間は正規近似法に基づいて算出。

d）P 値は各コホート内で予定する待機的な観血的手技の出血のリスクで調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により算出。本治験は、投与前の血小板数が低いコホート及び高いコホートの両コホートで、有効性の主要評価項目に統計学的有意差が認められる場合に、成功とみなすこととした。

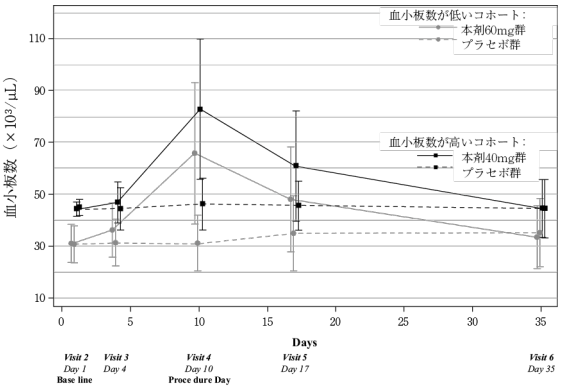


図 3　血小板数の推移（最大の解析対象集団、平均値±標準偏差）［E5501-G000-310 試験］

副作用の発現割合は、投与前の血小板数が低いコホート（本剤 60mg 群）では 13.5%（12/89 例）、血小板数が高いコホート（本剤 40mg 群）では 6.9%（4/58 例）であった。主な副作用（発現割合が 1%以上）は、頭痛（2.0%）、悪心（1.4%）、疲労（1.4%）、骨痛（1.4%）及び浮動性めまい（1.4%）であった[14]。

＜持続性及び慢性免疫性血小板減少症＞

****17.1.3 国内第Ⅲ相試験（AVA-ITP-307）**

過去の治療で十分な効果が得られなかった成人免疫性血小板減少症患者 19 例を対象に、多施設共同・非盲検・非対照試験を実施した。本試験は、診断後 12 カ月以上で、投与前までの 2 時点の平均血小板数が 30,000/μL 未満の免疫性血小板減少症患者を対象とした。免疫性血小板減少症に対する前治療は、副腎皮質ステロイド、トロンボポエチン受容体作動薬、リツキシマブ、静注用人免疫グロブリン製剤及び免疫抑制剤であった。初回投与量として本剤 20mg を 1 日 1 回食後に投与し、2 週間ごとに血小板数に応じて用量調節を行い、20mg を週 1 回、20mg を週 2 回又は 40mg を週 1 回、20mg を週 3 回、20mg を 1 日 1 回、40mg を週 3 回及び 20mg を週 4 回、40mg を 1 日 1 回のいずれかで投与した。

有効性の主要評価項目である血小板反応の累積週数（コア期 26 週間のうち、救済療法を実施せずに血小板数が 50,000/μL 以上となった週数）の 95%信頼区間の下限値は、事前に規定した閾値である 8.02 週を上回った（表 10）。26 週の投与期間における血小板数の推移を図 4 に示す。

表 10　血小板反応の累積週数（最大の解析対象集団）［コア期（AVA-ITP-307 試験）］

主要評価項目	アバトロンボパグ (N=19)
平均値（標準偏差）	13.47（9.002）
95%信頼区間	9.13, 17.80
中央値	16.57
最小値，最大値	0.0, 25.1

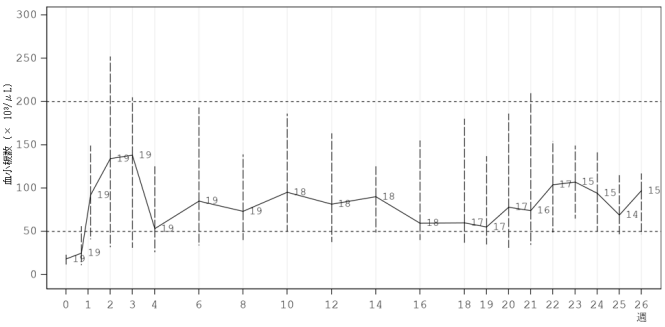


図4　血小板数の推移（最大の解析対象集団、中央値（第1四分位数、第3四分位数））［コア期(AVA-ITP-307 試験)］
図中に記載された数値は測定時点の解析対象例数であり、投与期間中に試験を中止した患者は、中止した時点以降の血小板数の評価から除外された。

副作用の発現割合は、15.8%（3/19 例）であった。主な副作用（発現割合が 5%以上）は、白血球増加症（5.3%）、動悸（5.3%）、血圧上昇（5.3%）、頭痛（5.3%）及び蕁麻疹（5.3%）であった[15]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

アバトロンボパグは、経口投与可能な低分子のトロンボポエチン受容体作動薬であり、造血前駆細胞から巨核球の増殖及び分化を促進し、血小板数を増加させる。アバトロンボパグは、トロンボポエチンと競合することなくトロンボポエチン受容体に結合し、血小板産生を促進する。

18.2 血小板造血作用

18.2.1　ヒト臍帯血 CD34 陽性細胞に対してアバトロンボパグは遺伝子組換えヒトトロンボポエチンと同程度の巨核球コロニー形成能を示した[16]。

18.2.2　ヒトの造血幹細胞（胎児肝臓由来 CD34 陽性細胞）を移植した NOD/SCID マウスにアバトロンボパグを反復経口投与することにより、用量依存的にヒト血小板数が増加した[17]。

18.3 血小板機能

本剤 40 又は 60mg を食後に 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した慢性肝疾患患者 20 例から採取した血小板では、アデノシン二リン酸又はトロンビン受容体アゴニストペプチドの添加の有無によらず、血小板活性化に明らかな影響は認められなかった[18]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アバトロンボパグマレイン酸塩（Avatrombopag Maleate）（JAN）

化学名：1-（3-Chloro-5-｛[4-（4-chlorothiophen-2-yl）-5-（4-cyclohexylpiperazin-1-yl）-1,3-thiazol-2-yl] carbamoyl｝pyridin-2-yl）piperidine-4-carboxylic acid monomaleate

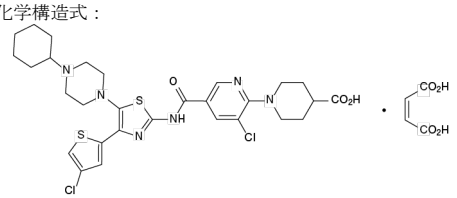
分子式：$C_{29}H_{34}Cl_2N_6O_3S_2 \cdot C_4H_4O_4$

分子量：765.73

性状：白色の粉末

1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド、*N*-メチルピロリドンに溶けやすく、メタノール、エタノール（99.5）に溶けにくく、水、アセトニトリル、アセトン、酢酸エチル、ヘキサン、*tert*-ブチルメチルエーテルにほとんど溶けない。

化学構造式：



融点：218℃（マレイン酸の離脱）

分配係数（logD）：>4.0（pH3～9、1-オクタノール/水）

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

**22. 包装

10 錠［10 錠（ブリスターシート）×1］/箱
15 錠［15 錠（ブリスターシート）×1］/箱
30 錠［15 錠（ブリスターシート）×2］/箱

23. 主要文献

1）社内資料：胚・胎児発生に関する試験（2023 年 3 月 27 日承認、申請資料概要 2.6.6.6）
2）社内資料：乳汁中排泄（2023 年 3 月 27 日承認、申請資料概要 2.6.4.6.3）
3）社内資料：ヒトマスバランス試験（501-PK-901 試験）（2023 年 3 月 27 日承認、申請資料概要 2.7.2.2.1.3）
4）社内資料：*in vitro* 血漿蛋白結合（2023 年 3 月 27 日承認、申請資料概要 2.6.4.4.2）
5）社内資料：国際共同第 1 相試験（E5501-A001-018 試験）（2023 年 3 月 27 日承認、申請資料概要 2.7.2.2.2.2）
6）社内資料：日本人、中国人及び白人での薬物動態及び薬力学試験（E5501-A001-006）（2023 年 3 月 27 日承認、申請資料概要 2.7.2.2.2.1）
7）社内資料：母集団薬物動態／薬力学解析報告書（CPMS-E5501-005R-v1.0）（2023 年 3 月 27 日承認、申請資料概要 2.7.2.2.6.2）
**8）社内資料：免疫性血小板減少症を有する日本人被験者の母集団 PK 及び PK/PD 解析（20xx 年 xx 月 xx 日承認、申請資料概要 2.7.2.2.6.3）
9）社内資料：*in vitro* 薬物代謝（2023 年 3 月 27 日承認、申請資料概要 2.6.4.5.1）
10）社内資料：排出トランスポーターとの相互作用（2023 年 3 月 27 日承認、申請資料概要 2.6.4.8.1）
11）社内資料：薬物相互作用試験（E5501-G000-019 試験）（2023 年 3 月 27 日承認、申請資料概要 2.7.2.2.4.2）
12）社内資料：薬物相互作用試験（E5501-G000-008 試験）（2023 年 3 月 27 日承認、申請資料概要 2.7.2.2.4.1）
13）社内資料：国際共同第 3 相試験（E5501-G000-311 試験）（2023 年 3 月 27 日承認、申請資料概要 2.7.6.19）
14）社内資料：海外共同第 3 相試験（E5501-G000-310 試験）（2023 年 3 月 27 日承認、申請資料概要 2.7.6.18）
**15）社内資料：国内第 3 相試験（AVA-ITP-307 試験）（20xx 年 xx 月 xx 日承認、申請資料概要 2.7.6.2）
16）社内資料：*in vitro* 薬理試験（2023 年 3 月 27 日承認、申請資料概要 2.6.2.2.1）
17）社内資料：*in vivo* 薬理試験（2023 年 3 月 27 日承認、申請資料概要 2.6.2.2.2）
18）社内資料：血小板機能評価報告書（2023 年 3 月 27 日承認、申請資料概要 2.7.3.3.2.7）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

旭化成ファーマ株式会社　くすり相談窓口
〒100-0006　東京都千代田区有楽町一丁目 1 番 2 号
フリーダイヤル 0120-114-936
（9：00～17：45/土日祝、休業日を除く）

25. 保険給付上の注意

25.1 本製剤の効能又は効果に関連する注意において、「開腹、開胸、開心、開頭又は臓器切除を伴う観血的手技の場合は、本剤の投与を避けること。」とされていることから、このような症例には使用しないこと。また、観血的手技の名称及び実施予定年月日を診療報酬明細書の摘要欄に記入すること。

26. 製造販売業者等

*26.1 製造販売元

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社
東京都港区虎ノ門二丁目6番1号

26.2 発売元

旭化成ファーマ株式会社
東京都千代田区有楽町一丁目1番2号

1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果（案）

効能又は効果（案）は、以下のとおり設定した。

4. 効能又は効果

○ 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

○ 持続性及び慢性免疫性血小板減少症

（下線部：追記）

1.8.2.2 設定根拠

国内第Ⅲ相試験（AVA-ITP-307 試験）の結果に基づいて設定した。過去の治療にて十分な効果が得られない日本人慢性免疫性血小板減少性症（ITP）患者を対象に、多施設共同・非盲検試験を実施した。開始用量として本剤 20 mg を 1 日 1 回食後に投与し、2 週間ごとに血小板数に応じて用量調節を行った。

有効性の主要評価項目は、26 週間の投与期間中に、救援療法を行わずに血小板数が 50×10^9/L 以上となった累積週数とした。血小板反応≧50×10^9/L の累積週数の平均値（95%信頼区間）は 13.47（9.13～17.80）週であり、95%信頼区間の下限が事前に規定した閾値を上回り、主要評価項目を達成した。

表 1.8- 1　血小板反応の累積週数（主要評価項目）－FAS、コア期（307 試験）

主要評価項目	アバトロンボパグ (N=19)
血小板反応の累積週数 [a]	
例数	19
平均値（標準偏差）	13.47 (9.002)
95%信頼区間	9.13, 17.80
中央値	16.57
最小値, 最大値	0.0, 25.1

a. 26 週間の投与期間中に救援療法を行わず血小板数が 50×10^9/L 以上であった累積週数

重要な副次評価項目である Day 8 の血小板反応率も 63.2%と臨床的に意味のある結果が得られ、その他の副次評価項目の結果も一貫していた。また、コア期の 26 週間にわたり、血小板数は概ね目標とした 50×10^9/L 以上 200×10^9/L 未満の範囲を維持した。

日本人を対象とした本試験から得られた有効性の結果は、外国人を対象とした第Ⅲ相試験である 302 試験及び 305 試験の主要な有効性成績とも一貫していた。

表 1.8- 2　Day 8 の血小板反応率（重要な副次評価項目）－FAS、コア期（307 試験）

重要な副次評価項目	アバトロンボパグ (N=19)
Day 8 の血小板数が 50 × 10^9/L 以上であった被験者の割合	
例数	19
反応あり（%）	12 (63.2)
95%信頼区間	38.4, 83.7
反応なし（%）	7 (36.8)

a) 反応あり：Visit 4（Day 8）までに救援療法を行わずに Visit 4（Day 8）の血小板数が 50 × 10^9/L 以上であった被験者
b) 反応なし：Visit 4（Day 8）の血小板数が 50 × 10^9/L 未満若しくは欠測、又は Visit 4（Day 8）までに救援療法を行った被験者
c) 分母は例数とした。
d) 95%信頼区間は Clopper-Pearson の正確検定法を用いて算出した。

以上より、慢性 ITP に対する有効性が示されたことから、類薬を参考に効能又は効果を「持続性及び慢性免疫性血小板減少症」とした。

1.8.2.3　効能又は効果に関連する注意（案）

＜待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善＞

5.1　血小板数などの臨床検査値や臨床症状、観血的手技の種類から、出血のリスクが高いと考えられる場合に使用すること。

5.2　開腹、開胸、開心、開頭又は臓器切除を伴う観血的手技の場合は、本剤の投与を避けること。有効性及び安全性は確立していない。

＜持続性及び慢性免疫性血小板減少症＞

5.3　免疫性血小板減少症の発症又は診断後 6 カ月以上経過した患者に投与すること。

5.4　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。

5.5　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。

5.6　免疫性血小板減少症の発症又は診断から 6～12 カ月の患者における有効性及び安全性は確立していない。

（下線部：追記）

1.8.2.4　設定根拠

＜待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善＞

5.1　現行の添付文書の記載内容から変更はない。

5.2　現行の添付文書の記載内容から変更はない。

＜慢性特発性血小板減少性紫斑病＞

5.3 本剤の臨床的位置付けを考慮し設定した。

5.4 本剤の臨床的位置付け及び国内第Ⅲ相臨床試験の対象患者を踏まえて設定した。

5.5 血小板数、臨床症状などを考慮の上、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。

5.6 臨床試験では、免疫性血小板減少症の診断から 12 カ月以上の患者を対象としていたことから設定した。

1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法及び用量（案）

用法及び用量（案）は、以下のとおり設定した。

6. 用法及び用量

＜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＞

通常、成人には、アバトロンボパグとして以下の用量を 1 日 1 回、5 日間食後に経口投与する。

投与開始前の血小板数が 40,000/μL 以上 50,000/μL 未満：40 mg

投与開始前の血小板数が 40,000/μL 未満：60 mg

＜持続性及び慢性免疫性血小板減少症＞

通常、成人には、アバトロンボパグとして初回投与量 20 mg を 1 日 1 回、食後に経口投与する。投与開始後、血小板数、症状に応じて用法・用量を適宜調節する。また、最高投与量は 40 mg を 1 日 1 回とする。

（下線部：追記）

1.8.3.2 設定根拠

慢性 ITP 患者の治療目標は、血小板数を増加及び維持し、患者が出血リスクを管理しながら比較的普通の活動的な生活を送れるようにすることである。疾患の重症度の変動や血小板数の経時的変動が予想されるため、個々の患者の血小板数に基づく用量調節が推奨される。治療経過でのこれらの用量調節（増量及び減量）は、血小板数を目標範囲（$50〜200 \times 10^9$/L）に維持するために必要である。この推奨事項は、慢性 ITP 患者を対象として日本で実施された申請用法・用量と同じ用量調節を適用した国内第 3 相試験（307 試験）及び海外第 3 相試験（302 試験及び 305 試験）で得られたデータ、並びにアバトロンボパグの第 1 相、第 2 相及び第 3 相試験で得られたデータを統合した母集団 PK 及び PK/PD モデリングによって裏付けられている。

慢性 ITP 患者において推奨されるアバトロンボパグの開始用量は、薬の相互作用がない場合、食後に 1 日 1 回 20 mg である。

血小板数を目標範囲に維持するため、患者の血小板数に基づくその後の用量調節（用量又は投与頻度）が推奨される。慢性 ITP 患者におけるアバトロンボパグの用量調節レベルについては「用法及び用量に関連する注意」に設定した。これらの推奨用量を用いて PK/PD シミュレーションを行うと、アバトロンボパグ群の 86%が血小板数の目標範囲である 50～200 × 10^9/L に収まると予測される。

国内第Ⅲ相試験（AVA-ITP-307 試験）において、過去の治療にて十分な効果が得られない日本人慢性 ITP 患者を対象に、多施設共同・非盲検試験を実施した。海外の承認用法・用量を適用し、開始用量として本剤 20 mg を 1 日 1 回食後に投与し、2 週間ごとに血小板数に応じて用量調節を行った。2 つの用量レベル［20 mg（20 mg 1 錠）又は 40 mg（20 mg 2 錠）］と複数の投与頻度（1 日 1 回、週 3 回、週 2 回及び週 1 回）を組み合わせることで、アバトロンボパグの週あたりの用量を 20～280 mg の範囲内に効果的に収めることができ、1.8.2.2 項で記載したとおり、血小板数を目標範囲に維持することが可能となり、本剤の有効性、安全性が確認された。

以上より、海外で使用されている用法・用量と同様に「通常、成人には、アバトロンボパグとして初回投与量 20 mg を 1 日 1 回、食後に経口投与する。投与開始後、血小板数、症状に応じて用法・用量を適宜調節する。また、最高投与量は 40 mg を 1 日 1 回とする。」とした。

1.8.3.3 用法及び用量に関連する注意（案）

＜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＞

7.1 本剤の投与は観血的手技の施行予定日の 10～13 日前を目安に開始すること。

7.2 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 50,000/μL 未満に低下していない患者では他の治療法を選択すること。

＜持続性及び慢性免疫性血小板減少症＞

7.3 本剤は治療上必要最小限の用法・用量で使用すること。

7.4 本剤の用法・用量は下表を参照の上、血小板数に応じて 2 週間ごとに、血小板数が安定する（少なくとも 4 週間にわたり用量調節せずに血小板数が 50,000/μL 以上）まで調節すること。なお、少なくとも 2 週間は同一用法・用量を維持すること。ただし、血小板数が 50,000/μL 未満又は 400,000/μL 超の場合、1 週間に 1 回、用量調節を行ってもよい。

用法・用量	レベル
40 mg を 1 日 1 回投与	6
40 mg を週 3 回及び 20 mg を各週の残り 4 日に投与	5
20 mg を 1 日 1 回投与	**4**

20 mg を週 3 回投与	3
20 mg を週 2 回投与又は 40 mg を週 1 回投与	2
20 mg を週 1 回投与	1

* 1 日 1 回より低い頻度で本剤を投与する場合は、連日投与を避け、週ごとに一貫した方法で服薬すること。

血小板数	調節方法
50,000/μL 未満	用量レベルを 1 段階上げる。 ただし、最高投与量として 1 日 1 回 40 mg を 4 週間投与しても、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。
50,000/μL 以上 200,000/μL 未満	現状の用量レベルを維持する。 ただし、出血のリスクを低下できる治療上必要最小限の用法・用量となるよう、適宜減量も考慮すること。
200,000/μL 以上 400,000/μL 以下	用量レベルを 1 段階下げる。
400,000/μL 超	本剤を休薬し、血小板数を週 2 回測定する。休薬後、血小板数が 150,000/μL 未満まで減少した場合は、休薬前からの用量レベルを 1 段階下げて投与を再開する。 ただし、最低投与量として週 1 回 20 mg を 2 週間投与しても血小板数が 400,000/μL 超の場合は、本剤の投与を中止すること。

7.5 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節せずに血小板数が 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。

7.6 強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 を同時に阻害する薬剤とともに服用すると本剤の血中濃度が上昇するため、初回投与量を週 3 回 20 mg とすること。また、本剤投与中に強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 を同時に阻害する薬剤の服用を開始した場合には、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節せずに血小板数が 50,000/μL 以上）、血小板数を毎週測定すること。［10.2、16.7.2 参照］

7.7 強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 を同時に誘導する薬剤とともに服用すると本剤の血中濃度が低下するため、初回投与量を 1 日 1 回 40 mg とすること。［10.2、16.7.2 参照］

（下線部：追記）

1.8.3.4 設定根拠

＜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＞

7.1 現行の添付文書の記載内容から変更はない。

7.2 現行の添付文書の記載内容から変更はない。

＜持続性及び慢性免疫性血小板減少症＞

7.3 類薬を参考に安全性の観点から設定した。

7.4 慢性 ITP 患者の血小板数を目標範囲に維持する目的で、アバトロンボパグの固定用量及び用量調節について検証した。慢性 ITP 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（302 試験及び 305 試験）は、血小板数を目標範囲に維持する目的で、含量の異なる錠剤を用いてアバトロンボパグの 1 日用量の調節（5～40 mg/日）を行った。しかし、市販後に利用可能な投与方法では、アバトロンボパグの錠剤含量は 1 種類（20 mg）のみとなるため、患者の血小板数に基づいて 20 mg（1 錠）又は 40 mg（2 錠）の投与頻度を変化させることによって曝露量及び薬力学的効果を同程度にする、代替としての間欠的投与調節アルゴリズムを裏付ける PK/PD シミュレーションが実施され、アバトロンボパグ群の 86%が血小板数の目標範囲である 50～200 × 10^9/L に収まると予測された。この 20 mg 製剤のみを用いた用量調節は、アバトロンボパグにおける慢性 ITP の適応が承認された国々で認められている。また、日本で実施された 307 試験でも適用され、この用量調節により血小板数が目標範囲を維持した。

7.5 本剤は、血小板数を目安に用量を調節することから、血小板数の測定頻度の目安について提示した。

7.6 強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 を同時に阻害する薬剤（フルコナゾール等）との併用により、本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用が増強する可能性があることから、用量調節が必要となるため、CCDS に基づき設定した。なお、慢性 ITP 患者の成績を用いた母集団薬物動態／薬力学シミュレーションにより、目標血小板数（50,000/μL 以上 200,000/μL 未満）を達成した慢性 ITP 患者の割合を推定したところ、フルコナゾールを併用せずに、本剤 20 mg を 1 日 1 回投与したときと、フルコナゾールを併用して本剤 20 mg を週 3 回投与したときで同程度であった。

また、本剤投与中に強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 を同時に阻害する薬剤の服用を開始した場合について、安全性の観点から血小板数の測定頻度の目安について提示した。

7.7 強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3ACYP3A4 を同時に誘導する薬剤（リファンピシン等）との併用により、本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱する可能性があることから、用量調節が必要となるため、CCDS に基づき設定した。なお、慢性 ITP 患者の成績を用いた母集団薬物動態／薬力学シミュレーションにより、目標血小板数（50,000/μL 以上 200,000/μL 未満）を達成した慢性 ITP 患者の割合を推定したところ、リファンピシンを併用せずに本剤 20 mg を 1 日 1 回投与したときと、リファンピシンを併用して本剤 40 mg を 1 日 1 回投与したときで同程度であった。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意	設定根拠
2. 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	現行の添付文書の記載内容から変更はない。
8. 重要な基本的注意 ＜効能共通＞ 8.1 血小板数が正常範囲以下であっても血栓症が報告されているため、観察を十分に行い、血小板数にかかわらず血栓症の発現に注意すること。［11.1.1、15.1 参照］ ＜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＞ 8.2 観血的手技の施行前には血小板数が十分に増加していることを確認すること。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。 8.3 観血的手技後に血栓症を発現した症例が報告されているため、本剤投与開始後は観察を十分に行うこと。［11.1.1 参照］ 8.4 本剤の投与終了又は中止後に血小板数が本剤投与開始前の値に復帰するため、易出血性となる可能性を考慮して観察を十分に行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。［17.1.1、17.1.2 参照］ ＜持続性及び慢性免疫性血小板減少症＞ 8.5 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。	現行の添付文書の記載内容から変更はない。 現行の添付文書の記載内容から変更はない。 現行の添付文書の記載内容から変更はない。 現行の添付文書の記載内容から変更はない。 持続性及び慢性 ITP は、血液領域の希少疾病であることから、治療にあたって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が望ましいことから設定した。

使用上の注意	設定根拠
8.6 本剤投与後は、定期的に血小板数を測定し、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。［9.1.1、11.1.1、15.1 参照］	本剤は、血小板数を目安に用量を調節する必要があるため設定した。特に、血小板数が治療の目標レベルを超えた場合には血栓症の発現リスクが高まることから、減量、休薬の検討について注意喚起する目的で設定した。
8.7 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 週間程度は血小板数を頻回に測定すること。［11.1.3 参照］	本剤の投与中止による血小板減少症の増悪のリスクを考慮し設定した。また、増悪の有無の確認のため、中止後 4 週間程度は頻回に血小板数の測定を実施することが必要と考え、設定した。
8.8 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。［11.1.2 参照］	本剤は、トロンボポエチン受容体作動薬であり、骨髄のレチクリン線維の形成及び線維化の進行のリスク及び、検査について、類薬を参考に設定した。
8.9 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。	トロンボポエチン受容体作動薬はその作用機序から持続性及び慢性 ITP 患者において既存の血液悪性腫瘍を進行させる可能性があることから類薬を参考に設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 **9.1 合併症・既往歴等のある患者** **9.1.1 血栓症、血栓塞栓症を有する患者又はそれらの既往歴を有する患者**	

使用上の注意	設定根拠
血栓症又は血栓塞栓症の発現リスクが高くなるおそれがある。臨床試験では除外されている。［8.6参照］	現行の添付文書の記載内容から変更はない。
9.1.2 血栓症の発現因子を有する患者 先天性血栓症の発現因子（凝固第 V 因子ライデン変異・プロトロンビン G20210A 変異、抗トロンビン欠損症、プロテイン C 又は S 欠損症など）又は後天性血栓症の発現因子（抗リン脂質抗体症候群など）を有する患者は、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。	現行の添付文書の記載内容から変更はない。
9.1.3 門脈血流速度が低下している患者 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。待機的な観血的手技を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象とした臨床試験では門脈血流速度が 10 cm/秒未満の患者が除外され、慢性免疫性血小板減少症患者を対象とした臨床試験では門脈圧亢進症患者が除外されている。	血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象とした臨床試験及び慢性 ITP 患者を対象とした臨床試験で除外された患者をそれぞれ明確にし、現行の添付文書の記載内容を更新した。
9.3 肝機能障害患者 **9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者** 投与可否を慎重に判断し、投与する場合は観察を十分に行うこと。	現行の添付文書の記載内容から変更はない。
9.5 妊婦 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠ラットで胎盤移行性が確認されている。また、器官形成期のウサギ及びラットを用いた生殖発生毒性試験において、臨床曝露量を超える曝露で胎児毒性が認められた（無毒性量でのウサギ及びラットの AUC に基づく曝露量は、ヒトの曝露量の 35～53 倍）。器官形成期及び授乳期のラットを用いた生殖発生毒性試験において、臨床曝露量を超える曝露で出生児の生	現行の添付文書の記載内容から変更はない。

<table>
<tr><th>使用上の注意</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>存率低下及び発育遅延が認められた（出生児における無毒性量での母動物及び出生児の AUC に基づく曝露量は、ヒトの曝露量のそれぞれ 14 及び 1 倍）。</td><td></td></tr>
<tr><td>9.6　授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラットで乳汁移行性が認められている。

9.7　小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</td><td>現行の添付文書の記載内容から変更はない。

現行の添付文書の記載内容から変更はない。</td></tr>
<tr><td>10. 相互作用
10.2 併用注意（併用に注意すること）
本剤は主に CYP2C9 及び CYP3A4 により代謝される。

<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>強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 の阻害剤
（フルコナゾール等）
［7.6、16.7.2 参照］</td><td>本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強する可能性がある。</td><td>これらの薬剤等が CYP2C9 及び CYP3A4 の代謝活性を阻害するため、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 の誘導剤
（リファンピシン等）
［7.7、16.7.2 参照］</td><td>本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱する可能性がある。</td><td>これらの薬剤等が CYP2C9 及び CYP3A4 の代謝活性を誘導するため、本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。</td></tr>
</table>
</td><td>強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A の阻害剤（フルコナゾール等）が CYP2C9 及び CYP3A4 の代謝活性を阻害するため、本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用が増強する可能性があることから設定した。

強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A の誘導剤（リファンピシン等）が CYP2C9 及び CYP3A4 の代謝活性を誘導するため、本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱する可能性があることから設定した。</td></tr>
<tr><td>11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</td><td>現行の添付文書の記載内容から変更はない。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

11.1 重大な副作用

11.1.1 血栓症、血栓塞栓症

門脈血栓症（0.3%）、脳卒中（0.3%）、その他の動脈又は静脈血栓症（頻度不明）があらわれることがある。［8.1、8.3、8.6、15.1 参照］

</td><td>血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象とした臨床試験（E5501-G000-310 試験、E5501-G000-311 試験）、慢性免疫性血小板減少症患者を対象とした臨床試験（AVA-ITP-307 試験）で発現した副作用及び CCDS に基づいて設定した。</td></tr>
<tr><td>

11.1.2 骨髄線維症（頻度不明）

骨髄線維症があらわれることがある。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。［8.8 参照］

</td><td>本剤は、トロンボポエチン受容体作動薬であり、骨髄のレチクリン線維の形成及び線維化の進行のリスク及び、検査について、類薬を参考に設定した。</td></tr>
<tr><td>

11.1.3 出血（0.3%）

本剤の投与中止後に出血を生じることがある。［8.7 参照］

</td><td>慢性 ITP 患者において、本剤の投与中止後に出血を生じることがあるため設定した。</td></tr>
<tr><td>

11.2 その他の副作用

<table>
<tr><th>器官別大分類</th><th>1-5%</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>血液およびリンパ系障害</td><td></td><td>貧血</td><td></td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>悪心</td><td>腹痛</td><td>歯肉出血</td></tr>
<tr><td>一般・全身障害および投与部位の状態</td><td>疲労</td><td>発熱</td><td>末梢性浮腫</td></tr>
<tr><td>免疫系障害</td><td></td><td>過敏症（そう痒、発疹、息詰まり、紅斑、咽頭浮腫、全身性そう痒症、斑状皮疹、顔面腫脹、舌腫脹、蕁麻疹など）</td><td></td></tr>
<tr><td>感染症および寄生虫症</td><td></td><td></td><td>上咽頭炎、上気道感染</td></tr>
<tr><td>傷害、中毒および処置合併症</td><td></td><td></td><td>挫傷</td></tr>
<tr><td>代謝および栄養障害</td><td></td><td></td><td>低ナトリウム血症</td></tr>
</table>

</td><td>血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象とした臨床試験（E5501-G000-310 試験、E5501-G000-311 試験）、慢性免疫性血小板減少性症患者を対象とした臨床試験（AVA-ITP-307 試験）で発現した副作用及び CCDS に基づいて設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意				設定根拠
筋骨格系および結合組織障害		筋肉痛	関節痛	
神経系障害	頭痛			
呼吸器、胸郭および縦隔障害			鼻出血	
皮膚および皮下組織障害			点状出血	
13. 過量投与 **13.1 症状** 血小板数が過剰に増加し、血栓性又は血栓塞栓性の合併症を起こすおそれがある。 **13.2 処置** 過量投与が発生した場合、または疑われる場合は、本剤の投与を中止し、患者の状態及び血小板数を十分にモニターすること。血小板数の低下が確認された場合は、「7.用法及び用量に関連する注意」に従い、本剤の治療を再開すること。アバトロンボパグの尿中排泄率は約 6%であり、血漿蛋白結合率が高く、透析による除去は期待できない。				現行の添付文書の記載内容から変更はない。 過量投与時には、血小板数が過剰に増加し、血栓性又は血栓塞栓性の合併症を起こすおそれがあることから設定した。また、過量投与に際しての本剤の中止・再開に係る対応を明確にした。
14. 適用上の注意 **14.1 薬剤交付時の注意** 14.1.1 ブリスターシートから取り出して服用するよう指導すること。シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。 14.1.2 服用直前にブリスターシートから取り出すよう指導すること。				現行の添付文書の記載内容から変更はない。 現行の添付文書の記載内容から変更はない。
15. その他の注意 **15.1 臨床使用に基づく情報** 慢性免疫性血小板減少症患者を対象に実施された海外臨床試験（E5501-G000-302 試験、E5501-G000-305 試験、501-CL-003 試験、501-CL-004 試験）の統合解析における血栓症・血栓塞栓症の発現割合				慢性免疫性血小板減少症患者を対象に実施された海外臨床試験（E5501-G000-302 試験、E5501-G000-305 試験、501-CL-003 試験、501-CL-004 試験）で発現

使用上の注意	設定根拠
は 4.7%(128 例中 6 例)であり、その内容は、脳卒中、深部静脈血栓症、頚静脈血栓症、門脈血栓症、肺塞栓症、心筋梗塞、網膜動脈閉塞、一過性脳虚血発作であった。[8.1、8.6、11.1.1 参照]	した血栓症・血栓塞栓症に関する副作用に基づいて設定した。
15.2 非臨床試験に基づく情報 本剤はヒト及びチンパンジー以外のトロンボポエチン受容体に対し親和性を持たず、ヒト及びチンパンジー以外の動物に対して薬理活性を示さない。このため毒性試験において、薬理活性に起因する影響は評価されていない。	現行の添付文書の記載内容から変更はない。

ドプテレット®錠20mg

＜アバトロンボパグマレイン酸塩＞

（持続性及び慢性免疫性血小板減少症）

第 1 部（モジュール 1）

1.9　一般的名称に係る文書

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

Property of the SOBI group - strictly confidential

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 医薬品の一般的名称に関する資料

［1.9.1_医薬品の一般的名称に関する資料］参照。

1.9.2 医薬品の国際一般名称に関する資料

［1.9.2_医薬品の国際一般名称に関する資料］参照。

薬食審査発 0806 第 1 号
平 成 27 年 8 月 6 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
（　公　印　省　略　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

別添

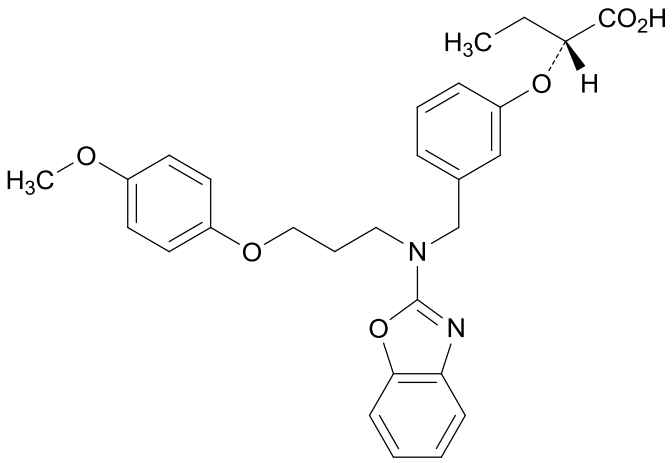
（別表１）INN との整合性が図られる可能性のあるもの

（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表１）

登録番号　26-2-A2

JAN（日本名）：ペマフィブラート

JAN（英　名）：Pemafibrate



$C_{28}H_{30}N_2O_6$

(2*R*)-2-[3-({1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル[3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル]アミノ}メチル)フェノキシ]ブタン酸

(2*R*)-2-[3-({1,3-Benzoxazol-2-yl[3-(4-methoxyphenoxy)propyl]amino}methyl)phenoxy]butanoic acid

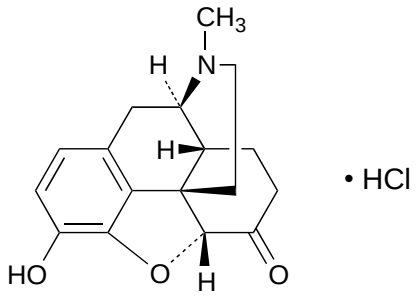
（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号　26-1-B8

JAN（日本名）：ヒドロモルフォン塩酸塩

JAN（英　名）：Hydromorphone Hydrochloride



$C_{17}H_{19}NO_3$・HCl

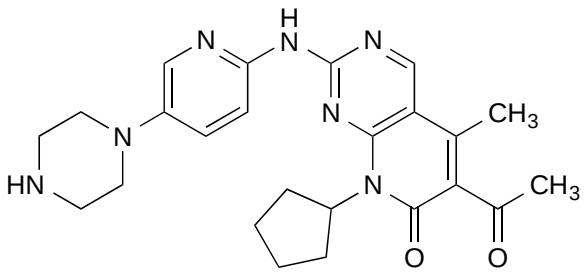
(5*R*)-4,5-エポキシ-3-ヒドロキシ-17-メチルモルヒナン-6-オン　一塩酸塩

(5*R*)-4,5-Epoxy-3-hydroxy-17-methylmorphinan-6-one monohydrochloride

登録番号　26-1-B9

JAN（日本名）：パルボシクリブ

JAN（英　名）：Palbociclib



$C_{24}H_{29}N_7O_2$

6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-2-{[5-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ}ピリド[2,3-*d*]ピリミジン-7(8*H*)-オン

6-Acetyl-8-cyclopentyl-5-methyl-2-{[5-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl]amino}pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one

登録番号　26-1-B12

JAN（日本名）：アリロクマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Alirocumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L 鎖

DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSQSVL YRSNNRNFLG WYQQKPGQPP
NLLIYWASTR ESGVPDRFSG SGSGTDFTLT ISSLQAEDVA VYYCQQYYTT
PYTFGQGTKL EIKRTVAAPS VFIFPPSDEQ LKSGTASVVC LLNNFYPREA
KVQWKVDNAL QSGNSQESVT EQDSKDSTYS LSSTLTLSKA DYEKHKVYAC
EVTHQGLSSP VTKSFNRGEC

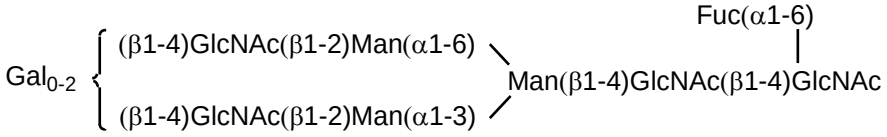
H 鎖

EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFN NYAMNWVRQA PGKGLDWVST
ISGSGGTTNY ADSVKGRFII SRDSSKHTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKDS
NWGNFDLWGR GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI
CNVNHKPSNT KVDKKVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD
TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY
TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD
SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK

H 鎖 N298：糖鎖結合；H 鎖 K448：部分的プロセシング

L 鎖 C220 – H 鎖 C221，H 鎖 C227 – H 鎖 C227，　H 鎖 C230 – H 鎖 C230：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造：



$C_{6484}H_{10020}N_{1740}O_{2034}S_{42}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖　$C_{2170}H_{3362}N_{582}O_{669}S_{15}$

L 鎖　$C_{1072}H_{1652}N_{288}O_{348}S_{6}$

アリロクマブは，ヒトプロタンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型（PCSK9）に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である．アリロクマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される．アリロクマブは，448 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 220 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である．

Alirocumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against human proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). Alirocumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Alirocumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 448 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 220 amino acid residues each.

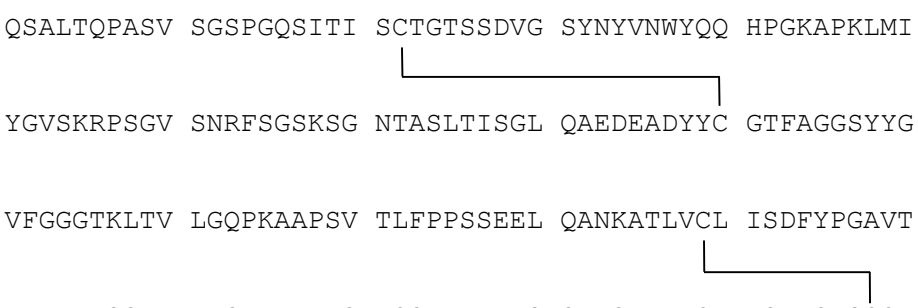
登録番号　26-1-B14

JAN（日本名）：ビマグルマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Bimagrumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L 鎖



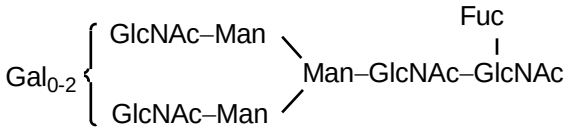
H 鎖



L 鎖 Q1，H 鎖 Q1：ピログルタミン酸；H 鎖 N295：糖鎖結合；H 鎖 K445：プロセシング

L 鎖 C216 – H 鎖 C218，H 鎖 C224 – H 鎖 C224，H 鎖 C227 – H 鎖 C227：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6318}H_{9762}N_{1690}O_{1992}S_{46}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖：$C_{2161}H_{3347}N_{579}O_{666}S_{17}$

L 鎖：$C_{998}H_{1538}N_{266}O_{330}S_{6}$

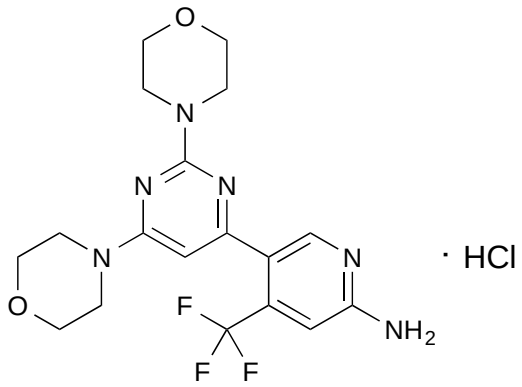
ビマグルマブは，ヒトアクチビン受容体 IIB 型及び IIA 型に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である．ビマグルマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．ビマグルマブは，445 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 217 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（λ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 145,000）である．

Bimagrumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against human activin receptor type IIB and IIA. Bimagrumab is produced in Chinese hamster ovary cell. Bimagrumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 145,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 445 amino acid residues each and 2 L- chains (λ-chains) consisting of 217 amino acid residues each.

登録番号　26-1-B17

JAN（日本名）：ブパルリシブ塩酸塩

JAN（英　名）：Buparlisib Hydrochloride



$C_{18}H_{21}F_3N_6O_2$・HCl

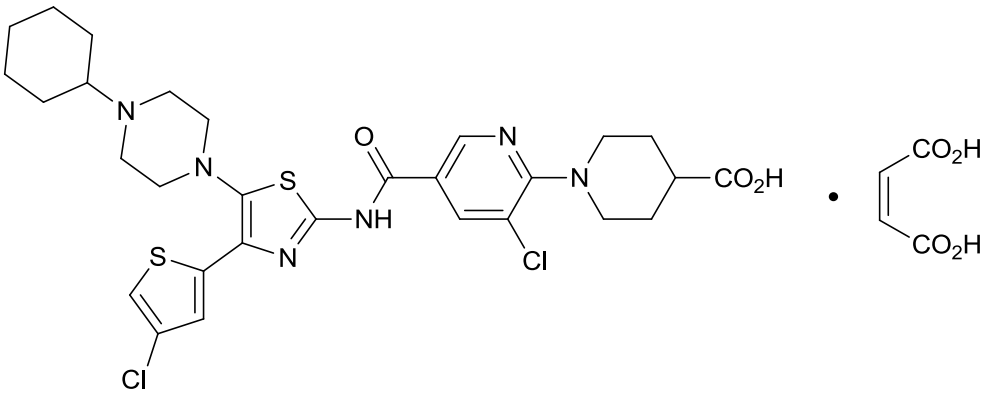
5-[2,6-ビス(モルホリン-4-イル)ピリミジン-4-イル]-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン　一塩酸塩

5-[2,6-Bis(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(trifluoromethyl)pyridin-2-amine monohydrochloride

登録番号　26-2-B2

JAN（日本名）：アバトロンボパグマレイン酸塩

JAN（英　名）：Avatrombopag Maleate



$C_{29}H_{34}Cl_2N_6O_3S_2 \cdot C_4H_4O_4$

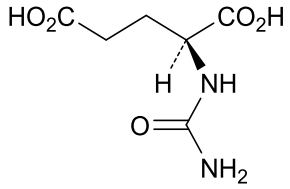
1-(3-クロロ-5-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]カルバモイル}ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸　一マレイン酸塩

1-(3-Chloro-5-{[4-(4-chlorothiophen-2-yl)-5-(4-cyclohexylpiperazin-1-yl)-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl}pyridin-2-yl)piperidine-4-carboxylic acid monomaleate

登録番号　26-4-B11

JAN（日本名）：カルグルミン酸

JAN（英　名）：Carglumic Acid



$C_6H_{10}N_2O_5$

(2*S*)-2-(カルバモイルアミノ)ペンタン二酸

(2*S*)-2-(Carbamoylamino)pentanedioic acid

登録番号　26-4-B12

JAN（日本名）：イダルシズマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Idarucizumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L 鎖

```
DVVMTQSPLS LPVTLGQPAS ISCKSSQSLL YTDGKTYLYW FLQRPGQSPR

RLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCLQSTHFP

HTFGGGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK

VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE

VTHQGLSSPV TKSFNRGEC
```

H 鎖断片

```
QVQLQESGPG LVKPSETLSL TCTVSGFSLT SYIVDWIRQP PGKGLEWIGV

IWAGGSTGYN SALRSRVSIT KDTSKNQFSL KLSSVTAADT AVYYCASAAY

YSYYNYDGFA YWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPSSKST SGGTAALGCL

VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSSLGT

QTYICNVNHK PSNTKVDKKV EPKSC
```

L 鎖 C219 – H 鎖断片 C225：ジスルフィド結合

$C_{2131}H_{3299}N_{555}O_{671}S_{11}$（2 本鎖）

H 鎖断片　$C_{1065}H_{1641}N_{271}O_{334}S_5$

L 鎖　　$C_{1066}H_{1660}N_{284}O_{337}S_6$

イダルシズマブは，遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体の Fab 断片であり，マウス抗ダビガトラン抗体の相補性決定部，並びにヒト IgG1 のフレームワーク部及び定常部からなる．イダルシズマブは，225 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）断片及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）から構成されるタンパク質である．

Idarucizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody Fab fragment composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-dabigatran monoclonal antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG1. Idarucizumab is a protein composed of an H-chain (γ1-chain) fragment consisting of 225 amino acid residues and an L-chain (κ-chain) consisting of 219 amino acid residues.

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 69

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–105) and Recommended (1–66) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 14, 2011* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 69

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–105) et recommandées (1–66) dans la *Liste récapitulative No. 14, 2011* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 69

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–105) y Recomendadas (1–66) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 14, 2011* (disponible sólo en CD-ROM).

Latin, English, French, Spanish: *Recommended INN*	*Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula*
DCI Recommandée	*Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée*
DCI Recomendada	*Nombre químico o descripción; Fórmula molecular; Fórmula desarrollada*

actoxumabum #

actoxumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-(*Clostridium difficile* toxin A), *Homo sapiens* monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV5-51*01 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.12] (1-119) -IGHG1*03 (120-449)], (222-215')-disulfide with kappa light chain (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-20*01 (100.00%) -IGKJ1*01) [7.3.9] (1'-108') -IGKC*01 (109'-215')]; (228-228'':231-231'')-bisdisulfide dimer

actoxumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-(*Clostridium difficile* toxine A), *Homo sapiens* anticorps monoclonal;
chaîne lourde gamma1 (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV5-51*01 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.12] (1-119) -IGHG1*03 (120-449)], (222-215')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-20*01 (100.00%) -IGKJ1*01) [7.3.9] (1'-108') -IGKC*01 (109'-215')]; dimère (228-228'':231-231'')-bisdisulfure

actoxumab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-(toxina A de *Clostridium difficile*), anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens* ;
cadena pesada gamma1 (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV5-51*01 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.12] (1-119) -IGHG1*03 (120-449)], (222-215')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-20*01 (100.00%) -IGKJ1*01) [7.3.9] (1'-108') -IGKC*01 (109'-215')]; dímero (228-228'':231-231'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVQSGAE VKKSGESLKI SCKGSGYSFT SYWIGWVRQM PGKGLEWMGI  50
FYPGDSSTRY SPSFQGQVTI SADKSVNTAY LQWSSLKASD TAMYYCARRR 100
NWGNAFDIWG QGTMVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 150
YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTQTY 200
ICNVNHKPSN TKVDKRVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 250
DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 300
TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 350
YTLPPSREEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL 400
DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK  449
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SSYLAWYQQK PGQAPRLLIY  50
GASSRATGIP DRFSGSGSGT DFTLTISRLE PEDFAVYYCQ QYGSSTWTFG 100
QGTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK 150
VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTL TLSKADYEKH KVYACEVTHQ 200
GLSSPVTKSF NRGEC                                       215
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

```
Intra-H  22-96     146-202   263-323    369-427
         22"-96"   146"-202"  263"-323"  369"-427"
Intra-L  23'-89'   135'-195'
         23'"-89'" 135'"-195'"
Inter-H-L  222-215'  222"-215'"
Inter-H-H  228-228"  231-231"
```

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

```
H CH2 N84.4:
299, 299"
```

asudemotidum
asudemotide — human DEP domain-containing protein 1A-(294-302)-peptide

asudémotide — protéine 1A humaine contenant le domaine DEP-(294-302)-peptide

asudemotida — proteína 1A humana que contiene el dominio DEP-(294-302)-péptido

$C_{58}H_{80}N_{10}O_{17}$

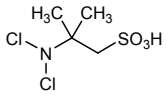
H−Glu—Tyr—Tyr—Glu—Leu—Phe—Val—Asn—Ile−OH

auriclosenum
auriclosene — 2-(dichloroamino)-2-methylpropane-1-sulfonic acid

auriclosène — acide 2-(dichloroamino)-2-méthylpropane-1-sulfonique

auricloseno — ácido 2-(dicloroamino)-2-metilpropano-1-sulfónico

$C_4H_9Cl_2NO_3S$

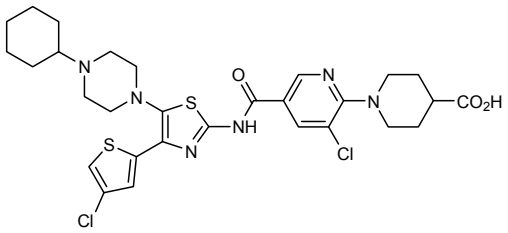


avatrombopagum
avatrombopag — 1-(3-chloro-5-{[4-(4-chlorothiophen-2-yl)-5-(4-cyclohexylpiperazin-1-yl)-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl}pyridin-2-yl)piperidine-4-carboxylic acid

avatrombopag — acide 1-(3-chloro-5-{[4-(4-chlorothiophén-2-yl)-5-(4-cyclohexylpipérazin-1-yl)-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl}pyridin-2-yl)pipéridine-4-carboxylique

avatrombopag — ácido 1-(3-cloro-5-{[5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-4-(4-clorotiofen-2-il)-1,3-tiazol-2-il]carbamoil}piridin-2-il)piperidina-4-carboxílico

$C_{29}H_{34}Cl_2N_6O_3S_2$



balugrastimum #
balugrastim — human serum albumin (585 residues) fusion protein with des-(1-alanine,37-valine,38-serine,39-glutamic acid)-human granulocyte colony-stimulating factor (pluripoietin)

balugrastim — albumine sérique humaine (585 résidus) protéine de fusion avec le dès-(1-alanine,37-valine,38-sérine,39-acide glutamique)-facteur de stimulation des colonies de granulocytes humain (pluripoïétine)

balugrastim — albumina sérica humana (585 residuos) proteína de fusión con el des-(1-alanina,37-valina,38-serina,39-ácido glutámico)-factor humano estimulante de las colonias de granulocitos (pluripoyetina)

ドプテレット®錠20mg

＜アバトロンボパグマレイン酸塩＞

（持続性及び慢性免疫性血小板減少症）

第 1 部（モジュール 1）

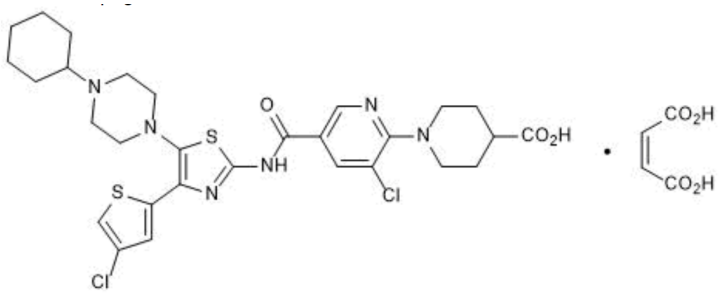
1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

Property of the SOBI group - strictly confidential

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

＜現行＞

化学名・別名	1-(3-クロロ-5-{[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]カルバモイル}ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸　一マレイン酸塩				
構造式					
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				
用法・用量	通常、成人には、アバトロンボパグとして以下の用量を 1 日 1 回、5 日間食後に経口投与する。 投与開始前の血小板数が 40,000/μL 以上 50,000/μL 未満：40 mg 投与開始前の血小板数が 40,000/μL 未満：60 mg				
劇薬等の指定	なし				
市販名及び有効成分・分量	原体：アバトロンボパグマレイン酸塩 製剤：ドプテレット®錠 20 mg（1 錠中アバトロンボパグ 20 mg 含有）				
毒性	単回			経口投与　概略の致死量（mg/kg）	
		ラット ♂		1000	
		♀		>2000	
		サル ♂		>2000	
		♀		>2000	
	反復（経口）				
	動物種	投与期間	投与量（mg/kg）	無毒性量（mg/kg）	主な所見
	マウス	13 週間	0, 80, 160, 320	80	160 mg/kg 以上の群で胃底腺粘膜上皮の変性及び再生性上皮細胞過形成が認められた（独立したピアレビュー病理学者による再評価結果に基づく。試験・検査機関による元の解釈では 80 mg/kg 以上の群で所見が認められていた）。
	ラット	13 週間	0, 5, 20, 80	20	80 mg/kg 群で粘膜上皮の変性、腔内の不定形沈着物、血清ガストリン濃度の上昇（雌のみ）が認められた。
	ラット	26 週間	0, 20, 80, 160	20	80 mg/kg 以上の群で粘膜上皮の変性、再生性上皮細胞過形成、粘膜上皮の萎縮、及び腔内の非晶性沈着物と、それに伴う血清ガストリン濃度の上昇（雌のみ）が認められた。

毒性（つづき）	イヌ	4 週間	0, 10, 30, 100, 300	30	300 mg/kg 群の雌 1 例に全身状態の悪化が認められたため、Day 6 に安楽死させた。同群の生存動物には、摂餌量及び体重の減少（個々の投与前から Day 8 までの低下量：-3%～-18%）と、それに伴うリンパ球の軽微な減少（Week 1～2）、脱水及び自発運動の減少、がみられた。100 mg/kg 以上のアバトロンボパグ投与群では、嘔吐、便の変色や硬さの変化がみられた。血液生化学的検査及び尿検査では、アバトロンボパグ 300 mg/kg 群に主として Week 1～2 の間に BUN、クレアチニン、尿中タンパク（Week 2 又は 4）の増加がみられ、100 mg/kg 群にも少数例に一時点のみではあるが同様の変化が散見された。また、300 mg/kg 群では 4 週間の投与終了時に血漿中の総タンパク量及びアルブミン値が減少した。 病理組織学的検査では 100 mg/kg 以上のアバトロンボパグ投与群の腎臓で近位尿細管の再生及び間質の炎症が認められた。
	サル	4 週間	0, 3, 10, 100, 1000	10	1000 mg/kg 群で嘔吐、軟便、下痢、摂餌量の軽微な一過性の減少、体重の軽微な減少が認められた。 100 mg/kg 以上の群で粘膜上皮の変性、再生性上皮細胞過形成、及び粘膜上皮の萎縮と、それに伴う血漿ガストリン濃度の上昇（雄）が 100 mg/kg 以上の群で認められた（独立したピアレビュー病理学者による再評価結果に基づく。試験・検査機関による元の解釈では 10 mg/kg 群以上の群で所見が認められていた）。
	サル	13 週間	0, 1, 5, 15	15	いずれの用量でも特記すべき異常は認められなかった。
	サル	52 週間	0, 5, 15, 45	5	45 mg/kg では粘膜上皮の萎縮と血清ガストリン濃度の上昇が認められた。 15 mg/kg 以上の群で胃底腺領域の変性が認められた。

副作用	副作用発現率：57/395 = 14.4%		臨床検査値異常	
	副作用の種類	件数／評価被験者数（発現率）	臨床検査値異常の種類	件数／評価被験者数（発現率）
	悪心	11/395 (2.8%)	リンパ球数低値	134/352 (38.1%)
	頭痛	10/395 (2.5%)	白血球数低値	114/385 (29.6%)
	疲労	9/395 (2.3%)	好中球数低値	103/353 (29.2%)
	浮動性めまい	6/395 (1.5%)	ビリルビン高値	59/388 (15.2%)
	便秘	4/395 (1.0%)	アルブミン低値	55/387 (14.2%)
	下痢	4/395 (1.0%)	血糖値高値	36/389 (9.3%)
	嘔吐	3/395 (0.8%)	ヘモグロビン低値	31/385 (8.1%)

会社	Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社　製剤：輸入

＜追加・変更＞（下線部）

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></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
○持続性及び慢性免疫性血小板減少症</td></tr>
<tr><td>用法・用量</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＞
通常、成人には、アバトロンボパグとして以下の用量を 1 日 1 回、5 日間食後に経口投与する。
投与開始前の血小板数が 40,000/μL 以上 50,000/μL 未満：40 mg
投与開始前の血小板数が 40,000/μL 未満：60 mg
＜持続性及び慢性免疫性血小板減少症＞
通常、成人には、アバトロンボパグとして初回投与量 20 mg を 1 日 1 回、食後に経口投与する。投与開始後、血小板数、症状に応じて用法・用量を適宜調節する。また、最高投与量は 40 mg を 1 日 1 回とする。</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></td></tr>
<tr><td>毒性</td><td></td></tr>
<tr><td>副作用</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＞
副作用発現率：57 例/395 例 ＝14.4%
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>件数／評価被験者数（発現率）</th></tr>
<tr><td>悪心</td><td>11/395 (2.8%)</td></tr>
<tr><td>頭痛</td><td>10/395 (2.5%)</td></tr>
<tr><td>疲労</td><td>9/395 (2.3%)</td></tr>
<tr><td>浮動性めまい</td><td>6/395 (1.5%)</td></tr>
<tr><td>便秘</td><td>4/395 (1.0%)</td></tr>
<tr><td>下痢</td><td>4/395 (1.0%)</td></tr>
<tr><td>嘔吐</td><td>3/395 (0.8%)</td></tr>
</table>
臨床検査値異常
<table>
<tr><th>臨床検査値異常の種類</th><th>件数／評価被験者数（発現率）</th></tr>
<tr><td>リンパ球数低値</td><td>134/352 (38.1%)</td></tr>
<tr><td>白血球数低値</td><td>114/385 (29.6%)</td></tr>
<tr><td>好中球数低値</td><td>103/353 (29.2%)</td></tr>
<tr><td>ビリルビン高値</td><td>59/388 (15.2%)</td></tr>
<tr><td>アルブミン低値</td><td>55/387 (14.2%)</td></tr>
<tr><td>血糖値高値</td><td>36/389 (9.3%)</td></tr>
<tr><td>ヘモグロビン低値</td><td>31/385 (8.1%)</td></tr>
</table>
＜持続性及び慢性免疫性血小板減少症＞
副作用発現率（臨床検査値異常を含む）：4 例/19 例 ＝21.1%
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数／評価被験者数（発現率）</th></tr>
<tr><td>白血球増加症</td><td>1/19 (5.3%)</td></tr>
<tr><td>動悸</td><td>1/19 (5.3%)</td></tr>
<tr><td>血圧上昇</td><td>1/19 (5.3%)</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

	軟部組織壊死 脳卒中 頭痛 蕁麻疹	1/19 (5.3%) 1/19 (5.3%) 1/19 (5.3%) 1/19 (5.3%)	
会社			

第3 部（モジュール3）：品質に関する文書

該当なし

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書

該当なし

第5 部（モジュール5）：臨床試験報告書

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表論文	評価資料/参考資料	申請電子データの有無
5.2 全臨床試験一覧表						
5.2	－	臨床試験一覧表	－	社内資料	－	無
5.3 臨床試験報告書						
5.3.1 生物薬剤学試験報告書						
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書：該当なし						
5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書：該当なし						
5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書：該当なし						
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書						
5.3.1.4.1	1781	A Phase 2 Double-Blind, Randomized, Dose-Ranging, Placebo-Controlled, Parallel Group Study of AKR-501 Tablets Taken Orally Once Daily for 28 Days in Patients with Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP) 501-CL-003	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.2	1981	A Phase 2, Parallel Group, Rollover Study of AKR-501 in Patients with Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP) Who Completed 28 Days of Study Treatment in Protocol 501-CL-003 501-CL-004	海外	社内資料	参考資料	無

第5 部（モジュール5）：臨床試験報告書

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表論文	評価資料/参考資料	申請電子データの有無
5.3.1.4.3	12032	Bioanalytical Sample Analysis Report in Support of the Study Entitled, “A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Active-controlled, Parallel-group Trial with an Open-label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral E5501 versus Eltrombopag, in Adults with Chronic Immune Thrombocytopenia (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura)”	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.4	11105	Bioanalytical Sample Analysis Report in Support of the Study Entitled, “A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Trial with an Open-label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral E5501 Plus Standard of Care for the Treatment of Thrombocytopenia in Adults with Chronic Immune Thrombocytopenia (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura)”	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.5	23036	Bioanalytical Sample Analysis Report in Support of the Study Entitled, “An Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Avatrombopag for the Treatment of Thrombocytopenia in Japanese Adults with Chronic Immune Thrombocytopenia”	国内	社内資料	参考資料	無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書						
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書：該当なし						
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書：該当なし						
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書：該当なし						

第5 部（モジュール5）：臨床試験報告書

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表論文	評価資料/参考資料	申請電子データの有無
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書						
5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書：該当なし						
5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書：該当なし						
5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書：該当なし						
5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書：該当なし						
5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書						
5.3.3.5.1	AVA-PKPD-ITP-001	Population Pharmacokinetic and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analyses of Avatrombopag in Patients with Immune Thrombocytopenia	海外	社内資料	参考資料	有
5.3.3.5.2	AVA-ITP-307	Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling for Avatrombopag in Japanese Adults with Chronic Immune Thrombocytopenia from Phase 3 Study AVA-ITP-307	国内	社内資料	参考資料	有
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書						
5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書：該当なし						
5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書：該当なし						
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書						

第5 部（モジュール5）：臨床試験報告書

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表論文	評価資料/参考資料	申請電子データの有無
5.3.5.1.1	501-CL-003	A Phase 2, Double-Blind, Randomized, Dose-Ranging, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of AKR-501 Tablets Taken Orally Once Daily for 28 Days in Patients With Chronic Idiopathic Thrombocytopenia Purpura (ITP)	海外	社内資料	参考資料	有
5.3.5.1.2	501-CL-004	A Phase 2, Parallel-Group, Rollover Study of AKR-501 in Patients With Chronic Idiopathic Thrombocytopenia Purpura (ITP) Who Completed 28 Days' of Study Treatment in Protocol AKR-501-CL-003	海外	社内資料	参考資料	有
5.3.5.1.3	E5501-G000-302	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Trial with an Open-label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral E5501 Plus Standard of Care for the Treatment of Thrombocytopenia in Adults with Chronic Immune Thrombocytopenia (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura)	海外	社内資料	参考資料	有
5.3.5.1.4	E5501-G000-305	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel-Group Trial with an Open-Label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral E5501 versus Eltrombopag, in Adults with Chronic Immune Thrombocytopenia (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura)	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.2 非対照試験報告書						
5.3.5.2.1		An Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Avatrombopag for the Treatment of Thrombocytopenia in Japanese Adults with Chronic Immune Thrombocytopenia				

第5 部（モジュール5）：臨床試験報告書

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表論文	評価資料/参考資料	申請電子データの有無
5.3.5.2.2	AVA-ITP-307	Clinical Study Report:Addendum For One Year Data Submission An Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Avatrombopag for the Treatment of Thrombocytopenia in Japanese Adults with Chronic Immune Thrombocytopenia	国内	社内資料	評価資料	有
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書						
5.3.5.3.1	Integrated Summary of Safety	Integrated Summary of Safety	海外	社内資料	参考資料	無
		Integrated Summary of Safety for ITP	海外	社内資料	参考資料	無
		Post-hoc additional analysis	海外	社内資料	参考資料	有
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書：該当なし						
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書						
5.3.6.1	—	Periodic safety update report for Japan Avatrombopag PSUR [redacted], 20[redacted] - [redacted], 20[redacted]	—	社内資料	参考資料	—
5.3.6.2	—	Periodic safety update report for Avatrombopag PSUR [redacted], 20[redacted] - [redacted], 20[redacted]	—	社内資料	参考資料	—
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録						
5.3.7.2	501-CL-003 501-CL-004 E5501-G000-302 E5501-G000-305 AVA-ITP-307	副作用一覧表	—	社内資料	—	—

第5 部（モジュール5）：臨床試験報告書

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表論文	評価資料/参考資料	申請電子データの有無
5.3.7.3	501-CL-003 501-CL-004 E5501-G000-302 E5501-G000-305 AVA-ITP-307	重篤な有害事象一覧表	－	社内資料	－	－
5.3.7.4	501-CL-003 501-CL-004 E5501-G000-302 E5501-G000-305 AVA-ITP-307	臨床検査値一覧表	－	社内資料	－	－

第5 部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.4 参考文献

資料番号	表題/著者/掲載誌
5.4-1	Al-Samkari H, Kuter, DJ. An alternative intermittent eltrombopag dosing protocol for treatment of chronic immune thrombocytopenia. Br J Clin Pharmacol. 2018; 84(11): 2673-2677.
5.4-2	Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Psaila B, Kovaleva L, Meddeb B, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med. 2007; 357: 2237-2247.
5.4-3	Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. N Engl J Med. 2002; 346(13): 995-1008.
5.4-4	Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. Blood. 1999; 94: 909-913.
5.4-5	Gernsheimer T. Epidemiology and pathophysiology of immune thrombocytopenic purpura. Eur J Haematol. 2008; 80(s69): 3-8.
5.4-6	Imbach P, Crowther M. Thrombopoietin-Receptor Agonists for Primary Immune Thrombocytopenia. N Engl J Med. 2011; 365: 734-741.
5.4-7	Jenkins JM, Williams D, Deng Y, Uhl J, Kitchen V, Collins D, et al. Phase 1 clinical study of eltrombopag, an oral, nonpeptide thrombopoietin receptor agonist. Blood. 2007; 109: 4739-4741.
5.4-8	Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. Lancet. 2008; 371: 395-403.
5.4-9	Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, Macik BG, Pabinger I, Selleslag D, et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. N Engl J Med. 2010; 363: 1889-1899.

第5 部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.4 参考文献

資料番号	表題/著者/掲載誌
5.4-10	Lambert MP, Gernshiemer TP. Clinical Updates in Adult Immune Thrombocytopenia (ITP). Blood. 2017; 129(21): 2829-2835.
5.4-11	Louwes H, Lathori OAZ, Vellenga E, de Wolf JTM. Platelet Kinetic Studies in Patients with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. The American Journal of Medicine. 1999; 106:430-434.
5.4-12	Michel M. Immune thrombocytopenia purpura: epidemiology and implications for patients. Eur J Haematol. 2009: 82 (Supp 71): 3-7.
5.4-13	Michel M, Rauzy OB, Thoraval FR, Languille L, Khellaf M, Bierling P, et al. Characteristics and outcome of immune thrombocytopenia in elderly: results from a single center case-controlled study. Am J Hematol. 2011; 86: 980-984.
5.4-14	Moustafa I, Badawy MEA, Fetouh SM. Eltrombopag-Induced Myelofibrosis in Patients withAdult Immune Thrombocytopenia: Scoping Review. EMJ Hematol. 2019; 7(1): 69-79.
5.4-15	Perera M, Garrido T. Advances in the pathophysiology of primary immune thrombocytopenia. Hematology. 2017; 22(1): 41-53.
5.4-16	Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019; 3(22): 3780-3817.
5.4-17	Stasi R. Pathophysiology and therapeutic options in primary immune thrombocytopenia. Blood Transfus. 2011; 9(3): 262-273.
5.4-18	Wong RSM, Saleh MN, Khelif A, Salama A, Portella MSO, Burgess P, et al. Safety and efficacy of longterm treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. Blood. 2017; 130(23): 2527-2536.

第5 部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.4 参考文献

資料番号	表題/著者/掲載誌
5.4-19	Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). J. Clin. Med. 2017; 6(2): 16.
5.4-20	成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド2019 改訂版 厚生労働省難治性疾患政策研究事業 血液凝固異常症等に関する研究班 「ITP 治療の参照ガイド」作成委員会