

再審査報告書

令和 4 年 5 月 11 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	レボレード錠 12.5 mg レボレード錠 25 mg
有 効 成 分 名	エルトロンボパグ オラミン
申 請 者 名	ノバルティス ファーマ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	1. <u>慢性特発性血小板減少性紫斑病</u> 2. 再生不良性貧血
承 認 の 用 法 ・ 用 量	1. <u>慢性特発性血小板減少性紫斑病の場合</u> <u>通常、成人には、エルトロンボパグとして初回投与量 12.5 mg を 1 日 1 回、食事の前後 2 時間を避けて空腹時に経口投与する。なお、血小板数、症状に応じて適宜増減する。また、1 日最大投与量は 50 mg とする。</u> 2. 再生不良性貧血の場合 ＜抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の場合＞ 抗胸腺細胞免疫グロブリンとの併用において、通常、成人には、エルトロンボパグとして 75 mg を 1 日 1 回、食事の前後 2 時間を避けて空腹時に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。 ＜既存治療で効果不十分な場合＞ 通常、成人には、エルトロンボパグとして初回投与量 25 mg を 1 日 1 回、食事の前後 2 時間を避けて空腹時に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。また、1 日最大投与量は 100 mg とする。
承 認 年 月 日	1. <u>平成 22 年 10 月 27 日*</u> 2. 平成 29 年 8 月 25 日** (効能・効果及び用法・用量の追加)
再 審 査 期 間	1. <u>10 年</u> 2. 10 年
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。**
備 考	* 「慢性特発性血小板減少性紫斑病」の承認時に付与された承認条件「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。」については、当該承認条件に係る報告書が厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課に提出され、審査の結果、満たしたものと判断されている（平成 29 年 2 月 20 日付け事務連絡）。 **当該承認事項一部変更承認時に医薬品リスク管理計画に係る承認条件が付された。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果及び用法・用量について、カテゴリ－1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

レボレード錠 12.5 mg 及び同錠 25 mg (以下、「本剤」) の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査及び表 2 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査 (慢性特発性血小板減少性紫斑病)	
目的	本剤が投与されたすべての慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象に、本剤を使用実態下で投与したときの長期的な安全性及び有効性に関する情報を収集し、それらに影響を与えと考えられる要因を把握する。
重点調査項目	血栓塞栓症 ^{※1}
調査方法	中央登録方式による全例調査
対象患者	本剤が投与された全症例 ^{※2}
実施期間	平成 22 年 12 月～令和 2 年 10 月
目標症例数	1,000 例
観察期間	本剤投与開始から 1 年間 なお、調査責任/分担医師の協力が得られ継続して調査可能な症例は 1 年間延長する。また、投与中止後の 1 カ月間 (4 週間) は、血小板数等の経過観察を行う。
実施施設数	686 施設 ^{※2}
収集症例数	2,163 例 ^{※2}
安全性解析対象症例数	2,019 例
有効性解析対象症例数	2,018 例
備考	^{※1} MedDRA 標準検索式 (SMQ) 「塞栓および血栓」に該当する基本語 (PT) ^{※2} 平成 26 年 4 月 15 日時点で観察を終了した調査票 1 分冊目が回収されていた症例を調査票回収対象とし、平成 26 年 5 月 20 日以降は登録のみの調査に切り替えた。症例登録は、令和 2 年 10 月 16 日まで継続した。

表 2 製造販売後臨床試験の概要

製造販売後臨床試験	
目的	先行して実施した国内第Ⅱ/Ⅲ相試験に組み入れられた慢性型特発性血小板減少性紫斑病患者を対象として、本剤を長期間投与した際の安全性及び有効性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非対照、非盲検、継続投与試験
対象患者	慢性型特発性血小板減少性紫斑病 (以下、「ITP」) 患者
実施期間	平成 22 年 10 月 (製造販売後臨床試験に移行した日)～平成 23 年 2 月 ^{※1} (最終被験者の規定の最終観察が完了した日)
用法・用量	長期継続投与試験での本剤の用法・用量は、先行する国内第Ⅱ/Ⅲ相試験での最終投与量とし、被験者ごとに設定した。試験薬の投与開始以降、規定の間隔で血小板数を測定し、測定値に応じて投与量を調整した。
観察期間	本剤投与期間は治験薬の製造販売承認後上市まで。上市まで試験薬の投与を継続している被験者については後観察を設定しなかった。
予定症例数	22 例 (長期継続投与試験として)
評価項目	<安全性> 有害事象 (臨床検査異常値を含む)、バイタルサイン (血圧、脈拍及び体重)、12 誘導心電図等
投与症例数	14 例
安全性解析対象症例数	14 例
備考	^{※1} 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験を終了した症例を組み入れた長期継続投与試験を、承認日以降は製造販売後臨床試験として継続した。製造販売後臨床試験に移行した症例は 14 例であった。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 使用成績調査

4.1.1. 副作用発現状況

安全性解析対象 2,019 例のうち 497 例に 749 件の副作用が認められ、主な副作用（基本語別で 10 件以上）は表 3 のとおりであった。副作用発現割合は 24.6%（497/2,019 例）であり、承認時までの臨床試験（国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相試験の合算）における副作用発現割合（52.2%（12/23 例））より高くなく、発現した副作用の種類に大きな違いはなかった。

表 3 使用成績調査における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合 (%))	
血液およびリンパ系障害	41	(2.0)
貧血	20	(1.0)
血小板増加症	10	(0.5)
神経系障害	76	(3.8)
頭痛	40	(2.0)
脳梗塞	21	(1.0)
血管障害	52	(2.6)
深部静脈血栓症	29	(1.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	35	(1.7)
肺塞栓症	20	(1.0)
胃腸障害	42	(2.1)
下痢	12	(0.6)
悪心	15	(0.7)
肝胆道系障害	126	(6.2)
肝機能異常	87	(4.3)
肝障害	35	(1.7)
皮膚および皮下組織障害	45	(2.2)
発疹	20	(1.0)
そう痒症	10	(0.5)
筋骨格系および結合組織障害	29	(1.4)
筋肉痛	12	(0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	47	(2.3)
倦怠感	25	(1.2)
臨床検査	113	(5.6)
白血球数増加	10	(0.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	20	(1.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	17	(0.8)
血小板数増加	30	(1.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15	(0.7)

MedDRA/J version 23.0

4.1.2 重点調査項目

安全性解析対象 2,019 例のうち、102 例に重点調査項目である血栓塞栓症関連の有害事象が認められ、主な事象は深部静脈血栓症 31 例、脳梗塞 23 例、肺塞栓症 20 例等であった。このうち、血栓塞栓症関連の副作用の発現割合は 4.4% (88/2,019 例) であり、患者背景や観察期間等が異なること、承認時までの国内臨床試験の症例数が少ないこと等から本調査と一概に比較することはできないが、承認時までの臨床試験（国内第Ⅱ/Ⅲ相試験、海外臨床試験 5 試験合算）での血栓塞栓症関連の副作用の発現割合（4.3% (1/23 例)、3.3% (14/422 例)）と大きな違いはなかった。

血栓塞栓症の副作用発現に影響を及ぼす要因について検討したが、新たな注意喚起が必要となるような要因は検出されなかった。

4.2. 製造販売後臨床試験

製造販売後臨床試験に移行した安全性解析対象 14 例のうち、3 例に 4 件の副作用が認められ、発現割合は 21.4% (3/14 例) であった。なお、発現した副作用は白内障、頭痛、胸痛及び不眠症が各 1 件であった。

4.3. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 397 例 500 件、予測できない重篤な副作用は 451 例 638 件、予測できない非重篤な副作用は 640 例 890 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 15 件以上収集された副作用は表 4 のとおりであった。血小板数減少、貧血、白血球数減少、ヘモグロビン減少、好中球数減少については、原疾患（ITP、再生不良性貧血）による影響が大きいと考えられ、本剤との明確な関連性を認める症例の集積は少なかった。その他については、情報不足のために本剤との因果関係を判断することが困難な症例も多く、いずれの副作用に関しても、本剤との関連を強く示唆する症例は集積していないことから、現時点で新たな安全確保措置は不要と判断した。

表 4 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	995	1,528	451	638	640	890
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	56	61	53	57	4	4
骨髄異形成症候群	17	17	17	17	0	0
血液およびリンパ系障害	91	104	56	60	38	44
貧血	34	35	12	12	22	23
代謝および栄養障害	48	53	6	6	43	47
食欲減退	28	28	1	1	27	27
神経系障害	76	90	31	36	47	54
浮動性めまい	13	15	0	0	13	15
皮膚および皮下組織障害	77	81	6	6	71	75
そう痒症	22	22	0	0	22	22
筋骨格系および結合組織障害	61	69	11	11	51	58
関節痛	19	19	3	3	16	16

四肢痛	20	20	1	1	19	19
腎および尿路障害	59	60	44	45	15	15
腎機能障害	23	24	23	24	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	145	155	42	44	104	111
死亡	26	26	26	26	0	0
浮腫	15	15	1	1	14	14
末梢性浮腫	27	27	1	1	26	26
発熱	19	19	4	4	15	15
臨床検査	299	367	116	145	194	222
血中乳酸脱水素酵素増加	23	23	1	1	22	22
ヘモグロビン減少	25	25	18	18	7	7
好中球数減少	19	19	12	12	7	7
血小板数減少	106	113	59	64	49	49
白血球数減少	30	30	25	25	5	5
白血球数増加	24	24	4	4	20	20

MedDRA/J version 23.0

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 使用成績調査

有効性解析対象症例における血小板数の推移は表5のとおりであり、血小板数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$) の中央値は、投与開始時（ベースライン）の1.70から投与4週後で5.40に増加し、以降6～52週間では6.00～7.00、54～104週間では8.90～9.75で推移した。承認時までの臨床試験（国内第Ⅱ／Ⅲ相試験）の血小板数の中央値は、投与15日目に3.0程度となり、投与36日目から投与後26週目まで5.0を超えて推移した。本調査とは患者背景等が異なることから一概に比較することはできないが、本調査でも本剤投与後速やかな血小板増加効果がみられ、投与104週まで本剤投与を継続した症例では5.00を超える血小板数の中央値が維持されたことから、本剤の長期的な有効性に特段の問題はないと考える。

表5 血小板数の推移

	投与開始時	2週後	4週後	6週後	12週後	24週後	48週後	72週後	96週後	104週後
症例数	1,997	1,707	1,579	1,428	1,171	894	594	253	226	192
中央値	1.70	3.80	5.40	6.00	7.00	7.00	7.60	8.60	7.75	9.75
下限値	0.90	1.70	2.30	2.80	3.20	3.60	3.90	4.20	4.20	5.20
上限値	3.30	8.00	10.40	12.00	13.40	12.80	13.30	15.70	14.50	15.65

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は11件、研究報告は1件であった（表6）。いずれも情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 6 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 米国で慢性 C 型肝炎における血小板減少症の適応が追加承認されたことに伴い、肝毒性に関する注意喚起を追記する等の米国添付文書の改訂（平成 24 年 12 月） ② 血小板減少を有する骨髄異形成症候群（MDS）又は急性骨髄性白血病（AML）患者を対象とした本剤の臨床試験において疾患進行の症例数に不均衡がみられたため、エントリーの一時中断に関する Dear Investigator Letter (DIL) を発行（平成 25 年 7 月） ③ 本剤の Core RMP の新規発行及び改訂（3 件） ④ 本剤の企業中核データシートの改訂（2 件） ⑤ カナダ規制当局から本剤の重度の肝毒性リスクに関する Dear Healthcare Professional Letter (DHCPL) が発出（平成 28 年 9 月） ⑥ 欧州製品概要が改訂され、致命的転帰の恐れのある重度な肝毒性について追記（平成 28 年 12 月） ⑦ 米国添付文書が改訂され、MDS から AML への進行及び死亡のリスクの増加について追記（平成 29 年 10 月） ⑧ 他社が米国で製造販売しているエルトロンボパグの経口懸濁液について、ピーナッツ粉混入の恐れがあるとして自主回収を行うことを発表（令和元年 5 月）
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① Eltrombopag study TRC112121 (MDS 患者を対象とした本剤又はプラセボとアザシチジンを用いた併用投与する二重盲検プラセボ対照比較第Ⅲ相試験)で Hy's law (重度肝損傷) が疑われる 2 症例が特定されたことを受けて、治験責任医師へ通知が発出（平成 27 年 12 月）

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上