

トロンボポエチン受容体作動薬

ドプテレット[®]錠20mg

「市販直後調査」結果のご報告 (調査期間：2023年6月1日～11月30日)

謹啓

時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

平素は弊社ならびに弊社製品に格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。

さて、2023年6月1日の販売開始以来、6ヵ月間にわたりご協力を賜りましたドプテレット[®]錠20mgの「市販直後調査」は、2023年11月30日をもちまして調査期間を終了致しました。

この度、「結果報告」を作成致しましたので、ご報告申し上げます。本情報が日常のご診療の一助となれば幸甚に存じます。

本調査期間中、先生方におかれましては、本調査に対し、多大なるご理解とご協力を賜り、誠にありがとうございました。

今後もドプテレット[®]錠をはじめとする弊社製品の安全情報の収集及び提供に努め、適正使用の推進に取り組んで参ります。引き続き、ご指導、ご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。

謹白

2024年2月

製造販売元 Swedish Orphan Biovitrum Japan株式会社

発売元 旭化成ファーマ株式会社

1. 「市販直後調査」結果の概要

製品名	ドプテレット®錠20mg
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
市販直後調査実施期間	2023年6月1日(発売日)~2023年11月30日
調査対象医療機関数	79施設
推定患者数	212名
副作用報告数	市販直後調査実施期間中に収集された副作用はなかった。

2. 適正使用のお願い

本剤の医薬品リスク管理計画(RMP)の追加のリスク最小化策として、医療従事者向けに「適正使用ガイド」を作成し、配布しております。

市販直後調査期間中に、重篤な副作用は収集されませんでした。本剤の投与開始にあたっては、最新の電子添文、インタビューフォーム等とともに、「適正使用ガイド」をご活用いただき、本剤の適正使用にご留意いただきますようお願い申し上げます。

ドプテレット®
適正使用ガイド
(医療従事者向けRMP資料)



以下、適正使用ガイドからの抜粋になります。詳細は適正使用ガイド全文をご参照願います。

2.1 投与前に確認すること

■ 禁忌

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

- ドプテレット錠の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に投与した場合、重篤な過敏症を発現するおそれがあります。このような患者には、ドプテレット錠を投与しないでください。

2.2 投与時に確認すること

■ 効能又は効果

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

- ドプテレットは、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で、出血やその他の安全上のリスクを低減し、臨床管理を改善するための、血小板輸血に代わる治療選択肢として開発されました。投与前に患者の「慢性肝疾患」、「血小板数」及び「待機的な観血的手技」について、ご確認ください。

5. 効能又は効果に関連する注意

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。

- ドプテレットの投与時は、以下の点をご確認ください。
血小板数、出血症状の程度及び合併症の有無により出血リスクが高いと判断される場合にご使用ください。なお、投与開始前の血小板数が50,000/ μ L以上の場合にはドプテレットの投与は推奨されません。
観血的手技の種類によって、出血リスクも異なります。観血的手技の種類も含め、ドプテレットの必要性をご判断ください。

5. 効能又は効果に関連する注意

5.2 開腹、開胸、開心、開頭又は臓器切除を伴う観血的手技の場合は、本剤の投与を避けること。有効性及び安全性は確立していない。

- 国際共同第Ⅲ相試験（日本人を含む）及び海外第Ⅲ相試験における許容された待機的な観血的手技とその出血リスクは下記のとおりです。出血リスク分類は、試験データの継続的なモニタリングと、有識者の見解及び最新文献に基づいて、一部更新及び追加されています。開腹、開胸、開心、開頭又は臓器切除を伴う観血的手技は含まれていません。

● 国際共同第Ⅲ相試験（日本人を含む）及び海外第Ⅲ相試験における許容された待機的な観血的手技とその出血リスク^{1,2)}

出血リスク	観血的手技
低リスク (検出しやすく 止血が容易)	腹水穿刺、胸腔穿刺、上部消化管内視鏡検査（生検ありの場合も含む）、上部消化管内視鏡下静脈瘤結紮術・硬化療法（生検ありの場合も含む）、大腸内視鏡検査（大腸ポリペクトミー、生検ありの場合も含む）
中リスク	肝生検、気管支鏡（生検ありの場合も含む）、肝細胞癌に対するエタノール注入療法・化学塞栓療法（TACE）
高リスク (検出し難く 止血が困難)	胆管系処置、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、腎瘻カテーテル留置、肝細胞癌に対するラジオ波焼灼術、腎生検、血管カテーテル手技（肺高血圧患者への右心カテーテル検査を含む）

■ 用法及び用量

6. 用法及び用量

通常、成人には、アバロンボバ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/ μ L以上50,000/ μ L未満：40mg

投与開始前の血小板数が40,000/ μ L未満：60mg

- ・ドプレット投与前に血小板数を測定し、服用する用量を決定してください。

7. 用法及び用量に関連する注意

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/ μ L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。

- ・臨床試験結果からドプレットの投与は待機的な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が設定されました。

■ 血小板数

(ドプレット投与開始後は、血小板数のモニタリングを行ってください)

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

● 血小板数の測定タイミング^{1,2)}

ドプレット投与患者においては、少なくとも待機的な観血的手技の施行前に血小板数を測定し、血小板数が目標値まで増加していることを確認してください。

- ・国際共同第Ⅲ相試験（日本人を含む）及び海外第Ⅲ相試験において、血小板数は、Day 4、Day 10～13（待機的な観血的手技日）、待機的な観血的手技の7日後及びDay 35に測定されました。

● 待機的な観血的手技の施行に際し十分な血小板数の増加が得られない場合の処置

ドプレット投与患者においては、血小板数の増加が認められない場合は、必要に応じて待機的な観血的手技の延期又は血小板輸血など適切な処置を行ってください。

- ・国際共同第Ⅲ相試験（日本人を含む）及び海外第Ⅲ相試験では、血小板数にベースラインから臨床的に意義のある増加がみられないと治験担当医師が判断する場合は、予定された待機的な観血的手技に対して血小板輸血を行う必要がある患者と設定し、適用されるガイドラインや治験実施施設の診療方法に従って実施されました。

● 血小板数が200,000/ μ Lを超えた場合の処置

・血小板数の過剰増加による血栓形成等のリスクを回避するため、血小板数が200,000/ μ Lを超えた患者に対しては、ドプレットの投与中止ならびに待機的な観血的手技の延期を検討するとともに、ドプラー超音波検査による血栓症のスクリーニング検査が推奨されます。

・国際共同第Ⅲ相試験（日本人を含む）及び海外第Ⅲ相試験において、待機的な観血的手技の施行前の血小板数が200,000/ μ Lを超える被験者は、治験担当医師の判断で血小板数が200,000/ μ Lを下回るまで待機的な観血的手技を延期できることとしていました。

・血小板数が200,000/ μ Lを超えた被験者には待機的な観血的手技の7日後にドプラー超音波検査を行う必要がありました。

■ 血栓症の発現にご注意ください

8. 重要な基本的注意

- 8.2 血小板数が正常範囲以下であっても血栓症が報告されているため、観察を十分に行い、血小板数にかかわらず血栓症の発現に注意すること。[11.1.1参照]
- 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]

- ・ 血栓症及び血栓塞栓症は、慢性肝疾患患者にTPO受容体作動薬を投与した際の副作用として知られており、ドプテレットも同様の重篤な副作用を引き起こす可能性があります。
- ・ また、ドプテレットの投与終了又は中止後にも、血栓症や出血の徴候に注意し、患者の観察を十分に行い、必要に応じて適切な処置を行ってください。
- ・ 以下のような血栓症の徴候や症状がみられた場合には、主治医に連絡するよう患者にお伝えください。

下肢の腫脹、痛み、圧痛

動悸

息切れ

腹痛/腹部の圧痛

胸の痛み

■ ドプテレット投与終了又は中止後の出血及び出血傾向にご注意ください

8. 重要な基本的注意

- 8.4 本剤の投与終了又は中止後に血小板数が本剤投与開始前の値に復帰するため、易出血性となる可能性を考慮して観察を十分に行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。[17.1.1、17.1.2参照]

- ・ 「あおざがでる」、「鼻血」、「歯ぐきの出血」などの症状の発現にご注意ください。

参考：厚生労働省の重篤副作用疾患別対応マニュアル（出血傾向）

■ 以下の患者集団については、ドプテレットの投与可否を慎重に判断してください

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 血栓症、血栓塞栓症を有する患者又はそれらの既往歴を有する患者

血栓症又は血栓塞栓症の発現リスクが高くなるおそれがある。臨床試験では除外されている。

9.1.2 先天性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）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。臨床試験では除外されている。

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。門脈血流速度が10cm/秒未満の患者は臨床試験では除外されている。

- ・ 血栓症及び血栓塞栓症は、慢性肝疾患患者にTPO受容体作動薬を投与した際の副作用として知られています。先天性血栓症など血栓塞栓症の発現因子を有する患者は、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ります。また、国際共同第Ⅲ相試験（日本人を含む）及び海外第Ⅲ相試験において、①動脈又は静脈の血栓症（部分又は完全血栓症を含む）の既往を有する、②スクリーニング時に門脈本幹、門脈枝、一部の脾臓腸間膜系に血栓症（部分又は完全）の現病を有するエビデンスが認められている、③スクリーニング時の門脈血流速度が10cm/s未満の患者は除外されたため、臨床試験はありません。

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。

- ・ 臨床試験での投与患者数は限られていますので、Child-Pugh分類C等の重度の肝機能障害のある患者への投与は、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ってください。
なお、臨床試験では、治療困難な肝性脳症患者又はBCLC病期分類C又はDの肝細胞癌患者は除外基準となっていたため、使用経験はありません。

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³⁾）。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1.4及び1倍³⁾）。

- ・ 生殖発生毒性試験では、催奇形性は認められなかったものの高用量で妊娠期間の延長及び分娩異常、胎児の子宮内発育抑制、出生後の生存率低下及び次世代の発育遅延が認められました。また、アバトロンボパグはラットで胎盤を通過し、胎児に移行することが確認されました。以上の理由から、本注意事項が設定されました。

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⁴⁾。

- ・ アバトロンボパグはラットで乳汁移行性が認められており、ヒトでもその可能性が考えられることから設定されました。

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。

- ・ 小児での使用経験がないことから設定されました。

1) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（E5501-G000-311試験）【承認時評価資料】

2) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（E5501-G000-310試験）【承認時評価資料】

3) 社内資料：胚・胎児発生に関する試験

4) 社内資料：乳汁中排泄

発売元 (文献請求先及び問い合わせ先)
旭化成ファーマ株式会社
〒100-0006 東京都千代田区有楽町一丁目1番2号

製造販売元
Swedish Orphan Biovitrum Japan株式会社
〒104-0061 東京都中央区銀座六丁目10番1号GINZA-SIX