

**ドプテレット錠 20mgに係る  
医薬品リスク管理計画書**

**Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社**

ドブテレット錠20 mgに係る  
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ドブテレット錠 20mg	有効成分	アバロンボパグマレイン酸塩
製造販売業者	Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社	薬効分類	873399
提出年月		2024年5月15日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<a href="#">血栓症／血栓塞栓症</a>	<a href="#">骨髄線維症</a>	<a href="#">再投与時の安全性</a>
	<a href="#">重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）患者における安全性</a>	
	<a href="#">血液悪性腫瘍の進行</a>	
1.2. 有効性に関する検討事項		
<a href="#">なし</a>		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>
<a href="#">追加の医薬品安全性監視活動</a>
<a href="#">製造販売後データベース調査</a>
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
<a href="#">なし</a>

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>
<a href="#">追加のリスク最小化活動</a>
<a href="#">医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布</a>

各項目の内容はRMPの本文でご確認ください。

## 医薬品リスク管理計画書

会社名： Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

品目の概要			
承認年月日	2023年3月27日	薬効分類	873399
再審査期間	8年	承認番号	30500AMX00110000
国際誕生日	2018年5月21日		
販売名	ドブテレット錠 20mg		
有効成分	アバロンボパグマレイン酸塩		
含量及び剤形	1錠中に、アバロンボパグマレイン酸塩 23.6 mg（アバロンボパグとして 20 mg）を含有する錠剤		
用法及び用量	通常、成人には、アバ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/ $\mu$ L 以上 50,000/ $\mu$ L 未満：40 mg 投与開始前の血小板数が 40,000/ $\mu$ L 未満：60 mg		
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		
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			

### 変更の履歴

前回提出日：  
2024年2月2日

変更内容の概要：  
医療従事者向け資材の「3.投与時の注意点-本剤の投与可否を慎重に判断する集団」欄の変更

変更理由：  
電子添文改訂に伴う変更

# 1. 医薬品リスク管理計画の概要

## 1.1. 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
血栓症／血栓塞栓症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>トロンボポエチン（TPO）受容体作動薬は、内因性血小板の産生を刺激するため、血栓症／血栓塞栓症の発生リスクを高める可能性があり、慢性肝疾患患者ではこれらのイベントの発生リスクが高くなることが知られている。</p> <p>血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験の2試験〔202試験（日本人の登録なし）、204試験（日本人を対象とした臨床試験）〕及び第Ⅲ相国際共同臨床試験の2試験〔310試験（日本人の登録なし）、311試験（日本人を含む）〕で、アバトロンボパグとの因果関係が否定できない副作用として、門脈血栓症が0.5%（2/395名）認められた。以上より、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・通常の医薬品安全性監視活動</li><li>・追加の医薬品安全性監視活動</li></ul> <p>追加の医薬品安全性監視活動として、製造販売後データベース調査を実施する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後に、本剤投与後の血栓症／血栓塞栓症の発現状況を把握するため、比較対照を設定した調査を行う。また、本剤及び対照薬の使用、患者背景、並びに当該事象の発現に関する情報を取得可能と想定されるデータベースが存在することから、製造販売後データベース調査とする。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8.重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。</li><li>・追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布を行う。</li></ul> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し、本剤投与により血栓症/血栓塞栓症の発症リスクがあること及び発症が疑われる場合には、確実に適切な治療を行うように情報提供をするため。</p>

## 重要な潜在的リスク

### 骨髄線維症

重要な潜在的リスクとした理由：

血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験の2試験 [202試験（日本人の登録なし）、204試験（日本人を対象とした臨床試験）] 及び第Ⅲ相国際共同臨床試験の2試験 [310試験（日本人の登録なし）、311試験（日本人を含む）] では、骨髄線維化は報告されていない。しかしながら、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、128例中1例で骨髄線維化が報告されている。この被験者は、エルトロンボパグで56日間投与後、続いてアバトロンボパグで161日間投与され、アバトロンボパグによる投与中止31日後、骨髄生検で病巣領域（3+）を伴う骨髄レチクリン線維症（2+）を示した。なお、この被験者は投与前から骨髄レチクリン線維症（1+）であった。

TPO受容体作動薬（TPO-RA）は、骨髄内の細網線維／線維症の発症や進行のリスクを高める可能性があることが知られている。病態生理は解明されていないが、骨髄レチクリンの増加はTPO受容体刺激の結果であると考えられ、骨髄中の巨核球の数が増加しその後サイトカインを放出する可能性があることから注意を要する。

TPOの過剰発現は、動物やヒトの骨髄を変化させることが研究で明らかになっているが、この観察結果の臨床的重要性は明らかとなっていない。以上より、重要な潜在的なリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

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において骨髄線維症の報告はないが、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骨髄線維化が報告されていることから、通常の医薬品安全性監視活動で国内外の情報収集・評価を行い、追加の医薬品安全性監視活動等の要否を検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「15.その他の注意」の項で注意喚起する。  
・追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資料（適正使用ガイド）を作成及び配布し、注意喚起する。

【選択理由】

骨髄内の細網線維／線維症の発症及び進行のリスクについて、医療従事者に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。

### 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）患者における安全性

重要な潜在的リスクとした理由：

血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験の2試験 [202試験（日本人の登録なし）、204試験（日本人を対象とした臨床試験）] 及び第Ⅲ相国際共同臨床試験の2試験 [310試験（日本人の登録なし）、311試験（日本人を含む）] でChild-Pugh分類C [又はChild-Turcotte-Pugh（CTP）Grade C] 患者での有害事象発現割合は、310試験と311試験の併合でプラセボ群42.9%（3/7名）に対して本剤群62.5%（10/16名）、202試験、204

	<p>試験、310 試験及び311 試験の統合解析でプラセボ群 54.5% (6/11 名) に対して本剤群 80.6% (25/31 名) と、本剤群で高かった。また、これら 4 試験全体で 4 名の死亡 (いずれも外国人被験者) が報告されており、その内訳は本剤群 3 名 (0.8%)、プラセボ群 1 名 (0.5%) であった。本剤群で報告された 3 名の死亡に至った有害事象は肝性昏睡 1 名、多臓器機能不全症候群 (急性肝不全、急性腎障害及び呼吸不全) 1 名及び心肺停止・急性呼吸不全・代謝性アシドーシス・急性腎障害 1 名であった。心肺停止のみ本剤と関連するかもしれないと判断されたが、それ以外は本剤との因果関係は否定された。多臓器機能不全症候群は治験担当医師により基礎疾患の自然な進行によると判断された。重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) 患者における使用経験は限定的で安全性プロファイルを特定できていない。以上より、重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、製造販売後データベース調査を実施する。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後、本剤投与後の重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) 患者における安全性を検討するため、比較対照を設定した調査を行う。また、本剤及び対照薬の使用、患者背景、並びに当該事象の発現に関する情報を取得可能と想定されるデータベースが存在することから、製造販売後データベース調査とする。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「9.3 肝機能障害患者」の項で注意喚起する。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) を作成及び配布し、注意喚起する。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し、本剤の重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) 患者における使用経験は限られていることを情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p><b>血液悪性腫瘍の進行</b></p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>TPO 受容体は、ある種の血液悪性腫瘍に発現しているため、TPO-RA は作用機序から慢性特発性血小板減少性紫斑病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示唆されている。</p> <p>血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験の 2 試験 [202 試験 (日本人の登録なし)、204 試験 (日本人を対象とした臨床試験)] 及び第Ⅲ相国際共同臨床試験の 2 試験 [310 試験 (日本人の登録なし)、311 試験 (日本人を含む)] では、骨髄異形成症候群の患者は除外していたため、現時点では、本剤と血液悪性腫瘍の進行との関連を裏付ける情報はない。以上より、重要な潜在的リスクとした。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験において血液悪性腫瘍の進行の報告はなく、通常の医薬品安全性監視活動で国内外の情報収集・評価を行い、追加の医薬品安全性監視活動等の要否を検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「15.その他の注意」の項で注意喚起する。</li> <li>・追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成及び配布し、注意喚起する。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>骨髄異形成症候群等の血液悪性腫瘍の進行のリスクについて、医療従事者に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>



## 重要な不足情報

### 再投与時の安全性

重要な不足情報とした理由：

臨床試験において、本剤を再投与した場合の安全性は検討されていない。複数の観血的手術を受ける場合は手術ごとに本剤が投与される可能性も考えられるが、このような再投与の経験は限られている。以上より、重要な不足情報とした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、製造販売後データベース調査を実施する。

【選択理由】

本剤の再投与時の安全性に関する情報を取得可能と想定されるデータベースが存在することから製造販売後に、本剤の再投与の実施時期、再投与時の安全性を把握するため、初回投与時と再投与時について、その処方期間・臨床経過・検査値推移等の一覧表を作成して初回投与時と再投与時の安全性に関して記述的に全般経過を比較検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「7.用法及び用量に関連する注意」の項で注意喚起する。

【選択理由】

医療従事者に対し、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ことを情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。

### 1.2. 有効性に関する検討事項

なし

## 2. 医薬品安全性監視計画の概要

<b>通常の医薬品安全性監視活動</b>	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全確保措置の検討及び実施	
<b>追加の医薬品安全性監視活動</b>	
<b>製造販売後データベース調査</b>	
<b>【安全性検討事項】</b>	血栓症／血栓塞栓症、重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）患者における安全性、再投与時の安全性
<b>【目的】</b>	待機的な観血的手術の前に、本剤が投与された慢性肝疾患患者において、既存治療である血小板輸血が投与された患者を対照群とし、薬剤投与終了後から1ヵ月以内の「血栓／血栓塞栓症」のイベントの発現頻度の比較を行う。また副次的解析として潜在的リスクである「重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）患者」の死亡イベントの発現頻度を比較検討する。
<b>【実施計画案】</b> （以下、計画中）	データベース：医療情報データベース（検討中） 対象集団：待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者 曝露群：本剤処方患者 対照群：対象集団に対し既存の治療を行っている患者 想定患者数：曝露群：約 200 例、対照群：約 400 例（なお、機構との疫学調査相談を通じて確定する） アウトカム定義に用いるデータ項目：ICD10 コード、診療行為、治療薬等を組み合わせたイベント定義を検討し用いる。（なお、アウトカム定義の詳細は承認後の疫学調査相談を踏まえ検討する） なお、再投与時の安全性については、本剤の初回投与時と再投与時について記述的に安全性を比較検討する。
<b>【実施計画の根拠】</b>	本剤の使用と当該事象の発生に関する情報が取得可能なデータベースが存在し、発生リスクの評価が可能と想定されるため。
<b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b>	集積されている症例数の報告時期、解析時期及び報告書の作成時期の詳細については、承認後の疫学調査相談を踏まえ検討する。
<b>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</b>	節目となる時期に、当該調査結果を踏まえ、医薬品リスク管理計画書の見直しの可否を

検討する。

### 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

なし

### 4. リスク最小化計画の概要

#### 通常のリスク最小化活動

通常のリスク最小化活動の概要：

電子添文による情報提供

#### 追加のリスク最小化活動

医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布

##### 【安全性検討事項】

血栓症／血栓塞栓症、骨髄線維症、重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）患者における安全性、血液悪性腫瘍の進行

##### 【目的】

本剤の安全性情報、副作用の早期検出と適切な診断及び治療のための情報を医療従事者に提供し、適正使用及び安全性に関する理解と注意を促すため。

##### 【具体的な方法】

- ・納入時に医薬情報担当者（MR）等が提供及び説明し、当該資材の活用を依頼する。
- ・企業のウェブサイトに掲載する。

##### 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】

安全性定期報告時及び再審査申請時に、安全性検討事項に該当する項目を確認する。新たなリスク最小化活動の実施が必要な場合又は新たな安全性検討事項が追加された場合は、資材の改訂又は追加資材の作成の要否を検討する。

## 5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

### 5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実施				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始6ヵ月後	終了	作成済み（2024年1月提出済み）
製造販売後データベース調査	機構との疫学調査相談を通じて確定する。	機構との疫学調査相談を通じて決定する	計画中	機構との疫学調査相談を通じて確定する

### 5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
なし				

### 5.3. リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文による情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始6ヵ月後	終了
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布	安全性定期報告時再審査申請時	実施中