

医薬品リスク管理計画
(RMP)

日本標準商品分類番号 873399

ドプテレット®を適正にご使用いただくために

ドプテレット® 適正使用ガイド

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

トロンボポエチン受容体作動薬

薬価基準収載

ドプテレット®錠20mg

アバロンボパグマレイン酸塩錠

処方箋医薬品*

Doptelet® tablets

※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



CONTENTS

| | |
|--------------------|----|
| 1. はじめに | 2 |
| 2. 服薬管理 | 3 |
| 2.1 服薬管理 | 3 |
| ・ドプテレットの投与スケジュール | 3 |
| ・服薬指導用患者資材 | 4 |
| 3. 投与時の注意点 | 5 |
| 3.1 投与前に確認すること | 5 |
| ・禁忌 | 5 |
| ・効能又は効果 | 5 |
| ・慢性肝疾患 | 6 |
| ・血小板数 | 11 |
| ・待機的な観血的手技 | 13 |
| ・本剤の投与可否を慎重に判断する集団 | 15 |
| ・用法及び用量 | 16 |
| 3.2 投与開始後に確認すること | 19 |
| ・血小板数 | 19 |
| ・血栓症の徴候 | 20 |
| ・出血及び出血傾向の有無 | 22 |
| 4. その他の留意すべき事項 | 24 |
| 4.1 その他の留意すべき事項 | 24 |
| ・薬剤交付時の注意 | 24 |
| ・臨床使用に基づく情報 | 24 |
| 5. 副作用 | 25 |
| 5.1 副作用 | 25 |
| ・重大な副作用 | 25 |
| ・その他の副作用 | 26 |
| ・日本人によくみられた有害事象 | 27 |
| 6. Q&A | 28 |
| 7. 参考文献 | 29 |
| 8. ドラッグインフォメーション | 30 |



1. はじめに

ドプテレット（一般名：アバ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（TP0）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ます。ドプテレットは、TP0と競合することなくTP0受容体に結合し、血小板産生を促進します。

血小板減少症は慢性肝疾患の患者に多くみられる合併症であり、発現機序には門脈圧上昇に伴う脾腫（血小板貯留）、肝機能低下に伴うTP0産生低下（血小板産生の低下）、肝炎ウイルスによる骨髄抑制など複数の要因が関与しています¹⁾。血小板産生の主要な生理的調節因子であるTP0は肝臓で産生されるため、慢性肝疾患が進行すると、TP0産生量が減少して血小板産生の減少、そして血小板減少症に至ります。通常、慢性肝疾患患者では診断及び治療のため年に1～3回の侵襲的処置を必要とし、このような処置は出血リスクを伴うことから、慢性肝疾患患者を管理する上で血小板減少症は重大な課題となっています。

慢性肝疾患に伴う血小板減少症の治療には、シャント術、脾臓摘出術、標準治療である血小板輸血、及び薬物治療があります。日本輸血・細胞治療学会がまとめた「科学的根拠に基づいた血小板製剤の使用ガイドライン：2019年改訂版」²⁾では、血小板が減少している患者の管理や抗がん化学療法・手術・処置の安全性確保、出血の予防・治療に対して、血小板製剤の有効性は高いことが示されていますが、血小板製剤は副反応を来すおそれや重大な合併症、免疫性血小板輸血不応のリスクから、必要に応じ適切に使用すべきであり、その使用を最少にとどめる必要があるとされています。さらに、血小板輸血は輸血反応や感染症の潜在的リスクに加え、抗血小板抗体の産生による血小板輸血不応状態が発現することがあります。血小板輸血不応状態は、臨床経過中に複数回の観血的手技を必要とする慢性肝疾患患者や肝移植を控えた患者、及び併存する凝固障害や合併率の高い食道・胃静脈瘤に続発する自然出血のリスクが高い慢性肝疾患患者を適切に管理する際の大きな課題となります。したがって、待機的処置を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者で、標準治療である血小板輸血に代わる治療選択肢が望まれていました。厚生労働省が発行した「血液製剤の使用指針」³⁾では、待機的手術患者の使用について「トロンボポエチン受容体作動薬の適応がある症例では、血小板輸血の代替療法としての使用を考慮する。」と記載され、「肝硬変診療ガイドライン2020」⁴⁾においても「待機的な観血的手技を予定している肝硬変患者における血小板減少症に対してTP0受容体作動薬の投薬を推奨する。【推奨の強さ：強（合意率100%）、エビデンスレベル：B】」と記載されています。日本では、TP0受容体作動薬としてルストロンボパグ〔商品名：ムルプレタ錠（塩野義製薬）〕が「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」の適応で承認されています。

この度、日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験（E5501-G000-311試験）及び海外第Ⅲ相試験（E5501-G000-310試験）において、待機的な観血的手技を予定する血小板減少症を伴う成人慢性肝疾患患者に対するドプテレットの有効性及び安全性が確認されたことから、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ました。

本冊子は、ドプテレットを適正に使用していただくために、対象患者の選択、ドプテレット投与時の注意事項、発現のおそれのある注意すべき有害事象などについて解説しています。最新の電子添文とあわせて本冊子をご熟読いただき、内容を十分にご理解の上ドプテレットをご処方ください。

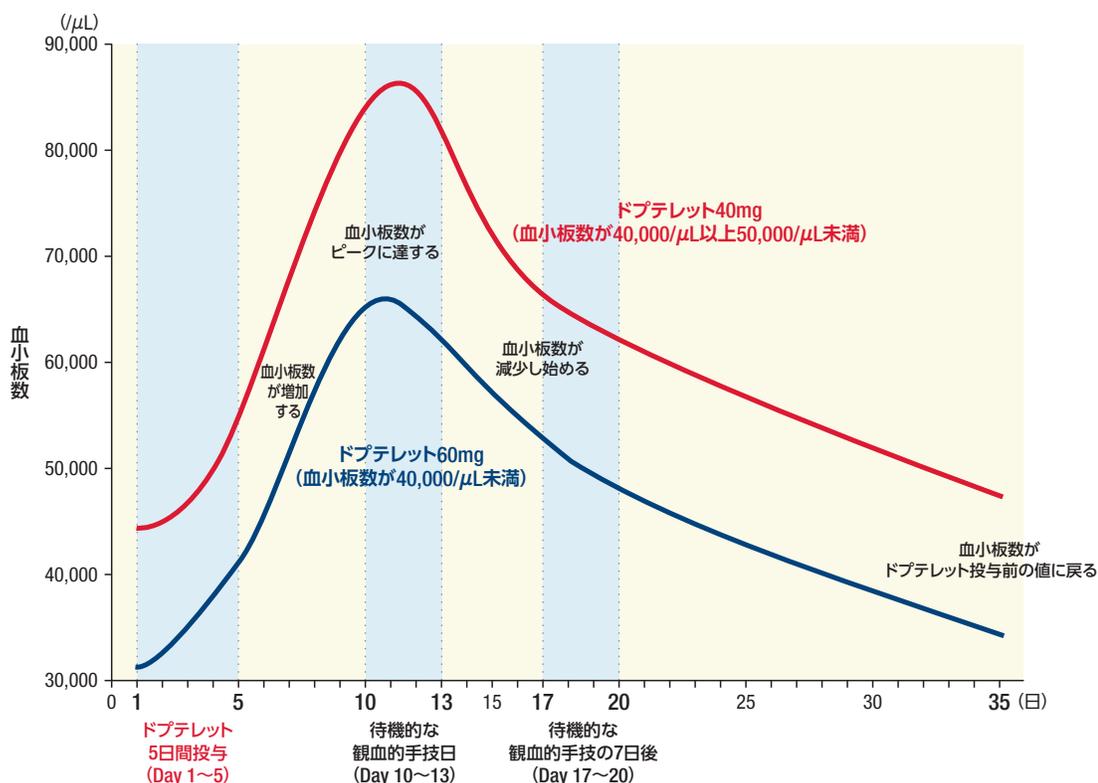
2. 服薬管理

2.1 服薬管理

■ ドプテレットの投与スケジュール

- ・ドプテレットは、待機的な観血的手技 (※p.13) 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目的とし、待機的な観血的手技の施行予定日の10～13日前を目安に服用を開始 (※p.16) します。
- ・投与開始前の血小板数が40,000/ μ L以上50,000/ μ L未満の場合はドプテレット40mg、血小板数が40,000/ μ L未満の場合はドプテレット60mgを1日1回、5日間連続して食後に服用します (※p.12、16)。

【ドプテレットの投与スケジュール (イメージ図)】



血小板数

40,000/ μ L以上
50,000/ μ L未満
の場合

ドプテレット
40mg



40,000/ μ L未満
の場合

ドプテレット
60mg



注) 服用前にはプリスターシートから取り出す必要があります。

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。



服薬指導用患者資材

- ・ドプテレットを服用する患者やその家族に対して、投与前にドプテレットの有効性、安全性について十分に説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始してください。
- ・異常が認められた場合は、直ちに医療機関に連絡するよう患者にお伝えください。
- ・患者への服薬指導にあたっては「患者冊子」をご活用ください。

患者冊子

AsahiKASEI sobi

ドプテレット®による治療を始める
待機的な観血の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
患者さんとそのご家族の方へ

【監修】武蔵野赤十字病院 名誉院長 泉 並木 先生

| 医療機関記入欄 | | |
|--|-----------------|----------|
| 服薬開始日: | 月 | 日 |
| 服薬タイミング: <small>(LVPFRANCO)錠(COCC19)</small> | 朝食後 ・ 昼食後 ・ 夕食後 | |
| 服薬錠数(1日1回): <small>(LVPFRANCO)錠(COCC19)</small> | 1日1回2錠 | ・ 1日1回3錠 |

旭化成セラピューティクス株式会社 Swedish Orphan Biovitrum Japan株式会社

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

3. 投与時の注意点

3.1 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。

【ドプテレット錠の組成】

| | |
|------|--|
| 販売名 | ドプテレット錠20mg |
| 有効成分 | 1錠中アバロンボパグマレイン酸塩23.6mg (アバロンボパグとして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、黄色三酸化鉄 |

■ 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 (p.6)」、「血小板数 (p.11)」及び「待機的な観血的手技 (p.13)」について、ご確認ください。

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。



慢性肝疾患

- 慢性肝疾患は、肝臓内において炎症、障害及び再生を継続的に繰り返す肝疾患で、肝線維化及び肝硬変、肝不全、肝がんに至る疾患です。
- 国際共同第Ⅲ相試験（日本人を含む）及び海外第Ⅲ相試験におけるドプテレット投与群の慢性肝疾患の病因は、慢性ウイルス性肝炎（慢性B型肝炎、慢性C型肝炎、慢性B型肝炎/慢性C型肝炎を含む）、アルコール性肝疾患、非アルコール性脂肪肝炎などでした。また、Model for End-Stage Liver Disease (MELD) スコア区分及びChild-Pugh分類の内訳は以下のとおりでした。

●国際共同第Ⅲ相試験（日本人を含む）及び海外第Ⅲ相試験における肝機能障害の程度及び慢性肝疾患の病因^{5,6)}（ドプテレット投与群）

| | 国際共同第Ⅲ相試験（日本人を含む） | | 海外第Ⅲ相試験（海外データ） | |
|---------------------|---|--|---|--|
| | ベースラインの血小板数が低いコホート (40,000/ μ L未満) ドプテレット60mg (n=70) | ベースラインの血小板数が高いコホート (40,000/ μ L以上 50,000/ μ L未満) ドプテレット40mg (n=58) | ベースラインの血小板数が低いコホート (40,000/ μ L未満) ドプテレット60mg (n=90) | ベースラインの血小板数が高いコホート (40,000/ μ L以上 50,000/ μ L未満) ドプテレット40mg (n=59) |
| MELDスコア区分 | | | | |
| <10 | 25 (36.2) | 25 (43.1) | 31 (34.8) | 19 (32.8) |
| 10~ \leq 14 | 34 (49.3) | 21 (36.2) | 44 (49.4) | 28 (48.3) |
| >14 | 10 (14.5) | 12 (20.7) | 14 (15.7) | 11 (19.0) |
| 不明 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| Child-Pugh分類 | | | | |
| A | 44 (63.8) | 32 (55.2) | 49 (55.1) | 31 (53.4) |
| B | 20 (29.0) | 22 (37.9) | 38 (42.7) | 22 (37.9) |
| C | 5 (7.2) | 4 (6.9) | 2 (2.2) | 5 (8.6) |
| 不明 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| 慢性肝疾患の病因 | | | | |
| アルコール性肝疾患 | 12 (17.1) | 6 (10.3) | 13 (14.6) | 11 (19.3) |
| 慢性ウイルス性肝炎 | 34 (48.6) | 29 (50.0) | 50 (56.2) | 36 (63.2) |
| 慢性B型肝炎 | 4 (5.7) | 2 (3.4) | 14 (15.7) | 14 (24.6) |
| 慢性C型肝炎 | 29 (41.4) | 26 (44.8) | 36 (40.4) | 21 (36.8) |
| 慢性B型肝炎/慢性C型肝炎 | 1 (1.4) | 1 (1.7) | 0 (0) | 1 (1.8) |
| 非アルコール性脂肪肝炎 | 10 (14.3) | 6 (10.3) | 6 (6.7) | 4 (7.0) |
| その他 | 14 (20.0) | 17 (29.3) | 20 (22.5) | 6 (10.5) |
| 不明 | — | — | 1 | 2 |

例数 (%)

【国際共同第Ⅲ相試験（日本人を含む）及び海外第Ⅲ相試験における肝機能障害にかかわる選択基準/除外基準^{5,6)}】

選択基準

- 慢性肝疾患の患者
- スクリーニング時のMELDスコアが24以下の患者

除外基準

- 治療困難な肝性脳症患者
- Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) 病期分類C又はDの肝細胞癌患者

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

3. 投与時の注意点

● Child-Pugh分類別にみた薬物動態パラメータ

- ・母集団薬物動態解析ではChild-Pugh分類は、薬物動態パラメータに対して統計学的に有意な影響を及ぼしませんでした⁷⁾。
- ・しかしながら、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 (※p.15)。

16.6 特定の背景を有する患者

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⁾。

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

● 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Child-Pugh分類別にみたランダム割り付けから待機的な観血的な手技の7日後までの血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合 (レスポンド率割合)^{5,6)}

- ・Child-Pugh分類別にみたレスポンド率割合は以下のとおりでした。

解析対象集団: FAS

| Child-Pugh分類 | | ベースラインの血小板数が低いコホート (40,000/ μ L未満) | | ベースラインの血小板数が高いコホート (40,000/ μ L以上50,000/ μ L未満) | |
|--------------|---|--|-------------------|---|-------------------|
| | | プラセボ (n=91) | ドプレット60mg (n=160) | プラセボ (n=67) | ドプレット40mg (n=117) |
| Child-Pugh分類 | A | 29.4% (15/51例) | 73.1% (68/93例) | 38.9% (14/36例) | 85.7% (54/63例) |
| | B | 23.7% (9/38例) | 62.1% (36/58例) | 29.2% (7/24例) | 90.9% (40/44例) |
| | C | 100% (2/2例) | 42.9% (3/7例) | 33.3% (2/6例) | 100% (9/9例) |

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。



● 国際共同第Ⅲ相試験（日本人を含む）及び海外第Ⅲ相試験におけるベースラインの血小板数が低いコホート（40,000/ μ L未満）のChild-Pugh分類C被験者の一覧^{5,6)}

- ・ベースラインの血小板数が低いコホート（40,000/ μ L未満）のChild-Pugh分類C被験者の血小板数の推移、血小板輸血の有無、待機的な観血的手技の可否、Day 1から待機的な観血的手技までの日数及び待機的な観血的手技の種類の一覧を以下に示します。

| 年齢、人種、性別 | 治験薬 | 血小板数 (/ μ L) | | | 血小板輸血の有無 | 待機的な観血的手技の可否 | Day 1から待機的な観血的手技までの日数 | 待機的な観血的手技の種類 |
|---------------|-------------|------------------|--------|------------|----------|--------------|-----------------------|--------------------------|
| | | 投与前 | Day 4 | 待機的な観血的手技日 | | | | |
| 20歳代、白人、女性 | ドプテレット 60mg | 26,000 | 32,000 | 32,000 | 無 | 可 | 10日 | 大腸内視鏡検査 (大腸ポリペクトミー、生検あり) |
| 30歳代、白人、女性 | ドプテレット 60mg | 28,500 | 31,000 | 63,000 | 無 | 可 | 10日 | 歯科処置 |
| 40歳代、白人、男性 | ドプテレット 60mg | 34,500 | 31,000 | 59,000 | 有 | 可 | 12日 | 上部消化管内視鏡検査 (生検なし) |
| 50歳代、アジア人、男性* | ドプテレット 60mg | 22,000 | — | — | 無 | — | — | — |
| 50歳代、白人、男性 | ドプテレット 60mg | 35,500 | 42,000 | 42,000 | 無 | 可 | 15日 | 大腸内視鏡検査 (大腸ポリペクトミー、生検なし) |
| 50歳代、その他、男性 | ドプテレット 60mg | 27,000 | 24,000 | 36,000 | 有 | 可 | 10日 | 歯科処置 |
| 60歳代、アジア人、女性 | ドプテレット 60mg | 27,000 | 25,000 | 46,000 | 有 | 可 | 12日 | 歯科処置 |
| 50歳代、白人、男性 | プラセボ | 38,500 | 60,000 | 64,000 | 無 | 可 | 10日 | 上部消化管内視鏡下静脈瘤結紮術 |
| 60歳代、その他、男性 | プラセボ | 31,000 | 34,000 | 36,000 | 無 | 可 | 10日 | 上部消化管内視鏡下静脈瘤結紮術 |

* : Day 2に発熱が発現し (ドプテレットとの因果関係は否定)、同意撤回のため中止

3. 投与時の注意点

● 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 Child-Pugh分類別に見た有害事象の発現状況^{5,6)}

・ Child-Pugh分類別に見た有害事象の発現状況は以下のとおりでした。

安全性解析対象集団

| | Child-Pugh分類A | | Child-Pugh分類B | | Child-Pugh分類C | |
|----------------------|----------------|-------------------|----------------|-------------------|---------------|------------------|
| | プラセボ (n=86) | ドプテレット (n=155) | プラセボ (n=62) | ドプテレット (n=102) | プラセボ (n=7) | ドプテレット (n=16) |
| すべての有害事象 | 49(57.0) | 76(49.0) | 34(54.8) | 62(60.8) | 3(42.9) | 10(62.5) |
| 治験薬との因果関係が否定できない有害事象 | 10(11.6) | 15(9.7) | 10(16.1) | 11(10.8) | 0(0) | 0(0) |
| 死亡に至った有害事象 | 1(1.2) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 2(12.5) |
| 重篤な有害事象 | 5(5.8) | 7(4.5) | 9(14.5) | 10(9.8) | 0(0) | 3(18.8) |
| CTCAE Grade 3以上の有害事象 | 6(7.0) | 12(7.7) | 9(14.5) | 13(12.7) | 1(14.3) | 5(31.3) |
| 投与中止に至った有害事象 | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 1(1.0) | 0(0) | 1(6.3) |
| 血栓塞栓症関連事象* | 2(2.3) | 1(0.6) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) |

例数 (%)

* : MedDRA SMQ「塞栓および血栓イベント」に該当する事象

MedDRA ver. 19.1

● 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 重篤な有害事象（CTCAE Grade 3以上）を発現した Child-Pugh分類C被験者の一覧^{5,6)}（ドプテレット投与群）

・ ドプテレット群における重篤な有害事象（CTCAE Grade 3以上）を発現した Child-Pugh分類C被験者の一覧を以下に示します。

| 年齢、人種、性別 | 治験薬 | 有害事象名 (MedDRA基本語) | 有害事象 発現時期* | CTCAE Grade/ 因果関係 | 転帰(転帰日*) |
|---------------------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|--|---------------------------------------|
| 50歳代、 その他、男性 | ドプテレット 60mg、5日間 | 肝性脳症 | 12日目 | Grade 3/ 関連なし | 回復(40日目) |
| 50歳代、 白人、女性 | ドプテレット 40mg、5日間 | 肝性昏睡 | 34日目 | Grade 5/ 関連なし | 死亡(34日目) |
| 50歳代、 白人、男性 | ドプテレット 40mg、5日間 | 1. 食道静脈瘤出血 2. 多臓器機能不全症候群 | 1. 32日目 2. 34日目 | 1. Grade 3/ 関連なし 2. Grade 5/ 関連なし | 1. 後遺症はあるが回復 (32日目) 2. 死亡(40日目) |
| 50歳代、 アジア人、女性 | ドプテレット 40mg、5日間 | 1. 胃腸出血 2. 敗血症 | 1. 27日目 2. 27日目 | 1. Grade 3/ 関連なし 2. Grade 3/ 関連なし | 1. 回復(55日目) 2. 回復(55日目) |
| 70歳代、 アジア人(日本人)、 女性 | ドプテレット 40mg、5日間 | うつ病 | 1日目 | Grade 3/ 関連なし | 回復(36日目) |

* : 治験薬の初回投与日からの日数

MedDRA ver. 19.1

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。



参考

● MELDスコア = $9.57 \times \log_e(\text{血清クレアチニン値}) + 3.78 \log_e(\text{血清ビリルビン値}) + 11.2 \log_e(\text{プロトロンビン時間国際標準比}) + 6.43$

● Child-Pugh分類

各ポイントを加算し、その合計で分類します。A: 5~6点、B: 7~9点、C: 10~15点

| スコア | 1点 | 2点 | 3点 |
|--------------------------|--------------|------------------|--------------|
| 肝性脳症(度) | なし | 軽度(I・II) | 昏睡(III以上) |
| 腹水 | なし | 軽度 | 中等度以上 |
| 血清ビリルビン値(mg/dL)* | 2.0未満 | 2.0~3.0 | 3.0超 |
| 血清アルブミン値(g/dL) | 3.5超 | 2.8~3.5 | 2.8未満 |
| プロトロンビン時間活性値(%) 国際標準比 | 70超 1.7未満 | 40~70 1.7~2.3 | 40未満 2.3超 |

*: 血清ビリルビン値は、胆汁うっ滞の場合は、4.0mg/dL未満を1点とし、10.0mg/dL以上を3点とする。

3. 投与時の注意点

■ 血小板数

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以上の場合はドプレット[®]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(※p.13)。観血的手技の種類も含め、ドプレット[®]の必要性をご判断ください。

【厚生労働省医薬・生活衛生局：血液製剤の使用指針(平成31年3月)³⁾】 抜粋

3. 使用指針

血小板輸血の適応は、血小板数、出血症状の程度および合併症の有無により決定することを基本とする。特に、血小板数の減少は重要ではあるが、そのみから安易に一律に決定すべきではない。出血ないし出血傾向がみられる場合は、必要に応じて凝固・線溶系の検査などを行い、血小板数の減少または機能異常によるものではない場合(特に血管損傷)には、血小板輸血の適応とはならない。なお、本指針に示された血小板数の設定はあくまでも目安であって、全ての症例に合致するものではないことに留意すべきである。血小板輸血を行う場合には、事前に血小板数を測定する。血小板輸血の適応を決定するに当たって、血小板数と出血症状の大略の関係を理解しておく必要がある。

- ・一般に、血小板数が5万/ μ L以上では、血小板減少による重篤な出血を認めることはなく、したがって血小板輸血が必要となることはない。
- ・血小板数が2~5万/ μ Lでは、時に出血傾向を認めることがあり、止血困難な場合には血小板輸血が必要となる。
- ・血小板数が1~2万/ μ Lでは、時に重篤な出血をみることもあり、血小板輸血が必要となる場合がある。
- ・血小板数が1万/ μ L未満ではしばしば重篤な出血をみるため、血小板輸血を必要とする。
- ・慢性に経過している血小板減少症(再生不良性貧血、骨髓異形成症候群など)で、他に出血傾向を来す合併症がなく、血小板数が安定している場合には、血小板数が5千~1万/ μ Lであっても、血小板輸血なしで重篤な出血を来すことはまれなことから、血小板輸血は極力避ける。

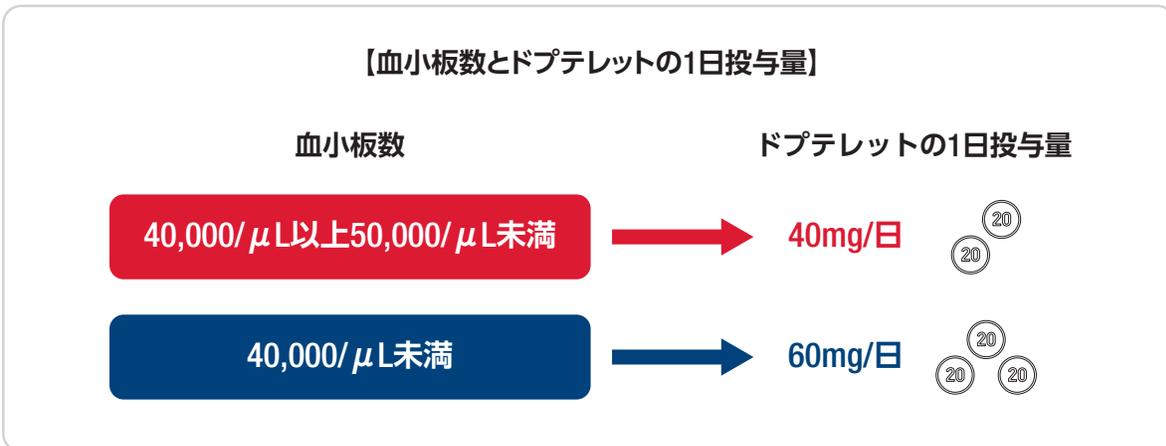
2) 外科手術の術前状態、侵襲的処置の施行前

- ・待機的手術患者では、術前あるいは施行前の血小板数が5万/ μ L以上あれば、通常は血小板輸血を必要とすることはなく、周術期については血小板数5万/ μ L以上を維持するよう輸血を行うことを推奨する。
- ・中心静脈カテーテル挿入時には、血小板数2万/ μ L以上を目指して血小板輸血を行うことを推奨する。
- ・腰椎穿刺においては血小板数5万/ μ L以上とすることを推奨する。
- ・一方、骨髓穿刺など局所の止血が容易な手技では、通常血小板輸血を予防的に行う必要はない。ただし、抜歯においては血小板数1万/ μ L以上を目安に血小板輸血を行ってもよい。
- ・硬膜外腔穿刺、消化器内視鏡や気管支鏡による生検、肝臓等の臓器針生検については、エビデンスはほとんどない。
- ・トロンボポエチン受容体作動薬の適応がある症例では、血小板輸血の代替療法としての使用を考慮する。



● 血小板数とドプテレットの1日投与量

- ドプテレットの用法及び用量は「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/ 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」(p.16)であり、血小板数に基づき、ドプテレットの1日投与量を決定します。



- 国際共同第Ⅲ相試験（日本人を含む）及び海外第Ⅲ相試験ではスクリーニング時の血小板数が40,000/ μ L未満（血小板数が低いコホート）又は40,000/ μ L以上50,000/ μ L未満（血小板数が高いコホート）の患者にドプテレットを投与しました。なお、血小板数はスクリーニング時及び治験薬投与開始日の投与開始前に少なくとも24時間空けて2回測定し、いずれの血小板数も60,000/ μ Lを超えないこととされていました。国際共同第Ⅲ相試験（日本人を含む）における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）/ μ L、血小板数が高いコホートでは44,400（36,000-50,000）/ μ Lでした。また、海外第Ⅲ相試験における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）/ μ L、血小板数が高いコホートでは44,500（40,000-50,500）/ μ Lでした。

3. 投与時の注意点

■ 待機的な観血的手技

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^{5,6)}】

| 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） |

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。



● 国際共同第Ⅲ相試験（日本人を含む）及び海外第Ⅲ相試験における待機的な観血的手技^{5,6)}
（ドプテレット投与群）

・ ベースラインの血小板数が低いコホート（40,000/ μ L未満）及びベースラインの血小板数が高いコホート（40,000/ μ L以上50,000/ μ L未満）において実際に施行された待機的な観血的手技は以下のとおりでした。

| | 国際共同第Ⅲ相試験（日本人を含む） | | 海外第Ⅲ相試験（海外データ） | |
|---|---|--|---|--|
| | ベースラインの血小板数が低いコホート（40,000/ μ L未満） ドプテレット60mg (n=70) | ベースラインの血小板数が高いコホート（40,000/ μ L以上50,000/ μ L未満） ドプテレット40mg (n=58) | ベースラインの血小板数が低いコホート（40,000/ μ L未満） ドプテレット60mg (n=90) | ベースラインの血小板数が高いコホート（40,000/ μ L以上50,000/ μ L未満） ドプテレット40mg (n=59) |
| 欠測値のない被験者 | 67(100) | 57(100) | 84(100) | 56(100) |
| 低リスク | 40(59.7) | 33(57.9) | 56(66.7) | 33(58.9) |
| 胸腔穿刺 | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) |
| 腹水穿刺 | 0(0) | 1(1.8) | 1(1.2) | 1(1.8) |
| 上部消化管内視鏡検査 (生検ありの場合も含む) | 38(56.7) | 24(42.1) | 45(53.6) | 30(53.6) |
| 上部消化管内視鏡検査 (生検あり) | 3(4.5) | 6(10.5) | 12(14.3) | 6(10.7) |
| 上部消化管内視鏡検査 (生検なし) | 16(23.9) | 10(17.5) | 8(9.5) | 12(21.4) |
| 上部消化管内視鏡下 静脈瘤結紮術 | 12(17.9) | 8(14.0) | 18(21.4) | 12(21.4) |
| 上部消化管内視鏡下 静脈瘤結紮術+生検 | 1(1.5) | 0(0) | 7(8.3) | 0(0) |
| 上部消化管内視鏡下 静脈瘤硬化療法 | 6(9.0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) |
| 大腸内視鏡検査 (大腸ポリペクトミー、 生検ありの場合を含む) | 2(3.0) | 8(14.0) | 10(11.9) | 2(3.6) |
| 大腸ポリープ切除あり/ 生検あり | 0(0) | 4(7.0) | 4(4.8) | 2(3.6) |
| 大腸ポリープ切除なし/ 生検なし | 2(3.0) | 4(7.0) | 6(7.1) | 0(0) |
| 中リスク | 11(16.4) | 9(15.8) | 10(11.9) | 11(19.6) |
| 肝生検 | 3(4.5) | 5(8.8) | 0(0) | 2(3.6) |
| 気管支鏡（生検あり） | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) |
| 気管支鏡（生検なし） | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) |
| 肝細胞癌に対する エタノール注入療法 | 0(0) | 0(0) | 1(1.2) | 1(1.8) |
| TACE | 8(11.9) | 4(7.0) | 9(10.7) | 8(14.3) |
| 高リスク | 16(23.9) | 15(26.3) | 18(21.4) | 12(21.4) |
| 胆管系処置 | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) |
| 歯科処置 | 6(9.0) | 7(12.3) | 7(8.3) | 6(10.7) |
| TIPS | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) |
| 腹腔鏡下処置 | 0(0) | 1(1.8) | 0(0) | 0(0) |
| 腎瘻カテーテル留置 | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) |
| 肝細胞癌に対する ラジオ波焼灼術 | 7(10.4) | 7(12.3) | 6(7.1) | 4(7.1) |
| 腎生検 | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) |
| 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) | 3(4.5) | 0(0) | 5(6.0) | 2(3.6) |

例数 (%)

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

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

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。

- ・血栓症及び血栓塞栓症は、慢性肝疾患患者にTP0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。先天性血栓症の発現因子を有する患者又は後天性血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、臨床経験はありません。

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(※p.6)。

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)⁸⁾。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)⁸⁾。

- ・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。

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。



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⁾。

- ・アバ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。

■ 用法及び用量

6. 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/ 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

- ・ドプテ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。

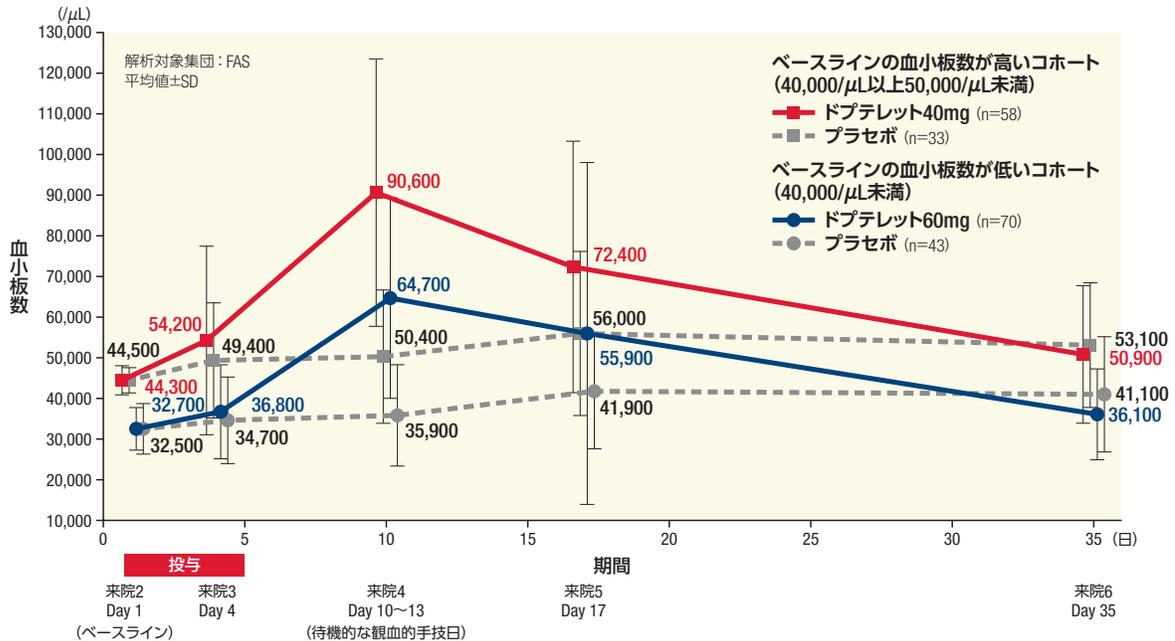
- ・臨床試験結果からドプテレットの投与は待機的な観血的手技の施行予定日の10～13日前を目安に開始することが設定されました。

3. 投与時の注意点

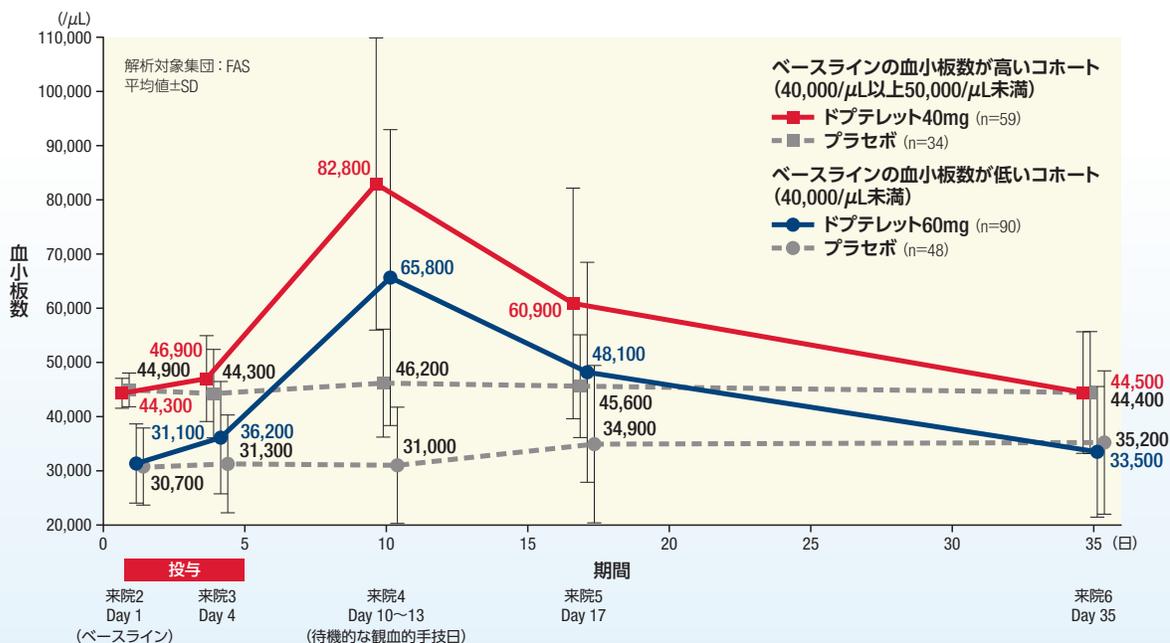
● 国際共同第Ⅲ相試験（日本人を含む）及び海外第Ⅲ相試験における各来院時での血小板数〔探索的評価項目〕^{5,6)}

- ・ ベースラインの血小板数が低いコホート（40,000/ μ L未満）及びベースラインの血小板数が高いコホート（40,000/ μ L以上50,000/ μ L未満）における各来院時での血小板数の推移は以下のとおりでした。

国際共同第Ⅲ相試験（日本人を含む）



海外第Ⅲ相試験（海外データ）



本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。



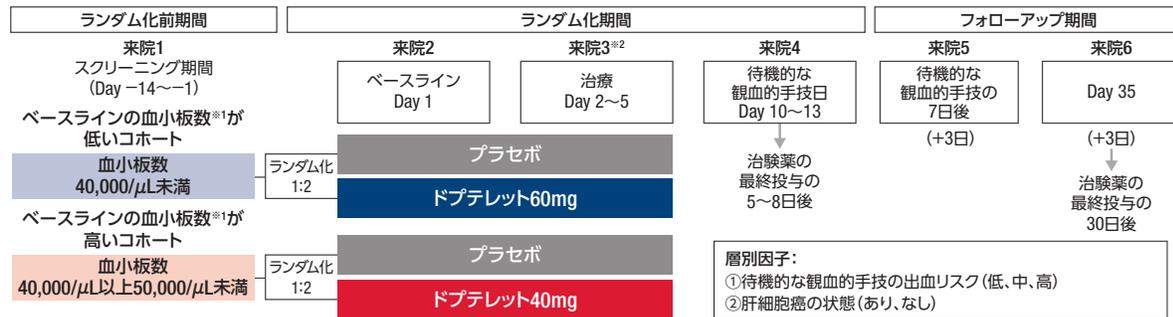
●国際共同第Ⅲ相試験（日本人を含む）及び海外第Ⅲ相試験の試験概要^{5,6,10}

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

Terrault N, et al. : Gastroenterology 155 : 705, 2018 [著者にDOVA社（現Swedish Orphan Biovitrum AB）社員が含まれる。]

●国際共同第Ⅲ相試験（日本人を含む）と海外第Ⅲ相試験は同一の試験デザインで実施されました。

- 目的** 血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者での、ランダム割り付けから待機的な観血的手技の7日後までの血小板輸血及び止血処置の回避率について、ドプレテット（血小板数40,000/μL未満の被験者には60mg、40,000/μL以上50,000/μL未満の被験者には40mg）のプラセボに対する優越性を検証する。
- 対象** 待機的な観血的手技を予定する血小板減少症を伴う成人の慢性肝疾患患者
[国際共同第Ⅲ相試験：204例（日本人50例を含む）、海外第Ⅲ相試験：231例]
- 試験デザイン** 国際共同、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
- 方法** ランダム化前期間には、被験者は血小板数が2回測定され、ベースラインの平均血小板数に基づいて「ベースラインの血小板数が低いコホート（40,000/μL未満）」又は「ベースラインの血小板数が高いコホート（40,000/μL以上50,000/μL未満）」のいずれかに分けられた。各コホート内で被験者をさらに待機的な観血的手技の出血リスク（低、中、高）（※p.13）及び肝細胞癌の状態（あり、なし）により層別し、プラセボ群又はドプレテット群にランダムに1：2で割り付けた。ランダム化期間には、プラセボ又はドプレテットが1日1回、5日間食後経口投与された。ベースラインの血小板数が低いコホート（40,000/μL未満）の被験者にはドプレテット60mg、ベースラインの血小板数が高いコホート（40,000/μL以上50,000/μL未満）の被験者にはドプレテット40mgが投与され、治療薬の最終投与から5～8日後に予定された待機的な観血的手技を実施した。フォローアップ期間には、治療薬の最終投与の30日後まで被験者の追跡調査を行った。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に測定した。



※1：血小板数はスクリーニング期間中とベースライン時に1日以上空けて2回測定し、いずれも60,000/μL以下でなければならなかった。この2回の測定の平均値を選択基準（ベースラインの平均血小板数が50,000/μL未満）及びベースラインの血小板数の判定に使用した。

※2：治療薬投与期間中のDay 4（±1日）に実施した。

有効性評価項目（主要評価項目）●ランダム割り付けから待機的な観血的手技の7日後までの血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合（レスポンド率割合）

〔探索的評価項目〕●各来院時での血小板数 など

安全性評価項目 ●有害事象 など

解析計画 有効性の解析

有効性の解析は、すべてのランダム割り付けされた被験者集団（FAS）を主要な解析対象集団として実施した。

主要評価項目である「ランダム割り付けから待機的な観血的手技の7日後までの血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合」は、コホート別 [ベースラインの血小板数が低いコホート（40,000/μL未満）又は高いコホート（40,000/μL以上50,000/μL未満）] に、ドプレテット60mg群又は40mg群とそれぞれのプラセボ群を有意水準 $\alpha=0.05$ で比較した。検定には、待機的な観血的手技の出血リスク（低、中、高）を調整した一般化Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定を用いた。本試験の主要評価項目は、ベースラインの血小板数で分けられた両コホートで、ドプレテット群のレスポンド率割合が有意に高い場合に検証されたと判断した。探索的評価項目として「各来院時での血小板数」を評価した。

安全性の解析

安全性の解析は、治療薬が1回以上投与され、投与後の安全性評価が1回以上実施された被験者集団（安全性解析対象集団）を対象に実施した。

- ベースラインの血小板数が低いコホート（40,000/μL未満）及び高いコホート（40,000/μL以上50,000/μL未満）において、ドプレテット群（60mg又は40mg）はプラセボ群に比べてレスポンド率割合が有意に高いことが示され、ドプレテットのプラセボに対する優越性が検証されました。

| | 国際共同第Ⅲ相試験（日本人を含む） | | | | 海外第Ⅲ相試験（海外データ） | | | |
|-------------------------------|---------------------------------|--------------------------|--|--------------------------|---------------------------------|--------------------------|--|--------------------------|
| | ベースラインの血小板数が低いコホート（40,000/μL未満） | | ベースラインの血小板数が高いコホート（40,000/μL以上50,000/μL未満） | | ベースラインの血小板数が低いコホート（40,000/μL未満） | | ベースラインの血小板数が高いコホート（40,000/μL以上50,000/μL未満） | |
| | プラセボ (n=43) | ドプレテット 60mg (n=70) | プラセボ (n=33) | ドプレテット 40mg (n=58) | プラセボ (n=48) | ドプレテット 60mg (n=90) | プラセボ (n=34) | ドプレテット 40mg (n=59) |
| レスポンド率割合(主要評価項目) [検証的解析結果] | 34.9% | 68.6% | 33.3% | 87.9% | 22.9% | 65.6% | 38.2% | 88.1% |
| 群間差(95%CI) | 33.7%(15.8, 51.6) | | 54.6%(36.5, 72.6) | | 42.6%(27.2, 58.1) | | 49.9%(31.6, 68.2) | |
| p値 ^{*3} | 0.0006 | | <0.0001 | | <0.0001 | | <0.0001 | |

解析対象集団：FAS 待機的な観血的手技の出血リスクを調整した一般化CMH検定 ※3：有意水準 $\alpha=0.05$

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

3. 投与時の注意点

3.2 投与開始後に確認すること

- ・ドプテレット投与開始後は、血小板数のモニタリングを行い、必要に応じて適切な措置を講じることができるようにご注意ください。また、血栓症又は血栓塞栓症の徴候に注意し、患者の状態を十分に観察してください。

■ 血小板数

7. 用法及び用量に関連する注意

- 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。

8. 重要な基本的注意

- 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。

● 血小板数の測定タイミング^{5,6)}

ドプテ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

ドプテ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、ドプテ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、ドッ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日後にドップラー超音波検査を行う必要がありました。



● 国際共同第Ⅲ相試験（日本人を含む）及び海外第Ⅲ相試験における 血小板数が200,000/ μ L以上となった被験者^{5,6)}

- 血小板数が200,000/ μ L以上となった被験者は、国際共同第Ⅲ相試験（日本人を含む）のドプテレット60mg群で1例（待機的な観血的手技の7日後）、ドプテレット40mg群で2例 [Day 4、Day 10～13（待機的な観血的手技日）各1例] に認められましたが、いずれも無症状でした。

■ 血栓症の徴候

8. 重要な基本的注意

- 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]
- 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TP0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

- 国際共同第Ⅲ相試験（日本人を含む）及び海外第Ⅲ相試験における門脈血栓症が疑われる被験者に対する検査^{5,6)}では、門脈血栓症が疑われる被験者には、CTスキャン又はMRI検査による確定診断を実施し、治験実施国のガイドラインに従って門脈血栓症の治療を開始することとしていました。

3. 投与時の注意点

● 臨床試験における門脈血栓症を発現した被験者^{5,11)}

- ・ドプテレット投与との因果関係が否定できない門脈血栓症は2例に認められました。2例の詳細を以下に示します。

症例①：70歳代男性 [国際共同第Ⅲ相試験]

ベースラインの血小板数が高いコホート(40,000/ μ L以上50,000/ μ L未満)におけるドプテレット40mg群の70歳代男性(外国人被験者)が、ドプテレット最終投与の13日後のDay 18に門脈血栓症が発現した。無症状であったが、規定したドプラー超音波検査で部分的な門脈血栓症と診断された。

既往歴は高血圧、大動脈瘤、食道静脈瘤、B型肝炎、胆嚢結石及び良性前立腺肥大であった。

併用薬は、ビソプロロールフマル酸塩、フロセミド、スピロノラクトン、テラゾシン塩酸塩水和物、アスピリン、ランソプラゾール、エンテカビル水和物であった。治験担当医師は本事象を、非重篤であるが治験薬と関連するかもしれないと判断した。

| Day | 血小板数 |
|--|----------------------|
| Day -5(スクリーニング時) | 46,000/ μ L |
| Day 1(ベースライン時) | 45,000/ μ L |
| Day 3 | 45,000/ μ L |
| Day 11(待機的な観血的手技日)[上部消化管内視鏡下静脈瘤結紮術] | 77,000/ μ L(最大値) |
| Day 18(待機的な観血的手技の7日後/最終投与の13日後)(門脈血栓症) | 61,000/ μ L |
| Day 37 | 45,000/ μ L |

症例②：60歳代男性 [海外第Ⅱ相試験]

60歳代男性(外国人被験者)が、ドプテレット最終投与の28日後のDay 35に門脈血栓症が発現した。被験者はドプテレット^{*}をDay 1に100mg、その後80mgをDay 2~7の6日間投与された。Day 32に下肢の腫脹が認められたが、静脈のドプラー超音波検査では両下肢の深部静脈血栓症のエビデンスは示されなかった。Day 35(最終投与の28日後)の腹部超音波検査で門脈血栓症と診断された。

既往歴は喫煙、腹水、下肢の腫脹、緩徐な門脈血流、肝硬変、凝血異常、脳症、食道静脈瘤、疲労、胃不全麻痺、甲状腺機能低下症、C型肝炎、腰痛、手掌紅斑、門脈胃障害、門脈圧亢進症、クモ状血管腫及び脾腫であった。

併用薬は、パントプラゾールナトリウムセスキ水和物(本邦未承認)、アルプラゾラム、リファキシミン、ラクツロース、レボチロキシナトリウム水和物、スピロノラクトン、フロセミド、ゾルピデム酒石酸塩、スクラルファート水和物及びワルファリンカリウムであった。治験担当医師は本事象を重篤で治験薬と関連するかもしれないと判断した。

| Day | 血小板数 |
|----------------------------------|-----------------------|
| Day -4(スクリーニング時) | 53,000/ μ L |
| Day 1(ベースライン時) | 46,000/ μ L |
| Day 4 | 55,000/ μ L |
| Day 6 | 73,000/ μ L |
| Day 8 | 102,000/ μ L |
| Day 11(待機的な観血的手技日)[Day 12に内視鏡検査] | 159,000/ μ L |
| Day 14 | 194,000/ μ L |
| Day 18(最終投与の11日後) | 199,000/ μ L(最大値) |
| Day 21 | 153,000/ μ L |
| Day 28 | 55,000/ μ L |
| Day 32(下肢の腫脹) | 42,000/ μ L |
| Day 35(最終投与の28日後)(門脈血栓症) | — |

*：開発初期製剤が用いられ、開発初期製剤を投与したときのアバロンボパグのC_{max}及びAUC_{0-12h}は市販製剤を投与したときのアバロンボパグのC_{max}及びAUC_{0-12h}のそれぞれ38.6%及び40.5%であった。開発初期製剤100mg及び80mgを投与したときの曝露量は、市販製剤40mg及び32mgを投与したときの曝露量に相当する。

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。



■ 出血及び出血傾向の有無

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]

- ・「あおあざができる」、「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）

● 国際共同第Ⅲ相試験（日本人を含む）及び海外第Ⅲ相試験における出血イベント（有害事象：治験薬との関連性が明らかでないものを含む）（WHO Grade 2～4）の発現状況^{5,6}

- ・ベースラインの血小板数が低いコホート（40,000/ μ L未満）では、出血イベントの発現割合はドプテレット60mg群とプラセボ群で同程度であり[3.8%（6/159例）及び3.3%（3/91例）]、いずれの事象も1例のみに発現しました。
- ・ベースラインの血小板数が高いコホート（40,000/ μ L以上50,000/ μ L未満）では、出血イベントの発現割合はドプテレット40mg群のほうがプラセボ群より低く[2.6%（3/115例）及び4.6%（3/65例）]、いずれの事象も1例のみに発現しました。

安全性解析対象集団

| | ベースラインの血小板数が低いコホート (40,000/ μ L未満) | | ベースラインの血小板数が高いコホート (40,000/ μ L以上50,000/ μ L未満) | | 合計 | |
|---------------------------|---|---------------------------|--|---------------------------|-----------------|-------------------|
| | プラセボ (n=91) | ドプテレット 60mg (n=159) | プラセボ (n=65) | ドプテレット 40mg (n=115) | プラセボ (n=156) | ドプテレット (n=274) |
| 出血イベント (WHO Grade 2～4) | 3(3.3) | 6(3.8) | 3(4.6) | 3(2.6) | 6(3.8) | 9(3.3) |
| 鼻出血 | 1(1.1) | 1(0.6) | 1(1.5) | 0 | 2(1.3) | 1(0.4) |
| 胃出血 | 1(1.1) | 0 | 0 | 0 | 1(0.6) | 0 |
| 胃腸出血 | 0 | 1(0.6) | 0 | 1(0.9) | 0 | 2(0.7) |
| 歯肉出血 | 0 | 0 | 0 | 1(0.9) | 0 | 1(0.4) |
| 吐血 | 0 | 1(0.6) | 0 | 0 | 0 | 1(0.4) |
| 食道出血 | 0 | 0 | 1(1.5) | 0 | 1(0.6) | 0 |
| 食道静脈瘤出血 | 0 | 0 | 0 | 1(0.9) | 0 | 1(0.4) |
| 処置後出血 | 1(1.1) | 0 | 1(1.5) | 0 | 2(1.3) | 0 |
| 穿刺部位出血 | 0 | 0 | 1(1.5) | 0 | 1(0.6) | 0 |
| 直腸出血 | 0 | 1(0.6) | 0 | 0 | 0 | 1(0.4) |
| 歯槽出血 | 0 | 1(0.6) | 0 | 0 | 0 | 1(0.4) |
| 静脈瘤破裂 | 0 | 1(0.6) | 0 | 0 | 0 | 1(0.4) |

例数 (%)

MedDRA ver. 19.1

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

3. 投与時の注意点

- 国際共同第Ⅲ相試験（日本人を含む）及び海外第Ⅲ相試験におけるランダム割り付けから待機的な観血的手技の7日後までに出血イベント（有害事象：治験薬との関連性が明らかでないものを含む）（WHO Grade 2～4）を発現した被験者一覧^{5,6)}

・ドプテレット群におけるランダム割り付けから待機的な観血的手技の7日後までに出血イベントを発現した被験者の一覧を以下に示します。

| | 出血イベント (基本語) | 重篤性 | 治験薬との 因果関係 | 発現日 | 消失日 | 待機的な 観血的手技日 | 血小板輸血 実施日 |
|--|------------------|-----|---------------|--------|-------------------|----------------|--------------|
| ベースラインの血小板数が低いコホート(40,000/ μ L未満): ドプテレット60mg | | | | | | | |
| 60歳代 男性 | 裂傷 ^{*1} | 非重篤 | 関連なし | Day 15 | Day 35 | Day 10 | Day 10 |
| 40歳代 女性 | 鼻出血 | 非重篤 | 関連なし | Day 3 | Day 3 | Day 12 | Day 12 |
| 50歳代 男性 | 直腸出血 | 非重篤 | 関連する 可能性あり | Day 3 | 継続中 ^{*2} | Day 13 | なし |
| 40歳代 男性 | 歯槽出血 | 非重篤 | 関連なし | Day 12 | Day 12 | Day 12 | Day 12 |
| 50歳代 女性 | 静脈瘤破裂 | 非重篤 | 関連なし | Day 2 | Day 2 | Day 11 | なし |
| 50歳代 男性 | 吐血 | 重篤 | 関連なし | Day 12 | Day 12 | Day 12 | なし |
| ベースラインの血小板数が高いコホート(40,000/ μ L以上50,000/ μ L未満): ドプテレット40mg | | | | | | | |
| 40歳代 男性 | 歯肉出血 | 非重篤 | 関連なし | Day 5 | Day 16 | Day 10 | Day 17 |

※1: ネコ引っかけ傷による裂傷

※2: 投与後観察期間終了時点で継続中

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

4. その他の留意すべき事項

4.1 その他の留意すべき事項

■ 薬剤交付時の注意

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。

- ・ドプテレットが湿気の影響を受けることが示されているため、服用直前にブリスターシートから取り出すようにご指導ください。

■ 臨床使用に基づく情報

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。

- ・TP0受容体は、ある種の血液悪性腫瘍に発現しているため、TP0受容体作動薬は作用機序から持続性及び慢性免疫性血小板減少症患者において、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ます。臨床試験では骨髄異形成症候群の患者は除外していたため、使用経験はありません。

15.1 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、頸静脈血栓症、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]

- ・血栓症及び血栓塞栓症は、持続性及び慢性免疫性血小板減少症患者にTP0受容体作動薬を投与した際に血栓塞栓症関連の有害事象の発現リスクがあることが知られています。また、本剤の海外の臨床試験では、因果関係が否定できない事象が報告されています。

5. 副作用

5.1 副作用

■ 重大な副作用

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]

- ・血栓症及び血栓塞栓症は、慢性肝疾患患者にTP0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。臨床試験では、注目すべき有害事象の血栓・塞栓イベントとして、因果関係が否定できない門脈血栓症が2例 [国際共同第Ⅲ相試験 (日本人を含む) のドプテレット40mg群及び海外第Ⅱ相試験のドプテレット80mg群] に認められたことから設定されました (p.21)。

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]

- ・ドプテレットの慢性免疫性血小板減少症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ます。TP0受容体作動薬は、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から設定されました。

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]

- ・ドプテレットの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、重篤な出血は認められなかったものの、本剤の投与中止後に血小板数が速やかに投与開始前の値に低下することなどによって出血を生じることがあることから設定されました。



■ その他の副作用

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 |

※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免疫性血小板減少症患者を対象とした臨床試験の結果を含む

5. 副作用

■ 日本人によくみられた有害事象

- 国際共同第Ⅲ相試験において日本人によくみられた有害事象※（治験薬との関連性は明らかでないものを含む）（プラセボ群又はドプテレット群の合計で2例以上、SOC及びPT別）⁵⁾

・国際共同第Ⅲ相試験において日本人によくみられた有害事象は下記のとおりでした。日本人に特異的な事象は認められず、多かったのは発熱[36.4% (12/33例)]、悪心及び不眠症[各12.1% (4/33例)]、下痢及び背部痛[各9.1% (3/33例)]でしたが、これらの発現割合はプラセボ群と大きく異なりませんでした。また、ドプテレット60mg群とドプテレット40mg群で発熱(42.9%及び25.0%)及び下痢(14.3%及び0%)で違いがみられましたが、これら以外の有害事象の発現割合はおおむね同程度で、多く発現した有害事象の用量に相関した一貫性のある群間差は認められませんでした。

安全性解析対象集団

| | ベースラインの血小板数が低いコホート (40,000/ μ L未満) | | ベースラインの血小板数が高いコホート (40,000/ μ L以上50,000/ μ L未満) | | 合計 | |
|-------------------|---|--------------------------|--|--------------------------|----------------|------------------|
| | プラセボ (n=10) | ドプテレット 60mg (n=21) | プラセボ (n=7) | ドプテレット 40mg (n=12) | プラセボ (n=17) | ドプテレット (n=33) |
| 有害事象 | 6(60.0) | 16(76.2) | 6(85.7) | 9(75.0) | 12(70.6) | 25(75.8) |
| 眼障害 | 0 | 2(9.5) | 0 | 0 | 0 | 2(6.1) |
| 結膜出血 | 0 | 2(9.5) | 0 | 0 | 0 | 2(6.1) |
| 胃腸障害 | 3(30.0) | 10(47.6) | 3(42.9) | 2(16.7) | 6(35.3) | 12(36.4) |
| 腹痛 | 1(10.0) | 1(4.8) | 1(14.3) | 0 | 2(11.8) | 1(3.0) |
| 上腹部痛 | 0 | 1(4.8) | 0 | 1(8.3) | 0 | 2(6.1) |
| 便秘 | 2(20.0) | 1(4.8) | 1(14.3) | 0 | 3(17.6) | 1(3.0) |
| 下痢 | 0 | 3(14.3) | 0 | 0 | 0 | 3(9.1) |
| 悪心 | 0 | 3(14.3) | 2(28.6) | 1(8.3) | 2(11.8) | 4(12.1) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2(20.0) | 10(47.6) | 3(42.9) | 5(41.7) | 5(29.4) | 15(45.5) |
| 末梢性浮腫 | 0 | 1(4.8) | 0 | 1(8.3) | 0 | 2(6.1) |
| 穿刺部位出血 | 0 | 0 | 2(28.6) | 0 | 2(11.8) | 0 |
| 発熱 | 2(20.0) | 9(42.9) | 2(28.6) | 3(25.0) | 4(23.5) | 12(36.4) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 3(30.0) | 1(4.8) | 3(42.9) | 0 | 6(35.3) | 1(3.0) |
| 輸血反応 | 1(10.0) | 0 | 2(28.6) | 0 | 3(17.6) | 0 |
| 臨床検査 | 1(10.0) | 3(14.3) | 0 | 3(25.0) | 1(5.9) | 6(18.2) |
| 尿中血陽性 | 0 | 2(9.5) | 0 | 0 | 0 | 2(6.1) |
| 好中球数減少 | 0 | 1(4.8) | 0 | 1(8.3) | 0 | 2(6.1) |
| 代謝および栄養障害 | 2(20.0) | 1(4.8) | 0 | 1(8.3) | 2(11.8) | 2(6.1) |
| 低アルブミン血症 | 1(10.0) | 1(4.8) | 0 | 1(8.3) | 1(5.9) | 2(6.1) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1(10.0) | 2(9.5) | 0 | 2(16.7) | 1(5.9) | 4(12.1) |
| 背部痛 | 1(10.0) | 2(9.5) | 0 | 1(8.3) | 1(5.9) | 3(9.1) |
| 神経系障害 | 1(10.0) | 1(4.8) | 1(14.3) | 1(8.3) | 2(11.8) | 2(6.1) |
| 精神障害 | 0 | 2(9.5) | 0 | 4(33.3) | 0 | 6(18.2) |
| 不眠症 | 0 | 2(9.5) | 0 | 2(16.7) | 0 | 4(12.1) |
| 腎および尿路障害 | 0 | 0 | 2(28.6) | 0 | 2(11.8) | 0 |
| 血尿 | 0 | 0 | 2(28.6) | 0 | 2(11.8) | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 | 1(4.8) | 1(14.3) | 2(16.7) | 1(5.9) | 3(9.1) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2(20.0) | 1(4.8) | 0 | 1(8.3) | 2(11.8) | 2(6.1) |
| 血管障害 | 2(20.0) | 0 | 0 | 0 | 2(11.8) | 0 |

例数(%)

※：治験薬の初回投与日以降、治験薬の最終投与後30日以内に発現した事象

MedDRA ver. 19.1

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

6. Q&A

Q ドプテレットを飲み忘れた場合の対応策は？

A

- ・飲み忘れに気が付いたら、すぐに服用する必要があります。翌日に気が付いた場合も、その時点で服用し、次の服用はさらに翌日の通常の時間に服用する必要があります。飲み忘れた分を補うために、絶対に2回分を一度に服用しないよう患者にお伝えください。

Q ドプテレットを過量投与した場合の対応策は？

A

- ・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ります。
- ・患者の状態及び血小板数を十分にモニタリングしてください。
- ・なお、アバロンボパグの尿中排泄率は約6%であり¹²⁾、血漿蛋白結合率が高く¹³⁾、透析による除去は期待できません。
- ・ドプテレットを過剰に服用した場合には、主治医に連絡あるいは最寄りの病院の救急外来を受診するよう患者にお伝えください。

Q ドプテレットの腎機能障害患者への投与は？

A

- ・母集団薬物動態解析では、軽度から中等度の腎機能障害 ($CL_{cr} \geq 30 \text{ mL/min}$) は、アバロンボパグの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかったとされています⁷⁾。なお、重度の腎機能障害患者の薬物動態パラメータは推定されていません。

6. 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/ 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

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

7. 参考文献

- 1) Afdhal N, et al. : J Hepatol 48 : 1000, 2008
- 2) 高見昭良ほか : 日本輸血細胞治療学会誌 65 : 544, 2019
- 3) 厚生労働省医薬・生活衛生局 : 血液製剤の使用指針 (平成31年3月)
<https://www.mhlw.go.jp/content/11127000/000493546.pdf> (閲覧 : 2025年7月)
- 4) 日本消化器病学会・日本肝臓学会編 : 肝硬変診療ガイドライン2020改訂第3版
https://www.jsge.or.jp/committees/guideline/guideline/pdf/kankouhen2020_re.pdf (閲覧 : 2025年7月)
- 5) 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】
- 6) 社内資料 : 海外第Ⅲ相試験 (E5501-G000-310試験) 【承認時評価資料】
- 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)
- 8) 社内資料 : 胚・胎児発生に関する試験
- 9) 社内資料 : 乳汁中排泄
- 10) Terrault N, et al. : Gastroenterology 155 : 705, 2018
- 11) 社内資料 : 海外第Ⅱ相試験 (E5501-G000-202試験) 【承認時評価資料】
- 12) 社内資料 : ヒトマスバランス試験 (501-PK-901試験)
- 13) 社内資料 : *In vitro* 血漿蛋白結合

ドプテレット錠20mg

日本標準商品分類番号 873399

| | | | | | | |
|-----|----|----------------------|------|------------------|------|-------------------------------|
| 販売名 | 和名 | ドプテレット錠20mg | 承認番号 | 30500AMX00110000 | 有効期間 | 5年 |
| | 洋名 | Doptelet® tablets | | 規制区分 | | 処方箋医薬品 注意-医師等の処方箋により使用すること |
| 一般名 | 和名 | アバトロンボパグマレイン酸塩 | 貯法 | | 室温保存 | 販売開始年月 |
| | 洋名 | Avatrombopag Maleate | | | | |

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、クロスポリドン、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>
- 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。
 - 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>
- 3 免疫性血小板減少症の発症又は診断後6か月以上経過した患者に投与すること。
 - 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 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。
 - 6 免疫性血小板減少症の発症又は診断から6~12か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/ 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

<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>
- 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。
 - 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。
- <持続性及び慢性免疫性血小板減少症>
- 3 本剤は治療上必要最小限の用法・用量で使用すること。
 - 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/ μ L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/ μ L未満又は400,000/ μ L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/ μ L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/ μ L以上 200,000/ μ L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/ μ L以上 400,000/ μ L以下 | 用量レベルを1段階下げる。 |
| 400,000/ μ L超 | 本剤を休業し、血小板数を週2回測定する。休業後、血小板数が150,000/ μ L未満まで減少した場合は、休業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/ μ L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週間に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/ μ L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、本剤の減量又は休業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ため、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週間に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有無を観察すること。[11.1.2参照]
 - 8.9 トロンボ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、抗ロビン欠損症、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)。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)。
- 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。

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髓生検・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.用法及び用量に関する注意」に従い、本剤の治療を再開すること。アバロンボバ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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 プ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 服用直前にプ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、頸静脈血栓症、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。

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 (プリスターシート) ×1] /箱
15錠 [15錠 (プリスターシート) ×1] /箱
30錠 [15錠 (プリスターシート) ×2] /箱

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。

■詳細は電子添文をご参照ください。
また、電子添文の改訂にご留意ください。

発売元 (文献請求先及び問い合わせ先)

旭化成セラピューティクス株式会社

東京都千代田区有楽町一丁目1番2号
くすり相談窓口 フリーダイヤル 0120-114-936
(9:00~17:45/土日祝、休業日を除く)

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