

電子添文改訂のお知らせ

2023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

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

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

このたび、標記製品の用法及び用量の一部変更承認に伴い、電子化された添付文書（電子添文）の記載内容を改訂いたしましたのでお知らせいたします。また、医療用医薬品添付文書新記載要領に基づく改訂を行いました。

今後のご使用に際しましてご参照下さいますようお願い申し上げます。

◇6.用法及び用量（全文）

改訂後（2023年12月改訂）	改訂前
<p>6. 用法及び用量</p> <p>〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉</p> <p>通常、成人には、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。</p> <p>〈再生不良性貧血〉</p> <p>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、<u>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。</u></p> <p>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。</p>	<p>【用法及び用量】</p> <p>1. 慢性特発性血小板減少性紫斑病の場合</p> <p>通常、成人には、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。</p> <p>2. 再生不良性貧血の場合</p> <p>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75mg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。</p> <p>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。</p>

[下線部()改訂]

◇改訂理由

小児（6歳以上）の再生不良性貧血に関する用法及び用量が承認されたことに伴い改訂しました。

◇その他の改訂内容(改訂部分抜粋)

改訂後（2023年12月改訂）	改訂前
<p>7. 用法及び用量に関連する注意 7.1～7.4（略） 〈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。</p> <p>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</p> <p style="text-align: right;">削除→</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉 1. ～ 3.（略） 4. 再生不良性貧血の場合 (1) 本剤の投与中は、血液検査及び肝機能検査を定期的実施し、本剤の用量は下記を参照の上、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。</p> <p>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</p> <p>1) <u>抗胸腺細胞免疫グロブリンの投与により肝機能障害があらわれることがあるので、抗胸腺細胞免疫グロブリン投与後、一定期間経過後に本剤の投与を開始すること。（【臨床成績】の項参照）</u></p> <p>2) 抗胸腺細胞免疫グロブリンの投与に際しては、併用薬剤の添付文書を熟読すること。</p> <p>3) 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。</p> <p>4) 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。</p> <p>5) 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。</p>
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.7 小児等 〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉 9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>	<p>7. 小児等への投与 小児等に対する安全性及び有効性は確立していない（使用経験がない）。</p>

[下線部()改訂、()削除]

改訂後 (2023年12月改訂)	改訂前																																						
<p>〈再生不良性貧血〉</p> <p>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]</p>	<p>←追記</p>																																						
<p>11. 副作用</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 肝機能障害</p> <p>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]</p> <p>11.1.2 血栓塞栓症</p> <p>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]</p> <p>11.1.3 出血 (頻度不明)</p> <p>[8.4参照]</p> <p>11.1.4 骨髓線維化 (頻度不明)</p> <p>[8.5参照]</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="209 1648 842 2063"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心、腹痛、嘔吐</td> <td>下痢、口内乾燥</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>発疹、皮膚変色</td> <td>脱毛症</td> </tr> <tr> <td>筋骨格</td> <td>筋肉痛、四肢痛</td> <td>背部痛、筋骨格系胸痛、筋骨格痛</td> </tr> <tr> <td>感染症</td> <td>—</td> <td>咽頭炎、尿路感染</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>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</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table>		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	—	<p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 肝機能障害：AST (GOT、2%)、ALT (GPT、7%)、ALP (6%)、ビリルビン (13%) の増加等の肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行う等、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等適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)</p> <p>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 (2%)、心筋梗塞 (頻度不明)、虚血性脳卒中 (頻度不明) 等の血栓塞栓症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等適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)</p> <p>3) 出血：本剤の投与中止後に出血 (頻度不明) を生じることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)</p> <p>4) 骨髓線維化：骨髓線維化 (頻度不明) があらわれる可能性があるため、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等適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="927 1648 1506 2002"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>5%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心</td> <td>—</td> <td>嘔吐、下痢、口内乾燥</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>—</td> <td>発疹</td> <td>脱毛症</td> </tr> <tr> <td>筋骨格</td> <td>筋痛</td> <td>—</td> <td>背部痛、筋骨格系胸痛、筋骨格痛</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>頭痛</td> <td>疲労、血小板数増加、低カリウム血症、白内障</td> <td>咽頭炎、尿路感染</td> </tr> </tbody> </table>		5%以上	5%未満	頻度不明	消化器	悪心	—	嘔吐、下痢、口内乾燥	皮膚	—	発疹	脱毛症	筋骨格	筋痛	—	背部痛、筋骨格系胸痛、筋骨格痛	その他	頭痛	疲労、血小板数増加、低カリウム血症、白内障	咽頭炎、尿路感染
	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	—																																					
	5%以上	5%未満	頻度不明																																				
消化器	悪心	—	嘔吐、下痢、口内乾燥																																				
皮膚	—	発疹	脱毛症																																				
筋骨格	筋痛	—	背部痛、筋骨格系胸痛、筋骨格痛																																				
その他	頭痛	疲労、血小板数増加、低カリウム血症、白内障	咽頭炎、尿路感染																																				

[下線部()改訂、()削除]

改訂後 (2023年12月改訂)	改訂前																		
<p>16. 薬物動態</p> <p>16.6 特定の背景を有する患者</p> <p>16.6.3 小児等</p> <p>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⁾。</p> <p>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</p> <table border="1" data-bbox="137 707 764 1061"> <thead> <tr> <th>年齢</th> <th>投与量 (mg)</th> <th>例数</th> <th>C_{max} (μg/mL)</th> <th>t_{max} (hr)</th> <th>AUC_{0-τ} (μg·hr/mL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6歳以上 12歳未満^{a)}</td> <td>37.5</td> <td>3</td> <td>17.7±8.36</td> <td>3.93 (1.87-3.95)</td> <td>352±194</td> </tr> <tr> <td>12歳以上 18歳未満^{b)}</td> <td>75</td> <td>2</td> <td>42.3 (40.6,44.0)</td> <td>3.06 (2.12,4.00)</td> <td>713 (705,721)</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 算術平均値±標準偏差、t_{max}は中央値 (範囲) b) 算術平均値 (個別値)、t_{max}は中央値 (個別値)</p>	年齢	投与量 (mg)	例数	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-τ} (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)	<p>←追記</p>
年齢	投与量 (mg)	例数	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-τ} (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)														
<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>〈再生不良性貧血〉</p> <p>17.1.6 国際共同第Ⅱ相試験 (成人、小児)</p> <p>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</p>	<p>←追記</p>																		

改訂後 (2023年12月改訂)	改訂前
<p>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$\geq 500/\mu\text{L}$、血小板数が$\geq 20,000/\mu\text{L}$、網赤血球数が$\geq 20,000/\mu\text{L}$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。</p> <p>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⁾。[5.3、9.7.2参照]</p>	
<p>23. 主要文献</p> <p>1) ~ 17) (略)</p> <p>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]</p> <p>19) ~26) (略)</p>	<p>【主要文献】</p> <p>1) ~ 17) (略)</p> <p>←追記</p> <p>18) ~25) (略)</p>

[下線部()改訂]

◇改訂理由及び解説

「7. 用法及び用量に関連する注意」の項

7.5項：免疫抑制療法で未治療の6歳以上の重症再生不良性貧血患者を対象とした国際共同第II相試験（以下、G2201試験）において、血小板数に応じて2週間ごとに25mg/日ずつ（6歳以上12歳未満の小児は12.5mg/日ずつ）調節した結果、小児でも成人と同程度の血液学的奏効及び輸血に対する効果が認められ、安全性に関しても小児特有の懸念は認められなかったことを踏まえ、小児の用量調節を設定しました。

また、抗胸腺細胞免疫グロブリンと本剤の肝毒性の重複を避けるため、「抗胸腺細胞免疫グロブリンの投与により肝機能障害があらわれることがあるので、抗胸腺細胞免疫グロブリン投与後、一定期間経過後に本剤の投与を開始すること。」を記載していました。G2201試験では、抗胸腺細胞免疫グロブリンと本剤を同時に投与開始した結果、全体集団及び日本人小児いずれにおいても、血液学的奏効及び輸血に対する効果が認められました。また、肝機能障害の有害事象はほとんどの事象が経過観察あるいは休薬又は減量により消失し、肝機能障害により本剤の投与中止に至った症例は中止後に回復しました。これらの結果をもとに、記載を削除しました。

「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項

9.7.2項：G2201試験は免疫抑制療法で未治療の6歳以上の重症再生不良性貧血患者を対象としたため、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ことを明記しました。

また、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ことを明記しました。

「11. 副作用」の項

「11.1 重大な副作用」及び「11.2 その他の副作用」の発現頻度は、慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（TRA108109試験）、慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（TRA111433試験）、既存治療で効果不十分な中等症以上の再生不良性貧血患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（E1201試験）、抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の中等症以上の再生不良性貧血患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（E1202試験）及びG2201試験を併合集計した頻度に変更しました。

また、「11.2 その他の副作用」に腹痛、皮膚変色、四肢痛、浮動性めまいを新たに追記しました。筋痛は、筋肉痛に記載整備しました。

「16. 薬物動態」の項

G2201試験の日本人小児の薬物動態パラメータを16.6.3項に記載しました。

「17. 臨床成績」の項

G2201試験の有効性及び安全性の結果を17.1.6項に記載しました。

「23. 主要文献」の項

G2201試験の社内資料を追記しました。

改訂電子添文も併せてご参照下さい。

最新の電子添文情報は、「医薬品医療機器総合機構ホームページ」の「医療用医薬品 情報検索」(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にてご確認ください。

また、以下のGS1バーコードを用いて、専用アプリ「添文ナビ」より最新の電子添文をご確認いただけます。



今回の改訂内容につきましては医薬品安全対策情報（DSU）No.323（2024年1月）に掲載される予定です。

【新記載要領に基づく電子添文改訂について】

平成29年6月8日付け薬生発0608第1号「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について」及び薬生安発0608第1号「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について」に基づき、本剤の電子添文を改訂し、新記載要領に対応した初版としました。詳細は改訂電子添文をご参照下さい。

【資料請求先】
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

RVL00004ZA0003