

2015年9月作成（第1版）

貯 法：気密容器・室温保存
使用期限：外箱等に表示

日本標準商品分類番号
873399

経口血小板産生促進剤／トロンボポエチン受容体作動薬

処方箋医薬品^{注1)}

ムルプレタ錠3mg

ルストロンボバグ錠

Mulpleta[®]

シオノギ製薬

承認番号	22700AMX01004
薬価収載	2015年11月
販売開始	2015年12月
国際誕生	2015年9月

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。また、臨床試験での使用経験はない。〕

【組成・性状】

1. 組成

販売名	ムルプレタ錠 3mg
成分・含量 (1錠中)	ルストロンボバグ 3mg
添加物	D-マンニトール、結晶セルロース、酸化マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、クエン酸トリエチル、酸化チタン、三二酸化鉄、タルク

2. 性状

販売名	ムルプレタ錠 3mg
性状・剤形	微赤色～淡赤色の円形のフィルムコーティング錠である。
外形	 表面 裏面 側面
大きさ	直径 約 7.0mm 厚さ 約 4.0mm
重量	約 0.19g
識別コード	551 : 3

【効能・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

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 血小板数等の臨床検査値及び臨床症状、観血的手技の種類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。〔臨床試験では血小板数 5 万/ μ L 未満の患者を対象とした。〔臨床成績〕の項参照〕
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。〕

【用法・用量】

通常、成人にはルストロンボバグとして 3mg を 1 日 1 回、7 日間経口投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 本剤投与中は血小板数に留意し、少なくとも、本剤の投与開始から 5 日後を目安に 1 回は血小板数を測定し、それ以降も測定した血小板数を考慮し、必要に応じて血小板数を測定すること。血小板数が 5 万/ μ L 以上となり、かつ本剤投与開始

前から 2 万/ μ L 以上増加した場合は、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

2. 本剤の投与は、観血的手技の施行予定日の 8～13 日前を目安に開始すること。
3. 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、血小板数が本剤投与開始前の値に復帰していない患者では他の治療法を選択すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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。また、臨床試験での使用経験はない。〕
- (2) 門脈血流が遠肝性の患者〔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。また、臨床試験での使用経験はない。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 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。〔臨床成績〕の項参照
- (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。
- (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。
- (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。〔臨床成績〕の項参照

3. 副作用

承認時における安全性評価対象例 157 例^{*}中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 21 例（13.4%）に認められた。主な副作用は、発熱 3 例（1.9%）、発疹 3 例（1.9%）であった。

※：国内で実施された第 I 相（1 試験）、第 II 相（3 試験）、第 III 相（1 試験）の計 5 試験を合算した。

なお、第 II 相は 0.25～4mg/日の範囲で検討された。承認用量は 3mg/日である。

(1) 重大な副作用

血栓症（2%未満）：門脈血栓症、腸間膜静脈血栓症等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適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次の症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

種類\頻度	2%未満
皮膚	発疹
血液	白血球数減少、血中フィブリノゲン減少、フィブリン D ダイマー増加、FDP 増加

注 1) 注意—医師等の処方箋により使用すること

種類\頻度	2%未満
肝臓	AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, ビリルビン上昇
消化器	悪心
精神神経系	頭痛
その他	発熱, 倦怠感, 回転性めまい, 疼痛, 血圧上昇, 血中カリウム増加, 関節痛

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、注意すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠ラットに、80mg/kg/日 (AUC 比較で臨床曝露量の約 143 倍) を投与した場合に、胎児の発育抑制, 40mg/kg/日 (約 131 倍) を投与した場合に、胎児の頸部短小過剰肋骨 (変異) の発現増加, 母動物の妊娠期間の延長, 出生児の生存性低下及び発育抑制, 次世代の受胎能, 黄体数及び着床数の低下傾向, 並びに着床前死亡率の増加傾向, 4mg/kg/日 (約 13 倍) 以上を投与した場合に、胎児の胸腰部短小過剰肋骨 (変異) の発現増加が報告されている。また、ラットで胎児への移行が報告されている。]
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[ラットで乳汁中に移行することが報告されている。]

6. 小児等への投与

低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

7. 過量投与

徴候, 症状: 血小板数が過剰に増加し, 血栓症, 血栓塞栓症を起こすおそれがある。

処置: 血小板数の検査を頻回に行い, 患者の状態を十分に観察すること。本剤は血漿蛋白結合率が高いため, 血液透析は有効でないと考えられる。

8. 適用上の注意

薬剤交付時: PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。(PTP シートの誤飲により, 硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し, 更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

9. その他の注意

- (1) 海外臨床試験において, 慢性特発性血小板減少性紫斑病 (承認外) に対し長期使用した際に, 骨髄レチクリン線維症が認められたとの報告がある。
- (2) トロンボポエチン受容体作動薬は, 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。
- (3) 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, 薬理活性に付随する影響は評価されていない。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 健康成人

1) 空腹時単回投与

健康成人男性各 6 例に, 1, 2, 4mg (すべて承認外用量) を空腹時単回経口投与したときの薬物動態パラメータを表 1 に示す。Cmax, AUC はいずれも投与量に比例して増大し, 終末相消失半減期 (T_{1/2,z}), みかけの全身クリアランス (CL/F) は投与量に依存しなかった¹⁾。

表 1 薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	n	Cmax ^{※1} (ng/mL)	Tmax ^{※2} (hr)	AUC _{0-inf} ^{※1} (ng·hr/mL)	T _{1/2,z} ^{※1} (hr)	CL/F ^{※1} (L/hr)
1	6	44.9 (29.1)	4.0 (3.5-4.0)	1340 (21.5)	23.2 (17.8)	0.748 (21.4)
2	6	89.7 (15.8)	3.8 (3.5-4.0)	2210 (16.0)	20.4 (7.9)	0.905 (15.9)
4	6	213 (5.7)	3.8 (3.5-4.0)	5290 (8.1)	20.5 (9.0)	0.757 (8.1)

※1: 幾何平均値 (%変動係数)

※2: 中央値 (最小値-最大値)

2) 反復投与

健康成人男性各 6 例に, 0.25, 0.5, 2mg (すべて承認外用量) を 1 日 1 回朝食後 14 日間反復経口投与 (承認外用法) したときの薬物動態パラメータを表 2 に, 初回投与直前~初回投与後 168 時間 (8 日目投与直前) までの血漿中濃度推移を図 1 に示す。

血漿中濃度は本剤の投与開始 5 日目に以降に初回投与時の約 2 倍で定常状態に達した²⁾。

表 2 薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	n	投与日	Cmax ^{※1} (ng/mL)	Tmax ^{※2} (hr)	AUC _{0-τ} ^{※1} (ng·hr/mL)	T _{1/2,z} ^{※1} (hr)
0.25	6	1	8.48(6.8)	8.0(5.0-10.0)	135(8.1)	—
		7	19.7(5.3)	8.0(4.0-10.0)	333(11.9)	—
		14	18.0(11.7)	6.5(4.0-10.0)	317(13.0)	27.8(6.5)
0.5	5	1	19.2(9.6)	8.0(5.0-10.0)	327(7.1)	—
		7	34.9(13.6)	8.0(5.0-10.0)	657(12.8)	—
		14	38.9(13.7)	6.0(4.0-6.0)	703(10.4)	32.0(10.2)
2	6 ^{※3}	1	78.3(16.7)	4.0(4.0-10.0)	1280(12.3)	—
		7	159(16.6)	4.0(4.0-10.0)	2670(12.6)	—
		14	156(5.7)	4.0(4.0-4.0)	2630(8.1)	30.1(11.7)

※1: 幾何平均値 (%変動係数)

※2: 中央値 (最小値-最大値)

※3: 14 日目のみ 5 例

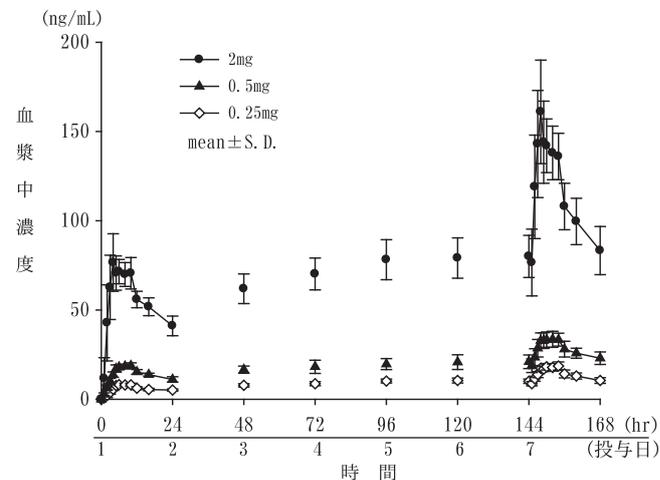


図 1 反復投与時の血漿中濃度推移 (健康成人)

(2) 慢性肝疾患による血小板減少患者

1) 消失半減期

慢性肝疾患による血小板減少患者 16 例に 3mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの, 投与 5 日目に以降の T_{1/2,z} の幾何平均値 (%変動係数) は, 38.3 時間 (18.7%) であった³⁾。

2) その他の薬物動態パラメータ

慢性肝疾患による血小板減少患者 7 例に 3mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータを表 3 に, 投与 5 日目の投与直前と投与後 2, 4, 6, 8, 24 時間の血漿中濃度推移を図 2 に示す⁴⁾。

表3 薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	n	Cmax※1 (ng/mL)	Tmax※2 (hr)	AUC _{0-τ} ※1 (ng・hr/mL)
3	7	250 (32.0)	6.0 (2.0-8.0)	4799 (32.9)

※1:幾何平均値 (%変動係数)

※2:中央値 (最小値-最大値)

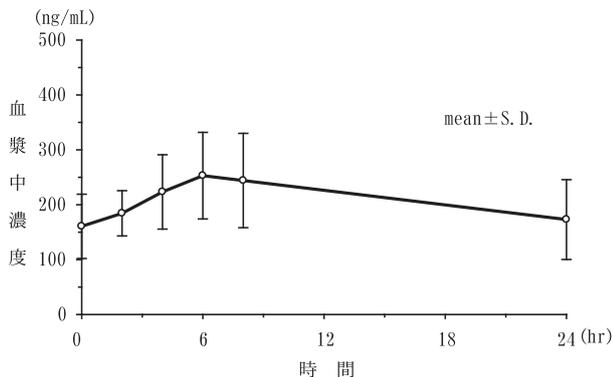


図2 反復投与5日目の血漿中濃度推移 (慢性肝疾患による血小板減少患者)

2. 食事の影響

日本人健康成人男性 15 例に 4mg (承認外用量) を空腹時又は食後 (高脂肪食) に単回経口投与したとき, Cmax 及び AUC に食事の影響はみられなかった⁵⁾。

3. 高齢者

母集団薬物動態解析で高齢患者 (65~84 歳) 60 例と非高齢患者 (49~64 歳) 41 例を比較した結果, 年齢は本剤の薬物動態に影響を及ぼさなかった⁶⁾。

4. 肝機能障害者

健康成人, 軽度 (Child-Pugh 分類 A) 及び中等度 (Child-Pugh 分類 B) 肝機能障害者各 8 例に 0.75mg (承認外用量) を単回経口投与したとき, 軽度肝機能障害者の Cmax 及び AUC, 中等度肝機能障害者の Cmax は健康成人と同程度であり, 中等度肝機能障害者の AUC は健康成人より約 20% 高かった⁷⁾。(外国人によるデータ)

表4 肝機能障害者と健康成人との薬物動態の比較

投与群	n	Cmax※1 (ng/mL)	AUC _{0-inf} ※1 (ng・hr/mL)	健康成人に対する比※2	
				Cmax (ng/mL)	AUC _{0-inf} (ng・hr/mL)
健康成人	8	14.9 (30.9)	328.4 (20.6)	—	—
肝機能障害者	軽度	15.4 (29.8)	344.1 (25.6)	1.03 (0.80, 1.33)	1.05 (0.85, 1.30)
	中等度	14.9 (29.8)	395.6 (28.7)	1.00 (0.77, 1.29)	1.20 (0.97, 1.49)

※1:幾何平均値 (%変動係数)

※2:幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間)

5. 代謝

(1) 健康成人 7 例に ¹⁴C-標識ルストロンボバグ 2mg (承認外用量) を単回経口投与したときの血漿中代謝物を検索した結果, 血漿中放射能の大部分は未変化体であり, 代謝物として, β酸化カルボン酸, β酸化カルボン酸タウリン抱合体, 脱ヘキシル体及びグルクロン酸抱合体が微量検出された。一方, 糞中において, 未変化体の割合は低く, β酸化関連代謝物が投与された放射能の約 35% 検出された⁸⁾ (外国人によるデータ)。これらの結果から, ルストロンボバグの主要な代謝経路は O-ヘキシル側鎖における ω酸化及びそれに続く β酸化であると推定された。

(2) *In vitro* 試験の結果, ルストロンボバグの ω酸化 (β酸化の初発反応) に関与する主な代謝酵素は CYP4A11 を含む CYP4 系酵素であることが示され, CYP3A4 も一部関与する可能性が示唆された⁹⁾。

6. 排泄

健康成人 7 例に ¹⁴C-標識ルストロンボバグ 2mg (承認外用量)

を単回経口投与したとき, 投与された放射能のうち約 84% が投与後 336 時間までに回収され, 約 83% が糞中に, 約 1% が尿中に排泄された⁸⁾。(外国人によるデータ)

7. 薬物相互作用

(1) *In vitro* 試験において, ルストロンボバグは P-糖蛋白及び BCRP (breast cancer resistance protein) の基質であることが示された¹⁰⁾。

(2) 健康成人 15 例に 1 日目ミダゾラム 5mg を単独投与, 2 日目ルストロンボバグ 1.5mg (承認外用量) を単独投与し, 3~8 日目にルストロンボバグ 0.75mg (承認外用量) を投与, 8 日目にミダゾラム 5mg 単回投与を併用したとき, ルストロンボバグの反復投与はミダゾラムの薬物動態に影響を与えず, CYP3A 活性に対する阻害及び誘導作用を示さなかった¹¹⁾。(外国人によるデータ)

8. その他

ヒト血漿蛋白結合率は 99.9% 以上であった¹²⁾。

【臨床成績】

待機的な観血の手技を予定している慢性肝疾患患者 (試験登録時の血小板数が 5 万/μL 未満) に, 本剤 3mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの有効性について, プラセボを対照に二重盲検下で比較した。観血の手技は, 投与開始から 9~14 日目の間に実施し, 観血の手技の実施直前の血小板数が 5 万/μL 未満の場合には血小板輸血を実施した。

全体集団における投与開始前の血小板数の平均値 (最小-最大) は, 4.04 万/μL (2.3-5.5) であり, 実施された観血の手技は, 経皮的肝癌焼灼術, 内視鏡的静脈瘤結紮術, 内視鏡的硬化療法, 肝動脈化学塞栓療法, アルゴンプラズマ凝固療法, 肝生検及び経皮的エタノール注入療法であった。

主要評価項目である観血の手技前の血小板輸血回避率 (初回の観血の手技実施前に血小板輸血をしなかった患者の解析対象集団に占める割合) は, 本剤投与群 79.2% (48 例中 38 例), プラセボ投与群 12.5% (48 例中 6 例※) であった。副次評価項目である本剤投与群の血小板輸血回避患者における血小板数 5 万/μL 以上の維持日数の中央値 (最小-最大) は, 22.1 日間 (5.7-33.5) であった。

同じく副次評価項目である, 本剤投与群の血小板輸血回避患者 38 例及びプラセボ投与群の血小板輸血実施患者 41 例※の血小板数の推移を図 3 に示す。なお, プラセボ投与群での 1 回あたりの血小板輸血量の平均値は 12.3 単位であった¹³⁾。

※: プラセボ投与群のうち 1 例は観血の手技前の血小板輸血実施可否を判断する前に試験を中止し血小板輸血をしなかったが, 輸血回避率の集計では回避されなかった症例として扱った。

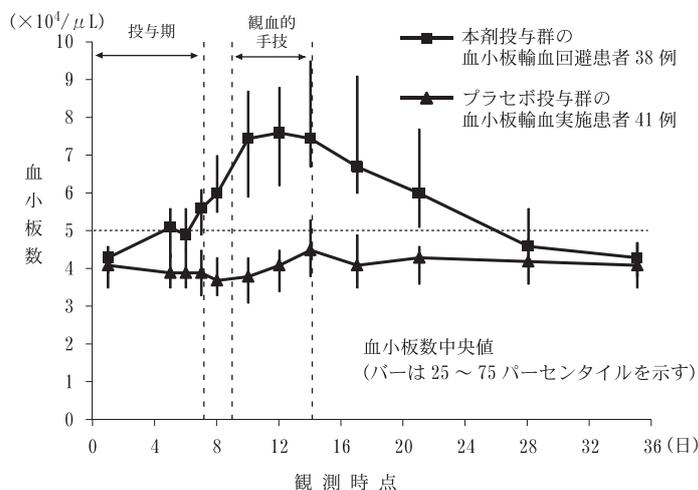


図3 血小板数の推移

【薬効薬理】

1. 作用機序

ルストロンボパグはヒトトロンボポエチン受容体に選択的に作用し、トロンボポエチンの一部のシグナル伝達経路を活性化することによりヒト骨髓前駆細胞から巨核球系への細胞の増殖ならびに分化誘導を促進し、血小板数を増加させる¹⁴⁾。

2. 血小板造血作用

- (1) ヒト骨髓由来 CD34 陽性細胞に対して巨核球コロニー形成能を示した¹⁴⁾。
- (2) マウストロンボポエチン受容体の一部をヒト型に改変した遺伝子改変マウスにルストロンボパグを反復経口投与することにより、用量依存的に血小板数が増加した。投与 4 週以降、血小板数は一定の値で推移し、病理組織学的検査で骨髓及び脾臓で巨核球数の産生亢進像が認められた¹⁵⁾。

3. 血小板機能に及ぼす影響

慢性肝疾患による血小板減少患者 8 例に 3mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、アデノシン二リン酸又はコラーゲン誘発の血小板凝集能やアデノシン二リン酸誘発による血小板放出能 (P-セレクチンの発現) に対して影響は認められなかった¹⁶⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称：ルストロンボパグ (JAN)

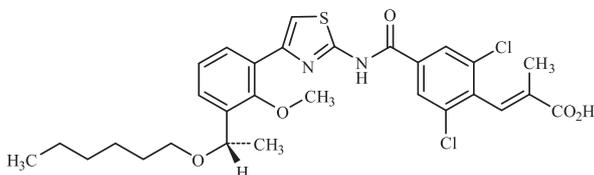
Lusutrombopag

化学名：(2E)-3-[(2,6-Dichloro-4-[(4-{3-[(1S)-1-(hexyloxy)ethyl]-2-methoxyphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl]phenyl)-2-methylprop-2-enoic acid

分子式：C₂₉H₃₂Cl₂N₂O₅S

分子量：591.55

化学構造式：



性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノール又はエタノール (99.5) に溶けにくく、アセトニトリルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点：185.8℃

分配係数：有機層に分配され、水層への分配は認められなかった。

【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。

【包装】

ムルプレタ錠 3mg：PTP7 錠 (7 錠×1)

【主要文献】

[文献請求番号]

- 1) 社内資料 (健康成人における単回投与試験) [201500886]
- 2) 社内資料 (健康成人における反復投与試験) [201500887]
- 3) 社内資料 (慢性肝疾患による血小板減少患者を対象とした後期第 2 相臨床試験) [201500896]
- 4) 社内資料 (慢性肝疾患による血小板減少患者を対象とした前期第 2 相臨床試験) [201500895]
- 5) 社内資料 (食事の影響検討試験) [201500889]
- 6) 社内資料 (母集団薬物動態解析) [201500890]
- 7) 社内資料 (肝機能障害者での薬物動態試験) [201500891]
- 8) 社内資料 (健康成人におけるマスバランス試験) [201500892]
- 9) 社内資料 (責任代謝酵素同定試験) [201500878]

- 10) 社内資料 (ヒトトランスporter基質評価) [201500881]
- 11) 社内資料 (健康成人でのミダゾラムとの薬物相互作用試験) [201500893]
- 12) 社内資料 (ヒト蛋白結合率) [201500884]
- 13) 社内資料 (慢性肝疾患による血小板減少患者を対象とした第 3 相臨床試験) [201500897]
- 14) 社内資料 (*In vitro* における作用) [201500860]
- 15) 社内資料 (*In vivo* における作用) [201500861]
- 16) 社内資料 (慢性肝疾患による血小板減少患者を対象とした血小板機能試験) [201500898]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター
〒541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号
電話 0120-956-734
FAX 06-6202-1541
<http://www.shionogi.co.jp/med/>

製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒 541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号