

貯 法：室温保存
有効期間：4年

経口血小板産生促進剤／トロンボポエチン受容体作動薬

ルストロンボパグ錠

処方箋医薬品^{注)}

ムルプレタ[®]錠3mg

Mulpleta[®] Tablets

承認番号	22700AMX01004000
販売開始	2015年12月



注) 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）


- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者 [9.3.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ムルプレタ錠 3mg
有効成分	1錠中 ルストロンボパグ 3mg
添加剤	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

3.2 製剤の性状

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	
大きさ	直径 約 7.0mm 厚さ 約 4.0mm
質量	約 0.19g
識別コード	① 551 : 3

4. 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

5. 効能・効果に関連する注意

- 5.1 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。なお、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。 [17.1.1 参照]
- 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。

6. 用法・用量

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

7. 用法・用量に関連する注意

- 7.1 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。
- 7.2 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。

- 7.3 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。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。 [17.1.1 参照]
- 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]
- 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 参照]

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 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。臨床試験では除外されている。

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

投与しないこと。血中濃度が上がるおそれがある。臨床試験では除外されている。 [2.2 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。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。

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。ラットで乳汁中に移行することが報告されている。

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。

ムルプレタ錠 (2)

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

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 (1.3%)

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。[8.2、8.3 参照]

11.2 その他の副作用

種類\頻度	2~5%未満	2%未満	頻度不明
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
肝臓			AST上昇、ALT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、疼痛	回転性めまい、血圧上昇、血中カリウム増加、関節痛

13. 過量投与

13.1 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。

13.2 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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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、骨髓レチクリン線維症が認められたとの報告がある。

15.1.2 トロンボポエチン受容体作動薬は、既存の骨髓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。

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、薬理活性に付随する影響は評価されていない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性各6例に、1^注、2^注、4mg^注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16-1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_{1/2z})、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 16-1 単回経口投与時の薬物動態パラメータ (健康成人)

投与量 (mg)	例数	Cmax* ¹ (ng/mL)	Tmax* ² (hr)	AUC _{0-inf} * ¹ (ng·hr/mL)	T _{1/2z} * 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)

16.1.2 反復投与

(1) 健康成人

健康成人男性各6例に、0.25^注、0.5^注、2mg^注を1日1回朝食後14日間^注反復経口投与したときの薬物動態パラメータを表16-2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16-1に示す。

トラフ時の血漿中濃度は本剤の投与開始5日目以降に定常状態に達した。定常状態でのCmax及びAUC_{0-τ}は初回投与時の約2倍であった²⁾。

表 16-2 反復経口投与時の薬物動態パラメータ (健康成人)

投与量 (mg)	例数	投与日	Cmax* ¹ (ng/mL)	Tmax* ² (hr)	AUC _{0-τ} * ¹ (ng·hr/mL)	T _{1/2z} * 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

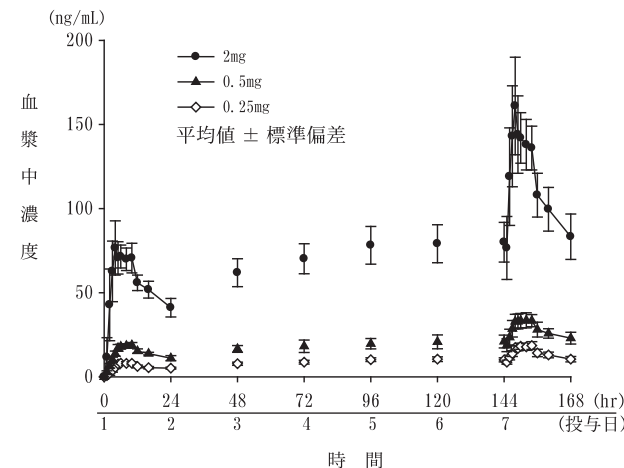


図 16-1 反復投与時の血漿中濃度推移 (健康成人)

(2) 慢性肝疾患による血小板減少患者

・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日目以降のT_{1/2z}の幾何平均値(%変動係数)は、38.3時間(18.7%)であった^{3)、4)}。

・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投与5日目の薬物動態パラメータを表16-3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16-2に示す⁵⁾。

表 16-3 反復経口投与 5 日目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)

投与量 (mg)	例数	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)

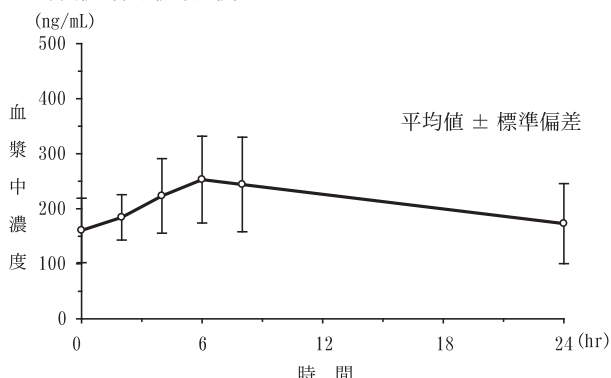


図 16-2 反復投与 5 日目の血漿中濃度推移
(慢性肝疾患による血小板減少患者)

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

日本人健康成人男性 15 例に 4mg^注を空腹時又は食後 (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^{6), 7)}。

16.3 分布

ヒト血漿蛋白結合率は 99.9%以上であった⁸⁾ (*in vitro* 試験)。

16.4 代謝

16.4.1 代謝物

健康成人 7 例に ¹⁴C-標識ルストロンボバグ 2mg^注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⁹⁾ (外国人データ)。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。

16.4.2 代謝酵素

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¹⁰⁾ (*in vitro* 試験)。

16.5 排泄

健康成人 7 例に ¹⁴C-標識ルストロンボバグ 2mg^注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⁹⁾ (外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 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^注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¹¹⁾ (外国人データ)。

表 16-4 肝機能障害者と健康成人との薬物動態の比較

投与群	例数	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)

16.6.2 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¹²⁾。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 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¹³⁾ (*in vitro* 試験)。

16.7.2 健康成人 15 例に 1 日目ミダゾラム 5mg を単回投与、2 日目ルストロンボバグ 1.5mg^注を単回投与し、3~8 日目にルストロンボバグ 0.75mg^注を投与、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¹⁴⁾ (外国人データ)。

注) 本剤の承認された用法・用量は、ルストロンボバグとして 3mg の 1 日 1 回 7 日間経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第 III 相試験

待機的な観血的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/ μ L 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。観血的手技は、投与開始から 9~14 日目の間に実施し、観血的手技の実施直前の血小板数が 5 万/ μ L 未満の場合には血小板輸血を実施した。[5.1, 8.1 参照]

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/ μ L (2.3-5.5) であり、実施された観血的手技は、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的手技前の血小板輸血回避率 (初回の観血的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/ μ L 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。[8.1 参照]

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 17-1 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^{15), 16)}。[8.4 参照]

※: プラセボ投与群のうち 1 例は観血的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。

ムルプレタ錠 (4)

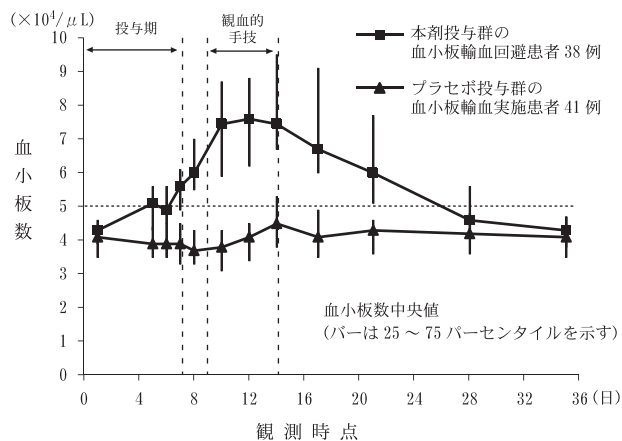


図 17-1 血小板数の推移

副作用発現頻度は 8.3% (4/48 例) であった。副作用は悪心 4.2% (2/48 例)、疼痛、発熱、門脈血栓症、頭痛 2.1% (各 1/48 例) であった^{15), 16)}。

18. 薬効薬理

18.1 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¹⁷⁾。

18.2 血小板造血作用

18.2.1 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¹⁷⁾。

18.2.2 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¹⁸⁾。

18.3 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 (成人) 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¹⁹⁾。

19. 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

(Lusutrombopag) (JAN)

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

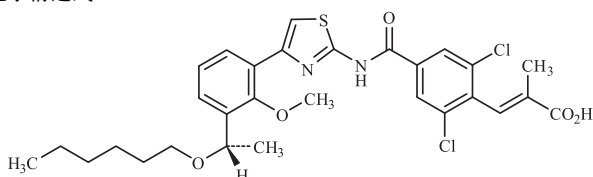
分子式：C₂₉H₃₂Cl₂N₂O₅S

分子量：591.55

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。

化学構造式：



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。

22. 包装

7 錠 [7 錠 (PTP) × 1]

23. 主要文献

[文献請求番号]

- 社内資料：健康成人における単回投与試験 (2015/9/28 承認、申請資料概要 2.7.6.4) [201500886]
- 社内資料：健康成人における反復投与試験 (2015/9/28 承認、申請資料概要 2.7.6.5) [201500887]
- 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 (2015/9/28 承認、申請資料概要 2.7.6.15) [201500896]
- Tateishi, R. et al.: J Gastroenterol. 2019;54:171-181 [201800307]
- 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 (2015/9/28 承認、申請資料概要 2.7.6.14) [201500895]
- 社内資料：食事の影響検討試験 (2015/9/28 承認、申請資料概要 2.7.6.3) [201500889]
- Katsube, T. et al.: Clin Ther. 2019;41:1747-1754 [201900426]
- 社内資料：ヒト蛋白結合率 (2015/9/28 承認、申請資料概要 2.6.4.4.4) [201500884]
- 社内資料：健康成人におけるマスバランス試験 (2015/9/28 承認、申請資料概要 2.6.4.5.7、2.7.6.8) [201500892]
- 社内資料：責任代謝酵素同定試験 (2015/9/28 承認、申請資料概要 2.6.4.5.7) [201500878]
- 社内資料：肝機能障害者での薬物動態試験 (2015/9/28 承認、申請資料概要 2.7.6.9) [201500891]
- 社内資料：母集団薬物動態解析 (2015/9/28 承認、申請資料概要 2.7.2.3.5) [201500890]
- 社内資料：ヒトトランスポーター基質評価 (2015/9/28 承認、申請資料概要 2.6.4.7.5) [201500881]
- 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 (2015/9/28 承認、申請資料概要 2.7.6.10) [201500893]
- 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 (2015/9/28 承認、申請資料概要 2.7.6.16) [201500897]
- Hidaka, H. et al.: Clin Gastroenterol Hepatol. 2019;17:1192-1200 [201800458]
- 社内資料：In vitro における作用 (2015/9/28 承認、申請資料概要 2.6.2.2、2.6.2.3) [201500860]
- 社内資料：In vivo における作用 (2015/9/28 承認、申請資料概要 2.6.2.2) [201500861]
- 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 (2015/9/28 承認、申請資料概要 2.7.6.12) [201500898]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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
<https://med.shionogi.co.jp/>

25. 保険給付上の注意

本製剤の使用上の注意において、「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。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

塩野義製薬株式会社
大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号