

## DI 委員会トピックス

### 持続性及び慢性免疫性血小板減少症治療薬 ドプテレット®錠 20mg

ドプテレット®錠 20mg [一般名：アパトロノパグマレイン酸塩]（以下、本剤）は、2023 年 5 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薬として薬価収載された薬剤である。国内第 3 相試験（AVA-ITP-307 試験）において、本剤の慢性免疫性血小板減少症に対する有効性及び安全性が確認されたため、2025 年 8 月より新たに「持続性及び慢性免疫性血小板減少症」への適応が承認された。

本剤は、トロンボポエチン受容体作動薬であり、造血前駆細胞から巨核球への増殖及び分化を促進し、血小板数を増加させる。

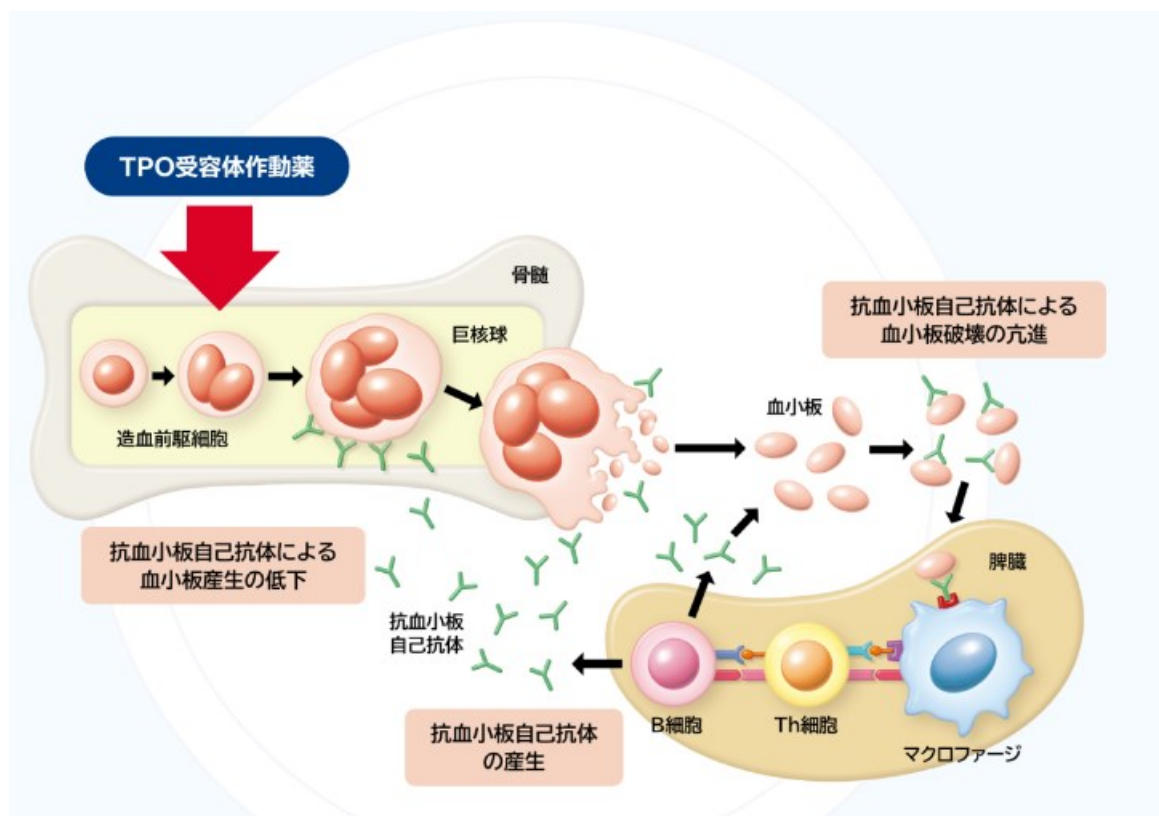


図 ドプテレット®の作用機序(イメージ図) 旭化成ファーマ株式会社 Web サイト(Pharma DIGITAL)より

同じくトロンボポエチン受容体作動薬で血小板減少症に対し経口投与可能な薬剤としては、レボレード®錠 12.5mg/25mg [一般名：エルトロノパグオラミン] がある。レボレード®錠は食事の影響を受け、血中濃度が低下することがある（多価陽イオンと錯体形成する）ため、食事の前後 2 時間（特に制酸剤、乳製品、多価陽イオン含有製剤ではレボレード®服用の前 4 時間および後 2 時間）は避けるよう注意となっている。一方で、本剤は食事の影響をあまり受けない薬剤であり、慢性免疫性血小板減少症の治療の選択肢を広げ、患者の QOL 向上に寄与すると考えられる。

#### ドプテレット®錠服用の際の食事の影響

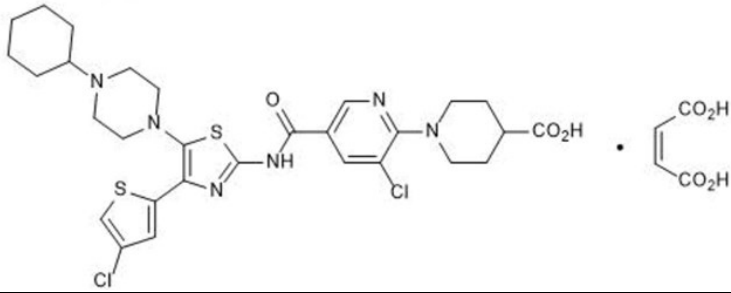
健康成人に本剤 40 又は 60mg を単回経口投与したとき、空腹時投与に対する食後投与の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  の幾何平均値の比は、40mg でそれぞれ 0.841 及び 0.922、60mg でそれぞれ 0.958 及び 1.09 であった。

投与量 (mg)	空腹時/ 食後	例数	C <sub>max</sub> <sup>*1</sup> (ng/mL)	T <sub>max</sub> <sup>*2</sup> (hr)	AUC <sub>0-inf</sub> <sup>*1</sup> (ng・hr/mL)
40	空腹時	18	239 (46.1)	5.00 (3.00, 12.0)	6130 (47.9)
	食後	23	201 (26.0)	6.02 (3.00, 12.0)	5650 (30.5)
60	空腹時	18	334 (53.0)	5.00 (4.00, 7.00)	8420 (51.7)
	食後	23	320 (28.1)	7.00 (3.00, 24.0)	9160 (23.8)

\*1：幾何平均値（幾何変動係数%）

\*2：中央値（最小値、最大値）

表 空腹時または食後単回経口投与時の薬物動態パラメータ（健康成人） ドプテレット<sup>®</sup>錠の添付文書より

薬剤名	ドプテレット <sup>®</sup> 錠 20mg
一般名	アバトロンボパグマレイン酸塩錠
組成	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）を含む
構造式	
分子式・分子量	分子式：C <sub>29</sub> H <sub>34</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub> ・C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> 分子量：765.73
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・持続性及び慢性免疫性血小板減少症</li> </ul>
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> <li>・〈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/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</li> <li>・〈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。</li> </ul>

作用機序	アバトロンボパグは、経口投与可能な低分子のトロンボポエチン受容体作動薬であり、造血前駆細胞から巨核球への増殖及び分化を促進し、血小板数を増加させる。アバトロンボパグは、トロンボポエチンと競合することなくトロンボポエチン受容体に結合し、血小板産生を促進する。
薬価	7,106.60 円／錠
包装	10 錠×1(ブリスターシート) 15 錠×1(ブリスターシート) 15 錠×2(ブリスターシート)

ドプテレット <sup>®</sup> 錠、レボレード <sup>®</sup> 錠の比較		
商品名	ドプテレット <sup>®</sup> 錠	レボレード <sup>®</sup> 錠
一般名	アバトロンボパグマレイン酸塩錠	エルトロンボパグ オラミン錠
規格	20mg	12.5mg、25mg
適応	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・持続性及び慢性免疫性血小板減少症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・慢性特発性血小板減少性紫斑病</li> <li>・再生不良性貧血</li> </ul>
血小板減少症に対する用法用量	<p>〈持続性及び慢性免疫性血小板減少症〉</p> <p>通常、成人には、アバトロンボパグとして初回投与量 <b>20mg</b> を 1 日 1 回、食後に経口投与する。ただし、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場合は、初回投与量を週 3 回 <b>20mg</b> とし、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場合は、初回投与量を 1 日 1 回 <b>40mg</b> とする。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 <b>40mg</b> を 1 日 1 回とする。</p>	<p>〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉</p> <p>通常、成人及び 1 歳以上の小児には、エルトロンボパグとして初回投与量 <b>12.5mg</b> 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 <b>50mg</b> とする。</p>
血小板減少症に対する用法用量の調節	<p>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 <b>50,000/μL</b> 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。</p> <p>ただし、血小板数が <b>50,000/μL</b> 未満又は <b>400,000/μL</b> 超の場合、1 週間に 1 回、用量調節を行ってもよい。</p> <p>用量の調節基準</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・血小板数 <b>50,000/μL</b> 未満の場合、用量レベル※を 1 段階あげる。</li> <li>・血小板数 <b>50,000/μL</b> 以上 <b>200,000/μL</b> 未満の場合、現状の用量レベル※を維持する。</li> <li>・血小板数 <b>200,000/μL</b> 以上 <b>400,000/μL</b> 以下の場合、用量レベル※を 1 段階下げる。</li> </ul>	<p>効果は、通常 1～2 週間であらわれるので、効果の確認のためには少なくとも 2 週間は同一用量を維持すること。ただし、肝障害のある患者では、血小板数が定常状態に達するまでの期間が長くなるため、効果の確認のためには少なくとも 3 週間は同一用量を維持すること。</p> <p>用量の調節基準</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・血小板数 <b>50,000/μL</b> を目安とし、血小板数がそれを下回る場合には増量を考慮する。</li> <li>・血小板数が <b>50,000/μL</b>～<b>200,000/μL</b> の場合には、出血のリスクを低下できる治療</li> </ul>

	<p>・血小板数 400,000/<math>\mu</math>L 超の場合、本剤を休薬し、血小板数を週 2 回測定する。休薬後、血小板数が 150,000/<math>\mu</math>L 未満まで減少した場合は、休薬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/<math>\mu</math>L 超の場合は、本剤の投与を中止すること。</p> <p>※用量レベル            レベル 6 : 40mg を 1 日 1 回投与            レベル 5 : 40mg を週 3 回及び 20mg を各週の残り 4 日に投与            レベル 4 : 20mg を 1 日 1 回投与            レベル 3 : 20mg を週 3 回投与            レベル 2 : 20mg を週 2 回投与又は 40mg を週 1 回投与            レベル 1 : 20mg を週 1 回投与</p>	<p>上必要最小限の用量となるよう、適宜減量も考慮する。</p> <p>・血小板数が 200,000/<math>\mu</math>L～400,000/<math>\mu</math>L の場合には本剤を減量する。</p> <p>・血小板数が 400,000/<math>\mu</math>L を超えた場合には本剤を休薬する。この場合血小板数の測定は週に 2 回実施することが望ましい。休薬後、血小板数が 150,000/<math>\mu</math>L まで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投与を再開する。</p> <p>用量の調節は原則 12.5mg/日ずつとする。</p>
薬物動態	<p>(吸収) 健康成人に本剤 40 又は 60mg を単回経口投与したとき、空腹時投与に対する食後投与の <math>C_{max}</math> 及び <math>AUC_{0-\infty}</math> の幾何平均値の比は、40mg でそれぞれ 0.841 及び 0.922、60mg でそれぞれ 0.958 及び 1.09 であった。</p> <p>(分布) ヒト血漿蛋白結合率は 96%以上であった (<i>in vitro</i>)。</p> <p>(代謝) 主に CYP2C9 及び CYP3A4 により代謝された (<i>in vitro</i>)。</p> <p>(排泄) 投与された総放射能の約 88%が糞中に、約 6%が尿中に排泄された (外国人データ)。</p>	<p>(吸収) 健康成人に本剤 50mg を、乳製品を含む高カロリー、高脂肪の食事 (カルシウム 427mg 含有) とともに単回経口投与した時、空腹時に比べて <math>AUC_{0-\infty}</math> は 59%、<math>C_{max}</math> は 65%低下した。また、本剤 75mg を高脂肪又は低脂肪のカルシウム含有量の低い (50mg 未満) 食事とともに投与した時、いずれもエルトロソパグの <math>AUC_{0-\infty}</math> 及び <math>C_{max}</math> に影響を与えなかった (外国人データ)。</p> <p>(分布) ヒト血漿蛋白結合率は 99.9%以上であった (<i>in vitro</i>)。 本剤は BCRP の基質であった。また、本剤は OATP1B1 及び BCRP を阻害 (<math>IC_{50}</math> 値 : いずれも約 2.7<math>\mu</math>M) した (<i>in vitro</i>)。</p> <p>(代謝) 本剤の酸化的代謝には CYP1A2 及び CYP2C8 が、グルクロン酸抱合には UGT1A1 及び UGT1A3 が関与していると考えられた (<i>in vitro</i>)。</p> <p>(排泄) 投与量の 30.7%が尿中に、投与量の 58.9%が糞中に排泄された。</p>
肝機能障害患者	Child-Pugh 分類 C のある患者では、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うこと。	肝機能障害患者に本剤 50mg を単回経口投与した時のエルトロソパグの $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値は健康成人と比べて軽度の肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 A) で 41%、中等度の肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 B) で 93%、重度の肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 C) で 80%高かった。しかしながら、健康成人及び軽

		度～重度の肝機能障害患者の $AUC_{0-\infty}$ の範囲（最小値～最大値）は、順に 34.46～174.99、35.86～127.74、57.64～263.22、32.26～263.51 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ とばらつきが大きかった（外国人データ）。
重大な副作用	血栓症、血栓塞栓症 骨髄線維症 出血	肝機能障害 血栓塞栓症 骨髄繊維化 出血
検査の実施	〈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〉 ・投与開始前→測定 ・投与開始中→4週に1回測定 ※ただし、血小板数は血小板が安定するまでは毎週測定	〈血小板数及び末梢血塗抹標本検査を含む全血球計算〉 ・血小板数が安定するまで→毎週測定 ・血小板数が安定した後→毎月測定 〈肝機能〉 ・投与開始前及び用量調節時→2週間毎測定 ・用量の変更がない場合→1ヵ月毎測定
相互作用（併用注意）	・強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 の阻害剤：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 ・強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 の誘導剤：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。	・ロスバスタチン：本剤が OATP1B1 及び BCRP を阻害する可能性があり、ロスバスタチンの血中濃度が上昇したとの報告がある。 ・制酸剤、乳製品、多価陽イオン：本剤はこれら多価陽イオンと錯体を形成し、同時に服用すると本剤の吸収が著しく妨げられることがある。 ・ロピナビル・リトナビル配合剤：本剤の AUC が減少したとの報告がある（機序不明）。 ・シクロスポリン：本剤の AUC 及び $C_{\text{max}}$ が減少したとの報告がある（機序不明）。
薬価	ドプテレット <sup>®</sup> 錠 20mg：7,106.60 円/錠	レボレード <sup>®</sup> 錠 12.5mg：2,377.30 円/錠 レボレード <sup>®</sup> 錠 25mg：4,683.20 円/錠
製造販売元	Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社	ノバルティスファーマ株式会社
〈参考資料〉 ・ドプテレット <sup>®</sup> 錠添付文書 ・レボレード <sup>®</sup> 錠添付文書 ・ドプテレット <sup>®</sup> 錠総合製品情報概要 ・国内第Ⅲ相試験（AVA-ITP-307 試験）（2025 年 8 月承認、申請資料概要 2.7.6.1） ・旭化成ファーマ株式会社 Web サイト（Pharma DIGITAL）		