

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2008 に準拠して作成（一部2018に準拠）

造血刺激因子製剤／トロンボポエチン受容体作動薬
処方箋医薬品

ロミプレート®皮下注250μg調製用

Romiplate® for s.c.injection

ロミプロスチム（遺伝子組換え）製剤

剤形	注射剤(凍結乾燥製剤)
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1バイアル中にロミプロスチム（遺伝子組換え）375μg含有
一般名	和名：ロミプロスチム（遺伝子組換え） 洋名：Romiplostim (Genetical Recombination)
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2011年1月21日 薬価基準収載年月日：2011年3月11日 発売年月日：2011年4月13日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：協和キリン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	協和キリン株式会社 くすり相談窓口 電話 0120-850-150 受付時間 9：00～17：30（土・日・祝日及び弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://medical.kyowakirin.co.jp/

本 IF は 2020 年 8 月改訂の添付文書（第 2 版）の記載に基づき作成した。
最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 項にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

目次

I. 概要に関する項目		V. 治療に関する項目	
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	11
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2	2. 用法及び用量	12
		3. 臨床成績	15
II. 名称に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	42
2. 一般名	4	2. 薬理作用	42
3. 構造式又は示性式	4		
4. 分子式及び分子量	5	VII. 薬物動態に関する項目	
5. 化学名（命名法）	5	1. 血中濃度の推移・測定法	48
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	5	2. 薬物速度論的パラメータ	51
7. CAS 登録番号	5	3. 吸収	51
		4. 分布	51
III. 有効成分に関する項目		5. 代謝	53
1. 物理化学的性質	6	6. 排泄	54
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	7. 透析等による除去率	54
3. 有効成分の確認試験法	6		
4. 有効成分の定量法	7	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
		1. 警告内容とその理由	55
IV. 製剤に関する項目		2. 禁忌内容とその理由	55
1. 剤形	8	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	55
2. 製剤の組成	8	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	55
3. 注射剤の調製法	9	5. 重要な基本的注意とその理由	55
4. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	9	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	57
5. 製剤の各種条件下における安定性	9	7. 相互作用	60
6. 溶解後の安定性	10	8. 副作用	60
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	71
8. 生物学的試験法	10	10. 過量投与	71
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	10	11. 適用上の注意	71
10. 製剤中の有効成分の定量法	10	12. その他の注意	72
11. 力価	10		
12. 混入する可能性のある夾雑物	10		
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	10		
14. その他	10		

IX. 非臨床試験に関する項目	
1.薬理試験	74
2.毒性試験	77
X. 管理的事項に関する項目	
1.規制区分	80
2.有効期間又は使用期限	80
3.貯法・保存条件	80
4.薬剤取扱い上の注意点	80
5.承認条件等	80
6.包装	81
7.容器の材質	81
8.同一成分・同効薬	81
9.国際誕生年月日	81
10.製造販売承認年月日及び承認番号	81
11.薬価基準収載年月日	81
12.効能又は効果追加, 用法及び用 量変更追加等の年月日及びその 内容	82
13.再審査結果, 再評価結果公表年 月日及びその内容	82
14.再審査期間	82
15.投薬期間制限医薬品に関する情報	82
16.各種コード	82
17.保険給付上の注意	82
X I. 文献	
1.引用文献	84
2.その他の参考文献	85
X II. 参考資料	
1.主な外国での発売状況	86
2.海外における臨床支援情報	90
X III. 備考	
その他の関連資料	92

I. 概要に関する項目

1.開発の経緯

ヒトの造血刺激因子であるトロンボポエチン (TPO) は、1994年にキリンビール (株) (現：協和キリン株式会社) において遺伝子クローニングされた。第一世代の TPO 受容体作動薬では、TPO の N 末端 163 アミノ酸にポリエチレングリコール (PEG) を修飾した遺伝子組換え製剤 (PEG-rHuMGDF) 等が開発され、慢性 ITP やがん化学療法に伴う血小板減少を来す患者を対象にした小規模な臨床試験において、血小板増加作用の有効性が確認された^{1,2)}。しかしながら、中和活性を有する抗体の発現及びその抗体の内因性 TPO への交差反応の発現に伴い、一部の被験者において重篤な血小板減少症が発症したことから、PEG-rHuMGDF の国内外での臨床試験は中止された。このように血小板減少症治療における TPO 受容体作動薬の有効性が示唆された一方で、TPO に対する自己抗体を誘導しない次世代薬として TPO のアミノ酸配列と相同性を有しない TPO 受容体作動薬の開発が期待された。このことから、TPO のアミノ酸配列と相同性がない³⁾ ペプチド鎖 2 本とヒト IgG1 の Fc 領域を併せ持つ遺伝子組換え融合タンパク質であるロミプレート[®]〔一般名：ロミプロスチム (遺伝子組換え)〕を作成するに至った。

「成人慢性 ITP における血小板減少症*」を適応症とした開発は、海外では Amgen 社により行われ、2008 年 7 月 31 日に豪州で承認が取得された。アメリカ、ヨーロッパを始め、世界 69 カ国で承認されている (2019 年 7 月現在)。

本邦では、「成人慢性 ITP における血小板減少症」を対象とした開発を 2004 年より開始し、希少疾病用医薬品の指定 (2010 年 2 月 2 日付薬食審査発 0202 第 24 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知) を取得した。国内第Ⅲ相試験では、海外と同様にプラセボを対照に有効性が確認されたこと、また、国内長期継続試験では海外と同様に長期間持続した血小板数増加効果を示し長期忍容性が確認されたことから、製造販売承認申請を行い、2011 年 1 月承認された。

TPO 受容体は、巨核球系前駆細胞のみならず、骨髄中のより未分化な多能性造血幹細胞にも発現しており^{4,5)}、TPO は TPO 受容体を活性化させることで多系統の血球産生を促進することが示唆されている^{6~8)}。また、再生不良性貧血の治療において、免疫抑制療法を中心とした既存治療や、新たな薬物療法でも十分に血液学的反応が得られないことがあり、安全かつ有効性の高い治療法が必要とされている。

協和発酵キリン株式会社 (現：協和キリン株式会社) は、ロミプレート[®]の再生不良性貧血患者に対する有効性、安全性を検討するために、「成人再生不良性貧血*」患者を対象とした臨床試験として、2014 年より韓国人の既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験 (KR001 試験) を開始した。その結果を受け、2016 年より、日本人及び韓国人の既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (002 試験) を実施し、KR001 試験及び 002 試験 (中間報告) の評価結果により、ロミプレート[®]の有効性及び安全性が確認されたことから、本邦での既存治療で効果不十分な再生不良性貧血に対する適応追加を目的とした医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、世界に先駆け 2019 年 6 月承認された。

* 【効能又は効果】

- 慢性特発性血小板減少性紫斑病
- 既存治療で効果不十分な再生不良性貧血

* 【効能又は効果に関連する注意】

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

- ・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。
- ・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。

〈既存治療で効果不十分な再生不良性貧血〉

- ・「添付文書 17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、最新の再生不良性貧血診療の参照ガイドを参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること⁹⁾。[添付文書 17.1.4 参照]

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. ロミプレート[®]皮下注 250µg 調製用は TPO 受容体を介して巨核球とその前駆細胞のみならず、より未分化な多能性造血幹細胞に作用して、血小板だけでなく、赤血球及び好中球を増加させる。(P.42 参照)
2. TPO 受容体結合配列とヒト IgG1 の Fc 領域を併せ持つ遺伝子組換え融合タンパク質である。本剤は内因性 TPO のアミノ酸配列と同一性を有さない。(P.1、P.4 参照)

●慢性特発性血小板減少性紫斑病（慢性 ITP）

- ①国内・海外第Ⅲ相二重盲検試験において、プラセボに比較し血小板増加効果が認められた。(P.16、P.29～37 参照)
- ②本剤は、アメリカ、ヨーロッパを始め、世界 69 カ国で承認されている（2019 年 7 月現在）。(P.1、P.86 参照)

●既存治療で効果不十分な再生不良性貧血（AA）

- ①免疫抑制療法不応又は免疫抑制療法が適用とならない AA 患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ試験の結果、Week27 時点で血液学的反応（血小板反応、赤血球反応、好中球反応のいずれか）を示した被験者は 26/31 例（83.9%）であった。(P.17、P.25～29 参照)
- ②本剤の（効能・効果）として「既存治療で効果不十分な再生不良性貧血」を有する国は本邦のみである（効能効果 追加承認時）。(P.1 参照)

●副作用（P.59～70 参照）

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。

・ **重大な副作用***

血栓症・血栓塞栓症（肺塞栓症（0.8%）、深部静脈血栓症（0.8%）、心筋梗塞（0.6%）、血栓性静脈炎（0.5%）等）、骨髄レチクリン増生（1.7%）、出血（頻度不明）

・ **その他の副作用（1%以上）**

頭痛、血小板血症、血小板減少症、不眠症、浮動性めまい、錯感覚（ピリピリ感等）、悪心、下痢、腹痛、発疹、そう痒症、関節痛、筋肉痛、四肢痛、筋痙縮、筋骨格痛、背部痛、疲労、注射部位反応（疼痛、血腫、刺激感、腫脹、紅斑、出血、発疹を含む）、浮腫

(末梢性浮腫、全身性浮腫、顔面浮腫を含む)、発熱、倦怠感、疼痛、感冒様症状、悪寒、無力症、食欲不振、挫傷、回転性めまい

- ※ 既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした臨床試験では、上記の重大な副作用は認められていない。発現頻度は、慢性特発性血小板減少性紫斑病の承認時までの臨床試験に基づく。

Ⅱ. 名称に関する項目

1.販売名

(1) 和名 :

ロミプレート[®]皮下注 250µg 調製用

(2) 洋名 :

Romiplate[®] for s.c. injection

(3) 名称の由来 :

「ロミ」は一般名のロミプロスチムより、「プレート」は血小板 (platelet) が由来である。

2.一般名

(1) 和名 (命名法) :

ロミプロスチム (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名 (命名法) :

Romiplostim (Genetical Recombination) (JAN)

romiplostim (INN)

(3) ステム :

-stim : colony stimulating factors

3.構造式又は示性式

本質：ロミプロスチム (遺伝子組換え) は、遺伝子組換え Fc-ペプチド融合タンパク質であり、2～228 番目はヒト IgG1 の Fc 領域、また 229～269 番目はヒトロンボポエチン受容体結合配列を含むペプチドからなる。ロミプロスチムは、269 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 2 分子から構成されるタンパク質である。

4.分子式及び分子量

分子式： $C_{2634}H_{4086}N_{722}O_{790}S_{18}$

分子量：59,085

5.化学名（命名法）

該当しない

6.慣用名，別名，略号，記号番号

治験成分番号： AMG531

7.CAS 登録番号

267639-76-9

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1.物理化学的性質

(1) 外観・性状：

無色澄明の液

無色の液

(2) 溶解性：

該当資料なし

(3) 吸湿性：

該当資料なし

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点：

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数：

該当資料なし

(6) 分配係数：

該当資料なし

(7) その他の主な示性値：

等電点（理論値）*：8.9

*：アミノ酸配列から算出

2.有効成分の各種条件下における安定性

安定性のまとめ

試験	温度	湿度	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-30℃	設定 せず	フッ化エチレンプロ ピレンボトル、正置	48 ヶ月	規格内
加速試験	5℃			12 ヶ月	規格内

試験	温度	湿度	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-30℃	設定 せず	フッ化エチレンプロ ピレンボトル、正置	60 ヶ月	規格内
加速試験	29℃			3 ヶ月	規格内

3.有効成分の確認試験法

酵素免疫法

4.有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 規格及び性状 :

区 分 : 用時溶解して用いる注射剤 (凍結乾燥製剤) である。

規 格 : 1 瓶中にロミプロスチム (遺伝子組換え) 375 μ g^{注)} 含有する。

注) 本剤は、注射器への吸引時及び投与時の損失を考慮し、1 バイアルから 250 μ g を注射可能な量を確保するために過量充填されている。

色・性状 : 白色の塊 (溶解前)
無色澄明の液 (溶解後)

キャップ色調 : 黄緑色、または赤茶色*

* ロット番号 : N210201 以降

(2) 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等 :

pH : 5.0

浸透圧 : 約 1 (500 μ g/mL)

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 :

なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量 :

1 バイアル中:

ロミプロスチム (遺伝子組換え) 375 μ g 含有^{注)}

ただし、本剤の調製方法に基づき、1 バイアルあたり 0.72mL の注射用水に溶解した溶液 0.5mL 中に含まれるロミプロスチム (遺伝子組換え) は 250 μ g である。

注) 本剤は、注射器への吸引時及び投与時の損失を考慮し、1 バイアルから 250 μ g を注射可能な量を確保するために過量充填されている。

(2) 添加物 :

添加物 (1 バイアル中)	D-マンニトール	30mg
	精製白糖	15mg
	L-ヒスチジン	1.2mg
	ポリソルベート 20	0.03mg
	希塩酸	適量

(3) 電解質の濃度 :

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量 :

該当しない

(5) その他：

該当資料なし

3.注射剤の調製法

- 1) 本剤は、1 回使い切りのバイアルであり、注射用水 0.72mL により溶解し、0.01mL 目盛り注射器等を用いて投与する。注射用水以外のもので溶解しないこと。本剤の含有量は以下のとおりとなるが、1 バイアルあたり投与できる最大液量は 0.5mL である。

本剤の含有量

1 バイアル中の含量	注射用水 0.72mL で溶解した溶液 0.5mL 中に含まれる量	最終濃度
375µg	250µg/0.5mL	500µg/mL

- 2) バイアルは静かに混和し、過度または急激な攪拌は避けること。振とうしないこと。通常、本剤は 2 分以内に溶解する。溶解後溶液は無色澄明である。変色の有無、及びバイアル内に微粒子が含まれていないか溶解後溶液を目視検査すること。微粒子、または変色が認められた溶液は使用しないこと。
- 3) 溶解後溶液は、室温 (25°C) または冷蔵保存 (2~8°C) し、24 時間以内に投与を開始すること。溶解後溶液は遮光下で保存すること。
- 4) 使用後の残液は、保存せずに廃棄すること。1 バイアルから 2 回以上の薬液採取は行わないこと。

※「VIII.11. 適用上の注意」の項参照

4.懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5.製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果 a)
長期保存試験	5°C	36 ヶ月	ガラスバイアル	規格内
加速試験	29°C	0.25、0.5、1、3、6、9、12 ヶ月	ガラスバイアル	・ 9 箇月以降酸化体等が増加し規格外となった ・ 6 箇月までは規格内
苛酷試験 (温度)	37°C	0.25、0.5、1、3、6、9、12 ヶ月	ガラスバイアル	・ 1 箇月以降酸化体等が増加し規格外となった ・ 0.5 箇月までは規格内
光安定性試験 (溶解前)	白色蛍光ランプ (120 万 lx·h) + 近紫外蛍光ランプ (200W·h/m ²)、5°C		ガラスバイアル	分解物の増加等がみられ規格外
			ガラスバイアル (紙箱包装)	規格内
光安定性試験 (溶解後)	2,000lx、5°C	1、3、5、7 日	ガラスバイアル	・ 3 日以降酸化体が増加し規格外となった ・ 1 日までは規格内
	2,000lx、25°C	1 日	ガラスバイアル	規格内

a) 試験項目：性状、pH、純度試験、生物学的活性、定量法等

6.溶解後の安定性

光安定性に関しては、「IV.5. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

7.他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

8.生物学的試験法

該当しない

9.製剤中の有効成分の確認試験法

酵素免疫法、ペプチドマップ

10.製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11.力価

該当しない

12.混入する可能性のある夾雑物

- 1) 目的物質由来：分解物、重合体
- 2) 工程由来：宿主細胞由来たん白質、宿主細胞由来 DNA

13.治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14.その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 慢性特発性血小板減少性紫斑病
- 既存治療で効果不十分な再生不良性貧血

5. 効能又は効果に関連する注意

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

- 5.1 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。
- 5.2 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。

〈既存治療で効果不十分な再生不良性貧血〉

- 5.3 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、最新の再生不良性貧血診療の参照ガイドを参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること⁹⁾。[17.1.4 参照]

〔解説〕

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

- 5.1 慢性特発性血小板減少性紫斑病に対する治療は、国内外共に血小板数、出血傾向や出血リスクの有無から判断される。出血リスクがなく、症状が安定している患者では経過観察となるが、出血リスクの高い患者では治療が必要となり、一般的に一次治療として副腎皮質ステロイドによる治療が行われる。第Ⅲ相国内及び海外臨床試験においても、ほとんどの患者（国内：34例中34例（100%）、海外：125例中118例（94.4%））で臨床試験登録前に慢性特発性血小板減少性紫斑病治療として副腎皮質ステロイドが使用されていた。また、第Ⅲ相国内臨床試験の本剤投与開始前の血小板数（平均値±標準偏差）は、プラセボ群で15,800±8,600/ μ L、本剤群で18,400±8,300/ μ Lであり、第Ⅲ相海外臨床試験の値とほぼ同様であった。このように、第Ⅲ相国内及び海外臨床試験の対象患者は、そのほとんどで臨床試験登録前に副腎皮質ステロイドによる治療が行われたにもかかわらず、治療効果が不十分な患者であった。このような患者を対象とした第Ⅲ相国内及び海外臨床試験において、プラセボ群に比して、本剤群で高い有効性が示された。また、副腎皮質ステロイドに不応、又は副腎皮質ステロイドが禁忌となる患者では、他の治療が考慮されるが、国内外のガイドラインにおいては治療選択肢の1つとして、脾摘の施行が推奨されている。第Ⅲ相国内及び海外臨床試験において、脾摘の有無に関わらずプラセボ群に比して、本剤群で高い有効性が示された。

以上のように、本剤は、他の治療（副腎皮質ステロイド、脾摘等）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患者に対する臨床試験において、有効性が示されていることから設定した。

- 5.2 本剤は血小板減少症の程度及び患者の状態から、出血のリスクが高い慢性特発性血小板減少性紫斑病患者に使用すべきと考えられることから設定した。

〈既存治療で効果不十分な再生不良性貧血〉

5.3 再生不良性貧血は重症度によって予後や治療方針が大きく異なるため、本剤の適応患者の選択に際し、「添付文書 17. 臨床成績」の内容を熟知し、本剤の投与対象、有効性及び安全性を十分理解した上で、最新の診療ガイドラインを参照する必要があると考え、設定した。[V.3.(2)4.]の項参照]

2.用法及び用量

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

通常、成人には、ロミプロスチム（遺伝子組換え）として初回投与量 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ を皮下投与する。投与開始後、血小板数、症状に応じて投与量を適宜増減し、週 1 回皮下投与する。また、最高投与量は週 1 回 $10\mu\text{g}/\text{kg}$ とする。

〈既存治療で効果不十分な再生不良性貧血〉

通常、成人には、ロミプロスチム（遺伝子組換え）として初回投与量 $10\mu\text{g}/\text{kg}$ を皮下投与する。投与開始後、患者の状態に応じて投与量を適宜増減し、週 1 回皮下投与する。また、最高投与量は週 1 回 $20\mu\text{g}/\text{kg}$ とする。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

7.1 本剤は下表を参照の上、治療上必要最小限の用量で使用する。

血小板数	調節方法
50,000/ μL 未満	$1\mu\text{g}/\text{kg}$ 増量する。
50,000/ μL ～200,000/ μL	出血のリスクを低下できる治療上必要最小限の用量となるよう、適宜減量も考慮する。
200,000/ μL ～400,000/ μL	$1\mu\text{g}/\text{kg}$ 減量する。
400,000/ μL 超	休薬する。休薬後、血小板数が 200,000/ μL まで減少した場合には原則として休薬前の投与量より $1\mu\text{g}/\text{kg}$ 減量し、投与を再開する。

7.2 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整せずに血小板数が 50,000/ μL 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 週に 1 回を目安に血小板数を測定すること。

7.3 本剤は出血のリスクが高い場合に使用し、血小板数を正常化する目的で使用しないこと。

7.4 最高投与量として週 1 回 $10\mu\text{g}/\text{kg}$ を 4 週間連続投与しても、临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。

〈既存治療で効果不十分な再生不良性貧血〉

7.5 本剤投与開始時並びに用量調節時には、週 1 回を目安に血球数を測定すること。用量が維持されている場合でも、4 週に 1 回を目安に血球数を測定すること。

7.6 本剤の投与量を調節する場合には、通常、1 回 $5\mu\text{g}/\text{kg}$ ずつ調節すること。

7.7 同一用量を 4 週間連続投与しても血小板数の増加（目安として、輸血非依存下で、血小板数が本剤投与開始前から 20,000/ μL 以上増加、又は血小板数が 10,000/ μL 以

上で本剤投与開始から 100%以上増加) が認められない場合には、増量を考慮すること。

7.8 本剤は下表を参照の上、治療上必要最小限の用量で使用する。

血小板数	調節方法
200,000/ μ L~400,000/ μ L	減量する。
400,000/ μ L 超	休薬する。休薬後、血小板数が 200,000/ μ L まで減少した場合には原則として休薬前の投与量より減量し投与を再開する。 なお、休薬前の投与量が 5 μ g/kg 以下のときは、血小板数が 50,000/ μ L まで減少した場合に休薬前と同じ投与量で投与を再開してもよい。

7.9 3 血球系統の改善（目安として、輸血非依存下で、血小板数が 50,000/ μ L を超える、輸血非依存下でヘモグロビン濃度が 10g/dL を超える、かつ好中球数が 1,000/ μ L を超える）が 8 週間以上持続した場合には、減量すること。減量後の投与量で 4 週間 3 血球系統の改善を維持した場合には、更に減量し、以降 4 週ごとに減量を考慮すること（投与量が 5 μ g/kg 以下の場合には休薬を考慮すること）。減量後に 3 血球系統のいずれかに悪化が認められた場合には、増量を考慮すること（休薬中であった場合には、休薬前の投与量で再開してもよい）。

7.10 最高投与量として週 1 回 20 μ g/kg を 8 週間連続投与しても、3 血球系統のうちいずれの改善も認められない場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

〔解説〕

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

7.1 国内の「特発性血小板減少性紫斑病患者に対する治療ガイドライン案」¹⁰⁾において、治療目標の血小板数は明確に規定されていないが、以下の理由から、50,000~200,000/ μ L に設定した。

下限値の 50,000/ μ L は、出血傾向及び出血リスクを回避できるレベルと考えられること、米国血液学会の「特発性血小板減少性紫斑病の診断及び治療ガイドライン」¹¹⁾ で示されている治療を必要としない下限のレベルであることから設定した。また、上限値の 200,000/ μ L は、特発性血小板減少性紫斑病患者で認められる本剤反復投与時の血小板数の変動及び過度に血小板数が上昇する可能性を考慮し、血小板数の正常範囲の上限 (400,000/ μ L) を超えることによる血栓症及び血栓塞栓症などの症状の発現を事前に回避できるレベルとして設定した。

この治療目標の血小板数は、慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした第Ⅲ相国内及び海外臨床試験、国内及び海外長期継続投与試験において設定していたものであり、いずれの試験においても安全性に大きな問題は認められていないが、治療上必要最小限の用量となるよう考慮することが妥当と考えられるため設定した。

7.2 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした国内及び海外長期継続投与試験において、週 1 回の頻度で血小板数を測定した。また、少なくとも 3 週連続して本剤の用量が一定に維持され、且つ自己注射*が許容された被験者においては、4 週に 1 回の頻度で血小板数を測定しており、その結果、出血や血栓症など血小板数の減少又は増加に結びつく安全性上問題となる有害事象の発現は認められなかった。し

たがって、血小板数が安定するまでは、毎週本剤投与前に血小板数を測定することとし、血小板数が安定した場合においては、測定の日を 4 週に 1 回と設定した。

※在宅自己注射は、本剤においては認められていない。

- 7.3 本剤の投与による血小板数増加に伴う血栓症又は血栓塞栓症の発現リスクを軽減するために設定した。なお、慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした国内及び海外臨床試験において、血栓症又は血栓塞栓症の発現割合は、本剤群とプラセボ群の間で差を認めなかった。
- 7.4 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした国内及び海外長期継続投与試験において、最高投与量として週 1 回 $10\mu\text{g}/\text{kg}$ を 4 週連続投与しても血小板数が $20,000/\mu\text{L}$ 以下である被験者 ($20,000/\mu\text{L}$ 以下であるが、本剤の投与により出血傾向や出血リスクを軽減できると考えられる患者を除く) においては、本剤の投与を中止した。4 週時点で適切に治療継続の妥当性が判断され、4 週連続投与しても効果が認められない患者には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うよう注意喚起するため設定した。

〈既存治療で効果不十分な再生不良性貧血〉

- 7.5 既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした海外及び国際共同臨床試験において、週 1 回の頻度で血球数 (赤血球、白血球及び血小板) 等を測定していたことから設定した。また、用量が維持されている場合においても、4 週に 1 回を目安に測定する必要があると考え、設定した。
- 7.6 既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした国際共同臨床試験において、開始用量を $10\mu\text{g}/\text{kg}$ として週 1 回皮下投与を開始し、5 週後より血小板反応及び血小板数と有害事象を指標に、用量を 5、10、15、 $20\mu\text{g}/\text{kg}$ で適宜調整した。また、海外臨床試験において、1、3、6、 $10\mu\text{g}/\text{kg}$ のいずれかの用量で週 1 回皮下投与を開始し、継続投与期及び長期投与期で血小板反応を指標に、用量を 1、3、6、10、13、16、 $20\mu\text{g}/\text{kg}$ で適宜調整した。いずれの試験においても有効性・安全性に大きな問題は認められていないことから、これらの試験の用量調整に基づき、本剤の投与量を調整する場合の調整幅を 1 回 $5\mu\text{g}/\text{kg}$ ずつ調整することを設定した。
- 7.7～9 既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした海外及び国際共同臨床試験で設定した血小板数による投与量の調整基準、3 血球系統 (血小板数、ヘモグロビン濃度及び好中球数) の改善に基づいた用量の漸減又は中止の基準により、いずれの試験においても有効性・安全性に大きな問題は認められていないことから、これらの試験で設定した基準に基づき設定した。
- 7.10 既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした海外及び国際共同臨床試験において、 $20\mu\text{g}/\text{kg}$ に増量後 4 週以内に血小板反応が認められた被験者は 9 例、 $20\mu\text{g}/\text{kg}$ を 4 週間投与しても血小板反応が認められなかったものの 4 週を超えて 8 週以内に血小板反応が認められた被験者は 2 例であった。また、 $20\mu\text{g}/\text{kg}$ を 8 週間連続投与したものの血小板反応が認められなかった被験者は 6 例で、このうち $20\mu\text{g}/\text{kg}$ を 8 週間連続投与したものの 3 血球系統のいずれの反応も認められず中止基準に該当した被験者は 4 例であった。

最高用量である 20µg/kg を投与しても、十分な造血回復効果が認められない場合、又は病勢の進行が認められた場合には、他の適切な治療へ切り替えることが適切であると考え、設定した。

3.臨床成績

(1) 臨床データパッケージ (2009 年 4 月以降承認品目) :

対象	試験の相	試験番号	被験者数	生物 薬剤学	臨床薬理	有効性	安全性
健康成人	I	20000109	48 (32)		●		
		20040134	30 (24)		●		
ITP 患者	I/II	20000137A	24		●	●	●
		20010218	16		●	●	●
	II	20000137B	21 (17)		●	●	●
		20050162	12		●	●	●
	III	20030105	63 (42)		●	●	●
		20030212	62 (41)		●	●	●
		20060216	34 (22)		●	●	●
	長期継続	20030213	313	●	●	●	●
		20060113	44		●	●	●
	その他	20040209	235		●		●
		20050123	10				●
		20060131	234 (157)		●	●	●
		20060195	22 (17)		●		●
	AA 患者	II	531-KR001	35		●	●
II/III		531-002*	31		●	●	●

網掛け：日本で実施した試験 ※531-002 試験：国際共同臨床試験（日本 24 例、韓国 7 例）

括弧内の数値：比較対照試験で本剤が投与された被験者数

●：評価対象試験

(2) 臨床効果：

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

1. 国内第Ⅲ相試験

過去に1種類以上の慢性特発性血小板減少性紫斑病治療歴を有し、脾臓摘出歴の有無を問わない血小板数が30,000/ μ L未満の血小板減少を呈する成人慢性特発性血小板減少性紫斑病患者（本剤群22例、プラセボ群12例）を対象として、本剤を3 μ g/kgから投与開始した。12週間の投与期間において、有効性に関する主要評価項目である血小板反応（投与第2～13週目の各週の規定日に測定した血小板数が50,000/ μ L以上に増加すること）が認められた週数は、本剤群で9.5 \pm 3.3週（平均値 \pm 標準偏差）、プラセボ群で0.2 \pm 0.4週であり、本剤群で有意（ $P < 0.0001$ ）に高値であった¹²⁾。

副作用発現頻度は、本剤群で40.9%（9/22例）であった。主な副作用は、頭痛22.7%（5/22例）、疲労及び四肢痛各9.1%（2/22例）であった。

12) Shirasugi Y, et al. : Int J. Hematol. 2011; 94: 71-80 (PMID:21706145)

本剤の用法は承認された適応症により異なるため、「V.2. 用法及び用量」の項を参照する事。

2. 海外第Ⅲ相試験（脾臓摘出歴を有する患者）

過去に1種類以上の慢性特発性血小板減少性紫斑病治療歴を有し、血小板数が30,000/ μ L未満の成人慢性特発性血小板減少性紫斑病患者63例（本剤群42例、プラセボ群21例）を対象として、本剤を1 μ g/kgから投与開始した。24週間の投与期間において、持続血小板反応（治療期間の最後の8週間のうち6週間以上で血小板数が50,000/ μ L以上であること）が認められた患者の割合は、本剤群で38.1%（16/42例）、プラセボ群で0%（0/21例）であり、本剤群で有意（ $P < 0.0013$ ）に高値であった¹³⁾。

副作用発現頻度は、本剤群で54.8%（23/42例）であった。主な副作用は、頭痛26.2%（11/42例）、筋痛16.7%（7/42例）、浮動性めまい及び疲労各9.5%（4/42例）であった。

13) Kuter DJ, et al. : Lancet. 2008; 371: 395-403 (PMID:18242413)

本剤の用法は承認された適応症により異なるため、「V.2. 用法及び用量」の項を参照する事。

3. 海外第Ⅲ相試験（脾臓摘出歴を有さない患者）

過去に1種類以上の慢性特発性血小板減少性紫斑病治療歴を有し、血小板数が30,000/ μ L未満の成人慢性特発性血小板減少性紫斑病患者62例（本剤群41例、プラセボ群21例）を対象として、本剤を1 μ g/kgから投与開始した。24週間の投与期間において、持続血小板反応が認められた患者の割合は、本剤群で61.0%（25/41例）、プラセボ群で4.8%（1/21例）であり、本剤群で有意（ $P < 0.0001$ ）に高値であった¹³⁾。

副作用発現頻度は、本剤群で26.2%（11/42例）であった。主な副作用は、頭痛11.9%（5/42例）、関節痛7.1%（3/42例）及び注射部位内出血4.8%（2/42例）であった。

13) Kuter DJ, et al. : Lancet. 2008; 371: 395-403 (PMID:18242413)

本剤の用法は承認された適応症により異なるため、「V.2. 用法及び用量」の項を参照する事。

〈既存治療で効果不十分な再生不良性貧血〉

4. 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験

抗胸腺細胞免疫グロブリンを含む免疫抑制療法で効果不十分、又はシクロスポリンで効果不十分かつ抗胸腺細胞免疫グロブリンが適用とならない成人再生不良性貧血患者 31 例（日本人 24 例、韓国人 7 例）を対象として、本剤を 10 μ g/kg で週 1 回投与を開始し、血球数等に応じて用量を 5~20 μ g/kg の間で適宜調整した。投与 27 週時における血液学的反応率 [95%信頼区間] は、83.9 [66.3, 94.5] %であった。なお、血液学的反応率は 1 系統以上の血球に改善^{注)}を認めた患者の割合と定義した¹⁴⁾。

副作用発現頻度は、54.8% (17/31 例) であった。主な副作用は、日本人では、頭痛及び筋痙縮 各 16.7% (4/24 例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、フィブリン D ダイマー増加、倦怠感及び四肢痛 各 8.3% (2/24 例) であった。なお、韓国人では、血小板数増加 14.3% (1/7 例) のみであった。[添付文書 5.3 参照]

注) 血液学的反応の効果判定基準

血小板数	20,000/ μ L 以上増加したとき、又は血小板数が 10,000/ μ L 以上でありベースラインから 100%以上増加したとき、又は 8 週間連続して血小板輸血非依存。
ヘモグロビン濃度	9g/dL 未満の被験者のヘモグロビン濃度が赤血球輸血なしで 1.5g/dL 以上増加したとき、又は、赤血球輸血量の減少 (8 週間連続した期間に累積で輸血量が 800mL 以上減少)。
好中球数	500/ μ L 未満の被験者の好中球数が 100%以上増加したとき、又は、好中球数が 1,000/ μ L 未満の被験者の好中球数が 500/ μ L 以上増加したとき。

14) 社内資料：既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした国際共同臨床試験 (2019 年 6 月 18 日承認、CTD2.7.6.2)

本剤の用法は承認された適応症により異なるため、「V.2. 用法及び用量」の項を参照する事。

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験：

1. 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした臨床試験

1) 単回投与試験¹⁵⁾

日本人健康成人 30 例を対象に本剤を 0.3、1.0 又は 2.0 μ g/kg 単回皮下投与した際の安全性及び忍容性をプラセボと比較した。また、副次的に薬物動態及び薬力学的検討を行った。その結果、すべての本剤投与群で死亡に至った有害事象、その他の重篤な有害事象及び重度の有害事象は発現せず、有害事象の発現割合にプラセボ群と差は認められなかった。また、臨床検査値にも、本剤に関連して、臨床的に意味のある変動は観察されなかった。このことから、日本人において本剤を単回皮下投与した際、2.0 μ g/kg までの忍容性が確認された。

15) Kumagai Y, et al. : J. Clin Pharmacol. 2007; 47: 1489-1497 (PMID:17925591)

2) 反復投与試験¹⁶⁾

日本人成人慢性 ITP 患者 12 例を対象に本剤 1.0、3.0 又は 6.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を週 1 回で 2 回皮下投与し、安全性及び有効性を検討した。また、その際に血小板反応が認められた被験者は継続投与期に移行した。

その結果、すべての用量群で有害事象が発現したが、ほとんどの事象で重症度が軽度であり、臨床上問題となるものではなく、6.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ までの忍容性が確認された。

16) Shirasugi Y, et al. : Int J. Hematol. 2009; 90: 157-165 (PMID:19543952)

「V.3. (4) 探索的試験：用量反応探索試験」

「VII.1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

本剤の用法は承認された適応症により異なるため、「V.2. 用法及び用量」の項を参照する事。

<参考：QT/QTc 間隔に対する影響>¹⁷⁾

「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価（平成 21 年 10 月 23 日薬食審査発 1023 第 1 号）」ガイドラインに基づく QT/QTc 評価試験は実施していない。

本剤は血小板、巨核球等の造血前駆細胞の細胞膜に局在する TPO 受容体に特異的に結合する遺伝子組換え Fc γ -ペプチド融合タンパク質であり、標的分子への特異性が高く分子量が大きいため、QT 間隔の延長を引き起こすイオンチャンネルには作用しないと考えられる。

17) 社内資料：臨床薬理試験（QT/QTc 間隔に対する影響）（2019 年 6 月 18 日承認、CTD2.7.2.4.2）

(4) 探索的試験：用量反応探索試験：

1. 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした臨床試験

【初回投与量の検討と設定】^{13, 16, 18)}

1) 国内試験の初回投与量の検討と設定

国内第Ⅲ相試験の初回投与量を検討する目的で、国内第Ⅱ相試験を実施した。その結果、1、3 および 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の血小板数 50,000/ μL を超えた被験者の割合は、それぞれ 25% (1 例/4 例)、50% (2 例/4 例) および 100% (4 例/4 例) で用量依存的であった。6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の 1 例の被験者において過度の血小板の増加 (980,000/ μL) が認められたため、6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ は初回投与量として不適切と考えられた。また、1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群と 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の血小板数増加効果を比較すると、両群ともに過度の血小板数の増加 (450,000/ μL 以上) は認めなかったものの、3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群でより高い血小板増加効果が認められた。

以上の成績に基づき、国内第Ⅲ相試験の開始用量を 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ に設定した。

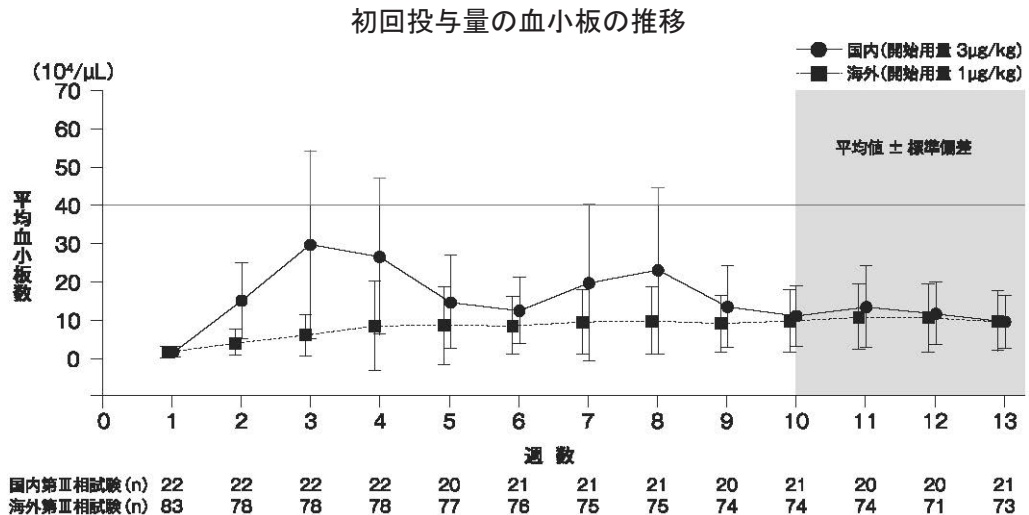
2) 初回投与量 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (国内第Ⅲ相臨床試験)

国内第Ⅲ相試験では、3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を開始用量にした結果、本剤群ではプラセボ群に対して高い血小板数増加効果が認められたものの、22 例中 6 例 (27.3%) で投与後

早期（投与第3週目まで）に休薬基準（血小板数 400,000/ μ L 以上）を超える過剰な血小板数の増加が認められた。

3) 国内外の初回投与量 1 μ g/kg と初回投与量 3 μ g/kg の臨床試験の比較

国内外の第Ⅲ相試験では、初回投与量（国内：3 μ g/kg、海外：1 μ g/kg）の違いにより投与開始直後の血小板数の推移は異なっていたが、その後、同一の用量調節表（減量基準および休薬基準が同一）を用い用量調節したところ、投与第10週目以降の血小板数の推移は同様であった。



4) 初回投与量の設定

初回投与量を 3 μ g/kg と設定した臨床試験において、投与後早期に休薬基準を超える過剰な血小板数の増加が認められたことから、血栓症および血栓塞栓症等のリスクを回避するため、本剤の国内での初回投与量を 1 μ g/kg と設定し、個々の患者の血小板数に応じて本剤を適宜増減することが妥当であると考えられた。

13) Kuter DJ, et al. : Lancet. 2008; 371: 395-403 (PMID:18242413)

16) Shirasugi Y, et al. : Int J. Hematol. 2009; 90: 157-165 (PMID:19543952)

18) 社内資料：国内第Ⅲ相試験（20060216）（2011年1月21日承認、CTD2.7.6.10）

本剤の用法は承認された適応症により異なるため、「V.2. 用法及び用量」の項を参照する事。

【最高用量の設定根拠】^{18~20)}

国内第Ⅲ相試験及び国内長期継続試験の最高用量は、海外長期継続試験と同様に 10 μ g/kg に設定した。国内第Ⅲ相試験では 10 μ g/kg が投与された被験者はいなかったが、国内長期継続試験では 44 例中 8 例（18.2%）に 10 μ g/kg が投与された。10 μ g/kg が投与された 8 例中 5 例で、10 μ g/kg 投与後に血小板数が 50,000/ μ L 以上となった。

一方、10 μ g/kg 投与後に血小板数が 50,000/ μ L 以上とならなかった 3 例中 2 例でも、本剤投与後に血小板数は、中止基準に設定した血小板数 20,000/ μ L を超えて増加したため、本剤の投与を継続した。他の 1 例では血小板数は増加せず、出血症状

等の臨床所見も改善しなかったことから、治験実施計画書の規定に従い本剤の投与を中止した。

以上、国内長期継続試験に参加した被験者のうち、最高用量 10 μ g/kg が投与されたほとんどの被験者で血小板数の増加効果が認められた。また、10 μ g/kg 投与時に安全性上問題となる重篤な有害事象の発現は認めなかったことから、国内の最高用量を 10 μ g/kg に設定することは、リスク・ベネフィットの観点から妥当と考えられた。

18) 社内資料：国内第Ⅲ相試験（20060216）（2011年1月21日承認、CTD2.7.6.10）

19) 社内資料：国内長期継続試験（20060113）（2011年1月21日承認、CTD2.7.6.13）

20) 社内資料：海外長期継続試験（20030213）（2011年1月21日承認、CTD2.7.6.11）

本剤の用法は承認された適応症により異なるため、「V.2. 用法及び用量」の項を参照する事。

2. 既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした臨床試験

●海外第Ⅱ相臨床試験（531-KR001 試験）^{21, 22)}

1) 試験デザイン

多施設共同、非盲検、ランダム化、並行群間比較、用量設定試験
実施国：韓国

2) 対象

免疫抑制療法に不応な血小板減少症を有する韓国人再生不良性貧血（AA）患者
初期用量評価期：35例、継続投与期：33例、長期投与期：18例
（安全性解析対象集団：35例、治験実施計画書に適合した解析対象集団：33例）

3) 主な選択基準

- ・細胞学的及び骨髄検査により、AAの確定診断がなされている患者
- ・免疫抑制療法に不応な患者
（1コース以上のウマ又はウサギ由来の抗胸腺細胞グロブリン（ATG）とシクロスポリン A（CsA）との併用療法を以前に受けたことのある患者）
- ・血小板数 $\leq 30,000/\mu\text{L}$ の血小板減少症の患者

4) 主な除外基準

- ・骨髄レチクリンが Grade2 以上の患者

5) 試験方法

投与方法：初期用量評価期、継続投与期、長期投与期で構成し、初期用量評価期では本剤 1、3、6 又は 10 μ g/kg 群のいずれかにランダムに割り付け、それぞれの用量を週 1 回 8 週間皮下投与した。

用量調節：それぞれの投与期で、下記の対応を実施した。

<用量調節ルール>

初期用量評価期 (Week1~8)
1、3、6、10 μ g/kg のいずれかの用量で投与を開始。用量調節は不可
継続投与期 (Week9~52)
<p>最高用量を 20μg/kg として、4 週ごとに用量調節 用量調節は、用量調節表に従い 1 段階ずつ増量又は減量</p> <p>< Week9 に血小板反応が得られていない場合 > 開始用量を増量</p> <p>< 前回増量時から 4 週後に血小板反応が認められない場合 > 増量可</p> <p>< 血小板反応が認められた場合 > 血小板反応を維持するよう、増量又は減量</p>
長期投与期 (Week53~156)
<p>継続投与期の最終投与量と同用量を開始用量とした 投与期間中は、血小板反応を維持するよう、用量調整表に従い 1 段階ずつ増量又は減量</p> <p>< 開始用量の調整が必要と判断された場合 > 開始用量を用量調整表に従い増量又は減量</p> <p>< 同一用量で 8 週連続で三血球数が基準範囲※であった場合 > 4 週ごとに漸減 (3μg/kg 投与により 4 週連続で基準範囲であった場合は、投与を中止)</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>※ 三血球数の基準範囲</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血小板数 : > 50,000/μL ・ヘモグロビン (Hb) 濃度 : > 10.0g/dL ・好中球数 : > 1,000/μL </div>

用量調整表

本剤投与量	
継続投与期	長期投与期
1 μ g/kg	3 μ g/kg
3 μ g/kg	6 μ g/kg
6 μ g/kg	10 μ g/kg
10 μ g/kg	13 μ g/kg
13 μ g/kg	16 μ g/kg
16 μ g/kg	20 μ g/kg
20 μ g/kg	—

6) 評価項目

■ 主要評価項目

- ・ Week9 に血小板反応を示した被験者の割合

■ 主な副次評価項目

- ・ 血小板反応を示した被験者の割合 (初期用量評価期、Week1~12、Week1~16、Week1~24、Week1~52)
- ・ 血小板輸血から離脱した被験者の割合 (初期用量評価期、Week1~12、Week1~16、Week1~24、Week1~52、Week1~104、Week1~156)

- ・赤血球反応及び／又は好中球反応を示した被験者の割合（初期用量評価期、Week1～12、Week1～16、Week1～24、Week1～52、Week1～104、Week1～156）
- ・三血球系反応を示した被験者の割合

■安全性評価項目

- ・有害事象及び副作用の発現状況
- ・抗ロミプロスチム抗体及び抗トロンボポエチン（TPO）抗体の産生

7) 結果

■主要評価項目

- ・Week9に血小板反応を示した被験者の割合

Week9における血小板反応を示した被験者数及びその割合は、10 μ g/kg群（n=10）では7例（70.0%）、6 μ g/kg群（n=9）では3例（33.3%）であった。1 μ g/kg群（n=7）及び3 μ g/kg群（n=7）では、Week9で血小板反応を示した被験者は認められなかった。10 μ g/kg群での血小板反応を示した割合が最も高かった。

■主な副次評価項目

- ・血小板反応を示した被験者の割合

（初期用量評価期、Week1～12、Week1～16、Week1～24、Week1～52）

初期用量評価期中に血小板反応を示した被験者数及びその割合は、1 μ g/kg群（n=7）及び3 μ g/kg群（n=7）で各3例（42.9%）、6 μ g/kg群（n=9）では6例（66.7%）、10 μ g/kg群（n=10）では10例（100.0%）であった。その後、継続投与期及び長期投与期で血小板反応を指標に投与量を調整した結果、1～6 μ g/kg群で血小板反応を示した被験者の割合は上昇した。Week156までに血小板反応を示した被験者数及びその割合は、全体で33例中29例（87.9%）であった。

- ・血小板輸血から離脱した被験者の割合

（初期用量評価期、Week1～12、Week1～16、Week1～24、Week1～52、Week1～104、Week1～156）

初期用量評価期中に血小板輸血から離脱した被験者数及びその割合は、3 μ g/kg群（n=7）で2例（28.6%）、10 μ g/kg群（n=10）で2例（20.0%）、1 μ g/kg群（n=7）及び6 μ g/kg群（n=9）では0例（0%）であった。その後、継続投与期及び長期投与期で血小板反応を指標に投与量を調整した結果、各群で血小板輸血から離脱した被験者の割合は上昇した。Week156までに血小板輸血から離脱した被験者数及びその割合は、全体で33例中13例（39.4%）であった。

本剤初回投与前8週間に前治療として血小板輸血を受けていた被験者の場合は、3 μ g/kg群（n=4）で2例（50.0%）、10 μ g/kg群（n=6）で2例（33.3%）、1 μ g/kg群（n=5）及び6 μ g/kg群（n=6）では0例（0%）であった。その後、継続投与期及び長期投与期で血小板反応を指標に投与量を調整した結果、各群で血小板輸血から離脱した被験者の割合は上昇した。Week156までに血小板輸血から離脱した被験者数の割合は、全体で21例中13例（61.9%）であり、10 μ g/kg群で6例中6例（100%）であった。

・ 赤血球反応及び／又は好中球反応を示した被験者の割合

(初期用量評価期、Week1～12、Week1～16、Week1～24、Week1～52、Week1～104、Week1～156)

初期用量評価期中に赤血球反応を示した被験者数及びその割合は、1 μ g/kg 群 (n=7) で 0 例 (0%)、3 μ g/kg 群 (n=7) で 2 例 (28.6%)、6 μ g/kg 群 (n=9) で 1 例 (11.1%)、10 μ g/kg 群 (n=10) で 3 例 (30.0%) であった。

好中球反応を示した被験者数及びその割合は、1 μ g/kg 群で 1 例 (14.3%)、3 μ g/kg 群で 3 例 (42.9%)、6 μ g/kg 群で 4 例 (44.4%)、10 μ g/kg 群で 6 例 (60.0%) であった。

赤血球反応及び／又は好中球反応を示した被験者数及びその割合は、1 μ g/kg 群で 1 例 (14.3%)、3 μ g/kg 群で 4 例 (57.1%)、6 μ g/kg 群で 5 例 (55.6%)、10 μ g/kg 群で 7 例 (70.0%) であった。その後、継続投与期及び長期投与期で血小板反応を指標に投与量を調整した結果、各投与群で赤血球反応及び／又は好中球反応を示した被験者の割合は上昇した。Week156 までに赤血球反応及び／又は好中球反応を示した被験者数及びその割合は、全体で 33 例中 29 例 (87.9%) であった。

・ 三血球系反応を示した被験者の割合

初期用量評価期で三血球系反応を示した被験者は、いずれの投与群でも認められなかった。その後、継続投与期及び長期投与期で血小板反応を指標に投与量を調整した結果、Week17 以降に三血球系反応を示した被験者が認められ、Week156 では全体で 33 例中 5 例 (15.2%) に三血球系反応が認められた。

全体で、一度でも三血球系反応を示した被験者は 11 例であり、三血球系反応を示すまでの期間の中央値は、127.0 日 (43, 288 日) であった。

■ 安全性評価項目

・ 有害事象及び副作用の発現状況

① 初期用量評価期

有害事象は、1 μ g/kg 群で 7 例中 3 例 (42.9%)、3 μ g/kg 群で 9 例中 5 例 (55.6%)、6 μ g/kg 群で 9 例中 7 例 (77.8%)、10 μ g/kg 群で 10 例中 4 例 (40.0%) に発現した。投与群別で複数名に発現した事象は、1 μ g/kg 群で「輸血反応」が 2 例 (28.6%)、3 μ g/kg 群で「疲労」及び「筋肉痛」が各 2 例 (22.2%)、6 μ g/kg 群で「疲労」が 3 例 (33.3%)、「筋肉痛」及び「不眠症」が各 2 例 (22.2%) であった。10 μ g/kg 群では複数例に発現した有害事象は認められなかった。投与量の増加に伴って発現割合が上昇した事象は認められなかった。

副作用は、3 μ g/kg 群で 2 例 (22.2%)、6 μ g/kg 群で 1 例 (11.1%) に発現した。事象別では、3 μ g/kg 群で「筋肉痛」が 2 例 (22.2%) 及び「疲労」が 1 例 (11.1%)、6 μ g/kg 群で「疲労」、「筋肉痛」、「浮動性めまい」が各 1 例 (11.1%) であった。

死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は 6 μ g/kg 群で「虫垂炎」が 1 例 (11.1%) に発現したが、本剤との因果関係は否定された。

②試験期間全体

有害事象は、全体で 35 例中 32 例 (91.4%) に発現した。

投与群別では、1 μ g/kg 群で 7 例中 7 例 (100.0%)、3 μ g/kg 群で 9 例中 7 例 (77.8%)、6 μ g/kg 群で 9 例中 9 例 (100.0%)、10 μ g/kg 群で 10 例中 9 例 (90.0%) に発現した。

事象別では、全体で、「上気道感染」が最も多く 16 例 (45.7%) に発現した。次いで「疲労」が 8 例 (22.9%)、「輸血反応」が 7 例 (20.0%)、「筋肉痛」が 6 例 (17.1%)、「消化不良」及び「蕁麻疹」が各 4 例 (11.4%) であった。投与量の増加に伴って発現割合が上昇した事象は認められなかった。

副作用は、全体で 35 例中 3 例 (8.6%) に発現した。投与群別では、3 μ g/kg 群の 9 例中 2 例 (22.2%) 及び 6 μ g/kg 群の 9 例中 1 例 (11.1%) に発現した。事象別には、全体で、「筋肉痛」が 3 例 (8.6%)、「疲労」が 2 例 (5.7%)、「浮動性めまい」が 1 例 (2.9%) であった。

死亡に至った有害事象として、3 μ g/kg 群で「敗血症」が 1 例 (2.9%) に発現したが、本剤との因果関係は否定された。

また、その他の重篤な有害事象として、3 μ g/kg 群で「発熱性好中球減少症」及び「蜂巣炎」が各 1 例、6 μ g/kg 群で「虫垂炎」が 1 例、「腱損傷」及び「黄斑線維症」が 1 例、10 μ g/kg 群で「白内障」及び「網膜剥離」が 1 例、「兎径ヘルニア」が 1 例、「輸血反応」が 1 例にそれぞれ発現したが、本剤との因果関係は否定された。

・抗ロミプロスチム抗体及び抗トロンボポエチン (TPO) 抗体の産生

抗ロミプロスチム抗体は、10 μ g/kg 群の 1 例で、Week25、41 及び試験終了時に結合抗体が陽性であったが、中和抗体はいずれの時点においても陰性であった。

抗 TPO 抗体は、3 μ g/kg 群の 1 例で、Week25 において結合抗体が陽性であった。また、6 μ g/kg 群の 1 例で、初回投与前から試験終了時までのすべての検査時点で結合抗体が陽性であった。中和抗体は 2 例とも陰性であった。

・参考：急性骨髄性白血病 (AML) 又は骨髄異形成症候群 (MDS) への移行

本剤の投与を受けた 35 例のうち 26 例で AML 及び MDS への移行の有無を確認した。26 例中 10 例は Week156 まで治験を継続した被験者で、これらの被験者では本剤初回投与後、約 3 年後に調査された。本治験では、AML 又は MDS へ移行した被験者は認められなかった

21) 社内資料：海外第 II 相試験 (既存治療で効果不十分な再生不良性貧血) (2019 年 6 月 18 日承認、CTD2.7.6.1)

22) 社内資料：試験デザイン (既存治療で効果不十分な再生不良性貧血) (2019 年 6 月 18 日承認、CTD2.7.3.1)

本剤の用法は承認された適応症により異なるため、「V.2. 用法及び用量」の項を参照する事。

●第Ⅱ/Ⅲ相国際共同臨床試験（531-002 試験）^{14, 22)}

1) 試験デザイン

国際共同、非盲検、個体内用量調整試験

実施国：日本、韓国

2) 対象

免疫抑制療法に不応又は免疫抑制療法が適用とならない血小板減少症を有する日本人及び韓国人 AA 患者

最大の解析対象集団、及び安全性解析対象集団:31 例（日本人 24 例、韓国人 7 例）

3) 主な選択基準

- ・細胞学的及び骨髄検査により、AA の確定診断がなされている患者
- ・ウマ若しくはウサギの ATG を含む免疫抑制療法を 1 コース以上実施したにもかかわらず不応であった患者、又は CsA に不応であり、かつ ATG が適用とならない患者
- ・血小板数 $\leq 30,000/\mu\text{L}$ の血小板減少症の患者

4) 主な除外基準

- ・骨髄レチクリンが Grade2 以上の患者
- ・骨髄中の芽球比率が 2%超の患者
- ・骨髄細胞の染色体検査で異常が認められた患者

5) 試験方法

投与方法：血小板反応及び血小板数と有害事象を指標に、本剤の用量を 5、10、15、
20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で適宜調整し、週 1 回 52 週間皮下投与した。

用量調節：下記ルールに従い調節した。

<用量調節ルール>

Week1～4
10 μ g/kg で投与開始。用量調節は不可
Week5～52
<p>最高用量を 20μg/kg として、4 週ごとに用量調節 用量調節は、下表に従い 1 段階ずつ増量又は減量</p> <p><血小板反応が認められた場合> 用量を維持 (治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合は、1 段階増量可)</p> <p><4 週連続して血小板反応が認められなかった場合> 1 段階増量 (有害事象の発現、悪化等が懸念される場合には、用量維持可)</p> <p>※血小板数に以下のような変動が認められた場合は必要に応じて中断又は増量</p> <p>a) 血小板数 > 200,000/μL : 1 段階減量 b) 血小板数 > 400,000/μL : 投与中断</p> <p>① 中断後の血小板数 < 200,000/μL : 1 段階減量して投与再開 ② 中断後の血小板数 \leq 50,000/μL : 同用量で投与再開</p> <p><10～20μg/kg の用量で 8 週以上投与し、輸血なしで三血球数が基準範囲※であった場合> 1 段階ずつ減量</p> <p><5μg/kg の用量で 4 週以上投与し、輸血なしで三血球数が基準範囲※であった場合> 休薬</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>※ 三血球数の基準範囲</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血小板数 : > 50,000/μL ・ヘモグロビン (Hb) 濃度 : > 10.0g/dL ・好中球数 : > 1,000/μL </div>

5) 評価項目

■ 主要評価項目

- ・ Week27 時点に血液学的反応（血小板反応、赤血球反応及び好中球反応のいずれか）を示した被験者の割合

■ 副次評価項目

- ・ 投与期間終了時検査（Week53）時点に血液学的反応を示した被験者の割合
- ・ 治験薬投与開始から血液学的反応を示すまでの期間
- ・ 初回投与前 8 週間に前治療として血小板輸血を実施していた被験者での血小板輸血からの離脱又は血小板輸血量の減少を示した被験者の割合
- ・ Week27 時点及び投与期間終了時検査（Week53）時点に血小板反応、赤血球反応又は好中球反応を示した被験者の割合

■ 主な安全性評価項目

- ・ 有害事象及び副作用の発現状況
- ・ 骨髄検査（骨髄の細胞密度及びレチクリン Grade*の変化等）
- ・ AML/MDS への移行割合

※Bone Marrow Pathology（2nd edition）による

■ 免疫原性

- ・ 抗ロミプロスチム抗体及び抗トロンボポエチン（TPO）抗体の産生

6) 結果

■ 主要評価項目

- Week27 時点に血液学的反応（血小板反応、赤血球反応及び好中球反応のいずれか）を示した被験者の割合

Week27 時点に血液学的反応（血小板反応、赤血球反応、好中球反応のいずれか）が認められた被験者は、31 例中 26 例（83.9%、95%信頼区間(CI):66.3, 94.5）であった。95%CI の下限値は 66.3%であり、あらかじめ設定した閾値割合である 15%を上回った。

なお、日本人では 24 例中 19 例（79.2%、95%CI:57.8, 92.9）、韓国人では 7 例中 7 例（100.0%、95%CI:59.0, 100.0）であった。両者の 95%CI は重なっており、血液学的反応が得られた被験者割合は同様であると考えられた。

■ 副次評価項目

- 投与期間終了時検査（Week53）時点に血液学的反応を示した被験者の割合

Week53 時点に血液学的反応を示した被験者は 31 例中 25 例で、その割合は 80.6%（95%CI: 62.5, 92.5）であった。

- 治験薬投与開始から血液学的反応を示すまでの期間*

治験薬投与開始から血液学的反応を示すまでの期間を Kaplan-Meier 法で推定したところ、中央値（95%CI）は 37 日（36, 44 日）であった。

※治験薬投与開始から血液学的反応を示すまでの期間は、

Day1 から血小板反応、赤血球反応、好中球反応のいずれかを示すまでの期間と定義した。

- 初回投与前 8 週間に前治療として血小板輸血を実施していた被験者での血小板輸血からの離脱又は血小板輸血量の減少を示した被験者の割合

初回投与前 8 週間に前治療として血小板輸血を実施していた被験者 15 例のうち、Week1~27 の期間で血小板輸血からの離脱又は血小板輸血量の減少を示した被験者は 12 例（80.0%）であった。

また、Week27 以降で新たに血小板輸血からの離脱又は血小板輸血量の減少を示した被験者は認められなかった。

- Week27 時点及び投与期間終了時検査（Week53）時点に血小板反応、赤血球反応又は好中球反応を示した被験者の割合

Week27 時点では、全被験者 31 例のうち、血小板反応が 20 例（64.5%）、赤血球反応が 23 例（74.2%）、好中球反応が 12 例（38.7%）に認められた。また、Week53 時点では、血小板反応が 20 例（64.5%）、赤血球反応が 21 例（67.7%）、好中球反応が 15 例（48.4%）に認められた。

また、三血球反応が認められた被験者は、Week27 時点では 31 例中 8 例（25.8%）、Week53 時点では 12 例（38.7%）であった。

■ 主な安全性評価項目

・ 有害事象及び副作用の発現状況

本剤の投与を受けた 31 例中 29 例 (93.5%) に有害事象が発現し、17 例 (54.8%) に副作用が発現した。

事象別には、有害事象として、「上咽頭炎」が最も多く、13 例 (41.9%) に発現した。次いで、「上気道感染」が 8 例 (25.8%)、「発熱」が 6 例 (19.4%)、「頭痛」が 5 例 (16.1%)、「下痢」及び「筋痙縮」が各 4 例 (12.9%) に発現した。副作用として、「頭痛」及び「筋痙縮」が最も多く各 4 例 (12.9%) に発現した。次いで、「アラニンアミノトランスフェラーゼ」、「フィブリン D ダイマー増加」、「倦怠感」、「四肢痛」が各 2 例 (6.5%) に発現した。

なお、有害事象の発現割合は、日本の被験者で 24 例中 23 例 (95.8%)、韓国の被験者で 7 例中 6 例 (85.7%) であり、同程度であった。最も多く発現した有害事象は、いずれも「上咽頭炎」(日本：9 例 (37.5%)、韓国：4 例 (57.1%)) であった。

死亡に至った有害事象は認められなかった。その他の重篤な有害事象は「敗血症」及び「脊椎炎」が各 1 例 (3.2%) に発現したが、本剤との因果関係は否定された。

・ 骨髄検査 (骨髄の細胞密度及びレチクリン Grade の変化等)

レチクリン Grade について、2 例の被験者でベースラインでの Grade が 0 であったのに対し、Week53 時点で 1 に上昇したが、有害事象とは判断されなかった*。

染色体検査の結果、2 例で本剤投与後に染色体異常が認められた。1 例は、Week27 時点で G-バンド分染法により染色体異常が認められ、分裂細胞 9 細胞中、7 染色体増加 (3、4、14、16、17、19、21 番染色体の増加) が 1 細胞に検出された。当該被験者は治験を継続し、Week 53 時点では染色体異常が認められなかった。また、他の 1 例は血小板反応が得られなかったため Week16 で治験を中止し、その後の検査で染色体異常が認められた。G-バンド分染法の結果、分裂細胞 20 細胞中、7 番染色体の欠失が 4 細胞に、7 番染色体の欠失及び 5 番染色体長腕 (位置不明) の欠失が 1 細胞に検出された。また、蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション法の結果、7 番染色体異常 (モノソミー 7) が 50% の細胞で検出された。いずれの検査でもベースラインでは染色体異常は認められなかった。

その他に骨髄検査で異常は認められなかった。

※本試験では、いずれも治験責任医師等により臨床的意義のない上昇と判断された。

・ AML/MDS への移行割合

データカットオフ時点 (2018 年 6 月) では、AML 又は MDS への移行が確認された被験者は認められなかった。

■免疫原性

・抗ロミプロスチム抗体及び抗トロンボポエチン (TPO) 抗体の産生

1例の被験者で投与前及び投与後の複数時点で抗ロミプロスチム抗体が認められたが、中和抗体は陰性であった。

また、1例の被験者で、投与後の1時点で抗TPO抗体が認められたが、中和抗体は陰性であった。

14) 社内資料：既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした国際共同臨床試験（2019年6月18日承認、CTD2.7.6.2）

22) 社内資料：試験デザイン（既存治療で効果不十分な再生不良性貧血）（2019年6月18日承認、CTD2.7.3.1）

本剤の用法は承認された適応症により異なるため、「V.2. 用法及び用量」の項を参照する事。

(5) 検証的試験：

1) 無作為化並行用量反応試験：

「V.3.(4) 探索的試験：用量反応探索試験」の項参照

2) 比較試験：

●国内第Ⅲ相臨床試験^{12, 18)}

1) 試験デザイン

多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験

本剤群およびプラセボ群に2:1にランダム割り付け

2) 対象

脾摘施行・未施行の成人慢性ITP患者34例（本剤群22例、プラセボ群12例）

3) 主な選択基準

- ・スクリーニング開始の6ヵ月以上前に厚生労働省の基準（1990年改訂）に従いITPと診断された同意取得時に20歳以上の患者
- ・投与前に測定した3回の血小板数の平均値が30,000/ μ L以下で、一度も35,000/ μ Lを超えない患者
- ・ITPに対する治療が少なくとも1種類以上完了した患者
- ・ヘリコバクター・ピロリ菌陽性患者では、スクリーニング開始より少なくとも12週間前に1コース以上の除菌療法が完了した患者

4) 主な除外基準

- ・骨髓幹細胞異常の既往を有する患者、ITP患者に特徴的な所見以外の骨髓異常が認められた患者
- ・活動性の悪性腫瘍既往又は合併を有する患者
- ・動脈血栓症（脳血栓・塞栓症、一過性脳虚血性発作、心筋梗塞）と診断されたことがある患者、静脈血栓症（深部血管血栓症及び肺塞栓症）の既往若しくは合併症を有する患者、又はスクリーニング開始時点で抗凝固剤又は抗血小板薬を投与されている患者
- ・スクリーニング開始前12週以内に脾摘を受けた患者

5) 試験方法

投与方法：本剤 3.0 μ g/kg またはプラセボを週 1 回皮下投与
 用量調節：下記ルールで血小板数が 50,000 ~ 200,000/ μ L に維持されるよう
 調節

最高投与量：10 μ g/kg

投与期間：12 週間

用量調節ルール

血小板数 (μ L)	対 応
< 10,000	1 μ g/kg 増量
\geq 10,000、< 50,000	2 回連続で左記の血小板数の場合に 1 μ g/kg 増量 (2 週ごとに増量)
\geq 50,000、 \leq 200,000	同じ用量を継続
> 200,000、 \leq 400,000	2 回連続で左記の血小板数の場合に 1 μ g/kg 減量 (2 週ごとに減量)
> 400,000	その日の投与を休薬し、血小板数が 200,000/ μ L 以下に低下した投与規定日に、1 μ g/kg 減量して投与再開

6) 評価項目

■主要評価項目

- ・血小板反応 (投与第 2~13 週目の各週の規定日に測定した血小板数が 50,000/ μ L 以上に増加すること) が認められた週数

■主な副次評価項目

- ・ベースラインから血小板数が 20,000/ μ L 以上増加した被験者の割合
- ・治療期間の最後の 4 週間 (投与第 10~13 週目) に測定した血小板数の平均値のベースラインからの変化量
- ・血小板数が 50,000/ μ L~200,000/ μ L であった週数

■安全性評価項目

- ・有害事象および抗体産生の発現被験者数

7) 結果

注) 結果に関しては、「●Phase3 Efficacy Set を対象とした有効性の評価」
 (P.21~23) も参照のこと

■主要評価項目

- ・血小板反応が認められた週数

血小板反応が認められた週数は、本剤群で 9.5 \pm 3.3 週、プラセボ群で 0.2 \pm 0.4 週であり、本剤群で有意 (P<0.0001 : Wilcoxon 順位和検定) に高値だった。

■主な副次評価項目

- ・ベースラインから血小板数が 20,000/ μ L 以上増加した被験者の割合

プラセボ群では、12 例中 3 例 (25.0%) で血小板数がベースラインから 20,000/ μ L 以上増加した。一方、本剤群では 22 例中 21 例 (95.5%) で血小板数がベースラインから 20,000/ μ L 以上増加し、プラセボ群と比較して有意に (P<0.0001 : Fisher の正確確率検定) 高値であった。

- 血小板数が 50,000/ μ L \sim 200,000/ μ L であった週数
投与第 2 \sim 13 週目で血小板数が 50,000/ μ L \sim 200,000/ μ L に増加した週数は、プラセボ群で 0.2 \pm 0.4 週、本剤群で 6.3 \pm 3.2 週（いずれも平均値 \pm 標準偏差）と、本群で有意に高値を示した（ $P < 0.0001$: Wilcoxon 順位和検定法）。
- 治療期間の最後の 4 週間（投与第 10 \sim 13 週目）に測定した血小板数の平均値のベースラインからの変化量
治療期間の最終 4 週間の血小板数の平均値のベースラインからの変化は、プラセボ群で 2,300 \pm 6,500/ μ L、本剤群で 109,700 \pm 88,500/ μ L（いずれも平均値 \pm 標準偏差）と、本剤群で有意に高値を示した（ $P = 0.0003$: ANCOVA）。

■安全性評価項目

- 有害事象発現状況
プラセボ群の 12 例中 11 例（91.7%）及び本剤群の 22 例中 20 例（90.9%）に有害事象が発現し、それぞれ 4 例（33.3%）及び 9 例（40.9%）では治験薬との因果関係が否定されなかった（表参照）。
両群ともに治験の中止に至った有害事象は発現しなかった。

表 因果関係が否定できない有害事象 発現者数 (%)

	プラセボ群 (n=12)	本剤群 (n=22)
有害事象発現者数 (%)	4 (33.3)	9 (40.9)
頭痛	1 (8.3)	5 (22.7)
疲労	0 (0)	2 (9.1)
四肢痛	0 (0)	2 (9.1)
倦怠感	2 (17)	1 (4.5)
関節痛	1 (8.3)	1 (4.5)
背部痛	0 (0)	1 (4.5)
胸痛	0 (0)	1 (4.5)
下痢	0 (0)	1 (4.5)
浮動性めまい	0 (0)	1 (4.5)
鼻出血	0 (0)	1 (4.5)
四肢不快感	0 (0)	1 (4.5)
悪心	0 (0)	1 (4.5)
労作性呼吸困難	1 (8.3)	0 (0)
湿疹	1 (8.3)	0 (0)
異常感	1 (8.3)	0 (0)
胆嚢ポリープ	1 (8.3)	0 (0)
感覚鈍麻	1 (8.3)	0 (0)
耳鳴	1 (8.3)	0 (0)
回転性めまい	1 (8.3)	0 (0)

・抗体検査

本剤群の3例で、ベースライン時にロミプロスチム及びロミプロスチムペプチド部分への結合抗体が陽性であった。これらの被験者では、血小板数は増加し、問題となる有害事象は発現しなかった。投与開始後に、ロミプロスチム及びロミプロスチムペプチド部分への結合抗体、並びに中和抗体が陽性であった被験者は認められなかった。

12) Shirasugi Y, et al. : Int J. Hematol. 2011; 94: 71-80 (PMID:21706145)

18) 社内資料：国内第Ⅲ相試験（20060216）（2011年1月21日承認、CTD2.7.6.10）

本剤の用法は承認された適応症により異なるため、「V.2. 用法及び用量」の項を参照する事。

●海外第Ⅲ相臨床試験¹³⁾

1) 試験デザイン

多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験

本剤群およびプラセボ群に2:1にランダム割り付け

実施国：米国、英国、フランス、オランダおよびスペイン

2) 対 象

①脾摘施行：脾摘施行の成人ITP患者63例（本剤群42例、プラセボ群21例）

②脾摘未施行：脾摘未施行の成人ITP患者62例（本剤群41例、プラセボ群21例）

3) 主な選択基準

- ・ITPに対する治療が少なくとも1種類完了し、同意取得時に18歳以上の患者
- ・投与前に測定した3回の血小板数の平均値が30,000/ μ L以下で、一度も35,000/ μ Lを超えない患者

4) 主な除外基準

- ・骨髓幹細胞異常の既往を有する患者
- ・活動性の悪性腫瘍の患者、悪性腫瘍の既往のある患者

5) 試験方法

投与方法：本剤1.0 μ g/kgまたはプラセボを週1回皮下投与

用量調節：下記ルールで血小板数が50,000~200,000/ μ Lに維持されるよう調節

最高投与量：15 μ g/kg

投与期間：24週間

用量調節ルール

血小板数 (/ μL)	対 応
初期投与期 (血小板数が 50,000/ μL 超に増加するまで)	
$\leq 10,000$	毎週 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 増量
$> 10,000$ 、 $\leq 50,000$	2 回連続で 50,000/ μL 以下の場合に 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 増量 (2 週ごとに増量)
$> 50,000$	同じ用量を継続し、以下の調節ルールに従う
維持投与期 (血小板数が 1 度でも 50,000/ μL 超に増加後)	
$\leq 10,000$	毎週 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 増量
$> 10,000$ 、 $\leq 50,000$	2 回連続で左記の血小板数の場合に 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 増量 (2 週ごとに増量)
$> 50,000$ 、 $\leq 200,000$	同じ用量を継続
$> 200,000$ 、 $\leq 400,000$	2 回連続で左記の血小板数の場合に 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 減量 (2 週ごとに減量)
$> 400,000$	その日の投与を休薬し、血小板数が 200,000/ μL 以下に低下した投与規定日に、1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 減量して投与再開

6) 評価項目

■ 主要評価項目

- ・ 持続血小板反応 (救援療法なしで投与期間の最後の 8 週間のうち少なくとも 6 週間の血小板反応*) が認められた被験者の割合

※血小板反応：血小板数が 50,000/ μL 以上となること

■ 主な副次評価項目

- ・ 全体の血小板反応 [持続血小板反応および一過性血小板反応 (持続血小板反応が認められず、投与第 2~25 週目に、血小板反応が 4 回以上)] が認められた被験者の割合
- ・ 血小板反応が認められた期間
- ・ 救援療法が施行された被験者の割合

■ 安全性評価項目

- ・ 有害事象 (臨床検査値の異常変動および抗体産生を含む)

7) 結果

注) 結果に関しては、「●Phase3 Efficacy Set を対象とした有効性の評価」(P.21~23) も参照のこと

■ 主要評価項目

- ・ 持続血小板反応が認められた被験者

① 脾摘施行

プラセボ群ではいずれの被験者においても持続血小板反応は認められなかったが、本剤群では 42 例中 16 例 (38.1%) に持続血小板反応が認められた (P=0.0013 : Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。

② 脾摘未施行

プラセボ群では 21 例中 1 例 (4.8%) に、本剤群では 41 例中 25 例 (61.0%) に持続血小板反応が認められた (P<0.0001 : Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。

■主な副次評価項目

・全体の血小板反応が認められた被験者

①脾摘施行

プラセボ群ではいずれの被験者においても全体の血小板反応は認められなかったが、本剤群では 42 例中 33 例 (78.6%) に全体の血小板反応が認められた ($p<0.0001$: Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。

②脾摘未施行

プラセボ群では 21 例中 3 例 (14.3%) に、本剤群では 41 例中 36 例 (87.8%) に全体の血小板反応が認められた ($P<0.0001$: Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。

・血小板反応が認められた期間

①脾摘施行

血小板反応が認められた期間は、プラセボ群で 0.2 ± 0.5 週、本剤群で 12.3 ± 7.9 週 (いずれも平均値±標準偏差) と、本剤群で顕著に高値を示した ($P<0.0001$: Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。

②脾摘未施行

血小板反応が認められた期間は、プラセボ群で 1.3 ± 3.5 週、本剤群で 15.2 ± 7.5 週 (いずれも平均値±標準偏差) と、本剤群で顕著に高値を示した ($P<0.0001$: Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。

・救療療法が施行された被験者の割合

①脾摘施行

治験薬投与期間中に救療療法が施行された被験者数は、プラセボ群と比較して本剤群で顕著に少なく、プラセボ群で 21 例中 12 例 (57.1%) であったのに対し、本剤群で 42 例中 11 例 (26.2%) であり、オッズ比 (本剤/プラセボ) は 0.278 であった ($P=0.0175$: Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。

②脾摘未施行

治験薬投与期間中に救療療法が施行された被験者数は、プラセボ群と比較して本剤群で顕著に少なく、プラセボ群で 21 例中 13 例 (61.9%) であったのに対し、本剤群で 41 例中 7 例 (17.1%) であり、オッズ比 (本剤/プラセボ) は 0.143 であった ($P=0.0004$: Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。

■安全性評価項目

・有害事象発現状況

①脾摘施行

プラセボ群の 21 例中 20 例 (95.2%) 及び本剤群のすべての被験者に有害事象が発現し、それぞれ 7 例 (33.3%) 及び 23 例 (54.8%) では治験薬との因果関係が否定されなかった。事象別には、プラセボ群では「頭痛」、「注射部位疼痛」及び「注射部位内出血」が各 1 例 (4.8%) に発現した。本剤群では「頭痛」が最も多く 11 例 (26.2%) に発現した。次いで、「筋痛」が 7 例 (16.7%)、「浮動性めまい」及び「疲労」がそれぞれ、4 例 (9.5%) 発現した。治験の中止に至った有害事象が本剤群で 1 例 (2.4%) に発現した。

②脾摘未施行

プラセボ群の 20 例中 19 例 (95.0%) 及び本剤群のすべての被験者に有害事象が発現し、それぞれ 4 例 (20.0%) 及び 11 例 (26.2%) では治験薬との因果関係が否定されなかった。事象別には、プラセボ群では「頭痛」が最も多く 2 例 (10.0%) に発現し、その他「注射部位内出血」、「疲労」及び「下痢」等の合計 7 事象が各 1 例 (5.0%) に発現した。本剤群では「頭痛」が最も多く 5 例 (11.9%) に発現した。次いで、「関節痛」及び「注射部位内出血」がそれぞれ 3 例 (7.1%) 及び 2 例 (4.8%) に発現した。

治験の中止に至った有害事象がプラセボ群で 1 例 (5%)、本剤群で 2 例 (5%) に発現した。

・抗体検査

①脾摘施行

投与開始後にロミプロスチム結合抗体が陽性となった被験者が 2 例、TPO 結合抗体が陽性となった被験者が 1 例認められたが、いずれの被験者も中和抗体は陰性であった。

②脾摘未施行

投与開始後に、62 例中 4 例でロミプロスチム結合抗体が陽性で、5 例で TPO 結合抗体が陽性だったが、いずれの被験者でも中和抗体は陰性だった。

13) Kuter DJ, et al. : Lancet. 2008; 371: 395-403 (PMID:18242413)

本剤の用法は承認された適応症により異なるため、「V.2. 用法及び用量」の項を参照する事。

●Phase3 Efficacy Set を対象とした有効性の評価²³⁾

本剤の有効性について、国内外の第Ⅲ相試験でランダム化されたすべての被験者から構成される Phase 3 Efficacy Set を対象にプラセボとの比較により評価した。国内第Ⅲ相試験の開始用量は 3µg/kg、海外第Ⅲ相試験の開始用量は 1µg/kg であった。国内第Ⅲ相試験では脾摘施行及び未施行の患者を対象としたのに対し、海外第Ⅲ相試験では脾摘を施行した患者と脾摘未施行の患者とを別々に対象としていたため、Phase 3 Efficacy Set における海外第Ⅲ相試験はそれらを併合して解析した。また、国内第Ⅲ相試験の投与期間 (12 週間) は、海外第Ⅲ相試験の投与期間 (24 週間) と比べて短かったため、海外第Ⅲ相試験の評価には、国内第Ⅲ相試験に合わせて投与後 12 週間までのデータを用いた。なお、救援療法実施後 4 週間の血小板数のデータは不採用とした。

1) 国内第Ⅲ相試験の主要評価項目

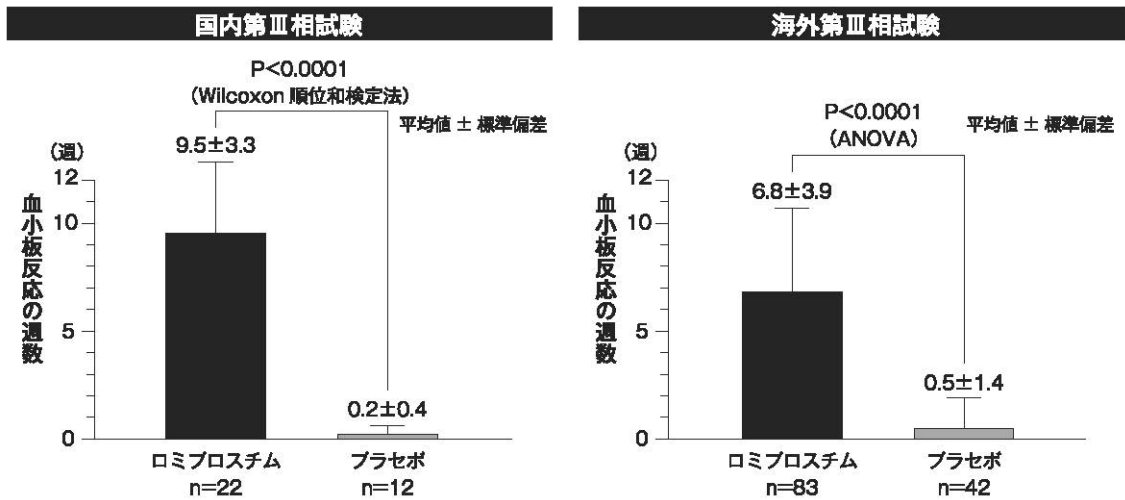
(1) 血小板反応が認められた週数

国内外の第Ⅲ相試験で投与第 2～13 週目に血小板反応 (血小板数が 50,000/µL 以上に増加すること) が認められた週数を図に示した。

投与第 2～13 週目に血小板反応が認められた週数は、国内では、本剤群で 9.5±3.3 週 (以下、平均値±標準偏差)、プラセボ群で 0.2±0.4 週と、本剤群で

有意に ($P<0.0001$) 高値であった。また、海外でも、本剤群で 6.8 ± 3.9 週、プラセボ群で 0.5 ± 1.4 週と、本剤群で高値であった。

血小板反応が認められた週数 (Phase 3 Efficacy Set、平均値+標準偏差)



2) 国内第Ⅲ相試験の副次評価項目

(1) ベースラインから血小板数が $20,000/\mu\text{L}$ 以上増加した被験者の割合

国内外の第Ⅲ相試験で投与第 2～13 週目の血小板数が 1 度でもベースラインから $20,000/\mu\text{L}$ 以上増加した被験者の割合は、国内では、本剤群で 22 例中 21 例 (95.5%)、プラセボ群で 12 例中 3 例 (25.0%) と、本剤群で有意に ($P<0.0001$) 高値であった。また、海外でも、本剤群で 83 例中 74 例 (89.2%)、プラセボ群で 42 例中 10 例 (23.8%) と、本剤群で高値であった。

(2) 投与第 10～13 週目に測定した血小板数の平均値のベースラインからの変化量

国内外の第Ⅲ相試験で投与第 10～13 週目に測定した血小板数の平均値のベースラインからの変化量は、国内では、本剤群で $109,700\pm 88,500/\mu\text{L}$ (以下、平均値±標準偏差)、プラセボ群で $2,300\pm 6,500/\mu\text{L}$ と、本剤群で高値であった。また、海外でも、本剤群で $81,800\pm 68,600/\mu\text{L}$ 、プラセボ群で $8,500\pm 28,500/\mu\text{L}$ と、本剤群で高値であった。

(3) 血小板数が $50,00\sim 200,000/\mu\text{L}$ であった週数

国内外の第Ⅲ相試験で血小板数が $50,000/\mu\text{L}$ 以上 $200,000/\mu\text{L}$ 以下であった週数は、国内では、本剤群で 6.3 ± 3.2 週 (以下、平均値±標準偏差)、プラセボ群で 0.2 ± 0.4 週と、本剤群で有意に ($P<0.0001$) 高値であった。また、海外でも、本剤群で 6.0 ± 3.8 週、プラセボ群で 0.5 ± 1.2 週と、本剤群で高値であった。

(4) 救援療法を行った被験者の割合

国内外の第Ⅲ相試験で救援療法を行った被験者数は、国内では、本剤群で 22 例中 2 例 (9.1%)、プラセボ群で 12 例中 2 例 (16.7%) と、両群ともに少数であり、被験者の割合に有意な差は認められなかった ($P=0.6015$)。海外では、本剤群で 83 例中 13 例 (15.7%)、プラセボ群で 42 例中 22 例 (52.4%) と、

本剤群と比べてプラセボ群で高値であり、各治療群ともに国内に比べて高値であった。

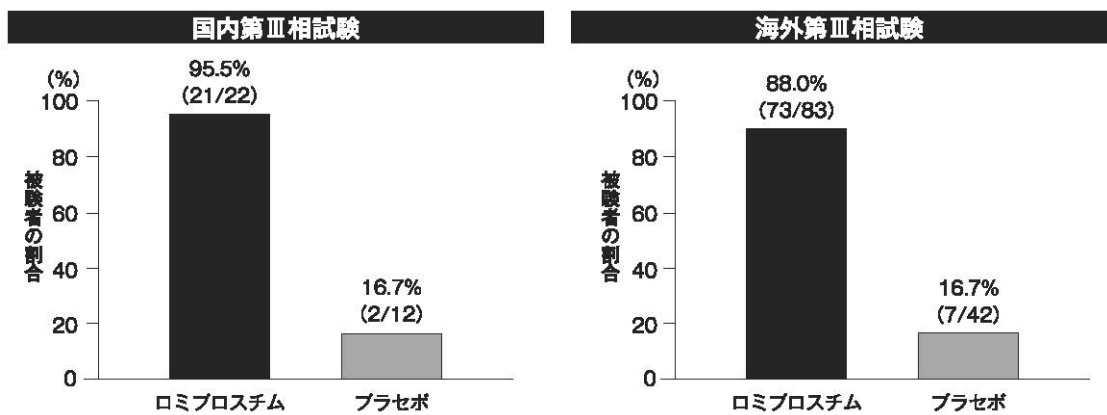
3) その他の評価項目

(1) 血小板反応※が認められた被験者の割合

国内外の第Ⅲ相試験で投与第2～13週目に血小板反応が認められた被験者の割合は、国内では、本剤群で22例中21例(95.5%)、プラセボ群で12例中2例(16.7%)と、本剤群で高値であった。また、海外でも、本剤群で83例中73例(88.0%)、プラセボ群で42例中7例(16.7%)と、本剤群で高値であった。

※血小板反応：投与第2～13週目の血小板が50,000/ μ L以上に増加すること

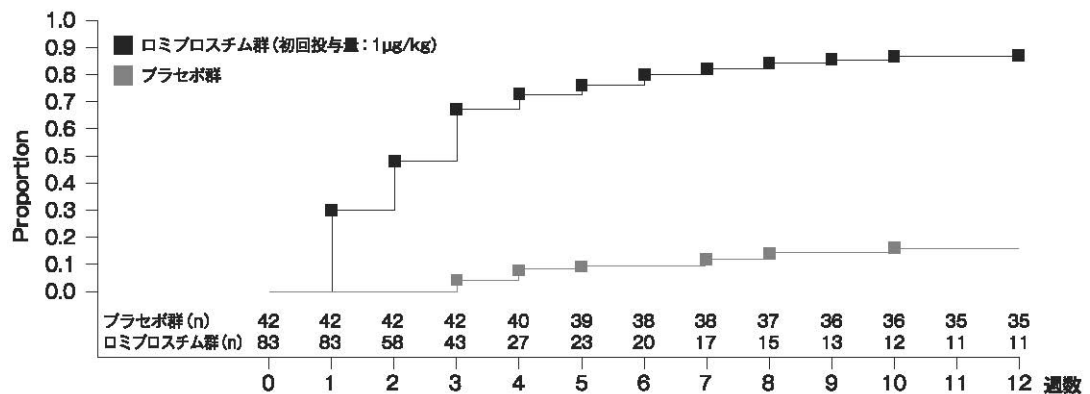
血小板反応が認められた被験者の割合 (Phase 3 Efficacy Set)



(2) 血小板反応が認められるまでの期間

血小板反応が認められるまでの期間(中央値)は、国内の本剤群で投与後1週目、海外の本剤群で投与後3週目であった。なお、国内外のプラセボ群では、血小板反応が認められた被験者がそれぞれ12例中2例(16.7%)、42例中7例(16.7%)といずれも50%に到達しなかったため推定不能であった。

血小板反応が認められるまでの期間のKaplan-Meierプロット



23) 社内資料：Efficacy set (2011年1月21日承認、CTD2.7.3.3.2.2)

3) 安全性試験：

長期投与試験

●国内長期継続試験^{19, 24)}

1) 試験デザイン

長期継続投与オープン試験

2) 対 象

国内で実施した他の本剤の試験に参加した成人 ITP 患者 44 例

3) 主な選択基準

- ・以前に「ITP を対象として日本で実施した本剤臨床試験」を完了した患者
- ・スクリーニング期間に測定した血小板数が 50,000/ μ L 未満の患者

4) 主な除外基準

- ・以前の本剤の治験完了以降に骨髄幹細胞異常や活動性悪性腫瘍の発見等、合併症又は既往歴に重大な変化がみられた患者
- ・以前の本剤の治験での抗体検査で、ロミプロスチムに対する中和抗体が発現した患者

5) 試験方法

投与方法：本剤週 1 回皮下投与

初回投与量：前試験の治療期間中に血小板数がベースラインから 20,000/ μ L 以上増加（救援療法後 4 週間は除く）した被験者は前試験における最終用量で投与を開始する。前試験での最終投与日から 12 週を超えて本試験に登録された被験者または前試験の治療期間中に血小板数が 1 回もベースラインから 20,000/ μ L 以上増加しなかった被験者は 3 μ g/kg で投与を開始する。

用量調節：次頁ルールで血小板数が 50,000~200,000/ μ L に維持されるよう調節
最高投与量：10 μ g/kg

中止基準：10 μ g/kg を投与したにもかかわらず、4 回連続で血小板数が 20,000/ μ L 以下の被験者では試験を中止して、後観察を実施することとした。

用量調節ルール

(1) 2008年1月31日まで	
血小板数 (μL)	対 応
≤10,000	2μg/kg 増量 (毎週増量)
> 10,000、≤50,000	2回連続で左記の血小板数の場合に 2μg/kg 増量 (2週ごとに増量)
> 50,000、≤200,000	治験責任医師等の判断で 1μg/kg 増減してもよいが、2週ごとに増減量する。
> 200,000、≤400,000	2回連続で左記の血小板数の場合に 1μg/kg 減量 (2週ごとに減量)
> 400,000	その日の投与を休薬し、血小板数が 200,000/μL 以下に低下した投与規定日に、1μg/kg 減量して投与再開
(2) 2008年2月1日以降	
血小板数 (μL)	対 応
< 10,000	1μg/kg 増量 (毎週増量)
≥10,000、< 50,000	2回連続で左記の血小板数の場合に 1μg/kg 増量 (2週ごとに増量)
≥50,000、≤200,000	同じ用量を継続。なお、治験責任医師等の判断で 1μg/kg 増減してもよいが、用量を毎週変更してはならない (少なくとも2回は同じ用量を継続する)。
> 200,000、≤400,000	2回連続で左記の血小板数の場合に 1μg/kg 減量 (2週ごとに減量)
> 400,000*	その日の投与を休薬し、血小板数が 200,000/μL 以下に低下した投与規定日に、1μg/kg 減量して投与再開

* : 他の ITP 療法の開始または増量によって血小板数が増加した場合は、血小板数が 200,000/μL 以下に低下した際に、同じ用量で本剤の投与を再開することとした。

6) 評価項目

■主要評価項目

- ・有害事象 (臨床検査値の異常変動を含む) の発現被験者数

■主な副次評価項目

- ・血小板反応 (ベースライン血小板数の 2 倍かつ 50,000/μL 以上に増加。ベースライン血小板数は本試験の前に参加した試験でのベースライン値を用いる) が認められた被験者の割合
- ・スクリーニング時に一定量の併用 ITP 療法 (副腎皮質ステロイド、アザチオプリンまたはダナゾールの経口投与) が施行されている被験者を対象に、これらの療法を中止または減量可能であった被験者の割合

7) 結果

■主要評価項目

- ・有害事象 (臨床検査値の異常変動を含む) の発現被験者数

本治験では 44 例中 40 例 (90.9%) に有害事象が発現し、そのうち 25 例 (56.8%) では治験薬との因果関係が否定されなかった (表参照)。死亡に至った有害事象は発現しなかった。その他の重篤な有害事象は 6 例 (13.6%) に発現したも

の、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、治験の中止に至った有害事象も発現しなかった。

表 因果関係が否定できない有害事象

	発現者数 (%) (n=44)		発現者数 (%) (n=44)
有害事象発現者数	25 (56.9)		
頭痛	13 (29.5)	好酸球数増加	1 (2.3)
倦怠感	5 (11.4)	ほてり	1 (2.3)
背部痛	4 (9.1)	関節腫脹	1 (2.3)
回転性めまい	3 (6.8)	筋力低下	1 (2.3)
関節痛	2 (4.5)	筋骨格系胸痛	1 (2.3)
筋骨格硬直	2 (4.5)	末梢性浮腫	1 (2.3)
悪心	2 (4.5)	四肢痛	1 (2.3)
腹部不快感	1 (2.3)	動悸	1 (2.3)
白内障	1 (2.3)	末梢循環不全	1 (2.3)
接触性皮膚炎	1 (2.3)	発熱	1 (2.3)
湿疹	1 (2.3)	唾液腺新生物	1 (2.3)

■主な副次評価項目

・血小板反応が認められた被験者数

本剤が投与された被験者 44 例中 42 例 (95.5%、95%信頼区間：84.5～99.4%) で血小板反応が認められた。そのうち 41 例 (93.2%) 及び 36 例 (81.8%) では血小板数が 100,000 及び 150,000/ μ L 以上に増加した。なお、13 例 (29.5%) では血小板数が 400,000/ μ L 以上に増加した。

・併用 ITP 療法が減量又は中止可能であった被験者

本治験開始時には、被験者 44 例中 24 例 (54.5%) が併用 ITP 療法を受け、19 例 (43.2%) は 1 種類、5 例 (11.4%) は 2 種類の治療を受けていた。本剤投与開始後、11 例 (45.8%) では 25%超減量され、そのうち 7 例 (29.2%) では 50%超減量された。また、5 例 (20.8%) では併用 ITP 療法は中止された。

19) 社内資料：国内長期継続試験 (20060113) (2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.7.6.13)

24) Shirasugi Y, et al. : Int J. Hematol. 2012; 95: 652-659 (PMID:22532046)

本剤の用法は承認された適応症により異なるため、「V.2. 用法及び用量」の項を参照する事。

4) 患者・病態別試験：

該当資料なし

(6) 治療的使用：

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）：

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要：

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

トロンボポエチン

2. 薬理作用

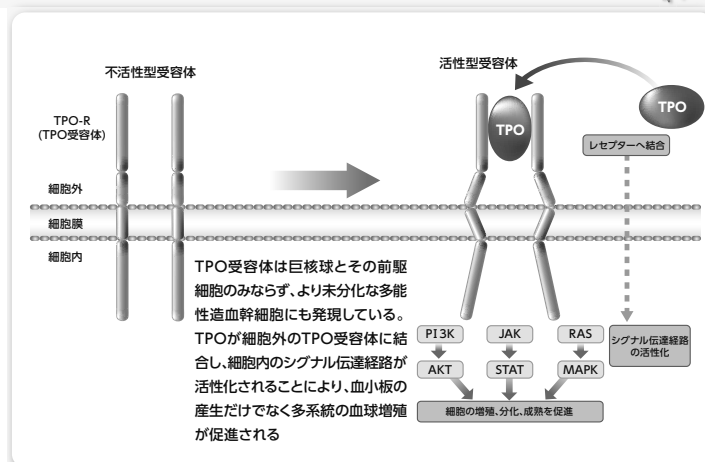
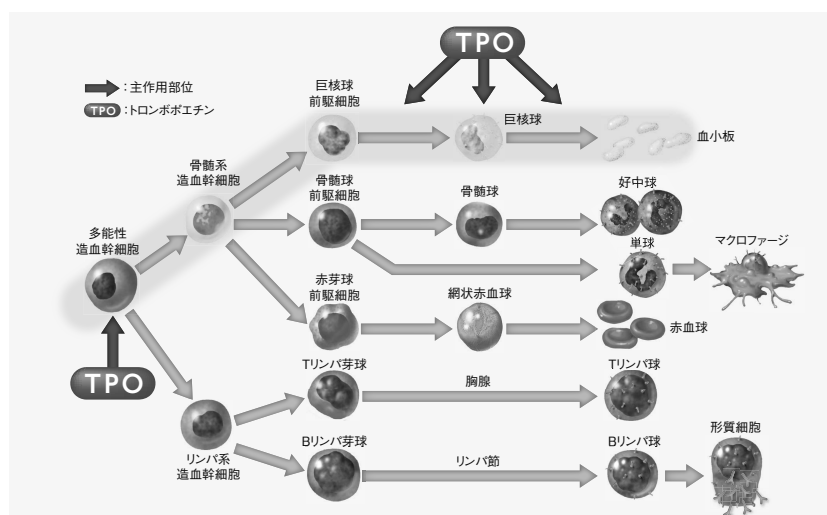
(1) 作用部位・作用機序：

作用部位：巨核球系前駆細胞、造血幹細胞及び造血前駆細胞

作用機序：本剤は、巨核球系前駆細胞に直接作用し、血小板造血作用を発揮する。また、本剤は、トロンボポエチン受容体に結合し、活性化させることで、巨核球系前駆細胞の増殖及び分化を促進する。

さらに、骨髓造血幹細胞及び造血前駆細胞に作用し、これらの細胞の増殖及び分化を促進する。

造血のメカニズムとトロンボポエチンの作用部位 ^{25~27)}



TPOと同様にロミプロスチムもTPO受容体の細胞外ドメインに結合することで受容体の立体構造を変化させ細胞内のシグナル伝達経路を活性化すると考えられている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績^{28, 29)} :

1) *in vitro*における成績

①可溶性遺伝子組換えヒト及びマウス c-Mpl (TPO 受容体) に対する結合性

可溶性遺伝子組換えヒト及びマウス c-Mpl (hu-Mpl 及び mu-Mpl) を固定化し、hu-Mpl 及び mu-Mpl に対するロミプロスチム及び TPO の結合性を BIAcore® 2000 (表面プラズモン共鳴解析装置) を用いて解析した。

hu-Mpl 及び mu-Mpl に対するロミプロスチム及び TPO の解離定数 (K_D)、結合速度定数 (k_a) 及び解離速度定数 (k_d) を表に示した。ロミプロスチムの K_D は、mu-Mpl に比べて hu-Mpl の方が高値であった。また、ロミプロスチムの K_D は hu-Mpl と mu-Mpl のどちらについても TPO の K_D に比べて低値であった。ロミプロスチムの k_a 及び k_d を、hu-Mpl と mu-Mpl について比較したところ、 k_a で差異が顕著であった。

以上より、ロミプロスチムは TPO に比較し、hu-Mpl 及び mu-Mpl に対し高い親和性を有することが明らかになった。

[hu-Mpl 及び mu-Mpl に対する本剤及び TPO の結合性]

	ロミプロスチム			TPO		
	K_D (nmol/L)	k_a (mol ⁻¹ Ls ⁻¹)	k_d (s ⁻¹)	K_D (nmol/L)	k_a (mol ⁻¹ Ls ⁻¹)	k_d (s ⁻¹)
hu-Mpl	14	5.72×10 ⁶	8.13×10 ⁻²	33	7.6×10 ⁵	2.49×10 ⁻²
mu-Mpl	3.5	1.61×10 ⁷	5.53×10 ⁻²	66	5.0×10 ⁵	3.26×10 ⁻²

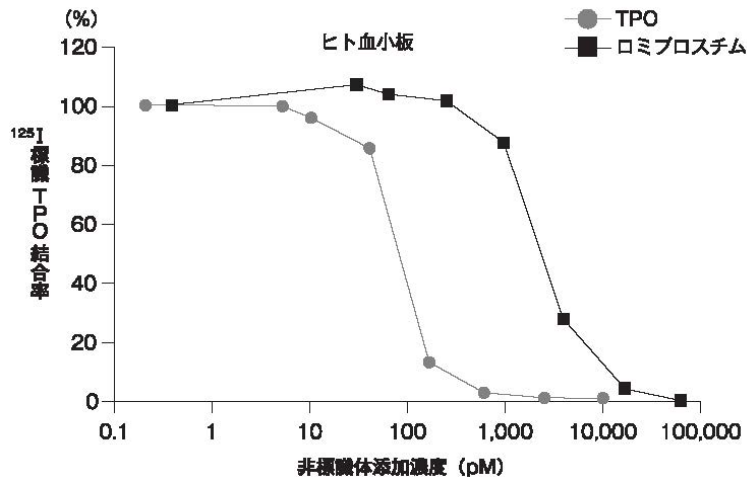
②複数の動物種由来の血小板に対する結合性 (*in vitro*)

ヒト、ラット及びサルより採取した血小板を放射性ヨウ素 (¹²⁵I) 標識 TPO、及び非標識のロミプロスチム又は TPO 存在下に培養した。血小板に結合した ¹²⁵I 標識 TPO 量を測定し、各血小板における ¹²⁵I 標識 TPO の結合率を算出した。

いずれの動物種においても、¹²⁵I 標識 TPO の血小板に対する結合率は、ロミプロスチム及び TPO の添加量に依存して低下した。過剰量のロミプロスチム及び TPO の添加は、血小板と ¹²⁵I 標識 TPO の結合を完全に置換した (図はヒト血小板でのデータ)。ロミプロスチムは、いずれの動物種の血小板においても、¹²⁵I 標識 TPO との結合置換において TPO に比べて高濃度を必要とした。

以上より、複数の動物種においてロミプロスチムは TPO と同様に血小板上の TPO 受容体に結合することが明らかとなった。

ヒト血小板に結合した ¹²⁵I 標識 TPO の置換



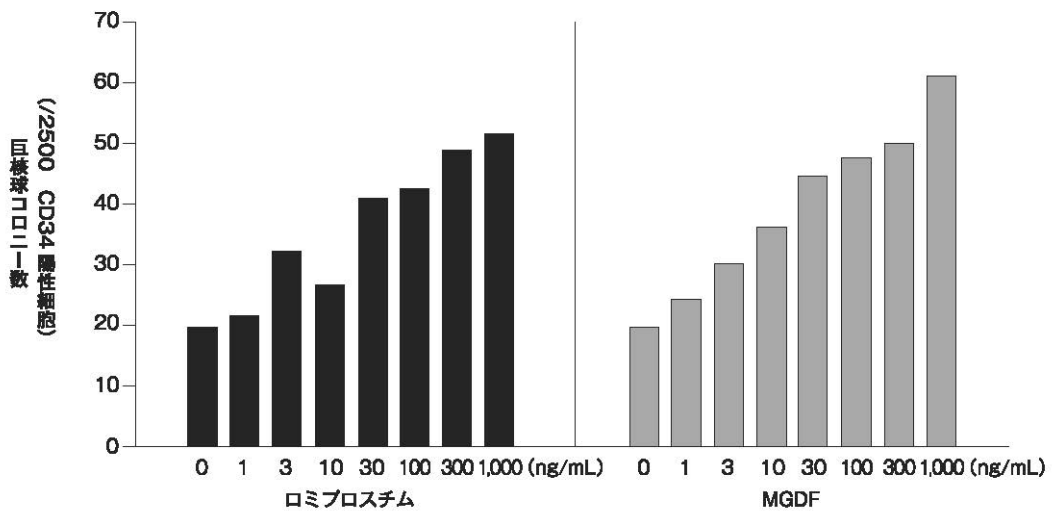
③巨核球前駆細胞 (MK-CFC) コロニー形成に対する作用 (*in vitro*)

ヒト末梢血由来 CD34 陽性細胞を Stem cell factor (SCF)、Interleukin (IL) -3、IL-6 (いずれも 100ng/mL) 及び 1~1,000ng/mL のロミプロスチム又は巨核球増殖成長因子 (MGDF) を添加した無血清半固形培地中で、37℃ にて 14 日間培養後、MK-CFC 由来コロニー数を測定し、EC₅₀ を算出した。

ヒト MK-CFC 由来コロニー数は、ロミプロスチム及び MGDF に対し濃度依存的に増加した。コロニー形成に対するロミプロスチム及び MGDF の EC₅₀ は 1.14 及び 0.52 nmol/L であった。

以上より、ヒト末梢血由来 CD34 陽性細胞からの SCF、IL-3、IL-6 による MK-CFC 由来コロニー形成に対し、ロミプロスチムは濃度依存的に促進作用を示すことが明らかになった。

巨核球コロニー形成に対する作用

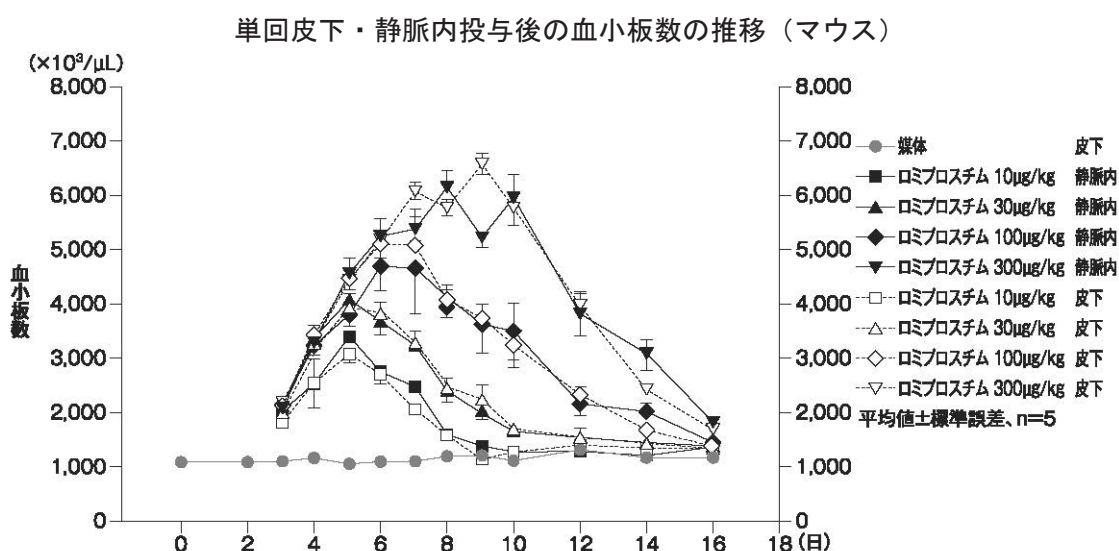


2) 動物実験における成績

① 正常マウスにおける血小板増加作用

BDF₁系雌性マウス（投与時9週齢）に、媒体又は10～300 μ g/kgのロミプロスチムを単回皮下又は静脈内投与した。本剤又は媒体をday0に投与後、血算値を投与後16日まで測定した。なお、1群20匹を5匹ずつ4つのサブグループに分け、1サブグループごとに各測定日に採血することにより、頻回採血の影響を低減させた。本剤投与後の血小板数の推移を下図に示した。PLT_{max}は、両投与経路において、用量依存的に増加した。また、同一用量における血小板数の推移は両投与経路においてほぼ同様で、反応ピーク日及び薬効発現期間は用量依存的に延長した。

以上より、ロミプロスチムは正常マウスに対し血小板増加作用を示すことが明らかになった。また、その作用は皮下及び静脈内投与のいずれにおいてもほぼ同等であることが明らかになった。



② アカゲザル、カニクイザルにおける血小板増加作用

それぞれ3匹の雄性カニクイザル（投与時3.5～5.4歳）及びアカゲザル（投与時1.5～2.5歳）に、1mg/kgのロミプロスチムを単回皮下投与し、血小板数を投与前より投与後20日まで測定した。測定期間中の血小板数の推移を下記に示した。血小板数は投与後10日に最大となり、カニクイザルでは投与後20日、アカゲザルでは投与後16日に投与前値に回復した。

以上より、本剤はカニクイザル及びアカゲザルに対し血小板増加作用を示すことが明らかになった。

投与前後の血小板数の推移（カニクイザル、アカゲザル）

	カニクイザル 血小板数 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	アカゲザル 血小板数 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)
投与前	467 \pm 21	479 \pm 21
投与後 2 日	479 \pm 46	394 \pm 59
投与後 4 日	570 \pm 33	522 \pm 27
投与後 6 日	814 \pm 101	829 \pm 46
投与後 8 日	900 \pm 202	842 \pm 240
投与後 10 日	935 \pm 153	849 \pm 63
投与後 13 日	832 \pm 152	696 \pm 44
投与後 16 日	640 \pm 121	479 \pm 30
投与後 20 日	390 \pm 19	400 \pm 64

平均値 \pm 標準偏差、n=3

③血小板増加作用（ITP モデルマウス）

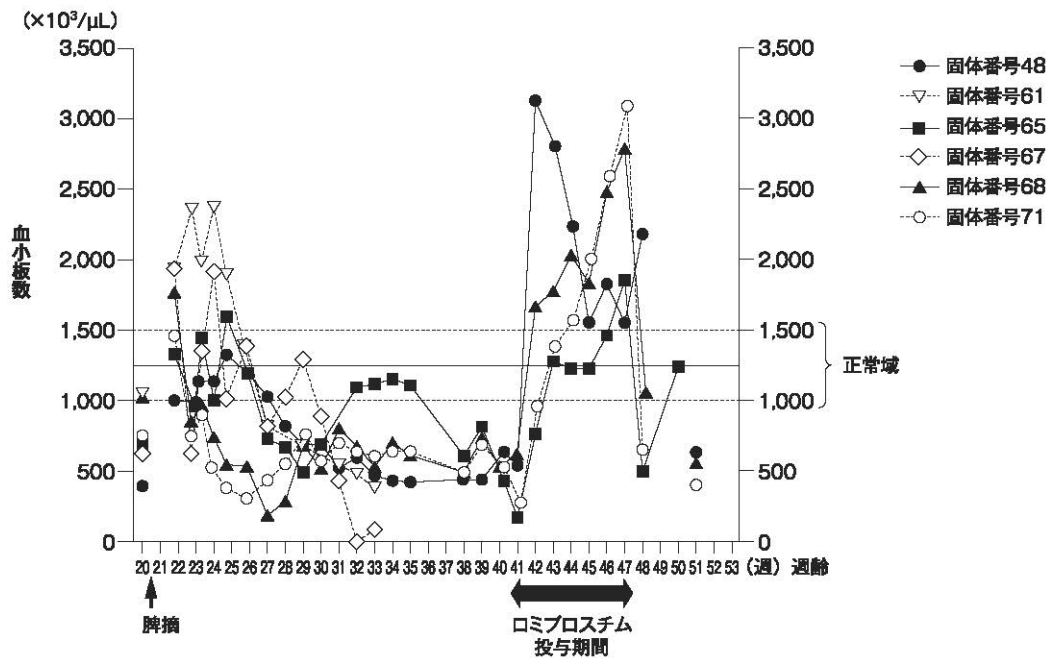
ITP と同様に、血小板に対する自己抗体の産生により、血小板破壊が起こり血小板減少を呈する W/BF₁ 系雄性マウスを ITP モデルマウスとした。

ITP モデルマウスで正常域を下回る血小板減少を発症したマウスに対し脾摘を施行し、それぞれのマウスを [1] 脾摘応答個体（脾摘後、血小板が正常域に一時回復後、血小板減少を再発した個体）と [2] 脾摘不応個体（脾摘後、血小板が正常域に回復しない個体）に分け、本剤を反復皮下投与し血小板数を測定した。

本剤を投与した脾摘応答個体は下図のように投与期間を通して血小板数を正常域下限以上に維持した。また脾摘不応個体も同様に本剤の投与により血小板数を正常域下限以上に維持していた。

以上より、本剤は脾摘に対する応答性によらず、ITP モデルマウスに対し血小板数減少に対して血小板増加作用を示すことが明らかになった。

血小板数の推移 (ITP モデルマウス)



④血小板数減少に対する改善作用 (化学療法剤 / 放射線誘発骨髄抑制マウス)

化学療法剤 / 放射線により多系統の骨髄不全を惹起した骨髄抑制マウスへの皮下投与により、血小板数及び赤血球数の減少に対して改善作用を示した。

(3) 作用発現時間・持続時間 :

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間^{30, 31)}：

「VII.1.(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

【慢性特発性血小板減少性紫斑病】

1) 単回投与試験³¹⁾

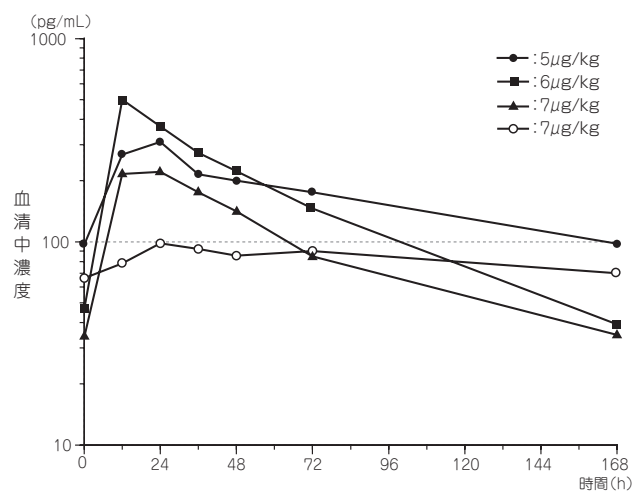
健康成人を対象とした国内外の第 I 相試験では、本剤皮下投与時の血中濃度が定量された被験者およびデータは限定的であり、薬物動態パラメータの算出はできなかった。

2) 反復投与試験³⁰⁾

慢性特発性血小板減少性紫斑病患者（4 例）に本剤 5～7 μ g/kg を週 1 回反復皮下投与したときのロミプロスチムの血清中濃度推移及び血清中薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

投与後 12～24 時間に C_{max} が認められ、 $t_{1/2}$ は 47.6～116 時間であった。

慢性特発性血小板減少性紫斑病患者に反復皮下投与したときの被験者ごとの
ロミプロスチムの血清中濃度推移



慢性特発性血小板減少性紫斑病患者に反復皮下投与したときの被験者ごとの
ロミプロスチムの血清中薬物動態パラメータ

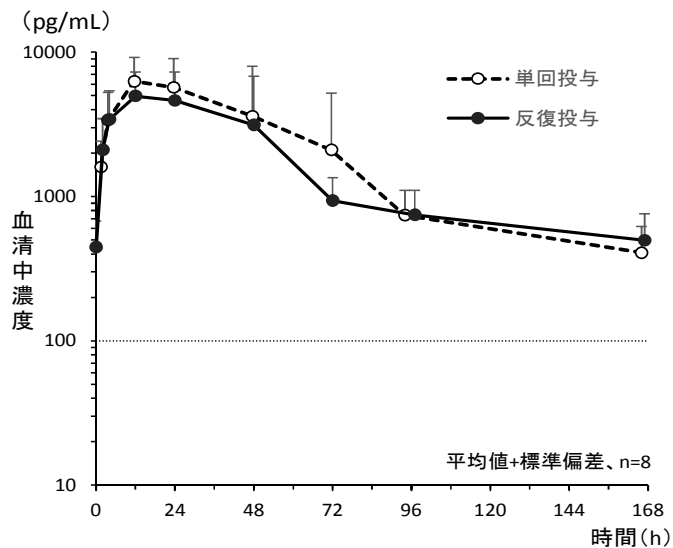
投与量(μ g/kg)	t_{max} (h)	C_{max} (pg/mL)	AUC_{0-168} (pg · h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
5	24	310	28,500	116
6	12	501	27,400	47.6
7	24	98.4	13,900	—
7	24	221	16,400	58.8

【既存治療で効果不十分な再生不良性貧血】³²⁾

1) 単回投与試験及び反復投与試験

日本人の既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者（8例）に本剤 10 μ g/kg を単回又は週 1 回 4 週間反復皮下投与したときの血清中濃度推移を示した。薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

単回又は反復投与したときのロミプロスチムの血清中濃度推移



日本人の既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者に単回又は反復皮下投与したときのロミプロスチムの血清中薬物動態パラメータ

	投与量 (μ g/kg)	t_{max} (h)	C_{max} (pg/mL)	AUC_{0-168} (pg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	V_z/F^* (mL/kg)	CL/F (mL/h/kg)
単回投与	10	16.3 \pm 12.8	7,080 \pm 4,020	372,000 \pm 268,000	70.6 \pm 20.5 ^{##}	4060 \pm 2480 ^{##}	40.1 \pm 24.4 ^{##}
反復投与 [#]	10	16.4 \pm 12.7	5,810 \pm 3,310	305,000 \pm 175,000	108.5 \pm 32.6	7290 \pm 4910	51.4 \pm 42.8

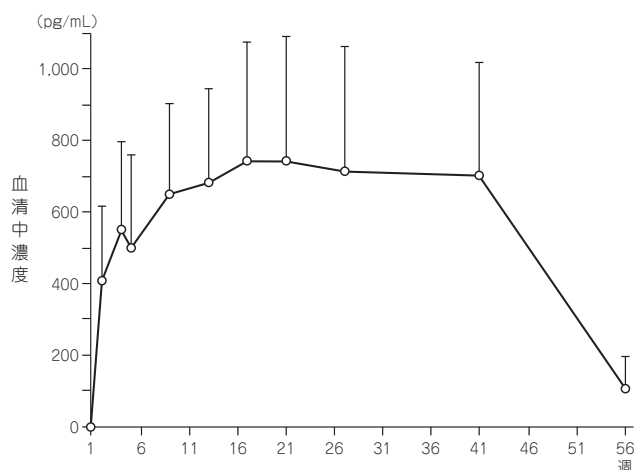
平均値 \pm 標準偏差 (n=8)

* : 消失相における見かけの分布容積、# : 投与 4 週目、## : n=7

2) 反復投与試験（血清中トラフ濃度）

日本人の既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者に対し、投与開始 1～4 週目に本剤 10 μ g/kg を週 1 回皮下投与し、投与開始 5～52 週目に血小板反応及び血球数に応じて本剤 5～20 μ g/kg を週 1 回皮下投与したときのロミプロスチムの血清中濃度推移は以下のとおりであった。

日本人の既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者における
ロミプロスチムの血清中濃度推移
(平均値+標準偏差)



本剤の投与例数

週	1	2	4	5	9	13	17	21	27	41	56 ^{a)}
例数	23	8	24	8	22	23	22	22	21	20	24

a) : 投与中止例は、本剤最終投与から 4 週間経過時の血清中濃度を用いた。

本剤の投与量推移 (μ g/kg)

週	1～4	5	9	13	17	21	24	27	31	35	41
平均投与量	10.0	14.2	16.5	16.9	16.8	16.8	16.4	16.2	16.0	16.0	15.5

(4) 中毒域 :

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響 :

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因 :

該当資料なし*

※海外第Ⅱ相臨床試験（531-KR001 試験）及び第Ⅱ/Ⅲ相国際共同臨床試験（531-002 試験）で 43 例から得られた血清中ロミプロスチム濃度データを併合した母集団薬物動態解析では、薬物体内動態変動要因は見出されていない。

2.薬物速度論的パラメータ³³⁾

(1) コンパートメントモデル :

再生不良性貧血患者を対象とした、一次吸収過程を伴う 2 コンパートメントモデルを用いた母集団薬物動態解析*

※ 海外第 II 相臨床試験 (531-KR001 試験) 及び第 II/III 相国際共同臨床試験 (531-002 試験) で 43 例から得られた血清中ロミプロスチム濃度データを併合

(2) 吸収速度定数 :

k_a (/hr) : 0.162 (個体内変動 74.2%)

(3) バイオアベイラビリティ :

該当資料なし

(4) 消失速度定数 :

該当資料なし

(5) クリアランス :

CL/F (mL/hr/kg) : 45.9 (個体内変動 38.7%)

(6) 分布容積 :

V_1/F^{*1} (mL/kg) : 1790 (個体内変動 65.9%)

V_2/F^{*2} (mL/kg) : 1910 (個体内変動 86.2%)

*1 : 中央コンパートメントにおけるみかけの分布容積

*2 : 末梢コンパートメントにおけるみかけの分布容積

(7) 血漿蛋白結合率 :

該当資料なし

3.吸収

吸収部位 : 皮下組織

4.分布³⁴⁾

(1) 血液-脳関門通過性 :

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性 :

<参考 : ラット>

雌性 Sprague-Dawley 系ラット (初回投与時妊娠 7 日) に、10、30 及び 100 μ g/kg の本剤を妊娠 7、9、11、13、15、17 及び 19 日目に皮下投与し、妊娠 7 及び 19 日目 (各測定時点 3 匹) の母体血清、胎児血清及び羊水中濃度を ELISA にて測定した。

胎児血清中の本剤の濃度は母体血清中濃度の約 50%であり、本剤の一部は Fc-Rn を介すると想定される機構で胎盤を通過すると考えられた。また、母体及び胎児血清中における AUC 及び C_{max} はいずれも投与量の増加に対する比例関係以上に増加した。羊水中の本剤の濃度には個体間差が大きく、妊娠 19 日目における母体血清中の本剤濃度の C_{max} に対する羊水中の本剤濃度の C_{max} の割合は 11~44%であった。

(3) 乳汁への移行性：

該当資料なし

(4) 髄液への移行性：

「VII.4. (5) その他の組織への移行性」を参照

(5) その他の組織への移行性：

<参考：ラット>

雌性 Sprague-Dawley 系ラット（投与時 6~9 週齢）に、 ^{125}I -標識体を 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 単回静脈内投与し、投与後 30 分、12、72 及び 168 時間（各測定時点 2 匹）における組織中放射能濃度を測定した。なお、甲状腺への ^{125}I の特異的な分布を抑制するため、投与 72 時間前より、ラットに 20mmol/L ヨウ化ナトリウムを含む水を自由摂取させた。単回静脈内投与後 30 分の放射能濃度は、甲状腺を除いて血清で最も高く、次いで血液、細胞性画分、腎臓、骨髄、肝臓、脾臓、副腎、卵巣の順に高い値を示し、他の組織にも広範囲に分布した。放射能濃度はすべての組織で投与後 30 分から 12 時間の間に最高値に達した後、緩やかに減少した。いずれの組織も投与後 168 時間において組織中における放射能の残存は低かった。なお、脳への放射能分布はもっとも低かった。また、TCA 不溶性画分中放射能は総放射能の 83.6~94.8%であり、検討した組織（血清、脾臓、腎臓、肝臓、心臓及び卵巣）に存在する放射能の大部分は ^{125}I -標識体の未変化体又は高分子画分であることが示唆された。

ラットに ^{125}I -標識体を単回静脈内投与した後の組織中放射能濃度

組織	放射能濃度($\text{ng } ^{125}\text{I}$ -標識体 相当/g or mL)			
	30 分	12 時間	72 時間	168 時間
副腎	780	195	60.4	22.5
膀胱	141	290	91.2	21.3
血液	2860	1120	222	77.6
骨(大腿骨)	245	94.3	33.4	14.1
骨髓(大腿骨)	1160	388	83.9	30.7
脳	50.7	22.1	4.5	1.98
細胞性画分	2580	512	284	48.2
眼球	68.5	79.4	18.9	9.81
脂肪(生殖器)	51.3	83.5	28.8	8.3
心臓	419	242	48.1	22.1
腎臓	1380	646	150	80.9
大腸	110	417	44.5	20
肝臓	1140	347	62.1	30.2
肺	758	431	84.6	41.5
リンパ節(腸間膜)	251	257	50.1	16.4
筋肉(大腿)	45.6	70.6	22.6	8.73
卵巣	778	397	76.5	30
膵臓	151	139	31.7	13.3
唾液腺	167	146	50.6	19.3
血清	5100	1910	379	152
皮膚(背部)	90.5	225	72.8	27.4
小腸	250	205	27.6	16.3
脾臓	880	362	66.7	43.8
胃	156	213	44	21.7
胸腺	67.3	102	25	7.02
甲状腺	7710	150	96.2	49.5
子宮	171	376	95.2	38.4

(n=2、平均値)

5.代謝³⁵⁾

(1) 代謝部位及び代謝経路 :

<参考:ラット>

ラットに $300\mu\text{g}/\text{kg}$ の投与量で ^{125}I で標識した本剤を単回静脈内投与した際の血清中濃度推移を異なる分析法により比較した結果、本剤から経時的に thrombopoietin mimetic peptide (TMP) ペプチド鎖が切れ、1本の TMP ペプチド鎖のみを有する代謝物が生成されることが示唆された。なお、本剤は遺伝子組換え蛋白質であり、アミノ酸のみで構成されていることから、その代謝には主にペプチダーゼによる分解が関与すると考えられた。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種 :

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合：

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率：

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：

該当資料なし

6. 排泄³⁶⁾

(1) 排泄部位及び経路：

<参考：ラット>

ラットでは尿中及び糞中（主に尿中）

「VII.6. (2) 排泄率」の項参照

(2) 排泄率：

<参考：ラット>

ラットに¹²⁵I-標識体 300µg/kg を単回静脈内投与し、尿中及び糞中放射能を測定した。

その結果、投与後 168 時間までに 87.7%が尿中に、6.56%が糞中に排泄されたことから、放射能の主排泄経路は尿中であることが示された。

(3) 排泄速度：

該当資料なし

7. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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

〔解説〕

ショック等の過敏反応の可能性が否定できないことから設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 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。
- 8.2 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週間程度は頻回に全血算（赤血球、白血球及び血小板）の検査を実施すること。[9.1.2、11.1.3 参照]
- 8.3 本剤を含むトロンボポ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存否を観察すること。[11.1.2 参照]
- 8.4 血小板数が正常範囲を超えると、血栓症又は血栓塞栓症のリスクが増加する可能性がある。また、血小板数が正常範囲以下であっても血栓塞栓症が認められているため、血小板数にかかわらず血栓症又は血栓塞栓症の発現に注意すること。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、本剤の減量又は休薬を考慮するなど注意すること。[9.1.1、11.1.1 参照]

8.5 本剤に対する反応性の低下が認められた場合、又は血小板数の維持が困難になった場合は、原因（本剤に対する中和抗体の産生、又は骨髓線維症等の可能性）の究明に努めること。

8.6 トロンボポエチン受容体作動薬には、既存の骨髓異形成症候群等の造血器腫瘍を進行させる可能性がある。

〔既存治療で効果不十分な再生不良性貧血〕

8.7 再生不良性貧血患者の一部では経過観察中に骨髓異形成症候群や急性骨髓性白血病に移行することが知られており、既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした海外臨床試験及び国際共同臨床試験においても、本剤との因果関係は明らかでないものの、本剤投与後に染色体異常が認められた例が報告されている。本剤投与中は、定期的に白血球分画を含む全血算及び末梢血塗抹標本検査を行い、幼若細胞や形態学的異常の発現を確認し、血球減少の有無も確認すること。これらの異常が認められた場合には、骨髓検査（染色体異常の評価を含む）の実施を考慮し、本剤の投与継続の可否を判断すること。

〔解説〕

8.1 慢性特発性血小板減少性紫斑病及び再生不良性貧血は血液領域の希少疾病であり、治療に当たって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べきであることから設定した。

8.2 本剤は血小板産生を亢進させる薬剤であるが、慢性特発性血小板減少性紫斑病患者は血小板破壊が亢進しているため、本剤の投与中止により血小板数の減少が予想される。慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした国内及び海外臨床試験において、本剤の投与を終了した4例の被験者で、投与前のベースライン値を下回る一過性の血小板数減少が認められた。一方、再生不良性貧血患者は白血球、赤血球、血小板のすべてが減少しているため、本剤の投与中止により血小板数の減少が予想される。以上の結果を踏まえ、本剤の投与中止による血小板減少の増悪のリスクを考慮し設定した。また、血小板減少の増悪の有無を確認するために、中止後4週間程度は頻回に全血算（赤血球、白血球及び血小板）の検査を実施することとした。〔「VIII.6.(1)」、「VIII.8.(1)」の項参照〕

8.3 骨髓レチクリン増生又は骨髓線維化は、他の血小板造血因子の投与において認められているが、投与の中止により回復を示す可逆的なものであることが報告されている^{37~39)}。骨髓レチクリンの存在は、健康人においては、調査された70%を超える被験者で確認されている³⁹⁾。また、本剤未投与の特発性血小板減少性紫斑病患者のうち、調査された約2/3の被験者で骨髓レチクリンの存在が確認されている⁴⁰⁾。非臨床試験において、ラットでは骨髓線維化（レチクリン及びコラーゲンの特殊染色は未実施）が認められ、休薬により回復することが確認されている。慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした国内及び海外臨床試験において、骨髓レチクリン増生に関連する有害事象は、本剤が投与された653例中12例（1.8%）に発現し、因果関係が否定できない有害事象は11例（1.7%）に発現した。これらの被験者とは別に骨髓線維化に関連する有害事象は、1例に認められたが、本剤との因果関係は否定された。また、国内臨床試験において、骨髓レチクリン増生又は骨髓線維化に関連する有害事象は発現しなかった。

なお、既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした海外及び国際共同臨床試験において、骨髄レチクリン増生又は骨髄線維症の発現は認められていない。以上のことから、骨髄レチクリン増生又は骨髄線維化のリスクを除外できないことから設定した。また、骨髄レチクリン増生の有無を確認するための必要な検査項目についても記載した。[「VIII.8.(1)」の項参照]

- 8.4 本剤の投与による血小板数増加効果に伴う血栓症又は血栓塞栓症のリスクを軽減するために設定した。

慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした国内及び海外臨床試験において、血栓症又は血栓塞栓症に関連する有害事象は、本剤群 653 例中 39 例 (6.0%) に、未投与群 138 例中 5 例 (3.6%) に発現し、発現割合は本剤群と未投与群でほぼ同様であった。

成人特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした観察研究⁴¹⁾の結果では、約 5% の患者に血栓症又は血栓塞栓症の既往が認められており、本剤臨床試験における本剤群及び未投与群の発現割合と大きな違いはなかった。

なお、既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした海外及び国際共同臨床試験において、血栓塞栓症に関連する有害事象の発現は認められていない。[「VIII.6.(1)」、「VIII.8.(1)」の項参照]

- 8.5 本剤に対する中和抗体の産生、骨髄線維化による本剤に対する反応性の低下、及びこれらにより血小板数の維持が困難となる可能性が否定できないことから設定した。

- 8.6 TPO 受容体は、主に骨髄系細胞の表面に発現していることが確認されていることから、理論的に TPO 受容体作動薬は TPO 受容体が発現した骨髄性腫瘍細胞の増殖を刺激することが考えられる。一方、慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした国内及び海外臨床試験において、造血器腫瘍又は骨髄異形成症候群 (MDS) に関連する有害事象は、本剤群 653 例中 5 例 (0.8%)、未投与群 138 例中 2 例 (1.4%) に発現した。造血器腫瘍又は MDS に関連する有害事象の発現率に顕著な差は認められなかった。

なお、既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした海外及び国際共同臨床試験において、染色体異常を認めた症例が 3 例報告されたが、いずれも報告医師等により有害事象とは判断されなかった。また、いずれも造血器腫瘍には至っていない。

- 8.7 既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした海外及び国際共同臨床試験において、本剤投与後に染色体異常が見られたこと、また再生不良性貧血患者の一部では経過観察中に MDS や急性骨髄性白血病に移行することが知られている⁹⁾ことから、本剤投与中は定期的にこれらの発現の有無を確認することが必要であると考え、記載した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者：

9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の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を起こすおそれがある。[8.4 参照]

9.1.2 抗凝固剤又は抗血小板剤を使用中の患者

本剤の投与を中止した場合、血小板減少症の増悪により患者の出血リスクが上昇するおそれがある。[8.2、11.1.3 参照]

〔解説〕

9.1.1 本剤の投与による血小板数増加に伴う血栓症又は血栓塞栓症のリスクが否定できないこと、慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相国内臨床試験では「動脈血栓症（脳血栓・塞栓症、一過性脳虚血性発作、心筋梗塞）と診断されたことのある患者、静脈血栓症（深部静脈血栓症、肺塞栓症）の既往若しくは合併を有する患者」を除外していること、また既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした海外及び国際共同臨床試験においても臨床的に重大な心臓病を有する患者（New York Heart Association の分類でクラスⅢ又はⅣに分類される心臓病、不安定狭心症、登録前6ヵ月以内の心筋梗塞、血管形成術若しくはステント留置を6ヵ月以内に受けている心臓病又は臨床的に重大な不整脈）及びコントロール不能な高血圧を有する患者を除外しているため、これらの患者に対する安全性が確立されていないことから設定した。[「Ⅷ.5.」の項参照]

9.1.2 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした第Ⅲ相海外臨床試験において、抗凝固剤又は抗血小板剤を使用中の被験者で本剤の投与中止後、死亡に至る「頭蓋内出血」が発現した。本剤との因果関係は否定されたが、特に抗凝固剤又は抗血小板剤を使用中に本剤の投与を中止した場合、血小板減少症の増悪により患者の出血リスクが上昇するおそれがあることから設定した。[「Ⅷ.5.」、「Ⅷ.8.(1)」の項参照]

(2) 腎機能障害患者：

9.2 腎機能障害患者

有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

〔解説〕

慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした国内及び海外臨床試験、既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした海外及び国際共同臨床試験では、腎機能障害を有する患者に対して本剤の投与実績が限られており、これらの患者に対する安全性が確立されていないことから設定した。

(3) 肝機能障害患者：

9.3 肝機能障害患者

有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

〔解説〕

慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした国内及び海外臨床試験、既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした海外及び国際共同臨床試験では、肝機能障害を有する患者に対して本剤の投与実績が限られており、これらの患者に対する安全性が確立されていないことから設定した。

(4) 生殖能を有する者：

設定されていない

(5) 妊婦：

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。動物実験（ラット）で胎児における血小板数増加及び新生児死亡率の増加並びに動物実験（マウス）で胎児における着床後胚損失率の増加及び母動物における体重増加抑制が報告されている。

【解説】

生殖発生毒性試験において、本剤が母胎盤を通過することが認められており（ラットの胚・胎児発生に関する試験（用量設定試験））、胎児における血小板増加（ラットの胚・胎児発生に関する試験（用量設定試験））、胎児における着床後胚損失率の増加及び母動物における体重増加抑制（マウスを用いた胚・胎児発生に関する試験）、新生児死亡率の増加（ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験）が認められているため設定した。

(6) 授乳婦：

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。

【解説】

本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒト IgG は乳汁中に移行することが知られている。本剤の構造として IgG の Fc 領域が含まれており乳汁中への移行は完全には否定できないことから設定した。

(7) 小児等：

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児（18歳未満）を対象とした有効性及び安全性を指標とした国内臨床試験は実施していない。

【解説】

慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした国内臨床試験、既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした国際共同臨床試験の日本人患者において、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する使用経験はなく、本剤の安全性及び有効性は確立されていないことから設定した。

(8) 高齢者 :

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら、慎重に投与を行うこと。一般に生理機能（肝機能、腎機能、心機能等）が低下していることが多く、また、合併症を併発又は他の薬剤を使用している可能性が高い。

〔解説〕

慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした国内及び海外臨床試験、既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした海外及び国際共同臨床試験において、高齢者（65歳以上）と非高齢者（65歳未満）の患者で安全性に差異は認められていない。しかしながら、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、また、合併症を併発又は他の薬剤を使用している可能性が高いことから、患者の状態を観察しながら投与する必要があると考え設定した。

7.相互作用

(1) 併用禁忌とその理由 :

設定されていない

(2) 併用注意とその理由 :

設定されていない

8.副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状 :

11.1 重大な副作用

11.1.1 血栓症・血栓塞栓症

肺塞栓症（0.8%）、深部静脈血栓症（0.8%）、心筋梗塞（0.6%）、血栓性静脈炎（0.5%）等があらわれることがある。[8.4 参照]

11.1.2 骨髄レチクリン増生（1.7%）

骨髄レチクリン増生が認められることがあり、骨髄線維化があらわれる可能性がある。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。[8.3 参照]

11.1.3 出血（頻度不明）

本剤の投与中止後に出血を生じることがある。[8.2、9.1.2 参照]

注)既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした臨床試験では、上記の重大な副作用は認められていない。発現頻度は、慢性特発性血小板減少性紫斑病の承認時までの臨床試験に基づく。

〔解説〕

11.1.1 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした国内及び海外臨床試験において、血栓症又は血栓塞栓症に関連する有害事象は、本剤群 653 例中 39 例 (6.0%) に 69 件認められ、因果関係が否定できない有害事象は国内臨床試験において認められなかったものの、海外臨床試験において 19 例 (2.9%) に 27 件発現した。このうち、因果関係を否定できない重篤な有害事象は 20 件で、その内訳は「深部静脈血栓症」及び「肺塞栓症」が各 5 件、「心筋梗塞」が 4 件、「血栓症」、「脳血管発作」、「末梢血管塞栓症」、「門脈血栓症」、「横静脈洞血栓症」及び「静脈血栓症」が各 1 件で、死亡に至った有害事象は「心筋梗塞」1 件であった。一般に血小板数が正常範囲の上限 (400,000/ μ L) を超えると血栓症又は血栓塞栓症のリスクが増大することが否定できないこと、また、本剤との因果関係が否定できない血栓症又は血栓塞栓症に関連する有害事象 27 件のうち重篤な有害事象は 20 件報告されており、死亡に至った有害事象が 1 件報告されていることから設定した。

なお、既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした海外及び国際共同臨床試験において、血栓塞栓症に関連する有害事象の発現は認められていない。〔「VIII.5.」の項参照〕

11.1.2 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした国内及び海外臨床試験において、骨髄レチクリン増生は、本剤群 653 例中 12 例 (1.8%) に認められ、いずれも海外臨床試験での発現であった。そのうち 11 例 (1.7%) では本剤との因果関係は否定されなかった。このうち、重篤な有害事象は 8 件であり、その内訳は「骨髄障害」が 7 件、「骨髄線維症」が 1 件であった。また、ラットを用いた非臨床試験において可逆的ではあるが、骨髄線維化が認められていることから設定した。

なお、既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした海外及び国際共同臨床試験において、骨髄レチクリン増生及び骨髄線維症の発現は認められていない。〔「VIII.5.」の項参照〕

11.1.3 本剤は血小板産生を亢進させる薬剤であるが、慢性特発性血小板減少性紫斑病患者は血小板破壊が亢進しているため、本剤の投与中止により血小板数の減少に伴う出血が予想されることから設定した。

なお、既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした海外及び国際共同臨床試験において、血小板減少の発現は認められていない。また、国際共同臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない出血関連の有害事象が 31 例中 1 例 (3.2%) に認められたが、投与中止後の血小板減少に伴う出血の発現は認められていない。〔「VIII.5.」、「VIII.6.(1)」の項参照〕

(2) その他の副作用：

11.2 その他の副作用			
	10%以上	1～10%未満	1%未満
血液およびリンパ系障害		血小板血症、血小板減少症	貧血
精神障害		不眠症	うつ病
神経系障害	頭痛	浮動性めまい、錯感覚（ピリピリ感等）	感覚鈍麻、嗜眠、片頭痛、末梢性ニューロパチー、味覚異常
血管障害			ほてり、潮紅、高血圧
呼吸器、胸郭および縦隔障害			呼吸困難、咳嗽、鼻出血
胃腸障害		悪心、下痢、腹痛	嘔吐、上腹部痛、腹部不快感、消化不良、便秘
皮膚および皮下組織障害		発疹、そう痒症	脱毛症、斑状出血、そう痒性皮疹、点状出血、多汗症
筋骨格系および結合組織障害		関節痛、筋肉痛、四肢痛、筋痙縮、筋骨格痛、背部痛	骨痛、筋骨格系胸痛、筋力低下、筋骨格硬直
全身障害および投与局所様態		疲労、注射部位反応（疼痛、血腫、刺激感、腫脹、紅斑、出血、発疹を含む）、浮腫（末梢性浮腫、全身性浮腫、顔面浮腫を含む）、発熱、倦怠感、疼痛、感冒様症状、悪寒、無力症	胸痛
その他		食欲不振、挫傷、回転性めまい	鼻咽頭炎、血小板数増加、インフルエンザ、体重減少、腔出血、動悸、フィブリンDダイマー増加

〔解説〕

承認時まで実施した慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした国内及び海外臨床試験、既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした海外及び国際共同臨床試験において発現した副作用に基づき、記載した。

以下の「その他の副作用」に記載した副作用について、医学的に類似した副作用を含めて、複数の事象をまとめ、発現頻度を算出した。また、「インフルエンザ様疾患」は、「感冒様症状」として記載した。

「その他の副作用」に記載した副作用名	発現頻度の算出に使用した副作用名
血小板減少症	血小板減少症、血小板数減少
味覚異常	味覚異常、味覚減退
高血圧	高血圧、血圧上昇
呼吸困難	呼吸困難、労作性呼吸困難
発疹	発疹、湿疹
そう痒症	そう痒症、全身そう痒症
発熱	発熱、体温上昇
食欲不振	食欲不振、食欲減退

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

本剤の国内外の臨床試験における副作用（臨床検査値異常を含む）は、下記の通りである。

●慢性特発性血小板減少性紫斑病

試験・調査区分	申請時までの国内・海外臨床試験		
	国内臨床試験	海外臨床試験	合計
安全性評価対象例数	46	607	653
副作用発現症例数 (%)	29 (63.0)	296 (48.8)	325 (49.8)
発現件数	66	854	920

分類 副作用名	発現例数 (%)		合計 (%)
	国内臨床試験	海外臨床試験	
血液およびリンパ系障害	0	39(6.4)	39(6.0)
貧血	0	5(0.8)	5(0.8)
再生不良性貧血	0	1(0.2)	1(0.2)
二血球減少症	0	1(0.2)	1(0.2)
骨髄障害	0	10(1.6)	10(1.5)
顆粒球減少症	0	1(0.2)	1(0.2)
溶血	0	1(0.2)	1(0.2)
特発性血小板減少性紫斑病	0	2(0.3)	2(0.3)
白血球増加症	0	2(0.3)	2(0.3)
白血球減少症	0	1(0.2)	1(0.2)
好中球減少症	0	2(0.3)	2(0.3)
脾腫	0	2(0.3)	2(0.3)
血小板血症	0	8(1.3)	8(1.2)
血小板減少症	0	7(1.2)	7(1.1)
心臓障害	1(2.2)	10(1.6)	11(1.7)
不安定狭心症	0	2(0.3)	2(0.3)
うっ血性心不全	0	1(0.2)	1(0.2)
心血管障害	0	1(0.2)	1(0.2)
心筋梗塞	0	4(0.7)	4(0.6)
動悸	1(2.2)	2(0.3)	3(0.5)

分類 副作用名	発現例数 (%)		合計 (%)
	国内臨床試験	海外臨床試験	
頻脈	0	1(0.2)	1(0.2)
耳および迷路障害	3(6.5)	7(1.2)	10(1.5)
回転性めまい	3(6.5)	5(0.8)	8(1.2)
前庭障害	0	2(0.3)	2(0.3)
眼障害	1(2.2)	15(2.5)	16(2.5)
調節障害	0	1(0.2)	1(0.2)
失明	0	1(0.2)	1(0.2)
白内障	1(2.2)	0	1(0.2)
結膜出血	0	1(0.2)	1(0.2)
眼の障害	0	2(0.3)	2(0.3)
眼刺激	0	1(0.2)	1(0.2)
眼そう痒症	0	1(0.2)	1(0.2)
流涙増加	0	2(0.3)	2(0.3)
視神経乳頭浮腫	0	1(0.2)	1(0.2)
羞明	0	1(0.2)	1(0.2)
光視症	0	1(0.2)	1(0.2)
閃輝暗点	0	1(0.2)	1(0.2)
乾燥症候群	0	1(0.2)	1(0.2)
霧視	0	1(0.2)	1(0.2)
視力障害	0	2(0.3)	2(0.3)
胃腸障害	3(6.5)	62(10.2)	65(10.0)
腹部不快感	1(2.2)	4(0.7)	5(0.8)
腹痛	0	11(1.8)	11(1.7)
上腹部痛	0	4(0.7)	4(0.6)
呼気臭	0	1(0.2)	1(0.2)
便秘	0	3(0.5)	3(0.5)
下痢	1(2.2)	12(2.0)	13(2.0)
口内乾燥	0	1(0.2)	1(0.2)
消化不良	0	4(0.7)	4(0.6)
嚥下障害	0	1(0.2)	1(0.2)
胃食道逆流性疾患	0	1(0.2)	1(0.2)
歯肉出血	0	1(0.2)	1(0.2)
血便排泄	0	1(0.2)	1(0.2)
痔出血	0	1(0.2)	1(0.2)
口腔内出血	0	2(0.3)	2(0.3)
悪心	3(6.5)	25(4.1)	28(4.3)
口の錯感覚	0	1(0.2)	1(0.2)
直腸出血	0	1(0.2)	1(0.2)
レッチング	0	1(0.2)	1(0.2)
口内炎	0	1(0.2)	1(0.2)
変色歯	0	1(0.2)	1(0.2)
嘔吐	0	6(1.0)	6(0.9)

分類 副作用名	発現例数 (%)		合計 (%)
	国内臨床試験	海外臨床試験	
全身障害および投与局所様態	11(23.9)	117(19.3)	128(19.6)
無力症	0	8(1.3)	8(1.2)
胸部不快感	0	2(0.3)	2(0.3)
胸痛	1(2.2)	2(0.3)	3(0.5)
悪寒	0	8(1.3)	8(1.2)
顔面浮腫	0	1(0.2)	1(0.2)
疲労	3(6.5)	48(7.9)	51(7.8)
異常感	0	1(0.2)	1(0.2)
冷感	0	2(0.3)	2(0.3)
熱感	0	2(0.3)	2(0.3)
びくびく感	0	1(0.2)	1(0.2)
全身性浮腫	0	1(0.2)	1(0.2)
インフルエンザ様疾患	0	10(1.6)	10(1.5)
注射部位紅斑	0	3(0.5)	3(0.5)
注射部位血腫	0	14(2.3)	14(2.1)
注射部位出血	0	2(0.3)	2(0.3)
注射部位刺激感	0	4(0.7)	4(0.6)
注射部位疼痛	0	16(2.6)	16(2.5)
注射部位発疹	0	2(0.3)	2(0.3)
注射部位反応	0	3(0.5)	3(0.5)
注射部位腫脹	0	4(0.7)	4(0.6)
易刺激性	0	1(0.2)	1(0.2)
倦怠感	6(13.0)	5(0.8)	11(1.7)
浮腫	0	1(0.2)	1(0.2)
末梢性浮腫	1(2.2)	13(2.1)	14(2.1)
疼痛	0	12(2.0)	12(1.8)
発熱	1(2.2)	12(2.0)	13(2.0)
肝胆道系障害	0	2(0.3)	2(0.3)
黄疸	0	1(0.2)	1(0.2)
門脈血栓症	0	1(0.2)	1(0.2)
感染症および寄生虫症	0	13(2.1)	13(2.0)
気管支炎	0	1(0.2)	1(0.2)
咬傷感染	0	1(0.2)	1(0.2)
インフルエンザ	0	3(0.5)	3(0.5)
迷路炎	0	1(0.2)	1(0.2)
鼻咽頭炎	0	4(0.7)	4(0.6)
咽頭炎	0	1(0.2)	1(0.2)
副鼻腔炎	0	1(0.2)	1(0.2)
化膿性血栓性静脈炎	0	1(0.2)	1(0.2)
上気道感染	0	1(0.2)	1(0.2)
傷害、中毒および処置合併症	0	10(1.6)	10(1.5)
挫傷	0	9(1.5)	9(1.4)

分類 副作用名	発現例数 (%)		合計 (%)
	国内臨床試験	海外臨床試験	
関節捻挫	0	1(0.2)	1(0.2)
臨床検査	1(2.2)	20(3.3)	21(3.2)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	1(0.2)	1(0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1(0.2)	1(0.2)
血中クレアチニン増加	0	2(0.3)	2(0.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1(0.2)	1(0.2)
血圧上昇	0	2(0.3)	2(0.3)
体温上昇	0	1(0.2)	1(0.2)
心電図	0	1(0.2)	1(0.2)
好酸球数増加	1(2.2)	0	1(0.2)
心拍数増加	0	1(0.2)	1(0.2)
心拍数不整	0	1(0.2)	1(0.2)
肝酵素上昇	0	1(0.2)	1(0.2)
巨核球増加	0	1(0.2)	1(0.2)
血小板数減少	0	1(0.2)	1(0.2)
血小板数増加	0	3(0.5)	3(0.5)
尿中蛋白陽性	0	1(0.2)	1(0.2)
血沈亢進	0	1(0.2)	1(0.2)
トロポニン増加	0	1(0.2)	1(0.2)
体重減少	0	3(0.5)	3(0.5)
体重増加	0	2(0.3)	2(0.3)
代謝および栄養障害	0	14(2.3)	14(2.1)
アルコール不耐性	0	1(0.2)	1(0.2)
食欲不振	0	7(1.2)	7(1.1)
食欲減退	0	4(0.7)	4(0.6)
脱水	0	1(0.2)	1(0.2)
痛風	0	1(0.2)	1(0.2)
高尿酸血症	0	1(0.2)	1(0.2)
低カリウム血症	0	2(0.3)	2(0.3)
筋骨格系および結合組織障害	15(32.6)	101(16.6)	116(17.8)
関節痛	4(8.7)	37(6.1)	41(6.3)
関節炎	0	1(0.2)	1(0.2)
背部痛	5(10.9)	6(1.0)	11(1.7)
骨痛	0	6(1.0)	6(0.9)
関節硬直	0	2(0.3)	2(0.3)
関節腫脹	1(2.2)	0	1(0.2)
四肢不快感	1(2.2)	0(0.0)	1(0.2)
運動性低下	0	1(0.2)	1(0.2)
筋痙縮	0	13(2.1)	13(2.0)
筋緊張	1(2.2)	1(0.2)	2(0.3)
筋攣縮	0	1(0.2)	1(0.2)

分類 副作用名	発現例数 (%)		合計 (%)
	国内臨床試験	海外臨床試験	
筋力低下	1(2.2)	4(0.7)	5(0.8)
筋骨格系胸痛	1(2.2)	4(0.7)	5(0.8)
筋骨格痛	0	11(1.8)	11(1.7)
筋骨格硬直	2(4.3)	1(0.2)	3(0.5)
筋肉痛	0	27(4.4)	27(4.1)
ミオパチー	0	1(0.2)	1(0.2)
頸部痛	0	1(0.2)	1(0.2)
骨関節炎	0	1(0.2)	1(0.2)
四肢痛	2(4.3)	15(2.5)	17(2.6)
腱痛	0	1(0.2)	1(0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1(2.2)	2(0.3)	3(0.5)
多発性骨髄腫	0	1(0.2)	1(0.2)
骨髄線維症	0	1(0.2)	1(0.2)
唾液腺新生物	1(2.2)	0	1(0.2)
神経系障害	17(37.0)	132(21.7)	149(22.8)
健忘	0	1(0.2)	1(0.2)
平衡障害	0	1(0.2)	1(0.2)
脳血管発作	0	1(0.2)	1(0.2)
間代	0	1(0.2)	1(0.2)
浮動性めまい	1(2.2)	15(2.5)	16(2.5)
味覚異常	0	3(0.5)	3(0.5)
頭痛	17(37.0)	95(15.7)	112(17.2)
不全片麻痺	0	1(0.2)	1(0.2)
感覚鈍麻	0	6(1.0)	6(0.9)
味覚減退	0	1(0.2)	1(0.2)
嗜眠	0	5(0.8)	5(0.8)
片頭痛	0	5(0.8)	5(0.8)
末梢性ニューロパチー	0	4(0.7)	4(0.6)
錯感覚	0	14(2.3)	14(2.1)
網膜性片頭痛	0	1(0.2)	1(0.2)
横静脈洞血栓症	0	1(0.2)	1(0.2)
振戦	0	1(0.2)	1(0.2)
精神障害	0	17(2.8)	17(2.6)
異常な夢	0	1(0.2)	1(0.2)
抑うつ気分	0	1(0.2)	1(0.2)
うつ病	0	4(0.7)	4(0.6)
情動障害	0	1(0.2)	1(0.2)
不眠症	0	10(1.6)	10(1.5)
気力低下	0	1(0.2)	1(0.2)
気分動揺	0	1(0.2)	1(0.2)
腎および尿路障害	0	2(0.3)	2(0.3)

分類 副作用名	発現例数 (%)		合計 (%)
	国内臨床試験	海外臨床試験	
腎不全	0	1(0.2)	1(0.2)
尿生殖器出血	0	1(0.2)	1(0.2)
生殖系および乳房障害	0	4(0.7)	4(0.6)
乳房腫大	0	1(0.2)	1(0.2)
膣出血	0	3(0.5)	3(0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(2.2)	20(3.3)	21(3.2)
咳嗽	0	4(0.7)	4(0.6)
咽喉乾燥	0	1(0.2)	1(0.2)
呼吸困難	0	4(0.7)	4(0.6)
労作性呼吸困難	0	1(0.2)	1(0.2)
鼻出血	1(2.2)	2(0.3)	3(0.5)
鼻閉	0	2(0.3)	2(0.3)
口腔咽頭水疱形成	0	1(0.2)	1(0.2)
口腔咽頭痛	0	2(0.3)	2(0.3)
肺塞栓症	0	5(0.8)	5(0.8)
鼻漏	0	1(0.2)	1(0.2)
皮膚および皮下組織障害	2(4.3)	61(10.0)	63(9.6)
ざ瘡	0	1(0.2)	1(0.2)
脱毛症	0	6(1.0)	6(0.9)
血管浮腫	0	1(0.2)	1(0.2)
皮膚炎	0	1(0.2)	1(0.2)
アレルギー性皮膚炎	0	1(0.2)	1(0.2)
接触性皮膚炎	1(2.2)	0	1(0.2)
剥脱性皮膚炎	0	1(0.2)	1(0.2)
皮膚乾燥	0	1(0.2)	1(0.2)
斑状出血	0	5(0.8)	5(0.8)
湿疹	1(2.2)	2(0.3)	3(0.5)
紅斑	0	1(0.2)	1(0.2)
剥脱性発疹	0	1(0.2)	1(0.2)
毛髪成長異常	0	1(0.2)	1(0.2)
多汗症	0	3(0.5)	3(0.5)
寝汗	0	1(0.2)	1(0.2)
点状出血	0	4(0.7)	4(0.6)
光線過敏性反応	0	2(0.3)	2(0.3)
痒疹	0	1(0.2)	1(0.2)
そう痒症	0	15(2.5)	15(2.3)
全身そう痒症	0	1(0.2)	1(0.2)
紫斑	0	2(0.3)	2(0.3)
発疹	0	14(2.3)	14(2.1)
紅斑性皮疹	0	1(0.2)	1(0.2)
斑状皮疹	0	2(0.3)	2(0.3)
丘疹	0	2(0.3)	2(0.3)

分類 副作用名	発現例数 (%)		合計 (%)
	国内臨床試験	海外臨床試験	
そう痒性皮疹	0	4(0.7)	4(0.6)
皮膚変色	0	1(0.2)	1(0.2)
皮膚小結節	0	1(0.2)	1(0.2)
皮膚異常臭	0	1(0.2)	1(0.2)
顔面腫脹	0	1(0.2)	1(0.2)
中毒性皮疹	0	1(0.2)	1(0.2)
蕁麻疹	0	1(0.2)	1(0.2)
尋常性白斑	0	1(0.2)	1(0.2)
乾皮症	0	1(0.2)	1(0.2)
血管障害	2(4.3)	21(3.5)	23(3.5)
深部静脈血栓症	0	5(0.8)	5(0.8)
潮紅	1(2.2)	3(0.5)	4(0.6)
血腫	0	1(0.2)	1(0.2)
ほてり	1(2.2)	4(0.7)	5(0.8)
高血圧	0	1(0.2)	1(0.2)
低血圧	0	1(0.2)	1(0.2)
末梢循環不全	1(2.2)	0	1(0.2)
末梢血管塞栓症	0	1(0.2)	1(0.2)
末梢性虚血	0	1(0.2)	1(0.2)
表在性静脈炎	0	1(0.2)	1(0.2)
血栓性静脈炎	0	2(0.3)	2(0.3)
表在性血栓性静脈炎	0	2(0.3)	2(0.3)
血栓症	0	2(0.3)	2(0.3)
静脈血栓症	0	1(0.2)	1(0.2)

副作用については、MedDRA/Jバージョン12.0基本語(PT)を使用して集計した。
また、1症例で同一副作用(PT)が複数ある場合は、1例として集計した。

●既存治療で効果不十分な再生不良性貧血

[効能追加承認時]

試験・調査区分	承認時までの国内・海外臨床試験		
	海外臨床試験	国際共同臨床試験	合計
安全性評価対象例数	35	31	66
副作用発現症例数 (%)	3 (8.6)	17 (54.8)	20 (30.3)
発現件数	6	35	41

分類 副作用名	発現例数 (%)		合計 (%)
	海外臨床試験	国際共同臨床試験	
胃腸障害	0	3 (9.7)	3 (4.5)
上腹部痛	0	1 (3.2)	1 (1.5)
下痢	0	1 (3.2)	1 (1.5)
胃炎	0	1 (3.2)	1 (1.5)
一般・全身障害及び投与部位の状態	2 (5.7)	5 (16.1)	7 (10.6)
疲労	2 (5.7)	0	2 (3.0)
倦怠感	0	2 (6.5)	2 (3.0)
悪寒	0	1 (3.2)	1 (1.5)
異常感	0	1 (3.2)	1 (1.5)
注射部位疼痛	0	1 (3.2)	1 (1.5)
肝胆道系障害	0	1 (3.2)	1 (1.5)
肝機能異常	0	1 (3.2)	1 (1.5)
感染症及び寄生虫症	0	1 (3.2)	1 (1.5)
上咽頭炎	0	1 (3.2)	1 (1.5)
傷害、中毒及び処置合併症	0	1 (3.2)	1 (1.5)
皮下血腫	0	1 (3.2)	1 (1.5)
臨床検査	0	6 (19.4)	6 (9.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (6.5)	2 (3.0)
フィブリンDダイマー増加	0	2 (6.5)	2 (3.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (3.2)	1 (1.5)
血小板数増加	0	1 (3.2)	1 (1.5)
代謝及び栄養障害	0	1 (3.2)	1 (1.5)
高尿酸血症	0	1 (3.2)	1 (1.5)
筋骨格系及び結合組織障害	3 (8.6)	5 (16.1)	8 (12.1)
筋痙縮	0	4 (12.9)	4 (6.1)
筋肉痛	3 (8.6)	0	3 (4.5)
四肢痛	0	2 (6.5)	2 (3.0)
関節痛	0	1 (3.2)	1 (1.5)
頸部痛	0	1 (3.2)	1 (1.5)
神経系障害	1 (2.9)	6 (19.4)	7 (10.6)
頭痛	0	4 (12.9)	4 (6.1)
浮動性めまい	1 (2.9)	1 (3.2)	2 (3.0)

分類 副作用名	発現例数 (%)		合計 (%)
	海外臨床試験	国際共同臨床試験	
頭部不快感	0	1 (3.2)	1 (1.5)
腎及び尿路障害	0	2 (6.5)	2 (3.0)
夜間頻尿	0	1 (3.2)	1 (1.5)
腎機能障害	0	1 (3.2)	1 (1.5)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	0	1 (3.2)	1 (1.5)
口腔咽頭痛	0	1 (3.2)	1 (1.5)

副作用については、MedDRA/J バージョン 20.1 基本語 (PT) を使用して集計した。
また、1 症例で同一副作用 (PT) が複数ある場合は、1 例として集計した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

血小板数が過剰に増加し、血栓症又は血栓塞栓症の合併症を生じるおそれがある。

13.2 処置

本剤の投与を中止し、血小板数をモニターすること。血小板数が回復した後は、「7. 用法及び用量に関連する注意」に従い、本剤の治療を再開すること。

〔解説〕

本剤の過量投与に関する情報は少ないものの、過量投与による血小板数増加に伴う血栓症又は血栓塞栓症のリスクがあるため設定した。なお、慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした国内臨床試験において、10 μ g/kg までの投与量を皮下投与して忍容性を確認しているが、それを超える投与量の使用経験はない。海外長期継続投与試験では、最大で 23 μ g/kg が投与されたが、安全性に問題となる事象は認められなかった。

また、既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした海外及び国際共同臨床試験では、20 μ g/kg までの投与量を皮下投与して忍容性を確認しているが、それを超える投与量の使用経験はない。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は、1 回使い切りのバイアルであり、注射用水 0.72mL により溶解し、正確に測りとるために 0.01mL 又は 0.1mL 目盛り注射器等を用いる。注射用水以外のものでも溶解しないこと。本剤の含有量は以下のとおりとなるが、1 バイアルあたり投与できる最大液量は 0.5mL である。

本剤の含有量

1 バイアル中の含量	注射用水 0.72mL で溶解した 溶液 0.5mL 中に含まれる量	最終濃度
375 μ g	250 μ g/0.5mL	500 μ g/mL

14.1.2 バイアルは静かに混和し、過度又は急激な攪拌は避けること。振とうしないこと。通常、本剤は 2 分以内に溶解する。溶解後溶液は無色澄明である。変色の有無、及びバイアル内に微粒子が含まれていないか溶解後溶液を目視検査すること。微粒子、又は変色が認められた溶液は使用しないこと。

14.1.3 溶解後溶液は、室温（25℃）又は冷蔵保存（2～8℃）し、24 時間以内に投与を開始すること。溶解後溶液は遮光下で保存すること。

14.1.4 1 バイアルから 2 回以上の薬液採取は行わないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤の投与に際して必要量（mL）を計算するために、まず個々の患者の 1 回投与量（ μ g）を「6.用法及び用量」に従い算出する。例えば、体重 55kg の患者が初回投与量 1 μ g/kg で投与を開始する場合、必要な患者の 1 回投与量は 55 μ g である。これを溶解後溶液の最終濃度（500 μ g/mL）で割ると、患者に投与すべき必要量（mL）が算出される。この場合は、必要量は 55（ μ g）/500（ μ g/mL）=0.11mL となる。

14.2.2 1 回当たり 0.5mL を超える場合には、複数のバイアルから必要量（mL）を確保すること。

【解説】

14.1 本剤が適切に調製されるよう設定した。

14.2 本剤が適切に投与されるよう設定した。

12.その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報：

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした海外臨床試験において、291 例中 2 例（0.7%）に、本剤に対する中和抗体が認められたが、その後の追跡調査ではいずれの症例も中和抗体は認められていない。なお、国内臨床試験において、本剤に対する中和抗体は認められていない。既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした海外臨床試験及び国際共同臨床試験において、本剤に対する中和抗体は認められていない。

15.1.2 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした海外臨床試験において、造血器腫瘍の発現が認められた。

骨髓異形成症候群患者^{注)}では、疾患の進行に伴い急性骨髓性白血病へ移行することが知られている。骨髓異形成症候群患者を対象とした海外臨床試験に

において、一過性の芽球の増加と、急性骨髄性白血病への移行が認められたとの報告がある⁴²⁾。

注)骨髄異形成症候群患者への投与は、国内外において承認外である。

〔解説〕

- 15.1.1 「添付文書 8.5」の項において中和抗体の産生に関して注意喚起を行っていることを踏まえ、慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした国内及び海外臨床試験、既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした海外及び国際共同臨床試験における中和抗体の発現状況について記載した。
- 15.1.2 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした国内及び海外臨床試験において、造血器腫瘍又は MDS に関連する有害事象は、本剤群 653 例中 5 例 (0.8%)、未投与群 138 例中 2 例 (1.4%) に発現し、本剤群と未投与群において発現率に顕著な差は認められなかった。一方、骨髄異形成症候群 (MDS) は、本剤の承認適応症ではなく、有効性及び安全性は確立していない。MDS 患者を対象とした海外臨床試験にて、骨髄系新生物の WHO 分類⁴³⁾を用いて評価したところ、急性骨髄性白血病 (AML) への移行が 3 例、一過性の芽球細胞数増加が 4 例、慢性骨髄単球性白血病が 1 例に認められた⁴²⁾。
- 以上のことから、造血器腫瘍及び MDS の AML への移行に関連する注意を設定した。

<参考：抗体検査〔慢性特発性血小板減少性紫斑病〕>

臨床試験に登録され、本剤が投与された 537 例の被験者において抗体検査を実施した。その結果、海外長期継続試験の 2 例の被験者で、本剤に対する中和抗体が認められた。

このうち 1 例では、投与第 36 週目以降、本剤に対する抗体が認められ (中和活性なし)、投与第 79 週目には本剤に対する中和抗体が認められ試験を中止したが、中止 4 ヶ月後の追跡調査では中和抗体は認められなかった。他の 1 例では、投与第 117 週目に本剤に対する中和抗体が認められたが、4 ヶ月後の追跡調査では中和抗体は認められなかった。これら 2 例で抗 TPO 抗体は認められなかった。

なお、国内の臨床試験では、本剤に対する中和抗体は認められていない。

また、国内外を問わず、抗ロミプロスチム抗体および抗 TPO 抗体の産生に関連する有害事象は発現しなかった。

(2) 非臨床試験に基づく情報：

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）：

(2) 副次的薬理試験²⁸⁾：

1) 他の受容体に対する結合プロファイル (*in vitro*)

下記に示す 63 種類の受容体およびイオンチャネルに対する結合性試験において、0.2 および 2.0 μ mol/L のロミプロスチムは、いずれの受容体およびイオンチャネルとの結合に対しても 50%以上の阻害作用を示さなかった。

神経伝達物質関連 Adenosine, Non-selective Adrenergic, Alpha 1, Non-selective Adrenergic, Alpha 2, Non-selective Adrenergic, Beta, Non-selective Dopamine, Transporter Dopamine, Non-selective GABA A, Agonist Site GABA A, Benzodiazepine, Central GABA-B Glutamate, AMPA Site Glutamate, Kainate Site Glutamate, NMDA Agonist Site Glutamate, NMDA, Glycine (Stry-insens Site) Glycine, Strychnine-sensitive Histamine, H1 Histamine, H2 Histamine, H3 Melatonin Muscarinic, M1 (Human Recombinant) Muscarinic, M2 (Human Recombinant) Muscarinic, Non-selective, Central Muscarinic, Non-selective, Peripheral Nicotinic (a-bungarotoxin insensitive) Norepinephrine Transporter Opiate, Non-selective Serotonin Transporter Serotonin, Non-selective Sigma, Non-selective ステロイド Estrogen Testosterone イオンチャネル Calcium Channel, Type L (Dihydropyridine Site) Calcium Channel, Type N Potassium Channel, ATP-Sensitive Potassium Channel, Ca ²⁺ + Act., VI Potassium Channel, Ca ²⁺ + Act., VS Sodium, Site 1 Sodium, Site 2	セカンドメッセンジャー NOS (Neuronal-Binding) プロスタグランジン Leukotriene B ₄ , LTB ₄ Leukotriene D ₄ , LTD ₄ Thromboxane A ₂ (Human) 成長因子/ホルモン Corticotropin Releasing Factor, CRF Oxytocin Platelet Activating Factor, PAF Thyrotropin Releasing Hormone, TRH 脳/腸管ペプチド Angiotensin II, AT1 (Human) Angiotensin II, AT2 Bradykinin, BK2 (Human recombinant) Cholecystokinin, CCK1 (CCKA) Cholecystokinin, CCK2 (CCKB) Endothelin, ET-A (Human recombinant) Endothelin, ET-B (Human recombinant) Galanin Neurokinin, NK1 Neurokinin, NK2 (NKA)(Human recombinant) Neurokinin, NK3 (NKB) Vasoactive Intestinal Peptide, Non-selective Vasopressin 1 酵素 Acetylcholinesterase Choline Acetyltransferase Glutamic Acid Decarboxylase Monoamine Oxidase A, MAO-A Monoamine Oxidase B, MAO-B
---	--

また BIAcore® (表面プラズモン共鳴解析装置) を用いた一回膜貫通型タイプ I サイトカイン受容体に対する結合性試験において、ロミプロスチムは、TPO-R に対し結合能を示したが、エリスロポエチン受容体、顆粒球コロニー形成刺激因子受容体、成長ホルモン受容体およびプロラクチン受容体 (すべてヒト由来) に対し結合能を示さなかった。

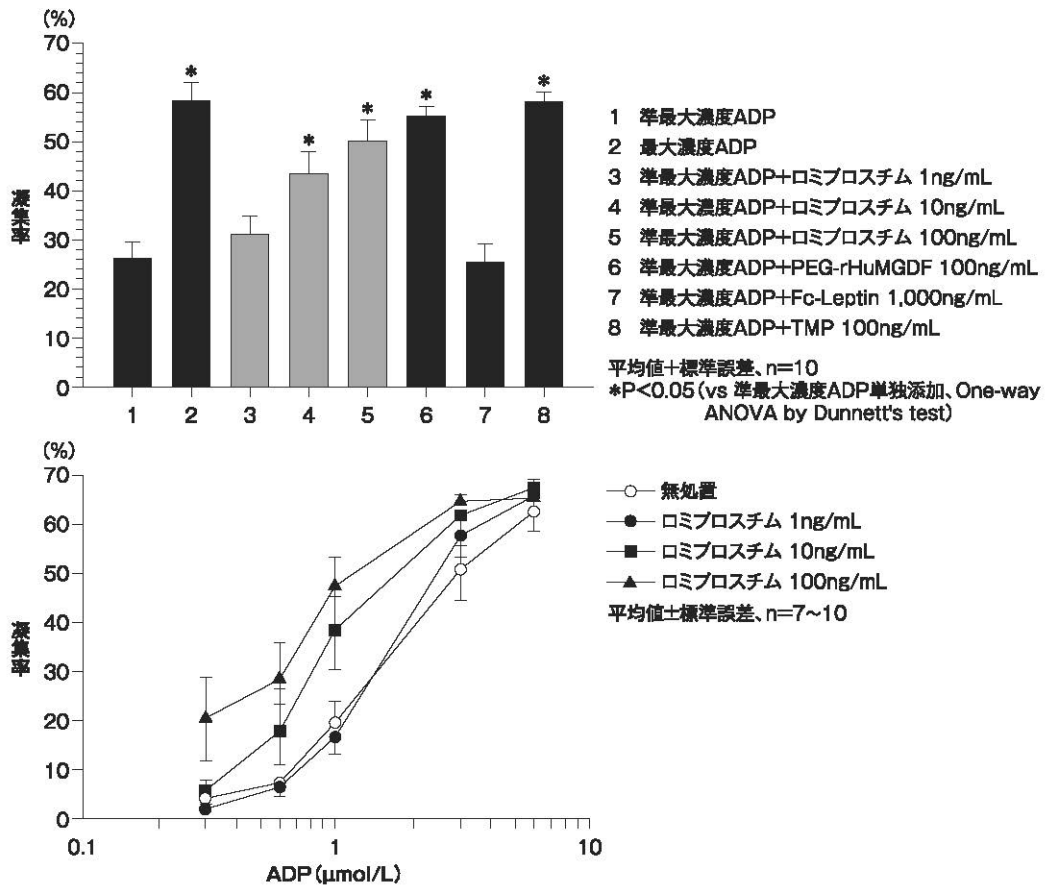
2) 血小板の機能 (血小板凝集試験) およびシグナル伝達試験 (in vitro)

血小板凝集試験の結果は以下に示す通りであった。

また、1 μ g/mL の濃度において、ヒト由来の血小板の TPO 受容体 (TPO-R) および Janus kinase 2 (JAK2) のチロシンリン酸化を惹起した。

TPO-R および JAK2 のチロシンリン酸化が TPO-R 下流のシグナル伝達において中心的な役割を担うことが報告されている⁴⁴⁾ ことから、ロミプロスチムは、TPO と同様に、ヒトを含む複数の動物種由来の TPO-R を介して、下流にシグナルを伝達することが考えられた。

ロミプロスチム存在下でのヒト血小板凝集の ADP 濃度反応性



3) TPO-R を発現する腫瘍細胞株に対する増殖作用 (*in vitro*)

ロミプロスチムの固形腫瘍に対する増殖刺激の有無を明らかにする目的で、これまでに RT-PCR 法により TPO-R の mRNA の発現が検出されている唯一の固形腫瘍細胞株である Hep3B (ヒト肝臓がん由来)⁴⁵⁾ に対する増殖活性を検討した。

Hep3B 細胞においてロミプロスチムおよび TPO による増殖活性は認められなかった。

(3) 安全性薬理試験⁴⁶⁾ :

1) 心血管系に対する影響 (カニクイザル)

外科的にテレメトリートランスミッターを埋め込んだ雄性カニクイザル (投与時 2~3 歳齢) に、媒体又は 500、1,000 及び 5,000 μ g/kg の本剤を各 3 匹に単回静脈内投与し、心電図パラメータ (RR、PR、QRS 及び QT 間隔)、血圧 (拡張期、収縮期並びに平均血圧) 及び体温を無麻酔無拘束下で投与後 10 日まで測定した。

補正 QT 間隔の値の算出には Fridericia の式 ($QT_c = QT / (RR)^{1/3}$) を用いた 500 μ g/kg 群の 1 例で投与 1 日後から 3 日後まで体温の上昇と心拍数の増加が一過性に認められたが、偶発的な所見であり、本剤投与との関連性は低いものと考えられた。その他の本剤投与群においては、生理学的範囲を逸脱する血圧、心拍数及び体温変化は観察されなかった。心電図検査では、いずれの本剤投与群においても心電図波形、心調律及び心電図パラメータは正常範囲内の値を示していた。

2) 中枢神経系に対する影響 (ラット)

雌雄の Sprague-Dawley 系のラット (投与時約 7 週齢) に、媒体又は 10、30 及び 100 μ g/kg の本剤を各 8 匹に単回皮下投与し、一般状態及び行動観察、体温、機能観察総合評価法、自発運動量に及ぼす影響について検討した。

一般状態及び行動変化、体温、機能観察総合評価法、自発運動量の各観察項目において、本剤投与の影響は観察されなかった。

3) 呼吸に対する影響 (カニクイザル)

カニクイザルの 26 週間反復皮下投与毒性試験において、媒体又は 500、1,000 及び 5,000 μ g/kg の本剤を週 1 回反復皮下投与し、投薬前及び投与 1、10、83 日後に血液ガス (酸素分圧及び炭酸ガス分圧) 及び呼吸数の変化を検討した。その結果、血液ガス及び呼吸数に本剤の影響は観察されなかった。

(4) その他の薬理試験 :

該当資料なし

2.毒性試験⁴⁷⁾

(1) 単回投与毒性試験（ラット、カニクイザル）：

ラットの単回皮下投与毒性試験（投与量：100、300 及び 1,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）において、いずれの投与群においても死亡は認められず、一般状態及び体重にも本剤投与による影響は認められなかった。また、いずれの投与群においても、血小板数(PLT)の高値が第9日で認められ、第16日に回復した。また、赤血球パラメータの変化（赤血球数(RBC)、ヘモグロビン(Hb)量及びヘマトクリット(Ht)値の低値、平均赤血球容積(MCV)及び平均赤血球血色素量(MCH)の高値）が、雌では100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上、雄では300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上のロミプロスチム投与群で第9日に認められた。脾臓では、相対重量（体重比）の高値が1,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の雄で認められ、髄外造血が300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の雄並びに1,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の雌雄で認められた。

心血管系に対する影響についての安全性薬理試験として実施されたカニクイザルの単回静脈内投与試験（投与量：500、1,000 及び 5,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）において、いずれの投与群においても死亡は認められず、一般状態及び体重にも本剤投与による影響は認められなかった。PLTの高値並びに平均血小板容積(MPV)の低値傾向が、いずれの本剤投与群においても第7及び10日で認められた。

したがって、本剤のラットの単回皮下投与による概略の致死量は1,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を上回り、カニクイザルの単回静脈内投与による概略の致死量は5,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を上回ると考えられた。

(2) 反復投与毒性試験（ラット、アカゲザル、カニクイザル）：

ラット、アカゲザル及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験を実施した。実施した反復投与毒性試験の一覧を表に示す。

すべての動物種において本剤の投与により PLT の高値が認められた。また、血小板造血作用に関連すると考えられる赤血球系パラメータの変化、脾臓の大型化及び髄外造血、並びに骨髄における巨核球増加が認められた。ラットにおいては上記の変化に加えて、大腿骨及び胸骨の過骨症又は骨髄線維化が認められたが、4週間の休薬期間後には回復性を示していた。

反復投与毒性試験の一覧

動物種	投与期間	投与経路 投与頻度	媒 体	投与容量 (mL/kg)	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
ラット	4週間	皮下、静脈内 週3回	10 mM 酢酸 ナトリウム、 5 w/v%ソルビ トール、 pH5.0	1	皮 下：0, 10, 30, 100 静脈内：100
アカゲザル	4週間	皮下、静脈内 週3回		0.321	皮 下：0, 500, 1000 5000 静脈内：0,5000
アカゲザル カニクイザル	4週間	皮下 週3回		0.321	0, 100, 300, 500, 5000*
カニクイザル	13週間及 び26週間	皮下 週1回		0.25	0, 100, 300, 500, 5000

*：カニクイザルは0及び5000 $\mu\text{g}/\text{kg}$

ラットの4週間反復投与毒性試験において本剤投与群では14匹の死亡動物が認められた。このうち10 μ g/kg群の雄1例は偶発性の死亡であったが、それ以外は本剤の投与に関連していると考えられた。死亡動物についての各種検査では死因は特定できなかったが、死亡動物の多くは最高用量群かつサテライト群で血小板数が媒体群の3~4倍に増加しており、また、検査のための採血後に死亡が認められている。したがって、本剤投与による極度の血小板増加、採血時の保定による動物に対するストレス及び採血時の静脈穿刺（血管損傷）が死亡の誘因となっている可能性が考えられた。なお、死亡が認められた用量においても、採血回数を減らした場合には死亡は発生していない。また、アカゲザル及びカニクイザルにおいては、本剤投与動物での死亡は認められなかった。

(3) 生殖発生毒性試験：

生殖発生毒性試験にはラット、マウス及びウサギを用いた。主要な生殖発生毒性試験の一覧を示す

主要な生殖発生毒性試験の一覧

試験種	動物種	投与期間／投与頻度	投与量 (μ g/kg)	無毒性量
①受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	ラット	雄：交配前4週間～剖検前（雌の剖検終了後） 雌：交配前2週間～妊娠13, 14又は15日まで 週3回	0, 10, 30, 100	F ₀ 雄：10 μ g/kg/回 F ₀ 雌：10 μ g/kg/回 雌雄の生殖機能及び初期胚発生：100 μ g/kg/回
②胚・胎児発生に関する試験のための用量設定試験	ウサギ	妊娠7, 9, 11, 13, 15, 17, 19日	0, 10, 30, 60, 100	F ₀ 雌：60 μ g/kg/回 F ₁ 胎児：100 μ g/kg/回
③胚・胎児発生に関する試験のための用量設定試験	ラット	妊娠7, 9, 11, 13, 15, 17, 19日	0, 10, 30, 60, 100	F ₀ 雌：100 μ g/kg/回 F ₁ 胎児：100 μ g/kg/回
④胚・胎児発生に関する試験	ラット	妊娠7, 9, 11, 13, 15, 17, 19日	0, 10, 30, 100	F ₀ 雌：100 μ g/kg/回 F ₁ 胎児：100 μ g/kg/回
⑤胚・胎児発生に関する試験	マウス	妊娠6, 9, 12, 15日	0, 3, 10, 30, 100	F ₀ 雌：30 μ g/kg/回 F ₁ 胎児：30 μ g/kg/回
⑥出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	ラット	妊娠6日～授乳20又は21日の間、隔日に投与	0, 10, 30, 100	F ₀ 母動物： 毒性学的；30 μ g/kg/回 母体機能；100 μ g/kg/回 F ₁ 雌：30 μ g/kg/回 F ₁ 雄：30 μ g/kg/回

- ①：親動物の生殖機能及び初期胚発生への本剤投与の影響は認められなかった。
- ②：胎児の血中及び羊水中に本剤が検出され、胎児移行することが示された。また、母動物及び胎児の血小板数の高値が認められたが、それ以外に母動物及び胎児に本剤投与の影響は認められなかった。
- ③：本剤の薬理作用である血小板増加作用は軽微であったことから、評価に不適切な動物種と判断し、本試験は実施しなかった。母動物及び胎児に本剤投与の影響は認められなかった。

- ④：母動物及び胎児に本剤投与の影響は認められなかった。
- ⑤：着床後胚損失率の増加及び母動物における体重増加抑制が認められた。
- ⑥：本剤投与群の F₀ 母動物で妊娠期間のわずかな延長が認められた。また、F₁ 新生児では、出生前後の死亡率の増加が 100µg/kg 群で認められた。

(4) その他の特殊毒性：

1) 遺伝毒性及びがん原性試験

ロミプロスチムはバイオ医薬品であるため、通常の遺伝毒性試験およびがん原性試験は実施されていない。なお、ロミプロスチムはアミノ酸のみで構成されており、有機性結合分子や非タンパク成分を含んでいない。したがって、ロミプロスチムが DNA および染色体構成成分に対して直接作用する可能性はないと考えられる。

2) 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施しなかった。

ラット及びサルの下及び静脈内投与反復投与毒性試験における投与局所の病理組織学的検査では、ロミプロスチム群で異種蛋白質を投与したことによる免疫反応病変と考えられる慢性炎症性変化が認められたが、細胞傷害による局所刺激性を示唆する所見は認められなかった。

3) 抗原性又は免疫原性試験（マウス）

本剤を単回皮下投与したマウスでは、ロミプロスチム結合抗体の産生は投与後 1～2 週で認められ、産生された抗体はトロンボポエチン様ペプチド(TMP)に結合するものが主体であった。また、ロミプロスチム結合抗体が産生されても、高用量の反復投与では PLT の増加に影響は認められなかった。一方、低用量与では血小板の増加が減弱した。

以上、本剤投与による抗体産生が薬理作用を減弱させることが明らかとなったが、血小板減少に至ったマウスは認められず、本剤を動物に投与した場合、内因性 TPO に対する中和抗体は産生されないと考えられた。

4) 組織交差反性試験（*in vitro*）

ヒトおよびカニクイザル組織およびヒト巨核球由来細胞株を用いて、評価用免疫組織化学法の条件検討のための予備試験を実施したところ、ヒト組織（骨髄、末梢血、パフューコート、脾臓、胎児肝臓、脳）およびカニクイザル骨髄いずれにおいても本剤の結合は確認できなかった。

正常並びに腫瘍性ヒト造血細胞に発現している TPO 受容体は 1 細胞当たり 50～2,500 であると報告されているが^{48～52)}、免疫組織化学的方法による抗原検出能は 1 細胞当たり 10,000 以上の結合部位が必要とされていることより、血小板や巨核球上に発現している本剤の結合部位は免疫組織化学的方法では検出不能であると考えられ、現時点で、本剤の組織交差反応性を確認することは不可能であると判断された。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品^{注)}

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：36 箇月

3. 貯法・保存条件

貯法：2～8℃に保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

(1) 薬局での取り扱いについて：

使用後の残液は、保存せずに廃棄すること。1 バイアルから 2 回以上の薬液採取は行わないこと。

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）：

該当しない

5. 承認条件等

(1) 承認条件

[効能共通]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[慢性特発性血小板減少性紫斑病]

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

[既存治療で効果不十分な再生不良性貧血]

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本

剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(2) 希少疾病用医薬品について

[慢性特発性血小板減少性紫斑病]

本剤は、希少疾病用医薬品（オーファンドラッグ）として指定されている
(平成 22 年 2 月 2 日付 厚生労働省薬食審査発 0202 第 24 号)

6.包装

ロミプレート[®]皮下注 250 μ g 調製用 : 1 バイアル

7.容器の材質

バイアル : ガラス

ゴム栓 : ブチルゴム製の栓をアルミニウム固定

キャップ : ポリプロピレン樹脂

8.同一成分・同効薬

同一成分 : なし

同効薬 : エルトロンボパグ オラミン

9.国際誕生年月日

2008 年 7 月

10.製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日 : 2011 年 1 月 21 日

承認番号 : 22300AMX00437000

11.薬価基準収載年月日

薬価基準収載年月日 : 2011 年 3 月 11 日

12.効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

項目	年月日	内容
効能又は効果	2019年6月18日	既存治療で効果不十分な再生不良性貧血
用法及び用量		[既存治療で効果不十分な再生不良性貧血] 通常、成人には、ロミプロスチム（遺伝子組換え）として初回投与量 10µg/kg を皮下投与する。投与開始後、患者の状態に応じて投与量を適宜増減し、週1回皮下投与する。 また、最高投与量は週1回 20µg/kg とする。

13.再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14.再審査期間

慢性特発性血小板減少性紫斑病	10年（希少疾病用医薬品） 2011年1月21日～2021年1月20日
既存治療で効果不十分な再生不良性貧血	5年10ヵ月 2019年6月18日～2025年4月17日

15.投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16.各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
ロミプレート [®] 皮下注 250µg 調製用	120480301	3999430D1024	622048001

17.保険給付上の注意

- 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者のうち、重症度基準*1で Stage II 以上の患者は、特定疾患治療研究事業*の対象となる。
- 再生不良性貧血患者のうち、重症度基準*2で Stage2 以上の患者は、特定疾患治療研究事業*の対象となる。

※ 特定疾患治療研究事業は、難病患者の医療費の助成制度である。各都道府県ではそれぞれの実情に応じて治療費等の公費負担を行っている。

重症度基準については、難病情報センター HP (<http://www.nanbyou.or.jp/>) を確認すること

*1：研究班の ITP の重症度分類

(特発性血小板減少性紫斑病 (指定難病 6 3))

*2：再生不良性貧血の重症度基準 (平成 16 年度修正)

(再生不良性貧血 (指定難病 6 0))

X I . 文 献

- | 1.引用文献 | 文献請求 No |
|---|-----------|
| 1) Basser RL, et al. : Lancet. 1996; 348: 1279-1281 (PMID:8909381) | [019-304] |
| 2) Nomura S, et al. : Blood. 2002; 100: 728-730 (PMID:12091377) | [019-249] |
| 3) Bussel JB, et al. : N. Engl. J. Med. 2006; 355: 1672-1681 (PMID: 17050891) | [019-277] |
| 4) Alexander WS, et al. : Blood. 1996; 87: 2162-2170 (PMID:8630375) | [029-689] |
| 5) Solar GP, et al. : Blood. 1998; 92: 4-10 (PMID:9639492) | [029-690] |
| 6) Kaushansky K, et al. : J Clin Invest. 1995; 96: 1683-1687 (PMID: 7657840) | [029-691] |
| 7) Sawai N, et al. : Blood. 2000; 68: 137-143 (PMID:10914501) | [029-692] |
| 8) Miyazaki H, et al. : Japanese Journal of Transfusion Medicine. 2002; 46: 311-316 | [019-364] |
| 9) 再生不良性貧血診療の参照ガイド (厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患 政策研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班) | [029-712] |
| 10) 藤村欣吾. : 免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP) における治療ガイドライン (案) の提案.—ヘリコバクタピロリ除菌療法の成績を踏まえて— 厚生労働 科学研究費補助金 難治性疾患克服事業. 平成 16 年度総括・分担研究報告 書血液凝固異常症に関する調査研究 (主任研究者: 池田康夫) . 2005:53-69. | [019-289] |
| 11) George JN, et al. : Blood. 1996; 88(1): 3-40 (PMID:8704187) | [019-420] |
| 12) Shirasugi Y, et al. : Int J. Hematol. 2011; 94: 71-80 (PMID:21706145) | [019-729] |
| 13) Kuter DJ, et al. : Lancet. 2008; 371: 395-403 (PMID:18242413) | [019-271] |
| 14) 社内資料: 既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした国際 共同臨床試験 (2019 年 6 月 18 日承認、CTD2.7.6.2) | |
| 15) Kumagai Y, et al. : J. Clin Pharmacol. 2007; 47: 1489-1497 (PMID: 17925591) | [019-270] |
| 16) Shirasugi Y, et al. : Int J. Hematol. 2009; 90: 157-165 (PMID:19543952) | [019-268] |
| 17) 社内資料: 臨床薬理試験 (QT/QTc 間隔に対する影響) (2019 年 6 月 18 日承認、CTD2.7.2.4.2) | |
| 18) 社内資料: 国内第Ⅲ相試験 (20060216) (2011 年 1 月 21 日承認、 CTD2.7.6.10) | |
| 19) 社内資料: 国内長期継続試験 (20060113) (2011 年 1 月 21 日承認、 CTD2.7.6.13) | |
| 20) 社内資料: 海外長期継続試験 (20030213) (2011 年 1 月 21 日承認、 CTD2.7.6.11) | |
| 21) 社内資料: 海外第Ⅱ相試験 (既存治療で効果不十分な再生不良性貧血) (2019 年 6 月 18 日承認、CTD2.7.6.1) | |
| 22) 社内資料: 試験デザイン (既存治療で効果不十分な再生不良性貧血) (2019 年 6 月 18 日承認、CTD2.7.3.1) | |

- 23) 社内資料 : Efficacy set (2011年1月21日承認、CTD2.7.3.3.2.2)
- 24) Shirasugi Y, et al. : Int J. Hematol. 2012; 95: 652-659 (PMID:22532046) [021-468]
- 25) 押味和夫編 : カラーテキスト血液病学 P20, 中外医学社, 2007より作図
- 26) Kuter DJ. : Blood. 2007; 109: 4607-4616 (PMID:17289815) [019-251]
- 27) Chanprasert S, et al. : Cellular Signaling. 2006; 18: 1212-1218 (PMID: 16380230) [019-426]
- 28) 社内資料 : 薬理試験 (効力を裏付ける試験) (2011年1月21日承認、CTD2.6.2.2)
- 29) McElroy PL, et al. : Exp Hematol. 2015; 43: 479-487 (PMID:25754671) [029-276]
- 30) 社内資料 : 日本人成人慢性免疫性 (特発性) 血小板減少性紫斑病患者を対象とした本剤の長期投与の効果 (2011年1月21日承認、CTD2.7.6.13)
- 31) 社内資料 : 血中濃度 (2011年1月21日承認、CTD2.5.3.1)
- 32) 社内資料 : 既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者における血清中濃度及び薬物動態パラメータ
- 33) 社内資料 : 臨床薬理試験 (母集団薬物動態解析) (2019年6月18日承認、CTD2.7.2.3.2.2)
- 34) 社内資料 : 分布 (2011年1月21日承認、CTD2.6.4.4)
- 35) 社内資料 : 代謝 (2011年1月21日承認、CTD2.4.3.3)
- 36) 社内資料 : 排泄 (2011年1月21日承認、CTD2.4.3.4)
- 37) Yanagida M, et al. : Br J Haematol. 1997; 99: 739-45 (PMID:9432016) [019-243]
- 38) Ulich TR, et al. : Blood. 1996; 87: 5006-15 (PMID:8652813) [019-421]
- 39) Kuter DJ, et al. : Br J Haematol. 2007; 139: 351-62 (PMID:17910625) [019-422]
- 40) Mufti G, et al. : Blood (ASH annual meeting abstracts). 2006; 108: Abstract 3982 [019-423]
- 41) Aledort LM, et al. : Am J Hematol. 2004; 76: 205-13 (PMID:15224353) [019-424]
- 42) 米国添付文書
- 43) Vardiman JW, et al. : Blood. 2002; 100: 2292-302 (PMID:12239137) [019-425]
- 44) Kaushansky K, et al. : Oncogene. 2002; 21: 3359-3367 (PMID:12032774) [019-367]
- 45) Columbyova L, et al. : Cancer Res. 1995; 55: 3509-3512 (PMID:7627956) [019-361]
- 46) 社内資料 : 安全性薬理 (2011年1月21日承認、CTD2.6.2.4)
- 47) 社内資料 : 毒性試験 (2011年1月21日承認、CTD2.4.4.4/CTD2.6.6)
- 48) Graf G, et al. : Leuk Res. 1996; 20: 831-838 (PMID:8960108) [019-275]
- 49) Horikawa Y, et al. : Blood. 1997; 90: 4031-4038 (PMID:9354672) [019-245]
- 50) Fielder PJ, et al. : Blood. 1997; 89: 2782-2788 (PMID:9108396) [019-244]
- 51) Li J, et al. : Br J Haematol. 2000; 111: 943-953 (PMID:11122159) [019-257]
- 52) Izumi M, et al. : Eur J Haematol. 2001; 66: 245-252 (PMID:11380604) [019-263]

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、アメリカ、ヨーロッパを始め、世界 69 カ国で承認されている（2019 年 7 月現在）。以下に、米国での効能又は効果、用法及び用量を示す。

米国での効能又は効果、用法及び用量

	米国添付文書（Nplate®：2019 年 10 月）
効能又は効果	<p>1 INDICATIONS AND USAGE</p> <p>Nplate is indicated for the treatment of thrombocytopenia in:</p> <ul style="list-style-type: none">• Adult patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) who have had an insufficient response to corticosteroids, immunoglobulins, or splenectomy.• Pediatric patients 1 year of age and older with ITP for at least 6 months who have had an insufficient response to corticosteroids, immunoglobulins, or splenectomy. <p><u>Limitations of Use:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Nplate is not indicated for the treatment of thrombocytopenia due to myelodysplastic syndrome (MDS) or any cause of thrombocytopenia other than chronic ITP [see <i>Warnings and Precautions (5.1)</i>].• Nplate should be used only in patients with ITP whose degree of thrombocytopenia and clinical condition increases the risk for bleeding.• Nplate should not be used in an attempt to normalize platelet counts [see <i>Warnings and Precautions (5.2)</i>].
用法及び用量	<p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>2.1 Recommended Dosage Regimen</p> <p><u>For All Patients</u></p> <p>Use the lowest dose of Nplate to achieve and maintain a platelet count $\geq 50 \times 10^9/L$ as necessary to reduce the risk for bleeding. Administer Nplate as a weekly subcutaneous injection with dose adjustments based upon the platelet count response.</p> <p>The prescribed Nplate dose may consist of a very small volume (e.g., 0.15 mL). Administer Nplate only with a syringe that contains 0.01 mL graduations.</p> <p>See Section 2.3 for monitoring recommendations during Nplate therapy.</p> <p>Discontinue Nplate if the platelet count does not increase to a level sufficient to avoid clinically important bleeding after 4 weeks of Nplate therapy at the maximum weekly dose of 10 mcg/kg [see <i>Warnings and Precautions (5.3)</i>].</p>

	米国添付文書 (Nplate® : 2019 年 10 月)
用法及び用量	<p data-bbox="501 297 912 322"><u>For Adult Patients with Chronic ITP</u></p> <p data-bbox="501 353 1362 439">The initial dose of Nplate is 1 mcg/kg. Actual body weight at initiation of treatment should always be used when calculating the initial dose. In adults, future dose adjustments are based on changes in platelet counts only.</p> <p data-bbox="501 470 1369 611">Adjust the weekly dose of Nplate by increments of 1 mcg/kg until the patient achieves a platelet count $\geq 50 \times 10^9/L$ as necessary to reduce the risk for bleeding; do not exceed a maximum weekly dose of 10 mcg/kg. In clinical studies, most adult patients who responded to Nplate achieved and maintained platelet counts $\geq 50 \times 10^9/L$ with a median dose of 2 mcg/kg.</p> <p data-bbox="501 642 999 667">Adjust the dose as follows for adult patients:</p> <ul data-bbox="501 672 1369 840" style="list-style-type: none"> • If the platelet count is $< 50 \times 10^9/L$, increase the dose by 1 mcg/kg. • If platelet count is $> 200 \times 10^9/L$ and $\leq 400 \times 10^9/L$ for 2 consecutive weeks, reduce the dose by 1 mcg/kg. • If platelet count is $> 400 \times 10^9/L$, do not dose. Continue to assess the platelet count weekly. After the platelet count has fallen to $< 200 \times 10^9/L$, resume Nplate at a dose reduced by 1 mcg/kg. <p data-bbox="501 871 855 896"><u>For Pediatric Patients with ITP</u></p> <p data-bbox="501 927 1369 1068">The initial dose of Nplate is 1 mcg/kg. Actual body weight at initiation of treatment should always be used when calculating initial dose. In pediatric patients, future dose adjustments are based on changes in platelet counts and changes in body weight. Reassessment of body weight is recommended every 12 weeks.</p> <p data-bbox="501 1099 1359 1240">Adjust the weekly dose of Nplate by increments of 1 mcg/kg until the patient achieves a platelet count $\geq 50 \times 10^9/L$ as necessary to reduce the risk for bleeding; do not exceed a maximum weekly dose of 10 mcg/kg. In a pediatric placebo-controlled clinical study, the median of the most frequent dose of Nplate received by patients during weeks 17 through 24 was 5.5 mcg/kg.</p> <p data-bbox="501 1272 1038 1296">Adjust the dose as follows for pediatric patients:</p> <ul data-bbox="501 1301 1369 1469" style="list-style-type: none"> • If the platelet count is $< 50 \times 10^9/L$, increase the dose by 1 mcg/kg. • If platelet count is $> 200 \times 10^9/L$ and $\leq 400 \times 10^9/L$ for 2 consecutive weeks, reduce the dose by 1 mcg/kg. • If platelet count is $> 400 \times 10^9/L$, do not dose. Continue to assess the platelet count weekly. After the platelet count has fallen to $< 200 \times 10^9/L$, resume Nplate at a dose reduced by 1 mcg/kg. <p data-bbox="501 1518 874 1543">2.2 Preparation and Administration</p> <p data-bbox="501 1574 1359 1659">To mitigate against medication errors (both overdose and underdose), ensure that these preparation and administration instructions are followed. Use aseptic technique. Only administer subcutaneously [see <i>Overdosage (10)</i>].</p> <p data-bbox="501 1691 1342 1776">Nplate is supplied in single-dose vials as a sterile, preservative-free, white lyophilized powder that must be reconstituted as outlined in Table 1 and administered using a syringe with 0.01 mL graduations.</p>

米国添付文書 (Nplate® : 2019年10月)

用法及び用量

Calculation of Patient Dose

Multiply the patient's weight (kg) by the prescribed dose to obtain the Calculated Patient Dose.

$\text{Calculated Patient Dose (mcg)} = \text{Weight (kg)} \times \text{Prescribed dose (mcg/kg)}$
--

Reconstitution and Dilution of Nplate Single-Dose Vials

Reconstitute Nplate with Sterile Water for Injection, USP. If the Calculated Patient Dose is less than 23 mcg, dilution with 0.9% Sodium Chloride Injection, USP is required. Follow instructions in Table 1.

Table 1. Reconstitution and Dilution of Nplate Single-Dose Vials

Calculated Patient Dose	Labeled Vial Content of Nplate	Actual Vial Content of Nplate*	Reconstitute with Sterile Water**	Dilute with Normal Saline***	Final Concentration
Calculated Dose greater than or equal to 23 mcg	125 mcg	230 mcg	0.44 mL	Not Required	500 mcg/mL
	250 mcg	375 mcg	0.72 mL	Not Required	
	500 mcg	625 mcg	1.2 mL	Not Required	
Calculated Dose less than 23 mcg	125 mcg	230 mcg	0.44 mL	1.38 mL	125 mcg/mL
	250 mcg	375 mcg	0.72 mL	2.25 mL	
	500 mcg	625 mcg	1.2 mL	3.75 mL	

* Actual vial content includes overfill to ensure delivery of calculated dose.

** Add Sterile Water for Injection, USP directly to the vial.

*** Add 0.9% Sodium Chloride Injection, USP directly to the vial.

Gently swirl and invert the vial to reconstitute. Avoid excess or vigorous agitation: **DO NOT SHAKE**. Generally, dissolution of Nplate takes less than 2 minutes. The reconstituted Nplate solution should be clear and colorless. Visually inspect the reconstituted solution for particulate matter and/or discoloration. Do not administer Nplate if particulate matter and/or discoloration is observed.

Initial reconstitution of Nplate with designated volumes of Sterile Water for Injection, USP results in a concentration of 500 mcg/mL in all vial sizes. Do not reconstitute or dilute with Bacteriostatic Water for Injection, USP or dilute with Bacteriostatic Sodium Chloride Injection, USP.

If a patient's dose is less than 23 mcg, then additional dilution with 0.9% Sodium Chloride Injection, USP is required. Dilution per reconstitution instructions results in reducing the concentration of Nplate from 500 mcg/mL to 125 mcg/mL in all vial sizes (*see Table 1*). This reduced concentration allows for low-doses to be accurately calculated, and consistently measured with a 0.01 mL graduated syringe.

用法及び用量

Administration of Prepared Nplate Solution

Calculate Volume to Administer by dividing the Calculated Patient Dose (mcg) by the final concentration. See Table 2 for final concentrations.

Table 2. Administration of Prepared Nplate Solution

Calculated Patient Dose	Final Concentration	Volume to Administer (mL)
Calculated Dose greater than or equal to 23 mcg	500 mcg/mL	= Calculated Patient Dose / 500 mcg/mL
Calculated Dose less than 23 mcg	125 mcg/mL	= Calculated Patient Dose / 125 mcg/mL

Administer Nplate only using a syringe with 0.01 mL graduations for accurate dosage. Round volume to the nearest hundredth mL. Verify that the syringe contains the correct dosage.

Discard any unused portion. Do not pool unused portions from the vials. Do not administer more than one dose from a vial.

Storage of Reconstituted Solution

Reconstituted product with Sterile Water for Injection, USP that has not been further diluted can remain in the original vial at room temperature 25°C (77°F) or be refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) for up to 24 hours following reconstitution. Reconstituted product with Sterile Water for Injection, USP may be held in a syringe at room temperature 25°C (77°F) for a maximum of 4 hours following reconstitution. Protect product from light. Do not shake.

Storage of Diluted solution (after initial reconstitution)

Reconstituted and further diluted product with 0.9% Sodium Chloride Injection, USP can be held in a syringe at room temperature 25°C (77°F) or in the original vial refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) for no longer than 4 hours prior to administration. Protect product from light. Do not shake.

2.3 Monitoring to Assess Effectiveness and Safety

Obtain CBCs, including platelet counts, weekly during the dose adjustment phase of Nplate therapy and then monthly following establishment of a stable Nplate dose. Obtain CBCs, including platelet counts, weekly for at least 2 weeks following discontinuation of Nplate [see *Dosage and Administration (2.1)*].

2.海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類等）

本邦における添付文書「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

参考として、オーストラリア分類、及び米国添付文書における記載を列記した。

	本邦における承認状況
9.特定の背景を有する患者に関する注意	<p>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。動物実験（ラット）で胎児における血小板数増加及び新生児死亡率の増加並びに動物実験（マウス）で胎児における着床後胚損失率の増加及び母動物における体重増加抑制が報告されている。</p> <p>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。</p>

<参考：オーストラリア分類>

	分類
オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B3 (2020年6月 database)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

B3: Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

<参考：米国添付文書における記載>

出典	記載内容
米国添付文書 (2019年10月)	<p>8.1 Pregnancy Risk Summary</p> <p>Based on findings from animal reproduction studies, Nplate may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Available data with Nplate use in pregnant women are insufficient to draw conclusions about any drug-associated risk for major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. In animal reproduction and developmental toxicity studies, romiplostim crossed the placenta, and adverse fetal effects included thrombocytosis, postimplantation loss, and an increase in pup mortality (<i>see Data</i>).</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risks of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.</p>

出典	記載内容
<p>米国添付文書 (2019年10月)</p>	<p><u>Data</u> <i>Animal Data</i></p> <p>In rat and rabbit embryo–fetal development toxicity studies, no evidence of fetal harm was observed at romiplostim doses up to 11 times (rats) and 82 times (rabbits) the maximum human dose (MHD) based on systemic exposure (AUC). In mice at doses 5 times the MHD, reductions in maternal body weight and increased postimplantation loss occurred.</p> <p>In a prenatal and postnatal development study in rats, at doses 11 times the MHD, there was an increase in perinatal pup mortality. Romiplostim crossed the placental barrier in rats and increased fetal platelet counts at clinically equivalent and higher doses.</p> <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u></p> <p>There is no information regarding the presence of romiplostim in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Maternal IgG is known to be present in human milk. The effects of local gastrointestinal exposure and limited systemic exposure in the breastfed child to romiplostim are unknown. Due to the potential for serious adverse reactions in a breastfed child from Nplate, advise women not to breastfeed during treatment with Nplate.</p>

(2) 小児に関する海外情報

本邦における添付文書「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであるが、参考として米国の添付文書も記載する。

	本邦における承認状況
<p>9.特定の背景を有する患者に関する注意</p>	<p>9.7 小児等 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児（18歳未満）を対象とした有効性及び安全性を指標とした国内臨床試験は実施していない。</p>

<参考：米国添付文書における記載>

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (2019年10月)</p>	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>Safety and effectiveness have been established in pediatric patients age 1 year and older with ITP for at least 6 months evaluated in two randomized, placebo-controlled studies [<i>see Adverse Reactions (6.1), Clinical Studies (14.2)</i>]. The pharmacokinetics of romiplostim have been evaluated in pediatric patients 1 year and older with ITP [<i>see Clinical Pharmacology (12.3)</i>]. See <i>Dosage and Administration (2.1)</i> for dosing recommendations for pediatric patients 1 year and older. The safety and efficacy of Nplate in pediatric patients younger than 1 year with ITP have not been established. Serum concentrations of romiplostim in pediatric patients with ITP were within the range observed in adult patients with ITP receiving the same dose range of romiplostim.</p>

XIII. 備考

その他の関連資料

略号一覧

略号	略していない用語
ADP	Adenosine diphosphate (アデノシンニリン酸)
c-Mpl	トロンボポエチン受容体 (TPO-R)
EC ₅₀	50%有効濃度
eTPO	Endogenous thrombopoietin (内因性トロンボポエチン)
hu-Mpl	可溶性遺伝子組換えヒト c-Mpl
¹²⁵ I	放射性ヨウ素
IgG	Immunoglobulin G (ヒト免疫グロブリン)
IL-3	Interleukin-3
IL-6	Interleukin-6
ITP	Idiopathic thrombocytopenic purpura (特発性血小板減少性紫斑病)
JAK2	Janus kinase 2
ka	結合速度定数
K _d	解離定数
kd	解離速度係数
MAPK	Mitogen-actiated protein kinase
MDS	Myelodysplastic syndrome (骨髄異形成症候群)
MK-CFC	Megakaryocyte-colony forming cell (巨核球前駆細胞)
MGDF	Megakaryocyte growth and development factor (巨核球増殖成長因子)
mu-Mpl	可溶性遺伝子組換えマウス c-Mpl
PEG-rHuMGDF	Pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor (PEG化遺伝子組換えヒト巨核球増殖成長因子)
PI3K	Phosphoinositide 3-kinase (ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ)
SCF	Stem cell factor
STAT	Signal transducer and activator of transcription (シグナル伝達性転写因子)
TMP	Thrombopoietin mimetic peptide (トロンボポエチンミメティックペプチド)
TPO	Thrombopoietin (トロンボポエチン)

用語の定義

用語	定義
Fc	Crystallizable fragment (結晶化フラグメント領域)
Fc-Rn	胎児性 Fc 受容体
PLT _{max}	測定期間中の血小板数の最大値

Memo

A series of horizontal dotted lines for writing a memo.

協和キリン株式会社

RPT0001JHB21D