

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2018（2019年更新版）に準拠して作成

造血刺激因子製剤／トロンボポエチン受容体作動薬
ロミプロスチム（遺伝子組換え）製剤
ロミプレート®皮下注250μg調製用
Romiplate® for s.c.injection

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・販売開始年月日	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 販売開始年月日：2011年4月13日
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2023年9月改訂の電子添文（第4版、効能変更、用法・用量変更）の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ (<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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利用者自らが内容を充実させ、I F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、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」, 「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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

I Fを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いただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じで行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

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	12
2. 製品の治療学的特性	2	2. 効能又は効果に関連する注意	12
3. 製品の製剤学的特性	2	3. 用法及び用量	13
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	4. 用法及び用量に関連する注意	13
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	5. 臨床成績	18
6. RMPの概要	3		
II. 名称に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	5	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	57
2. 一般名	5	2. 薬理作用	57
3. 構造式又は示性式	5		
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）又は本質	5	1. 血中濃度の推移	63
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	6	2. 薬物速度論的パラメータ	65
		3. 母集団（ポピュレーション）解析	66
III. 有効成分に関する項目		4. 吸収	66
1. 物理化学的性質	7	5. 分布	66
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	6. 代謝	68
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7	7. 排泄	69
		8. トランスポーターに関する情報	69
IV. 製剤に関する項目		9. 透析等による除去率	69
1. 剤形	8	10. 特定の背景を有する患者	69
2. 製剤の組成	8	11. その他	69
3. 添付溶解液の組成及び容量	9		
4. 力価	9	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
5. 混入する可能性のある夾雑物	9	1. 警告内容とその理由	70
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	2. 禁忌内容とその理由	70
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	70
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	70
9. 溶出性	10	5. 重要な基本的注意とその理由	70
10. 容器・包装	10	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	73
11. 別途提供される資材類	10	7. 相互作用	75
12. その他	11	8. 副作用	75
		9. 臨床検査結果に及ぼす影響	97
		10. 過量投与	97

11. 適用上の注意	97
12. その他の注意	98

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	100
2. 毒性試験	102

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	106
2. 有効期間	106
3. 包装状態での貯法	106
4. 取扱い上の注意	106
5. 患者向け資材	106
6. 同一成分・同効薬	106
7. 国際誕生年月日	106
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	107
9. 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	107
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	107
11. 再審査期間	107
12. 投薬期間制限に関する情報	107
13. 各種コード	108
14. 保険給付上の注意	108

X I. 文献

1. 引用文献	109
2. その他の参考文献	111

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	112
2. 海外における臨床支援情報	115

X III. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	119
2. その他の関連資料	119

略語表

略語	略語内容
AA	Aplastic anemia (再生不良性貧血)
AML	Acute myeloid leukemia (急性骨髄性白血病)
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

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 日に豪州で初めて承認された。

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。

さらに、免疫抑制療法未治療の日本人、韓国人及び台湾人の「成人再生不良性貧血」患者を対象に、抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン (ATG) とシクロスポリン A (CsA) の併用療法 (以下、ATG+CsA 療法) にロミプレート[®]を併用投与した第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (003 試験)

を実施した。また、患者さんによっては CsA 単剤で治療されることもあることから、日本人及び韓国人の「成人再生不良性貧血」患者を対象に、CsA 単剤療法（以下、CsA 療法）にロミプレート[®]を併用投与した第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験（004 試験）を実施した。今般、003 試験及び 004 試験の評価結果により、ロミプレート[®]を ATG+CsA 療法又は CsA 療法と併用した際の、免疫抑制療法未治療の再生不良性貧血患者に対する有効性と安全性が検討されたことから、本剤の効能又は効果を「既存治療で効果不十分な再生不良性貧血」から「再生不良性貧血」に変更し、投与対象に免疫抑制療法未治療の再生不良性貧血患者を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2023 年 9 月に承認された。

2. 製品の治療学的特性

1. 本剤は 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。

（「Ⅵ.2.(1) 作用部位・作用機序」の項参照）

2. 慢性特発性血小板減少性紫斑病（慢性 ITP）

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。

（「Ⅴ.5.(4).1 ■国内第Ⅲ相臨床試験」

3. 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。

（「Ⅴ.5.(3).2 ■第Ⅱ／Ⅲ相国際共同臨床試験（531-002 試験）」

②免疫抑制療法未治療の AA 患者を対象にロミプレート[®]と ATG + CsA 療法を併用した国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験の結果、Week27 時点で効果判定基準（国際基準を一部改変）に基づく奏効を示した被験者は 13/17 例（76.5%）であった。

（「Ⅴ.5.(3).2 ■第Ⅱ／Ⅲ相国際共同臨床試験（531-003 試験）」

③免疫抑制療法未治療の AA 患者を対象にロミプレート[®]と CsA 療法を併用した国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（004 試験）の結果、Week27 時点で効果判定基準（国際基準を一部改変）に基づく奏効を示した被験者は 10/24 例（41.7%）であった。

（「Ⅴ.5.(3).2 ■第Ⅱ／Ⅲ相国際共同臨床試験（531-004 試験）」

4. 副作用

下記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**（1.6%）、**出血**（頻度不明）
- ・ **その他の副作用**（10%以上）：頭痛

（「Ⅷ.8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

本剤は 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 のアミノ酸配列と相同性を有さない。

（「Ⅰ.1. 開発の経緯」「Ⅱ.5. 化学名（命名法）又は本質」「Ⅵ.2.(1) 作用部位・作用機序」の項参照）

4.適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材，最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル・参照先
RMP	有	(「I.6.RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5.承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件：

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[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)

(2) 流通・使用上の制限事項：

該当しない

6.RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
出血	骨髄線維化	該当なし
血栓塞栓症	造血器腫瘍	
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
特定使用成績調査（既存治療で効果不十分な再生不良性貧血）
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
該当なし

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

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 (s t e m) :

-stim : colony stimulating factors

3.構造式又は示性式

ロミプロスチム (遺伝子組換え) 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) 又は本質

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。

6.慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分番号： AMG531

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 箇月	規格内
加速試験	5℃			12 箇月	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 箇月	規格内
加速試験	29℃			3 箇月	規格内

3.有効成分の確認試験法、定量法

有効成分の確認試験法：酵素免疫測定法

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：

用時溶解して用いる注射剤（凍結乾燥製剤）である。

(2) 製剤の外観及び性状：

白色の塊（溶解前）

無色澄明の液（溶解後）

(3) 識別コード：

該当しない

(4) 製剤の物性：

pH：5.0

浸透圧：約 1（500 μ g/mL）

(5) その他：

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤：

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。

添加物

添加剤（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

(2) 電解質等の濃度：

該当しない

(3) 熱量：

該当しない

3.添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4.力価

該当しない

5.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

6.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℃	36 箇月	ガラスバイアル	規格内
加速試験	29℃	0.25、0.5、1、3、6、9、12 箇月	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℃	0.25、0.5、1、3、6、9、12 箇月	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℃		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℃	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℃	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

7.調製法及び溶解後の安定性

注射剤の調製法

14. 適用上の注意 (抜粋)

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、正確に測り取るために 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。

※「Ⅷ.11. 適用上の注意」の項参照

溶解後の安定性

光安定性に関しては、「Ⅳ.6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

8.他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9.溶出性

該当しない

10.容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報：

該当しない

(2) 包装：

ロミプレート[®]皮下注 250 μ g 調製用：1 バイアル

(3) 予備容量：

該当しない

(4) 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

11.別途提供される資材類

該当しない

12.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
- 再生不良性貧血

2. 効能又は効果に関連する注意

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。

〈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⁾。[17.1.4-17.1.6 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。

〈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.5.(3)2.]の項参照]

3.用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説：

〈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 μ g/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 μ g/kg とする。

〈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 μ g/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 μ g/kg とする。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠：

臨床試験等において、有効性及び安全性が確認されたため、用法及び用量を設定した。（「V.5.(3) 用量反応探索試験」の項参照）

4.用法及び用量に関連する注意

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こと。

血小板数	調節方法
50,000/ μ L 未満	1 μ g/kg 増量する。
50,000/ μ L～200,000/ μ L	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/ μ L～400,000/ μ L	1 μ g/kg 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 1 μ g/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/ μ L 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 μ g/kg を 4 週間連続投与しても、臨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。

〈再生不良性貧血〉

7.5 シクロスポリン又は抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の場合は、原則として両剤と併用すること。シクロスポリンのみとの併用は、抗胸腺細胞免疫グロブリンが適用できない場合に考慮すること。また、併用薬の電子添文を確認すること。[17.1.5、17.1.6 参照]

7.6 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。

7.7 本剤の投与量を調節する場合には、通常、1 回 5 μ g/kg ずつ調節すること。

7.8 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/ μ L 以上増加、又は血小板数が 10,000/ μ L 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。

7.9 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こと。

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。

7.10 以下の表を目安とし、3 血球系統が改善し、輸血をせずに 4～8 週間以上持続した場合には、減量すること。1 回投与量の減量に代わり、同一用量で投与間隔を 2 週に 1 回に延長してもよい。

3 血球系統の改善の目安

血小板数	100,000/ μ L 超 (既存治療で効果不十分な場合は 50,000/ μ L 超)
ヘモグロビン濃度	10g/dL 超
好中球数	1,000/ μ L 超

減量後も 4 週間 3 血球系統の改善を維持した場合には、4 週ごとに更に投与量の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）。2 週に 1 回投与中に増量する場合には、1 回の投与量は変えず、投与間隔を週 1 回投与に戻すこと。

7.11 以下の時点まで本剤を投与しても、3 血球系統の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。

- ・シクロスポリン又は抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の場合：本剤投与開始後 26 週時点
- ・既存治療で効果不十分な場合：最高投与量として週 1 回 20 μ g/kg を 8 週間連続投与した時点

〈解説〉

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、測定を目安を 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 μ g/kg を 4 週連続投与しても血小板数が 20,000/ μ L 以下である被験者 (20,000/ μ 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。

7.5 免疫抑制療法未治療の再生不良性貧血患者を対象とした国際共同臨床試験の結果から、免疫抑制療法未治療の再生不良性貧血患者に対して、ATG+CsA 療法又は CsA

療法と併用して本剤を投与することにより、臨床的に意義のある造血回復が得られることが示されており、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海外及び国際共同臨床試験ならびに免疫抑制療法未治療の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、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。

7.7 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国際共同臨床試験において、開始用量を10 μ g/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 μ g/kgで適宜調整した。また、海外臨床試験において、1、3、6、10 μ g/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 μ g/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 μ g/kgずつ調整することを設定した。

更に、免疫抑制療法未治療の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ける本剤の投与方法を踏まえ、免疫抑制療法未治療の再生不良性貧血患者に対しても注意喚起が必要と考え、既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者と同様に設定した。

7.8 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ならびに免疫抑制療法未治療の再生不良性貧血患者を対象とした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。

7.9 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ならびに免疫抑制療法未治療の再生不良性貧血患者を対象とした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ならびに免疫抑制療法未治療の再生不良性貧血患者を対象とした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。

更に、免疫抑制療法未治療の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持続的な血球回復が認められた患者では、週1回投与から隔週投与へと投与間隔を延長しても、血球回復が維持される可能性が示されたことから設定した。

7.11 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、**20µg/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、**20µg/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、**20µg/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 **20µg/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。

一方、免疫抑制療法未治療の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は、効果の有無にかかわらず、本剤を少なくとも 26 週間継続して投与した。その結果、効果判定基準（国際基準を一部改変）※に基づく CR 又は PR を達成した被験者の割合は、531-003 試験の Week14 では 41.2%、Week27 では 76.5%であり、また 531-004 試験の Week14 では 29.2%、Week27 では 41.7%であった。いずれの試験でも CR 又は PR を達成した被験者の割合は Week27 の方が高く、Week14 から Week27 にかけて増加したことから、本剤の投与継続の要否を検討する時期は投与開始後 26 週を目安とすることが適切であると考え、設定した。

※V.5.(3).2 ■第Ⅱ/Ⅲ相国際共同臨床試験（531-003 試験／004 試験）注 1)を参照

5.臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

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 ^{*1}	31		●	●	●
II/III		531-003 ^{*2}	17		●	●	●
II/III		531-004 ^{*3}	24		●	●	●

網掛け：日本で実施した試験 ※1 531-002 試験：国際共同臨床試験（日本 24 例、韓国 7 例）

※2 531-003 試験：国際共同臨床試験（日本 9 例、韓国 7 例、台湾 1 例）

※3 531-004 試験：国際共同臨床試験（日本 9 例、韓国 15 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) 臨床薬理試験：

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¹²⁾

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。

2) 反復投与試験¹³⁾

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。

「V.5. (3) 用量反応探索試験」

「VII.1. (2) 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.3. 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>¹⁴⁾

「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-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。

(3) 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】^{15, 13, 16)}

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)

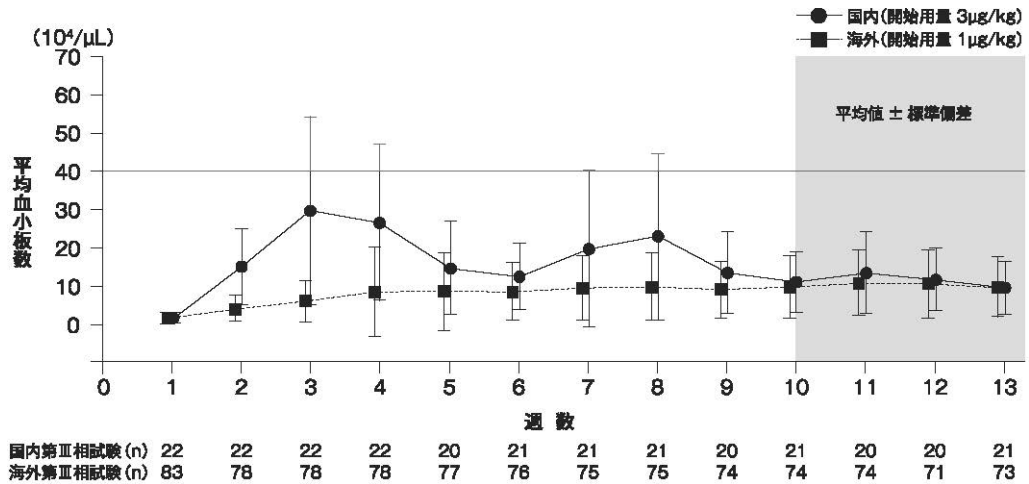
国内第Ⅲ相試験では、3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を開始用量にした結果、本剤群ではプラセボ群に対して高い血小板数増加効果が認められたものの、22 例中 6 例 (27.3%) で投与後早期 (投与第 3 週目まで) に休薬基準 (血小板数 400,000/ μL 以上) を超える過剰な血小板数の増加が認められた。

3) 国内外の初回投与量 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ と初回投与量 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、海外：1 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 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。

初回投与量の血小板の推移



4) 初回投与量の設定

初回投与量を 3μg/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 1μg/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。

本剤の用法は承認された適応症により異なるため、「V.3. 用法及び用量」の項を参照する事。

【最高用量の設定根拠】^{16~18)}

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 10μg/kg に設定した。国内第Ⅲ相試験では 10μg/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 10μg/kg が投与された。10μg/kg が投与された 8 例中 5 例で、10μg/kg 投与後に血小板数が 50,000/μL 以上となった。

一方、10μg/kg 投与後に血小板数が 50,000/μL 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/μL 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 10μg/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、10μg/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 10μg/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。

本剤の用法は承認された適応症により異なるため、「V.3. 用法及び用量」の項を参照する事。

2. 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）^{19, 20)}

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 $10\mu\text{g}/\text{kg}$ 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、10µg/kg群（n=10）では7例（70.0%）、6µg/kg群（n=9）では3例（33.3%）であった。1µg/kg群（n=7）及び3µg/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。10µg/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、1µg/kg群（n=7）及び3µg/kg群（n=7）で各3例（42.9%）、6µg/kg群（n=9）では6例（66.7%）、10µg/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、1～6µg/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、3µg/kg群（n=7）で2例（28.6%）、10µg/kg群（n=10）で2例（20.0%）、1µg/kg群（n=7）及び6µg/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、3µg/kg群（n=4）で2例（50.0%）、10µg/kg群（n=6）で2例（33.3%）、1µg/kg群（n=5）及び6µg/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、10µg/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

本剤の用法は承認された適応症により異なるため、「V.3. 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) ^{21, 20)}

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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で投与開始。用量調節は不可
Week5~52
最高用量を 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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
<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)
<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)
※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
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
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 $\leq 50,000/\mu\text{L}$: 同用量で投与再開
< 10~20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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
< 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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
※ 三血球数の基準範囲
・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

6) 評価項目

■主要評価項目

- ・ Week27 時点に血液学的反応^{注)} (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

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。

■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

7) 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。

本剤の用法は承認された適応症により異なるため、「V.3. 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（531-003 試験）²²⁾

1) 試験デザイン

国際共同、非盲検、個体内用量調整

実施国：日本、韓国、台湾

2) 対象

免疫抑制療法未治療の AA 患者

最大の解析対象集団、及び安全性解析対象集団:17 例（日本人 9 例、韓国人 7 例、台湾人 1 例）

3) 主な選択基準

・血液検査及び骨髄検査などにより、AA と診断された患者

・ATG 及び CsA による新規治療が必要と判断された患者（NSAA^{*1} の患者は輸血に依存していることを必須）

治験実施計画書に基づき、SAA^{*2} 又は VSAA^{*3} と判断された被験者を 70%以上組み入れることとした。登録時に NSAA と判断された被験者の登録は 4 名以下とした。

*1：非重症の AA *2：重症の AA *3：最重症の AA

4) 主な除外基準

- ・ 過去に ATG、CsA、又は Alemtuzumab による治療経験を有する患者
- ・ 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：最初の 4 週間は本剤 10 μ g/kg の固定用量とし、週 1 回皮下投与した。その後 0~20 μ g/kg の範囲で用量調整した。投与期間は 26 週間とし、延長投与を希望する被験者については、Week30 の追跡期終了時検査後に本剤を再投与した。延長投与期は Week53 までとした。Week14 以降に 4 週間連続して効果判定基準（国際基準を一部改変）^{注1)}に基づく CR となった場合は、投与量を維持したまま 2 週に 1 回の投与に変更することとした。また、併用薬として、すべての被験者で、ATG を本剤の投与開始日から 5 日間、かつ CsA を Day1 から少なくとも Week26 まで投与した。ATG は、1 日 1 回 2.5 mg/kg を生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液 500mL で希釈し、6 時間以上かけて緩徐に点滴静注した。CsA は、1 日量 5 又は 6mg/kg を開始用量とし、1 日 2 回経口投与した。CsA については、Week26 以降は治験責任医師等が不要と判断するまで投与可能とした。

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 以降
最高用量を 20 μ g/kg として、4 週ごとに用量調節 用量調節 5 段階 (μ g/kg) : 0、5、10、15、20 血小板数 200,000/ μ L 未満 : 4 週ごとに 1 段階ずつ増量 (有害事象が発現した場合は治験担当医師の判断で増量せず維持) 400,000/ μ L 超 : 直ちに休薬
<減量又は休薬>
・血小板数 200,000/ μ L 超 : 1 段階減量 (投与量が 5 μ g/kg の場合は休薬) 400,000/ μ L 超 : 直ちに休薬
・安全性 (有害事象) 有害事象が発現した場合は治験担当医師の判断で随時休薬又は 1 段階減量が可能
<休薬後の再開>
・血小板数に基づく休薬の場合 200,000/ μ L 未満 : 休薬時より 1 段階下げて再開 (休薬時の投与量が 5 μ g/kg の場合は同量で再開) 50,000/ μ L 以下に低下した場合は休薬時と同量で再開
・安全性に基づく休薬の場合 治験担当医師が安全性の懸念がないと判断した場合、休薬時より 1 段階下げて再開 (休薬時の投与量が 5 μ g/kg の場合は同量で再開) 増量は血小板数によらず、治験担当医師の判断に基づき実施
<投与間隔の延長>
・Week14 以降、CR ^{注1)} となり 4 週間維持された場合、投与間隔を 2 週間に 1 回投与に変更 ・CR を維持できない場合は週 1 回投与に戻す

6) 評価項目

■主要評価項目

- ・ Week27 において効果判定基準 (国際基準を一部改変)^{注1)} に基づく CR 又は PR を示した被験者の割合

■主な副次評価項目

- ・ Week14 において効果判定基準 (国際基準を一部改変) に基づく CR 又は PR を示した被験者の割合
- ・ Week14 及び Week27 において国際基準^{注2)} に基づく CR を示した被験者の割合
- ・ Week27 までの各評価時点における効果判定基準 (国際基準を一部改変) に基づく CR 又は PR となるまでの期間
- ・ Week27 までに連続して効果判定基準 (国際基準を一部改変) に基づく CR 又は PR となった最大の期間
- ・ Week27 時点の血小板/赤血球輸血量の減少及び非依存を示した被験者の割合
- ・ Week27 までの各評価時点における血小板数、ヘモグロビン濃度、好中球数、網赤血球数のベースラインからの変化

注 1) 効果判定基準（国際基準を一部改変）

	ベースライン時の重症度	
	SAA/VSAA の患者	血小板輸血又は赤血球輸血を必要とする NSAA の患者
CR	以下のすべての基準を満たす ・ヘモグロビン濃度 10g/dL 以上 ・好中球数 1,000/ μ L 以上 ・血小板数 100,000/ μ L 以上	
PR	血小板輸血及び赤血球輸血非依存であり、かつ、以下の基準のうち 2 つ以上を満たす ・好中球数 500/ μ L 以上 ・血小板数 20,000/ μ L 以上 ・網赤血球数 20,000/ μ L 以上	血小板輸血及び赤血球輸血非依存
NR	上記の基準を満たさない	

注 2) 国際基準

	ベースライン時の重症度	
	SAA/VSAA の患者	血小板輸血又は赤血球輸血を必要とする NSAA の患者
CR	以下のすべての基準を満たす ・ヘモグロビン濃度 12g/dL 以上（女性）又は 13g/dL 以上（男性） ・好中球数 > 1,500/ μ L ・血小板数 > 150,000/ μ L	

■ 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

7) 結果

■ 主要評価項目

- ・ Week27 時点で効果判定基準（国際基準を一部改変）に基づく CR 又は PR を示した被検者の割合

Week27 時点で、全体の 17 例中 13 例が CR 又は PR を達成した。CR 又は PR を示した被験者の割合（95%CI）は 76.5%（50.10, 93.19%）であった。95%CI の下限値は 50.1%であり、あらかじめ設定した閾値の 20%を上回った。

地域別の CR 又は PR を示した被験者の割合（95%CI）は、日本 66.7%（29.93, 92.51%）、韓国 85.7%（42.13, 99.64%）、台湾 100.0%（2.50, 100.00%）であった。日本と韓国における CR 又は PR を示した被験者の割合の 95%CI は重なっており、有効性に顕著な差はないものと考えられた。また、台湾の 1 例の結果からも、他の地域との有効性の差を示唆する結果は得られなかった。

■ 主な副次評価項目

- Week14において効果判定基準（国際基準を一部改変）に基づくCR又はPRを達成した被験者の割合

Week14時点で、全体の17例中7例がCR又はPRを達成した。CR又はPRを示した被験者の割合（95%CI）は41.2%（18.44, 67.08%）であった。

- Week14及びWeek27において国際基準に基づくCRを達成した被験者の割合

Week14及びWeek27時点でCRを達成した被験者の割合は、Week14では17例中1例（5.9%（95%CI：0.15, 28.69%））、Week27では17例中2例（11.8%（95%CI：1.46, 36.44%））であった。

- Week27までに得られた効果判定基準（国際基準を一部改変）に基づくCR又はPRとなるまでの期間*

本剤の投与期間中（Day1からWeek27まで）にCR又はPRが少なくとも1回得られた被験者13例において、最初にCR又はPRと効果判定されるまでの期間（平均値±標準偏差）は104.4±42.8日であった。

※投与開始後最初にCR又はPRを示すまでの期間

- Week27までに連続して効果判定基準（国際基準を一部改変）に基づくCR又はPRとなった最大の期間*

本剤の投与期間中（Day1からWeek27まで）にCR又はPRが少なくとも1回得られた被験者13例において、CR又はPRの判定が連続した最大の期間（平均値±標準偏差）は70.9±45.8日であった。

※最初のCR又はPRが得られた時点から再発日（CR又はPRの基準に合致しなくなった時点）あるいは、CR又はPRが評価された最後の日のいずれか早い方までの期間

- Week27時点の血小板／赤血球輸血量の減少及び非依存を示した被験者の割合

登録日時点で血小板輸血依存又は赤血球輸血依存であった被験者を対象に、血小板／赤血球輸血の減少・輸血非依存を評価した。

登録日時点で血小板輸血依存であった被験者（登録日を含む28日以内に血小板輸血が実施された被験者）は16例であった。Week27時点では、血小板輸血量の減少が14例（87.5%）に、血小板輸血の非依存が12例（75.0%）に認められた。また、登録日時点で赤血球輸血依存であった被験者（登録日を含む56日以内に赤血球輸血が実施された被験者）は16例であった。Week27時点では、赤血球輸血量の減少が13例（81.3%）に、赤血球輸血の非依存が12例（75.0%）に認められた。

- Week27までの各評価時点における血小板数、ヘモグロビン濃度、好中球数、網赤血球数のベースラインからの変化

Week27時点までの血小板数、ヘモグロビン濃度、網赤血球数、好中球数の推移では、いずれの検査項目も本剤の投与開始後2～8週時点でベースラインから上昇し、その後Week27まで維持した。

- 血小板数（平均値±標準偏差、以下同様）は、ベースライン12823.5±8118.2/ μL （n=17）であった。平均値はWeek5以降ベースラインから上昇し、Week27時点では115461.5±79964.2/ μL （n=13）であった。

- ・ヘモグロビン濃度は、ベースライン 7.50 ± 0.85 g/dL (n=17) であった。平均値は Week9 以降ベースラインから上昇し、Week27 時点では 11.31 ± 2.23 g/dL (n=14) であった。
- ・網赤血球数は、ベースライン $19605.0 \pm 14440.1/\mu\text{L}$ (n=17) であった。平均値は Week5 以降ベースラインから上昇し、Week27 時点では $70335.4 \pm 26604.6/\mu\text{L}$ (n=16) であった。
- ・好中球数は、ベースライン $476.088 \pm 566.420/\mu\text{L}$ (n=17) であった。平均値は Week3 以降ベースラインから上昇し、Week27 時点では $1957.844 \pm 936.127/\mu\text{L}$ (n=16) 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 17 例すべてに有害事象が発現し、副作用は 17 例中 5 例 (29.4%) に発現した。

事象別には、有害事象として「便秘」が最も多く、7 例 (41.2%) に発現した。次いで、「頭痛」が 6 例 (35.3%)、「上腹部痛」、「発熱性好中球減少症」、「低マグネシウム血症」、「浮腫」、「発熱」、「発疹」が各 4 例 (23.5%)、「背部痛」、「血中ビリルビン増加」、「咳嗽」、「消化不良」、「水分過負荷」、「高血圧」、「不眠症」、「点状出血」、「血小板数減少」、「白血球数減少」が各 3 例 (17.6%) に発現した。副作用として、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 2 例 (11.8%)、上咽頭炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、腫瘍マーカー上昇、レチクリン増加及び関節痛が各 1 例 (5.9%) であった。

死亡に至った有害事象として、「肺炎」が 1 例 (5.9%) に発現した。本事象は副作用ではなかった。その他の重篤な有害事象は 7 例 (41.2%) に発現した。事象別に、最も多かったのは「発熱性好中球減少症」で 4 例 (23.5%) に発現した。その他に、「悪心」、「敗血症」、「ブドウ球菌性咽頭炎」、「脳出血」、「脳梗塞」、「急性腎障害」、「喀血」、「紫斑」が各 1 例 (5.9%) に発現した。本試験において、重篤な副作用、中止又は死亡に至った副作用は発現しなかった。

・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、ベースラインで Grade が 0 であった 4 例の被験者のうち、Week27 では 2 例が Grade1 であり、1 例が Grade2 であった。また、Week53 では 1 例が Grade1 であった。Week27 でレチクリン Grade が 1 となった被験者では、レチクリン Grade の上昇に関する有害事象は発現しなかった。Week27 でレチクリン Grade が 2 となった被験者では、レチクリン Grade の上昇に関する有害事象として「骨髄レチクリン線維症」が発現し、治験責任医師等によって治験薬と関連なしと判断された。この被験者は Week27 以降も治験を継続し、Week53 の検査ではレチクリン Grade は 0 となった。Week53 でレチクリン Grade が 1 となった被験者では、レチクリン Grade の上昇に関する有害事象として「レチクリン増加」が発現し、治験責任医師等によって治験薬と関連ありと判断された。なお、レチクリン Grade の上昇に関するいずれの有害事象も治験継続に影響を及ぼすものではなかった。

本治験では染色体異常は認められなかった。

・ AML/MDS への移行割合

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

抗ロミプロスチム抗体及び抗 TPO 抗体は、いずれの被験者でも検出されなかった。

本剤の用法は承認された適応症により異なるため、「V.3. 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 (531-004 試験)²³⁾

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

免疫抑制療法未治療の AA 患者

最大の解析対象集団、及び安全性解析対象集団:24 例 (日本人 9 例、韓国人 15 例)

3) 主な選択基準

・ 血液検査及び骨髄検査などにより、AA と診断された患者

・ 免疫抑制療法による新規治療が必要と判断された患者 (NSAA*¹ の患者は輸血に依存していることを必須)

治験実施計画書に基づき、SAA*² 又は VSAA*³ と判断された被験者を 70%以上組み入れることとした。登録時に NSAA と判断された被験者の登録は 7 名以下とした。

*1: 非重症の AA *2: 重症の AA *3: 最重症の AA

4) 主な除外基準

・ 過去に ATG、CsA、又は Alemtuzumab による治療経験を有する患者

・ 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：最初の 4 週間は本剤 10µg/kg の固定用量とし、週 1 回皮下投与した。その後 0~20µg/kg の範囲で用量調整した。投与期間は 26 週間とした。Week14 以降に 4 週間連続して効果判定基準 (国際基準を一部改変)^注 ¹⁾ に基づく CR となった場合は、用量を維持したまま投与間隔を 2 週に 1 回の投与に変更することとした。変更後も CR の基準を満たし、安全性に問題ない場合は、同じ用量で投与間隔を 2 週に 1 回に維持することとした。また、併用薬として、すべての被験者で CsA を 1 日量 5 又は 6mg/kg を開始用量とし、1 日 2 回経口投与した。投与期間は Day1 から少なくとも Week26 までとし、それ以降は治験責任医師等が不要と判断するまで投与可能とした。

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 以降
最高用量を 20 μ g/kg として、4 週ごとに用量調節 用量調節 5 段階 (μ g/kg) : 0、5、10、15、20 血小板数 200,000/ μ L 未満 : 4 週ごとに 1 段階ずつ増量 (有害事象が発現した場合は治験担当医師の判断で増量せず維持) 400,000/ μ L 超 : 直ちに休薬
<減量又は休薬>
・血小板数 200,000/ μ L 超 : 1 段階減量 (投与量が 5 μ g/kg の場合は休薬) 400,000/ μ L 超 : 直ちに休薬
・安全性 (有害事象) 有害事象が発現した場合は治験担当医師の判断で随時休薬又は 1 段階減量が可能
<休薬後の再開>
・血小板数に基づく休薬の場合 200,000/ μ L 未満 : 休薬時より 1 段階下げて再開 (休薬時の投与量が 5 μ g/kg の場合は同量で再開) 50,000/ μ L 以下に低下した場合は休薬時と同量で再開
・安全性に基づく休薬の場合 治験担当医師が安全性の懸念がないと判断した場合、休薬時より 1 段階下げて再開 (休薬時の投与量が 5 μ g/kg の場合は同量で再開) 増量は血小板数によらず、治験担当医師の判断に基づき実施
<投与間隔の延長>
・Week14 以降、CR ^{注1)} となり 4 週間維持された場合、投与間隔を 2 週間に 1 回投与に変更 ・CR を維持できない場合は週 1 回投与に戻す

6) 評価項目

■主要評価項目

- ・ Week27 における効果判定基準 (国際基準を一部改変)^{注1)} に基づく CR 又は PR を示した被験者の割合

■主な副次評価項目

- ・ Week14 における効果判定基準 (国際基準を一部改変) に基づく CR 又は PR を示した被験者の割合
- ・ Week14 及び Week27 における国際基準^{注2)} に基づく CR を示した被験者の割合
- ・ Week27 までの各評価時点における効果判定基準 (国際基準を一部改変) に基づく CR 又は PR を達成するまでの期間
- ・ Week27 までに連続して効果判定基準 (国際基準を一部改変) に基づく CR 又は PR となった最大の期間
- ・ Week27 時点の血小板/赤血球輸血量の減少及び非依存を示した被験者の割合
- ・ Week27 までの各評価時点における血小板数、ヘモグロビン濃度、好中球数、網赤血球数のベースラインからの変化

注 1) 効果判定基準（国際基準を一部改変）

	ベースライン時の重症度	
	SAA/VSAA の患者	血小板輸血又は赤血球輸血を必要とする NSAA の患者
CR	以下のすべての基準を満たす ・ヘモグロビン濃度 10g/dL 以上 ・好中球数 1,000/ μ L 以上 ・血小板数 100,000/ μ L 以上	
PR	血小板輸血及び赤血球輸血非依存であり、かつ、以下の基準のうち 2 つ以上を満たす ・好中球数 500/ μ L 以上 ・血小板数 20,000/ μ L 以上 ・網赤血球数 20,000/ μ L 以上	血小板輸血及び赤血球輸血非依存
NR	上記の基準を満たさない	

注 2) 国際基準

	ベースライン時の重症度	
	SAA/VSAA の患者	血小板輸血又は赤血球輸血を必要とする NSAA の患者
CR	以下のすべての基準を満たす ・ヘモグロビン濃度 12g/dL 以上（女性）又は 13g/dL 以上（男性） ・好中球数 > 1,500/ μ L ・血小板数 > 150,000/ μ L	

■ 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

7) 結果

■ 主要評価項目

- ・Week27における効果判定基準（国際基準を一部改変）に基づく CR 又は PR を達成した被験者の割合

Week27 時点で、全体の 24 例中 10 例が CR 又は PR を達成した。CR 又は PR を示した被験者の割合（95%CI）は 41.7%（22.11, 63.36%）であった。95%CI の下限値は 22.1%であり、あらかじめ設定した閾値割合の 20%を上回った。

地域別の CR 又は PR を示した被験者の割合（95%CI）は、日本では 33.3%（7.49, 70.07%）、韓国では 46.7%（21.27, 73.41%）であった。CR 又は PR を示した被験者の割合は韓国に比べて日本で低かったものの、日本と韓国の CR 又は PR を示した被験者の割合の 95%CI は重なっており、有効性に顕著な差はないものと考えられた。

■ 主な副次評価項目

- Week14における効果判定基準（国際基準を一部改変）に基づく CR 又は PR を達成した被験者の割合

Week14 時点で、全体の 24 例中 7 例が CR 又は PR を達成した。CR 又は PR を示した被験者の割合（95%CI）は 29.2%（12.62, 51.09%）であった。

- Week14 及び Week27 における国際基準に基づく CR を達成した被験者の割合

本治験では、Week14 及び Week27 時点で国際基準により CR を達成した被験者は認められなかった。

- Week27 までに得られた効果判定基準（国際基準を一部改変）に基づく CR 又は PR となるまでの期間*

本剤の投与期間中（Day1 から Week27 まで）に CR 又は PR が少なくとも 1 回得られた被験者 11 例において、最初に CR 又は PR と効果判定されるまでの期間（平均値±標準偏差）は 87.5±32.9 日であった。

※投与開始後最初に CR 又は PR を示すまでの期間

- Week27 までに連続して効果判定基準（国際基準を一部改変）に基づく CR 又は PR となった最大の期間*

本剤の投与期間中（Day1 から Week27 まで）に CR 又は PR が少なくとも 1 回得られた被験者 11 例において、CR 又は PR の判定が連続した最大の期間（平均値±標準偏差）は 92.2±39.9 日であった。

※最初の CR 又は PR が得られた時点から再発日（CR 又は PR の基準に合致しなくなった時点）あるいは、CR 又は PR が評価された最後の日のいずれか早い方までの期間

- Week27 時点の血小板／赤血球輸血量の減少及び非依存を示した被験者の割合

登録日時点で血小板輸血依存又は赤血球輸血依存であった被験者を対象に、血小板／赤血球輸血の減少・輸血非依存を評価した。

登録日時点で血小板輸血依存であった被験者（登録日を含む 28 日以内に血小板輸血が実施された被験者）は 19 例であった。Week27 時点では、血小板輸血量の減少が 14 例（73.7%）に、血小板輸血の非依存が 8 例（42.1%）に認められた。また、登録日時点で赤血球輸血依存であった被験者（登録日を含む 56 日以内に赤血球輸血が実施された被験者）は 22 例であった。Week27 時点では、赤血球輸血量の減少が 15 例（68.2%）に、赤血球輸血の非依存が 9 例（40.9%）に認められた。

- Week27 までの各評価時点における血小板数、ヘモグロビン濃度、好中球数、網赤血球数のベースラインからの変化

Week27 時点までの血小板数、ヘモグロビン濃度、網赤血球数、好中球数の推移では、いずれの検査項目も本剤の投与開始後 1～5 週時点でベースラインから上昇し、その後 Week27 まで維持した。

- 血小板数（平均値±標準偏差、以下同様）は、ベースライン 11875.0±8368.2/ μL （n=24）であった。平均値は Week2 以降ベースラインから上昇した。血小板数は Week8 時点で最大値（69384.6±77894.7/ μL （n=13））を示し、その後 Week27 時点では 54000.0±40792.2/ μL （n=16）であった。

- ・ヘモグロビン濃度は、ベースライン 7.89 ± 1.76 g/dL (n=24) であった。平均値は Week2 以降ベースラインから上昇した。Week2 時点で最大値 (11.37 ± 1.77 g/dL (n=3)) を示し、その後 Week27 時点では 10.39 ± 1.89 g/dL (n=12) であった。
- ・網赤血球数は、ベースライン $35418.3 \pm 35553.8/\mu\text{L}$ (n=24) であった。平均値は Week2 以降ベースラインから上昇した。Week23 時点で最大値 ($76647.0 \pm 41869.5/\mu\text{L}$ (n=20)) を示し、その後 Week27 時点では $70128.2 \pm 35350.1/\mu\text{L}$ (n=22) であった。
- ・好中球数は、ベースライン $594.896 \pm 462.124/\mu\text{L}$ (n=24) であった。平均値は Week6 以降ベースラインから上昇した。Week10 時点で最大値 ($1715.589 \pm 898.984/\mu\text{L}$ (n=17)) を示し、その後、Week27 時点では $1551.945 \pm 846.175/\mu\text{L}$ (n=21) 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 24 例中 22 例 (91.7%) に有害事象が発現し、3 例 (12.5%) に副作用が発現した。

事象別には、有害事象として、「悪心」が最も多く、7 例 (29.2%) に発現した。次いで、「頭痛」が 6 例 (25.0%)、「消化不良」が 5 例 (20.8%)、「腹痛」及び「低マグネシウム血症」が各 4 例 (16.7%)、「関節痛」、「便秘」、「下痢」が各 3 例 (12.5%) に発現した。副作用として、悪心、肝機能検査異常、凝固検査異常及び浮動性めまいが各 1 例 (4.2%) に発現した。

死亡に至った有害事象として、「肺炎」及び「真菌性肺炎」が各 1 例 (4.2%) に発現した。これらの事象は副作用ではなかった。その他の重篤な有害事象は 7 例 (29.2%) に発現した。事象別では、「発熱性好中球減少症」、「腸炎」、「急性胆管炎」、「急性胆嚢炎」、「扁桃炎」、「尿路感染」、「ブドウ球菌性菌血症」、「COVID-19」、「骨髄異形成症候群」が各 1 例 (4.2%) に発現した。本試験において、重篤な副作用、中止又は死亡に至った副作用は発現しなかった。

・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、Week27 時点でレチクリン Grade の上昇が 2 例で認められた。いずれも、ベースラインでレチクリン Grade が 0 であった被験者で、Week27 でのレチクリン Grade は 1 であった。この変化は有害事象とは判断されなかった。

染色体異常について、Week27 時点の検査で 3 例に G-banding により染色体異常所見が認められた。異常所見の概要は以下のとおりであった。

- ・1 例の被験者に、Week27 時点の再検査の結果、分裂細胞 20 細胞中 2 細胞で $46,XY,?(X;4;1)(q28;q25;q21)$ の核型が認められた。治験責任医師及び治験依頼者は、この変化の臨床的意義は不明と判断した。
- ・1 例の被験者に、Week27 時点の検査の結果、分裂細胞 20 細胞中 6 細胞で $46,XX,?t(12;20)(q21;q11.2)$ の核型が認められた。治験責任医師及び治験依頼者は、この変化の臨床的意義は不明と判断した。

- ・ 1 例の被験者に、Week27 時点の検査の結果、分裂細胞 20 細胞中 6 細胞で 46,XX,del(13)(q12q22)の核型が認められた。治験責任医師及び治験依頼者は、当該被験者には「骨髄異形成症候群」の重篤な有害事象が発現しており、この 13 番染色体の欠損は「骨髄異形成症候群」に関連する可能性があるとは判断した。

その他に、1 例の被験者の規定来院外の検査により、染色体異常所見が認められた。当該被験者では、分裂細胞 20 細胞中 3 細胞で 45,X,-Y の核型が認められた。治験責任医師及び治験依頼者は、この変化の臨床的意義はないと判断した。なお、蛍光 in situ ハイブリダイゼーション法による 7 番染色体異常検査の結果では、異常所見は認められなかった。

- ・ AML/MDS への移行割合

本治験では、1 例 (4.2%) の被験者で MDS への移行が報告された。AML 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

Week27 時点に、1 例で抗ロミプロスチム結合抗体が陽性となったが、中和抗体は陰性であった。当該被験者では、Week1 (治験薬投与開始前) 及び Week13 では抗ロミプロスチム結合抗体は陰性であった。Week1 (治験薬投与開始前) 時点に、1 例で抗 TPO 結合抗体が陽性となったが、中和抗体は陰性であった。治験薬投与開始後は、当該被験者を含むすべての被験者で、抗 TPO 結合抗体は陰性であった。

本剤の用法は承認された適応症により異なるため、「V.3. 用法及び用量」の項を参照する事。

(4) 検証的試験：

1) 有効性検証試験：

●国内第Ⅲ相臨床試験^{24, 16)}

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 ヶ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

- ・ 骨髄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髄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	その日の投与を休業し、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」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 ± 3.3 週、プラセボ群で 0.2 ± 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 $20,000/\mu\text{L}$ 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 $20,000/\mu\text{L}$ 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 $20,000/\mu\text{L}$ 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 $50,000/\mu\text{L}$ ~ $200,000/\mu\text{L}$ であった週数

投与第 2 ~ 13 週目で血小板数が $50,000/\mu\text{L}$ ~ $200,000/\mu\text{L}$ に増加した週数は、プラセボ群で 0.2 ± 0.4 週、本剤群で 6.3 ± 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 ~ 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 $2,300 \pm 6,500/\mu\text{L}$ 、本剤群で $109,700 \pm 88,500/\mu\text{L}$ (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)

	プラセボ群 (n=12)	本剤群 (n=22)
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。

本剤の用法は承認された適応症により異なるため、「V.3. 用法及び用量」の項を参照する事。

●海外第Ⅲ相臨床試験¹⁵⁾

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

- ・骨髄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 (/ μ L)	対 応
初期投与期 (血小板数が 50,000/ μ L 超に増加するまで)	
$\leq 10,000$	毎週 2 μ g/kg 増量
$> 10,000$ 、 $\leq 50,000$	2 回連続で 50,000/ μ L 以下の場合に 2 μ g/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/ μ L 超に増加後)	
$\leq 10,000$	毎週 1 μ g/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 μ g/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 μ g/kg 減量 (2 週ごとに減量)
$> 400,000$	その日の投与を休業し、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

- ・ 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/ μ L 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」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 \pm 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 \pm 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)。

・救援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援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援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。

本剤の用法は承認された適応症により異なるため、「V.3. 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²⁵⁾

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。

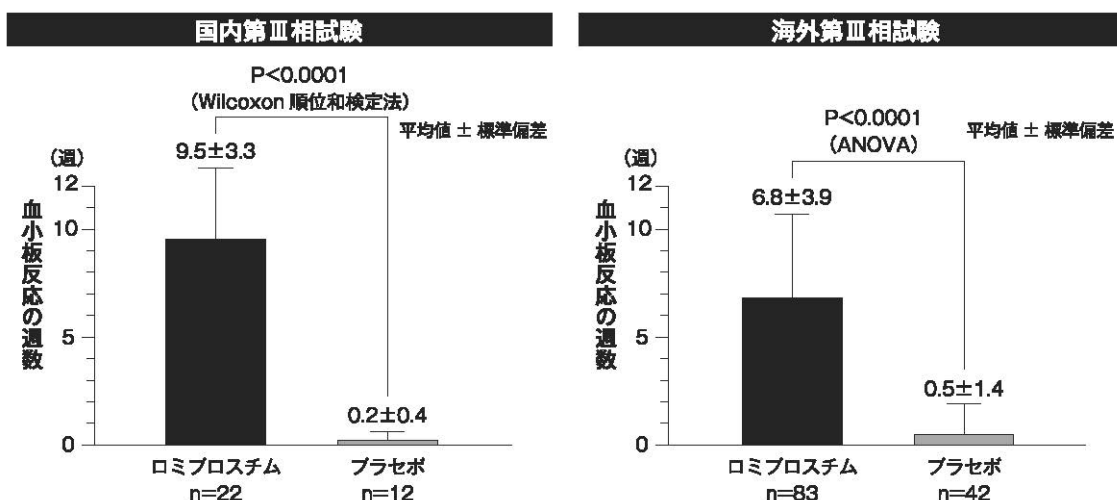
1) 国内第Ⅲ相試験の主要評価項目

(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/μL 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/μL 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±88,500/μL (以下、平均値±標準偏差)、プラセボ群で 2,300±6,500/μL と、本剤群で高値であった。また、海外でも、本剤群で 81,800±68,600/μL、プラセボ群で 8,500±28,500/μL と、本剤群で高値であった。

(3) 血小板数が 50,000～200,000/μL であった週数

国内外の第Ⅲ相試験で血小板数が 50,000/μL 以上 200,000/μL 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。

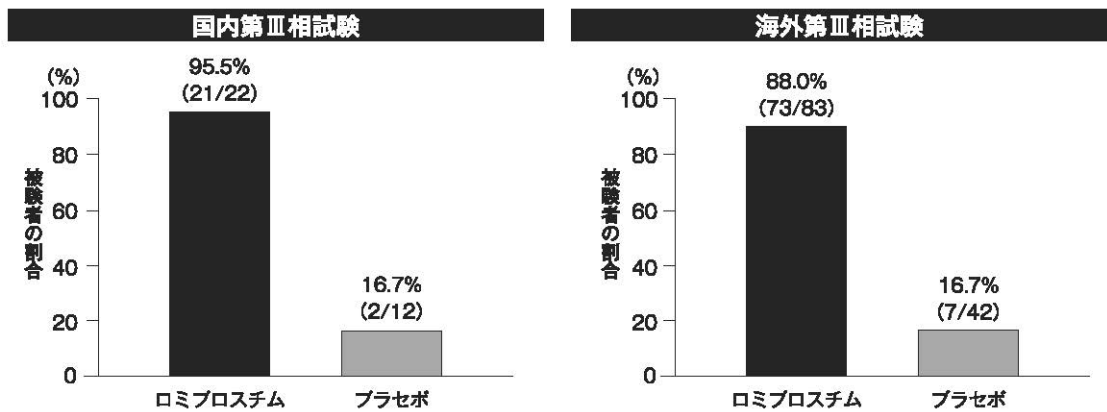
3) その他の評価項目

(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

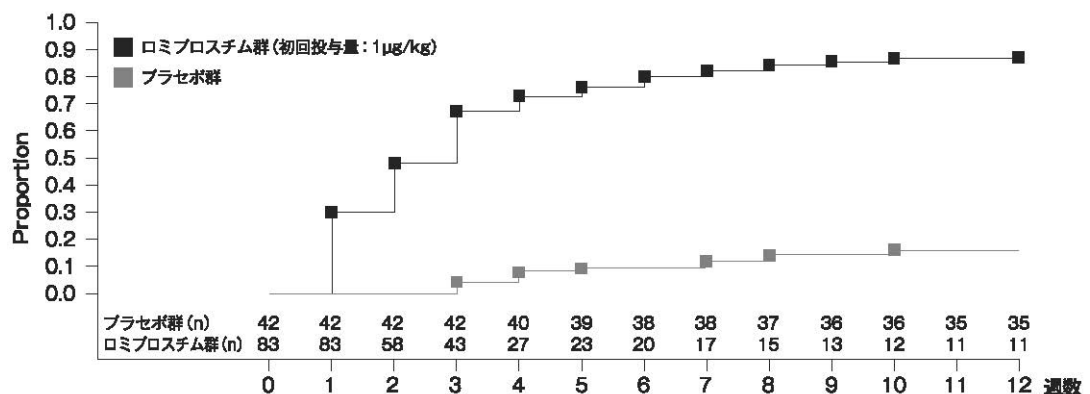
血小板反応が認められた被験者の割合 (Phase 3 Efficacy Set)



(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



2) 安全性試験 :

● 国内長期継続試験^{17, 26)}

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 (μ L)	対 応
$\leq 10,000$	2 μ g/kg 増量（毎週増量）
$> 10,000$ 、 $\leq 50,000$	2 回連続で左記の血小板数の場合に 2 μ g/kg 増量（2 週ごとに増量）
$> 50,000$ 、 $\leq 200,000$	治験責任医師等の判断で 1 μ g/kg 増減してもよいが、2 週ごとに増減量する。
$> 200,000$ 、 $\leq 400,000$	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）
$> 400,000$	その日の投与を休業し、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

(2) 2008 年 2 月 1 日以降

血小板数 (/ μ L)	対 応
< 10,000	1 μ g/kg 増量 (毎週増量)
\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。なお、治験責任医師等の判断で 1 μ g/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、 \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

*：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/ μ L 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/ μ L 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。

本剤の用法は承認された適応症により異なるため、「V.3. 用法及び用量」の項を参照する事。

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容：

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

製造販売後調査等の概要²⁷⁾

〔特定使用成績調査の概要〕

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）	
目的	本剤の使用実態下での 1) 未知の副作用の検出、2) 副作用発生状況の把握、3) 安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因の把握、4) 重点調査事項等を検討し、長期使用（2年間）における安全性、有効性について確認する。
重点調査事項	<ul style="list-style-type: none"> ・血液及びリンパ系障害の副作用^{*1} ・本剤投与中止後の血小板減少症及び出血関連事象の悪化^{*2}
調査方法	中央登録方式による全例調査
対象患者	慢性特発性血小板減少性紫斑病（以下、「慢性 ITP」）の患者に対し、本剤販売開始から 5 年間に本剤の投与を開始した全ての症例を対象とする。 なお、慢性 ITP 以外の患者に本剤の投与を行った症例も調査の対象とする。
実施期間	平成 23 年 4 月～令和 2 年 7 月
目標症例数	700 例
観察期間	本剤投与開始から 2 年間 ただし、本剤投与中止症例については、本剤投与中止後 1 カ月間までとする。
実施施設数	635 施設 ^{*3}
収集症例数	1,785 例 ^{*3}
安全性解析対象症例数	1,775 例 ^{*3}
有効性解析対象症例数	1,600 例
【安全性】 副作用発現状況	安全性解析対象 1,775 例のうち 469 例に副作用が認められ、主な副作用（基本語別で 10 件以上）は表 1 のとおりであった。副作用発現割合は 26.4%（469/1,775 例）であり、承認時までの臨床試験（国内外 13 試験併合）における副作用発現割合（49.8%（325/653 例））より高くなかった。
【安全性】 重点調査項目	安全性解析対象 1,775 例のうち、重点調査項目である「血液およびリンパ系障害の副作用」に該当する副作用は 13.9%（247 例/1,775 例）に認められ、主な事象は白血球数増加 54 例、血小板数減少 29 例、貧血 28 例等であった。いずれも承認時までの発現状況と比べて大きな違いはないと考えており、現時点で追加の対応は不要と判断した。 安全性解析対象症例のうち、本剤の投与を中止したのは 1,139 例であり、本剤投与中止後に血小板減少症の再発があったのは 4.2%（48 例/1,139 例）、再発がなかったのは 80.4%（916 例/1,139 例）であった（再発の有無が不明なのは 15.4%（175 例/1,139 例））。また、本剤投与中止後に出血事象の発現が認められたのは 6.2%（71 例/1,139 例）で、このうち本剤との因果関係が否定できない有害事象は 12 例 13 件であった。本剤の添付文書において本剤の投与中止後の血小板減少及び出血について注意喚起しており、現時点で追加の対応は不要と判断した。

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）	
【有効性】	有効性解析対象症例における血小板数（ $\times 10^4/\text{mm}^3$ ）の推移は表2のとおりであった。血小板数の平均値は、本剤投与開始前（ベースライン）で $2.79 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、投与開始4週で $9.31 \times 10^4/\text{mm}^3$ であり、以降投与開始8～104週において10.56～12.44の範囲で推移した。特発性血小板減少性紫斑病の治療目標は「完全奏効：血小板数が $10 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以上で出血症状を認めない」、「部分奏効：血小板数 $3 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以上かつ治療前値の2倍以上で出血症状を認めない」と設定されていることから（成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド2019年版）、本剤の長期的な有効性に特段の問題はないと考える。

※1：調査票「有害事象」欄に記載された血液及びリンパ系障害に関連する副作用（血小板増多症、血栓症・血栓塞栓症、出血等）を集計した。

※2：本剤の投与中止症例における、中止日から1カ月以内に投与前より悪化した血小板減少症及び出血関連事象を集計した。

※3：平成28年3月31日までに本剤投与が開始された症例を調査票回収対象として、令和2年7月27日付で調査票の収集を完了した。

表1 特定使用成績調査における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別	
	発現症例数	発現割合（%）
血液およびリンパ系障害	67	3.8
貧血	28	1.6
血小板減少症	12	0.7
神経系障害	78	4.4
脳出血	10	0.6
脳梗塞	11	0.6
浮動性めまい	15	0.8
頭痛	31	1.7
血管障害	42	2.4
高血圧	16	0.9
深部静脈血栓症	10	0.6
肝胆道系障害	36	2.0
肝機能異常	12	0.7
肝障害	17	1.0
皮膚および皮下組織障害	49	2.8
発疹	17	1.0
筋骨格系および結合組織障害	42	2.4
関節痛	12	0.7
背部痛	12	0.7
一般・全身障害および投与部位の状態	56	3.2
倦怠感	22	1.2

副作用等の種類	副作用等の種類別	
	発現症例数	発現割合 (%)
臨床検査	164	9.2
血中乳酸脱水素酵素増加	14	0.8
好中球数増加	20	1.1
血小板数減少	29	1.6
白血球数増加	54	3.0
血小板数増加	14	0.8

MedDRA/J version 23.0

表 2 血小板数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$) の推移

	投与前	1 週後	2 週後	4 週後	8 週後	12 週後	20 週後	36 週後	52 週後	104 週後
症例数	1,561	1,325	1,247	1,273	1,077	948	812	622	536	156
中央値	1.40	2.80	4.00	5.60	7.10	7.80	7.40	8.30	8.65	7.30
最小値	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.10	0.00	0.10	0.10	0.20
最大値	100.80	63.90	93.50	223.40	95.40	98.30	103.90	88.20	95.20	62.20

特定使用成績調査における副作用等の発現症例一覧は「VIII.8.◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」に記載の「●慢性特発性血小板減少性紫斑病 ②特定使用成績調査（長期使用に関する調査）」の項を参照

【製造販売後臨床試験の概要】

ITP に伴う日本人血小板減少症患者に対する本剤長期継続投与時の安全性と有効性の検討を目的としたオープン試験	
目的	ITP に伴う血小板減少症を有する日本人患者を対象に本剤長期投与時の安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非対照、非盲検、継続投与試験
対象患者	ITP に伴う血小板減少症を有する成人日本人患者 本試験前に ITP を対象として日本で実施した本剤の臨床試験を完了した被験者
実施期間	平成 18 年 10 月～平成 23 年 7 月* ¹ （被験者の規定の最終観察が完了した日）
用法・用量	製造販売後臨床試験に切り替え後は、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。
観察期間	本剤投与期間は治験薬の製造販売承認後市販薬の処方により切り替わるまで。後観察期間は最終投与日より 3 週間まで。

ITPに伴う日本人血小板減少症患者に対する本剤長期継続投与時の安全性と有効性の検討を目的としたオープン試験	
予定症例数	約 40 例
評価項目	<主要評価項目> 有害事象（検査値の臨床的に重要な変化を含む）の発現被験者数
投与症例数	44 例
安全性解析対象症例数	44 例
有効性解析対象症例数	44 例
【安全性】 副作用	製造販売後臨床試験に移行した 39 例のうち、本剤の承認日以降の期間において 4 例に 4 件の副作用が認められた。発現した副作用は末梢性ニューロパチー、齲歯、皮膚潰瘍及びレチクリン増加が各 1 件であった。

※1：承認前の期間を含む。承認日以降は製造販売後臨床試験として継続した。製造販売後臨床試験に移行した症例は 39 例であった。

副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 89 例 109 件、予測できない重篤な副作用は 167 例 233 件、予測できない非重篤な副作用は 239 例 385 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 10 件以上収集された副作用は下表のとおりであった。白血球数増加、好中球数増加については、発現した症例の 75%が副腎皮質ステロイドを併用しており、併用薬等の影響による可能性が高いと考える。その他のいずれの副作用に関しても、本剤との関連性が明確な症例は集積していないことから、現時点で新たな安全確保措置は不要と判断した。

表 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	365	618	167	233	239	385
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22	26	12	13	10	13
上気道の炎症	7	10	0	0	7	10
肝胆道系障害	44	45	12	13	32	32
肝機能異常	18	18	3	3	15	15
肝障害	19	19	4	4	15	15
腎および尿路障害	21	23	14	15	7	8
腎機能障害	10	11	7	7	3	4
一般・全身障害および投与部位の状態	21	21	18	18	3	3
死亡	16	16	16	16	0	0

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
臨床検査	155	236	22	27	133	209
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11	12	1	1	10	11
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9	10	1	1	8	9
血中乳酸脱水素酵素増加	14	15	0	0	14	15
好酸球数増加	10	12	0	0	10	12
好中球数減少	10	11	4	4	6	7
好中球数増加	20	25	1	1	19	24
白血球数増加	56	58	1	1	55	57

MedDRA/J version 23.1

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要：

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

「V.5.(6) 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容」の項参照
 ※2022年12月21日付で承認条件解除

〈既存治療で効果不十分な再生不良性貧血〉

医薬品安全性監視計画における追加の医薬品安全性監視活動として、以下の調査を実施中である。

特定使用成績調査の概要

目的	既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象に、本剤の使用実態下での「出血」、「血栓塞栓症」、「骨髄線維化」、「造血器腫瘍」の発現状況について検討することを主な目的とする
調査方法	全例調査方式
対象患者	既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者
調査予定症例数	200例（安全性解析対象症例） ※調査予定症例数の収集後は調査票の改修を要さない「登録のみ」へ移行する
観察期間	52週（1年） ※調査可能な症例では、造血腫瘍関連事象及び骨髄線維化関連事象の発現状況について、本剤投与開始後最長2年までさらに調査する

(7) その他：

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

エルトロンボパグ オラミン、アバトロンボパグマレイン酸塩、ルストロンボパグ

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

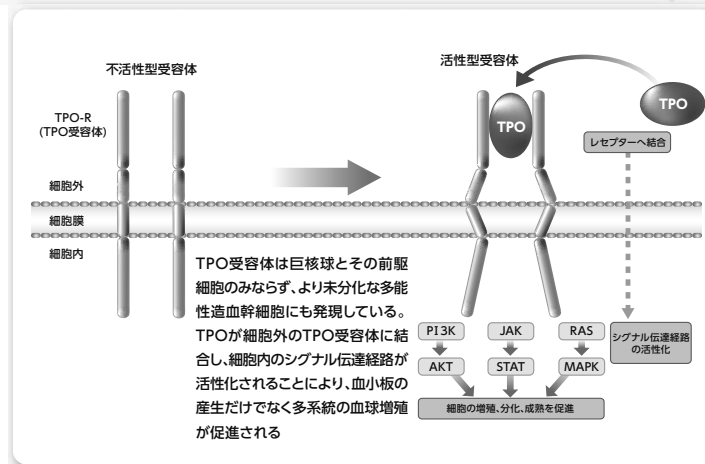
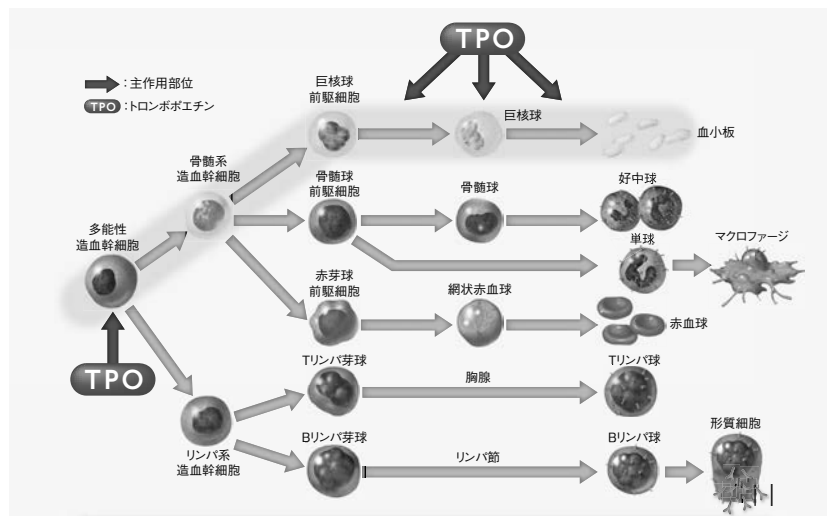
(1) 作用部位・作用機序：

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^{28～30)}



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^{31,32)} :

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

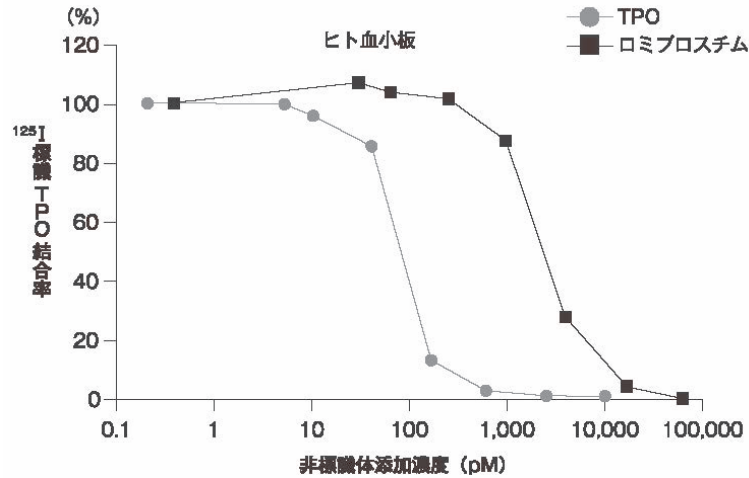
②複数の動物種由来の血小板に対する結合性 (*in vitro*)

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



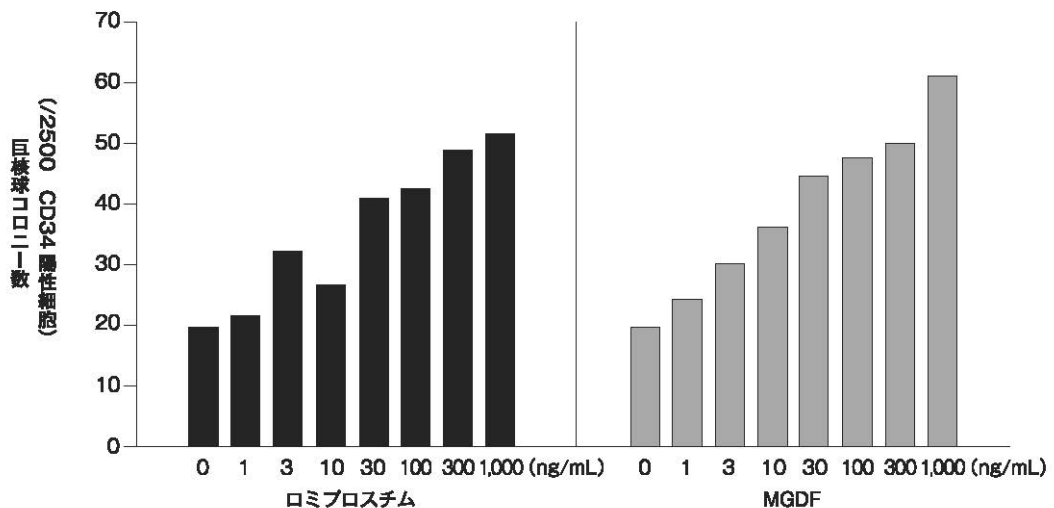
③巨核球前駆細胞 (MK-CFC) コロニー形成に対する作用 (*in vitro*)

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



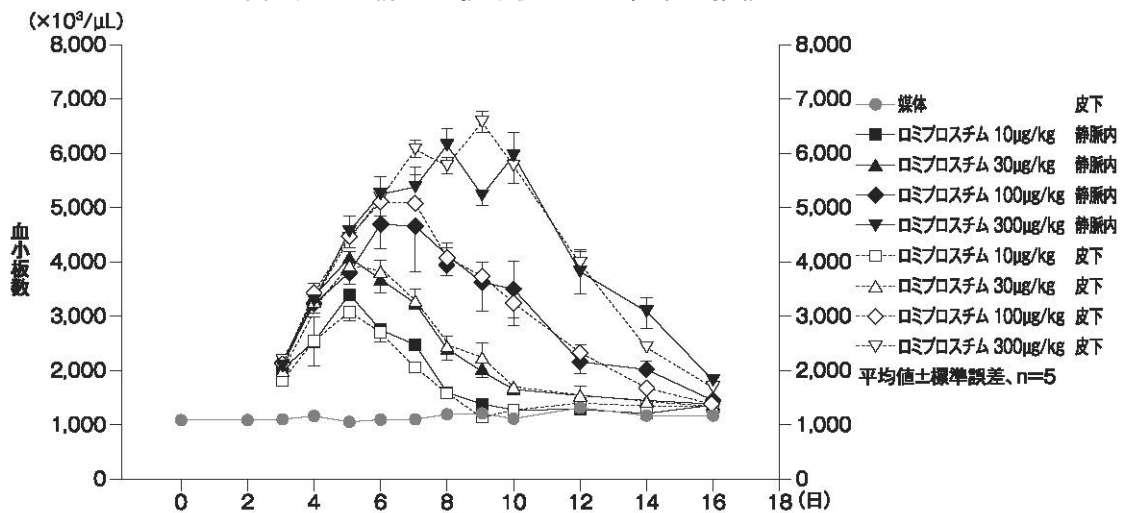
2) 動物実験における成績

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10～300µg/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。

単回皮下・静脈内投与後の血小板数の推移（マウス）



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 ± 21	479 ± 21
投与後 2 日	479 ± 46	394 ± 59
投与後 4 日	570 ± 33	522 ± 27
投与後 6 日	814 ± 101	829 ± 46
投与後 8 日	900 ± 202	842 ± 240
投与後 10 日	935 ± 153	849 ± 63
投与後 13 日	832 ± 152	696 ± 44
投与後 16 日	640 ± 121	479 ± 30
投与後 20 日	390 ± 19	400 ± 64

平均値 ± 標準偏差、n=3

③血小板増加作用（ITP モデルマウス）

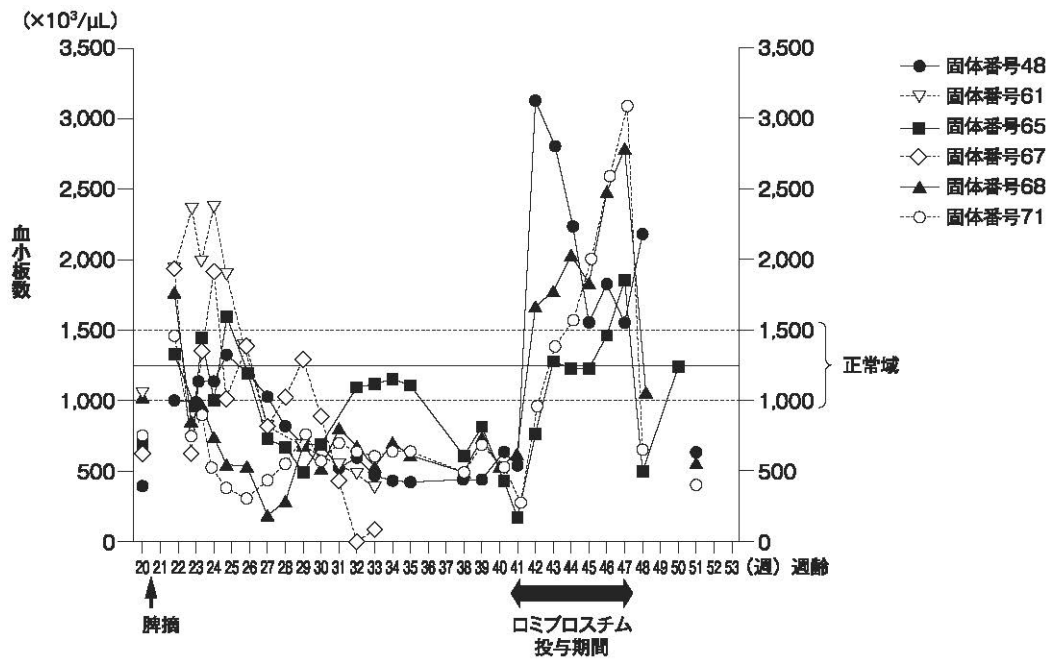
ITP と同様に、血小板に対する自己抗体の産生により、血小板破壊が起こり血小板減少を呈する W/BF₁ 系雄性マウスを ITP モデルマウスとした。

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

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

(2) 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³³⁾

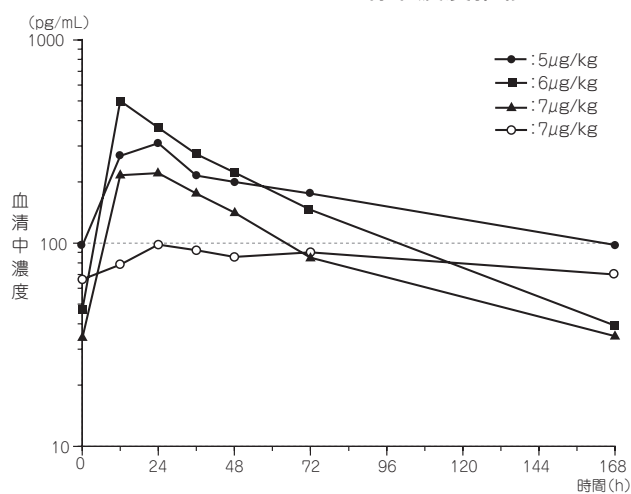
健康成人を対象とした国内外の第 I 相試験では、本剤皮下投与時の血中濃度が定量された被験者およびデータは限定的であり、薬物動態パラメータの算出はできなかった。

2) 反復投与試験³⁴⁾

慢性特発性血小板減少性紫斑病患者（4 例）に本剤 5～7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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

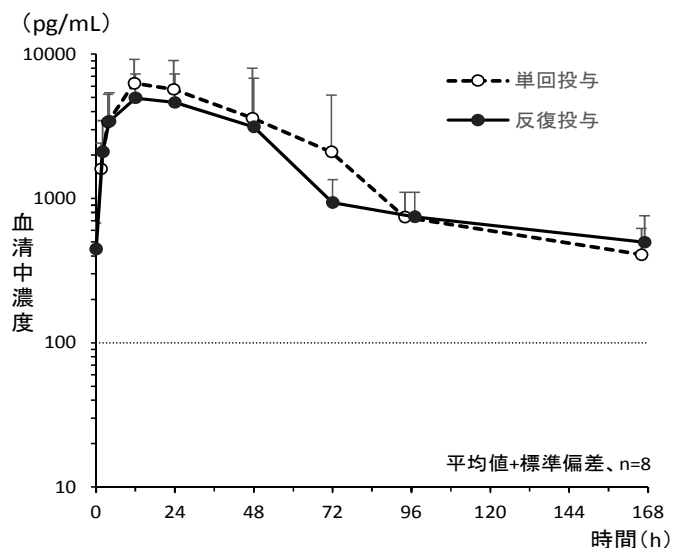
投与量($\mu\text{g}/\text{kg}$)	t_{max} (h)	C_{max} (pg/mL)	AUC_{0-168} (pg \cdot h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
5	24	310	28,500	116
6	12	501	27,400	47.6
7	24	98.4	13,900	—
7	24	221	16,400	58.8

【再生不良性貧血】³⁵⁾

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

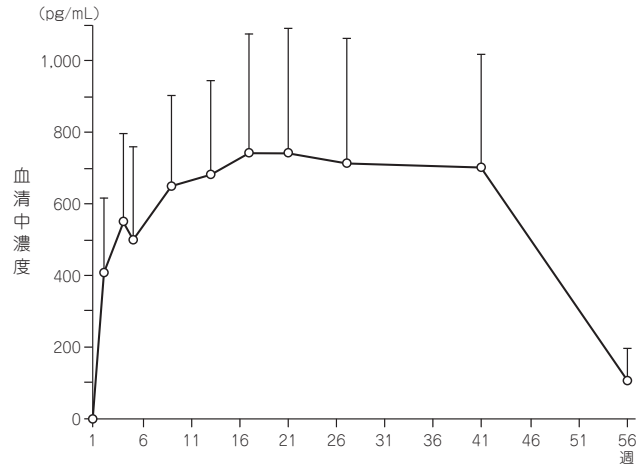
平均値 \pm 標準偏差 (n=8)

* : 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 (µg/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

(3) 中毒域 :

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響 :

該当資料なし

2.薬物速度論的パラメータ ³⁶⁾

(1) 解析方法 :

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、531-003、531-004試験)で82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) : 0.178 (個体内変動 61.2%)

(3) 消失速度定数 :

該当資料なし

(4) クリアランス :

CL/F (mL/hr/kg) : 35 (個体内変動 40.4%)

(5) 分布容積 :

V_1/F^{*1} (mL/kg) : 1610 (個体内変動 52.9%)

V_2/F^{*2} (mL/kg) : 2970 (個体内変動:推定せず)

*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

(6) その他 :

該当資料なし

3.母集団 (ポピュレーション) 解析³⁶⁾

(1) 解析方法 :

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、531-003、531-004 試験) で 82 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) パラメータ変動要因 :

CL/F は年齢が高い再生不良性貧血患者で低下する傾向が、血小板数が多い患者で上昇する傾向が認められた。しかし、これらの変動の度合いは小さく、臨床的な意義はないと考えられた。年齢及び血小板数以外に、被験者背景と薬物動態パラメータとの関係で特筆すべき傾向は認められなかった。

4.吸収

吸収部位 : 皮下組織

5.分布³⁷⁾

(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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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.5. (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
骨髄(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)

(6) 血漿蛋白結合率：

該当資料なし

6.代謝³⁸⁾

(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（CYP等）の分子種、寄与率：

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活性比、存在比率：

該当資料なし

7.排泄³⁹⁾

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）

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。

排泄速度

該当資料なし

8.トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9.透析等による除去率

該当資料なし

10.特定の背景を有する患者

該当資料なし

11.その他

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. 2. 効能又は効果に関連する注意」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. 4. 用法及び用量に関連する注意」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。

〈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、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^{40~42)}。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⁴²⁾。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⁴³⁾。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。免疫抑制療法未治療の再生不良性貧血患者を対象とした国際共同臨床試験では、骨髄レチクリン増生又は骨髄線維化に関連する有害事象は 41 例中 2 例 (4.9%) に認められ、このうち「レチクリン増加」の 1 例 (2.4%) が本剤との因果関係が否定できないと報告された。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はほぼ同様であった。

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⁴⁴⁾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。免疫抑制療法未治療の再生不良性貧血患者を対象とした国際共同臨床試験では、血栓塞栓症に関連する副作用は 41 例中 2 例 (4.9%) に認められ、内訳は「急性心筋梗塞」及び「脳梗塞」が各 1 例であったが、いずれも本剤との因果関係は否定されている。[「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。また、免疫抑制療法未治療の再生不良性貧血患者を対象とした国際共同臨床試験では、染色体異常を 4 例で認め、報告医師等によりこのうち 2 例は臨床的意義は不明、1 例は臨床的意義はなく加齢によるものと判断された。残り 1 例は「骨髄異形成症候群」への移行が認められ、当該事象は重篤な副作用と判断された。急性骨髄性白血病への移行が確認された被験者は認められなかった。

- 8.7 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、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「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」を除外していること、免疫抑制療法未治療の再生不良性貧血患者を対象とした国際共同臨床試験では「高度な心血管疾患（e.g. New York Heart Association 機能分類でクラスⅢ又はⅣ）を有する患者」を除外していることから、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、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、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、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、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^{注)}

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]

注)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。

11.1.2 骨髄レチクリン増生（1.6%）

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]

〈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。免疫抑制療法未治療の再生不良性貧血患者を対象とした国際共同臨床試験では、血栓塞栓症に関連する副作用は 41 例中 2 例（4.9%）に認められ、内訳は「急性心筋梗塞」及び「脳梗塞」が各 1 例であったが、いずれも本剤との因果関係は否定されている [「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。

また、免疫抑制療法未治療の再生不良性貧血患者を対象とした国際共同臨床試験で、「骨髄レチクリン線維症」及び「レチクリン増加」の有害事象が各1例（2.4%）に認められた。このうち「レチクリン増加」（非重篤）は本剤との因果関係が否定できないと報告された。副作用発現頻度は、慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした臨床試験と、再生不良性貧血患者を対象とした臨床試験の結果において発現した副作用に基づき算出した。[「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。免疫抑制療法未治療の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は、「血小板数減少」は3名（7.3%）、出血に関連する有害事象は14名（34.1%）に認められたが、いずれの事象も本剤との因果関係は否定されている。[「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、顔面腫脹を含む）、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>

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、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。

◆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

①申請時までの国内・海外臨床試験

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)
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)

分類 副作用名	発現例数 (%)		合計 (%)
	国内臨床試験	海外臨床試験	
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)
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)

分類 副作用名	発現例数 (%)		合計 (%)
	国内臨床試験	海外臨床試験	
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)
関節捻挫	0	1(0.2)	1(0.2)
臨床検査	1(2.2)	20(3.3)	21(3.2)

分類 副作用名	発現例数 (%)		合計 (%)
	国内臨床試験	海外臨床試験	
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)

分類 副作用名	発現例数 (%)		合計 (%)
	国内臨床試験	海外臨床試験	
筋攣縮	0	1(0.2)	1(0.2)
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)

分類 副作用名	発現例数 (%)		合計 (%)
	国内臨床試験	海外臨床試験	
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)
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)

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)
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。

②特定使用成績調査 (長期使用に関する調査)

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象例数	1775
副作用等の発現症例数	469
副作用等の発現割合	26.42%

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合%)
感染症および寄生虫症	44(2.48)
*虫垂炎	1(0.06)
*気管支炎	4(0.23)
*膀胱炎	4(0.23)
*胃腸炎	3(0.17)
*単純ヘルペス	1(0.06)
*ヘルペスウイルス感染	1(0.06)
*帯状疱疹	1(0.06)
*感染	4(0.23)
*インフルエンザ	1(0.06)
上咽頭炎	5(0.28)
*食道カンジダ症	1(0.06)
*口腔カンジダ症	2(0.11)
*腹膜炎	1(0.06)
咽頭炎	2(0.11)
*肺炎	6(0.34)
*敗血症	1(0.06)
*敗血症性ショック	1(0.06)
*皮膚感染	1(0.06)
*上気道感染	1(0.06)
*尿路感染	3(0.17)
*筋膿瘍	1(0.06)
*カンジダ性肺炎	1(0.06)
*感染性腸炎	1(0.06)
*医療機器関連感染	1(0.06)
*口腔ヘルペス	1(0.06)
*処置後感染	1(0.06)
*感染性皮膚膿瘍	1(0.06)
*カテーテル留置部位膿瘍	1(0.06)
*結腸膿瘍	1(0.06)
*ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	2(0.11)
*アスペルギルス感染	1(0.06)
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）	13(0.73)
*急性白血病	1(0.06)
*芽球細胞増殖	1(0.06)
*骨髄異形成症候群	6(0.34)
骨髄線維症	3(0.17)
*形質細胞性骨髄腫	1(0.06)
*骨髄異形成症候群の転化	1(0.06)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合%)
血液およびリンパ系障害	67(3.77)
貧血	28(1.58)
*赤芽球癆	1(0.06)
*再生不良性貧血	1(0.06)
*凝血異常	1(0.06)
*播種性血管内凝固	1(0.06)
*好酸球増加症	3(0.17)
*発熱性好中球減少症	1(0.06)
*顆粒球減少症	1(0.06)
*溶血性貧血	2(0.11)
鉄欠乏性貧血	2(0.11)
*白血球増加症	2(0.11)
*白血球減少症	1(0.06)
小球性貧血	1(0.06)
*好中球減少症	1(0.06)
*赤血球増加症	2(0.11)
血小板減少症	11(0.62)
*血小板減少症	1(0.06)
血小板増加症	3(0.17)
出血性素因	1(0.06)
骨髄レチクリン線維症	1(0.06)
*自己免疫性溶血性貧血	3(0.17)
*免疫性血小板減少症	1(0.06)
免疫系障害	1(0.06)
*過敏症	1(0.06)
*低γグロブリン血症	1(0.06)
内分泌障害	2(0.11)
*甲状腺機能低下症	2(0.11)
代謝および栄養障害	25(1.41)
*脱水	1(0.06)
*糖尿病	6(0.34)
*高血糖	1(0.06)
*高カリウム血症	3(0.17)
*高トリグリセリド血症	1(0.06)
*高尿酸血症	5(0.28)
*低カルシウム血症	1(0.06)
*低クロール血症	1(0.06)
*低カリウム血症	1(0.06)
*低ナトリウム血症	1(0.06)
*肥満	1(0.06)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合%)
*脂質異常症	1(0.06)
*高アルカリホスファターゼ血症	2(0.11)
食欲減退	3(0.17)
*ステロイド糖尿病	1(0.06)
精神障害	13(0.73)
*譫妄	1(0.06)
うつ病	1(0.06)
*幻覚	1(0.06)
不眠症	9(0.51)
*落ち着きのなさ	1(0.06)
神経系障害	78(4.39)
*小脳出血	1(0.06)
脳出血	2(0.11)
*脳出血	8(0.45)
脳梗塞	11(0.62)
*脳虚血	1(0.06)
*大脳静脈血栓症	1(0.06)
*認知症	2(0.11)
*アルツハイマー型認知症	1(0.06)
*糖尿病性ニューロパチー	1(0.06)
浮動性めまい	15(0.85)
*てんかん	2(0.11)
頭痛	31(1.75)
感覚鈍麻	2(0.11)
末梢性ニューロパチー	2(0.11)
錯感覚	1(0.06)
傾眠	1(0.06)
*椎骨動脈閉塞	1(0.06)
ラクナ梗塞	1(0.06)
眼障害	7(0.39)
*白内障	4(0.23)
*アレルギー性結膜炎	1(0.06)
*ドライアイ	1(0.06)
*網膜動脈閉塞	1(0.06)
*網膜出血	1(0.06)
眼瞼腫脹	1(0.06)
*結膜弛緩症	1(0.06)
耳および迷路障害	3(0.17)
*耳鳴	1(0.06)
回転性めまい	1(0.06)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合%)
* 突発性難聴	1(0.06)
心臓障害	16(0.90)
急性心筋梗塞	1(0.06)
* 狭心症	2(0.11)
* 不安定狭心症	1(0.06)
* 不整脈	1(0.06)
* 第二度房室ブロック	1(0.06)
* 心不全	5(0.28)
心筋梗塞	2(0.11)
動悸	1(0.06)
* プリンツメタル狭心症	1(0.06)
* 上室性期外収縮	1(0.06)
血管障害	42(2.37)
腋窩静脈血栓症	1(0.06)
潮紅	2(0.11)
高血圧	16(0.90)
血栓性静脈炎	1(0.06)
血栓症	1(0.06)
* 血栓症	2(0.11)
* 血管炎	1(0.06)
鎖骨下静脈血栓症	1(0.06)
深部静脈血栓症	10(0.56)
* 出血	1(0.06)
* 末梢動脈閉塞	1(0.06)
ほてり	1(0.06)
四肢静脈血栓症	2(0.11)
動脈閉塞性疾患	1(0.06)
* 内出血	1(0.06)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	28(1.58)
* 急性呼吸不全	1(0.06)
* 喘息	2(0.11)
咳嗽	3(0.17)
呼吸困難	1(0.06)
鼻出血	5(0.28)
* 血胸	1(0.06)
* 間質性肺疾患	2(0.11)
* 胸水	3(0.17)
* 肺胞出血	1(0.06)
肺塞栓症	1(0.06)
* 肺塞栓症	1(0.06)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合%)
* 肺梗塞	1(0.06)
* 上気道の炎症	7(0.39)
* 口腔咽頭痛	1(0.06)
胃腸障害	65(3.66)
腹部不快感	1(0.06)
* 腹部膨満	1(0.06)
上腹部痛	1(0.06)
* 慢性胃炎	1(0.06)
* 虚血性大腸炎	1(0.06)
便秘	9(0.51)
下痢	9(0.51)
* 嚥下障害	1(0.06)
* 胃食道逆流性疾患	2(0.11)
* 胃腸出血	6(0.34)
* 消化管壊死	1(0.06)
* 歯肉出血	1(0.06)
* 歯肉痛	1(0.06)
* 舌炎	1(0.06)
* 舌痛	1(0.06)
* 血便排泄	1(0.06)
* 痔核	1(0.06)
* 大腸穿孔	1(0.06)
* メレナ	5(0.28)
* 腸間膜動脈閉塞	1(0.06)
口腔内出血	2(0.11)
* 口腔内出血	7(0.39)
悪心	8(0.45)
* 口内炎	3(0.17)
* 歯痛	1(0.06)
* 上部消化管出血	4(0.23)
嘔吐	2(0.11)
* 肛門出血	1(0.06)
下部消化管出血	1(0.06)
* 下部消化管出血	1(0.06)
* 毛舌症	1(0.06)
肝胆道系障害	36(2.03)
* 胆嚢炎	2(0.11)
* 胆石症	1(0.06)
* 肝機能異常	12(0.68)
* 脂肪肝	1(0.06)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合%)
*肝腫大	1(0.06)
*肝腎症候群	1(0.06)
*肝障害	17(0.96)
門脈血栓症	1(0.06)
*薬物性肝障害	1(0.06)
皮膚および皮下組織障害	49(2.76)
脱毛症	7(0.39)
*水疱	1(0.06)
*皮膚囊腫	1(0.06)
*皮膚炎	1(0.06)
紅斑	2(0.11)
*皮下出血	2(0.11)
点状出血	1(0.06)
痒疹	2(0.11)
そう痒症	6(0.34)
*乾癬	1(0.06)
紫斑	8(0.45)
発疹	17(0.96)
*皮膚剥脱	1(0.06)
蕁麻疹	6(0.34)
*皮脂欠乏症	1(0.06)
筋骨格系および結合組織障害	42(2.37)
関節痛	12(0.68)
背部痛	12(0.68)
筋痙縮	2(0.11)
筋力低下	2(0.11)
筋骨格痛	2(0.11)
筋肉痛	6(0.34)
*骨壊死	1(0.06)
*骨粗鬆症	1(0.06)
四肢痛	5(0.28)
*関節周囲炎	1(0.06)
*リウマチ性多発筋痛	1(0.06)
*開口障害	1(0.06)
四肢不快感	1(0.06)
腎および尿路障害	16(0.90)
*血尿	2(0.11)
*水腎症	1(0.06)
*ループス腎炎	1(0.06)
*腎障害	3(0.17)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合%)
*腎不全	2(0.11)
*腎機能障害	6(0.34)
*急性腎障害	1(0.06)
妊娠、産褥および周産期の状態	1(0.06)
*低出生体重児	1(0.06)
*胎児発育不全	1(0.06)
生殖系および乳房障害	3(0.17)
*良性前立腺肥大症	1(0.06)
*月経過多	1(0.06)
性器出血	1(0.06)
一般・全身障害および投与部位の状態	56(3.15)
*胸部不快感	1(0.06)
胸痛	2(0.11)
*死亡	6(0.34)
顔面浮腫	1(0.06)
疲労	1(0.06)
熱感	1(0.06)
インフルエンザ様疾患	1(0.06)
注射部位紅斑	1(0.06)
注射部位出血	1(0.06)
注射部位刺激感	1(0.06)
倦怠感	22(1.24)
浮腫	2(0.11)
末梢性浮腫	5(0.28)
発熱	9(0.51)
*突然死	1(0.06)
*治療効果減弱	1(0.06)
*口渇	1(0.06)
穿刺部位出血	1(0.06)
注射部位腫脹	2(0.11)
*多臓器機能不全症候群	1(0.06)
臨床検査	164(9.24)
*アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8(0.45)
*アミラーゼ増加	2(0.11)
*アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7(0.39)
*好塩基球数増加	1(0.06)
*抱合ビリルビン増加	1(0.06)
*血中ビリルビン増加	3(0.17)
*血中カルシウム増加	1(0.06)
*血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2(0.11)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合%)
* 血中クレアチニン増加	2(0.11)
* 血中フィブリノゲン減少	1(0.06)
血中鉄減少	1(0.06)
* 血中乳酸脱水素酵素増加	14(0.79)
* 血中カリウム減少	1(0.06)
* 血中カリウム増加	3(0.17)
* 血中ナトリウム減少	1(0.06)
* 血中尿素増加	1(0.06)
* 血中尿酸増加	2(0.11)
* C-反応性蛋白増加	3(0.17)
* 好酸球数増加	9(0.51)
* γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4(0.23)
ヘマトクリット減少	1(0.06)
ヘモグロビン減少	2(0.11)
* リンパ球数減少	4(0.23)
* 平均赤血球容積増加	1(0.06)
* 巨核球異常	2(0.11)
* 巨核球減少	1(0.06)
* 巨核球増加	1(0.06)
* 単球数増加	5(0.28)
* 好中球数減少	9(0.51)
* 好中球数増加	20(1.13)
血小板数異常	1(0.06)
血小板数減少	23(1.30)
* 血小板数減少	6(0.34)
赤血球数減少	1(0.06)
* 網状赤血球数増加	1(0.06)
* 体重増加	2(0.11)
* 白血球数減少	7(0.39)
* 白血球数増加	54(3.04)
レチクリン増加	3(0.17)
* 骨髄球数増加	1(0.06)
血小板数増加	14(0.79)
* 血中β-D-グルカン増加	1(0.06)
* 好中球百分率増加	2(0.11)
* 赤芽球数増加	1(0.06)
* 赤芽球数異常	1(0.06)
* 血中アルカリホスファターゼ増加	4(0.23)
* 抗核抗体陽性	1(0.06)
* 肝酵素上昇	1(0.06)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合%)
* 膵酵素増加	1(0.06)
* 芽球細胞数増加	1(0.06)
* 骨髄球存在	1(0.06)
* H L A マーカー検査陽性	1(0.06)
* アスペルギルス検査陽性	1(0.06)
* 肝機能検査値上昇	1(0.06)
傷害、中毒および処置合併症	6(0.34)
* 圧迫骨折	1(0.06)
* 大腿骨骨折	1(0.06)
* 硬膜下血腫	2(0.11)
* 創傷出血	1(0.06)
* 処置による疼痛	1(0.06)

副作用については、MedDRA/J バージョン 23.0 基本語 (PT) を使用して集計した。
また、同一症例において同一の事象が複数回発現している場合は、1 例として集計した。
* : 「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症

●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)

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	
頭痛	0	4 (12.9)	4 (6.1)
浮動性めまい	1 (2.9)	1 (3.2)	2 (3.0)
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。

●免疫抑制療法未治療の再生不良性貧血

[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		
	国際共同 003 試験	国際共同 004 試験	合計
安全性評価対象例数	17	24	41
副作用発現症例数 (%)	5 (29.4)	3 (12.5)	8 (19.5)
発現件数	9	4	13

分類 副作用名	発現例数 (%)		合計 (%)
	国際共同 003 試験	国際共同 004 試験	
胃腸障害	0	1 (4.2)	1 (2.4)
悪心	0	1 (4.2)	1 (2.4)
感染症及び寄生虫症	1 (5.9)	0	1 (2.4)
上咽頭炎	1 (5.9)	0	1 (2.4)
臨床検査	3 (17.6)	2 (8.3)	5 (12.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (11.8)	0	2 (4.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.9)	0	1 (2.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.9)	0	1 (2.4)
血中ビリルビン増加	1 (5.9)	0	1 (2.4)
肝機能検査異常	0	1 (4.2)	1 (2.4)
腫瘍マーカー上昇	1 (5.9)	0	1 (2.4)
レチクリン増加	1 (5.9)	0	1 (2.4)
凝固検査異常	0	1 (4.2)	1 (2.4)
筋骨格系及び結合組織障害	1 (5.9)	0	1 (2.4)
関節痛	1 (5.9)	0	1 (2.4)
神経系障害	0	1 (4.2)	1 (2.4)
浮動性めまい	0	1 (4.2)	1 (2.4)

副作用については、MedDRA/J バージョン 24.1 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、10µg/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 23µg/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、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、20µg/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、正確に測り取るために 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

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（ μg ）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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で投与を開始する場合、必要な患者の 1 回投与量は 55 μg である。これを溶解後溶液の最終濃度（500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）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（ μg ）/500（ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）=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。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。

骨髄異形成症候群患者^{注)}では、疾患の進行に伴い急性骨髄性白血病へ移行することが知られている。骨髄異形成症候群患者を対象とした海外臨床試験において、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⁴⁵⁾。

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、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⁴⁶⁾ 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⁴⁵⁾。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」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁴⁷⁾：

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 5,000µg/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 ($QTc=QT/(RR)^{1/3}$) を用いた 500µg/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 100µg/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 5,000µg/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。

(3) その他の薬理試験：

副次的薬理試験（参考情報）³¹⁾

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 2.0µmol/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, Ca2 + Act., VI Potassium Channel, Ca2 + 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 B4, LTB4 Leukotriene D4, LTD4 Thromboxane A2 (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。

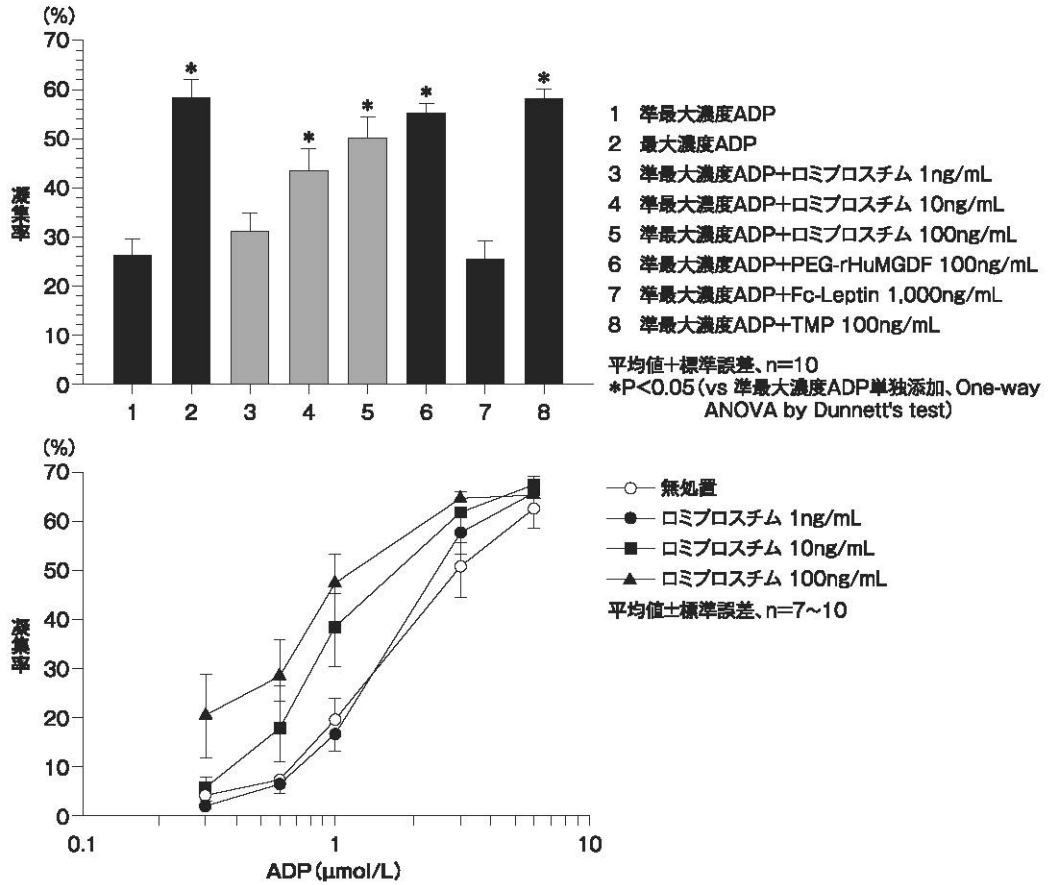
2) 血小板の機能 (血小板凝集試験) およびシグナル伝達試験 (*in vitro*)

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⁴⁸⁾ 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)⁴⁹⁾ 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。

2. 毒性試験⁵⁰⁾

(1) 単回投与毒性試験 :

ラットの単回皮下投与毒性試験 (投与量 : 100、300 及び 1,000μg/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)及び平均赤血球色素量(MCH)の高値) が、雌では 100μg/kg 以上、雄では 300μg/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 1,000μg/kg 群の雄で認められ、髄外造血が 300μg/kg の雄並びに 1,000μg/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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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) 遺伝毒性試験：

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。

(4) 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。

(5) 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 (µg/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：10µg/kg/回 F ₀ 雌：10µg/kg/回 雌雄の生殖機能及び初期胚発生：100µg/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：60µg/kg/回 F ₁ 胎児：100µg/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：100µg/kg/回 F ₁ 胎児：100µg/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：100µg/kg/回 F ₁ 胎児：100µg/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 µg/kg/回 F ₁ 胎児：30µg/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；30µg/kg/回 母体機能；100µg/kg/回 F ₁ 雌：30µg/kg/回 F ₁ 雄：30µg/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。

(6) 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皮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。

(7) その他の特殊毒性：

1) 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。

2) 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、パッフィーコート、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^{51～55}、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

有効期間：36 箇月

3. 包装状態での貯法

貯法：2～8℃に保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

注) 「VIII.11. 適用上の注意」の項も参照のこと

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり（日本語・英語）

その他の患者向け資料：

- ・ロミプレート皮下注を投与されている患者さんへ（慢性特発性血小板減少性紫斑病）
- ・ロミプレート皮下注を投与されている患者さんへ（再生不良性貧血）

「X III.2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

2008 年 7 月

8.製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ロミプレート [®] 皮下注 250 μ g 調製用	2011年1月21日	22300AMX00437000	2011年3月11日	2011年4月13日

9.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 10 μ g/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 μ g/kg とする。
効能又は効果	2023年9月25日	再生不良性貧血 →冒頭の「既存治療で効果不十分な」を削除
用法及び用量		[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 μ g/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 μ g/kg とする。 →冒頭の「既存治療で効果不十分な」を削除

10.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

[慢性特発性血小板減少性紫斑病]

再審査結果通知年月日：2022年12月21日

再審査結果：「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない」と通知され、「効能又は効果」、「用法及び用量」に変更はなかった。

11.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
再生不良性貧血	5年10ヵ月 2019年6月18日～2025年4月17日

12.投薬期間制限に関する情報

該当しない

13.各種コード

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

14.保険給付上の注意

該当しない

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. 2000; 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) Kumagai Y, et al. : J. Clin Pharmacol. 2007; 47: 1489-1497 (PMID: 17925591) | [019-270] |
| 13) Shirasugi Y, et al. : Int J. Hematol. 2009; 90: 157-165 (PMID:19543952) | [019-268] |
| 14) 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) | |
| 15) Kuter DJ, et al. : Lancet. 2008; 371: 395-403 (PMID:18242413) | [019-271] |
| 16) 社内資料 : 国内第Ⅲ相試験 (20060216) (2011 年 1 月 21 日承認、 CTD2.7.6.10) | |
| 17) 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) | |
| 18) 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) | |
| 19) 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) | |
| 20) 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) | |
| 21) 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 : 免疫抑制療法未治療の再生不良性貧血患者を対象とした国際共 同臨床試験 (3 剤併用) (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.7.6.1) | |

- 23) 社内資料：免疫抑制療法未治療の再生不良性貧血患者を対象とした国際共同臨床試験（2剤併用）（2023年9月25日承認、CTD2.7.6.2）
- 24) Shirasugi Y, et al. : Int J. Hematol. 2011; 94: 71-80 (PMID:21706145) [019-729]
- 25) 社内資料：Efficacy set（2011年1月21日承認、CTD2.7.3.3.2.2）
- 26) Shirasugi Y, et al. : Int J. Hematol. 2012; 95: 652-659 (PMID:22532046) [021-468]
- 27) 再審査報告書（令和4年11月9日）
- 28) 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
- 29) Kuter DJ. : Blood. 2007; 109: 4607-4616 (PMID:17289815) [019-251]
- 30) Chanprasert S, et al. : Cellular Signaling. 2006; 18: 1212-1218 (PMID:16380230) [019-426]
- 31) 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）
- 32) McElroy PL, et al. : Exp Hematol. 2015; 43: 479-487 (PMID:25754671) [029-276]
- 33) 社内資料：血中濃度（2011年1月21日承認、CTD2.5.3.1）
- 34) 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）
- 35) 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
- 36) 社内資料：臨床薬理試験（母集団薬物動態解析）（2023年9月25日承認、CTD2.7.2.3.2）
- 37) 社内資料：分布（2011年1月21日承認、CTD2.6.4.4）
- 38) 社内資料：代謝（2011年1月21日承認、CTD2.4.3.3）
- 39) 社内資料：排泄（2011年1月21日承認、CTD2.4.3.4）
- 40) Yanagida M, et al. : Br J Haematol. 1997; 99: 739-45 (PMID:9432016) [019-243]
- 41) Ulich TR, et al. : Blood. 1996; 87: 5006-15 (PMID:8652813) [019-421]
- 42) Kuter DJ, et al. : Br J Haematol. 2007; 139: 351-62 (PMID:17910625) [019-422]
- 43) Mufti G, et al. : Blood (ASH annual meeting abstracts). 2006; 108: Abstract 3982 [019-423]
- 44) Aledort LM, et al. : Am J Hematol. 2004; 76: 205-13 (PMID:15224353) [019-424]
- 45) 米国添付文書
- 46) Vardiman JW, et al. : Blood. 2002; 100: 2292-302 (PMID:12239137) [019-425]
- 47) 社内資料：安全性薬理（2011年1月21日承認、CTD2.6.2.4）
- 48) Kaushansky K, et al. : Oncogene. 2002; 21: 3359-3367 (PMID:12032774) [019-367]
- 49) Columbyova L, et al. : Cancer Res. 1995; 55: 3509-3512 (PMID:7627956) [019-361]
- 50) 社内資料：毒性試験（2011年1月21日承認、CTD2.4.4.4/CTD2.6.6）
- 51) Graf G, et al. : Leuk Res. 1996; 20: 831-838 (PMID:8960108) [019-275]
- 52) Horikawa Y, et al. : Blood. 1997; 90: 4031-4038 (PMID:9354672) [019-245]
- 53) Fielder PJ, et al. : Blood. 1997; 89: 2782-2788 (PMID:9108396) [019-244]
- 54) Li J, et al. : Br J Haematol. 2000; 111: 943-953 (PMID:11122159) [019-257]
- 55) 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、米国や欧州各国等で承認されている（2023年8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®：2022年2月）
効能又は効果	<p>1 INDICATIONS AND USAGE</p> <p>1.1 Patients with Immune Thrombocytopenia (ITP) Nplate is indicated for the treatment of thrombocytopenia in:</p> <ul style="list-style-type: none">• Adult patients with 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>1.2 Patients with Hematopoietic Syndrome of Acute Radiation Syndrome Nplate is indicated to increase survival in adults and in pediatric patients (including term neonates) acutely exposed to myelosuppressive doses of radiation [see <i>Clinical Studies (14.3)</i>].</p> <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 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 Patients with Immune Thrombocytopenia (ITP) 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. 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>]. Obtain complete blood counts (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.</p>

米国添付文書 (NPLATE® : 2022 年 2 月)	
用法及び用量	<p><u>For Adult Patients with ITP</u></p> <p>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. 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 2-3 mcg/kg.</p> <p>Adjust the dose as follows for adult patients:</p> <ul 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><u>For Pediatric Patients with ITP</u></p> <p>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>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>Adjust the dose as follows for pediatric patients:</p> <ul 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>2.2 Patients with Hematopoietic Syndrome of Acute Radiation Syndrome</p> <p><u>For Adult and Pediatric Patients (including term neonates)</u></p> <p>The recommended dose of Nplate is 10 mcg/kg administered once as a subcutaneous injection. Administer the dose as soon as possible after suspected or confirmed exposure to radiation levels greater than 2 gray (Gy). Administer Nplate regardless of whether a complete blood count (CBC) can be obtained. Estimate a patient's absorbed whole body radiation dose (i.e., level of radiation exposure) based on information from public health authorities, biodosimetry if available, or clinical findings such as time to onset of vomiting or lymphocyte depletion kinetics.</p>

用法及び用量

2.3 Preparation and Administration

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 *Overdosage (10)*]. 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.

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. Do not reconstitute or dilute with Bacteriostatic Water for Injection, USP or dilute with Bacteriostatic Sodium Chloride Injection, USP. If the Calculated Patient Dose is less than 23 mcg, dilution with 0.9% Sodium Chloride Injection, USP is required to reduce the concentration of Nplate (see Table 1). This reduced concentration allows for low-doses to be accurately calculated, and consistently measured with a 0.01 mL graduated syringe.

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

Calculated Patient Dose	Strength*	Reconstitute with Sterile Water**	Dilute with Normal Saline***	Final Concentration
Calculated Dose greater than or equal to 23 mcg	125 mcg	0.44 mL	Not Required	500 mcg/mL
	250 mcg	0.72 mL	Not Required	
	500 mcg	1.2 mL	Not Required	
Calculated Dose less than 23 mcg	125 mcg	0.44 mL	1.38 mL	125 mcg/mL
	250 mcg	0.72 mL	2.25 mL	
	500 mcg	1.2 mL	3.75 mL	

* Vial contains overfill to ensure delivery of labeled vial strength.
 ** Add Sterile Water for Injection, USP directly to the vial.
 *** Add 0.9% Sodium Chloride Injection, USP directly to the vial.

米国添付文書（NPLATE®：2022年2月）										
用法及び用量	<p>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.</p> <p>Calculate Volume to Administer by dividing the Calculated Patient Dose (mcg) by the final concentration of prepared solution. See Table 2 for final concentrations.</p> <p>Table 2. Administration of Prepared Nplate Solution</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Calculated Patient Dose</th> <th>Final Concentration</th> <th>Volume to Administer (mL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Calculated Dose greater than or equal to 23 mcg</td> <td>500 mcg/mL</td> <td>= Calculated Patient Dose / 500 mcg/mL</td> </tr> <tr> <td>Calculated Dose less than 23 mcg</td> <td>125 mcg/mL</td> <td>= Calculated Patient Dose / 125 mcg/mL</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Administration of Prepared Nplate Solution</u></p> <p>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.</p> <p>Discard any unused portion. Do not pool unused portions from the vials. Do not administer more than one dose from a vial.</p> <p><u>Storage of Reconstituted Solution</u></p> <p>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.</p> <p><u>Storage of Diluted solution (after initial reconstitution)</u></p> <p>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.</p>	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
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								

米国添付文書（NPLATE®：2022年2月改訂）の詳細は下記を参照のこと
https://www.pi.amgen.com/-/media/Project/Amgen/Repository/pi-amgen-com/Nplate/nplate_pi_hcp_english.pdf
SmPC（NPLATE®）の詳細は下記を参照のこと
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nplate-epar-product-information_en.pdf
（いずれも2023年8月29日アクセス）

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）

本邦における電子添文「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 (2022年5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 (2022年2月)	<p>8.1 Pregnancy</p> <p>Risk Summary 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>). 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 (2022年2月)</p>	<p><u>Data</u> <i>Animal Data</i> 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. 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</p> <p><u>Risk Summary</u> 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

本邦における電子添文「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 (2022年2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. Long-term safety in the same population using Nplate for a median duration of 3 years was also evaluated in a single arm, open-label study [see <i>Adverse Reactions (6.1), Clinical Studies (14.2)</i>].</p> <p>The pharmacokinetics of romiplostim have been evaluated in pediatric patients 1 year and older with ITP [see <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i>]. See <i>Dosage and Administration (2.1)</i> for dosing recommendations for pediatric patients 1 year and older.</p> <p>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> <p>The use of Nplate to increase survival in pediatric patients (including term neonates) acutely exposed to myelosuppressive doses of radiation is based on efficacy studies conducted in adult animals. Efficacy studies of Nplate could not be conducted in humans with acute radiation syndrome for ethical and feasibility reasons. A similar response to romiplostim is expected in the pediatric and adult patients based on the mechanism of action of the drug and pharmacokinetics of romiplostim in pediatric patients 1 year and older with ITP [see <i>Dosage and Administration (2.2) and Clinical Pharmacology (12.3)</i>].</p>

XⅢ. 備考

1.調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎：

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性：

該当しない

2.その他の関連資料

●患者向け説明資料

- ・ロミプレート皮下注を投与されている患者さんへ（慢性特発性血小板減少性紫斑病）
- ・ロミプレート皮下注を投与されている患者さんへ（再生不良性貧血）
<https://medical.kyowakirin.co.jp/hematonco/romiplate/index.html>

Memo

A series of horizontal dotted lines for writing a memo.

協和キリン株式会社

RPT0001CIA23I