

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250 μ g調製用

Romiplate[®] for s.c.injection

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22300AMX00437
販売開始	2011年4月

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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ロミプレート皮下注250 μ g調製用	
有効成分	ロミプロスチム(遺伝子組換え)375 μ g ^{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。	
添加剤	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

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。

3.2 製剤の性状

販売名	ロミプレート皮下注250 μ g調製用
色・性状	白色の塊(凍結乾燥製剤)
pH	5.0
浸透圧	約1(500 μ g/mL)

*4. 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

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。

*5.3 診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

〈再生不良性貧血〉

*5.4 「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¹⁾。[17.1.4-17.1.6参照]

*6. 用法及び用量

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

通常、成人及び1歳以上の小児には、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。

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、臨床的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

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週間程度は頻りに全血算(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、又は骨髄線維症等の可能性)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、既存の骨髄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髄異形成症候群や急性骨髄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、骨髄検査(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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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]

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。

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。

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。

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。

**9.7 小児等

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした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。

〈再生不良性貧血〉

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。

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。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

*11.1.1 血栓症・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初回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]

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

	10%以上	1~10%未満	1%未満
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、そう痒性皮膚疹、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、膣出血、動悸、フィブリンドダイマー増加

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。

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。[14.2.2参照]

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

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。

* * 14.1.5 計算された個々の患者の1回投与量が23 μ g未満の場合、正確に測り取るために、14.1.1に従い1バイアルあたり注射用水0.72mLにより溶解した後、さらに生理食塩液2.25mLを加えて希釈する。この時、本剤の最終濃度は125 μ g/mLとなる。希釈には生理食塩液以外のものを使用しないこと。

* * 14.1.6 希釈後は速やかに使用すること。希釈後やむを得ず保存する場合は、バイアルで冷蔵保存(2~8 $^{\circ}$ C)し、4時間以内に投与を開始すること。希釈後溶液は遮光下で保存すること。

* * 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤の投与に際して必要量(mL)を計算するために、まず個々の患者の1回投与量(μ g)を「6.用法及び用量」に従い算出する。例えば、体重55kgの患者が初回投与量1 μ g/kgで投与を開始する場合、必要な患者の1回投与量は55 μ gである。これを溶解後溶液の最終濃度(500 μ g/mL)で割ると、患者に投与すべき必要量(mL)が算出される。この場合は、必要量は55(μ g)/500(μ g/mL)=0.11mLとなる。なお、計算された個々の患者の1回投与量が23 μ g未満の場合、「14.1 薬剤調製時の注意」に従い希釈後溶液の最終濃度(125 μ g/mL)を用いて必要量(mL)を算出すること。

14.2.2 1回投与量が250 μ gを超える場合には、1バイアルあたり投与できる最大液量を考慮し、複数のバイアルから必要量を確保すること。[14.1.1参照]

15. その他の注意

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の成人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。

慢性特発性血小板減少性紫斑病の小児患者を対象とした海外臨床試験において、282例中8例(2.8%)で本剤に対する中和抗体が認められた。

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²⁾。

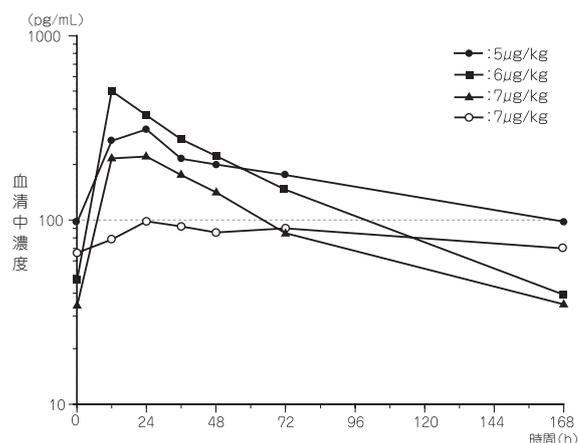
注)骨髄異形成症候群患者への投与は、国内外において承認外である。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

成人慢性特発性血小板減少性紫斑病患者(4例)に本剤5~7 μ g/kgを週1回反復皮下投与したときのロミプロスチムの血中濃度推移及び血中薬物動態パラメータは以下のとおりであった³⁾。



成人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中濃度推移

成人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中薬物動態パラメータ

投与量(μ g/kg)	t _{max} (h)	C _{max} (pg/mL)	AUC ₀₋₁₆₈ (pg·h/mL)	t _{1/2} (h)
5	24	310	28500	116
6	12	501	27400	47.6
7	24	98.4	13900	—
7	24	221	16400	58.8

〈再生不良性貧血〉

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10μg/kgを週1回4週間反復皮下投与したときの血清中薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁴⁾。

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反復皮下投与したときの投与4週目のロミプロスチムの血清中薬物動態パラメータ

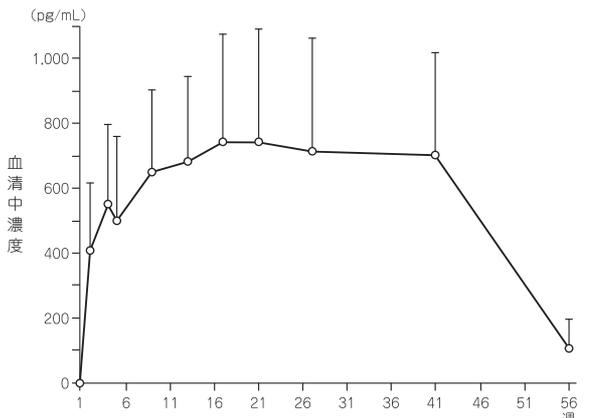
投与量 (μg/kg)	例数	t _{max} (h)	C _{max} (pg/mL)	AUC ₀₋₁₆₈ (pg·h/mL)	t _{1/2} (h)
10	8	16.4 ± 12.7	5810 ± 3310	305000 ± 175000	108.5 ± 32.6

平均値±標準偏差

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10μg/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5~20μg/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⁴⁾。

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



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。

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)

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

過去に1種類以上の慢性特発性血小板減少性紫斑病治療歴を有し、脾臓摘出歴の有無を問わない血小板数が30,000/μL未満の血小板減少を呈する成人慢性特発性血小板減少性紫斑病患者(本剤群22例、プラセボ群12例)を対象として、本剤を3μg/kgから投与開始した³¹⁾。12週間の投与期間において、有効性に関する主要評価項目である血小板反応(投与第2~13週目の各週の規定日に測定した血小板数が50,000/μL以上に増加すること)が認められた週数は、本剤群で9.5±3.3週(平均値±標準偏差)、プラセボ群で0.2±0.4週であり、本剤群で有意(P<0.0001)に高値であった⁵⁾。副作用発現頻度は、本剤群で40.9%(9/22例)であった。主な副作用は、頭痛22.7%(5/22例)、疲労及び四肢痛 各9.1%(2/22例)であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験(脾臓摘出歴を有する患者)

過去に1種類以上の慢性特発性血小板減少性紫斑病治療歴を有し、血小板数が30,000/μL未満の成人慢性特発性血小板減少性紫斑病患者63例(本剤群42例、プラセボ群21例)を対象として、本剤を1μg/kgから投与開始した。24週間の投与期間において、持続血小板反応(治療期間の最後の8週間のうち6週間以上で血小板数が50,000/μL以上であること)が認められた患者の割合は、本剤群で38.1%(16/42例)、プラセボ群で0%(0/21例)であり、本剤群で有意(P<0.0013)に高値であった⁶⁾。副作用発現頻度は、本剤群で54.8%(23/42例)であった。主な副作用は、頭痛26.2%(11/42例)、筋痛16.7%(7/42例)、浮動性めまい及び疲労 各9.5%(4/42例)であった。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験(脾臓摘出歴を有さない患者)

過去に1種類以上の慢性特発性血小板減少性紫斑病治療歴を有し、血小板数が30,000/μL未満の成人慢性特発性血小板減少性紫斑病患者62例(本剤群41例、プラセボ群21例)を対象として、本剤を1μg/kgから投与開始した。24週間の投与期間において、持続血小板反応が認められた患者の割合は、本剤群で61.0%(25/41例)、プラセボ群で4.8%(1/21例)であり、本剤群で有意(P<0.0001)に高値であった⁶⁾。

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

注1) 本剤の慢性特発性血小板減少性紫斑病に対する承認された初回投与量は1μg/kgである。

〈再生不良性貧血〉

17.1.4 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験(既存治療で効果不十分な患者)

抗胸腺細胞免疫グロブリンを含む免疫抑制療法で効果不十分、又はシクロスポリンで効果不十分かつ抗胸腺細胞免疫グロブリンが適用とならない成人再生不良性貧血患者31例(日本人24例、韓国人7例)を対象として、本剤を10μg/kgで週1回投与を開始し、血球数等に応じて用量を5~20μg/kgの間で適宜調整した。投与27週時における血液学的反応率[95%信頼区間]は、83.9[66.3, 94.5]%であった。なお、血液学的反応率は1系統以上の血球に改善³²⁾を認めた患者の割合と定義した⁷⁾。副作用発現頻度は、54.8%(17/31例)であった。主な副作用は、日本人では、頭痛及び筋痙縮 各16.7%(4/24例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、フィブリンDダイマー増加、倦怠感及び四肢痛 各8.3%(2/24例)であった。なお、韓国人では、血小板数増加14.3%(1/7例)のみであった。[5.4参照]

注2) 血液学的反応の効果判定基準

血小板数	20,000/μL以上増加したとき、又は血小板数が10,000/μL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/μL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/μL未満の被験者の好中球数が500/μL以上増加したとき。

* 17.1.5 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相併用試験(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患者)

輸血を要する非重症又は重症若しくは最重症であり、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成人再生不良性貧血患者17例(日本人9例、韓国人7例、台湾人1例)に抗胸腺細胞免疫グロブリン及びシクロスポリンと本剤を併用投与した。本剤は10μg/kgで週1回投与を開始し、血球数等に応じて用量を5~20μg/kgの間で適宜調整した。投与27週時点の奏効率³³⁾[95%信頼区間]は76.5[50.10, 93.19]%であった⁸⁾。副作用発現頻度は、29.4%(5/17例)であった。認められた副作用は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加11.8%(2/17例)、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 各5.9%(1/17例)であった。[5.4, 7.5参照]

* 17.1.6 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相併用試験(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患者)

輸血を要する非重症又は重症若しくは最重症であり、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成人再生不良性貧血患者24例(日本人9例、韓国人15例)にシクロスポリンと本剤を併用投与した。本剤は10μg/kgで週1回投与を開始し、血球数等に応じて用量を5~20μg/kgの間で適宜調整した。投与27週時点の奏効率³³⁾[95%信頼区間]は41.7[22.11, 63.36]%であった⁹⁾。副作用発現頻度は、12.5%(3/24例)であった。認められた副作用は、悪心、肝機能検査異常、凝固検査異常及び浮動性めまい 各4.2%(1/24例)であった。[5.4, 7.5参照]

注3) 奏効率の定義

以下の基準で部分奏効以上の被験者割合

完全奏効	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/μL以上 血小板数 100,000/μL以上
部分奏効	重症又は最重症の場合： 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/μL以上 血小板数 20,000/μL以上 網赤血球数 20,000/μL以上 輸血を要する非重症の場合：血小板輸血及び赤血球輸血非依存
反応なし	上記の基準を満たさない

18. 薬効薬理

18.1 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。

18.2 造血作用

本剤は、正常マウス、ラット、アカゲザル及びカニクイザルに静脈内又は皮下投与した際に、血小板造血作用(血小板数の増加)を示し、脾臓摘出マウスへの皮下投与においても同様な作用を示した。また、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系マウスへの皮下投与により、血小板数減少に対して改善作用を示した¹⁰⁾。さらに、化学療法剤/放射線により多系統の骨髓不全を惹起した骨髓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¹¹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名

ロミプロスチム(遺伝子組換え)
(Romiplostim(Genetical Recombination))

分子量

59,085

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。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

21.1 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〉

21.2 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。

22. 包装

1バイアル

23. 主要文献

- 1) 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)
- 2) 米国添付文書
- 3) 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)
- 4) 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
- 5) Shirasugi Y, et al. : Int J Hematol. 2011; 94: 71-80
- 6) Kuter DJ, et al. : Lancet. 2008; 371: 395-403
- 7) 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)
- * 8) 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)
- * 9) 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)
- 10) 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)
- 11) McElroy PL, et al. : Exp Hematol. 2015; 43: 479-487

24. 文献請求先及び問い合わせ先

協和キリン株式会社 くすり相談窓口
〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2
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)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

協和キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-9-2

