AMG531

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

協和発酵キリン株式会社

目次

目次 2
略号及び用語の定義一覧 3
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 4
1.5.1 AMG531 について 4
1.5.2 再生不良性貧血（AA）について 4
1.5.2.1 AA の診断基準 4
1.5.2.2 病型分類及び重症度分類 5
1.5.3 再生不良性貧血の既存治療における問題点 6
1.5.4 開発の経緯 8
1.5.4.1 原薬及び製剤に関する開発の経緯 9
1.5.4.2 非臨床試験の経緯 9
1.5.4.3 臨床試験の経緯 9
1.5.4.4 承認申請に用いる臨床データパッケージ 10
1.5.5 参考文献 12

略号及び用語の定義一覧

略号

略号	略していない用語
AA	Aplastic anemia（再生不良性貧血）
AML	Acute myeloblastic leukemia（急性骨髄性白血病）
ATG	Anti-human thymocyte immunoglobulin（抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン）
CI	Confidence interval（信頼区間）
c-Mpl	TPO（トロンボポエチン）受容体
CsA	Ciclosporin A（シクロスポリン A）
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group（米国東海岸癌研究グループ）
EPAG	Eltrombopag（エルトロンボパグ）
eTPO	Endogenous thrombopoietin（内因性トロンボポエチン）
FAS	Full analysis set（最大の解析対象集団）
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor（顆粒球コロニー刺激因子）
GIMEMA	Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto
Hb	Hemoglobin（ヘモグロビン）
IgG	Immunoglobulin G（免疫グロブリン G）
ITP	Immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura（免疫性（特発性）血小板減少性紫斑病）
MDS	Myelodysplastic syndrome（骨髄異形成症候群）
PK	Pharmacokinetics（薬物動態）
PPS	Per protocol set（治験実施計画書に適合した解析対象集団）
PS	Performance status
RBC	Red blood cell（赤血球）
rHuMGDF	Recombinant human megakaryocyte growth and development factor（組換えヒト巨核球増殖因子）
SC	Subcutaneous（皮下）
TPO	Thrombopoietin（トロンボポエチン）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 AMG531 について

AMG531（一般名：ロミプロスチム（遺伝子組換え））は米国 Amgen Inc. が創製した大腸菌由来の遺伝子組換え融合タンパク質（分子量約 59 kDa）である。AMG531 は、トロンボポエチン（TPO）受容体（c-Mpl）結合領域 2 ヵ所を含むペプチド鎖とヒト IgG1 の Fc 領域の C-末端が結合した一本鎖がジスルフィド結合した二量体構造である。一本鎖は 269 個のアミノ酸からなり、糖鎖を有していない。AMG531 は、c-Mpl を活性化させ血小板産生を亢進させる血小板造血刺激因子製剤であり、c-Mpl に結合することで骨髄前駆細胞から巨核球に至る過程における細胞の増殖及び分化を促進し、結果として血小板を増加させると考えられている。AMG531 と内因性トロンボポエチン（eTPO）にアミノ酸配列相同性はないため、抗 AMG531 抗体が産生された場合でも、eTPO に結合して血小板減少を引き起こす可能性は低い。

1.5.2 再生不良性貧血（AA）について

AA は、末梢血中のすべての血球の減少（汎血球減少）と骨髄の細胞密度の低下（低形成）を特徴とする疾患である。実際には、同様な特徴を有する、概念がより明確な他の疾患を除外することにより AA と診断されるが、病気の本態は「骨髄毒性を示す薬剤の影響がないにもかかわらず、造血幹細胞が持続的に減少した状態」といえる（参照ガイド 2018 年改訂）。AA は成因により先天性と後天性の 2 種類に分けられている。先天性の AA には Fanconi 貧血等の遺伝性の疾患がある。一方、後天性の AA には、放射線被曝やベンゼン等の化学物質による二次性 AA、造血幹細胞自体の異常や、免疫学的機序による造血の抑制を示唆する臨床所見が認められる特発性（一次性）AA、肝炎後の発症や発作性夜間ヘモグロビン尿症に伴う特殊型の AA がある。AA の自覚症状としては、労作時の息切れ、動悸、めまい等の貧血症状、感染による発熱並びに皮下出血斑、歯肉出血、鼻出血等の出血傾向が認められる。他覚所見としては、顔面蒼白、貧血様の眼瞼結膜、皮下出血、歯肉出血等が認められる。更に、骨髄異形成症候群（MDS）又は急性骨髄性白血病（AML）への移行、出血傾向又は感染症が原因で死に至ることがある（参照ガイド 2018 年改訂）。

AA は 1972 年に厚生労働省により指定難病に指定されている。平成 26 年度の調査報告（太田 and 島田, 2015）では、AA の国内の総患者数（特定疾患医療受給者証所持者数及び特定疾患登録者証所持者数）は 2013 年に約 14000 人であった。また、受給申請時に提出される臨床調査個人票による調査では、2004～2012 年の 9 年間の罹患数は約 9500 人と、年間で約 1000 人が罹患しており、人口 100 万人あたりの年間罹患率は 8.2 人と推計された（太田 and 島田, 2014）。罹患率の性比（女／男）は 1.16 であり、罹患率は男女とも 10～20 歳代と 70～80 歳代でピークが認められ、高齢者側のピークの方が大きかった。なお、人口 100 万人あたりの年間罹患率は、日本が 8.2 人（太田 and 島田, 2014）、アジア全体では 4～5 人（Issaragrisil, 1997）、欧米諸国が 1.5～2.5 人（Mary et al, 1990; Montané et al, 2008）と報告されており、欧米諸国に比べてアジアの罹患率は高いことが知られている。

1.5.2.1 AA の診断基準

本邦では、AA の診断に際して、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」によって作成された診断基準が用いられている（参照ガイド

2018 年改訂）。AA の診断には、臨床所見として貧血、出血傾向、ときに発熱を認め、ヘモグロビン（Hb）濃度 10 g/dL 未満、好中球数 1500/μL 未満、血小板 100000/μL 未満の 3 項目のうち少なくとも 2 つを満たすことが必要である。更に、血球減少、骨髄低形成及び他の汎血球減少の原因となる疾患が否定できる場合には AA と診断されるが、MDS との鑑別が困難な場合がある。

1.5.2.2 病型分類及び重症度分類

1）病型分類

AA は、成因によって先天性と後天性に分けられる。先天性のうち最も頻度が高いのは Fanconi 貧血であり、常染色体劣性の遺伝性疾患で、骨髄低形成に加えて骨格系の奇形、低身長、性腺機能不全等の奇形を特徴とする。また、後天性の AA には特発性（一次性）、様々な薬剤や放射線被曝・ベンゼン等の化学物質による二次性、及び肝炎後の発症や発作性夜間ヘモグロビン尿症に伴う特殊型がある。後天性の AA のうち、国内では大部分が特発性（一次性）とされている。

2）重症度基準

AA は重症度によって予後や治療方針が大きく異なるため、血球減少の程度によって重症度を判定している。国際的に重症 AA には Camitta らの分類（Camitta et al, 1976）が用いられているが、本邦では、最重症、重症、やや重症、中等症、軽症の 5 段階に重症度が分けられている。これまで平成 16 年度に修正された重症度基準が用いられてきた（参照ガイド 2016 年改訂）。AA 診療の参照ガイド 2018 年改訂（平成 30 年 5 月 13 日改訂）では、重症度基準の一部が修正され、軽症、中等症及びやや重症での赤血球輸血に関する記載が明記され、更に赤血球輸血の必要性で中等症が stage 2a、2b に細分されたほか、重症での網赤血球数の基準が 20000/μL 未満から 40000/μL 未満に変更された（Table 1.5.2.2-1）が、平成 16 年度修正基準との大きな差異はない。

Table 1.5.2.2-1 AA の重症度基準（平成 29 年度修正）

stage 1	軽症	下記以外で輸血を必要としない。
stage 2	中等症 a b	以下の 2 項目以上を満たし、 赤血球輸血を必要としない。 赤血球輸血を必要とするが、その頻度は毎月 2 単位未満。 網赤血球　60000/μL 未満 好中球　1000/μL 未満 血小板　50000/μL 未満
stage 3	やや重症	以下の 2 項目以上を満たし、毎月 2 単位以上の赤血球輸血を必要とする 網赤血球　60000/μL 未満 好中球　1000/μL 未満 血小板　50000/μL 未満
stage 4	重症	以下の 2 項目以上を満たす 網赤血球　40000/μL 未満 好中球　500/μL 未満 血小板　20000/μL 未満
stage 5	最重症	好中球 200/μL 未満に加えて、以下の 1 項目以上を満たす 網赤血球　20000/μL 未満 血小板　20000/μL 未満

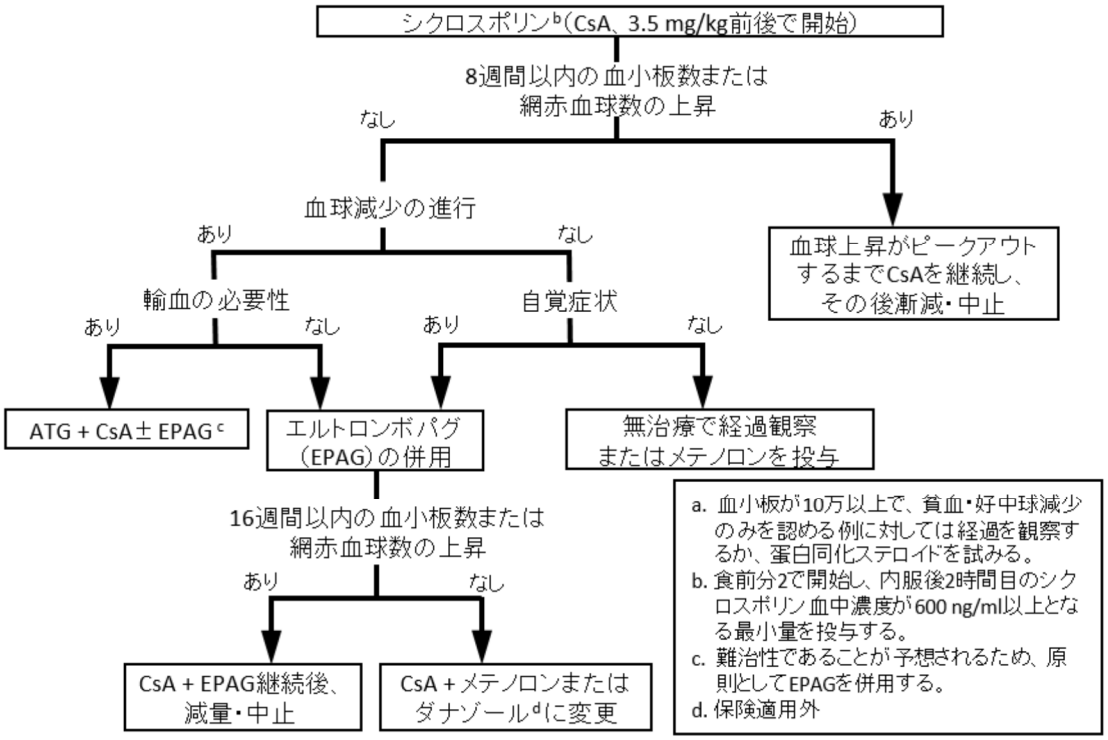
1.5.3 再生不良性貧血の既存治療における問題点

AA の治療には、血小板や赤血球の輸血、顆粒球コロニー形成刺激因子（G-CSF）等の造血因子の投与といった支持療法と、造血機能の回復を目指した治療として、免疫抑制療法、蛋白同化ステロイド療法、造血幹細胞移植がある。AA は重症度によって予後や治療方針が大きく異なるため、重症度別に治療指針が示されている。

本邦での AA に対する治療指針については、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」作成の AA 診療の参照ガイドで示されている。最新の AA 診療の参照ガイド（2018 年改訂）では、新規治療薬として、2017 年 8 月に経口のトロンボポエチン（TPO）受容体作動薬であるエルトロンボパグ（EPAG）が日本で承認されたことから、これまでの 2016 年改訂から重症度別の治療指針が変更されている（参照ガイド 2018 年改訂）。2018 年改訂で示された stage 1～2a（軽症～輸血不要の中等症）の AA 患者に対する治療指針を（Figure 1.5.3-1）に、stage 2b～5（輸血を必要とする中等症～最重症）の AA 患者に対する治療指針を（Figure 1.5.3-2）に示す。

stage 1～2a の AA 患者では、これまで明らかな進行がなければ無治療の経過観察が勧められてきた。しかし、血球減少が自然に回復することは稀である。日本や欧州の小児非重症 AA を対象とした報告でも、無治療で経過を観察した輸血非依存性 AA 患者の多くがその後輸血が必要となり、その時点で免疫抑制療法を実施しても改善が得られないことが示されている（Howard et al, 2004; Nishio et al, 2009）。そのような背景からも、治療指針では、stage 1～2a の AA 患者（血小板数 100000/μL 以上、貧血及び好中球数減少のみを認める患者は除く）に対してシクロスポリン A（CsA）での治療を開始し、その効果を検討することを推奨している。CsA での治療反応は遅くとも 8 週以内に現れることから、治療後 8 週以内に血小板数又は網赤血球数の上昇が認められなかった場合には、血球減少の進行の有無、輸血の必要性、自覚症状の有無等により、抗ヒト胸腺細胞グロブリン（ATG）や EPAG の併用等、それぞれに適した治療法を選択することになる（Figure 1.5.3-1）。

Figure 1.5.3-1 stage 1～2a（軽症～輸血不要の中等症）の AA 患者に対する治療指針 [a]



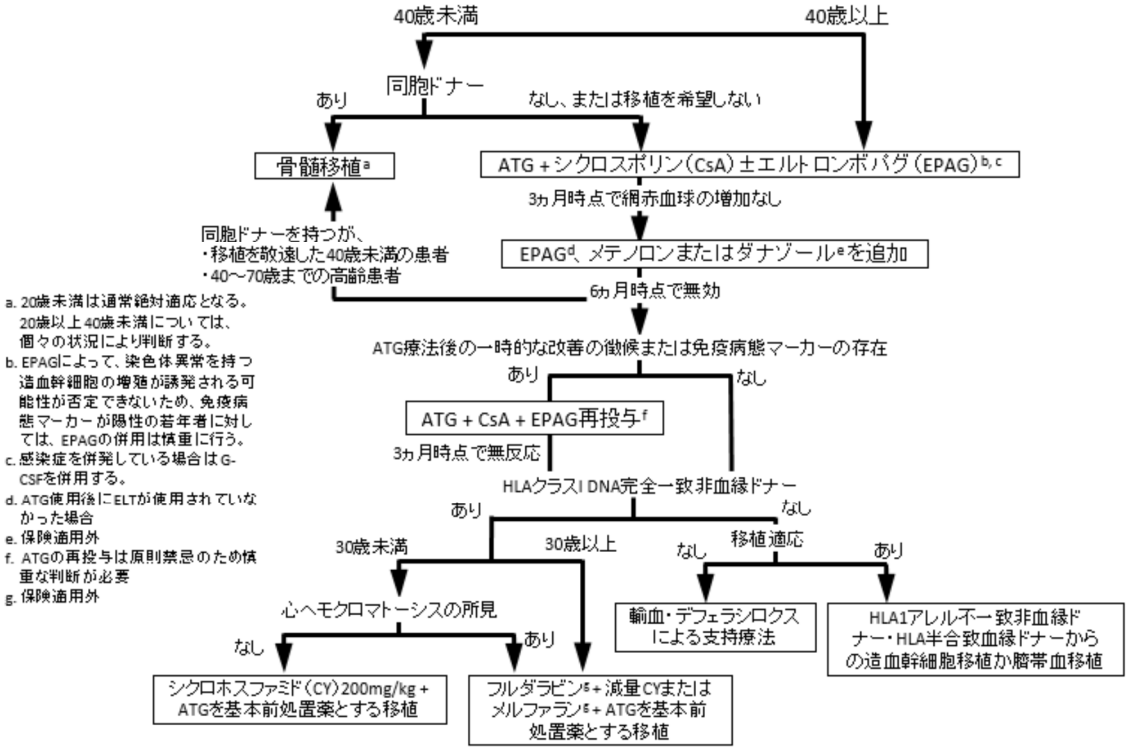
stage 2b～5 の AA 患者では、40 歳未満でヒト白血球抗原（HLA）適合同胞ドナーがいる患者では造血幹細胞移植が主な治療法とされているが、対象となる患者は限られており、移植が適応とならない患者及び 40 歳以上の患者では主に ATG、CsA 等による免疫抑制療法による治療が行われている。これらの治療のうち、造血幹細胞移植では 10～20%の患者で移植関連死が発現することが問題とされており、免疫抑制療法では、治療が奏効したにもかかわらず、その長期生存患者の約 5～10%が MDS 又は AML へ移行することが問題となっている。また、免疫抑制療法の奏効率は 33～57%程度であり（Hayakawa et al, 2017）、免疫抑制療法に不応又は適用とならない患者に対しては、輸血（赤血球輸血、血小板輸血、顆粒球輸血）や造血因子を中心とした支持療法で延命しているのが実状である。貧血や血小板減少の程度が強い場合、それに伴う中等症以上の臨床症状を認める場合には輸血が実施される。一方で、未知の感染症（Dodd, 2003）、抗 HLA 抗体産生による血小板輸血不応の発現（Ikeda et al, 1989）が報告されていること及び造血幹細胞移植時の拒絶のリスクを回避するために、輸血は最小限にとどめるべきとされている。また、重症感染症のリスクが高い好中球数 500/μL 以下の患者では、G-CSF が投与されるが、その効果は一時的であることが知られている（Kojima and Matsuyama, 1994）。

日本では新たな治療薬として EPAG が使用できるようになったことから、改訂された治療指針において、stage 2b～5 の AA 患者で造血幹細胞移植の対象とならない患者では、ATG+CsA 療法に加えて、EPAG の併用を検討することが追加された（Figure 1.5.3-2）。また、ATG 療法後に一時的な改善の徴候又は免疫病態マーカーが認められた場合には、薬物療法として ATG、CsA、EPAG の再投与が選択肢として示されている。免疫抑制療法不応性の重症 AA 患者に対して、EPAG を投与したところ、その 44%に血液学的反応が認められた（Olnes et al, 2012; Desmond et al, 2014）ほか、ウマ ATG+CsA と EPAG との併用療法では、部分奏効以上の反応が

全体の 87%に認められた（Townsley et al, 2017）と報告されている。このように、これまでの治療法に加えて EPAG を併用することによって治療成績が向上することが期待され、治療指針に組み込まれた（Figure 1.5.3-2）。一方で、EPAG の臨床試験データでは、既存治療で効果不十分な AA 患者における、投与半年後の血液学的反応率は 50%未満である（レボレード錠審査結果報告書, 2017）。このように免疫抑制療法を中心とした既存治療で効果不十分な AA 患者で、新たな薬物療法でも血液学的反応が得られない患者が存在している。また、既存治療で効果不十分な AA 患者を対象とした場合、肝障害を有する患者、高齢により服薬コンプライアンスの順守が難しい患者等、EPAG の投与が懸念されるような患者も想定され、現状では個々の患者に最適な治療を選択できる有効な薬物療法が十分ではない。

以上のことから、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患者の中には、造血機能の回復を目指した薬物療法では効果が得られない患者が存在し、安全でより有効性の高い治療法が必要とされている。

Figure 1.5.3-2 stage 2b～5（輸血を必要とする中等症～最重症）の AA 患者に対する治療指針



1.5.4 開発の経緯

AMG531 は 1.5.1 に記載したとおり、c-Mpl に対する結合ペプチドにヒト IgG1 の Fc 領域を結合させたタンパク製剤であり、c-Mpl を介した TPO による血小板増加作用を活性化する。AMG531 は免疫性（特発性）血小板減少性紫斑病（ITP）患者を対象とした治験で、血小板増加作用を示すことが確認されてきた。2008 年 7 月に豪州で「成人慢性免疫性（特発性）血小板減少性紫斑病患者における血小板減少症」の効能・効果で承認されて以降、2017 年 7 月までに米国及び欧州主要国を含む 66 ヵ国で承認され、Nplate®等の販売名で製造販売されている。

AMG531 は ITP 以外の血小板数減少を伴う疾患に対しても有効であることが期待されている。c-Mpl は、巨核球系前駆細胞のみならず、骨髄中のより未分化な造血幹／前駆細胞にも発現しており（Alexander et al, 1996; Solar et al, 1998）、TPO は c-Mpl 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（Kaushansky et al, 1995; Sawai et al, 2000; Miyazaki, 2000）。AA 患者では、エリスロポエチン、G-CSF 等の造血因子の血中濃度が上昇していることから、血小板のみならず、赤血球及び好中球造血の亢進が期待される。実際に、AA 患者に見られるような多系統の造血不全を呈する化学療法剤／放射線誘発骨髄抑制マウスモデルに対して、AMG531 の投与により血小板及び赤血球の回復が促進されることが示されている（McElroy et al, 2015）。これらの背景をもとに、末梢血中のすべての血球の減少（汎血球減少）と骨髄の細胞密度の低下（低形成）を特徴とする AA にも効果が期待されたことから、AA 患者を対象とした開発を開始した。

1.5.4.1 原薬及び製剤に関する開発の経緯

AMG531 は既に本邦において上市されており、本申請にあたり原薬もしくは製剤に関する新たな開発は実施していない。

1.5.4.2 非臨床試験の経緯

AMG531 の非臨床試験成績は、ITP での初回承認申請時に提出済みであり、本承認申請にあたり、新たに提出する非臨床試験成績はない。なお、以下の公表文献情報により、AA 患者における AMG531 の血小板及び多系統の造血回復作用が示唆されている。

AMG531 は c-Mpl に特異的に結合し、ヒト CD34 陽性骨髄細胞からの巨核球コロニー形成を促進することで、*in vitro* 及び *in vivo* で巨核球／血小板造血を促進することが示されている（初回承認申請時提出資料）。また、c-Mpl は、巨核球系前駆細胞のみならず、骨髄中のより未分化な造血幹／前駆細胞にも発現しており（Alexander et al, 1996; Solar et al, 1998）、TPO は c-Mpl 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（Kaushansky et al, 1995; Sawai et al, 2000; Miyazaki, 2000）。実際に、AA 患者に見られるような多系統の造血不全を呈する化学療法剤／放射線誘発骨髄抑制マウスモデルに対して、AMG531 の投与により血小板及び赤血球の回復が促進されることが示されている（McElroy et al, 2015）。更に、遺伝子組換えヒト巨核球分化増殖因子（rHuMGDF）は、AA 患者の骨髄に作用し、巨核球コロニー形成を促進することが示されている（Brereton et al, 1999）。AMG531 と同様に c-Mpl を活性化する化合物であるエルトロンボパグは、AA 患者において多系統の造血を回復する効果を示している（Olnes et al, 2012; Desmond et al, 2014）。

1.5.4.3 臨床試験の経緯

AMG531 は欧米では Amgen Inc. が開発を行っているが、AA 患者を対象とした臨床試験は実施していない。以下に臨床試験開発経緯を示す。

AMG531 は AA 患者に対する効果が期待されたことから、成人 AA 患者を対象とした臨床試験として、20[redacted]年より韓国人 AA 患者を対象とした第 II 相臨床試験（531-KR001 試験、以下 KR001 試験）を開始した。その後、20[redacted] 年の医薬品第 II 相試験終了後相談（オーファン以外）（#P[redacted]）及び医薬品追加相談（オーファン以外）（#P[redacted]）を経て、20[redacted] 年より、日本人及び韓国人 AA 患者を対象とした第 II/III 相臨床試験（531-002 試験、以下 002 試験）を開始した。

20[redacted]年[redacted]月に実施した医薬品第 II 相試験終了後相談（オーファン以外）（#P[redacted]）及び医薬品追加相談（オーファン以外）（#P[redacted]）では、独立行政法人医薬品医療機器総合機構より韓国人を対象とした KR001 試験を本邦における[redacted]ためには、002 試験を日本人及び韓国の国際共同として実施し、日本人及び韓国人における有効性、安全性、薬物動態（PK）成績等について[redacted]が確認され、かつ KR001 試験及び 002 試験において[redacted]必要があるとの助言を得た。また、KR001 試験より求められた[redacted]に基づいて AMG531 の[redacted]の妥当性については、002 試験で日本人及び韓国人 AA 患者の[redacted]を考察した上で、[redacted]確認することが求められた。これらを踏まえ、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 患者を対象に AMG531 の有効性、安全性、PK を検討する 002 試験を実施した。

その結果、002 試験では、有効性の主要評価項目及びすべての副次評価項目について、日本人被験者及び韓国人被験者における有効性が確認され、安全性も確認された。日本人被験者及び韓国人被験者で、AMG531 の有効性及び安全性プロファイルに顕著な差がないことが認められ、試験結果の一貫性が確認された。また、日本人と韓国人の間で PK に顕著な差がないことが示された。このことから、KR001 試験より求められた推奨治療開始用量に基づいて 002 試験の初回用量を設定したことの妥当性、002 試験の結果より日本人及び韓国人における AMG531 の初回用量を 10 μg/kg と設定することの妥当性が確認された。また、AA 患者を対象とした試験において得られた安全性プロファイルは、これまでに得られている AMG531 で認められた安全性情報と同様であり、その範囲で臨床的に管理可能と考えられる。以上から、AMG531 は、既存の治療で十分に有効性が得られない日本人 AA 患者に対して、安全でより有効性の高い治療を提供することが期待でき、AMG531 の治療上のベネフィットはリスクを上回るものと考えている。

1.5.4.4 承認申請に用いる臨床データパッケージ

当該一変申請における申請データパッケージを Table 1.5.4.4-1 に示した。本申請では 002 試験を 2018 年 6 月 5 日にデータカットオフし、成績をまとめた。カットオフ時点までに、すべての投与継続被験者では追跡期間終了時検査（Week 56）まで、途中で中止した被験者では中止までの評価を終了した。

Table 1.5.4.4-1 臨床データパッケージ

試験番号 試験の種類 実施国	目的	試験デザイン及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 （計画時）	投与被験者数	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類	試験報告書の添付場所
531-KR001 第 II 相 韓国	有効性 安全性 薬物動態	ランダム化 オープン 並行群間比較 用量設定	免疫抑制療法に不応な血小板減少症を有する再生不良性貧血患者	初期用量評価期（Week 1～8） 投与方法：週 1 回、皮下投与 投与量：1 μg/kg、3 μg/kg、6 μg/kg、10 μg/kg ※用量調整（増量又は減量）は行わない。 継続投与期（Week 9～52） 投与方法：週 1 回、皮下投与 投与量：最高用量を 20 μg/kg として、用量を調整してもよい。 長期投与期（Week 53～156） 投与方法：週 1 回、皮下投与 投与量：3～20 μg/kg の用量範囲で用量を調整する。	初期用量評価期 計 35 名 （1 μg/kg 群 7 名、3 μg/kg 群 9 名、6 μg/kg 群 9 名、10 μg/kg 群 10 名） 継続投与期 33 名 長期投与期 18 名	初期用量評価期： 8 週間 継続投与期終了まで： 52 週間 長期投与期終了まで： 156 週間	完了 完全な報告書	5.3.5.2-1
531-002 第 II/III 相 国際共同 （日本、韓国）	有効性 安全性 薬物動態	オープン 個体内用量調整 延長投与	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再生不良性貧血患者	投与方法： 週 1 回、皮下投与 投与量： 投与開始時の用量は 10 μg/kg とし、Week 1～4 の間は固定用量とする。Week 5 以降は治験実施計画書で定める規定に従って 5～20 μg/kg の用量範囲で適宜増減する。	31 名	52 週間 （投与期間完了後、延長投与期間として投与継続可）	実施中 （2018 年 6 月 5 日データカットオフ） 中間報告書	5.3.5.2-2

1.5.5 参考文献

Alexander et al, 1996

Alexander WS, Roberts AW, Nicola NA, Li R, Metcalf D. Deficiencies in progenitor cells of multiple hematopoietic lineages and defective megakaryocytopoiesis in mice lacking the thrombopoietin receptor c-Mpl. Blood. 1996;87:2162-70.

Brereton et al, 1999

Brereton ML, Adams JA, Briggs M, Liu Yin JA. The in vitro effect of pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor (PEGrHuMGDF) on megakaryopoiesis in patients with aplastic anaemia. Br J Haematol. 1999;104:119-26.

Camitta et al, 1976

Camitta BM, Thomas ED, Nathan DG, Santos G, Gordon-Smith EC, Gale RP, et al. Severe aplastic anemia: a prospective study of the effect of early marrow transplantation on acute mortality. Blood. 1976;48:63-70.

Desmond et al, 2014

Desmond R, Townsley DM, Dumitriu B, Olnes MJ, Scheinberg P, Bevans M, et al. Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug. Blood. 2014;123:1818-25.

Dodd, 2003

Dodd, RY. Bacterial contamination and transfusion safety: experience in the United States. Transfuse Clin Biol. 2003;10:6-9.

Hayakawa et al, 2017

Hayakawa J, Kanda J, Akahoshi Y, Harada N, Kameda K, Ugai T, et al. Meta-analysis of treatment with rabbit and horse antithymocyte globulin for aplastic anemia. Int J Hematol. 2017;105:578-86.

Howard et al, 2004

Howard SC, Naidu PE, Hu XJ, Jeng MR, Rodriguez-Galindo C, Rieman MD, et al. Natural history of moderate aplastic anemia in children. Pediatr Blood Cancer. 2004;43:545-51.

Ikeda et al, 1989

Ikeda H, Mitani T, Ohmura M, Haga H, Ohtzuka S, Kato T, et al. A new platelet-specific antigen, Naka, involved in the refractoriness of HLA-matched platelet transfusion. Vox Sang. 1989;57:213-7.

Issaragrisil, 1997

Issaragrisil S, Chansung K, Kaufman DW, Sirijirachai J, Thamprasit T, Young NS. Aplastic anemia in rural Thailand: its association with grain farming and agricultural pesticide exposure. Aplastic Anemia Study Group. Am J Public Health. 1997;87:1551-4.

Kaushansky et al, 1995
Kaushansky K, Broudy VC, Grossmann A, Humes J, Lin N, Ren HP, et al. Thrombopoietin expands erythroid progenitors, increases red cell production, and enhances erythroid recovery after myelosuppressive therapy. J Clin Invest. 1995;96:1683-7.

Kojima and Matsuyama, 1994
Kojima S, Matsuyama T. Stimulation of granulopoiesis by high-dose recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in children with aplastic anemia and very severe neutropenia. Blood. 1994;83:1474-8.

Mary et al, 1990
Mary JY, Baumelou E, Guiguet M. Epidemiology of aplastic anemia in France: a prospective multicentric study. The French Cooperative Group for Epidemiological Study of Aplastic Anemia. Blood. 1990; 75:1646-53.

McElroy et al, 2015
McElroy PL, Wei P, Buck K, Sinclair AM, Eschenberg M, Sasu B, et al. Romiplostim promotes platelet recovery in a mouse model of multicycle chemotherapy-induced thrombocytopenia. Exp Hematol. 2015;43:479-87.

Miyazaki, 2000
Miyazaki H. Future prospect of thrombopoietin. Japanese Journal of Transfusion Medicine. 2000;46:311-6. (Article Written in Japanese)

Montané et al, 2008
Montané E, Ibánez L, Vidal X, Ballarín E, Puig R, García N, et al. Epidemiology of aplastic anemia: a prospective multicenter study. Haematologica. 2008;93:518-23.

Nishio et al, 2009
Nishio N, Yagasaki H, Takahashi Y, Muramatsu H, Hama A, Yoshida N, et al. Natural history of transfusion-independent non-severe aplastic anemia in children. Int J Hematol. 2009;89:409-13.

Olnes et al, 2012
Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR, Desmond R, Tang Y, Dumitriu B, et al. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. N Engl J Med. 2012;367:11-9.

Sawai et al, 2000
Sawai N, Koike K, Mwamtemi HH, Ito S, Kurokawa Y, Sakashita K, et al. Thrombopoietin enhances neutrophil production by bone marrow hematopoietic progenitors with the aid of stem cell factor in congenital neutropenia. J Leukoc Biol. 2000;68:137-43.

Solar et al, 1998
Solar GP, Kerr WG, Zeigler FC, Hess D, Donahue C, de Sauvage FJ, et al. Role of c-mpl in early hematopoiesis. Blood. 1998;92:4-10.

Townsley et al, 2017
Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, Desmond R, Dumitriu B, Rios O, et al. Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. N Engl J Med. 2017;376:1540-50.

太田 and 島田, 2014
太田晶子, 島田直樹. 再生不良性貧血の罹患率の推計ー臨床調査個人票の解析ー. 東京: 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性造血障害に関する調査研究 平成 23 年度～平成 25 年度 総合研究報告書; 2014. p77-81.

太田 and 島田, 2015
太田晶子, 島田直樹. 重症再生不良性貧血患者の改善に関連する要因. 東京: 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 平成 26 年度 総括・分担研究報告書; 2015. p86-90.

参照ガイド 2016 年改訂
中尾眞二, 小島勢二, 濱麻人, 大橋春彦, 小原明, 臼杵憲祐, et al. 再生不良性貧血診療の参照ガイド. 荒井俊也, 黒川峰夫（編集）. 特発性造血障害疾患の診療の参照ガイド（平成 28 年度改訂版）. 東京: 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（主任研究者 荒井俊也）.

参照ガイド 2018 年改訂
中尾眞二, 小島勢二, 濱麻人, 大橋春彦, 小原明, 臼杵憲祐, et al. 再生不良性貧血診療の参照ガイド. 特発性造血障害疾患の診療の参照ガイド（2018 年度改訂版）. 東京: 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（主任研究者 荒井俊也）.

レボレード錠審査結果報告書, 2017
レボレード錠 12.5mg, 同錠 25mg 審査結果報告書（平成 29 年 8 月 10 日付）

AMG531

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6　外国における使用状況等に関する資料

協和発酵キリン株式会社

目次

目次 2
1.6 外国における使用状況等に関する資料 3
1.6.1 外国における許可及び使用状況 3

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における許可及び使用状況

AMG531（一般名：ロミプロスチム（遺伝子組換え））は、2008 年 7 月に豪州において「成人慢性免疫性（特発性）血小板減少性紫斑病における血小板減少症」を適応症として承認され、その後、米国、欧州諸国、その他の各国で販売許可を取得しており、2017 年 7 月末時点で 66 カ国において承認取得している。

2018 年 7 月現在、「再生不良性貧血」を適応症として承認取得している国はない。

AMG531

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7　同種同効品一覧表

協和発酵キリン株式会社

1.7 同種同効品一覧表

本剤と同様に再生不良性貧血に対する効能・効果を有する品目には、薬理作用として経口造血刺激薬/トロンボポエチン受容体作動薬であるエルトロンボパグ オラミン錠（製品名：レボレード錠）、免疫抑制剤であるシクロスポリン製剤（製品名：ネオーラル内用液・カプセル）、免疫抑制剤である抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（製品名：サイモグロブリン点滴静注用）、が存在する。（表 1.7-1）

各品目の最新の添付文書を添付する。

表 1.7-1 同種同効品一覧表（AMG531）

	申請品目	同種同効品 1	同種同効品 2	同種同効品 3
販売名	ロミプレート皮下注 250μg 調製用	レボレード錠 12.5mg／レボレード錠 25mg	ネオーラル内用液 10%／ ネオーラル 10mg カプセル／ ネオーラル 25mg カプセル／ ネオーラル 50mg カプセル	サイモグロブリン点滴静注用 25mg
一般名	ロミプロスチム（遺伝子組換え） Romiplostim（Genetical Recombination）	エルトロンボパグオラミン Eltrombopag Olamine	シクロスポリン Ciclosporin	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン Anti-human Thymocyte Immunoglobulin, Rabbit
会社名	協和発酵キリン株式会社	ノバルティスファーマ株式会社	ノバルティスファーマ株式会社	サノフィ株式会社
効能・効果	慢性特発性血小板減少性紫斑病 既存治療で効果不十分な再生不良性貧血	1. 慢性特発性血小板減少性紫斑病 2. 再生不良性貧血	1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植 2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 3. ベーチェット病（眼症状のある場合）、及びその他の非感染性ぶどう膜炎（既存治療で効果不十分であり、視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る） 4. 尋常性乾癬（皮疹が全身の 30%以上に及ぶものあるいは難	○中等症以上の再生不良性貧血 ○造血幹細胞移植の前治療 ○造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病 ○下記の臓器移植後の急性拒絶反応の治療 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植

			治性の場合）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬 5. 再生不良性貧血、赤芽球癆 6. ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合） 7. 全身型重症筋無力症（胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合） 8. アトピー性皮膚炎（既存治療で十分な効果が得られない患者）	
添付文書 改訂日	2019 年 5 月 作成案	2018 年 11 月	2018 年 7 月	2014 年 9 月

20××年×月改訂〈第×版〉

貯　　法：遮光下、2～8℃に保存
使用期限：包装に表示の期限内に使用すること

日本標準商品分類番号
873999

処方箋医薬品*

造血刺激因子製剤／トロンボポエチン受容体作動薬

ロミプレート®皮下注 250μg 調製用

Romiplate® for s.c. injection
ロミプロスチム（遺伝子組換え）製剤

承認番号	22300AMX00437
薬価収載	2011 年 3 月
販売開始	2011 年 4 月
効能追加	
国際誕生	2008 年 7 月

＊注意－医師等の処方箋により使用すること

【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

【組成・性状】

販売名	ロミプレート皮下注 250μg 調製用	
成分・分量（1 バイアル中）		
有効成分	ロミプロスチム（遺伝子組換え）375μg 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 250μg である。	
添加物	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
色・性状	白色の塊（凍結乾燥製剤）	
pH	5.0	
浸透圧	約 1（500μg/mL）	

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 250μg を注射可能な量を確保するために過量充填されている。

【効能・効果】
慢性特発性血小板減少性紫斑病
既存治療で効果不十分な再生不良性貧血

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉
［慢性特発性血小板減少性紫斑病］
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。
2. 血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる場合に使用すること。

［既存治療で効果不十分な再生不良性貧血］
【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、再生不良性貧血診療の参照ガイド 2018 年改訂 [1]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。

【用法・用量】
慢性特発性血小板減少性紫斑病
通常、成人には、ロミプロスチム（遺伝子組換え）として初回投与量 1μg/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 10μg/kg とする。

既存治療で効果不十分な再生不良性貧血
通常、成人には、ロミプロスチム（遺伝子組換え）として初回投与量 10μg/kg を皮下投与する。投与開始後、患者の状態に応じて投与量を適宜増減し、週 1 回皮下投与する。また、最高投与量は週 1 回 20μg/kg とする。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

［効能共通］

1 バイアルあたり 0.72mL の注射用水を加え溶解すると、濃度が 500μg/mL となり、溶液 0.5mL がロミプロスチムの投与量 250μg に相当する。本剤は投与液量が少ないため、正確に測りとるために 0.01mL 又は 0.1mL 目盛り注射器等を用いること（「適用上の注意」の項参照）。

［慢性特発性血小板減少性紫斑病］

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

2. 本剤投与中は、血小板数が安定するまで（少なくとも 4 週間にわたり用量調整せずに血小板数が 50,000/μL 以上）、血小板数を毎週測定すること。血小板数が安定した場合でも 4 週に 1 回を目安に血小板数を測定すること。
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。
4. 最高投与量として週 1 回 10μg/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。

［既存治療で効果不十分な再生不良性貧血］

1. 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。
2. 本剤の投与量を調節する場合には、通常、1 回 5μg/kg ずつ調節すること。
3. 同一用量を 4 週間連続投与しても血小板数の増加（目安として、輸血非依存下で、血小板数が本剤投与開始前から 20,000/μL 以上増加、又は血小板数が 10,000/μL 以上で本剤投与開始から 100%以上増加）が認められない場合には、増量を考慮すること。
4. 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/μL～400,000/μL	減量する。
400,000/μL 超	休薬する。休薬後、血小板数が 200,000/μL まで減少した場合には原則として休薬前の投与量より減量し投与を再開する。 なお、休薬前の投与量が 5μg/kg 以下のときは、血小板数が 50,000/μL 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。

5. 3 血球系統の改善（目安として、輸血非依存下で、血小板数が 50,000/μL を超える、輸血非依存下でヘモグロビン濃度が 10g/dL を超える、かつ好中球数が 1,000/μL を超える）が 8 週間以上持続した場合には、減量すること。減量後の投与量で 4 週間 3 血球系統の改善を維持した場合には、更に減量し、以降 4 週ごとに減量を考慮すること（投与量が 5μg/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）。
6. 最高投与量として週 1 回 20μg/kg を 8 週間連続投与しても、3 血球系統のうちいずれの改善も認められない場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(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］（「重要な基本的注意」の項参照）

(2) 腎機能障害又は肝機能障害のある患者［使用経験が少ない］

2. 重要な基本的注意

(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。

(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（「重大な副作用」の項参照）。

(3) 特に抗凝固剤又は抗血小板剤を使用中の患者が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（「重大な副作用」の項参照）。

(4) 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ので、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。血球系の形態異常又は血球減少を認めた場合は、本剤の投与を中止し、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（「重大な副作用」の項参照）。

(5) 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（「重大な副作用」の項参照）。

観察を十分に行い、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。

(6) 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。

(7) 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。

(8) 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、既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした海外臨床試験及び国際共同臨床試験においても、本剤との因果関係は明らかでないものの、本剤投与後に染色体異常が認められた例が報告されている。既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者への本剤の投与中は、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。

3. 副作用

［慢性特発性血小板減少性紫斑病］

国内臨床試験において、安全性評価対象 46 例中 29 例（63.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、頭痛 17 例（37.0%）、倦怠感 6 例（13.0%）、背部痛 5 例（10.9%）、関節痛 4 例（8.7%）、回転性めまい 3 例（6.5%）、悪心 3 例（6.5%）、疲労 3 例（6.5%）、筋骨格硬直 2 例（4.3%）及び四肢痛 2 例（4.3%）であった。

海外臨床試験において、安全性評価対象 607 例中 296 例（48.8%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、頭痛 95 例（15.7%）、疲労 48 例（7.9%）、注射部位反応（疼痛、血腫、刺激感、腫脹、紅斑、出血、発疹を含む）37 例（6.1%）、関節痛 37 例（6.1%）、筋肉痛 27 例（4.4%）、悪心 25 例（4.1%）、浮腫（末梢性浮腫、全身性浮腫、顔面浮腫を含む）16 例（2.6%）、そう痒症 16 例（2.6%）、発疹 16 例（2.6%）、四肢痛 15 例（2.5%）、浮動性めまい 15 例（2.5%）、錯感覚 14 例（2.3%）、発熱 13 例（2.1%）、筋痙縮 13 例（2.1%）、下痢 12 例（2.0%）、

疼痛 12 例（2.0%）、腹痛 11 例（1.8%）、食欲不振 11 例（1.8%）、筋骨格痛 11 例（1.8%）、骨髄レチクリン増生 11 例（1.8%）、感冒様症状 10 例（1.6%）及び不眠症 10 例（1.6%）であった。［承認時］

［既存治療で効果不十分な再生不良性貧血］

海外臨床試験並びに国際共同臨床試験において、66 例中（日本人 24 例を含む）20 例（30.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、頭痛 4 例（6.1%）、筋痙縮 4 例（6.1%）及び筋肉痛 3 例（4.5%）であった。

［効能追加承認時］

（1）重大な副作用注)

1) **血栓症・血栓塞栓症** 肺塞栓症（0.8%）、深部静脈血栓症（0.8%）、心筋梗塞（0.6%）、血栓性静脈炎（0.5%）等があらわれることがあるため、本剤投与後は、定期的に血小板数を測定すること。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。

2) **骨髄レチクリン増生（1.7%）** 骨髄レチクリン増生が認められることがあり、骨髄線維化があらわれる可能性がある。血球系の形態異常又は血球減少を認めた場合は、本剤の投与を中止すること。また、線維化状態の確認のため骨髄生検・特殊染色等の実施を考慮すること。

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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

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

（2）その他の副作用

次のような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

	副作用頻度（%）		
	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	胸痛

	副作用頻度（%）		
	10%以上	1~10%未満	1%未満
		含む）、浮腫（末梢性浮腫、全身性浮腫、顔面浮腫を含む）、発熱、倦怠感、疼痛、感冒様症状、悪寒、無力症	
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、腟出血、動悸、フィブリンDダイマー増加

4. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能（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ことから、患者の状態を観察しながら、慎重に投与を行うこと。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

（1） 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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］。

（2） 授乳中の婦人には投与を避けることが望ましい。やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること［授乳中の投与に関する安全性は確立していない］。

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児（18 歳未満）を対象に有効性及び安全性を評価する国内臨床試験は実施していない。

7. 過量投与

本剤は、過量投与により、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。過量投与の場合は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、「用法・用量に関連する使用上の注意」に従い、本剤の治療を再開すること。

8. 適用上の注意

（1） 投与経路

本剤は皮下投与でのみ使用すること。

（2） 調製方法

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

本剤の含有量

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

2) バイアルは静かに混和し、過度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。

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

（3） 投与時

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【用法・用量】に従い算出する。例えば、体重 55kg の患者が初回投与量 1μg/kg で投与を開始する場合、必要な患者の 1 回投与量は 55μg である。これを溶解後溶液の最終濃度（500μg/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（μg/mL）=0.11mL となる。
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。
3) 投与液量が少ないため、正確に測りとるために 0.01mL 又は 0.1mL 目盛り注射器等を用いて投与すること。

9. その他の注意

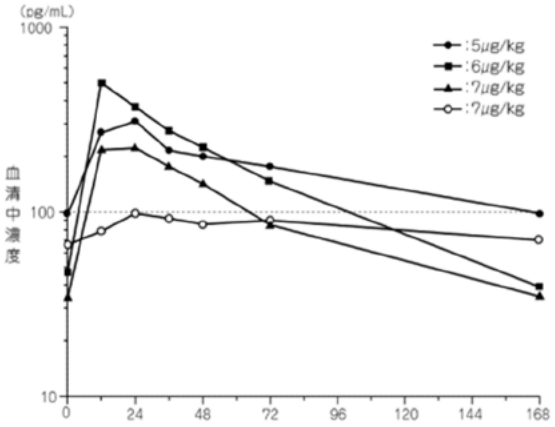
(1) 慢性特発性血板減少性紫斑病患者を対象とした海外臨床試験において、291 例中 2 例（0.7%）に、本剤に対する中和抗体が認められたが、その後の追跡調査ではいずれの症例も中和抗体は認められていない。なお、国内臨床試験において、本剤に対する中和抗体は認められていない。既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした海外臨床試験及び国際共同臨床試験において、本剤に対する中和抗体は認められていない。

(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（承認外）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（海外未承認）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 [2]がある。

【薬物動態】

1．慢性特発性血小板減少性紫斑病

日本人の慢性特発性血小板減少性紫斑病患者（4 例）に本剤 5～7μg/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。[3]



慢性特発性血小板減少性紫斑病患者に反復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 (μg/kg)	$AUC_{0\text{-}168h}$ (pg・h/mL)	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
5	28500	310	24	116
6	27400	501	12	47.6
7	13900	98.4	24	-
7	16400	221	24	58.8

2．既存治療で効果不十分な再生不良性貧血

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

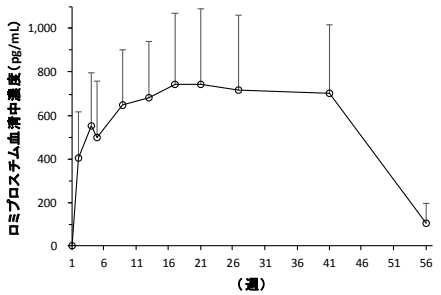
投与量 (μg/kg)	例数	$AUC_{0\sim168h}$ (pg・h/mL)	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
10	8	305000 ±175000	5810 ±3310	16.4 ±12.7	108.5 ±32.6

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）

【臨床成績】

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) 国内臨床試験（二重盲検比較試験）[5)]

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（承認された用法・用量と異なる）。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。

(2) 海外臨床試験（二重盲検比較試験）[6)]

1) 脾臓摘出歴を有する患者を対象とした試験

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、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%（42 例中 16 例）、プラセボ群で 0%（21 例中 0 例）であり、本剤群で有意（P＜0.0013）に高値であった。

2) 脾臓摘出歴を有さない患者を対象とした試験

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、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%（41 例中 25 例）、プラセボ群で 4.8%（21 例中 1 例）であり、本剤群で有意（P＜0.0001）に高値であった。

2. 既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした国際共同臨床試験[7)]

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[注)]を認めた患者の割合と定義した。

注） 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。

【薬効薬理】

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。さらに、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。

1. 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。[8)] さらに、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。[9)]

2. 作用機序

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、骨髄造血幹細胞や造血前駆細胞の増殖及び分化を促進する。

【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。

【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。

［慢性特発性血小板減少性紫斑病］

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

［既存治療で効果不十分な再生不良性貧血］

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

【包装】

ロミプレート皮下注 250μg 調製用：1 バイアル

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

1) 再生不良性貧血診療の参照ガイド 2018 年改訂（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、平成 30 年 5 月 13 日改訂）
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
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. **94**, 71（2011）
6) Kuter D. et al.：Lancet **371**, 395（2008）
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
8) 社内資料：薬理試験（効力を裏付ける試験）
9) McElroy PL. et al. : Exp. Hematol. **43**, 479（2015）

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

協和発酵キリン株式会社　くすり相談窓口
〒100-8185　東京都千代田区大手町 1-6-1
フリーダイヤル　0120-850-150
電話　03(3282)0069　FAX　03(3282)0102
受付時間　9:00～17:30（土・日・祝日および弊社休日を除く）

製造販売元
協和発酵キリン株式会社
東京都千代田区大手町 1-6-1

（＊＊2018年11月改訂（第８版）
＊2017年８月改訂）

日本標準商品分類番号	873999

貯法：
室温保存

使用期限：
包装に表示の使用期限内に
使用すること

＊経口造血刺激薬/トロンボポエチン受容体作動薬
劇薬、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

レボレード®錠12.5mg
レボレード®錠25mg

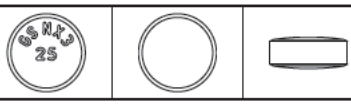
REVOLADE® Tablets
エルトロンボパグ オラミン錠

	承認番号	12.5mg：22200AMX00960000 25mg：22200AMX00961000
	薬価収載	2010年12月
	販売開始	2010年12月
	国際誕生	2008年11月
＊	効能追加	2017年８月

NOVARTIS

【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

【組成・性状】

レボレード錠12.5mg	成分・含量	１錠中エルトロンボパグ オラミン15.9mg(エルトロンボパグとして12.5mg) を含有
	添加物	結晶セルロース、D-マンニトール、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポビドン、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール400、ポリソルベート80
	性状	白色円形のフィルムコーティング錠
	外形	
	識別コード	GSMZ1 12.5
	大きさ（約）	直径：7.9mm　厚さ：3.5mm　質量：184mg
レボレード錠25mg	成分・含量	１錠中エルトロンボパグ オラミン31.9mg(エルトロンボパグとして25mg) を含有
	添加物	結晶セルロース、D-マンニトール、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポビドン、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール400、ポリソルベート80
	性状	白色円形のフィルムコーティング錠
	外形	
	識別コード	GSNX3 25
	大きさ（約）	直径：10.3mm　厚さ：4.2mm　質量：364mg

【効能又は効果】

１．慢性特発性血小板減少性紫斑病
＊２．再生不良性貧血

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉
１．慢性特発性血小板減少性紫斑病の場合
(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。
(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。
＊２．再生不良性貧血の場合
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投与すること。（【臨床成績】の項参照）

【用法及び用量】

１．慢性特発性血小板減少性紫斑病の場合
通常、成人には、エルトロンボパグとして初回投与量12.5mgを１日１回、食事の前後２時間を避けて空腹時に経口投与する。なお、血小板数、症状に応じて適宜増減する。また、１日最大投与量は50mgとする。

＊２．再生不良性貧血の場合
抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の場合
抗胸腺細胞免疫グロブリンとの併用において、通常、成人には、エルトロンボパグとして75mgを１日１回、食事の前後２時間を避けて空腹時に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

既存治療で効果不十分な場合
通常、成人には、エルトロンボパグとして初回投与量25mgを１日１回、食事の前後２時間を避けて空腹時に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。また、１日最大投与量は100mgとする。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉
１．本剤は食事とともに服用すると血中濃度が低下することがあるので、食事の前後２時間を避けて空腹時に服用すること。（【薬物動態】の項参照）
２．制酸剤、乳製品、多価陽イオン（鉄、カルシウム、アルミニウム、マグネシウム、セレン、亜鉛等）含有製剤等とともに服用すると本剤の血中濃度が低下するので、本剤服用の前４時間及び後２時間はこれらの摂取を避けること。（「3. 相互作用」及び【薬物動態】の項参照）
３．慢性特発性血小板減少性紫斑病の場合
(1) 本剤の投与中は、血液検査及び肝機能検査を定期的に実施し、本剤の用量は下記1)～7)を参照の上、調節すること。本剤の投与開始時及び用量調節時には血小板数及び末梢血塗抹標本検査を含む全血球計算を、血小板数が安定する（血小板数50,000/μL以上が少なくとも４週間）までは毎週、安定した後は毎月検査することが望ましい。
1)本剤は治療上必要最小限の用量で使用すること。
2)本剤の効果は、通常１～２週間であらわれるので、効果の確認のためには少なくとも２週間は同一用量を維持すること。ただし、肝障害のある患者では、血小板数が定常状態に達するまでの期間が長くなるため、効果の確認のためには少なくとも３週間は同一用量を維持すること。
3)血小板数50,000/μLを目安とし、血小板数がそれを下回る場合には増量を考慮すること。
4)血小板数が50,000/μL～200,000/μLの場合には、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こと。
5)血小板数が200,000/μL～400,000/μLの場合には本剤を減量すること。
6)血小板数が400,000/μLを超えた場合には本剤を休薬すること。この場合血小板数の測定は週に２回実施することが望ましい。休薬後、血小板数が150,000/μLまで減少した場合には休薬前の投与量よりも原則として一段階用量を減量した上で投与を再開すること。
＊7)本剤の投与量を調節する場合には、通常、12.5mg/日ずつとする。
(2) 本剤を１日50mg、４週間投与しても血小板数が増加せず、臨床的に問題となる出血傾向の改善が認められない場合には、本剤の投与中止を考慮すること。

®登録商標

＊4．再生不良性貧血の場合

(1) 本剤の投与中は、血液検査及び肝機能検査を定期的に実施し、本剤の用量は下記を参照の上、調節すること。本剤の投与量を調節する場合には、通常、25mg/日ずつとする。用量調節時には少なくとも2週間は同一用量を維持すること。

抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の患者に投与する場合

1)抗胸腺細胞免疫グロブリンの投与により肝機能障害があらわれることがあるので、抗胸腺細胞免疫グロブリン投与後、一定期間経過後に本剤の投与を開始すること。(【臨床成績】の項参照)

2)抗胸腺細胞免疫グロブリンの投与に際しては、併用薬剤の添付文書を熟読すること。

3)血小板数が200,000/μLを超えた場合には本剤の減量を考慮すること。

4)血小板数が400,000/μLを超えた場合には本剤を休薬すること。休薬後、血小板数が200,000/μL未満に減少した場合には、休薬前の投与量よりも原則として一段階用量を減量した上で本剤の投与を再開すること。

5)本剤を26週間投与しても血球数の改善が認められない場合には本剤の投与を中止すること。

既存治療で効果不十分な患者に投与する場合

1)血小板数50,000/μLを目安とし、血小板数がそれを下回る場合には増量を考慮すること。

2)血小板数が100,000/μL～200,000/μLの場合には減量を考慮すること。

3)血小板数が200,000/μLを超えた場合には少なくとも1週間は本剤を休薬すること。休薬後、血小板数が50,000/μL未満に減少した場合には休薬前の投与量よりも原則として一段階用量を減量した上で本剤の投与を再開すること。

4)本剤を16週間投与しても血球数の改善が認められない場合には本剤の投与を中止すること。

(2) 3血球系統の改善（目安として、輸血非依存下で血小板数50,000/μLを超える、輸血非依存下でヘモグロビン値10g/dLを超える、好中球数1,000/μLを超える）が8週間以上持続した場合には本剤の投与量を最大で半量まで減量すること。減量後の投与量で血球改善が更に8週間以上持続した場合には、本剤を休薬し、血球数を観察すること。休薬後に血小板数30,000/μL未満、ヘモグロビン値9g/dL未満、好中球数500/μL未満に低下した場合には休薬前の投与量で投与を再開してもよい。

【使用上の注意】

1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 肝障害のある患者〔肝障害が悪化するおそれがある。また、血中濃度-時間曲線下面積（AUC）が増加する可能性がある。(【薬物動態】の項参照)〕

(2) 腎障害のある患者〔腎障害患者での有効性及び安全性は確立していないため、これらの患者では血小板数の推移に加えて安全性についても慎重に観察すること。(【薬物動態】の項参照)〕

(3) アンチトロンビンⅢ欠損、抗リン脂質抗体症候群等の血栓塞栓症の素因のある患者〔血栓塞栓症があらわれるおそれがある。〕

2．重要な基本的注意

(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。

(2) 本剤の投与により肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び用量調節時は2週間毎、用量の変更がなければ1ヵ月毎に肝機能検査（AST（GOT）、ALT（GPT）、ビリルビン等）を実施すること。(「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)

(3) 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塞栓症の発現に注意すること(「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)。また、血小板数が正常範囲を超えると、血栓塞栓症のリスクが増加する可能性があるので、観察を十分に行い、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等注意すること。

(4) 本剤の投与中止後2週間以内に血小板数が投与開始前の値まで低下し、出血を生じることがあるので、本剤の投与中止後4週間程度は頻回に血小板数を測定すること。(「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)

(5) 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ので、本剤の投与開始前には末梢血塗抹標本検査を行い、細胞の形態学的異常を確認すること。また、本剤の投与中は、毎月白血球分画を含む全血球計算を検査し、未熟細胞又は異型細胞が観察された場合には、末梢血塗抹標本検査を行い、形態学的異常（涙滴赤血球、有核赤血球、未熟白血球等）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、本剤の投与を中止し、骨髄生検（染色による骨髄線維化の評価等）の実施を考慮すること。(「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)

(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血液悪性腫瘍を進行させる可能性がある。

＊(7) 重症再生不良性貧血患者を対象とした海外臨床試験において、本剤投与後に染色体異常が認められた例や骨髄異形成症候群及び急性骨髄性白血病への移行例が報告されている。再生不良性貧血患者への本剤の投与中は、定期的に白血球分画を含む全血球計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。

(8) げっ歯類を用いた毒性試験において、白内障がみられた。また、臨床試験において白内障が報告されているので、白内障に対する眼科的な検査を定期的に行うことが望ましい。

＊3．相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ロスバスタチン	本剤とロスバスタチンとの併用により、ロスバスタチンの血中濃度が上昇したとの報告がある。[1] ロスバスタチンの減量を考慮し、患者の状態を慎重に観察すること。(【薬物動態】の項参照)	本剤がOATP1B1及びBCRPを阻害する可能性がある。(【薬物動態】の項参照)
制酸剤 乳製品 多価陽イオン（鉄、カルシウム、アルミニウム、マグネシウム、セレン、亜鉛等）含有製剤等	同時に服用すると本剤の吸収が著しく妨げられることがあるので、本剤投与の前4時間及び後2時間はこれらの摂取を避けること。[2,3] (【薬物動態】の項参照)	本剤はこれら多価陽イオンと錯体を形成する。
ロピナビル/リトナビル配合剤	本剤とロピナビル/リトナビル配合剤との併用により、本剤のAUCが減少したとの報告があるので[4]、ロピナビル/リトナビル配合剤と併用する場合には、注意すること。(【薬物動態】の項参照)	機序は不明であるが、ロピナビル/リトナビル配合剤が本剤の代謝酵素を誘導する可能性がある。
シクロスポリン	本剤とシクロスポリンとの併用により、本剤のAUC及びCmaxが減少したとの報告がある。[5] また、本剤の血中濃度が高値を示したとの報告がある。[6] シクロスポリンと併用する場合には、注意すること。(【薬物動態】の項参照)	機序は不明である。

＊４．副作用

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、23例中11例（48%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、疲労、ALT（GPT）増加、血小板数増加、低カリウム血症各２例（９%）であった（承認時）。また、これら23例中19例がその後国内長期継続投与試験に移行した。移行した19例中５例（26%）に副作用が報告された。その主なものは、白内障、胸痛各２例（11%）であった。（最終報告時）

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、135例中50例（37%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、頭痛15例（11%）、ALT（GPT）増加６例（４%）、悪心６例（４%）、白内障５例（４%）、下痢４例（３%）であった。（承認時）

抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の再生不良性貧血患者を対象とした国内臨床試験において、10例中５例（50%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、筋肉痛３例（30%）、血中ビリルビン増加、悪心各２例（20%）であった。（承認時）

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内臨床試験において、21例中12例（57%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、血中ALP増加、血中ビリルビン増加、肝機能異常、高ビリルビン血症、発疹が各２例（10%）であった。（承認時）

重大な副作用及びその他の副作用の発現頻度については、上記の国内臨床試験を併合した集計結果に基づき記載した。また、これらの国内臨床試験であらわれていない副作用については頻度不明とした。

⑴ 重大な副作用

＊1）**肝機能障害**：AST（GOT、２%）、ALT（GPT、７%）、ALP（６%）、ビリルビン（13%）の増加等の肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行う等、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等適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

＊2）**血栓塞栓症**：肺塞栓症（頻度不明）、深部静脈血栓症（頻度不明）、一過性脳虚血発作（２%）、心筋梗塞（頻度不明）、虚血性脳卒中（頻度不明）等の血栓塞栓症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等適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

3）**出血**：本剤の投与中止後に出血（頻度不明）を生じることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

4）**骨髄線維化**：骨髄線維化（頻度不明）があらわれる可能性があるので、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等適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

＊⑵ その他の副作用

	５%以上	５%未満	頻度不明
消化器	悪心	—	嘔吐、下痢、口内乾燥
皮　膚	—	発疹	脱毛症
筋骨格	筋痛	—	背部痛、筋骨格系胸痛、筋骨格痛
その他	頭痛	疲労、血小板数増加、低カリウム血症、白内障	咽頭炎、尿路感染

５．高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら注意して投与すること。

６．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

⑴ 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊婦への投与に関する安全性は確立しておらず、胎児の血小板への影響についても不明である。動物試験（ラット）において母体毒性用量で胚致死、胎児体重の低値及び低頻度の頸肋（変異）の増加が報告されている。〕

⑵ 授乳中の婦人には、投与を避けることが望ましい。やむを得ず投与する場合には、授乳を避けさせること。〔動物試験（ラット）で乳汁中への移行が示唆されている。〕

７．小児等への投与

小児等に対する安全性及び有効性は確立していない（使用経験がない）。

＊＊８．臨床検査結果に及ぼす影響

エルトロンボパグは赤～褐色であるため、臨床検査に影響を及ぼす可能性がある。本剤を投与された患者において、血清の変色や総ビリルビン及びクレアチニン検査に影響が認められたとの報告がある。

９．過量投与

徴候、症状：本剤5,000mgを過量投与した症例では、軽度の発疹、一過性の徐脈、疲労、AST（GOT）及びALT（GPT）上昇が報告され、血小板数は929,000/μLまで増加した。

処置：吸収を抑えるために、カルシウム、アルミニウム、マグネシウム等の多価陽イオンを含有する製剤の経口投与を考慮すること。また、血小板数の検査を頻回に行い、患者の状態を十分に観察すること。本剤の腎排泄の寄与は小さく、血漿蛋白結合率が高いため、血液透析は有効な除去法ではないと考えられる。

10. 適用上の注意

⑴ **薬剤交付時**：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

⑵ PTPシートからの取り出しは、裏のシールを剥がした後、指の腹で押し出すこと。

11. その他の注意

本剤はヒト及びチンパンジー以外のトロンボポエチン受容体に対し親和性をもたず、ヒト及びチンパンジー以外の動物に対して薬理活性を示さない。このため毒性試験において、薬理活性に付随する影響は評価されていない。

【薬物動態】

＊１．血中濃度

日本人健康成人男性を対象に、本剤25、50あるいは75mgを空腹時単回及び反復経口投与した時、本剤は速やかに吸収され、投与後３～４時間（中央値）で最高血漿中濃度（Cmax）に達した。単回及び反復投与時の曝露量（Cmax及びAUC）は、投与量の増加に対し、ほぼ線形的に増加した。また、本剤は反復投与開始後約７日で定常状態に達すると考えられた。表-１に薬物動態パラメータを示した。[7,8]

表-1　健康成人に単回及び10日間反復経口投与した時の薬物動態パラメータ

投与量（mg）	例数	Cmax（μg/mL）	AUC[a)]（μg·hr/mL）	tmax（hr）	$t_{1/2}$（hr）	CL/F（L/hr）
単回投与						
25	10	3.56±1.13	55.4±23.2	3.0(2.0-5.0)	29.6±5.0	0.534±0.256
50	10	6.44±2.14	106.6±32.4	3.0(1.5-5.0)	31.0±5.9	0.525±0.218
75	10	8.39±2.84	134.9±37.4	3.0(2.0-6.0)	32.4±7.6	0.604±0.201
反復投与						
25	10	4.83±1.17	58.9±18.4	3.0(1.5-5.0)	39.7±3.2	0.478±0.196
50	9	10.6±2.38	133.8±33.6	4.0(2.0-5.0)	51.3±12.2	0.396±0.102
75	10	12.78±2.84	164.2±35.5	4.0(2.0-5.0)	47.8±11.5	0.476±0.102

算術平均値±標準偏差、tmaxは中央値（範囲）

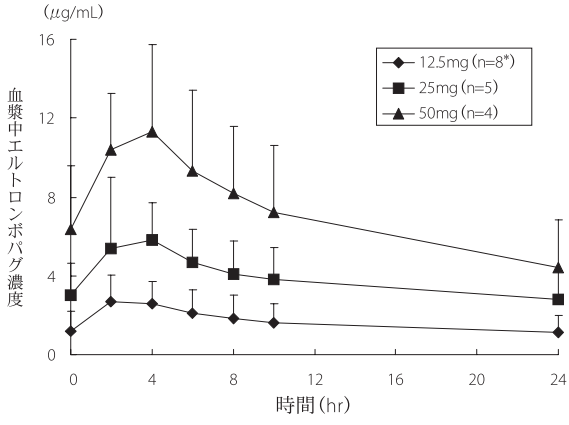
a）単回投与：$AUC_{0-\infty}$、反復投与：$AUC_{0-\tau}$

日本人特発性血小板減少性紫斑病患者に本剤12.5、25あるいは50mgを投与した時の定常状態における薬物動態パラメータを表-2に、血漿中エルトロンボパグ濃度推移を図-1に示した。[9,10]

表-2　日本人特発性血小板減少性紫斑病患者の定常状態における薬物動態パラメータ

投与量(mg)	例数	Cmax(μg/mL)	tmax(hr)	$AUC_{0-\tau}$(μg·hr/mL)	$t_{1/2}$[b](hr)
12.5	8	2.99±1.25	3.19(2.00-4.17)	41.64±24.36[a]	19.5±7.16[a]
25	5	6.78±2.62	4.00(2.00-4.00)	92.53±41.12	27.0±7.66
50	4	11.88±3.93	2.97(1.92-4.17)	171.6±75.24	18.2±4.94

算術平均値±標準偏差、tmaxは中央値（範囲）
a）n=7　b）24時間までのポイントから算出のため、参考値



*：24時間のポイントのみ　n=7

図-1　日本人特発性血小板減少性紫斑病患者の定常状態における血漿中エルトロンボパグ濃度推移（平均値±標準偏差）

なお、日本人及び外国人の成績を用いた母集団薬物動態解析の結果、エルトロンボパグの$AUC_{0-\tau}$は、非東アジア系特発性血小板減少性紫斑病患者（主に白人）と比較して、東アジア系特発性血小板減少性紫斑病患者で約87%高値を示した。また、日本人特発性血小板減少性紫斑病患者の$AUC_{0-\tau}$は、非東アジア系特発性血小板減少性紫斑病患者の$AUC_{0-\tau}$（母集団薬物動態解析推定値）に比べ、約85%高値を示した。[11,12]

抗胸腺細胞免疫グロブリンに治療抵抗性若しくは再発又は抗胸腺細胞免疫グロブリン治療が受けられない中等症以上の日本人再生不良性貧血患者に本剤25mgを投与した時の定常状態における薬物動態パラメータを表-3に示した。[6]

表-3　日本人再生不良性貧血患者の定常状態における薬物動態パラメータ

投与量(mg)	例数	Cmax(μg/mL)	tmax(hr)	$AUC_{0-\tau}$[a](μg·hr/mL)
25	5	6.41±4.20	2.00(1.90-7.58)	99.20±119.0

算術平均値±標準偏差、tmaxは中央値（範囲）
a）n=3

2．分布

本剤は*in vitro*試験の結果、2～100μg/mLの濃度範囲で99.9%以上がヒト血漿蛋白質と結合し、主な結合蛋白質はアルブミンであった。
本剤はBCRPの基質であったが、P-糖蛋白質（Pgp）及びOATP1B1の基質ではないことが確認された。また、本剤は*in vitro*試験でOATP1B1及びBCRPを阻害（IC_{50}値：いずれも約2.7μM）した。

＊3．代謝

本剤は*in vitro*試験の結果、最大100μMの濃度でCYP1A2、CYP2A6、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5及びCYP4A9/11の活性を阻害しなかったが、CYP2C8（パクリタキセル）及びCYP2C9（ジクロフェナク）の活性を阻害し、IC_{50}値はそれぞれ24.8μM（11μg/mL）及び20.2μM（8.9μg/mL）であった。[13]
健康成人男性に本剤75mgを反復経口投与した時、本剤はCYP1A2、CYP2C19、CYP2C9及びCYP3A4の活性を阻害及び誘導しなかった（外国人データ）。[14]
本剤は*in vitro*試験の結果、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B7及びUGT2B15の活性を阻害（IC_{50}値：3.0～33μM）した。[13]
健康成人男性に本剤の^{14}C-標識体75mgを経口投与した時、酸化体、グルクロン酸抱合体、グルタチオン抱合体又はシステイン抱合体に代謝された（外国人データ）。また、*in vitro*試験の結果、本剤の酸化的代謝にはCYP1A2及びCYP2C8が、グルクロン酸抱合にはUGT1A1及びUGT1A3が関与していると考えられた。[13]

＊4．排泄（外国人データ）[15]

本剤の主な排泄経路は糞中であり、本剤の^{14}C-標識体75mgを単回経口投与後168時間までに、平均で投与量の30.7%が尿中に、投与量の58.9%が糞中に排泄された。尿中に未変化体（エルトロンボパグ）は認められず、糞中には投与量の約20%が未変化体として排泄された。

＊5．食事の影響（外国人データ）

健康成人に本剤50mgを、乳製品を含む高カロリー、高脂肪の食事（カルシウム427mg含有）とともに単回経口投与した時、空腹時に比べて$AUC_{0-\infty}$は59%、Cmaxは65%低下した。また、本剤75mgを高脂肪又は低脂肪のカルシウム含有量の低い（50mg未満）食事とともに投与した時、いずれもエルトロンボパグの$AUC_{0-\infty}$及びCmaxに影響を与えなかった。[2]
（参考）
健康成人にエルトロンボパグの経口懸濁液用粉末（以下、PfOS）製剤25mg（国内未承認）を高カルシウム食（カルシウム約448mg）摂取2時間前に単回投与した時のエルトロンボパグの$AUC_{0-\infty}$及びCmaxは、空腹時投与と比べてそれぞれ20%及び14%低下した。一方、高カルシウム食摂取2時間後にPfOS製剤25mgを単回投与した時、エルトロンボパグの$AUC_{0-\infty}$及びCmaxは、空腹時投与と比べてそれぞれ47%及び48%低下した。[3]

＊6．性別・年齢[11]

母集団薬物動態解析の結果、女性特発性血小板減少性紫斑病患者における$AUC_{0-\tau}$は、男性に比べて約50%高かった。また、年齢は本剤の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

＊7．腎障害患者における薬物動態（外国人データ）[16,17]

腎障害患者に本剤50mgを単回経口投与した時のエルトロンボパグの$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値は健康成人と比べて軽度の腎障害患者（CLcr：50～80mL/min）で32%、中等度の腎障害患者（CLcr：30～49mL/min）で36%、重度の腎障害患者（CLcr：30mL/min未満）で60%低かった。しかしながら、健康成人及び軽度～重度の腎障害患者の$AUC_{0-\infty}$の範囲（最小値～最大値）は、順に32.65～99.32、22.54～83.51、21.10～109.95、3.44～117.54μg·hr/mLとばらつきが大きかった。

＊8．肝障害患者における薬物動態（外国人データ）[16,17]

肝障害患者に本剤50mgを単回経口投与した時のエルトロンボパグの$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値は健康成人と比べて軽度の肝障害患者（Child-Pughスコア：5～6）で41%、中等度の肝障害患者（Child-Pughスコア：7～9）で93%、重度の肝障害患者（Child-Pughスコア：10以上）で80%高かった。しかしながら、健康成人及び軽度～重度の肝障害患者の$AUC_{0-\infty}$の範囲（最小値～最大値）は、順に34.46～174.99、35.86～127.74、57.64～263.22、32.26～263.51μg·hr/mLとばらつきが大きかった。

9．相互作用

＊(1) 制酸剤（外国人データ）[2]

健康成人に、本剤75mgと多価陽イオン（水酸化アルミニウム及び炭酸マグネシウム）を含む制酸剤を単回併用投与した時、エルトロンボパグの$AUC_{0-\infty}$及びCmaxはともに約70%低下した。

＊(2) ロスバスタチン（外国人データ）[1]

健康成人に本剤75mg投与の定常状態時に、OATP1B1及びBCRPの基質であるロスバスタチン10mgを単回併用投与した時、単独投与時に比べてロスバスタチンの$AUC_{0-\infty}$は55%、Cmaxは103%増加した（n=39）。層別解析の結果、アジア人では、$AUC_{0-\infty}$は32%、Cmaxは61%増加した（n=21）。なお、ロスバスタチンは、本剤の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

62000000030690

(3) **ロピナビル/リトナビル配合剤（外国人データ）**[4]

健康成人にロピナビル400mg/リトナビル100mg配合剤1日2回反復投与時に、本剤100mgを単回併用投与した時、単独投与時に比べてエルトロンボパグの$AUC_{0-\infty}$は17%低下した（n=40）。

＊(4) **シクロスポリン**

健康成人に本剤50mg単回投与時に、シクロスポリン200mgを単回併用投与した時、単独投与時に比べてエルトロンボパグの$AUC_{0-\infty}$及びCmaxはそれぞれ18%及び25%低下した（n=37及びn=39）。また、シクロスポリン600mgを単回併用投与した時、単独投与時に比べてエルトロンボパグの$AUC_{0-\infty}$及びCmaxはそれぞれ24%及び39%低下した（n=33及びn=37）。（外国人データ）[5]

既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者に本剤50mgを1日1回反復投与した時のエルトロンボパグのトラフ値（平均値）は、シクロスポリン非併用患者（n=12）と比べてシクロスポリン25～250mgを1日2回反復併用投与した患者で73%高値を示した（n=8）。（日本人データ）[6]

【臨床成績】

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) **国内二重盲検比較試験**[9,10]

既治療の慢性特発性血小板減少性紫斑病患者（血小板数が30,000/μL未満）23例を対象として、二重盲検下で本剤12.5又は25mgを1日1回空腹時に、7週間投与した。投与は12.5mgから開始し、投与3週目の血小板数に応じて25mgに用量調節した。その結果、投与6週目における本剤の有効率（血小板数が50,000/μL以上、400,000/μL以下に増加した患者の割合［95%信頼区間］）は60%［32.29,83.66］であり、プラセボ（0%［0.00,36.94］）に比べて明らかな血小板数増加効果が認められた。

二重盲検期終了後は、本剤の投与期間が26週間になるように本剤を継続投与した。用量は血小板数に応じて12.5、25又は50mgに調節した。その結果、投与5週目から26週目までの血小板数（中央値）は50,000/μLを超えて推移し、血小板数の増加に伴い出血症状が改善した（図-2、3）。

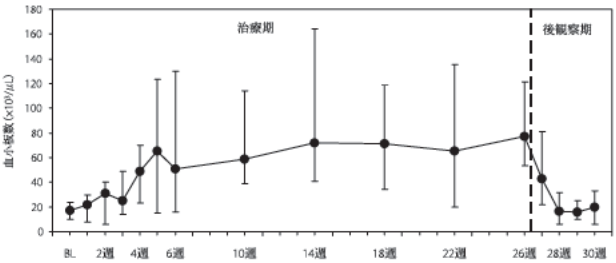


図-2　血小板数（中央値）の推移：TRA108109試験

Bars represent the 25th and 75th percentiles

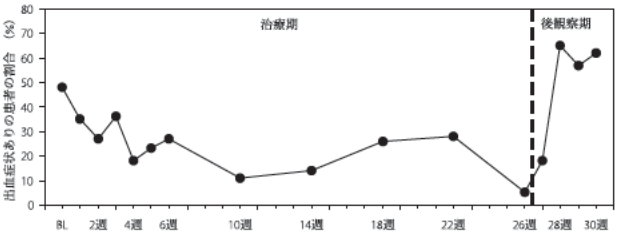


図-3　出血症状がみられた患者の割合の推移：TRA108109試験

＊(2) **国内長期継続投与試験**[18,19]

上記23例中19例が国内長期継続投与試験に移行した。用量は血小板数に応じて12.5～50mgに調節し、19例中10例では異なる用量の組み合わせや投与間隔の調節も行った。その結果、長期継続投与試験でも血小板数の増加と出血症状の改善が示された。投与期間の中央値は833.0日（範囲：301～981日）であった。（最終報告時）

＊(3) **海外二重盲検比較試験**[20,21]

既治療の慢性特発性血小板減少性紫斑病患者（血小板数が30,000/μL未満）197例を対象として、本剤25、50又は75mgを1日1回空腹時に、26週間投与する二重盲検試験を実施した（本剤135例、プラセボ62例）。投与は50mgから開始し、血小板数に応じて25、50又は75mgに用量調節した。その結果、本剤群のプラセボ群に対する血小板数増加効果のオッズ比［99%信頼区間］は8.2［3.59,18.73］であり、有意に高かった（p<0.001）。また、本剤群の血小板数（中央値）は、投与1週目より増加し、投与2～26週目まで50,000/μLを超えて推移した（図-4）。本剤投与により出血症状（WHO Bleeding Scaleを用いて評価、Grade 2～4）が認められた患者の割合について、本剤群のプラセボ群に対するオッズ比［95%信頼区間］は0.35［0.19,0.64］であり、本剤群の方が有意に低下した（p<0.001）。（本剤の国内承認用量は12.5～50mgを1日1回投与である。）

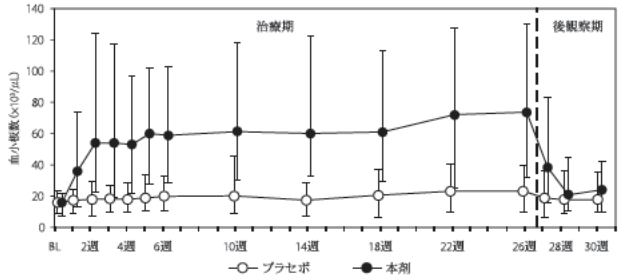


図-4　血小板数（中央値）の推移

＊2．再生不良性貧血患者を対象とした臨床試験

(1) 抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の再生不良性貧血患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験[22]

抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の再生不良性貧血患者（中等症以上）10名を対象として、抗胸腺細胞免疫グロブリン/シクロスポリンに本剤を併用投与した。抗胸腺細胞免疫グロブリン/シクロスポリン開始後、15日目から初回投与量として本剤75mgを1日1回空腹時に経口投与し、血小板数に応じて2週間ごとに25mgずつ減量した。その結果、投与26週時の奏効率［95%信頼区間］は70.0%［34.8,93.3］であった。なお、奏効率は寛解（輸血非依存かつ血球数の改善）が得られた患者の割合と定義した。

(2) 既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験[6]

抗胸腺細胞免疫グロブリンに治療抵抗性若しくは再発又は抗胸腺細胞免疫グロブリン治療が受けられない再生不良性貧血患者（中等症以上）21名を対象として、初回投与量として本剤25mgを1日1回空腹時に経口投与し、血小板数に応じて2週間ごとに25mgずつ、最大100mg/日まで用量調節した。その結果、投与26週時における血液学的反応率［95%信頼区間］は、47.6%［25.7,70.2］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〔血小板数が≥20,000/μL増加又は血小板輸血非依存、ヘモグロビン値が≥1.5g/dL増加（投与前値が9g/dL未満の場合）又は赤血球輸血量の減少、好中球数が≥100%（投与前値が500/μL未満の場合）又は≥500/μL増加のうち、1つ以上該当〕を認めた患者の割合と定義した。投与継続により血球系統（血小板、赤血球及び好中球）の更なる改善を認め、投与26週時点で2系統に改善を認めた4名では投与52週時点には3系統が改善した。

【薬効薬理】

＊1．作用機序[23]

ヒトトロンボポエチン受容体との特異的な相互作用を介して、トロンボポエチンのシグナル伝達経路の一部を活性化することにより巨核球及び骨髄前駆細胞の増殖及び分化を促進させる。

2．血小板産生促進作用[23]

(1) *In vitro*において、ヒト巨核球系細胞株の増殖を促進させ、ヒト骨髄前駆細胞の巨核球への分化を誘導した。

(2) チンパンジーへの5日間経口投与により、最終投与の6～10日後に血小板数は約2倍に増加した。

＊3．造血促進作用（再生不良性貧血）[24]

*In vitro*及び*in vivo*において、ヒト骨髄幹細胞及び前駆細胞の増殖及び分化を促進させ、多系統の血球が増加した。

4．正常血小板機能に及ぼす影響[25]

ヒト正常血小板においてアデノシン二リン酸誘発の血小板凝集に影響を及ぼさず、P-セレクチンの発現を誘導しなかった。

【有効成分に関する理化学的知見】

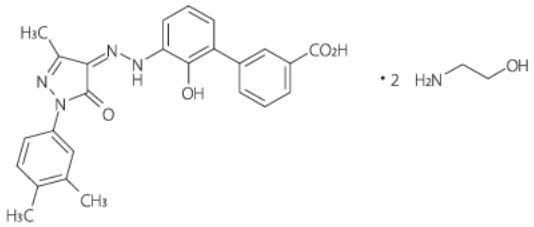
一般名：エルトロンボパグ　オラミン（Eltrombopag Olamine）

化学名：3′-{(2*Z*)-2-[1-(3,4-Dimethylphenyl)-3-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-4*H*-pyrazol-4-ylidene]hydrazino}-2′-hydroxybiphenyl-3-carboxylic acid bis(2-aminoethanol)

分子式：$C_{25}H_{22}N_4O_4 \cdot 2(C_2H_7NO)$

分子量：564.63

構造式：



性　状：赤色～褐色の粉末

分配係数（log P）：4.05

*【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。

【包　　装】

レボレード錠12.5mg　70錠（7錠×10）両面アルミニウムPTP

レボレード錠25mg　70錠（7錠×10）両面アルミニウムPTP

*【主 要 文 献】

1）Allred,A.J.et al.：Br.J.Clin.Pharmacol.72(2),321,2011〔20152521〕
2）Williams,D.D.et al.：Clin.Ther.31(4),764,2009〔20152327〕
3）Wire,M.B.et al.：Clin.Ther.34(3),699,2012〔20152652〕
4）Wire,M.B.et al.:Antimicrob.Agents Chemother.56(6),2846,2012〔20152670〕
5）社内資料：エルトロンボパグとシクロスポリンの薬物相互作用（201583試験）〔20160747〕
6）社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（ETB115E1201試験）〔20170501〕
7）Shida,Y.et al.：臨床薬理42(1),11,2011〔20154538〕
8）社内資料：国内第Ⅰ相臨床試験（TRA104603試験,TRA105580試験）〔20160020〕
9）Tomiyama,Y.et al.：J.Thromb.Haemost.10(5),799,2012〔20152644〕
10）社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（TRA108109試験）〔20155833〕
11）Gibiansky,E.et al.：J.Clin.Pharmacol.51(6),842,2011〔20152522〕
12）社内資料：母集団薬物動態解析〔20160021〕
13）社内資料：代謝〔20160022〕
14）Jenkins,J.et al.：Eur.J.Clin.Pharmacol.66(1),67,2010〔20152334〕
15）社内資料：排泄〔20160023〕
16）Bauman,J.W.et al.：J.Clin.Pharmacol.51(5),739,2011〔20152523〕
17）社内資料：腎障害又は肝障害患者における薬物動態〔20160024〕
18）Katsutani,S.et al.：Int.J.Hematol.98(3),323,2013〔20152700〕
19）社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験（TRA111433試験）〔20155834〕
20）Cheng,G.et al.：Lancet 377(9763),393,2011
Department of Error：Lancet.377(9763),382,2011〔20152366〕
21）社内資料:海外第Ⅲ相臨床試験（TRA102537試験;RAISE試験）〔20155835〕
22）社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（ETB115E1202試験）〔20170502〕
23）Erickson-Miller,C.L.et al.：Stem Cells 27(2),424,2009〔20152326〕
24）Sun,H.et al.：Stem Cell Res.9(2),77,2012〔20170519〕
25）Erhardt,J.A.et al.：Exp.Hematol.37(9),1030,2009〔20152344〕

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティスファーマ株式会社　ノバルティスダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT
0120-003-293
受付時間：月～金 9：00～17：30
（祝祭日及び当社休日を除く）
www.novartis.co.jp

(05)

製造販売
ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1－23－1

62000000030690

（＊＊2018年７月改訂（第22版）
＊2017年８月改訂）

日本標準商品分類番号	873999

貯法：
室温保存
約20℃以下で保存するとゼリー状になることがある。その場合には20℃以上の室温にて溶解後使用すること（内用液）
服薬直前までPTP包装のまま保存すること（カプセル）

使用期限：
包装に表示の使用期限内に使用すること

免疫抑制剤
（カルシニューリンインヒビター）

劇薬、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

ネオーラル®内用液10%
ネオーラル®10mgカプセル
ネオーラル®25mgカプセル
ネオーラル®50mgカプセル
Neoral®

シクロスポリン製剤

	承認番号	内用液10%　：22100AMX01780000 10mgカプセル：21200AMY00062000 25mgカプセル：21200AMY00063000 50mgカプセル：21200AMY00064000	
		内用液10%	10mg・25mg・50mg カプセル
	薬価収載	2009年９月	2000年５月
	販売開始	2000年５月	
	国際誕生	1993年２月	
＊＊	再審査結果	2017年９月	
＊	効能追加	2017年８月	

NOVARTIS

【警告】

1．臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。
2．アトピー性皮膚炎における本剤の投与は、アトピー性皮膚炎の治療に精通している医師のもとで、患者又はその家族に有効性及び危険性を予め十分説明し、理解したことを確認した上で投与を開始すること。
3．本剤はサンディミュン（内用液又はカプセル）と生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しているので、サンディミュンから本剤に切り換える際には、シクロスポリンの血中濃度（AUC、Cmax）の上昇による副作用の発現に注意すること。特に、高用量での切り換え時には、サンディミュンの投与量を上回らないようにするなど、注意すること。なお、サンディミュンから本剤への切り換えは、十分なサンディミュン使用経験を持つ専門医のもとで行うこと。
一方、本剤からサンディミュンへの切り換えについては、シクロスポリンの血中濃度が低下することがあるので、原則として切り換えを行わないこと。特に移植患者では、用量不足によって拒絶反応が発現するおそれがある。（【薬物動態】の項参照）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

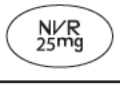
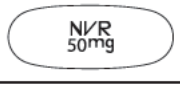
＊＊＊1．本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
＊＊＊2．タクロリムス（外用剤を除く）、ピタバスタチン、ロスバスタチン、ボセンタン、アリスキレン、アスナプレビル、バニプレビル、グラゾプレビル、ペマフィブラートを投与中の患者（「３．相互作用」の項参照）
3．肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを服用中の患者（「３．相互作用」の項参照）

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

神経ベーチェット病の患者〔神経ベーチェット病症状の悪化が報告されている。〕

＊＊【組成・性状】

ネオーラル内用液10%	成分・含量	１瓶（50mL）中シクロスポリン（日局）5.0g〔内用液１mLはシクロスポリン100mgに相当する〕
	添加物	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロール
	性状	微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性があり特異なにおいがある。

ネオーラル10mgカプセル	成分・含量	１カプセル中シクロスポリン（日局）10mg	
	添加物	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロール カプセル本体にゼラチン、グリセリン、プロピレングリコール、酸化チタン、中鎖脂肪酸トリグリセリド、大豆レシチン含有	
	性状	帯黄白色の光沢のある軟カプセルで特異なにおいがある。	
	内容物	微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性があり特異なにおいがある。	
	外形		
	識別コード	NVR 10	
	大きさ(約)	長径：8.9㎜　短径：6.7㎜　質量：0.2g	
ネオーラル25mgカプセル	成分・含量	１カプセル中シクロスポリン（日局）25mg	
	添加物	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロール カプセル本体にゼラチン、グリセリン、プロピレングリコール、酸化チタン、三二酸化鉄、中鎖脂肪酸トリグリセリド、大豆レシチン含有	
	性状	淡黄色の光沢のある軟カプセルで特異なにおいがある。	
	内容物	微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性があり特異なにおいがある。	
	外形		
	識別コード	NVR 25mg	
	大きさ(約)	長径：14㎜　短径：8.2㎜　質量：0.4g	
ネオーラル50mgカプセル	成分・含量	１カプセル中シクロスポリン（日局）50mg	
	添加物	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロール カプセル本体にゼラチン、グリセリン、プロピレングリコール、酸化チタン、中鎖脂肪酸トリグリセリド、大豆レシチン含有	
	性状	帯黄白色の光沢のある軟カプセルで特異なにおいがある。	
	内容物	微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性があり特異なにおいがある。	
	外形		
	識別コード	NVR 50mg	
	大きさ(約)	長径：21.9㎜　短径：8.5㎜　質量：0.8g	

®登録商標

【効能又は効果】

1．下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植
2．骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
3．ベーチェット病（眼症状のある場合）、及びその他の非感染性ぶどう膜炎（既存治療で効果不十分であり、視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る）
4．尋常性乾癬（皮疹が全身の30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬
＊5．再生不良性貧血、赤芽球癆
6．ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合）
7．全身型重症筋無力症（胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合）
8．アトピー性皮膚炎（既存治療で十分な効果が得られない患者）

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

(1) ネフローゼ症候群患者に投与する場合には、副腎皮質ホルモン剤に反応はするものの頻回に再発を繰り返す患者、又は副腎皮質ホルモン剤治療に抵抗性を示す患者に限ること。
＊(2) 再生不良性貧血患者に投与する場合には、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投与すること。また、寛解例で本剤投与中止後に再燃したため再投与する場合の有効性及び安全性については、十分な評価が確立していないので、患者の状態をみながら治療上の有益性が優先すると判断される場合にのみ投与すること。
(3) 全身型重症筋無力症では、本剤を単独で投与した際の有効性については使用経験がなく明らかでない。
(4) アトピー性皮膚炎患者については、ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の既存治療で十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が体表面積の30%以上に及ぶ患者を対象にすること。

【用法及び用量】

1．腎移植の場合
通常、移植１日前からシクロスポリンとして１日量９～12 mg/kgを１日２回に分けて経口投与し、以後１日２mg/kgずつ減量する。維持量は１日量４～６mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
2．肝移植の場合
通常、移植１日前からシクロスポリンとして１日量14～16mg/kgを１日２回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は１日量５～10mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
3．心移植、肺移植、膵移植の場合
通常、移植１日前からシクロスポリンとして１日量10～15mg/kgを１日２回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は１日量２～６mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
4．小腸移植の場合
通常、シクロスポリンとして１日量14～16mg/kgを１日２回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は１日量５～10mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。ただし、通常移植１日前からシクロスポリン注射剤で投与を開始し、内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。
5．骨髄移植の場合
通常、移植１日前からシクロスポリンとして１日量６～12 mg/kgを１日２回に分けて経口投与し、３～６ヵ月間継続し、その後徐々に減量し中止する。
6．ベーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎の場合
通常、シクロスポリンとして１日量５mg/kgを１日２回に分けて経口投与を開始し、以後１ヵ月毎に１日１～２ mg/kgずつ減量又は増量する。維持量は１日量３～５mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
7．乾癬の場合
通常、１日量５mg/kgを２回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は１ヵ月毎に１日１mg/kgずつ減量し、維持量は１日量３mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。
＊8．再生不良性貧血の場合
通常、シクロスポリンとして１日量６mg/kgを１日２回に分けて経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減する。
9．ネフローゼ症候群の場合
通常、シクロスポリンとして下記の用量を１日２回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。
(1) 頻回再発型の症例
成人には１日量1.5mg/kgを投与する。また、小児の場合には１日量2.5mg/kgを投与する。
(2) ステロイドに抵抗性を示す症例
成人には１日量３mg/kgを投与する。また、小児の場合には１日量５mg/kgを投与する。
10. 全身型重症筋無力症の場合
通常、シクロスポリンとして１日量５mg/kgを１日２回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は徐々に減量し、維持量は３mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。
11. アトピー性皮膚炎の場合
通常、成人にはシクロスポリンとして１日量３mg/kgを１日２回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減するが１日量５mg/kgを超えないこと。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

(1) サンディミュンを服用している患者に本剤を切り換えて投与する場合は、原則として１：１の比（mg/kg/日）で切り換えて投与するが、シクロスポリンの**血中濃度（AUC、Cmax）が上昇して副作用を発現**するおそれがあるので、**切り換え前後で血中濃度の測定及び臨床検査（血清クレアチニン、血圧等）を頻回に行うとともに患者の状態を十分観察し、必要に応じて投与量を調節**すること。ただし、通常の開始用量（初めてサンディミュンを服用する時の投与量）より高い用量を服用している患者で、一時的に免疫抑制作用が不十分となっても病状が悪化して危険な状態に陥る可能性のない患者では、**切り換え時の投与量は多くても通常の開始用量とし、血中濃度及び患者の状態に応じて投与量を調節**すること。
(2) 本剤の投与にあたっては**血中トラフ値（trough level）を測定し、投与量を調節**すること。
1)臓器移植患者に投与する際には、**過量投与による副作用の発現及び低用量投与による拒絶反応の発現等**を防ぐため、血中濃度の測定を移植直後は頻回に行い、その後は１ヵ月に１回を目安に測定し、投与量を調節すること。
2)ベーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎、乾癬、再生不良性貧血、ネフローゼ症候群、全身型重症筋無力症、アトピー性皮膚炎患者に投与する際には、**副作用の発現**を防ぐため、１ヵ月に１回を目安に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。
(3) 臓器移植において、３剤あるいは４剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して投与量を調節すること。
＊(4) 再生不良性貧血患者に投与する際には、本剤の投与量及び投与期間について、診療ガイドライン等の最新の情報を参考とし、効果がみられない場合は他の適切な治療法を考慮すること。
(5) ネフローゼ症候群に対する本剤の効果は、通常、１～３ヵ月であらわれるが、３ヵ月以上継続投与しても効果があらわれない場合には投与を中止することが望ましい。また、効果がみられた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。
(6) ネフローゼ症候群患者に投与する際、本剤の使用前に副腎皮質ホルモン剤が維持投与されている場合は、その維持量に本剤を上乗せすること。症状により、副腎皮質ホルモン剤は適宜減量するが、増量を行う場合には本剤の使用は一旦中止すること。
(7) アトピー性皮膚炎患者に投与する際には投与期間はできる限り短期間にとどめること。本剤の投与中は有効性及び安

全性の評価を定期的に行うこと。８週間の投与でも改善がみられない場合には投与を中止すること。なお、１回の治療期間は12週間以内を目安とする。

【使用上の注意】

１．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

⑴ サンディミュン内用液又はカプセルから切り換えて本剤を服用する患者〔血中濃度が上昇して副作用が発現するおそれがある。〕
⑵ 腎機能障害のある患者〔腎機能が悪化するおそれがある。〕
⑶ 肝機能障害のある患者〔肝機能が悪化し、本剤の代謝あるいは胆汁中への排泄が遅延するおそれがある。〕
⑷ 膵機能障害のある患者〔膵機能が悪化するおそれがある。〕
⑸ 高血圧症の患者〔血圧の上昇及び症状の悪化が報告されている。〕
⑹ 感染症のある患者〔免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。〕
⑺ 悪性腫瘍又はその既往歴のある患者〔免疫抑制により進行又は再発するおそれがある。〕
⑻ PUVA療法を含む紫外線療法中の患者（「３．相互作用」の項参照）
⑼ 高齢者（「５．高齢者への投与」の項参照）
⑽ 低出生体重児、新生児又は乳児（アトピー性皮膚炎の適応を除く。「７．小児等への投与」の項参照）

２．重要な基本的注意

⑴ 本剤投与時のシクロスポリンの吸収は患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度の低い場合の拒絶反応の発現等を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフ値を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。
⑵ 本剤からサンディミュンへの切り換えは、本剤とサンディミュンが生物学的に同等ではないことから**シクロスポリンの血中濃度が低下するおそれがあるため、このような切り換えは行わない**こと。**やむを得ず切り換える場合は、血中濃度の測定を頻回に行うとともに患者の状態を十分観察し、必要に応じて投与量を調節**すること。
⑶ **腎・肝・膵機能障害等**の副作用が起こることがあるので、頻回に**臨床検査（血球数算定、クレアチニン、BUN、ビリルビン、AST（GOT）、ALT（GPT）、アミラーゼ、尿検査等）**を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。（「４．副作用⑴重大な副作用」の項参照）
⑷ ネフローゼ症候群患者に投与する場合には、特に腎機能検査値（クレアチニン、BUN等）の変動に注意すること。
⑸ **感染症**の発現又は増悪に十分注意すること。
⑹ 免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。
⑺ 他の免疫抑制剤と併用する場合は、**過度の免疫抑制**により感染に対する感受性の上昇、悪性リンパ腫発生の可能性があるので、十分注意すること。
⑻ 本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分に行うこと。
⑼ 血圧上昇があらわれることがあり、可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症に至ることがあるので、定期的に血圧測定を行い、血圧上昇があらわれた場合には、降圧剤治療を行うなど適切な処置を行うこと。
⑽ 低マグネシウム血症により中枢神経系障害があらわれることがあるので、特に移植直後は血清マグネシウム値に注意し、マグネシウム低下がみられた場合にはマグネシウムを補給するなど、適切な処置を行うこと。
⑾ ベーチェット病患者において、**神経ベーチェット病症状（頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等）**の誘発又は悪化が報告されているので注意して使用し、経過を十分観察すること。
⑿ アトピー性皮膚炎患者においては、リンパ節腫脹を合併することがあるが、通常は自然に消失するか疾患の改善により消失する。患者の状態を定期的に観察し、本剤によってアトピー性皮膚炎が改善された後にリンパ節腫脹が持続している場合は、悪性リンパ腫の除外診断のため生検を実施することが望ましい。
⒀ アトピー性皮膚炎患者においては、活動性単純ヘルペス感染は、本剤投与前に治療しておくことが望ましい。また、本剤投与中に黄色ブドウ球菌による皮膚感染を合併した場合は、適切な抗菌剤によってコントロールすること。

３．相互作用

多くの薬剤との相互作用が報告されているが、可能性のあるすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤と併用したり、本剤又は併用薬を休薬する場合には注意すること。本剤は代謝酵素チトクロームP450 3A4（CYP3A4）で代謝され、また、CYP3A4及びP糖蛋白の阻害作用を有するため、これらの酵素、輸送蛋白質に影響する医薬品・食品と併用する場合には、可能な限り薬物血中濃度を測定するなど用量に留意して慎重に投与すること。

＊＊＊⑴ 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン（乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等）	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。
タクロリムス（外用剤を除く）（プログラフ）	本剤の血中濃度が上昇することがある。また、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので併用しないこと。	本剤の代謝が阻害されること及び副作用が相互に増強されると考えられる。
ピタバスタチン（リバロ） ロスバスタチン（クレストール）	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。また、横紋筋融解症等の重篤な副作用が発現するおそれがある。	本剤により、これらの薬剤の血漿中の濃度が上昇（ピタバスタチン：Cmax6.6倍、AUC4.6倍、ロスバスタチン：Cmax10.6倍、AUC7.1倍）する。
ボセンタン（トラクリア）	ボセンタンの血中濃度が急激に上昇したとの報告があり、副作用が発現するおそれがある。また、本剤の血中濃度が約50%低下したとの報告がある。	本剤が、ボセンタンのCYP3A4による代謝を阻害すること及び輸送蛋白質を阻害し肝細胞への取り込みを阻害することにより、ボセンタンの血中濃度が上昇すると考えられる。また、ボセンタンはCYP3A4を誘導するため、本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下すると考えられる。
アリスキレン（ラジレス）	アリスキレンの血中濃度が上昇するおそれがある。空腹時の併用投与によりアリスキレンのCmaxが約2.5倍、AUCが約５倍に上昇した。	本剤のP糖蛋白阻害によりアリスキレンのP糖蛋白を介した排出が抑制されると考えられる。
アスナプレビル（スンベプラ）	アスナプレビルの治療効果が減少するおそれがある。	本剤の有機アニオントランスポーター阻害により、これらの薬剤の肝取込みが抑制されると考えられる。
バニプレビル（バニヘップ） グラゾプレビル（グラジナ）	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	
ペマフィブラート（パルモディア）	ペマフィブラートの血中濃度が上昇したとの報告がある。	本剤の有機アニオントランスポーター及びCYP3A阻害により、ペマフィブラートの血中濃度が上昇すると考えられる。

**(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
PUVA療法を含む紫外線療法	PUVA療法を含む紫外線療法との併用は皮膚癌発現のリスクを高める危険性があるため、やむを得ず併用する場合は定期的に皮膚癌又は前癌病変の有無を観察すること。	PUVA療法により皮膚癌が発生したとの報告があり、本剤併用による免疫抑制下では皮膚癌の発現を促進する可能性がある。
免疫抑制剤 ムロモナブCD3（OKT3） 抗胸腺細胞免疫グロブリン（ATG）製剤等	過度の免疫抑制が起こることがある。（「2．重要な基本的注意」の項参照）	共に免疫抑制作用を有するため。
ホスカルネット アムホテリシンB アミノ糖系抗生物質 ゲンタマイシン トブラマイシン等 スルファメトキサゾール・トリメトプリム シプロフロキサシン バンコマイシン ガンシクロビル フィブラート系薬剤 ベザフィブラート フェノフィブラート等	腎障害があらわれやすくなるので、頻回に腎機能検査（クレアチニン、BUN等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。
メルファラン注射剤		機序は不明である。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 ジクロフェナク ナプロキセン スリンダク インドメタシン等	腎障害があらわれやすくなるので、頻回に腎機能検査（クレアチニン、BUN等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。
	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
アミオダロン カルシウム拮抗剤 ジルチアゼム ニカルジピン ベラパミル マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン ジョサマイシン等 キヌプリスチン・ダルホプリスチン クロラムフェニコール アゾール系抗真菌剤 フルコナゾール イトラコナゾール等 ノルフロキサシン HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル等 コビシスタットを含有する製剤 卵胞・黄体ホルモン剤 ダナゾール ブロモクリプチン アロプリノール フルボキサミン イマチニブ ダサチニブ テラプレビル シメプレビル スチリペントール	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。 また、本剤の血中濃度が高い場合、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので、患者の状態を十分に観察すること。	代謝酵素の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
メトクロプラミド		胃腸運動が亢進し、胃内容排出時間が短縮されるため、本剤の吸収が増加すると考えられる。
アセタゾラミド カルベジロール ヒドロキシクロロキン メトロニダゾール		機序は不明である。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤服用時は飲食を避けることが望ましい。	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。
リファンピシン チクロピジン 抗てんかん剤 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン モダフィニル デフェラシロクス	本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。特に、移植患者では拒絶反応の発現に注意すること。	これらの薬剤の代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
オクトレオチド ランレオチド パシレオチド プロブコール		これらの薬剤が本剤の吸収を阻害すると考えられる。
テルビナフィン		機序は不明である。
エトラビリン	本剤の血中濃度に影響を与える可能性があるため、注意して投与すること。	エトラビリンの代謝酵素誘導作用により、本剤の血中濃度に変化が起こることがある。
セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort，セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウにより誘導された代謝酵素が本剤の代謝を促進すると考えられる。
副腎皮質ホルモン剤	高用量メチルプレドニゾロンとの併用により本剤の血中濃度上昇及び痙攣の報告がある。また、プレドニゾロンのクリアランスを低下させるとの報告もある。	相互に代謝を阻害すると考えられる。
ドセタキセル パクリタキセル	本剤又はこれらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性があるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。	代謝酵素を競合することにより、本剤又はこれらの薬剤の代謝が阻害される可能性がある。
エゼチミブ		機序は不明である。
オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル	本剤又はパリタプレビルの血中濃度が上昇する可能性があるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。	リトナビルのCYP3A4阻害及びパリタプレビルの有機アニオントランスポーター阻害により本剤の血中濃度が上昇すると考えられる。本剤の有機アニオントランスポーター、乳癌耐性蛋白及びP糖蛋白阻害により、パリタプレビルの血中濃度が上昇すると考えられる。
コルヒチン	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。	機序は不明である。
	コルヒチンの血中濃度が上昇し、コルヒチンの作用が増強するおそれがあるので、患者の状態を十分に観察すること。なお、肝臓又は腎臓に障害のある患者にはコルヒチンを投与しないこと。	本剤のP糖蛋白阻害によりコルヒチンの血中濃度が上昇することがある。
トルバプタン チカグレロル レンバチニブ	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤のP糖蛋白阻害によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
ダビガトラン エドキサバン	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強するおそれがある。	本剤のP糖蛋白阻害によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
リファキシミン	リファキシミンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤のP糖蛋白、CYP3A4、有機アニオントランスポーター阻害によりリファキシミンの血中濃度が上昇することがある。
リオシグアト	リオシグアトの血中濃度が上昇するおそれがある。	P糖蛋白及び乳癌耐性蛋白阻害によりリオシグアトの血中濃度が上昇することがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
グレカプレビル・ピブレンタスビル	これらの薬剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	本剤の有機アニオントランスポーター、P糖蛋白及び乳癌耐性蛋白阻害により、これらの薬剤の血中濃度が上昇すると考えられる。
レパグリニド	レパグリニドの血中濃度が上昇し、血糖降下作用が増強するおそれがある。	本剤が、レパグリニドのCYP3A4による代謝を阻害すること及び輸送蛋白質を阻害し肝細胞への取り込みを阻害することにより、レパグリニドの血中濃度が上昇すると考えられる。
カスポファンギン	カスポファンギンのAUCが増加したとの報告がある。また、併用により一過性のAST（GOT）及びALT（GPT）の増加が認められたとの報告がある。本剤が投与されている患者へのカスポファンギンの投与は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみとし、併用する場合は、肝酵素の綿密なモニタリングを考慮すること。	本剤がカスポファンギンの肝細胞への取り込みを抑制することによると考えられる。
HMG-CoA還元酵素阻害剤 シンバスタチン プラバスタチン等	筋肉痛、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とした急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいので、患者の状態を十分に観察すること。	HMG-CoA還元酵素阻害剤の血中からの消失が遅延すると考えられる。
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇することがあるので、ジゴキシンの血中濃度を参考に投与量を調節するなどジギタリス中毒に注意すること。	ジゴキシンの腎からの排泄を抑制すると考えられる。
	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
アンブリセンタン	本剤との併用によりアンブリセンタンの血中濃度が上昇しAUCが約2倍になるとの報告がある。	機序は不明である。
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、テオフィリンの血中濃度を参考に投与量を調節すること。	機序は不明である。
不活化ワクチン 不活化インフルエンザワクチン等	ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
ニフェジピン	歯肉肥厚があらわれやすい。	歯肉肥厚の副作用が相互に増強されると考えられる。
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン等 エプレレノン カリウム製剤 ACE阻害剤 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤 β-遮断剤 ヘパリン	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
利尿剤 チアジド系利尿剤 フロセミド等	高尿酸血症及びこれに伴う痛風があらわれやすいので、血中尿酸値に注意すること。	高尿酸血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
ブロナンセリン ナルフラフィン	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	代謝酵素の競合により、これらの薬剤の代謝が阻害されると考えられる。
エベロリムス	エベロリムスのバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある。本剤の用量を変更する際には、エベロリムスの用量調節も行うこと。	代謝酵素の競合により、エベロリムスの代謝が阻害されると考えられる。
	エベロリムスが本剤の腎毒性を増強するおそれがある。	機序は不明である。
ミコフェノール酸モフェチル	ミコフェノール酸モフェチルの血中濃度が低下したとの報告がある。	ミコフェノール酸モフェチルの腸肝循環が阻害され血中濃度が低下すると考えられる。
アメナメビル	アメナメビルの血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	機序は不明である。
外用活性型ビタミンD_3製剤 タカルシトール カルシポトリオール	血清カルシウム値が上昇する可能性がある。	本剤による腎機能低下があらわれた場合に、活性型ビタミンD_3による血清カルシウム値上昇がよりあらわれやすくなると考えられる。
エルトロンボパグ	エルトロンボパグの血中濃度が低下したとの報告[1]及び高値を示したとの報告[2]がある。	機序は不明である。

＊＊4．副作用

本剤の国内での臨床試験において、本剤を新規に投与された症例340例中、何らかの副作用が報告されたのは141例（41.5%）で、臨床検査値異常が報告されたのは160例（47.1%）であった。既存のサンディミュンから本剤に切り換えられた症例での臨床試験では、185例中29例（15.7%）で副作用が報告され、臨床検査値異常は44例（23.8%）で報告された。報告された症状及び臨床検査値異常は、サンディミュンでの報告と同様の副作用及び異常変動であり、本剤に特異的と考えられる副作用及び臨床検査値異常はみられなかった。

ネオーラル内用液・カプセル、サンディミュン内用液・カプセル・注射液に関する承認時までの臨床試験及びその後の使用成績調査による適応疾患別の副作用発現状況は以下のとおりである。

腎移植　2,414例中、何らかの副作用が報告されたのは662例（27.4%）で、主なものは腎障害219件（9.1%）、肝障害118件（4.9%）、多毛107件（4.4%）、振戦103件（4.3%）、糖尿・高血糖87件（3.6%）、高血圧・血圧上昇74件（3.1%）等であった。

（承認時まで及び再審査終了時までの集計）

肝移植　50例中、何らかの副作用が報告されたのは14例（28.0%）で、主なものはBUN増加4件（8.0%）、多毛3件（6.0%）、歯肉肥厚2件（4.0%）、高血圧2件（4.0%）、血小板減少症2件（4.0%）、発熱2件（4.0%）等であった。

（承認時まで及び2003年3月31日までの集計）

心移植　75例中、何らかの副作用が報告されたのは39例（52.0%）で、主なものは腎機能障害7件（9.3%）、高血圧7件（9.3%）、腎不全3件（4.0%）、血中クレアチニン増加3件（4.0%）、白血球減少3件（4.0%）等であった。

（再審査終了時までの集計）

肺移植　91例中、何らかの副作用が報告されたのは44例（48.4%）で、主な副作用は肺炎10件（11.0%）、サイトメガロウイルス血症10件（11.0%）、腎機能障害7件（7.7%）、肝機能異常5件（5.5%）等であった。

（再審査終了時までの集計）

膵移植　5例中、2例（40.0%）に副作用が報告され、それぞれニューモシスチス・イロベチイ肺炎1件（20.0%）、発熱1件（20.0%）であった。

（再審査終了時までの集計）

骨髄移植　218例中、何らかの副作用が報告されたのは126例（57.8%）で、主なものは腎障害54件（24.8%）、多毛47件（21.6%）、高血圧９件（4.1%）、振戦９件（4.1%）等であった。

（承認時まで及び再審査終了時までの集計）

ベーチェット病　442例中、何らかの副作用が報告されたのは308例（69.7%）で、主なものは多毛83件（18.8%）、腎障害64件（14.5%）、肝障害44件（10.0%）、BUN増加43件（9.7%）、熱感41件（9.3%）等であった。

（承認時まで及び再審査終了時までの集計）

乾癬　1,756例中、何らかの副作用が報告されたのは454例（25.9%）で、主なものは高血圧・血圧上昇129件（7.3%）、多毛46件（2.6%）、BUN増加35件（2.0%）、血中クレアチニン増加24件（1.4%）等であった。

（承認時まで及び再審査終了時までの集計）

再生不良性貧血、赤芽球癆　418例中、何らかの副作用が報告されたのは204例（48.8%）で、主なものは腎障害34件（8.1%）、血中クレアチニン増加30件（7.2%）、BUN増加23件（5.5%）、多毛21件（5.0%）等であった。

（承認時まで及び再審査終了時までの集計）

非重症例を含む再生不良性貧血患者を対象としたエルトロンボパグの国内臨床試験において、ATG（抗胸腺細胞免疫グロブリン）、シクロスポリン及びエルトロンボパグの３剤を併用した結果、10例中、何らかの副作用が報告されたのは８例（80.0%）で、主なものは悪心３例（30.0%）、頭痛３例（30.0%）等であった。

（効能又は効果の一変承認時までの集計）

ネフローゼ症候群　1,477例中、何らかの副作用が報告されたのは362例（24.5%）で、主なものは高血圧・血圧上昇64件（4.3%）、多毛56件（3.8%）、腎障害47件（3.2%）、血中クレアチニン増加32件（2.2%）等であった。

（承認時まで及び再審査終了時までの集計）

全身型重症筋無力症　122例中、何らかの副作用が報告されたのは60例（49.2%）で、主な副作用は高血圧・血圧上昇16例（13.1%）、多毛症７例（5.7%）、腎機能障害４例（3.3%）、血中クレアチニン増加４例（3.3%）、脱毛症４例（3.3%）等であった。

（使用成績調査終了時までの集計）

アトピー性皮膚炎　205例中、何らかの副作用が報告されたのは123例（60.0%）で、主なものは毛包炎21例（10.2%）、血中トリグリセリド増加18例（8.8%）、血中ビリルビン増加18例（8.8%）、鼻咽頭炎11例（5.4%）等であった。

（承認時までの集計）

特定使用成績調査の1,128例中、何らかの副作用が報告されたのは259例（23.0%）で、主なものは高血圧37例（3.3%）、毛包炎26例（2.3%）、けん怠感20例（1.8%）、血圧上昇17例（1.5%）等であった。　（再審査終了時までの集計）

小腸移植、非感染性ぶどう膜炎、全身型重症筋無力症については、国内において承認時までに、副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

⑴ 重大な副作用

1）**腎障害**：腎機能障害は本剤の副作用として高頻度にみられる。主な発現機序は用量依存的な腎血管収縮作用によると考えられ、通常、減量又は休薬により回復する。〔BUN上昇、クレアチニン上昇を示し腎血流量減少、糸球体濾過値の低下がみられる。尿細管機能への影響としてカリウム排泄減少による高カリウム血症、尿酸排泄低下による高尿酸血症、マグネシウム再吸収低下による低マグネシウム血症がみられる。〕また、**器質的な腎障害（尿細管萎縮、細動脈病変、間質の線維化等）**があらわれることがある。〔移植後の大量投与や、腎疾患のある患者への使用あるいは腎毒性のある薬剤（「３．相互作用」の項参照）との併用により起こりやすい。〕（５%以上）

なお、腎移植後にクレアチニン、BUNの上昇がみられた場合は、本剤による腎障害か拒絶反応かを注意深く観察し、鑑別する必要がある。

2）**肝障害、肝不全**：肝機能障害、黄疸等の肝障害、肝不全があらわれることがあるので、AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、LDH、ビリルビンの上昇等の異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

（１%～５%未満）

3）**可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害**：**可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害**があらわれることがあるので、**全身痙攣、意識障害、失見当識、錯乱、運動麻痺、小脳性運動失調、視覚障害、視神経乳頭浮腫、不眠等**の症状があらわれた場合には、CT、MRIによる画像診断を行うとともに、本剤を減量又は中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等適切な処置を行うこと。

（１%未満）

4）**神経ベーチェット病症状**：ベーチェット病患者において神経ベーチェット病症状（頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等）が誘発又は悪化することがあるので、このような場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

（ベーチェット病患者での頻度：１%～５%未満）

5）**感染症**：細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症（肺炎、敗血症、尿路感染症、単純疱疹、帯状疱疹等）を併発することがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。強力な免疫抑制下では急激に重症化することがあるので、本剤を投与する場合は観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。　（１%～５%未満）

6）**進行性多巣性白質脳症（PML）**：進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。　（頻度不明）

7）**BKウイルス腎症**：BKウイルス腎症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（頻度不明）

8）**急性膵炎**：急性膵炎（初期症状：上腹部の激痛、発熱、血糖上昇、アミラーゼ上昇等）があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（１%未満）

9）**血栓性微小血管障害**：**溶血性尿毒症症候群**（HUS：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする）（１%未満）、**血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）様症状**（血小板減少、微小血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神神経症状を主徴とする）（頻度不明）等の血栓性微小血管障害があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

10）**溶血性貧血、血小板減少**（各１%未満）：溶血性貧血、血小板減少があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11) **横紋筋融解症**：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。（１％未満）

12) **悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍（特に皮膚）**：他の免疫抑制剤と併用する場合に、過度の免疫抑制により発現の可能性が高まることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。（１％未満）

13) **クリーゼ**：全身型重症筋無力症ではクリーゼを起こすことがあるので、使用に際しては患者の状態をよく観察し、このような症状があらわれた場合には人工呼吸器等の適切な処置を行うこと。（頻度不明）

⑵ その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

	頻度不明	５％以上	１％～５％未満	１％未満
過敏症	－	－	－	発疹
循環器	－	－	血圧上昇	－
血液	－	－	－	貧血、白血球減少
消化器	－	－	悪心・嘔吐	消化管潰瘍、腹痛、胃部不快感、食欲不振、下痢、腹部膨満感
皮膚	－	多毛	－	脱毛、ざ瘡
精神神経系	片頭痛	－	振戦	頭痛、しびれ、めまい、眠気、異常感覚、末梢神経障害
代謝異常	－	－	糖尿・高血糖、高尿酸血症、高脂血症	高カリウム血症、低マグネシウム血症、体液貯留
感覚器	視力障害	－	－	耳鳴、難聴
筋骨格系	下肢痛	－	－	ミオパシー、筋痛、筋脱力、筋痙攣、関節痛
その他	月経障害、良性頭蓋内圧亢進症	－	歯肉肥厚	出血傾向（鼻出血、皮下出血、消化管出血、血尿）、熱感、のぼせ、発熱、けん怠感、浮腫、体重増加、女性化乳房

発現頻度は、ネオーラル内用液･カプセル、サンディミュン内用液･カプセル・注射液に関する承認時までの臨床試験及び使用成績調査の結果を合わせて算出した。

５．高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

６．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

**(1) 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）で催奇形作用、また、難産及び周産期死亡が報告されている。ヒトで胎盤を通過することが報告されている。[3~6] 妊娠中に本剤を投与された女性において、早産及び児への影響（低出生体重、先天奇形）の報告がある。[7]〕

⑵ 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行するとの報告がある。〕

７．小児等への投与

⑴ アトピー性皮膚炎については、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する本剤の臨床試験は実施されておらず、用法・用量及び安全性は確立していない（使用経験がない）ので、これらの患者へは本剤投与による治療上の有益性が危険性を上回ると判断されない限り投与しないこと。（【警告】の項参照）

なお、他の適応疾患については、低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）ので、適応患者の選択を慎重に行い、投与する際には患者の状態を十分に観察すること。

⑵ 一般に小児での多毛の発現率（10～18%）は成人（２～６％）に比べ高い傾向がある。

⑶ 一般に小児と成人の副作用の発現率は同程度（35％前後）であるが、ネフローゼ症候群に対する臨床試験の結果（サンディミュン内用液及びカプセルでの成績）では成人（18～32%）に比べ小児（26～41%）で発現率が高い傾向がみられ、特に小児での多毛（10～18%）、ALP上昇（７％前後）の発現が成人（多毛：２～３％、ALP上昇：１％前後）に比べ高かった。したがって、小児のネフローゼ症候群患者に投与する際には、これら副作用の発現に十分注意すること。

８．過量投与

徴候、症状：悪心・嘔吐、傾眠、頭痛、頻脈、血圧上昇、腎機能低下等

処置：服用後短時間であれば催吐、活性炭投与、胃洗浄が有効である。シクロスポリンの血中濃度と症状の程度に相関性がみられるので、血中濃度をモニターし、必要により対症療法を行う。シクロスポリンは透析によりほとんど除去されない。

９．適用上の注意

⑴ 本剤とサンディミュン（内用液又はカプセル）を同時に用いることは避けること。〔本剤はサンディミュンと生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しているので、シクロスポリン含有量が同じでも血中濃度に差があるため。〕

⑵ **薬剤交付時**：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

10. その他の注意

⑴ 循環器障害：本剤との因果関係は確立されていないが、心不全等の重篤な循環器障害があらわれたとの報告がある。

⑵ **長期にわたりPUVA療法を受けていた乾癬又はアトピー性皮膚炎患者**に本剤を投与する場合、皮膚癌の発現リスクが増大する可能性があるので**患者の皮膚の状態に注意**すること。

⑶ サンディミュン注射液の添加剤であるポリオキシエチレンヒマシ油（商品名：クレモホール®EL）によるショックの発現が報告されているので、注射液の使用に際してはその使用上の注意を参照すること。

⑷ 海外でネフローゼ症候群の患者において、クレアチニンの上昇を伴わない腎臓の組織変化が報告されているので、本剤を１年以上の長期にわたり使用する際には、腎臓の組織学的検査を行うことが望ましい。

⑸ **血中濃度測定用採血**：血中濃度測定のための血液採取は**末梢血**を用いること。〔骨髄移植で中心静脈カテーテルによるルート採血を行った場合、その全血中シクロスポリン濃度は、末梢血中の濃度に比べて高いとの報告がある。〕

(6) ラットで、精細管障害を示す組織像（40mg/kg、経口投与）、精子運動能の低下（20mg/kg、経口投与）、精子数減少、精子運動能及び妊孕性の低下（１mg/kg、皮下投与）が認められたとの報告がある。

【薬物動態】

１．血中濃度[8~11]

(1) 移植後腎機能の安定した18名の腎移植患者に、それまで服用していたサンディミュンと同量の本剤又はサンディミュンをクロスオーバー法で投与した時（１日２回12時間毎）、全血中シクロスポリン濃度をRIA法により測定して比較した結果、単位投与量当たりの薬物動態パラメータは、表のとおりであった。

パラメータ	ネオーラル	サンディミュン	変化率（%）
$AUC_{0\text{-}12hr}$/Dose (ng･hr/mL/mg)	34.4±11.14	29.4±14.19	22.7±20.8
Cmax/Dose（ng/mL/mg）	11.00±2.944	8.61±4.701	45.6±47.9
Cmin/Dose（ng/mL/mg）	0.749±0.427	0.701±0.420	8.8±17.0
Tmax（hr）	1.1±0.21	1.6±1.57	-12.9±31.0

（平均値±S.D.）

(2) サンディミュンで維持療法中の腎移植患者で、サンディミュンに吸収不良を示す20例に、それまで服用していたサンディミュンと同量の本剤又はサンディミュンをクロスオーバー法で投与した時（１日２回12時間毎）、全血中シクロスポリン濃度をRIA法により測定して比較した結果、単位投与量当たりの薬物動態パラメータは表のとおりであった。（吸収不良例：dose normalized $AUC_{1\text{-}5hr}$が10ng･hr/mL/mg以下を参考基準値として症例検討会で判定）

パラメータ	ネオーラル	サンディミュン	変化率（%）
$AUC_{0\text{-}12hr}$/Dose (ng･hr/mL/mg)	32.2±8.3	17.4±6.8	105.6±74.5
Cmax/Dose（ng/mL/mg）	10.49±3.00	3.93±1.87	248.6±239.8
Cmin/Dose（ng/mL/mg）	0.77±0.26	0.58±0.23	38.3±26.9
Tmax（hr）	1.4±0.5	2.4±1.1	-32.9±27.8

（平均値±S.D.）

(3) 本剤はサンディミュンと比較して胆汁分泌量や食事による影響を受けにくいとの報告がある。

２．代謝[12~14]

シクロスポリンは主としてチトクロームP450 3A4（CYP3A4）で代謝され、主要代謝物はモノヒドロキシ体、ジヒドロキシ体、N-脱メチル体であった。（外国人のデータ）

３．排泄[15]

シクロスポリンは主として胆汁を介して排泄される。腎機能が保たれている患者に^{3}H-シクロスポリンを経口投与した場合、尿中排泄率は６％で、未変化体としては投与量の0.1％であった（96時間値）。（外国人のデータ）

【臨床成績】

１．腎移植における拒絶反応の抑制[16,17]

新規投与例（生体腎47例、死体腎15例）における１年生着率及び生存率（Kaplan-Meier法）は、生体腎で94.8％及び100％、死体腎で93.3％及び100％であった。拒絶反応が発現した症例は、生体腎では51.1％（24例/47例）、死体腎では53.3％（８例/15例）であった。サンディミュンからの切り換え例では、検討した55例全体で移植腎の生着が維持された。

２．肝移植における拒絶反応の抑制[18~20]

サンディミュンではシクロスポリンの血中濃度が不安定な患者12例及びタクロリムスの治療継続に問題がある患者８例を対象とし、それら薬剤からの切り換え試験を実施した結果、本剤の肝移植患者への使用に臨床上問題となる所見はなかった。

３．心移植における拒絶反応の抑制[21,22]

①ネオーラルとサンディミュンの新規心移植患者を対象とした多施設二重盲検群間比較試験における移植後６ヵ月までの成績では、国際心肺移植学会（ISHLT）の重症度基準でグレード3A以上の拒絶反応発現率は、ネオーラル群42.6％（80例/188例）、サンディミュン群41.7％（80例/192例）であった。また、生存率はネオーラル群93.1％（175例/188例）、サンディミュン群92.7％（178例/192例）であった。移植後６ヵ月までに7.1％（27例/380例）の患者が死亡したが、その主な原因は移植臓器廃絶（12例）、敗血症（４例）、悪性腫瘍（２例）であった。（外国人のデータ）

②心移植患者139例の３剤併用療法（シクロスポリン＋アザチオプリン＋ステロイド）による長期成績では、急性拒絶反応は21例に25回（患者当たり0.18回）と従来の治療法（シクロスポリン＋ステロイド、患者当たり0.84回）に比べ発現頻度の減少がみられた。また、１年生存率は92％、３年生存率は85％、５年生存率は78％であった。一方、長期の安全性については従来の治療法に比べ、感染症、悪性腫瘍の発現率の低下を認めた。（外国人のデータ）

４．肺移植における拒絶反応の抑制[23,24]

①片肺移植患者73例及び両肺移植患者58例の計131例における１年生存率は、それぞれ87％及び76％、２年生存率はそれぞれ87％及び73％であった。入院中に８％（11例/131例）の患者が死亡したが、その原因は敗血症（３例）、心臓病（３例）、アスペルギルス感染（２例）、原因不明の成人呼吸窮迫症候群（２例）、気道合併症（１例）であった。（外国人のデータ）

＊②片肺又は両肺移植患者44例をATG（抗胸腺細胞免疫グロブリン）群（シクロスポリン＋アザチオプリン＋ステロイド＋ATG）と非ATG群（シクロスポリン＋アザチオプリン＋ステロイド）に無作為に割り付け比較検討した結果、肺生検によるグレードⅡ以上の急性拒絶反応の発現率は、ATG群で23％（５例/22例）、非ATG群で55％（12例/22例）とATG群で有意（p＝0.03）に少なかった。また、１年及び２年生存率はATG群で68％及び64％、非ATG群では73％及び68％であった。一方、移植後の感染症あるいは悪性腫瘍の発現率は両群で同様であった。（外国人のデータ）

５．膵移植における拒絶反応の抑制[25,26]

①膵腎同時移植患者476例の１年、５年及び10年生存率は、それぞれ96.5％、88.9％及び79.5％であった。また、移植膵の１年、５年及び10年生着率は、それぞれ87.9％、78.9％及び68.4％、移植腎では、それぞれ88.4％、81.0％及び63.5％であった。移植後の死亡の主な原因は、心又は脳血管障害（46％）、敗血症（16％）、悪性腫瘍（13％）であった。（外国人のデータ）

②膵腎同時移植患者50例をATG群（シクロスポリン＋アザチオプリン＋ステロイド＋ATG）と非ATG群（シクロスポリン＋アザチオプリン＋ステロイド）に無作為に割り付け比較検討した結果、移植後１年までの移植膵に対する急性拒絶反応は両群ともなく、移植腎に対する急性拒絶反応はATG群36％（９例/25例）、非ATG群76％（19例/25例）とATG群で有意（p<0.01）に少なかった。（外国人のデータ）

６．小腸移植における拒絶反応の抑制[27,28]

海外において、小腸移植におけるシクロスポリンの拒絶反応の抑制効果に関して報告されている。

７．骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病（GVHD）の抑制[29]

新規投与例に対して、サンディミュン注射剤及び本剤を投与して検討した結果、グレード２以上の急性移植片対宿主反応（GVHD）の累積発症率（Kaplan-Meier法）は血縁での移植で22.3％、非血縁で26.7％であった。

８．ベーチェット病[30]

新規投与例（16例）での検討では、改善率（「改善」以上）は81.3％（13例/16例）であった。

９．乾癬[31,32]

新規投与例（16例）の全例で皮疹の改善効果が認められた。サンディミュンからの切り換え例での検討では、27例全例で効果が維持された。

＊10．再生不良性貧血、赤芽球癆[2,33,34]

①重症再生不良性貧血、赤芽球癆患者への新規投与の５例では、再生不良性貧血の１例で「Minimal response」、赤芽球癆の１例で輸血状況に著明改善がみられた。サンディミュンからの切り換え例（19例）では、18例で減量・休薬を要さず臨床効果は維持された。

＊②中等症以上のATG未治療の再生不良性貧血患者を対象としたエルトロンボパグの国内臨床試験において、ATG、シクロスポリン及びエルトロンボパグの３剤を併用した結果、奏効率は70.0％（７例/10例）であった。なお、奏効率は寛解（輸血非依存かつ血球数の改善）が得られた患者の割合と定義した。

＊③中等症以上かつ血小板数30,000/μL未満のATG治療を受けたが治療抵抗性若しくは再発又はATG治療が受けられない再生不良性貧血患者を対象としたエルトロンボパグの国内臨床試験において、シクロスポリン投与中の患者の75.0％（６例/８例）に投与開始26週時に血液学的反応率の改善が認められた。なお、血液学的反応率は１系統以上の血球に改善〔血小板数が≥20,000/μL増加又は血小板輸血非依存、ヘモグロビン値が≥1.5g/dL増加（投与前値が９g/dL未満の場合）又は赤血球輸血量の減少、好中球数が≥100%（投与前値が500/μL未満の場合）又は≥500/μL増加のうち、１つ以上該当〕を認めた患者の割合と定義した。

11. **ネフローゼ症候群**[35]
新規投与例では、頻回再発型患者で改善率（「改善」以上）が69.2%（9例/13例）、ステロイド抵抗性患者で改善率が75.0%（9例/12例）であった。サンディミュンからの切り換え例では、頻回再発型患者の18例、ステロイド抵抗性患者の13例のいずれの症例でも効果が維持された。

12. **アトピー性皮膚炎**[36]
成人の最重症のアトピー性皮膚炎患者を対象に、ネオーラル3mg/kg/日（2～5mg/kg/日）を1日2回に分けて8週間経口投与するプラセボとの比較試験を実施した。最終重症度スコアのベースラインからの変化率の群間差（ネオーラル群−プラセボ群、以下同様）の平均値（95%信頼区間）は−30.3%（−41.1%～−19.6%）であり、投与群間に有意差が認められた（p<0.001、対応のないt検定）。また、最終罹病範囲スコアのベースラインからの変化率の群間差の平均値（95%信頼区間）は−21.8%（−32.8%～−10.9%）であり、投与群間に有意差が認められた（p<0.001、対応のないt検定）。以上より、ネオーラル群のプラセボ群に対する有意な重症度及び罹病範囲スコア改善が検証された。

評価項目 投与群	例数	ベースライン 平均値±S.D.	ベースラインからの変化率 平均値±S.E.	変化率の群間差 平均値	95%信頼区間	p値
重症度スコア						
ネオーラル群	44	54.0±16.30	−63.0±3.43	−30.3	(−41.1～−19.6)	<0.001
プラセボ群	45	51.1±16.13	−32.6±4.18			
罹病範囲スコア						
ネオーラル群	44	74.2±14.60	−41.4±4.08	−21.8	(−32.8～−10.9)	<0.001
プラセボ群	45	69.0±12.75	−19.5±3.71			

重症度スコア：4項目の臨床所見（紅斑・浮腫（浸潤）、丘疹、湿潤、痒疹・苔癬化）を8ヵ所の身体部分ごとに4段階（0−3）で点数化（最大値96）
罹病範囲スコア：8ヵ所の身体部分（全身に対する比率）ごとに4段階（0、1/3、2/3、3/3）で点数化（最大値100）

なお、全身型重症筋無力症に対する臨床試験は国内においては実施されていない。

13. **腎移植特別調査のまとめ**[37]
サンディミュンから本剤への切り換え症例における切り換え後の副作用発現率は4.71%（13例/276例）で、特異的な副作用の発現は認めなかった。切り換え後の血中トラフ値測定時の1日平均投与量は174.10±3.38mg/日（3.18±0.07mg/kg/日）から165.55±2.78mg/日（3.00±0.05mg/kg/日）と有意に低下した（p<0.001）。切り換え後の血中トラフ値も有意に低下した（p<0.05）が、AUC、Cmaxに有意差は認められなかった。また、切り換え症例における移植腎の生着を有効とした有効率は99.6%（275例/276例）であった。

項目	症例数	切り換え前（平均値±S.E.）	切り換え後（平均値±S.E.）
血中トラフ値（ng/mL）	262	97.80±2.56	91.96±2.51※
Cmax（ng/mL）	41	502.91±43.20	546.69±30.41
AUC（ng·h/mL）	10	1,471.46±329.77	1,411.06±235.94

※p<0.05（t検定：切り換え前と切り換え後の比較）

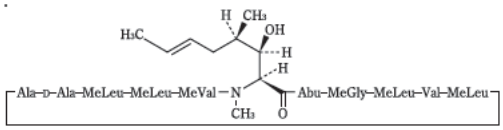
【薬効薬理】

本剤の作用機序は直接的な細胞障害性によるものではなく、リンパ球に対し特異的かつ可逆的に作用し、強力な免疫抑制作用を示す。本剤は主にヘルパーT細胞の活性化を抑制するが、サプレッサーT細胞の活性化を阻害しないことが示されている。
本剤はT細胞においてシクロフィリンと複合体を形成し、T細胞活性化のシグナル伝達において重要な役割を果たしているカルシニューリンに結合し、カルシニューリンの活性化を阻害する。これによって脱リン酸化による転写因子NFATの細胞質成分の核内移行が阻止され、インターロイキン−2に代表されるサイトカインの産生が抑制される。

1. 本剤は種々のマイトジェンにより刺激活性化されたリンパ球の増殖反応を抑制する（マウス脾細胞 *in vitro*）。
2. 本剤はT細胞増殖因子であるインターロイキン−2等のサイトカインの産生を抑制することが示されている（マウス脾細胞 *in vitro*、*ex vivo*）。
3. 本剤は主として、ヘルパーT細胞の活性化を抑制するが、サプレッサーT細胞の活性化を阻害しないことが示されている（ヒト末梢血リンパ球 *in vitro*）。
4. 本剤は動物において、腎（ウサギ、イヌ）、肝（イヌ）、骨髄（ウサギ、ラット）、心（ブタ）、肺（イヌ）、膵（イヌ）、小腸（イヌ）の同種移植片の生着又は生存期間を延長させ、骨髄移植における移植片対宿主反応の予防（ウサギ）及び治療（ラット）効果を示す。
5. 本剤は網膜可溶性抗原（S抗原）によって引き起こされる実験的自己免疫性ブドウ膜炎（EAU）の発症及び免疫反応を抑制することが示されている（ラット）。
6. 乾癬患者の皮膚をヌードマウスに移植すると非投与対照マウスでは錯角化、表皮肥厚、乳頭腫症などの乾癬特有の組織所見を示すのに対し、本剤投与マウスではこれらの組織学的特徴を示さない。
7. 再生不良性貧血患者骨髄細胞より樹立したTリンパ球クローンは造血前駆細胞の *in vitro* におけるコロニー形成を抑制し、本剤はこのTリンパ球クローンによるコロニー形成抑制を緩和した。
8. 本剤は抗糸球体基底膜（GBM）抗体投与により作成した腎炎モデルラットにおいて尿中蛋白排泄、尿中NAG活性、血清コレステロール値を低下させ、腎臓の組織所見を改善させる。この作用は白血球サブセットの糸球体浸潤の抑制並びに抗体産生の抑制によることが示唆されている。
9. 本剤をアトピー性皮膚炎モデルマウス（NC/Ngaマウス）に経口投与した試験において、対照群に比べて皮膚炎スコアが有意な低値を示した。また、そう痒行動回数は対照群と比較すると本剤投与群で低値を示す傾向が認められた。病理組織学的検査では対照群と比較して表皮のびらん・潰瘍の病変程度が総じて軽度であった。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



Abu＝(2*S*)-2-アミノ酪酸
MeGly＝*N*-メチルグリシン
MeLeu＝*N*-メチルロイシン
MeVal＝*N*-メチルバリン

一般名：シクロスポリン（Ciclosporin）
化学名：*cyclo*{-[(2*S*,3*R*,4*R*,6*E*)-3-Hydroxy-4-methyl-2-methylaminooct-6-enoyl]-L-2-aminobutanoyl-*N*-methylglycyl-*N*-methyl-L-leucyl-L-valyl-*N*-methyl-L-leucyl-L-alanyl-D-alanyl-*N*-methyl-L-leucyl-*N*-methyl-L-leucyl-*N*-methyl-L-valyl-}
分子式：$C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$
分子量：1202.61
性　状：白色の粉末で、アセトニトリル、メタノール又はエタノール（95）に極めて溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けやすく、水にほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

カプセル：
吸湿によりカプセルが軟化したり、含有するエタノールが揮発することがあるので、服用直前までPTP包装のまま保存すること。

【包　　装】

ネオーラル内用液10%　50mL　1瓶
ネオーラル10mgカプセル　100カプセル（両面アルミニウムPTP）
ネオーラル25mgカプセル　100カプセル（両面アルミニウムPTP）
ネオーラル50mgカプセル　100カプセル（両面アルミニウムPTP）

【主要文献】

＊1）社内資料：エルトロンボパグとシクロスポリンの薬物相互作用（201583試験）〔20160747〕
＊2）社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（ETB115E1201試験）〔20170501〕
＊＊3）Baxi,L.V.et al.：Am.J.Obstet.Gynecol.169(1),33,1993〔20180291〕
＊＊4）Burrows,D.A.et al.：Obstet.Gynecol.72(3),459,1988〔20180292〕
＊＊5）Lowenstein,B.R.et al.：Am.J.Obstet.Gynecol.158(3),589,1988〔20180293〕
＊＊6）Flechner,S.M.et al.：Am.J.Kidney Dis.5(1),60,1985〔19966522〕
＊＊7）Coscia,L.A.et al.：Best Pract.Res.Clin.Obstet.Gynaecol.28(8),1174,2014〔20180295〕
8）高原史郎ほか：今日の移植12(Suppl.),5,1999〔SIMJ15603〕
9）高原史郎ほか：今日の移植12(Suppl.),25,1999〔SIMJ15604〕
10）社内資料：肝移植患者における安全性、耐容性及び薬物動態学的プロフィール〔SIMU01002〕
11）社内資料：高脂肪食の薬物動態に対する影響〔SIMU01003〕
12）Kronbach,T.et al.：Clin.Pharmacol.Ther.43(6),630,1988〔SIMM06322〕

13) Combalbert, J. et al.：Drug Metab. Dispos. 17(2), 197, 1989 〔SIMM08003〕
14) Wood, A. J. et al.：Transplant. Proc. 15(4) (Suppl. 1/2), 2409, 1983 〔SIMM00849〕
15) Beveridge, T.：Cyclosporin A：Pharmacokinetics and metabolism of Cyclosporin A 35, 1982 〔SIMM00315〕
16) 打田和治ほか：今日の移植 12(Suppl.), 65, 1999 〔SIMJ15606〕
17) 岡崎肇ほか：今日の移植 12(Suppl.), 79, 1999 〔SIMJ15607〕
18) 橋倉泰彦ほか：今日の移植 12(Suppl.), 99, 1999 〔SIMJ15609〕
19) 橋倉泰彦ほか：今日の移植 12(Suppl.), 109, 1999 〔SIMJ15610〕
20) 猪股裕紀洋ほか：今日の移植 12(Suppl.), 117, 1999 〔SIMJ15611〕
21) Eisen, H. J. et al.：Transplantation 68(5), 663, 1999 〔SIMM30186〕
22) Olivari, M. T. et al.：Circulation 82(5/Suppl. IV), 276, 1990 〔SIMM11320〕
23) Cooper, J. D. et al.：J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 107(2), 460, 1994 〔SIMS00510〕
24) Palmer, S. M. et al.：Chest 116(1), 127, 1999 〔SIMM29876〕
25) Odorico, J. S. et al.：Clinical Transplants 1997 157, 1998 〔SIMS00511〕
26) Cantarovich, D. et al.：Kidney Int. 54(4), 1351, 1998 〔SIMM28226〕
27) Grant, D. et al.：Lancet 335, 181, 1990 〔SIMM09336〕
28) Jan, D. et al.：J. Pediatr. Surg. 34(5), 841, 1999 〔SIMM29599〕
29) 村田誠ほか：今日の移植 12(Suppl.), 87, 1999 〔SIMJ15608〕
30) Fujino, Y. et al.：Jpn. J. Ophthalmol. 43(4), 318, 1999 〔SIMJ15128〕
31) 原田昭太郎ほか：西日本皮膚科 60(6), 832, 1998 〔SIMJ14285〕
32) 原田昭太郎ほか：西日本皮膚科 60(6), 842, 1998 〔SIMJ14286〕
33) 溝口秀昭ほか：Biotherapy 12(11), 1459, 1998 〔SIMJ14215〕
＊34) 社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（ETB115E1202試験） 〔20170502〕
35) 小山哲夫ほか：腎と透析 45(6), 823, 1998 〔SIMJ14271〕
36) ネオーラルによるアトピー性皮膚炎治療研究会：臨床皮膚科 63(1), 73, 2009 〔SIMJ29904〕
37) 社内資料：ネオーラルの腎移植に対する特別調査 〔SIMU01035〕

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティスファーマ株式会社　ノバルティスダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門 1-23-1

NOVARTIS DIRECT
0120-003-293
受付時間：月～金 9：00～17：30
（祝祭日及び当社休日を除く）
www.novartis.co.jp

(24)

製造販売
ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門 1－23－1

7417975 D00000

**2014年９月改訂（第８版）
*2012年10月改訂

日本標準商品分類番号
876399

承認番号	22000AMY00004000
薬価収載	2008年９月
販売開始	2008年11月
国際誕生	1984年４月
効能追加	2014年９月

0914-08802 D0354602

生物由来製品・劇薬・
処方箋医薬品注)

免疫抑制剤

サイモグロブリン®点滴静注用 25mg

Thymoglobuline®
抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン

【貯法】凍結を避け、２～８℃で遮光保存
【使用期限】外箱及びラベルに表示
注)注意－医師等の処方箋により使用すること

**【警告】
本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、再生不良性貧血、造血幹細胞移植又は臓器移植に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
1. 本剤の試験投与でショック状態等の過敏症が認められた患者［**〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉**の項参照］
2. 重症感染症（肺炎、敗血症等）を合併している患者［感染症が増悪し致命的となることがある。］
3. 妊婦［「**6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与**」の項参照］
4. 弱毒生ワクチンを投与中の患者［「**3. 相互作用(1)**」の項参照］

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】
1. 本剤又は他のウサギ血清製剤の投与歴のある患者［ショックを起こすおそれがある。］
2. ウイルス感染症の患者
3. 細菌感染症の患者
4. 真菌感染症の患者

［2.～4. 本剤の免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。］

【組成・性状】

成分		1バイアル中の分量	備考
有効成分	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	25mg	ウサギ血液由来
添加物	グリシン	50mg	－
	D-マンニトール	50mg	－
	ポリソルベート80	2.5mg	－
	塩化ナトリウム	10mg	－
	pH調節剤２成分		

性状	白色ないし乳白色の凍結乾燥製剤である。本剤を日局注射用水で溶解したとき、無色ないし淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液となる。
pH注)	6.5～7.2
浸透圧比注)	約0.9（生理食塩液に対する比）

注）日局注射用水５mLで溶解後
本剤は製造工程でヒトの胸腺細胞及び赤血球を使用している。

【効能又は効果】
○中等症以上の再生不良性貧血
○造血幹細胞移植の前治療
○造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病
**○下記の臓器移植後の急性拒絶反応の治療
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉
○中等症以上の再生不良性貧血の場合
本剤は下記の重症度基準による**中等症以上の再生不良性貧血患者**に使用すること。

再生不良性貧血の重症度基準
（厚生労働省特定疾患特発性造血障害調査研究班基準（平成16年度修正））[1)]

最重症	好中球200/μL未満に加えて、以下の１項目以上を満たす 網赤血球　20,000/μL未満 血小板　20,000/μL未満
重症	以下の２項目以上を満たす 網赤血球　20,000/μL未満 好中球　500/μL未満 血小板　20,000/μL未満
やや重症	以下の２項目以上を満たし、定期的な赤血球輸血を必要とする 網赤血球　60,000/μL未満 好中球　1,000/μL未満 血小板　50,000/μL未満
中等症	以下の２項目以上を満たす 網赤血球　60,000/μL未満 好中球　1,000/μL未満 血小板　50,000/μL未満
軽症	それ以外のもの

注）定期的な赤血球輸血とは毎月２単位以上の輸血が必要なときを指す。

○造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病の場合
ステロイド療法によっても十分な効果が得られない場合にのみ適用を考慮すること。
** ○臓器移植後の急性拒絶反応の治療の場合
本剤は、原則としてステロイド療法で十分な治療効果が得られない場合に使用すること。

【用法及び用量】

○中等症以上の再生不良性貧血
通常、1日1回体重1kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして2.5～3.75mgを、生理食塩液又は5％ブドウ糖注射液500mLで希釈して、6時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は5日間とする。

○造血幹細胞移植の前治療
通常、1日1回体重1kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして2.5mgを、生理食塩液又は5％ブドウ糖注射液500mLで希釈して、6時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は造血幹細胞移植5日前より4日間とする。

○造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病
通常、1日1回体重1kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして2.5～3.75mgを、生理食塩液又は5％ブドウ糖注射液500mLで希釈して、6時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は5日間とする。

**○臓器移植後の急性拒絶反応の治療
腎移植の場合
通常、1日1回体重1kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして1.5mgを、1バイアル（抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして25mg）あたり、生理食塩液又は5％ブドウ糖注射液50mLで希釈して、6時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は7～14日間とする。
肝移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の場合
通常、1日1回体重1kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして1.5mgを、1バイアル（抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして25mg）あたり、生理食塩液又は5％ブドウ糖注射液50mLで希釈して、6時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は最大14日間とする。
心移植の場合
通常、1日1回体重1kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして1.5～2.5mgを、1バイアル（抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして25mg）あたり、生理食塩液又は5％ブドウ糖注射液50mLで希釈して、6時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は最大14日間とする。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉
1. **アナフィラキシー等の過敏症状**を起こすことがあるので、使用に際しては、十分な問診を行うとともに、あらかじめ本剤の**試験投与**を行うこと。
試験投与は通常、本剤1バイアルを日局注射用水5mLにて溶解後、その0.5mL（抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして2.5mg）を100mLの生理食塩液で希釈して、1時間以上かけて点滴静注する。試験投与中は医師が患者の状態を十分に観察し、安全性を確認すること。
2. 本剤又は他のウサギ血清製剤の投与歴のある患者に本剤をやむを得ず再投与する際には、投与に先立って、本剤に対する抗体の有無を確認する等、必要な処置を講じた上で、医師の十分な観察のもと投与すること。
** 3. 臓器移植後の急性拒絶反応の治療に本剤を投与する際には、血小板を含む全血算値に十分注意し、以下に示す減量基準等を参考に、適切な処置を行うこと。
(1) 血小板数が50,000～75,000/mm³又は白血球数が2,000～3,000/mm³の場合、本剤の減量を考慮すること。
(2) 持続的で重度の血小板減少症（＜50,000/mm³）又は白血球減少症（＜2,000/mm³）が認められた場合、本剤の投与中止を考慮すること。
** 4. 心移植後の急性拒絶反応の治療において、1.5mg/kgよりも高用量を投与する期間は、過度の免疫抑制状態の持続を避けるため、5日間までを目安にすること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1) 薬物過敏症の既往歴のある患者
(2) アレルギー素因のある患者
(3) 肝障害のある患者[肝機能を悪化させるおそれがある。]
(4) 腎障害のある患者[腎機能を悪化させるおそれがある。]
(5) 心疾患のある患者[心機能を悪化させるおそれがある。]

**2. 重要な基本的注意
(1) ショック等重篤な副作用を起こすことがあるので、投与前にショック症状発現時の救急処置対策を考慮しておくこと。投与中は注意して使用し、医師が経過を十分に観察すること。ショック症状があらわれた場合には、速やかに投与を中止し、適切な救急処置を行うこと。[「**(1) 重大な副作用 1)**」の項参照]
(2) **本剤の投与前に感染症が認められた場合、感染症の治療を優先し、患者の状態が安定した後、本剤を投与すること。また、投与中並びに投与後に重篤な感染症（ウイルス感染症、細菌感染症、真菌感染症等）が発症する場合があるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な治療を行うこと。**[「**(1) 重大な副作用 3)～6)**」の項参照]
(3) 間質性肺炎を起こすことがあるので、咳嗽、呼吸困難、低酸素症等の呼吸器症状に注意すること。[「**(1) 重大な副作用 7)**」の項参照]
(4) 本剤投与の初期に発熱、悪寒、呼吸困難、悪心、嘔吐、下痢、頻脈、低血圧、高血圧、倦怠感、発疹、頭痛等があらわれることがあるので、その旨を患者にあらかじめ説明しておくこと。また、重度のinfusion associated reaction（サイトカイン放出症候群を含む）があらわれ、重篤な心障害や肺障害（心筋梗塞、急性呼吸窮迫症候群、肺水腫）に至ることがあるので、投与中は患者を厳密に観察すること。これらの症状を軽減させるため、あらかじめ副腎皮質ホルモン剤等を投与することが望ましい。また、解熱剤、抗ヒスタミン剤の併用も本剤の投与初期に頻発するこれらの症状を軽減する。[「**(1) 重大な副作用 2)**」の項参照]
(5) 本剤投与時に交差反応性抗体に起因する血小板減少があらわれ、出血傾向が増悪するおそれがあるので、定期的に血小板数を測定し、患者の状態を十分に観察すること。[「**(1) 重大な副作用 8), 9)**」の項参照]
(6) 本剤投与に先立って、本剤又は他のウサギ血清製剤の治療歴の有無を必ず確認すること。また、本剤の投与後には、患者にウサギ血清製剤を投与した旨を十分認識させるために、本剤の医薬品名を記載した用紙に、使用量、使用期間、病院名、担当医師名を記入し、治療終了後に治療歴として保管するとともに同様の記録を患者に渡すこと。
(7) 免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの

再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。[「(1) 重大な副作用 3)」の項参照]

**(8) 臓器移植後の急性拒絶反応の治療の場合、原則として、急性拒絶反応の確定診断後に本剤を投与すること。

3. 相互作用

(1) 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
弱毒生ワクチン おたふくかぜ、麻疹、風疹及びこれらの混合ワクチン等	本剤投与後、弱毒生ワクチンを接種する場合には、発病するおそれがある。	本剤の免疫抑制作用による。

(2) 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の免疫抑制剤 シクロスポリン等	過度の免疫抑制による感染症あるいはリンパ増殖性疾患を惹起する危険性があるので、併用する場合には慎重に投与すること。	相加的に免疫抑制作用が増強される可能性がある。

**4. 副作用

国内における再生不良性貧血、造血幹細胞移植の前治療及び造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病に対する臨床試験での安全性評価対象症例160例中159例(99.4%)に3,443件の副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、発熱145例(90.6%)、熱感120例(75.0%)、白血球減少120例(75.0%)、CRP増加113例(70.6%)、好中球減少87例(54.4%)等であった。(承認時)

外国における腎移植後の急性拒絶反応の治療を目的とした二重盲検比較試験において、安全性評価対象症例のうち本剤が投与された82例中82例(100%)に940件の副作用(関連性がunlikelyのものを含む)が認められた。主な副作用は、悪寒40例(48.8%)、疼痛38例(46.3%)、白血球減少32例(39.0%)、腹痛31例(37.8%)、高血圧30例(36.6%)、末梢性浮腫28例(34.1%)、無力症、血小板減少症、高カリウム血症各22例(26.8%)、発熱20例(24.4%)、貧血19例(23.2%)等であった。(腎移植適応追加時)

肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植後の急性拒絶反応の治療における副作用発現頻度が明確となる臨床試験は実施していない。

(1) 重大な副作用

1) **ショック(頻度不明[注])、アナフィラキシー(0.4%)**…ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので観察を十分に行い、呼吸困難、血圧低下、頻脈等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) **重度のinfusion associated reaction(サイトカイン放出症候群を含む)(頻度不明[注])**…重度のinfusion associated reaction(サイトカイン放出症候群を含む)があらわれ、重篤な心障害や肺障害(心筋梗塞、急性呼吸窮迫症候群、肺水腫)に至ることがあるので、発熱、悪寒、呼吸困難、悪心、嘔吐、下痢、頻脈、低血圧、高血圧、倦怠感、発疹、頭痛等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) **感染症(肺炎、敗血症等)(11.2%)**…ウイルス(アデノウイルス、サイトメガロウイルス、ヘルペス等)、細菌、真菌(アスペルギルス等)等による重篤な感染症があらわれることがある。また、免疫抑制剤を投与されたB型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。本剤を投与する場合は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) **発熱性好中球減少症(頻度不明[注])**…発熱性好中球減少症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し、適切な処置を行うこと。

5) **進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明[注])**…進行性多巣性白質脳症(PML)があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) **BKウイルス腎症(頻度不明[注])**…BKウイルス腎症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7) **間質性肺炎(2.1%)**…間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線検査異常等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8) **血小板減少(31.0%)、白血球減少(頻度不明[注])…血小板減少、白血球減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

9) **出血傾向**…脳出血(1.7%)、下血、胃腸出血(いずれも1.2%)、くも膜下出血、肺出血、肺胞出血(いずれも0.4%)等の出血があらわれることがあるので、臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

10) **重篤な肝障害(6.2%)**…AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等を伴う重篤な肝障害があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行う等、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し、適切な処置を行うこと。

11) **リンパ増殖性疾患(1.2%)**…リンパ増殖性疾患があらわれることがあるので、発熱、リンパ節腫大等が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

注) 国内における承認時までの臨床試験及び外国における腎移植後の急性拒絶反応の治療を目的とした二重盲検比較試験で認められなかった副作用は頻度不明とした。

(2) 重大な副作用 (類薬)

急性腎不全…静注用人免疫グロブリンの投与により、急性腎不全があらわれることが報告されているので、投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認するとともに、観察を十分に行い、腎機能検査値 (BUN、血清クレアチニン等) の悪化、尿量減少が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、急性腎不全の危険性の高い患者においては、投与量及び投与速度を出来るだけ低くすることが望ましい。

(3) その他の副作用

	40%以上	10～40%未満	10%未満
過敏症[注1)]		発疹、そう痒症	筋痛、紅斑、血清病[注3)]
発熱及びインフルエンザ様症状[注2)]	発熱、熱感	頭痛、関節痛、悪寒	胸痛

	40%以上	10～40%未満	10%未満
**血液		好中球減少、リンパ球減少、血清総蛋白減少、赤血球減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、高カリウム血症	
精神神経系			感覚減退、筋硬直、めまい
消化器		悪心、嘔吐、下痢、腹痛	
肝臓		AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、LDH増加	Al-P増加、ビリルビン増加
循環器		動悸、血圧上昇	血圧低下、頻脈
血管			静脈炎
その他	CRP増加	脱力、疼痛、末梢性浮腫	耳鳴、呼吸困難、無力症、倦怠感、投与部位反応（疼痛、腫脹、紅斑）

注1）副腎皮質ホルモン剤等の併用で軽減される。
注2）副腎皮質ホルモン剤、解熱剤及び抗ヒスタミン剤等の併用で軽減される。
注3）発熱、発疹、関節痛、筋肉痛などの症状を伴う。なお、これらの症状は自然に消退する場合があるが、副腎皮質ホルモン剤の投与で速やかに軽減される。
発現頻度は、国内における承認時までの臨床試験及び外国における腎移植後の急性拒絶反応の治療を目的とした二重盲検比較試験の結果をあわせて算出した。

5. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないこと。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
(2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

7. 小児等への投与

(1) 小児に投与する場合は、慎重に投与すること。
(2) **中等症以上の再生不良性貧血、造血幹細胞移植の前治療、造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病：低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する有効性・安全性は確立していない。[使用経験が少ない。]
(3) **臓器移植後の急性拒絶反応の治療：低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する有効性・安全性は確立していない。[肺及び膵移植に対する使用経験がなく、腎、肝、心及び小腸移植に対する使用経験が少ない。]

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤はウサギ抗体を用いたイムノアッセイなどの検査結果に影響を及ぼす可能性がある。

9. 過量投与

本剤の過量投与により、白血球減少、血小板減少が発現することがあるので、用法及び用量に定められている投与量を超えて投与しないこと。本剤の過量投与が疑われた場合は、輸血、血液造血因子、抗感染症薬の投与等の支持療法を行うこと。また、必要に応じ無菌管理を考慮し、血液学的検査を頻回に行い、患者の状態を十分に観察すること。

10. 適用上の注意

(1) 調製時
1) 溶解
①本剤に日局注射用水5mLを加える。粉末が完全に溶解するまで、できるだけ泡を立てないよう静かに円を描くように回して溶解する。急激な振盪溶解を避けること。
②本剤は蛋白製剤であるため、その溶液はわずかに混濁することがあるが、本剤の薬効には影響を及ぼさない。なお、これ以外の外観上の異常を認めた場合には使用しないこと。
③本剤には防腐剤が含まれていないので、溶解後は速やかに使用すること。
2) 希釈
①中等症以上の再生不良性貧血、造血幹細胞移植の前治療、造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病に本剤を投与するにあたっては、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液500mLで希釈すること。
**②臓器移植後の急性拒絶反応の治療に本剤を投与するにあたっては、1バイアル(抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして25mg)あたり、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液50mLで希釈すること。
③生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液以外の製剤との配合は避けること。
(2) 投与時
1) 1回の投与は6時間以上かけて注入するよう流速を設定すること。
2) 点滴静注する際には、点滴セットにインラインフィルター（ポアサイズ0.2ミクロン）を使用すること。
3) 注入後に残った残液は廃棄すること。

11. その他の注意

(1) 2週間反復静脈内投与試験（サル）において赤血球パラメータ（赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン）の減少がみられた。
(2) 海外市販後の自発報告において本剤投与後の核酸増幅検査でB型肝炎ウイルスが陽性であった症例が1例報告されている。

【薬物動態】[2)]

中等症以上の再生不良性貧血患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験において、サイモグロブリン2.5mg/kg/日及び3.75mg/kg/日を、5日間、12時間以上かけて点滴静注したときの薬物動態を検討した結果は以下のとおりであった。各投与量におけるCmaxは、投与量の増加に伴った上昇が認められた。血中サイモグロブリン濃度は、投与期間中徐々に上昇し、最終投与終了後から緩やかに消失した。また、サイモグロブリン投与後、両投与群の11症例において14日目以降から抗体の出現が認められた。

再生不良性貧血患者における薬物動態学的パラメータ

投与群		Cmax(μg/mL)	$T_{1/2}$(day)
2.5mg/kg/日群（n＝6）	平均	119.0	8.1[注)]
	最小－最大	46.7－234.0	3.9－14.3[注)]
3.75mg/kg/日群（n＝9）	平均	173.5	7.8
	最小－最大	52.0－500.0	2.0－16.0

注）n＝4

【臨床成績】

1. 中等症以上の再生不良性貧血

中等症以上の再生不良性貧血患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（登録症例数：41例）における有効性解析対象は28例であり、6ヵ月目の有効率（「著効」+「有効」/症例数）は、2.5mg/kg/日群が13.3％（2/15例）、3.75mg/kg/日群が23.1％（3/13例）であり、全体では17.9％（5/28例）であった。

2. 造血幹細胞移植の前治療

骨髄移植患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（登録症例数：再登録2例を含む107例）における急性GVHD抑制の有効性解析対象は71例、生着の有効性解析対象は70例であった。急性GVHDの抑制効果は、グレードⅡ以上の急性GVHD発症率は2.5mg/kg/日投与で18.3％（13/71例）であった。グレードⅢ以上の急性GVHD発症率は2.5mg/kg/日投与で9.9％（7/71例）であった。生着率は2.5mg/kg/日投与で81.4％（57/70例）であった。

3. 造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病

骨髄移植後の移植片対宿主病（GVHD）患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（登録症例数：40例）における有効性解析対象は既存療法無効例と考えられた急性GVHD患者24例であり、有効率（「著効」+「有効」/症例数）は2.5mg/kg/日群が61.5％（8/13例）、3.75mg/kg/日群が72.7％（8/11例）であり、全体では66.7％（16/24例）であった。

4. 腎移植後の急性拒絶反応の治療

（1）海外臨床試験[3)]

腎移植後に急性拒絶反応が発生した患者に、免疫抑制剤併用下、本剤1.5mg/kgを1日1回静脈内投与した結果、血清クレアチニン値を指標とした寛解率は87.8%（72/82例）であった。なお、本剤の投与日数（中央値［最小値、最大値］）は10日［3日、14日］であった。

（2）国内臨床研究

腎移植後にステロイド抵抗性の急性拒絶反応が発現した患者に、免疫抑制剤併用下、本剤1.5mg/kgを1日1回静脈内投与した結果、投与終了14日後の血清クレアチニン値が投与前値よりも低い患者の割合は85.7%（6/7例）であった。なお、本剤の投与日数（中央値［最小値、最大値］）は7日［5日、10日］であった。

【薬効薬理】

1. 作用機序

本剤は、T細胞表面抗原（CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD25、TCR$\alpha\beta$）並びに白血球表面抗原（CD11a）に対し親和性を示した[4,5)]。また、ヒトリンパ球細胞傷害性試験において補体存在下リンパ球を溶解させた[6)]。以上のことから、本剤は、ヒトT細胞表面抗原に結合し、補体依存性の細胞傷害を惹起させることにより、再生不良性貧血並びにGVHDに関与しているT細胞を減少させ、その結果これらの疾患に対して効果を示すと考えられる。

2. 免疫抑制作用

（1）ヒトリンパ球細胞傷害性試験（*in vitro*）[6)]

ヒトリンパ球に対する補体依存性の細胞傷害性を検討した結果、本剤約20μg/mLは陰性対照と比較してリンパ球の溶解を25%増加させた。

（2）E-ロゼット形成阻止作用（*in vitro*）[6)]

ヒトリンパ球を用いたE-ロゼット形成阻止作用を検討した結果、本剤約15μg/mLは陰性対照と比較してE-ロゼット形成を50%抑制した。

（3）サルにおける皮膚移植片生着延長試験（*in vivo*）[6)]

本剤（25mg/匹）は、サルにおける皮膚移植片が拒絶されるまでの日数を延長させ、*in vivo*での拒絶反応を抑制した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（Anti-human Thymocyte Immunoglobulin, Rabbit）

本　質：ヒトの胸腺細胞を抗原とし、ウサギを免疫して得られた抗血清から分離精製されたポリクローナル抗体で、免疫グロブリンGに属するたん白質

分子量：約160,000

【承認条件】

○中等症以上の再生不良性貧血、造血幹細胞移植の前治療、造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、本剤が投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、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。

○腎移植後の急性拒絶反応の治療

国内での使用経験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蓄積されるまでの間は、本剤が投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、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。

**○肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植後の急性拒絶反応の治療

国内での使用経験が極めて限られていることから、製造販売後に本剤が投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、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。

【包装】

サイモグロブリン®点滴静注用25mg：1バイアル

【主要文献】

1）中尾眞二 他：臨床血液, **47**(1), 27, 2006　［THY0001］

2）社内資料（再生不良性貧血患者での薬物動態, 2002）　［THY-07］

3）Gaber, AO., et al. : Transplantation, **66**, 29, 1998　［THY0002］

4）社内資料（ヒトT細胞表面抗原親和性, 1999）　［THY-05］

5）Tsuge, I., et al. : Current Therapeutic Research, **56**(7), 671, 1995　［THY0003］

6）社内資料（効力薬理試験, 2000）　［THY-06］

*【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

サノフィ株式会社

コールセンター　くすり相談室

〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

フリーダイヤル 0120-109-905　FAX(03)6301-3010

*製造販売：

サノフィ株式会社

〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

AMG531

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8　添付文書（案）

協和発酵キリン株式会社

目次

目次 2
1.8 添付文書（案） 3
1.8.1 添付文書（案） 3
1.8.2 設定根拠 13
1.8.2.1 「効能又は効果」及びその設定根拠 13
1.8.2.2 「用法及び用量」及びその設定根拠 15
1.8.2.3 「使用上の注意」及びその設定根拠 19
1.8.2.4 引用文献 24

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

AMG531（一般名：ロミプロスチム（遺伝子組換え））の添付文書（案）を以下に示す。

20××年×月改訂〈第×版〉

貯　　法：遮光下、2～8℃に保存
使用期限：包装に表示の期限内に使用すること

日本標準商品分類番号
873999

処方箋医薬品*

造血刺激因子製剤／トロンボポエチン受容体作動薬

ロミプレート®皮下注 250μg 調製用

Romiplate® for s.c. injection
ロミプロスチム（遺伝子組換え）製剤

承認番号	22300AMX00437
薬価収載	2011 年 3 月
販売開始	2011 年 4 月
効能追加	
国際誕生	2008 年 7 月

＊注意－医師等の処方箋により使用すること

【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

【組成・性状】

販売名	ロミプレート皮下注 250μg 調製用	
成分・分量（1 バイアル中）		
有効成分	ロミプロスチム（遺伝子組換え）375μg 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 250μg である。	
添加物	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
色・性状	白色の塊（凍結乾燥製剤）	
pH	5.0	
浸透圧	約 1（500μg/mL）	

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 250μg を注射可能な量を確保するために過量充填されている。

【効能・効果】
慢性特発性血小板減少性紫斑病
既存治療で効果不十分な再生不良性貧血

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉
［慢性特発性血小板減少性紫斑病］
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。
2. 血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる場合に使用すること。

［既存治療で効果不十分な再生不良性貧血］
【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、再生不良性貧血診療の参照ガイド 2018 年改訂 [1]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。

【用法・用量】
慢性特発性血小板減少性紫斑病
通常、成人には、ロミプロスチム（遺伝子組換え）として初回投与量 1μg/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 10μg/kg とする。

既存治療で効果不十分な再生不良性貧血
通常、成人には、ロミプロスチム（遺伝子組換え）として初回投与量 10μg/kg を皮下投与する。投与開始後、患者の状態に応じて投与量を適宜増減し、週 1 回皮下投与する。また、最高投与量は週 1 回 20μg/kg とする。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

［効能共通］

1 バイアルあたり 0.72mL の注射用水を加え溶解すると、濃度が 500μg/mL となり、溶液 0.5mL がロミプロスチムの投与量 250μg に相当する。本剤は投与液量が少ないため、正確に測りとるために 0.01mL 又は 0.1mL 目盛り注射器等を用いること（「適用上の注意」の項参照）。

［慢性特発性血小板減少性紫斑病］

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

2. 本剤投与中は、血小板数が安定するまで（少なくとも 4 週間にわたり用量調整せずに血小板数が 50,000/μL 以上）、血小板数を毎週測定すること。血小板数が安定した場合でも 4 週に 1 回を目安に血小板数を測定すること。
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。
4. 最高投与量として週 1 回 10μg/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。

［既存治療で効果不十分な再生不良性貧血］

1. 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。
2. 本剤の投与量を調節する場合には、通常、1 回 5μg/kg ずつ調節すること。
3. 同一用量を 4 週間連続投与しても血小板数の増加（目安として、輸血非依存下で、血小板数が本剤投与開始前から 20,000/μL 以上増加、又は血小板数が 10,000/μL 以上で本剤投与開始から 100%以上増加）が認められない場合には、増量を考慮すること。
4. 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/μL～400,000/μL	減量する。
400,000/μL 超	休薬する。休薬後、血小板数が 200,000/μL まで減少した場合には原則として休薬前の投与量より減量し投与を再開する。 なお、休薬前の投与量が 5μg/kg 以下のときは、血小板数が 50,000/μL 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。

5. 3 血球系統の改善（目安として、輸血非依存下で、血小板数が 50,000/μL を超える、輸血非依存下でヘモグロビン濃度が 10g/dL を超える、かつ好中球数が 1,000/μL を超える）が 8 週間以上持続した場合には、減量すること。減量後の投与量で 4 週間 3 血球系統の改善を維持した場合には、更に減量し、以降 4 週ごとに減量を考慮すること（投与量が 5μg/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）。
6. 最高投与量として週 1 回 20μg/kg を 8 週間連続投与しても、3 血球系統のうちいずれの改善も認められない場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(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］（「重要な基本的注意」の項参照）

(2) 腎機能障害又は肝機能障害のある患者［使用経験が少ない］

2. 重要な基本的注意

(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。

(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（「重大な副作用」の項参照）。

(3) 特に抗凝固剤又は抗血小板剤を使用中の患者が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（「重大な副作用」の項参照）。

(4) 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ので、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。血球系の形態異常又は血球減少を認めた場合は、本剤の投与を中止し、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（「重大な副作用」の項参照）。

(5) 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（「重大な副作用」の項参照）。

観察を十分に行い、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。

(6) 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。

(7) 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。

(8) 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、既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした海外臨床試験及び国際共同臨床試験においても、本剤との因果関係は明らかでないものの、本剤投与後に染色体異常が認められた例が報告されている。既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者への本剤の投与中は、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。

3. 副作用

［慢性特発性血小板減少性紫斑病］

国内臨床試験において、安全性評価対象 46 例中 29 例（63.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、頭痛 17 例（37.0%）、倦怠感 6 例（13.0%）、背部痛 5 例（10.9%）、関節痛 4 例（8.7%）、回転性めまい 3 例（6.5%）、悪心 3 例（6.5%）、疲労 3 例（6.5%）、筋骨格硬直 2 例（4.3%）及び四肢痛 2 例（4.3%）であった。

海外臨床試験において、安全性評価対象 607 例中 296 例（48.8%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、頭痛 95 例（15.7%）、疲労 48 例（7.9%）、注射部位反応（疼痛、血腫、刺激感、腫脹、紅斑、出血、発疹を含む）37 例（6.1%）、関節痛 37 例（6.1%）、筋肉痛 27 例（4.4%）、悪心 25 例（4.1%）、浮腫（末梢性浮腫、全身性浮腫、顔面浮腫を含む）16 例（2.6%）、そう痒症 16 例（2.6%）、発疹 16 例（2.6%）、四肢痛 15 例（2.5%）、浮動性めまい 15 例（2.5%）、錯感覚 14 例（2.3%）、発熱 13 例（2.1%）、筋痙縮 13 例（2.1%）、下痢 12 例（2.0%）、

疼痛 12 例（2.0%）、腹痛 11 例（1.8%）、食欲不振 11 例（1.8%）、筋骨格痛 11 例（1.8%）、骨髄レチクリン増生 11 例（1.8%）、感冒様症状 10 例（1.6%）及び不眠症 10 例（1.6%）であった。［承認時］

［既存治療で効果不十分な再生不良性貧血］

海外臨床試験並びに国際共同臨床試験において、66 例中（日本人 24 例を含む）20 例（30.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、頭痛 4 例（6.1%）、筋痙縮 4 例（6.1%）及び筋肉痛 3 例（4.5%）であった。

［効能追加承認時］

（1）重大な副作用注)

1) **血栓症・血栓塞栓症** 肺塞栓症（0.8%）、深部静脈血栓症（0.8%）、心筋梗塞（0.6%）、血栓性静脈炎（0.5%）等があらわれることがあるため、本剤投与後は、定期的に血小板数を測定すること。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。

2) **骨髄レチクリン増生（1.7%）** 骨髄レチクリン増生が認められることがあり、骨髄線維化があらわれる可能性がある。血球系の形態異常又は血球減少を認めた場合は、本剤の投与を中止すること。また、線維化状態の確認のため骨髄生検・特殊染色等の実施を考慮すること。

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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

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

（2）その他の副作用

次のような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

	副作用頻度（%）		
	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	胸痛

	副作用頻度（%）		
	10%以上	1~10%未満	1%未満
		含む）、浮腫（末梢性浮腫、全身性浮腫、顔面浮腫を含む）、発熱、倦怠感、疼痛、感冒様症状、悪寒、無力症	
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、腟出血、動悸、フィブリンDダイマー増加

4. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能（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ことから、患者の状態を観察しながら、慎重に投与を行うこと。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

（1） 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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］。

（2） 授乳中の婦人には投与を避けることが望ましい。やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること［授乳中の投与に関する安全性は確立していない］。

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児（18 歳未満）を対象に有効性及び安全性を評価する国内臨床試験は実施していない。

7. 過量投与

本剤は、過量投与により、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。過量投与の場合は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、「用法・用量に関連する使用上の注意」に従い、本剤の治療を再開すること。

8. 適用上の注意

（1） 投与経路

本剤は皮下投与でのみ使用すること。

（2） 調製方法

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

本剤の含有量

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

2) バイアルは静かに混和し、過度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。

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

（3） 投与時

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【用法・用量】に従い算出する。例えば、体重 55kg の患者が初回投与量 1μg/kg で投与を開始する場合、必要な患者の 1 回投与量は 55μg である。これを溶解後溶液の最終濃度（500μg/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（μg/mL）=0.11mL となる。
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。
3) 投与液量が少ないため、正確に測りとるために 0.01mL 又は 0.1mL 目盛り注射器等を用いて投与すること。

9. その他の注意

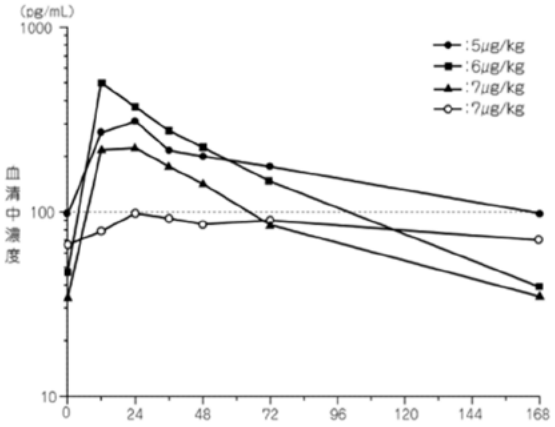
(1) 慢性特発性血板減少性紫斑病患者を対象とした海外臨床試験において、291 例中 2 例（0.7%）に、本剤に対する中和抗体が認められたが、その後の追跡調査ではいずれの症例も中和抗体は認められていない。なお、国内臨床試験において、本剤に対する中和抗体は認められていない。既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした海外臨床試験及び国際共同臨床試験において、本剤に対する中和抗体は認められていない。

(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（承認外）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（海外未承認）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 [2]がある。

【薬物動態】

1．慢性特発性血小板減少性紫斑病

日本人の慢性特発性血小板減少性紫斑病患者（4 例）に本剤 5～7μg/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。[3]



慢性特発性血小板減少性紫斑病患者に反復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 (μg/kg)	$AUC_{0\text{-}168h}$ (pg・h/mL)	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
5	28500	310	24	116
6	27400	501	12	47.6
7	13900	98.4	24	-
7	16400	221	24	58.8

2．既存治療で効果不十分な再生不良性貧血

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

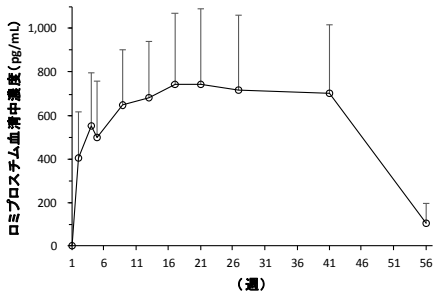
投与量 (μg/kg)	例数	$AUC_{0\sim168h}$ (pg・h/mL)	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
10	8	305000 ±175000	5810 ±3310	16.4 ±12.7	108.5 ±32.6

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）

【臨床成績】

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) 国内臨床試験（二重盲検比較試験）[5)]

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（承認された用法・用量と異なる）。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。

(2) 海外臨床試験（二重盲検比較試験）[6)]

1) 脾臓摘出歴を有する患者を対象とした試験

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、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%（42 例中 16 例）、プラセボ群で 0%（21 例中 0 例）であり、本剤群で有意（P＜0.0013）に高値であった。

2) 脾臓摘出歴を有さない患者を対象とした試験

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、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%（41 例中 25 例）、プラセボ群で 4.8%（21 例中 1 例）であり、本剤群で有意（P＜0.0001）に高値であった。

2. 既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした国際共同臨床試験[7)]

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[注)]を認めた患者の割合と定義した。

注） 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。

【薬効薬理】

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。さらに、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。

1. 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。[8)] さらに、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。[9)]

2. 作用機序

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、骨髄造血幹細胞や造血前駆細胞の増殖及び分化を促進する。

【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。

【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。

［慢性特発性血小板減少性紫斑病］

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

［既存治療で効果不十分な再生不良性貧血］

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

【包装】

ロミプレート皮下注 250μg 調製用：1 バイアル

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

1) 再生不良性貧血診療の参照ガイド 2018 年改訂（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、平成 30 年 5 月 13 日改訂）
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
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. **94**, 71（2011）
6) Kuter D. et al.：Lancet **371**, 395（2008）
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
8) 社内資料：薬理試験（効力を裏付ける試験）
9) McElroy PL. et al. : Exp. Hematol. **43**, 479（2015）

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

協和発酵キリン株式会社　くすり相談窓口
〒100-8185　東京都千代田区大手町 1-6-1
フリーダイヤル　0120-850-150
電話　03(3282)0069　FAX　03(3282)0102
受付時間　9:00～17:30（土・日・祝日および弊社休日を除く）

製造販売元
協和発酵キリン株式会社
東京都千代田区大手町 1-6-1

1.8.2 設定根拠

1.8.2.1 「効能又は効果」及びその設定根拠

【効能・効果】
慢性特発性血小板減少性紫斑病
既存治療で効果不十分な再生不良性貧血

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉
［慢性特発性血小板減少性紫斑病］
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。
2. 血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる場合に使用すること。

［既存治療で効果不十分な再生不良性貧血］
【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、再生不良性貧血診療の参照ガイド 2018 年改訂[1)]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。

【設定根拠】

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（以下、AA）患者を対象とした第 II 相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 531-KR001 試験（以下、KR001 試験）及び抗ヒト胸腺細胞グロブリン（ATG）を含む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日本人及び韓国人 AA 患者を対象とした第 II/III 相国際共同非盲検個体内用量調整試験及び延長投与試験 531-002 試験（以下、002 試験）を実施し、AA に対する AMG531 を初期用量 10 μg/kg、最低用量 5 μg/kg、最高用量 20 μg/kg で週 1 回反復皮下投与したときの AMG531 の初期用量の検討、有効性、安全性を評価した。

KR001 試験では、AMG531 を 1、3、6、10 μg/kg のいずれかの用量で週 1 回 SC 投与を開始し、Week 8 までの初期用量評価期では用量調整（増量又は減量）は認めず、Week 9 及び初期用量評価期の有効性の成績から AMG531 の推奨治療開始用量を決定した。本試験では、有効性の主要評価項目とした Week 9 に血小板反応を示した被験者の割合は、投与量の増加に伴って上昇し、1 及び 3 μg/kg 群で 0%、6 μg/kg 群で 33.3%、10 μg/kg 群で 70.0%であった。また、初期用量評価期に赤血球反応及び／又は好中球反応を示した被験者の割合も投与量の増加に伴って上昇し、1 μg/kg 群で 14.3%、3 μg/kg 群で 57.1%、6 μg/kg 群で 55.6%、10 μg/kg 群で 70.0%であった。また、投与群間で安全性に大きな差はなかった。以上の結果から、初期用量評価期で顕著な血小板反応、赤血球反応及び／又は好中球反応を示すことが明らかになった 10 μg/kg を 002 試験の AMG531 の推奨治療開始用量とした。

002 試験では、KR001 試験で推奨された開始用量（10 μg/kg）で、AMG531 の週 1 回 SC 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 μg/kg で適宜調整した。日本人 24 名及び韓国人 7 名が登録され、治験薬が投与された。有効性の主要評価項目とした Week 27 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）を示した被験者の割合は、全体で 83.9%（95%CI; 66.3, 94.5）、日本人で 79.2%（95%CI; 57.8, 92.9）、韓国人で 100%（95%CI; 59.0, 100）であり、いずれにおいても、血液学的反応が認められた被験者の割合の 95%CI の下限値は、あらかじめ設定した閾値割合である 15%を上回った。副次評価項目とした投与期間終了時検査（Week 53）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）を示した被験者の割合は、80.6%

（95%CI; 62.5, 92.5）であった。投与期間終了時検査（Week 53）時点で血小板反応、赤血球反応又は好中球反応を示した被験者の割合は、それぞれ 64.5%（95%CI; 45.4, 80.8）、67.7%（95%CI; 48.6, 83.3）、48.4%（95%CI; 30.2, 66.9）であった。また、副次評価項目として、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の離脱又は減少を示した被験者の割合、Week 27 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を評価した。その結果、いずれの副次評価項目についても、日本人被験者及び韓国人被験者における有効性が確認された。また、002 試験で得られた安全性のプロファイルは、これまでに得られている AMG531 で認められたプロファイルと同様であった。これらの結果から、日本人被験者及び韓国人被験者ともに、AMG531 が有効であること及び AMG531 が安全に投与できることが確認された。

以上を踏まえ、成人 AA 患者に対する AMG531 の有効性が確認され、かつ安全性に問題がみられなかったことから、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」とした。

使用上の注意：

AA は重症度によって予後や治療方針が大きく異なるため、血球減少の程度によって重症度を判定しており、国際的には重症 AA として Camitta らの分類（Camitta et al, 1976）が用いられているが、本邦では、最重症、重症、やや重症、中等症、軽症の 5 段階に重症度が分けられている。

stage 2b～5（輸血を必要とする中等症～最重症）の AA 患者では、40 歳未満でヒト白血球抗原（HLA）適合同胞ドナーがいる患者では造血幹細胞移植が主な治療法とされているが、対象となる患者は限られており、移植が適応とならない患者及び 40 歳以上の患者では主に ATG とシクロスポリン（CsA）等による免疫抑制療法による治療が行われている。なお、最新の AA 診療の参照ガイド 2018 年改訂（平成 30 年 5 月 13 日改訂）（参照ガイド 2018 年改訂）では、ATG+CsA 療法に加えて、日本で新たに承認された経口のトロンボポエチン（TPO）受容体作動薬であるエルトロンボパグ（EPAG）の併用を検討することが加わっている。

以上のことから、本剤の適応患者の選択に際し、【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、診療ガイドライン（再生不良性貧血診療の参照ガイド平成 30 年 5 月 13 日改訂）（参照ガイド 2018 年改訂）を参照する必要があると考え、効能又は効果に関連する使用上の注意を設定した。

1.8.2.2 「用法及び用量」及びその設定根拠

【用法・用量】

慢性特発性血小板減少性紫斑病

通常、成人には、ロミプロスチム（遺伝子組換え）として初回投与量 1μg/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 10μg/kg とする。

既存治療で効果不十分な再生不良性貧血

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

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

［効能共通］

1 バイアルあたり 0.72mL の注射用水を加え溶解すると、濃度が 500μg/mL となり、溶液 0.5mL がロミプロスチムの投与量 250μg に相当する。本剤は投与液量が少ないため、正確に測りとるために 0.01mL 又は 0.1mL 目盛り注射器等を用いること（「適用上の注意」の項参照）。

［慢性特発性血小板減少性紫斑病］

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

2. 本剤投与中は、血小板数が安定するまで（少なくとも 4 週間にわたり用量調整せずに血小板数が 50,000/μL 以上）、血小板数を毎週測定すること。血小板数が安定した場合でも 4 週に 1 回を目安に血小板数を測定すること。
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。
4. 最高投与量として週 1 回 10μg/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。

［既存治療で効果不十分な再生不良性貧血］

1. 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。
2. 本剤の投与量を調節する場合には、通常、1 回 5μg/kg ずつ調節すること。
3. 同一用量を 4 週間連続投与しても血小板数の増加（目安として、輸血非依存下で、血小板数が本剤投与開始前から 20,000/μL 以上増加、又は血小板数が 10,000/μL 以上で本剤投与開始から 100%以上増加）が認められない場合には、増量を考慮すること。
4. 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/μL～400,000/μL	減量する。
400,000/μL 超	休薬する。休薬後、血小板数が 200,000/μL まで減少した場合には原則として休薬前の投与量より減量し投与を再開する。 なお、休薬前の投与量が 5μg/kg 以下のときは、血小板数が 50,000/μL 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。

5. 3 血球系統の改善（目安として、輸血非依存下で、血小板数が 50,000/μL を超える、輸血非依存下でヘモグロビン濃度が 10g/dL を超える、かつ好中球数が 1,000/μL を超える）が 8 週間以上持続した場合には、減量すること。減量後の投与量で 4 週間 3 血球系統の改善を維持した場合には、更に減量し、以降 4 週ごとに減量を考慮すること（投与量が 5μg/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）。
6. 最高投与量として週 1 回 20μg/kg を 8 週間連続投与しても、3 血球系統のうちいずれの改善も認められない場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

【設定根拠】

【既存治療で効果不十分な再生不良性貧血の場合】

AMG531 の AA 患者に対する有効性は、免疫抑制療法に不応な血小板減少症を有する韓国人 AA 患者を対象とした第 II 相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（KR001 試験）及び ATG を含む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日本人及び韓国人 AA 患者を対象とした第 II/III 相国際共同非盲検個体内用量調整試験（002 試験）で検討した。

KR001 試験では、AMG531 を 1、3、6、10 μg/kg のいずれかの用量で週 1 回 SC 投与を開始し、Week 8 までの初期用量評価期では用量調整（増量又は減量）は認めず、Week 9 及び初期用量評価期の有効性の成績から AMG531 の推奨治療開始用量を決定した。本試験では、有効性の主要評価項目とした Week 9 に血小板反応を示した被験者の割合は、投与量の増加に伴って上昇し、1 及び 3 μg/kg 群で 0%、6 μg/kg 群で 33.3%、10 μg/kg 群で 70.0%であった。また、初期用量評価期に赤血球反応及び／又は好中球反応を示した被験者の割合も投与量の増加に伴って上昇し、1 μg/kg 群で 14.3%、3 μg/kg 群で 57.1%、6 μg/kg 群で 55.6%、10 μg/kg 群で 70.0%であった。また、投与群間で安全性に大きな差はなかった。以上の結果から、初期用量評価期で顕著な血小板反応、赤血球反応及び／又は好中球反応を示すことが明らかになった 10 μg/kg を 002 試験の AMG531 の推奨治療開始用量とした。

KR001 試験で韓国人 AA 患者を対象に得られた AMG531 の推奨治療開始用量に従って 002 試験を開始する前に、医薬品第 II 相試験終了後相談（オーファン以外）（#P[redacted]）及び医薬品追加相談（オーファン以外）（#P[redacted]）を実施した。当該相談では、KR001 試験を本邦における[redacted]ためには 002 試験を日本人及び韓国人の国際共

同試験として実施し、日本人及び韓国人における有効性、安全性、薬物動態成績等について[redacted]、かつ KR001 試験及び 002 試験において[redacted]必要であるとの助言を得た。また、KR001 試験より求められた[redacted]に基づいて AMG531 の[redacted]の妥当性については、002 試験で日本人及び韓国人 AA 患者の[redacted]を考察した上で、[redacted]確認することが求められた。これらを踏まえ、免疫抑制療法に不応又は免疫抑制療法が適用されない血小板減少症を有する日本人及び韓国人 AA 患者を対象に AMG531 の有効性、安全性、薬物動態を検討する 002 試験を実施した。

002 試験では、KR001 試験で推奨された開始用量（10 μg/kg）で、AMG531 の週 1 回 SC 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 μg/kg で適宜調整した。日本人 24 名及び韓国人 7 名が登録され、治験薬が投与された。日本人被験者と韓国人被験者では、年齢、AA 重症度、ATG 治療から治験薬開始（Day 1）までの期間、赤血球輸血歴、Day 1 での CsA 又はタンパク同化ステロイド投与を受けていた被験者に若干の差が認められたが、いずれも顕著な差ではなく、試験結果に影響を及ぼすものではないと考えられた。002 試験では有効性の主要評価項目を Week 27 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）を示した被験者の割合とした。Week 27 時点に血液学的反応を示した被験者の割合は、日本人で 79.2%（95%CI; 57.8, 92.9）、韓国人で 100%（95%CI; 59.0, 100）であり、いずれにおいても、血液学的反応が認められた被験者の割合の 95%CI の下限値は、あらかじめ設定した閾値割合である 15%を上回った。また、副次評価項目として、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の離脱又は減少を示した被験者の割合、Week 27 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を評価した。その結果、いずれの副次評価項目についても、日本人被験者及び韓国人被験者における有効性が確認され、日本人被験者及び韓国人被験者で同様の結果を示すことが確認された。また、安全性についても、日本人被験者及び韓国人被験者における有害事象の発現状況に顕著な差は認められなかった。

日本人被験者及び韓国人被験者で、AMG531 の有効性及び安全性プロファイルに顕著な差がないことが認められ、試験結果の一貫性が確認された。更に、日本人と韓国人の間で薬物動態に顕著な差がないことが示された。このことから、KR001 試験より求められた推奨治療開始用量に基づいて 002 試験の初回用量を設定したことの妥当性、002 試験の結果より日本人及び韓国人における AMG531 の初回用量を設定することの妥当性が確認された。

002 試験で有効性の主要評価項目とした Week 27 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は、全体で 83.9%（95%CI; 66.3, 94.5）であり、被験者の割合の 95%CI の下限値は、あらかじめ設定した閾値割合である 15%を上回った。また、副次評価項目として、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 法により算出したところ、中央値は 37.0 日（95%CI; 36.0, 44.0）であった。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（15 名）での血小板輸血の離脱又は減少を示した被験者の割合は、80.0%（95%CI; 51.9, 95.7）であった。Week 27 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は、それぞれ 64.5%（95%CI; 45.4, 80.8）、74.2%（95%CI; 55.4, 88.1）、38.7%（95%CI; 21.8, 57.8）であった。002 試験では、

主要評価項目について、年齢別、性別、ベースライン時の血小板数別、AA 重症度別、ATG 治療歴の有無別、タンパク同化ステロイド治療歴の有無別、Day 1 時点に CsA 及び／又はタンパク同化ステロイド投与の有無別の解析を実施した。その結果、層別解析を行ったすべての部分集団で、Week 27 時点に血液学的反応を示した被験者の割合に顕著な差は認められず、いずれも被験者の割合の 95%CI の下限値はあらかじめ設定した閾値割合である 15%を上回った。また、副次評価項目とした投与期間終了時検査（Week 53）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）を示した被験者の割合は、80.6%（95%CI; 62.5, 92.5）であった。投与期間終了時検査（Week 53）時点で血小板反応、赤血球反応又は好中球反応を示した被験者の割合は、それぞれ 64.5%（95%CI; 45.4, 80.8）、67.7%（95%CI; 48.6, 83.3）、48.4%（95%CI; 30.2, 66.9）であった。002 試験の結果より、ATG を含む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 AA 患者に、KR001 試験で推奨された AMG531 10 μg/kg で週 1 回 SC 投与を開始し、その後は、血小板反応及び血小板数と有害事象を指標に、AMG531 の用量を 5～20 μg/kg で適宜調整することによって、顕著な血液学的反応（血小板反応、赤血球反応及び／又は好中球反応）が得られることが明らかとなった。

以上の結果に基づき、本申請での既存治療で効果不十分な AA 患者に対する AMG531 の用法・用量を設定した。

使用上の注意 1：

ITP 承認時に設定し、本申請においても同様の注意喚起が必要であると考え設定した。また、既存治療で効果不十分な AA では 3 血球系統改善等をみる必要があるため、血球数の測定を規定した。

使用上の注意 2：

002 試験では、開始用量を 10 μg/kg として週 1 回 SC 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 μg/kg で適宜調整した。また、KR001 試験では、1、3、6、10 μg/kg のいずれかの用量で週 1 回 SC 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 1、3、6、10、13、16、20 μg/kg の用量で投与量を調整した。これらの用量調整に基づき、使用上の注意 2 として 1 回 5 μg/kg ずつ調整範囲と設定した。

使用上の注意 3～5：

KR001 試験及び 002 試験で設定した、血小板数による投与量の調整基準、3 血球系統の改善に基づいた用量の漸減又は中止の基準をもとに設定した。

使用上の注意 6：

最高用量である 20 μg/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。

1.8.2.3 「使用上の注意」及びその設定根拠

記載案	設定根拠
2. 重要な基本的注意 (7)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。	【使用上の注意】9.その他の注意にあわせ記載を整備した。
(8) 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、既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした海外臨床試験及び国際共同臨床試験においても、本剤との因果関係は明らかでないものの、本剤投与後に染色体異常が認められた例が報告されている。既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者への本剤の投与中は、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。	既存治療で効果不十分な AA 患者対象の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、AA 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いる（再生不良性貧血診療の参照ガイド 2018）ことから記載した。
3. 副作用 **［既存治療で効果不十分な再生不良性貧血］** 海外臨床試験並びに国際共同臨床試験において、66 例中（日本人 24 例を含む）20 例（30.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、頭痛 4 例（6.1%）、筋痙縮 4 例（6.1%）及び筋肉痛 3 例（4.5%）であった。 ［効能追加承認時］ **（1）重大な副作用**注) 1) **血栓症・血栓塞栓症** 肺塞栓症（0.8%）、深部静脈血栓症（0.8%）、心筋梗塞（0.6%）、血栓性静脈炎（0.5%）等があらわれることがあるため、本剤投与後は、定期的に血小板数を測定すること。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。 2) **骨髄レチクリン増生（1.7%）** 骨髄レチクリン増生が認められることがあり、骨髄線維化があらわれる可能性がある。血球系の形態異常又は血球減少を認めた場合は、本剤の投与を中止すること。また、線維化状態の確認のため骨髄生検・特殊染色等の実施を考慮すること。 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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。 注）既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした臨床試験では、上記の重大な副作用	国内外臨床試験において発現した副作用に基づき記載した。

<table>
<tr><th>記載案</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>は認められていない。発現頻度は、慢性特発性血小板減少性紫斑病の承認時までの臨床試験に基づく。</td><td></td></tr>
<tr><td>（2）その他の副作用
次のような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th rowspan="2"></th><th colspan="3">副作用頻度（%）</th></tr>
<tr><th>10%
以上</th><th>1~10%
未満</th><th>1%
未満</th></tr>
<tr><td>血液およびリンパ系障害</td><td></td><td>血小板血症、血小板減少症</td><td>貧血</td></tr>
<tr><td>精神障害</td><td></td><td>不眠症</td><td>うつ病</td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>頭痛</td><td>浮動性めまい、錯感覚（ピリピリ感等）</td><td>感覚鈍麻、嗜眠、片頭痛、末梢性ニューロパチー、味覚異常</td></tr>
<tr><td>血管障害</td><td></td><td></td><td>ほてり、潮紅、高血圧</td></tr>
<tr><td>呼吸器、胸郭および縦隔障害</td><td></td><td></td><td>呼吸困難、咳嗽、鼻出血</td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td></td><td>悪心、下痢、腹痛</td><td>嘔吐、上腹部痛、腹部不快感、消化不良、便秘</td></tr>
<tr><td>皮膚および皮下組織障害</td><td></td><td>発疹、そう痒症</td><td>脱毛症、斑状出血、そう痒性皮疹、点状出血、多汗症</td></tr>
</table></td><td>国内外臨床試験において発現した副作用に基づき記載した。</td></tr>
</table>

記載案				設定根拠
	副作用頻度（%）			
	10% 以上	1~10% 未満	1% 未満	
筋骨格系および結合組織障害		関節痛、筋肉痛、四肢痛、筋痙縮、筋骨格痛、背部痛	骨痛、筋骨格系胸痛、筋力低下、筋骨格硬直	
全身障害および投与局所様態		疲労、注射部位反応（疼痛、血腫、刺激感、腫脹、紅斑、出血、発疹を含む）、浮腫（末梢性浮腫、全身性浮腫、顔面浮腫を含む）、発熱、倦怠感、疼痛、感冒様症状、悪寒、無力症	胸痛	
その他		食欲不振、挫傷、回転性めまい	鼻咽頭炎、血小板数増加、インフルエンザ、体重減少、腟出血、動悸、フィブリンDダイマー増加	

記載案	設定根拠
6. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児（18 歳未満）を対象に有効性及び安全性を評価する国内臨床試験は実施していない。	市販後の集積情報及び国内外の臨床試験実施状況を踏まえ、記載を更新した。

<table>
<tr><th>記載案</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

8. 適用上の注意

（2）調製方法

1) 本剤は、1 回使い切りのバイアルであり、注射用水 0.72mL により溶解し、正確に測りとるために 0.01mL 又は 0.1mL 目盛り注射器等を用いる。注射用水以外のもので溶解しないこと。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

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

（3）投与時

3) 投与液量が少ないため、正確に測りとるために 0.01mL 又は 0.1mL 目盛り注射器等を用いて投与すること。

</td><td>医療機関で汎用されている注射器の種類も考慮して記載を整備した。</td></tr>
<tr><td>

9. その他の注意

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

</td><td>【使用上の注意】2.重要な基本的注意（6）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、9.その他の注意に慢性特発性血小板減少性紫斑病及び再生不良性貧血の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。</td></tr>
</table>

1.8.2.4 引用文献

Camitta et al, 1976

Camitta BM, Thomas ED, Nathan DG, Santos G, Gordon-Smith EC, Gale RP, et al. Severe aplastic anemia: a prospective study of the effect of early marrow transplantation on acute mortality. Blood. 1976;48:63-70.

参照ガイド 2018 年改訂

中尾眞二, 小島勢二, 濱麻人, 大橋春彦, 小原明, 臼杵憲祐, et al. 再生不良性貧血診療の参照ガイド. 特発性造血障害疾患の診療の参照ガイド（2018 年度改訂版）. 東京: 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（主任研究者 荒井俊也）.

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 国内の一般的名称（JAN）

AMG531 の国内での一般的名称は、平成 22 年 3 月 4 日付け薬食審査発 0304 第 3 号により登録番号 21-2-B7 として通知された。

1） JAN

［日本名］ロミプロスチム（遺伝子組換え）

［英 名］Romiplostim (Genetical Recombination)

2） 化学名

［日本名］ロミプロスチムは，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．

［英 名］Romiplostim is a recombinant Fc-peptide fusion protein composed of human IgG1 Fc region in positions 2-228 and peptide containing human thrombopoietin receptor binding sequences in positions 229-269.
Romiplostim is a protein composed of 2 subunit molecules consisting of 269 amino acid residues each

1.9.2 国際一般名（INN）

AMG531 の国際一般名称は、「WHO Drug Information, Vol.22, No. 1, 2008」に r-INN が掲載されている。

1） r-INN

romiplostim

写

薬食審査発 0304 第 3 号
平 成 22 年 3 月 4 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医薬品の一般的名称について

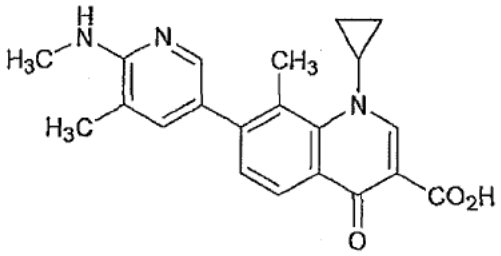
標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

なお、本件写しについては、日本製薬団体連合会あて通知していることを申し添える。

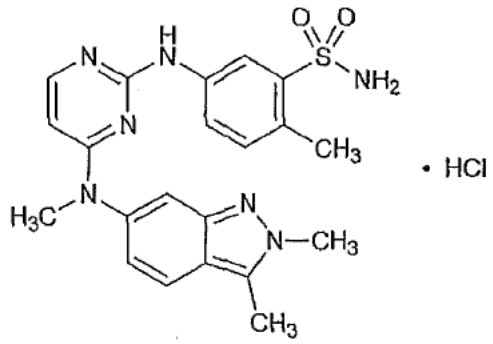
別添

○INNに収載された品目の我が国における医薬品一般的名称
（平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

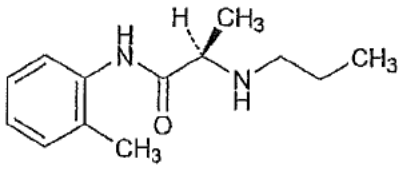
登録番号：　21-1-B6
ＪＡＮ（日本名）：　オゼノキサシン
ＪＡＮ（英　名）：　Ozenoxacin



登録番号：　21-1-B7
ＪＡＮ（日本名）：　パゾパニブ塩酸塩
ＪＡＮ（英　名）：　Pazopanib Hydrochloride



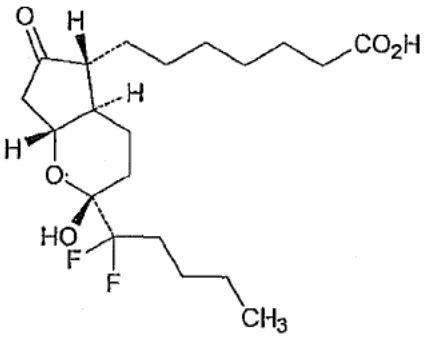
登録番号：　21-1-B8
ＪＡＮ（日本名）：　プロピトカイン
ＪＡＮ（英　名）：　Propitocaine



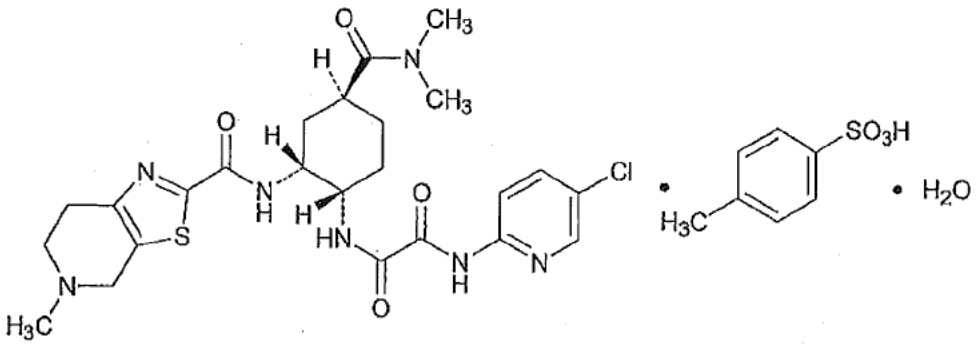
及び鏡像異性体

登録番号：　21-1-B10
ＪＡＮ（日本名）：　オファツムマブ（遺伝子組換え）
ＪＡＮ（英　名）：　Ofatumumab (Genetical Recombination)

登録番号：　21-1-B12
ＪＡＮ（日本名）：　ルビプロストン
ＪＡＮ（英　名）：　Lubiprostone

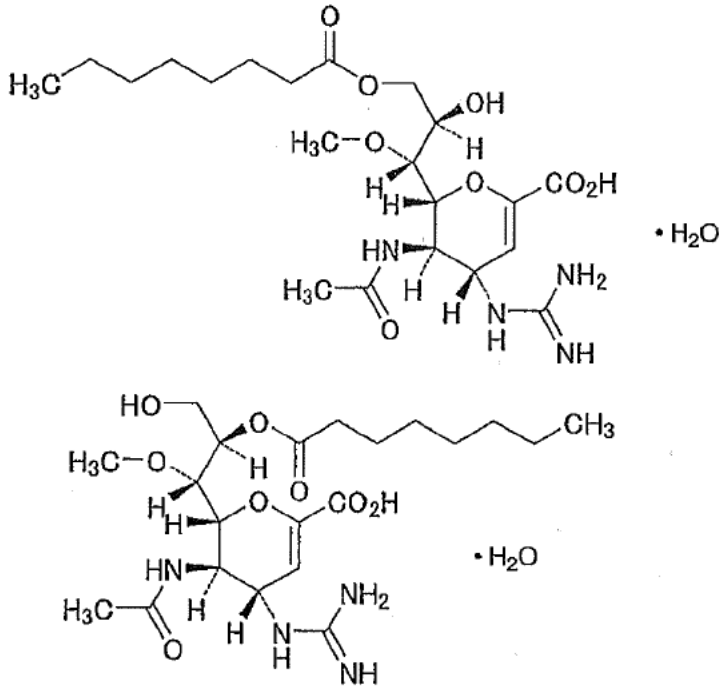


登録番号：　21-2-B3
ＪＡＮ（日本名）：　エドキサバントシル酸塩水和物
ＪＡＮ（英　名）：　Edoxaban Tosilate Hydrate



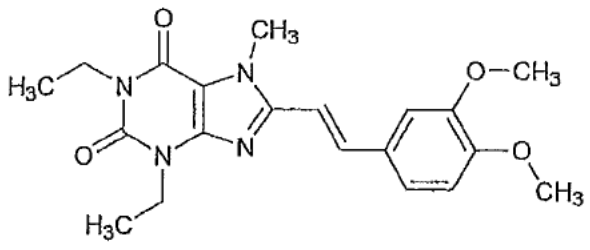
登録番号：　21-2-B 7
ＪＡＮ（日本名）：　ロミプロスチム（遺伝子組換え）
ＪＡＮ（英　名）：　Romiplostim (Genetical Recombination)

登録番号：　21-2-B8
ＪＡＮ（日本名）：　ラニナミビルオクタン酸エステル水和物
ＪＡＮ（英　名）：　Laninamivir　Octanoate　Hydrate



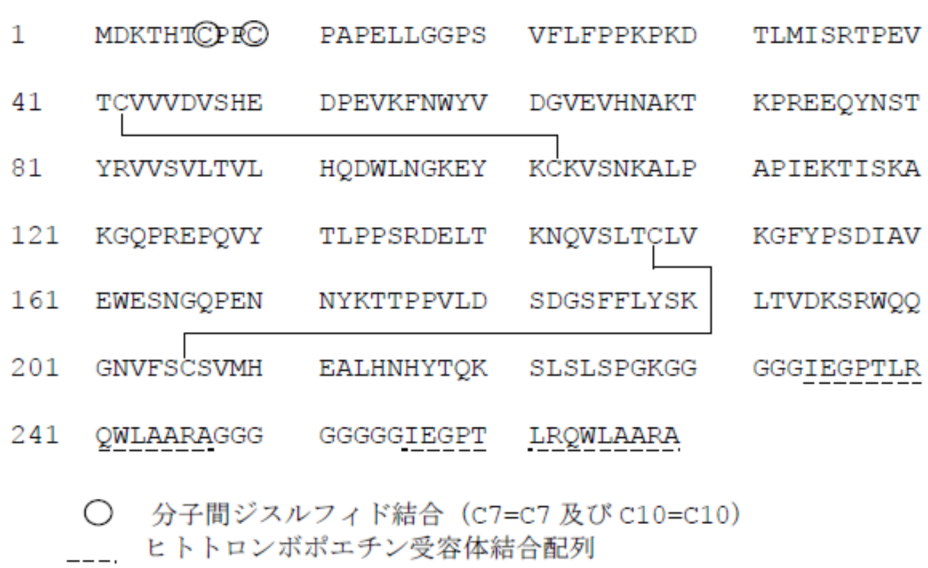
登録番号：　21-2-B9
ＪＡＮ（日本名）：　ウステキヌマブ（遺伝子組換え）
ＪＡＮ（英　名）：　Ustekinumab (Genetical Recombination)

登録番号：　21-3-B1
ＪＡＮ（日本名）：　イストラデフィリン
ＪＡＮ（英　名）：　Istradefylline


O
CH3
H3C
N
N
O—CH3
O
N
N
O
CH3
H3C

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

（現行）

化学名・別名	一般名：ロミプロスチム（遺伝子組換え） 英名：Romiplostim(Genetical Recombination)
構　造　式	
効能・効果	慢性特発性血小板減少性紫斑病
用法・用量	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 1μg/kg を皮下投与する。投与開始後は血小板数、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 10μg/kg とする。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：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 （1 バイアル中ロミプロスチム（遺伝子組換え）375μg 含有）
毒　　性	急性 動物種 / 性別 / 投与経路 / 概略の致死量（μg/kg） ラット / ♂♀ / 皮下 / 1000 を上回る カニクイザル / ♂ / 静脈内 / 5000 を上回る 亜急性 動物種 / 投与期間 / 投与経路 / 投与量 / 無毒性量 / 主な所見 ラット / 4 週間 / 週 3 回皮下 / 30、90、300 μg/kg/週 / 30 μg/kg/週を下回る / 赤血球低下、ヘモグロビン低下、骨髄線維化など
副　作　用	（1）国内臨床試験成績 国内臨床試験において、安全性評価対象 46 例中 29 例（63.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、頭痛 17 例（37.0%）、倦怠感 6 例（13.0%）、背部痛 5 例（10.9%）、関節痛 4 例（8.7%）、回転性めまい 3 例

	（6.5%）、悪心 3 例（6.5%）、疲労 3 例（6.5%）、筋骨格硬直 2 例（4.3%）及び四肢痛 2 例（4.3%）等であった。 （2）海外臨床試験成績 海外臨床試験において、安全性評価対象 607 例中 296 例（48.8%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用（発現割合 5%以上）は、頭痛 95 例（15.7%）、疲労 48 例（7.9%）、注射部位反応（疼痛、血腫、刺激感、腫脹、紅斑、出血、発疹を含む）37 例（6.1%）、関節痛 37 例（6.1%）であった。
会　　社	協和発酵キリン株式会社（製造販売元）

（変更）

化学名・別名	
構　造　式	
効能・効果	慢性特発性血小板減少性紫斑病 既存治療で効果不十分な再生不良性貧血
用法・用量	慢性特発性血小板減少性紫斑病 通常、成人には、ロミプロスチム（遺伝子組換え）として初回投与量 1μg/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 10μg/kg とする。 既存治療で効果不十分な再生不良性貧血 通常、成人には、ロミプロスチム（遺伝子組換え）として初回投与量 10μg/kg を皮下投与する。投与開始後、患者の状態に応じて投与量を適宜増減し、週 1 回皮下投与する。また、最高投与量は週 1 回 20μg/kg とする。
劇薬等の指定	
市販名及び 有効成分・分量	
毒　　性	
副　作　用	［慢性特発性血小板減少性紫斑病］ 国内臨床試験において、安全性評価対象 46 例中 29 例（63.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、頭痛 17 例（37.0%）、倦怠感 6 例（13.0%）、背部痛 5 例（10.9%）、関節痛 4 例（8.7%）、回転性めまい 3 例（6.5%）、悪心 3 例（6.5%）、疲労 3 例（6.5%）、筋骨格硬直 2 例（4.3%）及び四肢痛 2 例（4.3%）であった。 海外臨床試験において、安全性評価対象 607 例中 296 例（48.8%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、頭痛 95 例（15.7%）、疲労 48 例（7.9%）、注射部位反応（疼痛、血腫、刺激感、腫脹、紅斑、出血、発疹を含む）37 例（6.1%）、関節痛 37 例（6.1%）、筋肉痛 27 例（4.4%）、悪心 25 例（4.1%）、浮腫（末梢性浮腫、全身性浮腫、顔面浮腫を含む）16 例（ 2.6%）、そう痒症 16 例（2.6%）、発疹 16 例（2.6%）、四肢痛 15 例（2.5%）、浮動性めまい 15 例（2.5%）、錯感覚 14 例（2.3%）、発熱 13 例（2.1%）、筋痙縮 13 例（2.1%）、下痢 12 例（2.0%）、疼痛 12 例（2.0%）、腹痛 11 例（1.8%）、食欲不振 11 例（1.8%）、筋骨格痛 11 例（ 1.8%） 、骨髄レチクリン増生 11 例（1.8%）、感冒様症状 10 例（1.6%）及び不眠症 10 例（1.6%）であった。 ［既存治療で効果不十分な再生不良性貧血］ 海外臨床試験並びに国際共同臨床試験において、66 例中（日本人 24 例を含む）20 例（30.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、頭痛 4 例（6.1%）、筋痙縮 4 例（6.1%）及び筋肉痛 3 例（4.5%）であった。
会　　社	

1.12 添付資料一覧

第5部 臨床試験報告書
5.3 臨床試験報告書
5.3.1 生物薬剤学試験報告書
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
該当資料なし

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
該当資料なし

5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
該当資料なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無
5.3.1.4-1	METHOD TRANSFER VALIDATION OF AN ELISA FOR THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF AMG 531 IN HUMAN SERUM (120874)	[redacted]	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-2	Validation of Biosensor Immunoassays for Detection of Antibodies Directed Against AMG 531, TMP and TPO in Human ITP Serum (MVR-000053)	[redacted]	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-3	Validation of a Biosensor Immunoassay to Detect Antibodies Against AMG 531 and TPO in Human Serum (RCFJ2)	[redacted]	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-4	Validation of a Bioassay to Detect Neutralizing Antibodies to Nplate (MVR-000389)	[redacted]	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-5	Validation of a Cell-Based Method for the Detection of Neutralizing Antibodies Against AMG 531 in Human Serum (RCFC2/RCFZ6)	[redacted]	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-6	Validation of a Bioassay for the Detection of Neutralizing Antibodies to TPO (MVR-000390)	[redacted]	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-7	Validation of a Cell-Based Method for the Detection of Neutralizing Antibodies Against Thrombopoietin (TPO) in Human Serum (RCIC2/RCIC6)	[redacted]	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-8	Method Transfer Validation of an ELISA for the Quantitative Determination of Tpo in Human Serum (109741)	[redacted]	海外	社内資料	参考	無

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書
該当資料なし

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
該当資料なし

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書
該当資料なし

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
該当資料なし

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
該当資料なし

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書
該当資料なし

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書
該当資料なし

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無
5.3.3.5-1	Population Pharmacokinetic Analysis of AMG531 in Japanese and Korean Patients with Aplastic Anemia	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価	有

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
該当資料なし

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
該当資料なし

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書
該当資料なし

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無
5.3.5.2-1	A Phase 2, Randomized, Open-Label, Parallel, Comparative, Dose-Finding Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG531 in Aplastic Anemia Subjects with Thrombocytopenia Refractory to Immunosuppressive Therapy (531-KR001)	Kyowa Hakko Kirin Korea Co., Ltd	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.2-2	Phase 2/3 Study of AMG531 in Subjects with Aplastic Anemia Refractory to or Ineligible for Immunosuppressive Therapy (531-002)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価	有
5.3.5.2-3	Quantitative Determination of AMG531 in Human Serum Using an Enzlyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) (5497)	[redacted]	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.2-4	Antibody Contributing Scientist Report for Study 531-KR001 (ADACSR.531-KR001)	[redacted]	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.2-5	Quantitative Determination of Thrombopoietin (TPO) in Human Serum Using an Enzlyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) (5499)	[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.2-6	Determination of the cocentration of AMG531 in human serum by ELISA, in support of clinical study referenced 531-002 (16BAS0151)	[redacted]	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.2-7	Analysis of Human Serum Samples for the Presence of Anti-Drug Antibodies and Neutralizing Antibodies against AMG 531 and Thrombopoietin (RFYF/RFYG/RFYV)	[redacted]	海外	社内資料	評価	無

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書
該当資料なし

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書
該当資料なし

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無
5.3.6-1	第9回安全性定期報告書	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	―	無

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
5.3.7-1	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の被験者一覧表	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.7-2	実施されたすべての臨床試験において有害事象が観察された被験者の一覧表	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.7-3	実施されたすべての臨床試験において重篤な有害事象が観察された被験者の一覧表	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.7-4	実施されたすべての臨床試験において観察された臨床検査値異常変動が観察された被験者の一覧表	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.7-5	実施されたすべての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価

5.4 参考文献

2.5及び2.7項で引用した文献を添付した。