

再審査報告書

令和4年11月9日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ロミプレート皮下注 250 µg 調製用
有 効 成 分 名	ロミプロスチム（遺伝子組換え）
申 請 者 名	協和キリン株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	1. 慢性特発性血小板減少性紫斑病 2. 既存治療で効果不十分な再生不良性貧血
承 認 の 用 法 ・ 用 量	<p><慢性特発性血小板減少性紫斑病> 通常、成人には、ロミプロスチム（遺伝子組換え）として初回投与量 1 µg/kg を皮下投与する。投与開始後、血小板数、症状に応じて投与量を適宜増減し、週 1 回皮下投与する。また、最高投与量は週 1 回 10 µg/kg とする。</p> <p><既存治療で効果不十分な再生不良性貧血> 通常、成人には、ロミプロスチム（遺伝子組換え）として初回投与量 10 µg/kg を皮下投与する。投与開始後、患者の状態に応じて投与量を適宜増減し、週 1 回皮下投与する。また、最高投与量は週 1 回 20 µg/kg とする。</p>
承 認 年 月 日	1. 平成 23 年 1 月 21 日 2. 令和元年 6 月 18 日*（効能・効果及び用法・用量の追加）
再 審 査 期 間	1. 10 年 2. 5 年 10 カ月
承 認 条 件	<p>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。*</p> <p><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。</p> <p><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。</p>
備 考	* 令和元年 6 月 18 日付けの承認事項一部変更承認時に医薬品リスク管理計画に係る承認条件が付された。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果及び用法・用量について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、慢性特発性血小板減少性紫斑病の効能・効果の承認時に付された承認条件については、製造販売後調査等の実施状況及び申請者の説明等を踏まえ、満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ロミプレート皮下注 250 µg 調製用（以下、「本剤」）の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す特定使用成績調査及び表 2 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）	
目的	本剤の使用実態下での 1) 未知の副作用の検出、2) 副作用発生状況の把握、3) 安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因の把握、4) 重点調査事項等を検討し、長期使用（2年間）における安全性、有効性について確認する。
重点調査事項	・血液及びリンパ系障害の副作用 ^{*1} ・本剤投与中止後の血小板減少症及び出血関連事象の悪化 ^{*2}
調査方法	中央登録方式による全例調査
対象患者	慢性特発性血小板減少性紫斑病（以下、「慢性 ITP」）の患者に対し、本剤販売開始から 5 年間に本剤の投与を開始した全ての症例を対象とする。 なお、慢性 ITP 以外の患者に本剤の投与を行った症例も調査の対象とする。
実施期間	平成 23 年 4 月～令和 2 年 7 月
目標症例数	700 例
観察期間	本剤投与開始から 2 年間 ただし、本剤投与中止症例については、本剤投与中止後 1 カ月間までとする。
実施施設数	635 施設 ^{*3}
収集症例数	1,785 例 ^{*3}
安全性解析対象症例数	1,775 例 ^{*3}
有効性解析対象症例数	1,600 例
備考	^{*1} 調査票「有害事象」欄に記載された血液及びリンパ系障害に関連する副作用（血小板増多症、血栓症・血栓塞栓症、出血等）を集計した。 ^{*2} 本剤の投与中止症例における、中止日から 1 カ月以内に投与前より悪化した血小板減少症及び出血関連事象を集計した。 ^{*3} 平成 28 年 3 月 31 日までに本剤投与が開始された症例を調査票回収対象として、令和 2 年 7 月 27 日付で調査票の収集を完了した。

表 2 製造販売後臨床試験の概要

ITP に伴う日本人血小板減少症患者に対する本剤長期継続投与時の安全性と有効性の検討を目的としたオープン試験	
目的	ITP に伴う血小板減少症を有する日本人患者を対象に本剤長期投与時の安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非対照、非盲検、継続投与試験
対象患者	ITP に伴う血小板減少症を有する成人日本人患者 本試験前に ITP を対象として日本で実施した本剤の臨床試験を完了した被験者
実施期間	平成 18 年 10 月～平成 23 年 7 月 ^{*1} （被験者の規定の最終観察が完了した日）
用法・用量	製造販売後臨床試験に切り替え後は、血小板数、症状に応じて投与量を適宜増減し、週 1 回皮下投与する。また、最高投与量は週 1 回 10 µg/kg とする。
観察期間	本剤投与期間は治験薬の製造販売承認後市販薬の処方に切り替わるまで。後観察期間は最終投与日より 3 週間まで。
予定症例数	約 40 例
評価項目	<主要評価項目> 有害事象（検査値の臨床的に重要な変化を含む）の発現被験者数
投与症例数	44 例
有効性解析対象症例数	44 例

安全性解析対象症例数	44 例
備考	*1 承認前の期間を含む。承認日以降は製造販売後臨床試験として継続した。製造販売後臨床試験に移行した症例は 39 例であった。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 特定使用成績調査

4.1.1. 副作用発現状況

安全性解析対象 1,775 例のうち 469 例に副作用が認められ、主な副作用（基本語別で 10 件以上）は表 3 のとおりであった。副作用発現割合は 26.4%（469/1,775 例）であり、承認時までの臨床試験（国内外 13 試験併合）における副作用発現割合（49.8%（325/653 例））より高くなかった。

表 3 特定使用成績調査における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合 (%))
血液およびリンパ系障害	67 (3.8)
貧血	28 (1.6)
血小板減少症	12 (0.7)
神経系障害	78 (4.4)
脳出血	10 (0.6)
脳梗塞	11 (0.6)
浮動性めまい	15 (0.8)
頭痛	31 (1.7)
血管障害	42 (2.4)
高血圧	16 (0.9)
深部静脈血栓症	10 (0.6)
肝胆道系障害	36 (2.0)
肝機能異常	12 (0.7)
肝障害	17 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	49 (2.8)
発疹	17 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害	42 (2.4)
関節痛	12 (0.7)
背部痛	12 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	56 (3.2)
倦怠感	22 (1.2)
臨床検査	164 (9.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	14 (0.8)
好中球数増加	20 (1.1)
血小板数減少	29 (1.6)
白血球数増加	54 (3.0)
血小板数増加	14 (0.8)

MedDRA/J version 23.0

4.1.2. 重点調査項目

安全性解析対象 1,775 例のうち、重点調査項目である「血液およびリンパ系障害の副作用」に該当する副作用は 13.9% (247 例/1,775 例) に認められ、主な事象は白血球数増加 54 例、血小板数減少 29 例、貧血 28 例等であった。いずれも承認時までの発現状況と比べて大きな違いはないと考えており、現時点で追加の対応は不要と判断した。

安全性解析対象症例のうち、本剤の投与を中止したのは 1,139 例であり、本剤投与中止後に血小板減少症の再発があったのは 4.2% (48 例/1,139 例)、再発がなかったのは 80.4% (916 例/1,139 例) であった (再発の有無が不明なのは 15.4% (175 例/1,139 例))。また、本剤投与中止後に出血事象の発現が認められたのは 6.2% (71 例/1,139 例) で、このうち本剤との因果関係が否定できない有害事象は 12 例 13 件であった。本剤の添付文書において本剤の投与中止後の血小板減少及び出血について注意喚起しており、現時点で追加の対応は不要と判断した。

4.2. 製造販売後臨床試験

製造販売後臨床試験に移行した 39 例のうち、本剤の承認日以降の期間において 4 例に 4 件の副作用が認められた。発現した副作用は末梢性ニューロパチー、齲歯、皮膚潰瘍及びレチクリン増加が各 1 件であった。

4.3. 副作用及び感染症

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

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 10 件以上収集された副作用は表 4 のとおりであった。白血球数増加、好中球数増加については、発現した症例の 75%が副腎皮質ステロイドを併用しており、併用薬等の影響による可能性が高いと考える。その他のいずれの副作用に関しても、本剤との関連性が明確な症例は集積していないことから、現時点で新たな安全確保措置は不要と判断した。

表 4 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	365	618	167	233	239	385
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22	26	12	13	10	13
上気道の炎症	7	10	0	0	7	10
肝胆道系障害	44	45	12	13	32	32
肝機能異常	18	18	3	3	15	15
肝障害	19	19	4	4	15	15
腎および尿路障害	21	23	14	15	7	8
腎機能障害	10	11	7	7	3	4
一般・全身障害および投与部位の状態	21	21	18	18	3	3
死亡	16	16	16	16	0	0
臨床検査	155	236	22	27	133	209
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11	12	1	1	10	11
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9	10	1	1	8	9

血中乳酸脱水素酵素増加	14	15	0	0	14	15
好酸球数増加	10	12	0	0	10	12
好中球数減少	10	11	4	4	6	7
好中球数増加	20	25	1	1	19	24
白血球数増加	56	58	1	1	55	57

MedDRA/J version 23.1

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 特定使用成績調査

有効性解析対象症例における血小板数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$) の推移は表 5 のとおりであった。血小板数の平均値は、本剤投与開始前（ベースライン）で $2.79 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、投与開始 4 週で $9.31 \times 10^4/\text{mm}^3$ であり、以降投与開始 8～104 週において 10.56～12.44 の範囲で推移した。特発性血小板減少性紫斑病の治療目標は「完全奏効：血小板数が $10 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以上で出血症状を認めない」、「部分奏効：血小板数 $3 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以上かつ治療前値の 2 倍以上で出血症状を認めない」と設定されていることから（成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2019 年版）、本剤の長期的な有効性に特段の問題はないと考える。

表 5 血小板数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$) の推移

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

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 4 件、研究報告は 2 件であった（表 6）。いずれも情報入手時点で添付文書改訂の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 6 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① Amgen 社が、骨髄異形成症候群（MDS）患者を対象としたロミプロスチム（遺伝子組換え）の第 II 相臨床試験における独立データモニタリング委員会の提言を受けて試験の中止を通知し、これに伴ってフランスの規制当局はフランスで実施中の試験でも投与を中止すべきと Amgen 社へ通知したとの報告（平成 23 年 3 月） ② Amgen 社による米国添付文書、企業中核データシートの改訂（2 件） ③ 米国食品医薬品局（FDA）がロミプロスチム（遺伝子組換え）のリスク評価、リスク緩和戦略（REMS）の修正を承認し、REMS プログラムの特定の制約要件（限定供給及び追加安全性データ収集に関する要件等）が不要になったとの報告（平成 23 年 12 月）
研究報告	① 慢性 ITP 患者を対象にトロンボポエチン（以下、「TPO」）受容体作動薬の有効

	性及び安全性を検討するために実施された6試験のレビューに関する研究報告 (平成24年3月) ② FDAのデータセット (FAERS) を用いて、ITP患者におけるTPO受容体作動薬 曝露時の急性骨髄性白血病(AML)発症のリスクについて評価した研究報告(平 成25年11月)
--	---

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、慢性特発性血小板減少性紫斑病の効能・効果の承認時に付された承認条件については、製造販売後調査等の実施状況及び申請者の説明等を踏まえ、満たされたものと判断した。

以上