



Kyowa KIRIN

総合製品情報概要

薬価基準収載 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

*注意-医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

I 開発の経緯	4
II ロミプレート®皮下注 250μg 調製用の特徴	6
III 製品情報 (ドラッグインフォメーション)	7
IV 臨床成績	14
有効性 (国内及び海外データ)	14
慢性特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)	
～臨床試験の解析対象について～	14
Phase 3 Efficacy Set	14
～臨床試験の概略 (第Ⅲ相試験) ～	16
①国内第Ⅲ相試験	16
②海外第Ⅲ相試験	17
～臨床成績 (第Ⅲ相試験) ～	19
(1)血小板数増加効果	19
[参考情報]	24
(2)安全性	26
～長期継続試験の解析対象について～	27
Phase 3 Long-Term Efficacy Set	27
～臨床試験の概略 (長期継続試験) ～	28
①国内長期継続試験	28
②海外長期継続試験	29
～臨床成績 (長期継続試験) ～	31
(1)Phase 3 Long-Term Efficacy Set	31
(2)国内外の長期継続試験の忍容性	32
(3)国内長期継続試験	32
(4)海外長期継続試験	33
(5)安全性	34
[参考情報]	35
～臨床成績 (初回投与量の検討と設定) ～	36
(1)初回投与量3μg/kg (国内第Ⅲ相試験)	36
(2)国内外の初回投与量1μg/kgと初回投与量3μg/kgの臨床試験の比較	36
(3)初回投与量の設定	36
～用量調節表の検討と設定～	37
(1)用量調節表の設定根拠	37
再生不良性貧血 (AA)	
～免疫抑制療法に不応な再生不良性貧血患者を対象としたロミプレート®の第Ⅱ相 非盲検ランダム化並行群間比較用量設定試験: KR001 (海外臨床試験) ～	38
[有効性]	42
[安全性]	46
[結論] (推奨用量の設定)	47
～免疫抑制療法不応又は免疫抑制療法が適用とされない再生不良性貧血患者を 対象としたロミプレート®の第Ⅱ/Ⅲ相国際共同非盲検試験: 002試験～	48
[有効性]	54
[安全性]	60
～免疫抑制療法未治療の再生不良性貧血患者を対象としたロミプレート®の第Ⅱ/ Ⅲ相国際共同非盲検試験: 003試験～	64
[有効性]	70
[安全性]	76

～免疫抑制療法未治療の再生不良性貧血患者を対象としたロミプレート®の第Ⅱ/ Ⅲ相国際共同非盲検試験: 004試験～	78
[有効性]	84
[安全性]	90
V 薬物動態	92
(1)吸収	92
(2)分布 (ラット)	96
(3)代謝 (ラット)	96
(4)排泄 (ラット)	96
VI 薬効薬理	97
(1)作用機序	97
(2)非臨床試験	100
[参考情報]	101
VII 安全性薬理試験及び毒性試験	104
(1)安全性薬理試験	104
(2)毒性試験	104
VIII 有効成分に関する理化学的知見	110
IX 製剤学的事項	110
(1)製剤の安定性	110
X 取扱い上の注意	111
XI 包装	111
XII 関連情報	111
XIII 主要文献	112
XIV 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)	113

■ 略号一覧

ITP	Idiopathic thrombocytopenic purpura (特発性血小板減少性紫斑病)
TPO	Thrombopoietin (トロンボポエチン)
PEG-rHuMGDF	Pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor (PEG化遺伝子組換えヒト巨核球増殖成長因子)
MGDF	Megakaryocyte growth and development factor (巨核球増殖成長因子)
MK-CFC	Megakaryocyte-colony forming cell (巨核球前駆細胞)
JAK2	Janus kinase 2
AA	Aplastic anemia (再生不良性貧血)
VSAA	Very severe aplastic anemia (最重症の再生不良性貧血)
AML	Acute myeloid leukemia (急性骨髄性白血病)
MDS	Myelodysplastic syndrome (骨髄異形成症候群)
SAA	Severe aplastic anemia (重症の再生不良性貧血)
NSAA	Non severe aplastic anemia (非重症の再生不良性貧血)
ATG	Anti-human thymocyte immunoglobulin (抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン)
CsA	Ciclosporin A (シクロスポリンA)

■開発の経緯

トロンボポエチン受容体作動薬の開発

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

このことから、TPOのアミノ酸配列と相同性がない³⁾ペプチド鎖2本とヒトIgG1のFc領域を併せ持つ遺伝子組換え融合タンパク質であるロミプレート[®]〔一般名:ロミプロスチム(遺伝子組換え)〕を作成するに至りました。

慢性特発性血小板減少性紫斑病に対する臨床開発

「成人慢性ITPにおける血小板減少症」を適応症とした開発は、海外ではAmgen社により行われ、2008年7月31日に豪州で初めて承認されました。

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

再生不良性貧血に対する臨床開発

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

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

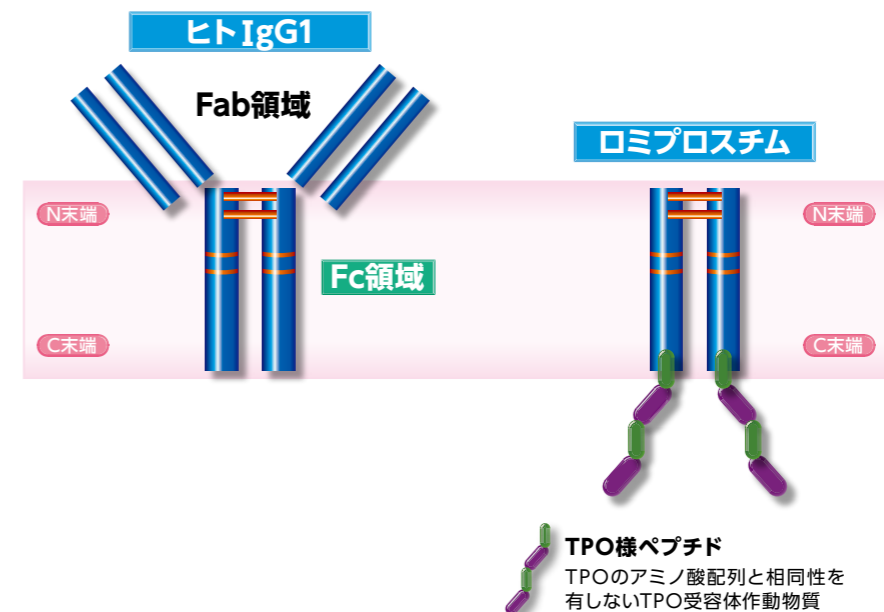
さらに、免疫抑制療法未治療の日本人、韓国人及び台湾人の「成人再生不良性貧血」患者を対象に、抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン(ATG)とシクロスポリンA(CsA)の併用療法(以下、ATG+CsA療法)にロミプレート[®]を併用投与した第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(003試験)を実施しました。また、患者によってはCsA単剤で治療されることもあることから、日本人及び韓国人の「成人再生不良性貧血」患者を対象に、CsA単剤療法(以下、CsA療法)にロミプレート[®]を併用投与した第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(004試験)を実施しました。

今般、003試験及び004試験の評価結果により、ロミプレート[®]をATG+CsA療法又はCsA療法と併用した際の、免疫抑制療法未治療の再生不良性貧血患者に対する有効性及び安全性が検討されたことから、本剤の効能又は効果を「既存治療で効果不十分な再生不良性貧血」から「再生不良性貧血」に変更し、投与対象に免疫抑制療法未治療の再生不良性貧血患者を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2023年9月に承認されました。

1) Basser RL, et al. Lancet. 348: 1279-1281, 1996
 2) Nomura S, et al. Blood. 100: 728-730, 2002(本研究は、協和キリン株式会社の支援により行われた。)
 3) Busnel JB, et al. N Engl J Med. 355: 1672-1681, 2006
 4) Alexander WS, et al. Blood. 87: 2162-2170, 1996
 5) Solar GP, et al. Blood. 92: 4-10, 1998
 6) Kaushansky K, et al. J Clin Invest. 96: 1683-1687, 1995
 7) Sawai N, et al. J Leukoc Biol. 68: 137-143, 2000(本論文の著者には、執筆当時キリンビール株式会社に在籍していた2名が含まれる。)
 8) Miyazaki H. Japanese Journal of Transfusion Medicine. 46: 311-316, 2000(本論文の著者は、執筆当時キリンビール株式会社に在籍していた。)

ロミプロスチムの構造

- ロミプロスチムは大腸菌により産生される分子量約59,000の糖鎖の付加していない遺伝子組換え融合タンパク質です。
- トロンボポエチン(TPO)様ペプチドだけでは血液中で安定的に存在できないため、ヒト免疫グロブリン(IgG1)のFc領域にTPO様ペプチドを遺伝子組換え技術で融合させました。



■ロミプレート®皮下注250μg調製用の特徴

- 1 ロミプレート®はTPO受容体を介して巨核球とその前駆細胞のみならず、より未分化な多能性造血幹細胞に作用して、血小板だけでなく、赤血球及び好中球を増加させます。(P.97)
- 2 TPO受容体結合配列とヒトIgG1のFc領域を併せ持つ遺伝子組換え融合タンパク質です。本剤は内因性TPOのアミノ酸配列と相同性を有しません。(P.5)
- 3 **慢性特発性血小板減少性紫斑病(慢性ITP)**
国内・海外第Ⅲ相二重盲検試験において、プラセボに比較し血小板数増加効果が認められました。(P.19)
臨床試験のうち、国内・海外第Ⅲ相二重盲検試験(P.14～26)には承認用量よりも高用量が使用された症例が含まれます。
- 4 **再生不良性貧血(AA)**
①免疫抑制療法不応又は免疫抑制療法が適用とならないAA患者を対象とした国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験(002試験)の結果、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)を示した被験者は26/31例(83.9%)でした。(P.54)
②免疫抑制療法未治療のAA患者を対象にロミプレート®とATG+CsA療法を併用した国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験(003試験)の結果、Week 27時点で効果判定基準(国際基準を一部改変)に基づく奏効を示した被験者は13/17例(76.5%)でした。(P.70)
③免疫抑制療法未治療のAA患者を対象にロミプレート®とCsA療法を併用した国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験(004試験)の結果、Week 27時点で効果判定基準(国際基準を一部改変)に基づく奏効を示した被験者は10/24例(41.7%)でした。(P.84)
- 5 **安全性**
重大な副作用として、血栓症・血栓塞栓症〔肺塞栓症、深部静脈血栓症、心筋梗塞、血栓性静脈炎 等〕、骨髄レチクリン増生、出血が報告されています。
主な副作用(10%以上に発現)は、頭痛でした。
詳しくは、電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

6. 用法及び用量(抜粋)
(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。

2. 禁忌

禁忌(次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ロミプレート皮下注250μg調製用	
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。	
添加剤	D-マンニトール	30mg
	精製白糖	15mg
	L-ヒスチジン	1.2mg
	ポリソルベート20	0.03mg
	希塩酸	適量

注)本剤は、注射器への吸引時及び投与時の損失を考慮し、1バイアルから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。

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

慢性特発性血小板減少性紫斑病
再生不良性貧血

5. 効能又は効果に関連する注意

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

- 5.1 他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合に使用すること。
- 5.2 血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる場合に使用すること。

〈再生不良性貧血〉

- 5.3 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、最新の再生不良性貧血診療の参照ガイドを参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること⁹⁾。[17.1.4-17.1.6参照]

6. 用法及び用量

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

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

〈再生不良性貧血〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

- 7.1 本剤は下表を参照の上、治療上必要最小限の用量で使用すること。

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

- 7.2 本剤投与中は、血小板数が安定するまで(少なくとも4週間にわたり用量調整せずに血小板数が50,000/ μ L以上)、血小板数を毎週測定すること。血小板数が安定した場合でも4週に1回を目安に血小板数を測定すること。
- 7.3 本剤は出血のリスクが高い場合に使用し、血小板数を正常化する目的で使用しないこと。
- 7.4 最高投与量として週1回10 μ g/kgを4週間連続投与しても、臨床上重大な出血リスクを回避できるレベルに血小板数が増加しなかった場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

〈再生不良性貧血〉

- 7.5 シクロスポリン又は抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の場合は、原則として両剤と併用すること。シクロスポリンのみとの併用は、抗胸腺細胞免疫グロブリンが適用できない場合に考慮すること。また、併用薬の電子添文を確認すること。[17.1.5、17.1.6参照]
- 7.6 本剤投与開始時並びに用量調節時には、週1回を目安に血球数を測定すること。用量が維持されている場合でも、4週に1回を目安に血球数を測定すること。
- 7.7 本剤の投与量を調節する場合には、通常、1回5 μ g/kgずつ調節すること。

- 7.8 同一用量を4週間連続投与しても血小板数の増加(目安として、輸血非依存下で、血小板数が本剤投与開始前から20,000/ μ L以上増加、又は血小板数が10,000/ μ L以上で本剤投与開始から100%以上増加)が認められない場合には、増量を考慮すること。
- 7.9 本剤は下表を参照の上、治療上必要最小限の用量で使用すること。

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

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

3血球系統の改善の目安

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

減量後も4週間3血球系統の改善を維持した場合には、4週ごとに更に投与量の減量を考慮すること(投与量が5 μ g/kg以下の場合には休業を考慮すること)。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(休業中であった場合には、休業前の投与量で再開してもよい)。2週に1回投与中に増量する場合には、1回の投与量は変えず、投与間隔を週1回投与に戻すこと。

- 7.11 以下の時点まで本剤を投与しても、3血球系統のいずれの改善も認められない場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
 - ・シクロスポリン又は抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の場合：本剤投与開始後26週時点
 - ・既存治療で効果不十分な場合：最高投与量として週1回20 μ g/kgを8週間連続投与した時点

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 本剤は、血液疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで使用すること。
- 8.2 本剤の投与中止により血小板減少を認めることがあるため、本剤の中止後4週間程度は頻回に全血算(赤血球、白血球及び血小板)の検査を実施すること。[9.1.2、11.1.3参照]
- 8.3 本剤を含むトロンボポエチン受容体作動薬には、骨髄のレチクリン線維の形成及び線維化を進行させる可能性があるため、本剤の投与開始前には、末梢血液像(末梢血塗抹標本)、全血算(赤血球、白血球及び血小板)及び網状赤血球数の検査を行い、全ての血球系の形態異常の有無を十分観察すること。また、本剤投与中は、末梢血液像(末梢血塗抹標本)、全血算(赤血球、白血球及び血小板)及び網状赤血球数の検査を4週に1回を目安に実施し、全ての血球系の形態異常及び血球減少の存否を観察すること。[11.1.2参照]
- 8.4 血小板数が正常範囲を超えると、血栓症又は血栓塞栓症のリスクが増加する可能性がある。また、血小板数が正常範囲以下であっても血栓塞栓症が認められているため、血小板数にかかわらず血栓症又は血栓塞栓症の発現に注意すること。本剤投与後は、定期的に血小板数を測定し、血小板数が治療の目標とするレベルを超えた場合には、本剤の減量又は休業を考慮するなど注意すること。[9.1.1、11.1.1参照]

- 8.5 本剤に対する反応性の低下が認められた場合、又は血小板数の維持が困難になった場合は、原因(本剤に対する中和抗体の産生、又は骨髓線維症等の可能性)の究明に努めること。
- 8.6 トロンボポエチン受容体作動薬には、既存の骨髓異形成症候群等の造血器腫瘍を進行させる可能性がある。

〈再生不良性貧血〉

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の患者又はそれらの既往歴を有する患者

血栓症又は血栓塞栓症を起こすおそれがある。[8.4参照]

9.1.2 抗凝固剤又は抗血小板剤を使用中の患者

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

9.2 腎機能障害患者

有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.3 肝機能障害患者

有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験(ラット)で胎児における血小板数増加及び新生児死亡率の増加並びに動物実験(マウス)で胎児における着床後胚損失率の増加及び母動物における体重増加抑制が報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

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

9.8 高齢者

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 血栓症・血栓塞栓症^{注)}

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

注)発現頻度は、慢性特発性血小板減少性紫斑病の承認時までの臨床試験に基づく。

11.1.2 骨髓レチクリン増生(1.6%)

骨髓レチクリン増生が認められることがあり、骨髓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髓生検・特殊染色等の実施を考慮すること。[8.3参照]

11.1.3 出血(頻度不明)

本剤の投与中止後に出血を生じることがある。[8.2、9.1.2参照]

11.2 その他の副作用

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

13. 過量投与

13.1 症状

血小板数が過剰に増加し、血栓症又は血栓塞栓症の合併症を生じるおそれがある。

13.2 処置

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

本剤の含有量

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

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

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

14.1.4 1バイアルから2回以上の薬液採取は行わないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤の投与に際して必要量(mL)を計算するために、まず個々の患者の1回投与量(µg)を「6.用法及び用量」に従い算出する。例えば、体重55kgの患者が初回投与量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)=0.11 mLとなる。

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

15.1.2 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした海外臨床試験において、造血器腫瘍の発現が認められた。骨髓異形成症候群患者^{注)}では、疾患の進行に伴い急性骨髄性白血病へ移行することが知られている。骨髓異形成症候群患者を対象とした海外臨床試験において、一過性の芽球の増加と、急性骨髄性白血病への移行が認められたとの報告がある¹⁰⁾。

10) 米国添付文書

注) 骨髓異形成症候群患者への投与は、国内外において承認外である。

IV 臨床成績

有効性（国内及び海外データ）

〔慢性特発性血小板減少性紫斑病（慢性ITP）〕

～臨床試験の解析対象について～

本製品情報概要の記載内容についての留意点

本剤の承認申請に用いられた試験は、日本及び海外において実施されました。なお、本試験成績には一部承認外の用法及び用量が含まれています（P.14～37）。

ロミプレート®は国内及び海外で実施された15の臨床試験をもとに承認されました。主な有効性について2セット（Phase 3 Efficacy Set、Phase 3 Long-Term Efficacy Set）、安全性について1つにまとめ、解析されました。

Phase 3 Efficacy Set¹¹⁾

11) 承認時評価資料 Phase 3 Efficacy Set

日本人の被験者数は少ないため、海外臨床試験成績も評価資料としました。

ロミプレート®の有効性は、国内外の3つの臨床試験（国内：第Ⅲ相試験、海外：第Ⅲ相試験（脾摘施行対象、脾摘未施行対象））においてランダム化されたすべての被験者から構成されるPhase 3 Efficacy Setを対象にプラセボとの比較により評価しました。

国内第Ⅲ相試験では脾摘施行・未施行両方の患者を対象としたのに対し、海外の2つの第Ⅲ相試験では脾摘を施行した患者のみを対象とした試験、脾摘未施行の患者のみを対象とした試験にわかれています。そのため、Phase 3 Efficacy Setにおける2つの海外第Ⅲ相試験は併合して解析しました。

また、国内第Ⅲ相試験の投与期間（12週間）は、海外第Ⅲ相試験の投与期間（24週間）と比べて短かったため、海外第Ⅲ相試験の評価には、国内第Ⅲ相試験に合わせて投与後12週間までのデータを用いました。なお、救援療法実施後4週間の血小板数のデータは不採用としました。



4. 効能又は効果（抜粋）
慢性特発性血小板減少性紫斑病

5. 効能又は効果に関連する注意（抜粋）
〔慢性特発性血小板減少性紫斑病〕

- 5.1 他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合に使用すること。
- 5.2 血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる場合に使用すること。

Phase 3 Efficacy Set を対象とした有効性の評価項目

1) 国内第Ⅲ相試験の主要評価項目

(1) 血小板反応*¹が認められた週数（検証的解析）

2) 国内第Ⅲ相試験の副次評価項目

(1) ベースラインから血小板数が20,000/μL以上増加した被験者の割合

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

(3) 血小板数が50,000～200,000/μLであった週数

(4) 救援療法を行った被験者の割合

3) その他の評価項目

(1) 血小板反応*¹が認められた被験者の割合

(2) 血小板反応*¹が認められるまでの期間

4) 海外第Ⅲ相試験の主要評価項目

持続血小板反応*²が認められた被験者の割合（検証的解析）

5) 海外第Ⅲ相試験の副次評価項目

ITP併用治療薬を中止又は減量した被験者の割合

*1 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

*2 持続血小板反応：投与期間の最終8週間で測定した血小板数が、救援療法なしで6週間以上50,000/μL以上であること

解析計画

国内外の臨床試験の評価項目については各試験の項参照。

患者背景及び有効性の結果は、国内と海外を並行して示す。

●その他の評価項目

(1) 血小板反応*¹が認められた被験者数の割合は、投与2～13週目に測定する。

(2) 血小板反応*¹が認められるまでの期間はKaplan-Meier法により推定する。

サブグループ解析

Phase 3 Efficacy Setを対象に有効性評価項目の集計を行う。加えて、下記の患者背景のサブグループにおいて、有効性評価項目の集計を行う。

- ・年齢（65歳未満又は65歳以上、75歳未満又は75歳以上）
- ・性別（男性、女性）
- ・人種（日本人、白人、黒人、その他）
- ・体重（国内：60kg未満、60kg以上、海外：70kg未満、70kg以上）
- ・ITP併用療法の有無
- ・*H. pylori* 除菌療法の有無（国内のみ）
- ・ITP診断からの年数（3年以下、3年超）
- ・ITPの前治療数（3以下、3超）

6. 用法及び用量（抜粋）

〔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。

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）

〔慢性特発性血小板減少性紫斑病〕

7.1 本剤は下表を参照の上、治療上必要最小限の用量で使用すること。

血小板数	調節方法
50,000/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。

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

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

7.4 最高投与量として週1回10μg/kgを4週間連続投与しても、臨床的重大な出血リスクを回避できるレベルに血小板数が増加しなかった場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

～臨床試験の概略(第Ⅲ相試験)～

①国内第Ⅲ相試験¹²⁾

12) 承認時評価資料 国内第Ⅲ相試験

■ 目的

I TP に伴う日本人血小板減少症患者に、血小板反応*1が認められた週数を指標としたロミプレート[®]の有効性を検討する。また、ロミプレート[®]の安全性を検討する。

*1 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

■ 対象

脾摘施行・未施行の成人慢性I TP患者34例(ロミプレート[®]群22例、プラセボ群12例)

■ 試験デザイン

多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験

ロミプレート[®]群及びプラセボ群に2:1にランダム割り付け

実施国：日本

■ 主要な選択基準

厚生労働省の基準(1990年改訂)に従いI TPと診断された患者

I TPに対する治療が少なくとも1種類以上完了した患者

投与前に測定した3回の血小板数の平均値が30,000/μL以下で、一度も35,000/μLを超えない患者

同意取得時に20歳以上の患者

*H. pylori*菌陽性患者では、スクリーニング開始より少なくとも12週間前に1コース以上の除菌療法が完了した患者

■ 方法

投与方法：初回投与量ロミプレート[®]3.0μg/kg又はプラセボを週1回皮下投与

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

最高投与量：10μg/kg

投与期間：12週間

用量調節ルール

血小板数(μL)	対応
<10,000	1μg/kg増量
≥10,000、<50,000	2回連続で左記の血小板数の場合に1μg/kg増量(2週ごとに増量)
≥50,000、≤200,000	同じ用量を継続
>200,000、≤400,000	2回連続で左記の血小板数の場合に1μg/kg減量(2週ごとに減量)
>400,000	その日の投与を休業し、血小板数が200,000/μL以下に低下した投与規定日に、1μg/kg減量して投与再開

■ 評価項目

●主要評価項目

・血小板反応*1が認められた週数(検証的解析)

●主な副次評価項目

・ベースラインから血小板数が20,000/μL以上増加した被験者の割合

・治療期間の最終4週間(投与第10～13週目)の各週規定日に測定した血小板数の平均値のベースラインからの変化量

・投与第2～13週目の各週規定日に測定した血小板数が50,000～200,000/μLであった週数

・血小板数の増加を目的とした救援療法が施行された被験者の割合

●安全性評価項目

・有害事象及び抗体産生の発現被験者数

■ 解析計画

主要評価項目は、有意水準確率両側5%を用いてWilcoxonの順位和法を用いた。血小板数がベースラインから20,000/μL以上増加した被験者の割合及び血小板数の増加を目的とした救援療法が施行された被験者の割合は、Fisherの正確確率検定で比較した。治療期間の最終4週間(投与第10～13週目)の各週規定日に測定した血小板数の平均値のベースラインからの変化は、共分散分析(ANCOVA)で比較した。血小板反応を「投与第2～13週目の各週の規定日に測定した血小板数が50,000～200,000/μLに増加すること」と定義した場合の血小板反応が認められた週数は、Wilcoxonの順位和法を用いた。

安全性は、有害事象発現割合及び抗体産生状況から評価する。なお、有害事象名はMedDRA/J ver.12.0で読み替えた。

②海外第Ⅲ相試験¹³⁾

13) 承認時評価資料 海外第Ⅲ相試験

■ 目的

脾摘施行及び脾摘未施行のI TPに伴う血小板減少症患者にロミプレート[®]又はプラセボを週1回皮下投与した際の有効性の比較を持続血小板反応*2及び他の血小板反応パラメータ*3を指標に行う。また、ロミプレート[®]の安全性を検討する。

*2 持続血小板反応：投与期間の最終8週間で測定した血小板数が、救援療法なしで6週間以上50,000/μL以上であること

*3 血小板反応：血小板数が50,000/μL以上であること

■ 対象

1)脾摘施行：脾摘施行の成人I TP患者63例(ロミプレート[®]群42例、プラセボ群21例)

2)脾摘未施行：脾摘未施行の成人I TP患者62例(ロミプレート[®]群41例、プラセボ群21例)

■ 試験デザイン

多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験

ロミプレート[®]群及びプラセボ群に2:1にランダム割り付け

実施国：米国、英国、フランス、オランダ及びスペイン

■ 主要な選択基準

I TPに対する治療が少なくとも1種類完了し、同意取得時に18歳以上の患者

投与前に測定した3回の血小板数の平均値が30,000/μL以下で、一度も35,000/μLを超えない患者

4. 効能又は効果(抜粋)

慢性特発性血小板減少性紫斑病

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

慢性特発性血小板減少性紫斑病

5.1 他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合に使用すること。

5.2 血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる場合に使用すること。

6. 用法及び用量(抜粋)

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。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

慢性特発性血小板減少性紫斑病

7.1 本剤は下表を参照の上、治療上必要最小限の用量で使用すること。

血小板数	調節方法
50,000/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	休業する。休業後、血小板数が200,000/μLまで減少した場合には原則として休業前の投与量より1μg/kg減量し、投与を再開する。

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

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

7.4 最高投与量として週1回10μg/kgを4週間連続投与しても、臨床的重大な出血リスクを回避できるレベルに血小板数が増加しなかった場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

■ 方法

投与方法：初回投与量ロミプレート®1.0μg/kg又はプラセボを週1回皮下投与
 用量調節：下記ルールで血小板数が50,000/μLに維持されるよう調節
 最高投与量：15μg/kg
 投与期間：24週間

用量調節ルール

血小板数(μL)	対 応
初期投与期(血小板数が50,000/μL超に増加するまで)	
≤10,000	毎週2μg/kg増量
>10,000、≤50,000	2回連続で50,000/μL以下の場合に2μg/kg増量(2週ごとに増量)
>50,000	同じ用量を継続し、以下の調節ルールに従う
維持投与期(血小板数が一度でも50,000/μL超に増加後)	
≤10,000	毎週1μg/kg増量
>10,000、≤50,000	2回連続で左記の血小板数の場合に1μg/kg増量(2週ごとに増量)
>50,000、≤200,000	同じ用量を継続
>200,000、≤400,000	2回連続で左記の血小板数の場合に1μg/kg減量(2週ごとに減量)
>400,000	休業し、血小板数が200,000/μL以下に低下した場合に、1μg/kg減量して投与再開

■ 評価項目

- 主要評価項目
 - ・持続血小板反応(救援療法なしで投与期間の最後の8週間のうち6週間以上での血小板反応*)が認められた被験者の割合(検証的解析)
- 主な副次評価項目
 - ・全体の血小板反応(持続血小板反応及び一過性血小板反応(持続血小板反応が認められず、投与第2～25週目に、血小板反応*が4回以上))が認められた被験者の割合
 - ・血小板反応*が認められた期間
 - ・救援療法が施行された被験者の割合
 - ・一定の用量(投与期間の最終8週間で用量の変更が±1μg/kg以内)で持続血小板反応が認められた被験者の割合
- その他の副次評価項目
 - ・有害事象(臨床検査値の異常変動及び抗体産生を含む)
 - ・併用されていたITP療法が減量又は中止可能であった被験者の割合(投与第12週までに一度でも血小板数が100,000/μL以上となった場合は、ITP併用療法の減量を可能とした)

*血小板反応：血小板数が50,000/μL以上であること

■ 解析計画

持続血小板反応、その他の血小板反応パラメータ、救援療法が施行された及び一定の用量で持続血小板反応が認められた被験者の割合は、Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて、ロミプレート®群とプラセボ群を比較した。各評価項目とも、各群単独の割合及び割合の群間差について95%信頼区間を求めた。割合の群間差の信頼区間は、正規近似を用いた。また、95%信頼区間とともに一般的なオッズ比(ロミプレート®/プラセボ)を算出した。各群で血小板反応が認められた週数を要約し、ベースライン時の併用ITP療法の有無で層別した分散分析(ANOVA)により比較した。副次的に順位を用い、ベースライン時の併用ITP療法の有無で層別したCochran-Mantel-Haenszel 検定を行い、仮説の頑健性を確認した。
 なお、有害事象名はMedDRA ver 9.0で読み替えた。

～臨床成績(第Ⅲ相試験)～

(1)血小板数増加効果

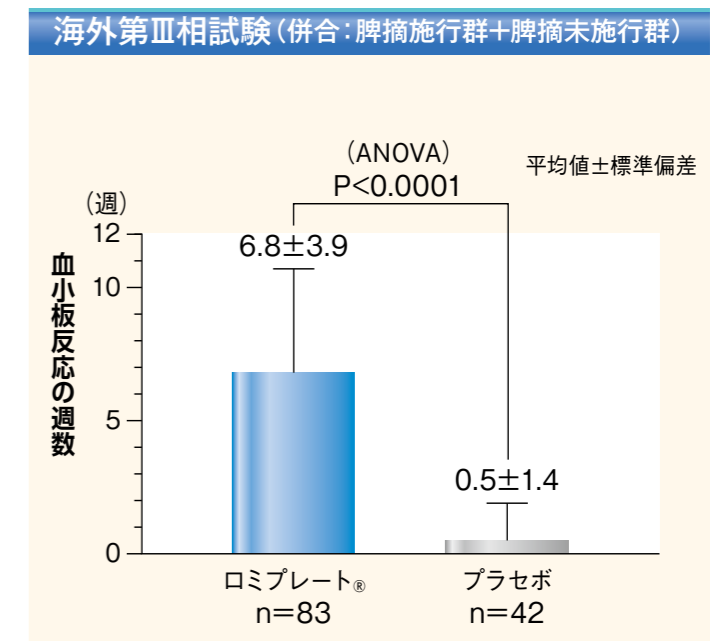
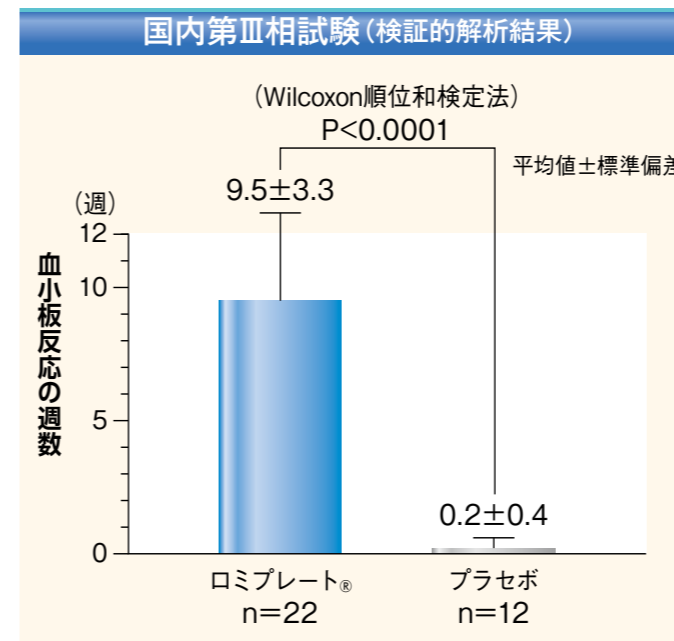
1)血小板反応*¹が認められた週数¹¹⁾(国内主要評価項目(検証的解析)、海外副次評価項目)(Phase 3 Efficacy Set)

11)承認時評価資料 Phase 3 Efficacy Set

プラセボと比べ有意な血小板数増加効果が認められました。

①全例の解析

国内第Ⅲ相試験において血小板反応*¹が認められた週数は、ロミプレート®群で9.5±3.3週、プラセボ群で0.2±0.4週であり、ロミプレート®群で有意に高値でした(検証的解析結果)。また、海外第Ⅲ相試験結果ではロミプレート®群で6.8±3.9週、プラセボ群で0.5±1.4週でした。



*1 血小板反応：投与第2～13週目の各週の規定日の血小板数が50,000/μL以上に増加すること

4. 効能又は効果(抜粋)
慢性特発性血小板減少性紫斑病
 5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)
(慢性特発性血小板減少性紫斑病)
5.1 他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合に使用すること。
5.2 血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる場合に使用すること。
 6. 用法及び用量(抜粋)
(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。
 7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
(慢性特発性血小板減少性紫斑病)
7.1 本剤は下表を参照の上、治療上必要最小限の用量で使用すること。
- | 血小板数 | 調節方法 |
|-----------------------|--|
| 50,000/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 | 休業する。休業後、血小板数が200,000/μLまで減少した場合には原則として休業前の投与量より1μg/kg減量し、投与を再開する。 |
- 7.2 本剤投与中は、血小板数が安定するまで(少なくとも4週間にわたり用量調整せずに血小板数が50,000/μL以上)、血小板数を毎週測定すること。血小板数が安定した場合でも4週に1回を目安に血小板数を測定すること。
 - 7.3 本剤は出血のリスクが高い場合に使用し、血小板数を正常化する目的で使用しないこと。
 - 7.4 最高投与量として週1回10μg/kgを4週間連続投与しても、臨床的重大な出血リスクを回避できるレベルに血小板数が増加しなかった場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

②部分集団解析(サブグループ解析)

Phase 3 Efficacy Setの被験者において、年齢、性別、人種、体重、ITP併用療法の有無、ITP診断からの年数、ITPの前治療数、*H.pylori* 除菌療法の有無別に血小板反応*1が認められた週数について、サブグループ解析をした結果は、以下のとおりでした。

*1 血小板反応: 投与第2～13週目の各週の規定日の血小板数が50,000/ μ L以上に増加すること

年齢 平均値(週)±標準偏差(例数)

年齢	国内第Ⅲ相試験		海外第Ⅲ相試験	
	ロミプレート®(N=22)	プラセボ(N=12)	ロミプレート®(N=83)	プラセボ(N=42)
65歳未満	9.3±3.9(15)	0.1±0.3(11)	6.7±4.1(65)	0.6±1.4(29)
65歳以上	9.9±2.0(7)	1.0(1)	7.2±3.2(18)	0.4±1.4(13)
75歳未満	9.5±3.5(19)	0.2±0.4(12)	6.7±4.1(73)	0.6±1.5(37)
75歳以上	9.7±2.5(3)	0	7.7±2.7(10)	0.0±0.0(5)

性別 平均値±標準偏差(例数)

性別	国内第Ⅲ相試験		海外第Ⅲ相試験	
	ロミプレート®(N=22)	プラセボ(N=12)	ロミプレート®(N=83)	プラセボ(N=42)
女性	8.9±3.9(14)	0.1±0.3(10)	6.6±3.8(54)	0.6±1.5(27)
男性	10.6±1.8(8)	0.5±0.7(2)	7.2±4.3(29)	0.4±1.3(15)

人種 平均値±標準偏差(例数)

人種	国内第Ⅲ相試験		海外第Ⅲ相試験	
	ロミプレート®(N=22)	プラセボ(N=12)	ロミプレート®(N=83)	プラセボ(N=42)
日本人	9.5±3.3(22)	0.2±0.4(12)	0	0
白人	—	—	6.5±3.8(65)	0.4±1.3(37)
黒人	—	—	6.5±4.5(6)	1.3±2.3(3)
その他	—	—	8.6±4.4(12)	1.0±1.4(2)

4. 効能又は効果(抜粋)
慢性特発性血小板減少性紫斑病

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)
(慢性特発性血小板減少性紫斑病)
5.1 他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合に使用すること。
5.2 血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる場合に使用すること。

6. 用法及び用量(抜粋)
(慢性特発性血小板減少性紫斑病)
通常、成人には、ロミプロスチム(遺伝子組換え)として初回投与量1 μ g/kgを皮下投与する。投与開始後、血小板数、症状に応じて投与量を適宜増減し、週1回皮下投与する。また、最高投与量は週1回10 μ g/kgとする。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
(慢性特発性血小板減少性紫斑病)
7.1 本剤は下表を参照の上、治療上必要最小限の用量で使用すること。

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

7.2 本剤投与中は、血小板数が安定するまで(少なくとも4週間にわたり用量調整せずに血小板数が50,000/ μ L以上)、血小板数を毎週測定すること。血小板数が安定した場合でも4週に1回を目安に血小板数を測定すること。
7.3 本剤は出血のリスクが高い場合に使用し、血小板数を正常化する目的で使用しないこと。
7.4 最高投与量として週1回10 μ g/kgを4週間連続投与しても、臨床的重大な出血リスクを回避できるレベルに血小板数が増加しなかった場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)
9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら、慎重に投与を行うこと。一般に生理機能(肝機能、腎機能、心機能等)が低下していることが多く、また、合併症を併発又は他の薬剤を使用している可能性が高い。

体重 平均値(週)±標準偏差(例数)

体重	国内第Ⅲ相試験		海外第Ⅲ相試験	
	ロミプレート®(N=22)	プラセボ(N=12)	ロミプレート®(N=83)	プラセボ(N=42)
70kg未満	9.9±2.7(20)	0.1±0.3(9)	8.3±3.0(28)	0.3±0.6(12)
70kg以上	5.5±7.8(2)	0.3±0.6(3)	6.0±4.1(55)	0.6±1.6(30)
60kg未満	10.0±1.9(13)	0.0±0.0(8)	8.7±1.3(9)	0.0±0.0(4)
60kg以上	8.8±4.8(9)	0.5±0.6(4)	6.6±4.1(74)	0.6±1.5(38)

ITP併用療法の有無 平均値±標準偏差(例数)

ITP併用療法	国内第Ⅲ相試験		海外第Ⅲ相試験	
	ロミプレート®(N=22)	プラセボ(N=12)	ロミプレート®(N=83)	プラセボ(N=42)
併用あり	10.2±3.0(13)	0.2±0.4(10)	6.6±4.1(30)	0.9±2.0(15)
併用なし	8.4±3.7(9)	0.0±0.0(2)	6.9±3.9(53)	0.3±0.9(27)

ITP診断からの年数 平均値±標準偏差(例数)

ITP診断からの年数	国内第Ⅲ相試験		海外第Ⅲ相試験	
	ロミプレート®(N=22)	プラセボ(N=12)	ロミプレート®(N=83)	プラセボ(N=42)
3年以下	10.5±2.1(6)	0.7±0.6(3)	7.1±4.2(31)	1.1±1.9(19)
3年超	9.1±3.7(16)	0.0±0.0(9)	6.6±3.8(52)	0.0±0.2(23)

ITPの前治療数 平均値±標準偏差(例数)

ITPの前治療数	国内第Ⅲ相試験		海外第Ⅲ相試験	
	ロミプレート®(N=22)	プラセボ(N=12)	ロミプレート®(N=83)	プラセボ(N=42)
3以下	9.1±3.7(10)	0.4±0.5(5)	7.8±3.5(29)	1.0±2.0(17)
3超	9.8±3.1(12)	0.0±0.0(7)	6.3±4.1(54)	0.2±0.6(25)

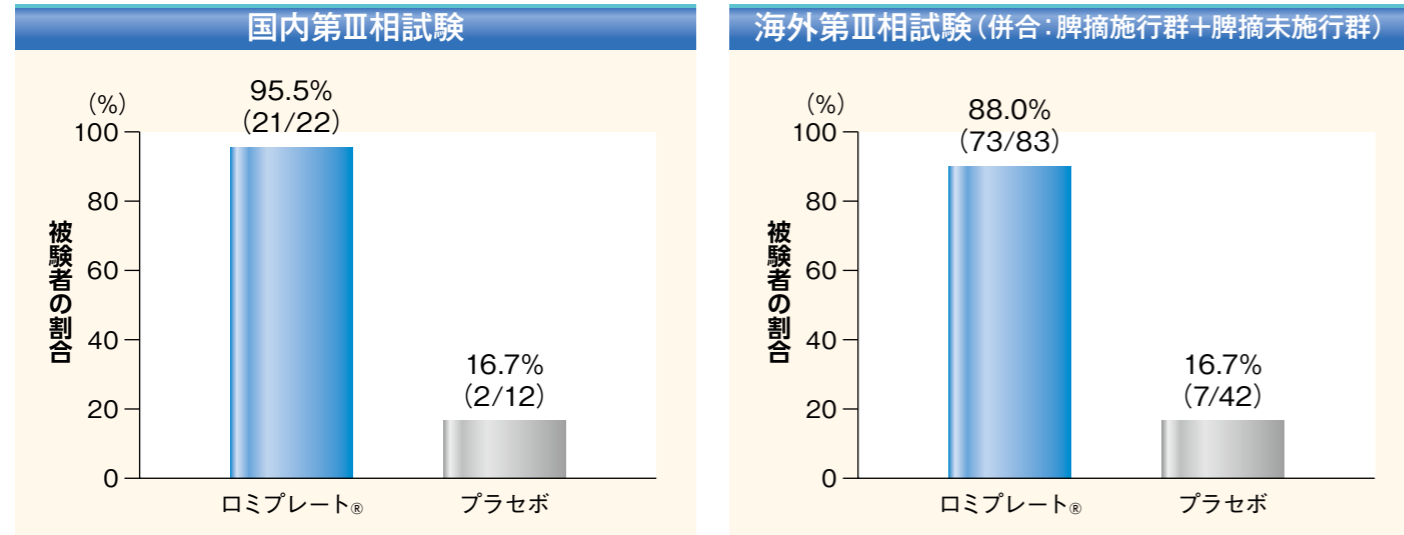
H.pylori 除菌療法の有無 平均値±標準偏差(例数)

<i>H.pylori</i> 除菌療法	国内第Ⅲ相試験		海外第Ⅲ相試験	
	ロミプレート®(N=22)	プラセボ(N=12)	ロミプレート®(N=83)	プラセボ(N=42)
あり	9.6±3.2(11)	0.7±0.6(3)	—	—
なし	9.4±3.6(11)	0.0±0.0(9)	—	—

2) 血小板反応*1が認められた被験者の割合¹¹⁾ (その他の評価項目) (Phase 3 Efficacy Set)

11) 承認時評価資料 Phase 3 Efficacy Set

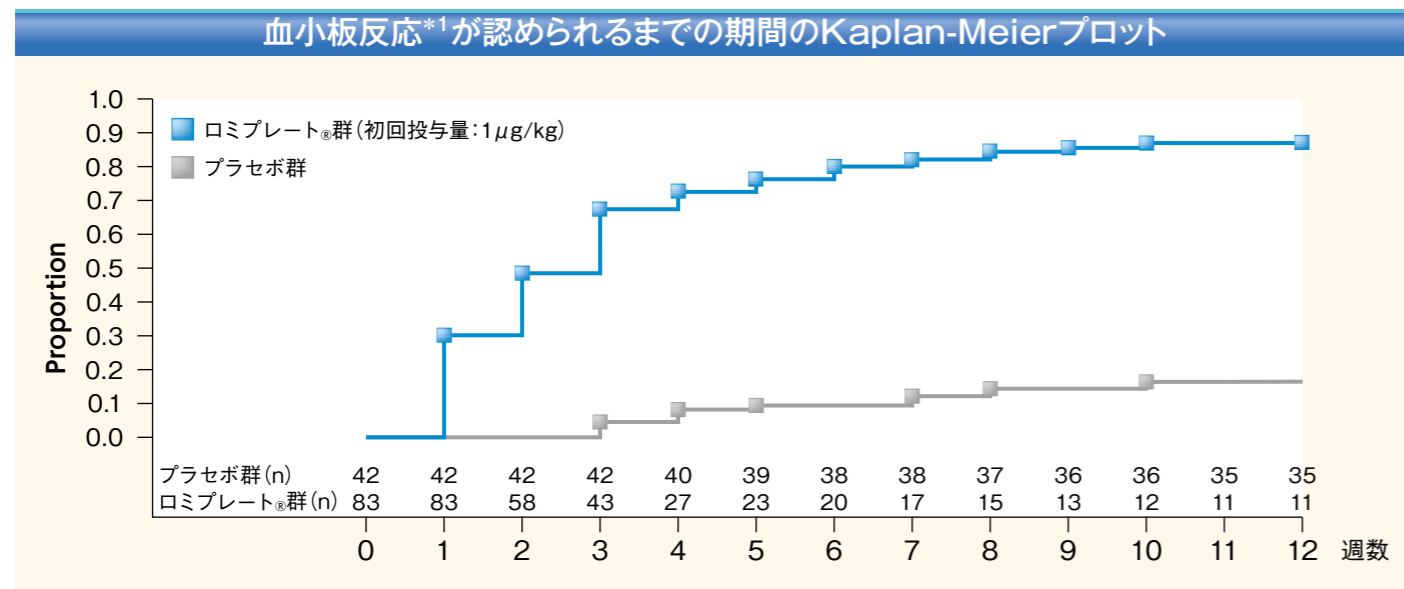
投与第2～13週目に血小板反応*1が認められた被験者の割合は、国内では、ロミプレート®群で22例中21例(95.5%)、プラセボ群で12例中2例(16.7%)と、ロミプレート®群で高値でした。また、海外でも、ロミプレート®群で83例中73例(88.0%)、プラセボ群で42例中7例(16.7%)と、ロミプレート®群で高値でした。



*1 血小板反応: 投与第2～13週目の各週の規定日の血小板が50,000/ μ L以上に増加すること

3) 血小板反応*1が認められるまでの期間¹¹⁾ (その他の評価項目) (Phase 3 Efficacy Set)

血小板反応*1が認められるまでの期間(中央値)は、ロミプレート®群で投与後3週目でした。なお、プラセボ群では、血小板反応*1が認められた被験者が42例中7例(16.7%)と50%に到達しなかったため、推定不能でした。

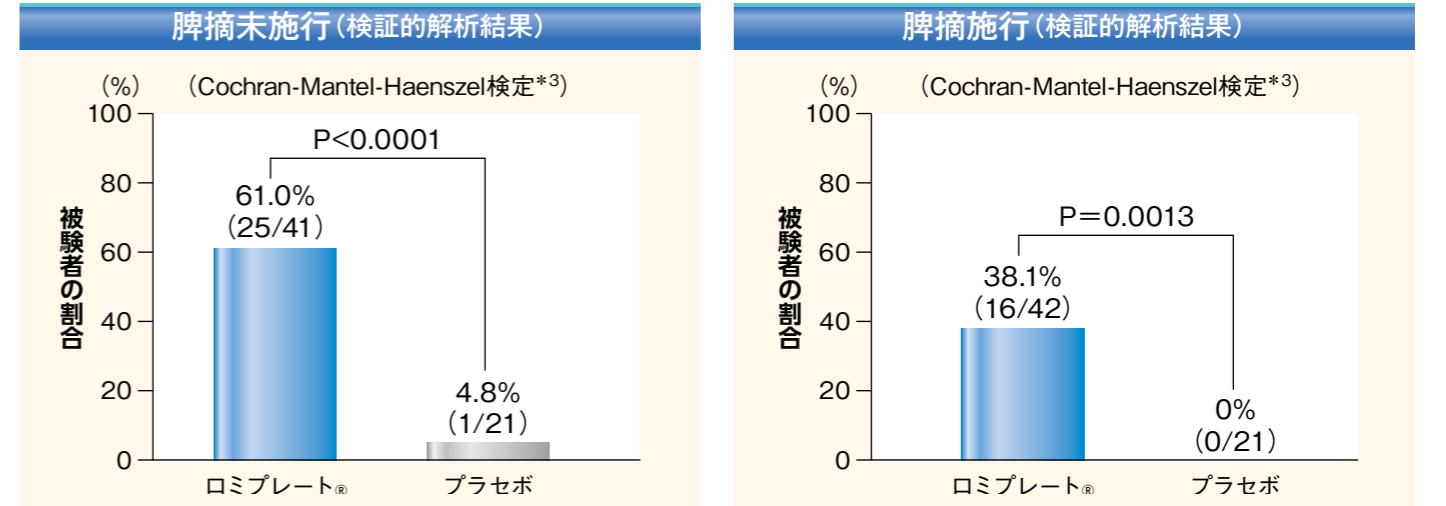


*1 血小板反応: 投与第2～13週目の各週の規定日の血小板が50,000/ μ L以上に増加すること
国内臨床試験は初回投与量3 μ g/kgのため、海外臨床試験結果のみ示した。

4) 持続血小板反応*2が認められた被験者の割合¹³⁾ (海外主要評価項目) (海外第Ⅲ相試験) (検証的解析)

13) 承認時評価資料 海外第Ⅲ相試験

ロミプレート®は、プラセボに比較し、脾摘未施行、脾摘施行のいずれの患者群においても、持続血小板反応*2が認められた被験者の割合(%)について、有意に高値を示しました(検証的解析結果)。



*2 持続血小板反応: 救援療法なしで投与期間の最後の8週間のうち6週間以上での血小板反応

*3 ベースライン時のITP併用療法の有無を共変量として調整

国内第Ⅲ相試験の投与期間は12週間と短かったため、海外第Ⅲ相試験と同様の評価項目による解析は実施しませんでした。

4. 効能又は効果(抜粋)
慢性特発性血小板減少性紫斑病

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)
(慢性特発性血小板減少性紫斑病)
5.1 他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合に使用すること。
5.2 血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる場合に使用すること。

6. 用法及び用量(抜粋)
(慢性特発性血小板減少性紫斑病)
通常、成人には、ロミプロスチム(遺伝子組換え)として初回投与量1 μ g/kgを皮下投与する。投与開始後、血小板数、症状に応じて投与量を適宜増減し、週1回皮下投与する。また、最高投与量は週1回10 μ g/kgとする。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
(慢性特発性血小板減少性紫斑病)
7.1 本剤は下表を参照の上、治療上必要最小限の用量で使用すること。

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

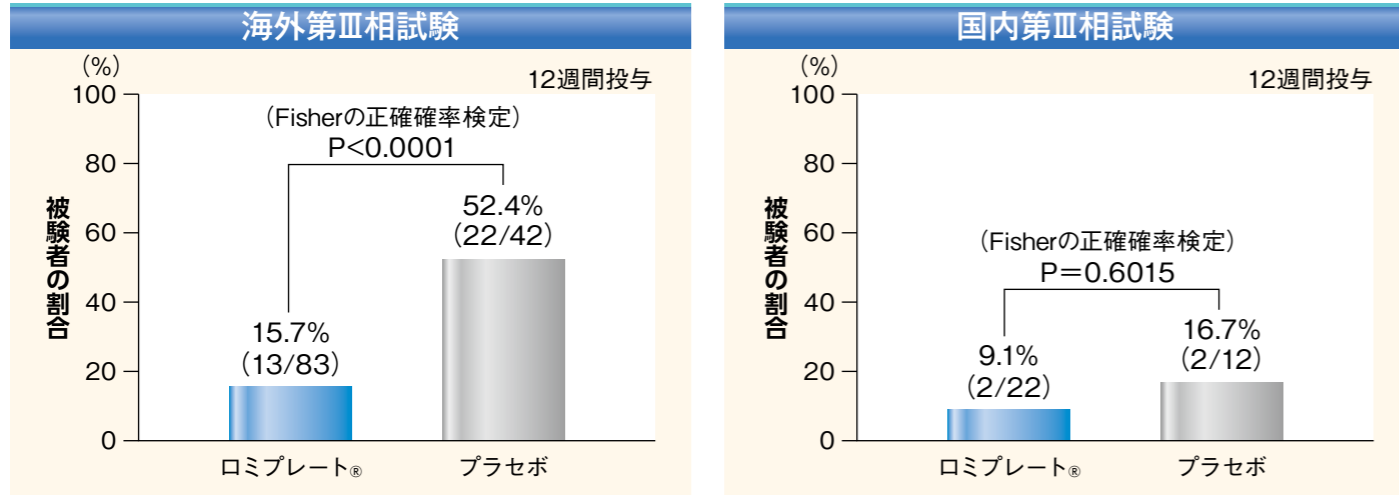
7.2 本剤投与中は、血小板数が安定するまで(少なくとも4週間にわたり用量調整せずに血小板数が50,000/ μ L以上)、血小板数を毎週測定すること。血小板数が安定した場合でも4週に1回を目安に血小板数を測定すること。
7.3 本剤は出血のリスクが高い場合に使用し、血小板数を正常化する目的で使用しないこと。
7.4 最高投与量として週1回10 μ g/kgを4週間連続投与しても、臨床的重大な出血リスクを回避できるレベルに血小板数が増加しなかった場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

[参考情報]

血小板数の増加を目的とした救援療法*1を行った被験者数の割合¹¹⁾ (副次評価項目) [Phase 3 Efficacy Set]

11) 承認時評価資料 Phase 3 Efficacy Set

海外第Ⅲ相試験で、救援療法の実施割合がロミプレート®群で15.7% (83例中13例)、プラセボ群で52.4% (42例中22例) でした。国内第Ⅲ相試験では両群間で有意な差は認められませんでした (P=0.6015、Fisherの正確確率検定)。

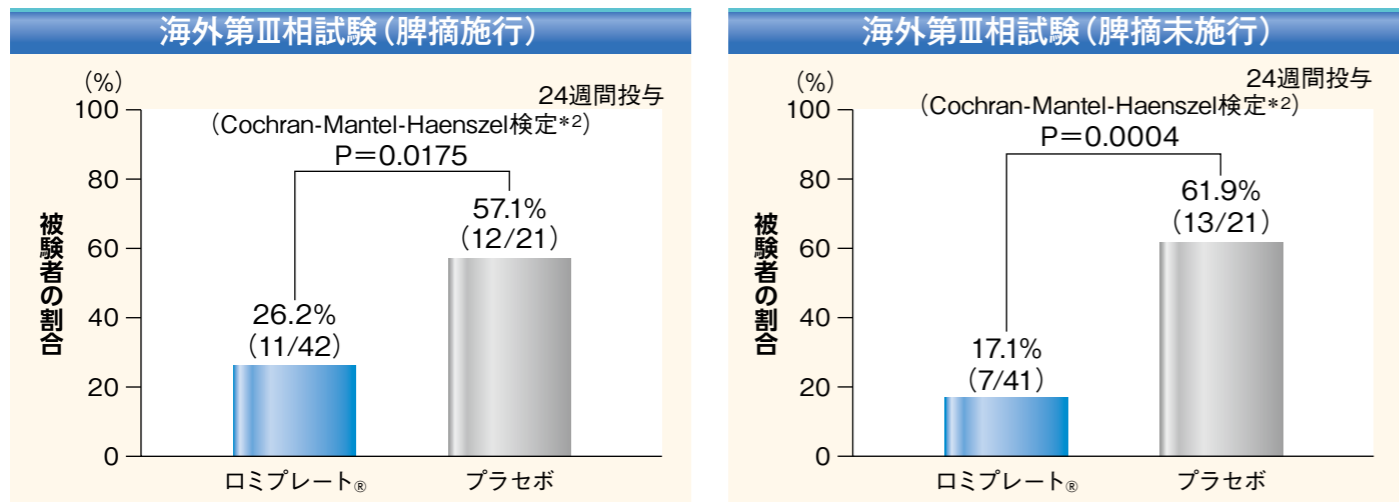


[参考情報]

救援療法*1が施行された被験者の割合¹³⁾ (副次評価項目) [海外第Ⅲ相試験]

13) 承認時評価資料 海外第Ⅲ相試験

海外第Ⅲ相試験 (脾摘施行) では、ロミプレート®群で26.2% (42例中11例)、プラセボ群で57.1% (21例中12例) でした。また、海外第Ⅲ相試験 (脾摘未施行) では、ロミプレート®群で17.1% (41例中7例)、プラセボ群で61.9% (21例中13例) でした。



*1 救援療法：試験期間中に治験責任医師等が、重度の出血傾向を認めた場合や被験者が危険な状態にあると判断した場合に、血小板数の増加を目的とした、ヒト免疫グロブリンG静注療法、血小板輸血、抗Dヒト免疫グロブリン又は副腎皮質ステロイド等の投与を指す

*2 ベースライン時のITP併用療法の有無を共変量として調整

4. 効能又は効果 (抜粋)
慢性特発性血小板減少性紫斑病
5. 効能又は効果に関連する注意 (抜粋)
(慢性特発性血小板減少性紫斑病)
- 5.1 他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合に使用すること。
- 5.2 血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる場合に使用すること。

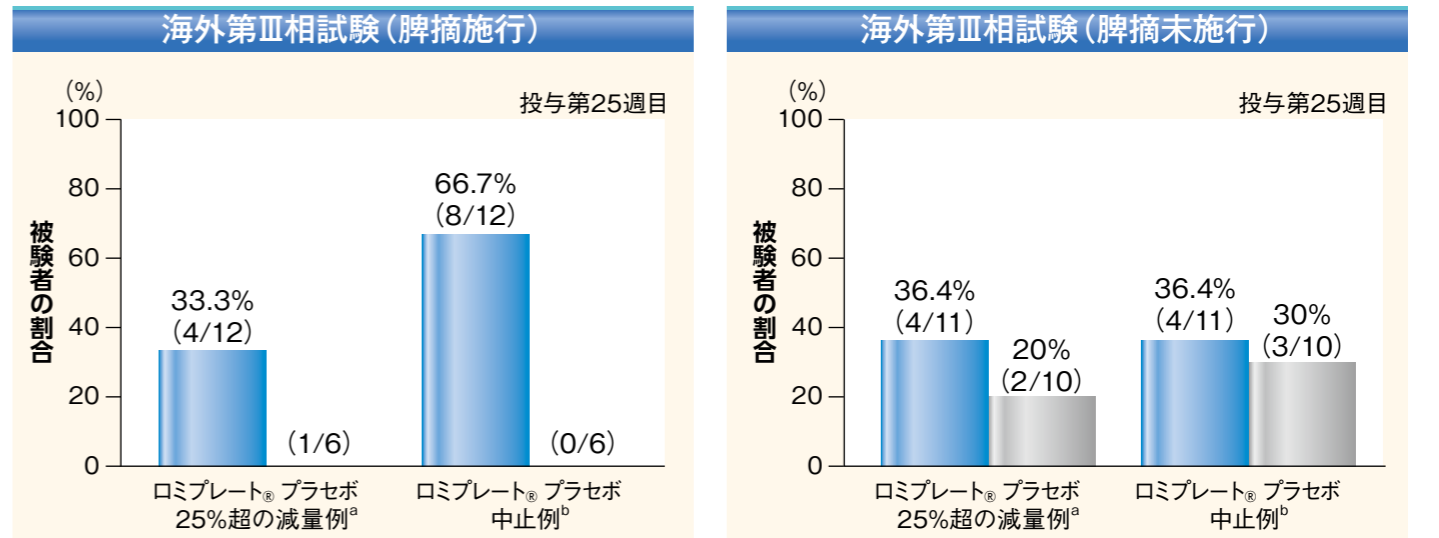
[参考情報]

ITP併用治療薬を減量又は中止した被験者の割合¹³⁾ (副次評価項目) [海外第Ⅲ相試験]

海外第Ⅲ相試験では、投与第12週目までに一度でも血小板数100,000/μL以上となった場合は、ITP併用治療薬の減量を可能としており、有効性の副次評価項目としてITP併用治療薬の減量又は中止を行った被験者の割合を評価しました。海外第Ⅲ相試験 (脾摘施行) では、試験開始時はロミプレート®群42例中12例、プラセボ群では21例中6例でITP併用治療薬を使用していました。その内、試験終了時 (投与第25週目) は、ロミプレート®群12例中4例 (33.3%) で25%を超える減量がされ、8例 (66.7%) で中止されました。プラセボ群では6例中1例で25%を超える減量がされ、中止された被験者は認められませんでした。

海外第Ⅲ相試験 (脾摘未施行) では、試験開始時はロミプレート®群41例中11例、プラセボ群では21例中10例でITP併用治療薬を使用していました。その内、試験終了時 (投与第25週目) は、ロミプレート®群11例中4例 (36.4%) で25%を超える減量がされ、4例 (36.4%) で中止されました。プラセボ群では10例中2例 (20.0%) で25%を超える減量がされ、3例 (30.0%) で中止されました。

なお、国内第Ⅲ相試験は、スクリーニング開始日の少なくとも4週間前からITP併用治療薬を使用している場合は、試験期間中を通じて一定の用法及び用量でロミプレート®との併用を可能としたことから、海外第Ⅲ相試験と同様の解析は実施しませんでした。



a: 複数の療法が施行されていた場合は、少なくとも1つの投与量が25%を超えて減量され、他の投与量が増量されない。
b: 複数の療法が施行されていた場合には、いずれの療法も中止。

6. 用法及び用量 (抜粋)
(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。
7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)
(慢性特発性血小板減少性紫斑病)
- 7.1 本剤は下表を参照の上、治療上必要最小限の用量で使用すること。
- | 血小板数 | 調節方法 |
|-------------------------|--|
| 50,000/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 | 休業する。休業後、血小板数が200,000/μLまで減少した場合には原則として休業前の投与量より1μg/kg減量し、投与を再開する。 |
- 7.2 本剤投与中は、血小板数が安定するまで (少なくとも4週間にわたり用量調整せずに血小板数が50,000/μL以上)、血小板数を毎週測定すること。血小板数が安定した場合でも4週に1回を目安に血小板数を測定すること。
- 7.3 本剤は出血のリスクが高い場合に使用し、血小板数を正常化する目的で使用しないこと。
- 7.4 最高投与量として週1回10μg/kgを4週間連続投与しても、臨床的重大な出血リスクを回避できるレベルに血小板数が増加しなかった場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(2) 安全性¹¹⁾

副作用の発現状況は下記のとおりでした。

11) 承認時評価資料 Phase 3 Efficacy Set

試験名	発現例数(%)	副作用名
国内 第Ⅲ相試験	プラセボ群 4例/12例 (33.3%)	倦怠感2例(17%)、頭痛、関節痛、労作性呼吸困難、湿疹、異常感、胆嚢ポリープ、感覚鈍麻、耳鳴、回転性めまい 各1例(8%) 本試験において重篤な副作用、死亡又は投与中止に至った副作用は発現しなかった。
	ロミプレート®群 9例/22例 (40.9%)	頭痛5例(23%)、疲労、四肢痛 各2例(9%)、倦怠感、関節痛、背部痛、胸痛、下痢、浮動性めまい、鼻出血、四肢不快感、悪心 各1例(5%) 本試験において重篤な副作用、死亡又は投与中止に至った副作用は発現しなかった。
海外 第Ⅲ相試験 (脾摘施行)	プラセボ群 7例/21例 (33.3%)	頭痛、注射部位疼痛、注射部位内出血 各1例(4.8%) 本試験において重篤な副作用、死亡又は投与中止に至った副作用は発現しなかった。
	ロミプレート®群 23例/42例 (54.8%)	主な副作用は、頭痛11例(26.2%)、筋痛7例(16.7%)、浮動性めまい、疲労 各4例(9.5%)、注射部位疼痛、疼痛、発熱 各3例(7.1%)、注射部位内出血、関節痛、血圧上昇、消化不良、潮紅、筋骨格系胸痛 各2例(4.8%) 本試験において死亡に至った副作用は発現しなかった。 治験薬投与の中止に至った副作用が2例に発現し、そのうち1例では治験の中止に至った。関節痛、骨髄障害及び筋痛が各1例に発現し、そのうち骨髄障害は治験の中止に至った。 重篤な副作用は2例に発現し、骨髄障害、末梢血管塞栓症及び末梢性虚血が各1例であった。
海外 第Ⅲ相試験 (脾摘未施行)	プラセボ群 4例/20例 (20.0%)	頭痛2例(10.0%)、注射部位内出血、疲労、下痢、発熱、挫傷、鼻漏、斑状出血 各1例(5.0%) 本試験において重篤な副作用、死亡又は投与中止に至った副作用は発現しなかった。
	ロミプレート®群 11例/42例 (26.2%)	頭痛5例(11.9%)、関節痛3例(7.1%)、注射部位内出血2例(4.8%)、疲労、胃食道逆流性疾患、注射部位疼痛、末梢性浮腫、眼そう痒症、肩部痛、味覚減退、そう痒症 各1例(2.4%) 本試験において重篤な副作用、死亡又は投与中止に至った副作用は発現しなかった。

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

4. 効能又は効果(抜粋)

慢性特発性血小板減少性紫斑病

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

(慢性特発性血小板減少性紫斑病)

5.1 他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合に使用すること。

5.2 血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる場合に使用すること。

6. 用法及び用量(抜粋)

(慢性特発性血小板減少性紫斑病)

通常、成人には、ロミプレート(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。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

(慢性特発性血小板減少性紫斑病)

7.1 本剤は下表を参照の上、治療上必要最小限の用量で使用すること。

血小板数	調節方法
50,000/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。

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

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

7.4 最高投与量として週1回10μg/kgを4週間連続投与しても、臨床学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。

～長期継続試験の解析対象について～

本製品情報概要の記載内容についての留意点

本剤の承認申請に用いられた試験は、日本及び海外において実施されました。なお、本試験成績には一部承認外の用法及び用量が含まれています。

Phase 3 Long-Term Efficacy Set¹⁴⁾

14) 承認時評価資料 Phase 3 Long-term Efficacy Set

ロミプレート®の長期投与時の有効性について、国内外の第Ⅲ相試験から長期継続試験(国内長期継続試験、海外長期継続試験)に移行した被験者からなるPhase 3 Long-Term Efficacy Setを対象に評価しました。Phase 3 Long-Term Efficacy Setの対象期間は、前試験での投与開始時からとし、いずれの評価項目とも長期継続試験移行前(国内:投与第1～13週目、海外:投与第1～25週目)及び長期継続試験移行後(国内:移行第1～52週、海外:移行第1～156週目)に分けて結果を示しました。第Ⅲ相試験にてプラセボ群に割り付けられた被験者も長期継続試験ではロミプレート®の投与を行いました。

Phase 3 Long-Term Efficacy Set



●Phase 3 Long-Term Efficacy Setを対象とした有効性の評価項目

- ・血小板数の推移
- ・血小板反応が認められた被験者の割合
- ・血小板数がベースライン値より20,000/μL以上増加した被験者の割合
- ・血小板数の増加を目的とした救援療法を行った被験者数の割合

8. 重要な基本的注意(抜粋)

(効能共通)

8.3 本剤を含むトロンボエチン受容体作動薬には、骨髄のレチクリン線維の形成及び線維化を進行させる可能性があるため、本剤の投与開始前には、末梢血液像(末梢血塗抹標本)、全血算(赤血球、白血球及び血小板)及び網状赤血球数の検査を行い、全ての血球系の形態異常の有無を十分観察すること。また、本剤投与中は、末梢血液像(末梢血塗抹標本)、全血算(赤血球、白血球及び血小板)及び網状赤血球数の検査を4週に1回を目安に実施し、全ての血球系の形態異常及び血球減少の存否を観察すること。[11.1.2参照]

8.4 血小板数が正常範囲を超えると、血栓症又は血栓塞栓症のリスクが増加する可能性がある。また、血小板数が正常範囲以下であっても血栓塞栓症が認められているため、血小板数にかかわらず血栓症又は血栓塞栓症の発現に注意すること。本剤投与後は、定期的に血小板数を測定し、血小板数が治療の目標とするレベルを超えた場合には、本剤の減量又は休薬を考慮するなど注意すること。[9.1.1、11.1.1参照]

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

8.6 トロンボ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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の患者又はそれらの既往歴を有する患者

血栓症又は血栓塞栓症を起こすおそれがある。[8.4参照]

9.1.2 抗凝固剤又は抗血小板剤を使用中の患者

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

11. 副作用(抜粋)

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 血栓症・血栓塞栓症^{注)}

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

注)発現頻度は、慢性特発性血小板減少性紫斑病の承認時までの臨床試験に基づく。

11.1.2 骨髄レチクリン増生(1.6%)

骨髄レチクリン増生が認められることがあり、骨髄線維化があらわれる可能性がある。血球系の形態異常又は血球減少を認めた場合は、本剤の投与を中止すること。また、線維化状態の確認のため骨髄生検・特殊染色等の実施を考慮すること。[8.3参照]

11.1.3 出血(頻度不明)

本剤の投与中止後に出血を生じることがある。[8.2、9.1.2参照]

13. 過量投与(抜粋)

13.1 症状

血小板数が過剰に増加し、血栓症又は血栓塞栓症の合併症を生じるおそれがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

15.1.2 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした海外臨床試験において、造血器腫瘍の発現が認められた。骨髄異形成症候群患者^{注)}では、疾患の進行に伴い急性骨髄性白血病へ移行することが知られている。骨髄異形成症候群患者を対象とした海外臨床試験において、一過性の芽球の増加と、急性骨髄性白血病への移行が認められたとの報告がある¹⁰⁾。

注)骨髄異形成症候群患者への投与は、国内外において承認外である。

～臨床試験の概略(長期継続試験)～

①国内長期継続試験¹⁵⁾

15) 承認時評価資料 国内長期継続試験

■ 目的

ITPに伴う日本人血小板減少症患者にロミプレート®を長期間投与した際の安全性を検討する。

■ 対象

日本で実施した他のロミプレート®の試験に参加した成人ITP患者44例

■ 試験デザイン

長期継続投与オープン試験

実施国：日本

■ 主要な選択基準

以前に「ITPを対象として日本で実施したロミプレート®臨床試験」を完了した患者スクリーニング期間に測定した血小板数が50,000/ μ L未満の患者

■ 試験方法

投与方法：ロミプレート®週1回皮下投与

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

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

最高投与量：10 μ g/kg

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

用量調節ルール

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

a：他のITP療法の開始又は増量によって血小板数が増加した場合は、血小板数が200,000/ μ L以下に低下した際に、同じ用量でロミプレート®の投与を再開することとした。

■ 評価項目

● 主要評価項目

- 有害事象(臨床検査値の異常変動を含む)の発現被験者数

● 副次評価項目

- ロミプレート®結合抗体陽性発現被験者数
- 血小板反応(ベースライン血小板数の2倍かつ50,000/ μ L以上に増加。ベースライン血小板数は本試験の前に参加した試験でのベースライン値を用いる)が認められた被験者の割合
- スクリーニング時に一定量の併用ITP療法(副腎皮質ステロイド、アザチオプリン又はダナゾールの経口投与)が施行されている被験者を対象に、これらの療法を中止又は減量可能であった被験者の割合
- 患者による評価(PRO)のベースラインからの変化(投与第48週目まで)

■ 解析計画

ロミプレート®が1回以上投与された被験者を対象に安全性及び有効性を評価した。

安全性に関する解析として、有害事象の発現被験者数、バイタルサイン及び臨床検査値のベースラインからの変化、並びにロミプレート®結合抗体陽性発現被験者数を集計した。なお、有害事象名はMedDRA ver 12.0で読み替えた。

有効性に関する解析として、血小板反応を認めた被験者の割合、ロミプレート®投与中に併用しているITP療法を25%もしくは50%以上減量できた被験者又は中止できた被験者の割合を算出した。また、血小板数の増加を目的とした救援療法を施行した被験者の割合を算出した。本試験では、記述的統計解析を行った。カテゴリー尺度はカテゴリーごとの頻度及び割合を用いて要約した。連続尺度の項目は要約統計量(被験者数、平均値、標準偏差、中央値、Q1(25パーセンタイル)、Q3(75パーセンタイル)、最小値及び最大値)を算出した。

②海外長期継続試験¹⁶⁾

16) 承認時評価資料 海外長期継続試験

■ 目的

ITPに伴う血小板減少症患者にロミプレート®を長期間投与した際の安全性を検討する。

■ 対象

他のロミプレート®の試験に参加した成人ITP患者292例

■ 試験デザイン

長期継続投与オープン試験

実施国：米国、カナダ、英国、フランス、ドイツ、オランダ、スペイン、オーストリア、イタリア、ポーランド、ベルギー、チェコ、及びオーストラリア

4. 効能又は効果(抜粋) 慢性特発性血小板減少性紫斑病	
5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋) (慢性特発性血小板減少性紫斑病)	
5.1 他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合に使用すること。	
5.2 血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる場合に使用すること。	
6. 用法及び用量(抜粋) (慢性特発性血小板減少性紫斑病)	
通常、成人には、ロミプロスチム(遺伝子組換え)として初回投与量1 μ g/kgを皮下投与する。投与開始後、血小板数、症状に応じて投与量を適宜増減し、週1回皮下投与する。また、最高投与量は週1回10 μ g/kgとする。	
7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋) (慢性特発性血小板減少性紫斑病)	
7.1 本剤は下表を参照の上、治療上必要最小限の用量で使用すること。	
血小板数	調節方法
50,000/ μ L未満	1 μ g/kg増量する。
50,000/ μ L～200,000/ μ L	出血のリスクを低下できる治療上必要最小限の用量となるよう、適宜減量も考慮する。
200,000/ μ L～400,000/ μ L	1 μ g/kg減量する。
400,000/ μ L超	休業する。休業後、血小板数が200,000/ μ Lまで減少した場合には原則として休業前の投与量より1 μ g/kg減量し、投与を再開する。
7.2 本剤投与中は、血小板数が安定するまで(少なくとも4週間にわたり用量調整せずに血小板数が50,000/ μ L以上)、血小板数を毎週測定すること。血小板数が安定した場合でも4週に1回を目安に血小板数を測定すること。	
7.3 本剤は出血のリスクが高い場合に使用し、血小板数を正常化する目的で使用しないこと。	
7.4 最高投与量として週1回10 μ g/kgを4週間連続投与しても、臨床的重大な出血リスクを回避できるレベルに血小板数が増加しなかった場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。	

■ 主要な選択基準

以前に「ITPを対象として海外で実施したロミプレート®臨床試験」を完了した患者

■ 試験方法

投与方法: ロミプレート®週1回皮下投与

初回投与量: 前試験でロミプレート®の投与が行われていた被験者は前試験における最終投与量で投与を開始する。前試験でプラセボの投与が行われていた被験者は1μg/kgで投与を開始する。

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

最高投与量: 当初30μg/kgとしたが試験実施計画書の改訂により15μg/kgに変更し、更に10μg/kgに再変更。

既に10μg/kg超が投与されていた場合はその用量を継続することとし、当該用量からの増量は禁止した。10μg/kg以下に減量した際には、10μg/kg超への再増量は禁止した。

中止基準: 10μg/kg以上を投与したにもかかわらず、4回連続で血小板数が20,000/μL未満の被験者では試験を中止することとした。

用量調節ルール

血小板数(μL)	対応
<50,000	1μg/kg増量(毎週増量)
≥50,000、≤400,000	血小板数が50,000～200,000/μLに維持されるように1μg/kgの増減(2週ごとに調節)
>400,000 ^a	その日の投与を休業し、血小板数が200,000/μL未満に低下した場合には、1μg/kg減量して投与再開

a: 他のITP療法の開始又は増量によって血小板数が増加した場合は、血小板数が200,000/μL未満に低下した際に、同じ用量でロミプレート®の投与を再開することとした。

■ 評価項目

● 主要評価項目

・有害事象(臨床検査値の異常変動及び抗体産生を含む)の発現状況

● 副次評価項目

・血小板反応(血小板数が50,000/μL以上に増加すること。ただし、救援療法施行後8週間は除く)の割合
 ・一定量の併用ITP療法(副腎皮質ステロイド、ダナゾール、アザチオプリン)が施行されている被験者を対象に、これらの療法の中
 止又は減量状況

■ 解析計画

本試験では、記述的統計解析を行った。カテゴリー尺度はカテゴリーごとの頻度及び割合を用いて要約した。連続尺度の項目は要約統計量(被験者数、平均値、標準偏差、中央値、Q1(25パーセンタイル)、Q3(75パーセンタイル)、最小値及び最大値)を算出した。

なお、有害事象名はMedDRA/J ver. 12.0 で読み替えた。

4. 効能又は効果(抜粋)
 慢性特発性血小板減少性紫斑病
 5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)
 <慢性特発性血小板減少性紫斑病>
 5.1 他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合に使用すること。
 5.2 血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる場合に使用すること。
 6. 用法及び用量(抜粋)
 <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。

～臨床成績(長期継続試験)～

(1) Phase 3 Long-Term Efficacy Set[※]

1) 血小板数の推移¹⁴⁾(副次評価項目)

14) 承認時評価資料 Phase 3 Long-term Efficacy Set

長期間持続した血小板数増加効果を示しました。

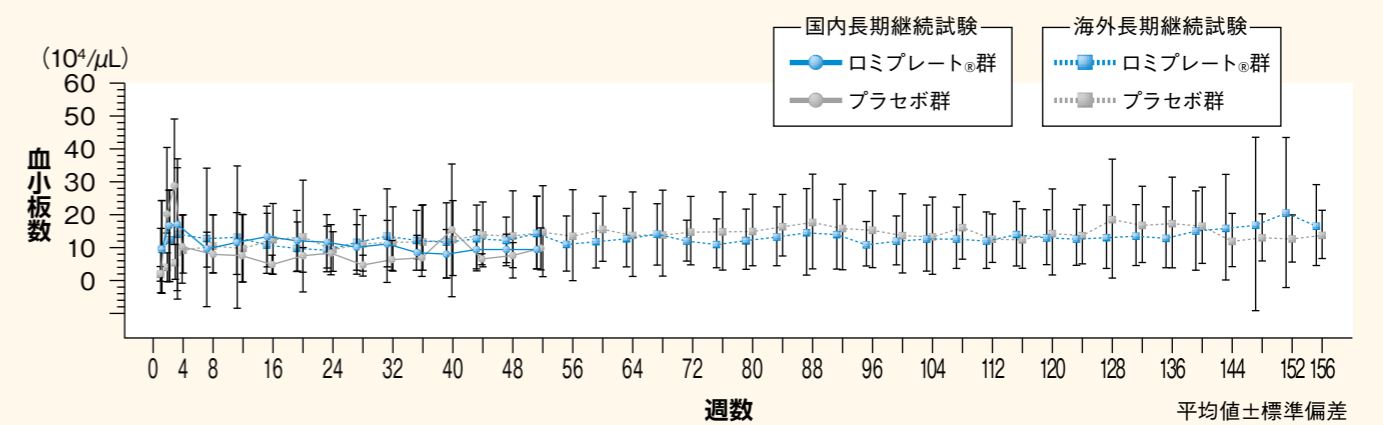
国内外の長期継続試験は、前試験を完了した被験者のうち、ロミプレート®の継続投与が必要な被験者(前試験終了後の血小板数が50,000/μL未満に低下した被験者)を対象に実施しました。

国内長期継続試験の血小板数の平均値は、前試験でロミプレート®投与群であった症例では、移行第2週目で93,100±64,700/μLと、目標血小板数の下限値(50,000/μL)に到達し、その後は目標範囲内(血小板数50,000/μL以上200,000/μL以下)で推移しました。

プラセボ群から長期継続試験に参加した症例の血小板数の平均値は、移行第2・3週目で目標血小板数の上限値(200,000/μL)を超えていましたが、その後は、42,800±32,800/μL～150,800±201,600/μLの間で推移しました。

海外長期継続試験の血小板数の平均値は、前試験でロミプレート®投与群であった症例では移行第2週目(100,900±140,000/μL)、プラセボ群から長期継続試験に参加した症例では移行第3週目(56,100±52,200/μL)に目標血小板数の下限値(50,000/μL)に到達し、その後はロミプレート®投与群で152週時点で207,900±228,600/μLとなった以外はいずれも目標範囲内で推移しました。

長期継続試験移行後の血小板数の推移(Phase 3 Long-Term Efficacy Set[※])



国内プラセボ群(n)	12	12	12	10	8	8	8	6	6	6	5	4	4	4																										
国内ロミプレート®群(n)	20	19	18	18	17	16	16	15	12	10	8	10	10	5																										
海外プラセボ群(n)	34	29	28	27	28	28	26	25	28	28	26	25	22	21	24	23	23	24	24	26	26	25	24	22	20	20	21	19	15	21	20	17	18	17	16	14	15	12		
海外ロミプレート®群(n)	67	55	51	49	47	47	47	47	44	44	47	46	41	41	43	42	42	42	41	42	43	41	42	43	40	42	40	40	36	37	37	38	36	36	35	34	29	25	21	19

プラセボ群:「プラセボ→ロミプレート®」、ロミプレート®群:「ロミプレート®→ロミプレート®」

※Phase 3 Long-Term Efficacy Set: 国内外の第Ⅲ相試験から国内外長期継続試験に移行した被験者から構成

7. 用法及び用量に関する注意(抜粋)
 <慢性特発性血小板減少性紫斑病>
 7.1 本剤は下表を参照の上、治療上必要最小限の用量で使用すること。

血小板数	調節方法
50,000/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	休業する。休業後、血小板数が200,000/μLまで減少した場合には原則として休業前の投与量より1μg/kg減量し、投与を再開する。

7.2 本剤投与中は、血小板数が安定するまで(少なくとも4週間にわたり用量調整せずに血小板数が50,000/μL以上)、血小板数を毎週測定すること。血小板数が安定した場合でも4週に1回を目安に血小板数を測定すること。
 7.3 本剤は出血のリスクが高い場合に使用し、血小板数を正常化する目的で使用しないこと。
 7.4 最高投与量として週1回10μg/kgを4週間連続投与しても、臨床上新大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。

(2) 国内外の長期継続試験の忍容性^{15),16)}

15) 承認時評価資料 国内長期継続試験
16) 承認時評価資料 海外長期継続試験

国内長期継続試験では、44例にロミプレート[®]が投与され、最長投与期間は132週間に到達しています。一方、海外長期継続試験では、291例にロミプレート[®]が投与され、最長投与期間は244週間に到達しています。国内外の長期継続試験では本剤の安全性の問題により治療を中止した被験者は国内長期継続試験では0.0%、海外長期継続試験では6.9%でした。

(3) 国内長期継続試験

1) 血小板反応^{*1}が認められた被験者の割合¹⁵⁾ (副次評価項目)

血小板反応^{*1}が認められた被験者の割合は上昇し、投与第2週目には63.6% (44例中28例)、第3週目には84.1% (44例中37例) となり、試験期間中に一度でも血小板反応が認められた被験者は44例中42例 (95.5%) でした。

血小板反応^{*1}が認められた被験者数

対象症例数 (n=44)	
最大血小板数:	被験者数 (%)
ベースラインの2倍かつ50,000/μL以上の被験者 (血小板反応)	42 (95.5)
20,000/μL以上の被験者	43 (97.7)
50,000/μL以上の被験者	42 (95.5)
100,000/μL以上の被験者	41 (93.2)
150,000/μL以上の被験者	36 (81.8)
400,000/μL以上の被験者	13 (29.5)

*1 血小板反応: 血小板数がベースラインの2倍かつ50,000/μL以上に増加すること (ベースライン血小板数は本試験の前に参加した試験でのベースライン値を用いる)。

ロミプレート[®]投与状況¹⁵⁾

2009年7月17日現在、ロミプレート[®]は4~132週間投与され、投与期間 (中央値) は47.9週であり、投与回数 (中央値) は44.5回でした。週当たりの平均投与量 (中央値) は3.5 μg/kg、最も多く投与された投与量 (中央値) は3.0 μg/kg でした。

4. 効能又は効果 (抜粋)
慢性特発性血小板減少性紫斑病

5. 効能又は効果に関連する注意 (抜粋)
〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

5.1 他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合に使用すること。
5.2 血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる場合に使用すること。

6. 用法及び用量 (抜粋)
〈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。

7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)
〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

7.1 本剤は下表を参照の上、治療上必要最小限の用量で使用すること。

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

7.2 本剤投与中は、血小板数が安定するまで (少なくとも4週間にわたり用量調整せずに血小板数が50,000/μL以上)、血小板数を毎週測定すること。血小板数が安定した場合でも4週に1回を目安に血小板数を測定すること。
7.3 本剤は出血のリスクが高い場合に使用し、血小板数を正常化する目的で使用しないこと。
7.4 最高投与量として週1回10 μg/kgを4週間連続投与しても、臨床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。

(4) 海外長期継続試験

1) 血小板反応^{*2}の割合¹⁶⁾ (副次評価項目)

血小板反応^{*2}が認められた被験者の割合は、投与第2週目には62.5% (280例中175例)、第3週目には72.7% (282例中205例) となり、試験期間中に一度でも血小板反応が認められた被験者は291例中273例 (93.8%) でした。

血小板反応^{*2}が認められた被験者数

対象症例数 (n=291)	
最大血小板数:	被験者数 (%)
50,000/μL以上の被験者数 (割合) (血小板反応)	273 (93.8)
100,000/μL以上の被験者数 (割合)	258 (88.7)
150,000/μL以上の被験者数 (割合)	239 (82.1)
400,000/μL以上の被験者数 (割合)	105 (36.1)

*2 血小板反応: 血小板数が50,000/μL以上に増加すること (ただし、救療法施行後8週間は除く)。

投与量推移¹⁶⁾

前試験でロミプレート[®]の最終投与量 (前試験でロミプレート[®]群であった被験者) 又は1 μg/kg (前試験でプラセボ群であった被験者) で投与を開始しました。その後、漸増し、平均投与量は投与第4週目以降は4.0 μg/kg以上、12週目以降は5.0 μg/kg以上で推移し、44週目以降は6.0 μg/kg前後で推移しました。

(5) 安全性^{15),16)} (主要評価項目)

国内外の長期継続試験における副作用の発現状況は下記のとおりでした。

15) 承認時評価資料 国内長期継続試験
16) 承認時評価資料 海外長期継続試験

試験名	発現例数 (%)	副作用名
国内長期継続試験	25例/44例 (56.8%)	頭痛13例(30%)、倦怠感5例(11%)、背部痛4例(9%)、回転性めまい3例(7%)、関節痛、筋骨格硬直、悪心 各2例(5%)、腹部不快感、白内障、接触性皮膚炎、湿疹、好酸球数増加、ほてり、関節腫脹、筋力低下、筋骨格系胸痛、末梢性浮腫、四肢痛、動悸、末梢循環不全、発熱、唾液腺新生物 各1例(2%) 本試験において重篤な副作用、死亡又は投与中止に至った副作用は発現しなかった。
海外長期継続試験	93例/291例 (32.0%)	主な副作用は、頭痛20例(6.9%)、疲労12例(4.1%)、悪心10例(3.4%)、注射部位疼痛、筋痙縮、筋肉痛 各8例(2.7%)、関節痛、骨髄障害、下痢、注射部位血腫、末梢性浮腫、発疹 各7例(2.4%)、腹痛、錯感覚、そう痒症 各5例(1.7%)、無力症、不眠症、疼痛 各4例(1.4%)、挫傷、注射部位腫脹、四肢痛、血小板減少症 各3例(1.0%) 20例(6.9%)に重篤な副作用が発現した。内訳は骨髄障害5例(1.7%)、血小板減少症3例(1.0%)、不安定狭心症及び心筋梗塞 各2例(0.7%)、貧血、二血球減少症、特発性血小板減少性紫斑病、うっ血性心不全、前庭障害、失明、視神経乳頭浮腫、腹痛、末梢性浮腫、門脈血栓症、化膿性血栓性静脈炎、巨核球増加、血小板数増加、多発性骨髄腫、骨髄線維症、横静脈洞血栓症、腔出血、呼吸困難、肺塞栓症、斑状出血、点状出血、紫斑、深部静脈血栓症、血栓症 各1例(0.3%)であった。 本試験において、291例中13例(4.5%)に死亡に至った有害事象が発現し、そのうち2例(0.7%)では治験薬との因果関係が否定されなかった。 中止に至った副作用は20例(6.9%)に発現した。内訳は、心筋梗塞 3例(1.0%)、骨髄障害 2例(0.7%)、二血球減少症、不安定狭心症、心停止、うっ血性心不全、肝不全、肺炎球菌性敗血症、肺炎、化膿性血栓性静脈炎、血小板数減少、肝の悪性新生物、リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄線維症、腎不全、腔出血、剥脱性皮膚炎、全身性エリテマトーデス皮膚疹、深部静脈血栓症 各1例(0.3%)であった。 2例で、本剤に対する中和抗体が認められた。

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

抗体検査^{15),16)}

海外長期継続試験の2例の被験者で、ロミプロスチムに対する中和抗体が認められました。

このうち1例では、投与第36週目以降、ロミプロスチムに対する抗体(中和活性なし)が認められ、投与第79週目にはロミプロスチムに対する中和抗体が認められ試験を中止しましたが、中止4ヵ月後の追跡調査では中和抗体は認められませんでした。他の1例では、投与第117週目にロミプロスチムに対する中和抗体が認められましたが、4ヵ月後の追跡調査では中和抗体は認められませんでした。これら2例で抗TPO抗体は認められませんでした。

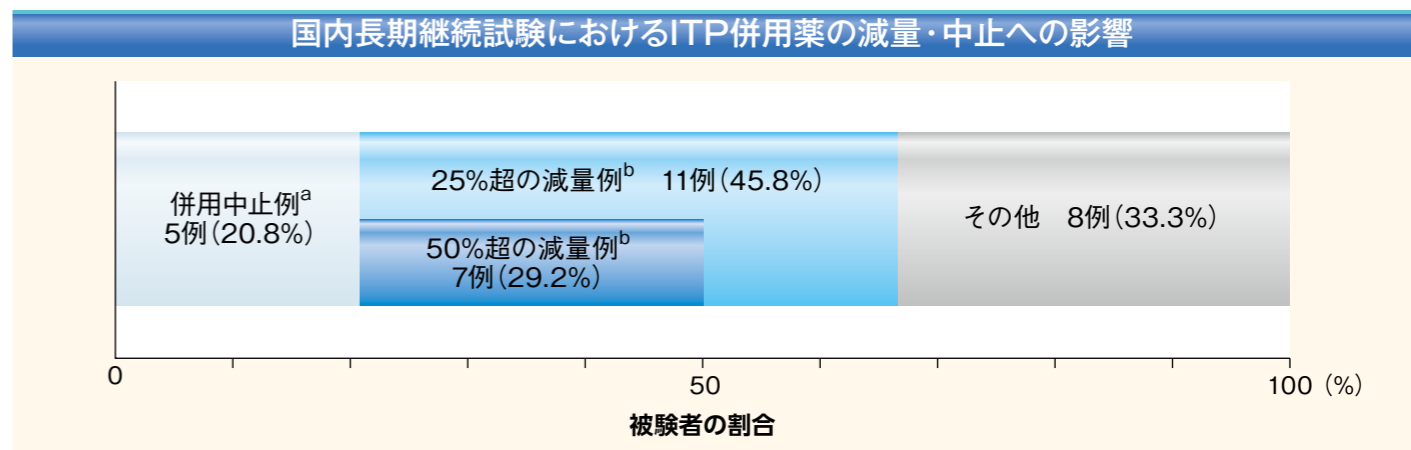
4. 効能又は効果(抜粋)
慢性特発性血小板減少性紫斑病
5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)
(慢性特発性血小板減少性紫斑病)
5.1 他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合に使用すること。
5.2 血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる場合に使用すること。
6. 用法及び用量(抜粋)
(慢性特発性血小板減少性紫斑病)
通常、成人には、ロミプロスチム(遺伝子組換え)として初回投与量1μg/kgを皮下投与する。投与開始後、血小板数、症状に応じて投与量を適宜増減し、週1回皮下投与する。また、最高投与量は週1回10μg/kgとする。

[参考情報]

1) ITP併用薬の減量・中止への影響¹⁵⁾ (副次評価項目) (国内長期継続試験)

15) 承認時評価資料 国内長期継続試験

国内長期継続試験では、血小板数が50,000/μL以上となった場合は、ITP併用治療を減量又は中止を可能としました。試験開始時に44例中24例でITP治療薬が使用されていましたが、申請時における中間解析時点では24例中11例(45.8%)で25%を超える減量、そのうち7例(29.2%)で50%を超える減量がされ、5例(20.8%)で中止されました。



a: 複数の療法が施行されていた場合には、いずれの療法も中止。

b: 複数の療法が施行されていた場合には、少なくとも1つの投与量が25%超又は50%超減量され、他の投与量が増量されない。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
(慢性特発性血小板減少性紫斑病)
7.1 本剤は下表を参照の上、治療上必要最小限の用量で使用すること。

血小板数	調節方法
50,000/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	休業する。休業後、血小板数が200,000/μLまで減少した場合には原則として休業前の投与量より1μg/kg減量し、投与を再開する。

7.2 本剤投与中は、血小板数が安定するまで(少なくとも4週間にわたり用量調整せずに血小板数が50,000/μL以上)、血小板数を毎週測定すること。血小板数が安定した場合でも4週に1回を目安に血小板数を測定すること。
7.3 本剤は出血のリスクが高い場合に使用し、血小板数を正常化する目的で使用しないこと。
7.4 最高投与量として週1回10μg/kgを4週間連続投与しても、臨床的重大な出血リスクを回避できるレベルに血小板数が増加しなかった場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

8. 重要な基本的注意(抜粋)
(効能共通)
8.4 血小板数が正常範囲を超えると、血栓症又は血栓性静脈炎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性静脈炎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性静脈炎の発現に注意すること。本剤投与後は、定期的に血小板数を測定し、血小板数が治療の目標とするレベルを超えた場合には、本剤の減量又は休業を考慮するなど注意すること。[9.1.1、11.1.1参照]
8.5 本剤に対する反応性の低下が認められた場合、又は血小板数の維持が困難になった場合は、原因(本剤に対する中和抗体の産生、又は骨髄線維症等の可能性)の究明に努めること。
8.6 トロンボポエチン受容体作動薬には、既存の骨髄異形成症候群等の造血器腫瘍を進行させる可能性がある。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の患者又はそれらの既往歴を有する患者
血栓症又は血栓性静脈炎を起こすおそれがある。[8.4参照]
9.1.2 抗凝固剤又は抗血小板剤を使用中の患者
本剤の投与を中止した場合、血小板減少症の増悪により患者の出血リスクが上昇するおそれがある。[8.2、11.1.3参照]

11. 副作用(抜粋)
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 血栓症・血栓性静脈炎^{注)}
肺塞栓症(0.8%)、深部静脈血栓症(0.8%)、心筋梗塞(0.6%)、血栓性静脈炎(0.5%)等があらわれることがある。[8.4参照]
注)発現頻度は、慢性特発性血小板減少性紫斑病の承認時までの臨床試験に基づく。
11.1.3 出血(頻度不明)
本剤の投与中止後に出血を生じることがある。[8.2、9.1.2参照]

13. 過量投与(抜粋)
13.1 症状
血小板数が過剰に増加し、血栓症又は血栓性静脈炎の合併症を生じるおそれがある。

15. その他の注意
15.1 臨床使用に基づく情報
15.1.1 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした海外臨床試験において、291例中2例(0.7%)に、本剤に対する中和抗体が認められたが、その後の追跡調査ではいずれの症例も中和抗体は認められていない。なお、国内臨床試験において、本剤に対する中和抗体は認められていない。再生不良性貧血患者を対象とした海外臨床試験及び国際共同臨床試験において、本剤に対する中和抗体は認められていない。
15.1.2 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした海外臨床試験において、造血器腫瘍の発現が認められた。骨髄異形成症候群患者^{注)}では、疾患の進行に伴い急性骨髄性白血病へ移行することが知られている。骨髄異形成症候群患者を対象とした海外臨床試験において、一過性の芽球の増加と、急性骨髄性白血病への移行が認められたとの報告がある¹⁰⁾。
注)骨髄異形成症候群患者への投与は、国内外において承認外である。

～臨床成績 (初回投与量の検討と設定)～

(1) 初回投与量3 μ g/kg¹²⁾ (国内第Ⅲ相試験)

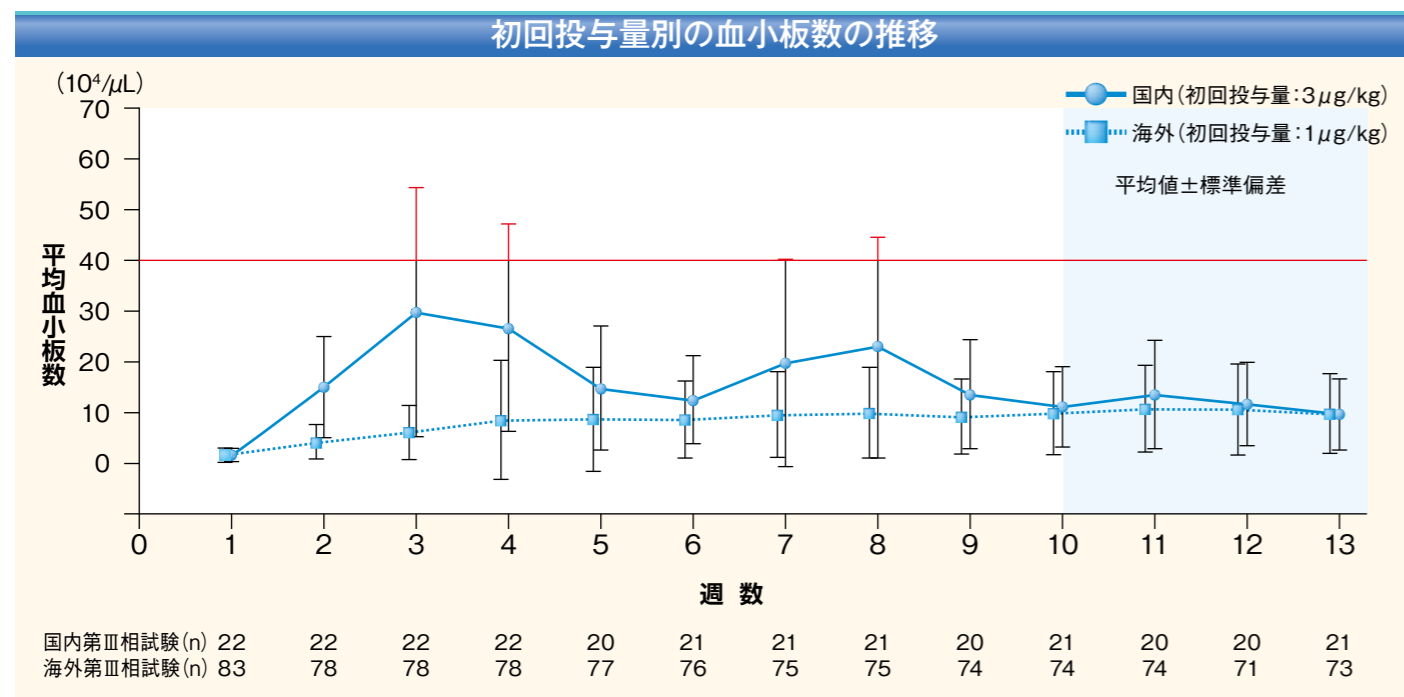
12) 承認時評価資料 国内第Ⅲ相試験

国内第Ⅲ相試験では、初回投与量を3 μ g/kgに設定した結果、ロミプレート[®]群ではプラセボ群に対して高い血小板数増加効果が認められたものの、22例中6例(27.3%)で投与後早期(投与第3週目まで)に休薬基準(血小板数400,000/ μ L)を超える過剰な血小板数の増加が認められました。

(2) 国内外の初回投与量1 μ g/kgと初回投与量3 μ g/kgの臨床試験の比較¹⁴⁾

14) 承認時評価資料 Phase3 Long-term Efficacy Set

国内外の第Ⅲ相試験では、初回投与量(国内:3 μ g/kg、海外:1 μ g/kg)の違いにより投与開始直後の血小板数の推移は異なりましたが、その後、同一の用量調節表(減量基準及び休薬基準が同一)を用い用量調節したところ、血小板数の平均値は、投与第5週目以降は、初回投与量3 μ g/kg群の8週目(232,600 \pm 220,200/ μ L)を除き、目標範囲内(血小板数50,000/ μ L～200,000/ μ L)を推移しました。



(3) 初回投与量の設定

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

～用量調節表の検討と設定～

(1) 用量調節表の設定根拠

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

国内の「ITP患者に対する治療ガイドライン案」において、治療目標レベルは明確に規定されていませんが、以下の理由から、治療目標の血小板数を50,000～200,000/ μ Lに設定しました。

下限値の50,000/ μ Lは、出血傾向及び出血リスクを回避できるレベルと考えられること、米国血液学会のITPの診断及び治療ガイドラインで示されている治療を必要としない下限のレベルであることから設定しました。

また、上限値の200,000/ μ Lは、ITP患者で認められる本剤反復投与時の血小板数の変動及び過度に血小板数が上昇する可能性を考慮し、血小板数の正常範囲の上限(400,000/ μ L)を超えることによる血栓症及び血栓塞栓症などの症状の発現を事前に回避できるレベルとして設定しました。

この目標血小板数は、国内外の第Ⅲ相試験及び長期継続試験において設定していたものであり、いずれの試験においても安全性に大きな問題は認められていませんが、50,000～200,000/ μ Lの血小板数においても、治療上必要最小限の用量となるよう考慮することが妥当と考えられ設定しました。

4. 効能又は効果(抜粋)
慢性特発性血小板減少性紫斑病

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)
(慢性特発性血小板減少性紫斑病)
5.1 他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合に使用すること。
5.2 血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる場合に使用すること。

6. 用法及び用量(抜粋)
(慢性特発性血小板減少性紫斑病)
通常、成人には、ロミプロスチム(遺伝子組換え)として初回投与量1 μ g/kgを皮下投与する。投与開始後、血小板数、症状に応じて投与量を適宜増減し、週1回皮下投与する。また、最高投与量は週1回10 μ g/kgとする。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
(慢性特発性血小板減少性紫斑病)
7.1 本剤は下表を参照の上、治療上必要最小限の用量で使用すること。

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

7.2 本剤投与中は、血小板数が安定するまで(少なくとも4週間)にわたり用量調整せずに血小板数が50,000/ μ L以上、血小板数を毎週測定すること。血小板数が安定した場合でも4週に1回を目安に血小板数を測定すること。
7.3 本剤は出血のリスクが高い場合に使用し、血小板数を正常化する目的で使用しないこと。
7.4 最高投与量として週1回10 μ g/kgを4週間連続投与しても、臨床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。

IV 臨床成績

【再生不良性貧血 (AA)】

～免疫抑制療法に不応な再生不良性貧血患者を対象とした ロミプレート®の第Ⅱ相非盲検ランダム化並行群間比較用量設定試験： KR001 (海外臨床試験)～¹⁷⁾

17) 承認時評価資料 海外第Ⅱ相試験

用量探索試験であることから一部承認された用法及び用量外の記載があります (P.38～47)。

■ 目的

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 (AA) 患者に、ロミプレート®を週1回皮下投与したときのロミプレート®の有効性と安全性を検討し、治療開始用量を決定する。また、継続投与期及び1年を超える長期投与期の有効性と安全性を検討する。

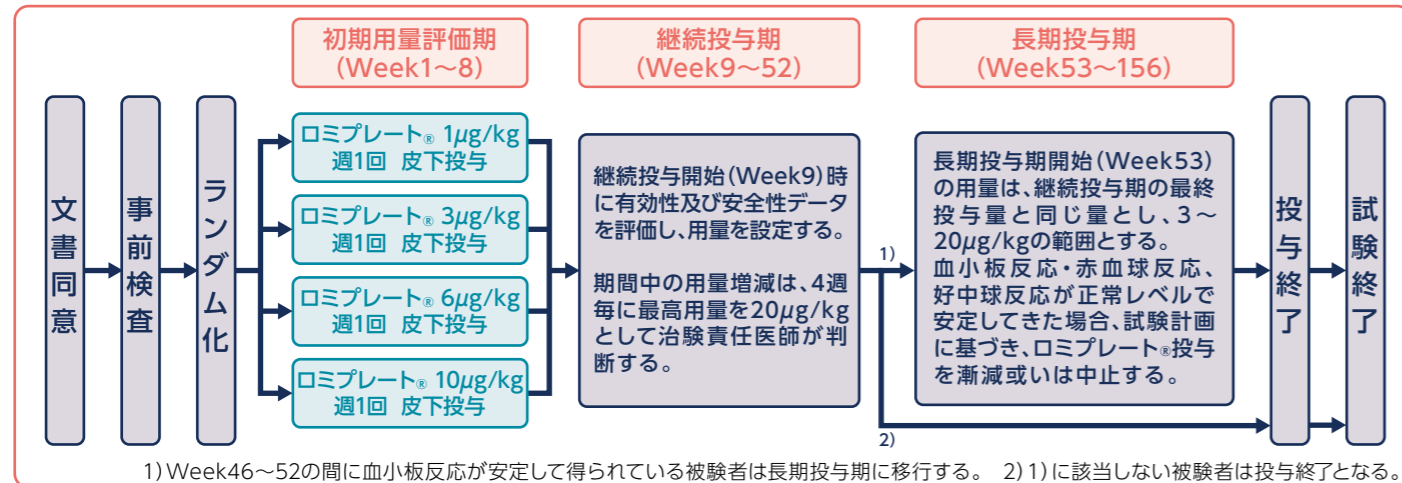
■ 対象

免疫抑制療法に不応な血小板減少症を有する韓国人AA患者
初期用量評価期：35例、継続投与期：33例、長期投与期：18例

■ 試験デザイン

多施設共同非盲検ランダム化並行群間比較用量設定試験 (期間：2014年4月14日～2017年11月7日)

実施国：韓国



4. 効能又は効果 (抜粋)
再生不良性貧血
5. 効能又は効果に関連する注意 (抜粋)
(再生不良性貧血)
- 5.3 [17. 臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、最新の再生不良性貧血診療の参照ガイドを参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること⁹⁾。[17.1.4-17.1.6参照]
6. 用法及び用量 (抜粋)
(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。
7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)
(再生不良性貧血)
- 7.5 シクロスポリン又は抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の場合は、原則として両剤を併用すること。シクロスポリンのみとの併用は、抗胸腺細胞免疫グロブリンが適用できない場合に考慮すること。また、併用薬の電子添文を確認すること。[17.1.5、17.1.6参照]
- 7.6 本剤投与開始時並びに用量調節時には、週1回を目安に血球数を測定すること。用量が維持されている場合でも、4週に1回を目安に血球数を測定すること。
- 7.7 本剤の投与量を調節する場合には、通常、1回5µg/kgずつ調節すること。
- 7.8 同一用量を4週間連続投与しても血小板数の増加 (目安として、輸血非依存下で、血小板数が本剤投与開始前から20,000/µL以上増加、又は血小板数が10,000/µL以上で本剤投与開始から100%以上増加)が認められない場合には、増量を考慮すること。
- 7.9 本剤は下表を参照の上、治療上必要最小限の用量で使用すること。

血小板数	調節方法
200,000/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。

- 7.10 以下の表を目安とし、3血球系統が改善し、輸血をせずに4～8週間以上持続した場合には、減量すること。1回投与量の減量に代わり、同一用量で投与間隔を2週に1回に延長してもよい。
3血球系統の改善の目安
- | | |
|----------|--|
| 血小板数 | 100,000/µL超 (既存治療で効果不十分な場合は50,000/µL超) |
| ヘモグロビン濃度 | 10g/dL超 |
| 好中球数 | 1,000/µL超 |
- 減量後も4週間3血球系統の改善を維持した場合には、4週ごとに更に投与量の減量を考慮すること (投与量が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)。2週に1回投与中に増量する場合には、1回の投与量は変えず、投与間隔を週1回投与に戻すこと。

■ 主要な選択基準

- ・同意取得時の年齢が19歳以上の韓国人患者
- ・細胞学的検査及び骨髓検査等により、AAの確定診断がなされている患者
- ・免疫抑制療法に対し不応な患者
(1コース以上のウマ又はウサギ由来の抗胸腺細胞グロブリン (ATG) とシクロスポリンA (CsA) との併用療法を以前に受けたことのある患者)
- ・血小板数が $\leq 30,000/\mu\text{L}$ の血小板減少症の患者

■ 方法

初期用量評価期、継続投与期、長期投与期で構成し、初期用量評価期ではロミプレート®1、3、6又は10µg/kg群のいずれかにランダムに割り付け、それぞれの用量を週1回8週間皮下投与した。以下、それぞれの投与期で下表の対応を実施した。

	投与期間	最高投与量	用量調整
初期用量評価期	Week 1～8	初回用量のまま	不可
継続投与期	Week 9～52	20µg/kg	Week 9に血小板反応が得られていない被験者の開始用量は、下表 (左) の用量調整表に従い1段階増量。 <前回増量時から4週後に血小板反応が認められない場合> 最高用量を20µg/kgとして、下表 (左) の用量調整表に従い1段階ずつ増量可。増量の必要性及び増量時期は個々の被験者の有効性及び安全性データをもとに治験責任医師が判断した。 <血小板反応が認められた場合> 血小板反応を維持するために、個々の被験者の有効性及び安全性データをもとに治験責任医師が用量を調整。1回の用量調整 (増量又は減量) では、最高用量を20µg/kgとして1段階までとした。
長期投与期	Week 53～156	20µg/kg	継続投与期の最終投与量と同じ用量とし、Week 53に治験責任医師が用量調整が必要と判断した場合には、下表 (中) の用量調整表に従い調整した。治験責任医師は、血小板反応を維持するために、個々の被験者の有効性及び安全性データをもとに用量を調整した。1回の用量調整 (増量又は減量) では、3～20µg/kgの用量範囲で1段階までとした。同じ用量で、赤血球数、白血球数、血小板数 (3血球数) が8週連続で下表 (右) に示す基準範囲であった場合は、4週ごとに漸減し、3µg/kg投与により4週連続で基準範囲内であった場合は、投与を中止した。

用量調整表 (継続投与期)

ロミプレート®投与量
1µg/kg
3µg/kg
6µg/kg
10µg/kg
13µg/kg
16µg/kg
20µg/kg

用量調整表 (長期投与期)

ロミプレート®投与量
3µg/kg
6µg/kg
10µg/kg
13µg/kg
16µg/kg
20µg/kg

3血球の基準範囲

血小板数	>50,000/µL
Hb濃度	>10.0g/dL
好中球数	>1,000/µL

■ 併用禁止薬及び併用禁止療法

試験期間中は、以下の薬剤の開始及び治療の施行は禁止とした。

- 1) ロミプレート®以外の治験薬
- 2) ロミプレート®以外のTPO受容体作動薬
- 3) AAの治療又は症状の改善に用いる薬剤 (例：免疫抑制剤、CsA、増殖因子など (ただし感染症治療に対するG-CSFのレスキュー使用は認めた))
- 4) 血小板産生に影響を与える薬剤又は影響を与えることが疑われる薬剤
- 5) 造血幹細胞移植

- 7.11 以下の時点まで本剤を投与しても、3血球系統のいずれの改善も認められない場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
 - ・シクロスポリン又は抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の場合：本剤投与開始後26週時点
 - ・既存治療で効果不十分な場合：最高投与量として週1回20µg/kgを8週間連続投与した時点

■ 評価項目

有効性

●主要評価項目

・初期用量評価期終了後のWeek 9時点で血小板反応*1を示した被験者の割合

●副次評価項目

- ・血小板反応*1を示した被験者の割合 (Week 1 ~ 52)
- ・血小板輸血から離脱*4した被験者の割合
- ・血小板反応を示すまでの期間*
- ・赤血球反応*2及び/又は好中球反応*3を示した被験者の割合
- ・3血球系反応(血小板反応*1、赤血球反応*2、好中球反応*3のすべて)を示した被験者の割合
- ・血小板数、ヘモグロビン(Hb)濃度、好中球数の連続量としての変化
- ・連続した8週間、輸血なしで基準範囲に到達し、用量の漸減によりロミプレート®の投与を中止した被験者の割合、期間
- ・骨髄の細胞型及びレチクリンGradeの変化 など

安全性

●有害事象(副作用)

●ロミプロスチム及びトロンボポエチン(TPO)に対する抗体産生

■ 解析計画

原則、カテゴリカルデータは被験者数及び割合を算出し、連続量は被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値の基本統計量で要約した。

●主要評価項目

・Week 9で血小板反応*1を示した被験者の割合及び両側95% CIを算出した。

●副次評価項目

- ・各時点での血小板反応*1を示した被験者の割合及び血小板輸血から離脱*4した被験者の割合は、それぞれ主要評価項目と同様の方法で解析した。
- ・各時点での赤血球反応*2及び/又は好中球反応*3を示した被験者の割合は、それぞれ主要評価項目と同様の方法で解析した。
- ・血小板反応*1を示した被験者を対象として、血小板反応を示すまでの期間*を要約した。
- ・各時点における血小板数、Hb濃度、好中球数のベースラインからの変化量を要約した。
- ・3血球系反応を示した被験者の割合を主要評価項目と同様の方法で解析した。また、3血球系反応を示すまでの期間を要約した。
- ・連続した8週間、輸血なしで基準範囲に到達し、用量漸減により投与を中止した被験者数とその割合を算出した。また、血球反応を維持し、ロミプレート®投与を中止した期間を要約した。 など

●安全性

有害事象(副作用)を初期用量群別に集計した。抗体産生は陽性状況から評価した。なお、有害事象名はMedDRA/J ver. 20.1で読み替えた。

解析対象集団

Full Analysis Set (FAS) 及び Per Protocol Set (PPS) を対象に有効性を解析し、有効性の主たる解析対象をPPSとした

評価指標	定義
FAS	登録被験者のうち、以下のすべてに該当する被験者をFASとした。 ・ロミプレート®の投与を1回以上受けた被験者 ・ロミプレート®投与前に血小板数が測定され、投与後に1回以上血小板数が測定された被験者
PPS	FASのうち、以下のすべてに該当する被験者を PPSとした。 ・すべての選択基準に合致し、いずれの除外基準にも抵触しない被験者 ・初期用量評価期に6回以上既定の用量のロミプレート®が投与された被験者(休業基準に従って休業した場合は投与とみなすが、重篤有害事象の発現により休業した場合は投与とはみなさない) ・初期用量評価期に治験実施計画書の重大な逸脱が認められなかった被験者

■ 判定基準

各評価項目で設定されている各評価指標(血小板反応*1、赤血球反応*2、好中球反応*3、輸血からの離脱*4)及び血小板反応を示すまでの期間*(下表を参照)。

各評価指標の定義

評価指標	定義
*1 血小板反応	以下のいずれかに該当するとき ・血小板数がベースラインより20,000/μL以上増加 ・血小板数が10,000/μL以上で、ベースラインから100%以上増加 ただし、血小板輸血後7日以内の被験者の評価結果は「反応なし」とする。
*2 赤血球反応	以下のいずれかに該当するとき ・ロミプレート®投与前にHb濃度が9.0g/dL未満の被験者で、Hb濃度が赤血球輸血なしでベースラインより1.5g/dL以上上昇 ・ロミプレート®投与前8週間の赤血球輸血量と比べて輸血量が8週間継続して4単位以上減少 ただし、赤血球輸血後28日以内の被験者の評価結果は「反応なし」とする。
*3 好中球反応	以下のいずれかに該当するとき ・ロミプレート®投与前の好中球数が500/μL未満の被験者で、好中球数がベースラインより100%以上増加 ・ロミプレート®投与前の好中球数が1,000/μL未満の被験者で、好中球数がベースラインより500/μL超増加 ただし、顆粒球コロニー形成刺激因子(G-CSF)投与後7日以内の被験者の評価結果は「反応なし」とする。
*4 輸血からの離脱	ロミプレート®投与前8週間に前治療として血小板輸血又は赤血球輸血を実施した被験者において、8週以上連続して血小板輸血又は赤血球輸血を実施しなかったとき
※血小板反応を示すまでの期間	治験薬投与開始から最初に血小板反応を示した期間

4. 効能又は効果(抜粋)
再生不良性貧血

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)
(再生不良性貧血)
5.3 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、最新の再生不良性貧血診療の参照ガイドを参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること⁹⁾。[17.1.4-17.1.6参照]

6. 用法及び用量(抜粋)
(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。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
(再生不良性貧血)
7.5 シクロスポリン又は抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の場合は、原則として両剤を併用すること。シクロスポリンのみとの併用は、抗胸腺細胞免疫グロブリンが適用できない場合に考慮すること。また、併用薬の電子添文を確認すること。[17.1.5、17.1.6参照]
7.6 本剤投与開始時並びに用量調節時には、週1回を目安に血球数を測定すること。用量が維持されている場合でも、4週に1回を目安に血球数を測定すること。
7.7 本剤の投与量を調節する場合には、通常、1回5μg/kgずつ調節すること。
7.8 同一用量を4週間連続投与しても血小板数の増加(目安として、輸血非依存下で、血小板数が本剤投与開始前から20,000/μL以上増加、又は血小板数が10,000/μL以上で本剤投与開始から100%以上増加)が認められない場合には、増量を考慮すること。
7.9 本剤は下表を参照の上、治療上必要最小限の用量で使用すること。

血小板数	調節方法
200,000/μL ~ 400,000/μL	減量する。
400,000/μL超	休業する。休業後、血小板数が200,000/μLまで減少した場合には原則として休業前の投与量より減量し投与を再開する。なお、休業前の投与量が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業前と同じ投与量で投与を再開してもよい。

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

3血球系統の改善の目安

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

減量後も4週間3血球系統の改善を維持した場合には、4週ごとに更に投与量の減量を考慮すること(投与量が5μg/kg以下の場合には休業を考慮すること)。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(休業中であった場合には、休業前の投与量で再開してもよい)。2週に1回投与中に増量する場合には、1回の投与量は変えず、投与間隔を週1回投与に戻すこと。

7.11 以下の時点まで本剤を投与しても、3血球系統のいずれの改善も認められない場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
・シクロスポリン又は抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の場合: 本剤投与開始後26週時点
・既存治療で効果不十分な場合: 最高投与量として週1回20μg/kgを8週間連続投与した時点

用量探索試験であることから一部承認された用法及び用量外の記載があります。

【有効性】

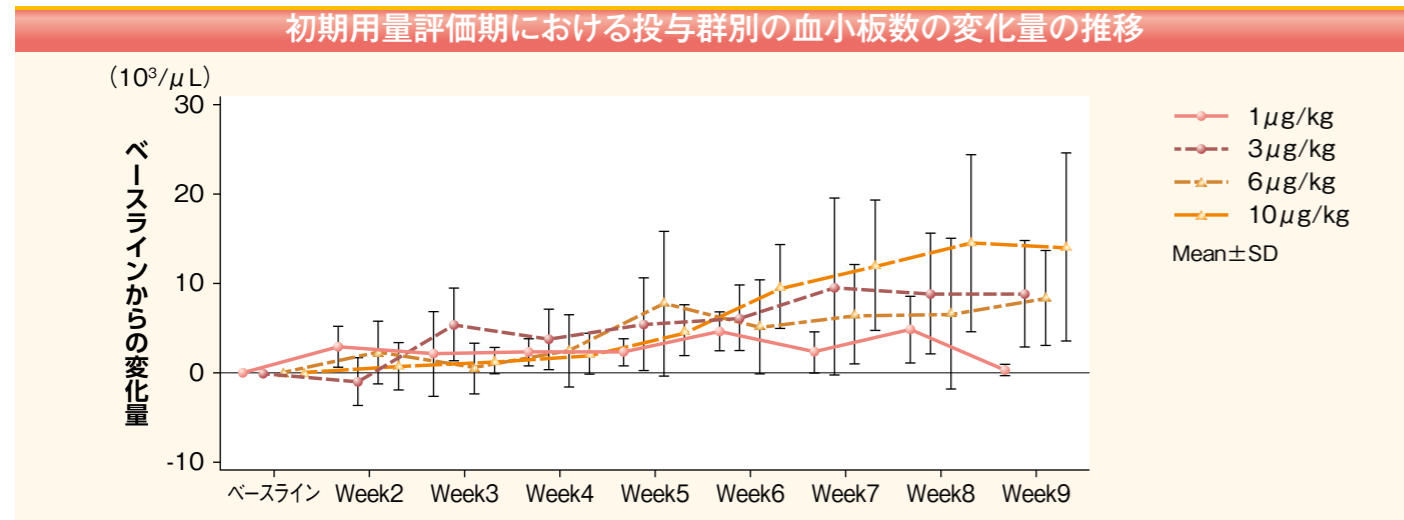
1) 初期用量評価期終了後のWeek 9時点で血小板反応*を示した被験者の割合 (主要評価項目)

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3µg/kg群ではいずれも0/7例でしたが、6µg/kg群で3/9例、10µg/kg群で7/10例(70.0%)でした。

Week 9の時点で血小板反応*を示した被験者の割合 (PPS)

初期用量 (被験者数)	1µg/kg (n=7)	3µg/kg (n=7)	6µg/kg (n=9)	10µg/kg (n=10)	全体 (n=33)、95% CI
Week 9に血小板反応*を示した被験者数	0	0	3	7	10(30.3%) 15.6 ~ 48.7

初期用量評価期における投与群別の血小板数の変化量の推移



2) 血小板反応*を示した被験者の割合 (Week 1 ~ 52) (副次評価項目)

初期用量評価期(Week 9まで)に血小板反応*を示した被験者の割合は、1及び3µg/kg群で各3/7例、6µg/kg群で6/9例、10µg/kg群で10/10例でした。Week 9以降、基準に従い用量調節(P.39参照)を行い、1 ~ 6µg/kg群でその割合は上昇し、Week 52までに血小板反応*を示した被験者の割合は、全体で29/33例(87.9%)でした。

初期用量評価期、Week 1 ~ 12、Week 1 ~ 16、Week 1 ~ 24、Week 1 ~ 52の間に血小板反応*を示した被験者の割合 (PPS)

初期用量 (被験者数)	1µg/kg (n=7)	3µg/kg (n=7)	6µg/kg (n=9)	10µg/kg (n=10)	全体 (n=33)、95% CI
初期用量評価期	3	3	6	10	22(66.7%) 48.2 ~ 82.0
Week 1 ~ 12	4	4	7	10	25(75.8%) 57.7 ~ 88.9
Week 1 ~ 16	4	4	7	10	25(75.8%) 57.7 ~ 88.9
Week 1 ~ 24	6	4	8	10	28(84.8%) 68.1 ~ 94.9
Week 1 ~ 52	6	5	8	10	29(87.9%) 71.8 ~ 96.6

評価指標	定義
*血小板反応	以下のいずれかに該当するとき ・血小板数がベースラインより20,000/µL以上増加 ・血小板数が10,000/µL以上で、ベースラインから100%以上増加 ただし、血小板輸血後7日以内の被験者の評価結果は「反応なし」とする。

3) 血小板輸血から離脱†した被験者の割合 (副次評価項目)

<本剤投与前8週間に前治療として血小板輸血を行っていた被験者を対象とした場合: 21例>

初期用量評価期(Week 9まで)に血小板輸血から離脱†した被験者の割合は1µg/kg群で0/5例、3µg/kg群で2/4例、6µg/kg群で0/6例、10µg/kg群で2/6例でした。Week 9以降、基準に従い用量調節(P.39参照)を行い、各群での割合は上昇し、Week 156までに血小板輸血から離脱†した被験者の割合は、全体で13/21例(61.9%)でした。

初期用量評価期、Week 1 ~ 12、Week 1 ~ 16、Week 1 ~ 24、Week 1 ~ 52、Week 1 ~ 104、Week 1 ~ 156の間に血小板輸血から離脱†した被験者の割合 (PPS)

初期用量 (被験者数)	1µg/kg (n=5)	3µg/kg (n=4)	6µg/kg (n=6)	10µg/kg (n=6)	全体 (n=21)、95% CI
初期用量評価期	0	2	0	2	4(19.0%) 5.4 ~ 41.9
Week 1 ~ 12	0	2	1	4	7(33.3%) 14.6 ~ 57.0
Week 1 ~ 16	0	2	2	4	8(38.1%) 18.1 ~ 61.6
Week 1 ~ 24	1	2	3	6	12(57.1%) 34.0 ~ 78.2
Week 1 ~ 52	2	2	3	6	13(61.9%) 38.4 ~ 81.9
Week 1 ~ 104	2	2	3	6	13(61.9%) 38.4 ~ 81.9
Week 1 ~ 156	2	2	3	6	13(61.9%) 38.4 ~ 81.9

評価指標	定義
†輸血からの離脱	ロミプレート®投与前8週間に前治療として血小板輸血を実施した被験者において、8週以上連続して血小板輸血を実施しなかったとき

4) 血小板反応を示すまでの期間* (副次評価項目)

血小板反応*を示した被験者は全体で29/33例でした。それらの被験者を対象とした血小板反応を示すまでの期間*の中央値は全体で43.0日、初期用量10µg/kg群で41.0日でした。

評価指標	定義
*血小板反応を示すまでの期間	治療投与開始から最初に血小板反応を示した期間

4. 効能又は効果(抜粋)
再生不良性貧血
5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)
(再生不良性貧血)
5.3 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、最新の再生不良性貧血診療の参照ガイドを参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること⁹⁾。[17.1.4-17.1.6参照]
6. 用法及び用量(抜粋)
(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。
7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
(再生不良性貧血)
7.5 シクロスポリン又は抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の場合は、原則として両剤と併用すること。シクロスポリンのみとの併用は、抗胸腺細胞免疫グロブリンが適用できない場合に考慮すること。また、併用薬の電子添文を確認すること。[17.1.5、17.1.6参照]
7.6 本剤投与開始時並びに用量調節時には、週1回を目安に血球数を測定すること。用量が維持されている場合でも、4週に1回を目安に血球数を測定すること。
7.7 本剤の投与量を調節する場合には、通常、1回5µg/kgずつ調節すること。
7.8 同一用量を4週間連続投与しても血小板数の増加(目安として、輸血非依存下で、血小板数が本剤投与開始前から20,000/µL以上増加、又は血小板数が10,000/µL以上で本剤投与開始から100%以上増加)が認められない場合には、増量を考慮すること。
7.9 本剤は下表を参照の上、治療上必要最小限の用量で使用すること。

血小板数	調節方法
200,000/µL ~ 400,000/µL	減量する。
400,000/µL超	休業する。休業後、血小板数が200,000/µLまで減少した場合には原則として休業前の投与量より減量し投与を再開する。なお、休業前の投与量が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業前と同じ投与量で投与を再開してもよい。

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

3血球系統の改善の目安	
血小板数	100,000/µL超 (既存治療で効果不十分な場合は50,000/µL超)
ヘモグロビン濃度	10g/dL超
好中球数	1,000/µL超

減量後も4週間3血球系統の改善を維持した場合には、4週ごとに更に投与量の減量を考慮すること(投与量が5µg/kg以下の場合には休業を考慮すること)。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(休業中であった場合には、休業前の投与量で再開してもよい)。2週に1回投与中に増量する場合には、1回の投与量は変えず、投与間隔を週1回投与に戻すこと。
7.11 以下の時点まで本剤を投与しても、3血球系統のいずれの改善も認められない場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
・シクロスポリン又は抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の場合: 本剤投与開始後26週時点
・既存治療で効果不十分な場合: 最高投与量として週1回20µg/kgを8週間連続投与した時点

用量探索試験であることから一部承認された用法及び用量外の記載があります。

5) 赤血球反応^{*2}及び/又は好中球反応^{*3}を示した被験者の割合 (副次評価項目)

初期用量評価期(Week 9まで)に赤血球反応^{*2}及び/又は好中球反応^{*3}を示した被験者の割合は、1μg/kg群で1/7例、3μg/kg群で4/7例、6μg/kg群で5/9例、10μg/kg群で7/10例でした。Week 9以降、基準に従い用量調節(P.39参照)を行い、その後、各群での割合は上昇し、Week 24以降Week 156までに赤血球反応^{*2}及び/又は好中球反応^{*3}を示した被験者の割合は、全体で29/33例(87.9%)でした。

初期用量評価期、Week 1~12、Week 1~16、Week 1~24、Week 1~52、Week 1~104、Week 1~156の間に赤血球反応^{*2}及び/又は好中球反応^{*3}を示した被験者の割合 (PPS)

初期用量 (被験者数)	1μg/kg (n=7)	3μg/kg (n=7)	6μg/kg (n=9)	10μg/kg (n=10)	全体 (n=33)、95% CI
初期用量評価期	1	4	5	7	17(51.5%) 33.5 ~ 69.2
Week 1~12	1	5	7	7	20(60.6%) 42.1 ~ 77.1
Week 1~16	4	5	7	7	23(69.7%) 51.3 ~ 84.4
Week 1~24	7	6	8	8	29(87.9%) 71.8 ~ 96.6
Week 1~52	7	6	8	8	29(87.9%) 71.8 ~ 96.6
Week 1~104	7	6	8	8	29(87.9%) 71.8 ~ 96.6
Week 1~156	7	6	8	8	29(87.9%) 71.8 ~ 96.6

6) 3血球系反応^{*}を示した被験者の割合 (副次評価項目)

いずれの投与群においても初期用量評価期(Week 9まで)に3血球系反応^{*}を示した被験者は認められませんでした。Week 9以降、基準に従い用量調節(P.39参照)を行い、Week 17以降に3血球系反応^{*}を示した被験者が認められ、Week 53以降Week 156では5/33例(15.2%)に3血球系反応^{*}が認められました。

3血球系反応^{*}を示した被験者は全体で11例で、3血球系反応^{*}を示すまでの期間の中央値は127.0日でした。

3血球系反応^{*}を示した被験者の割合

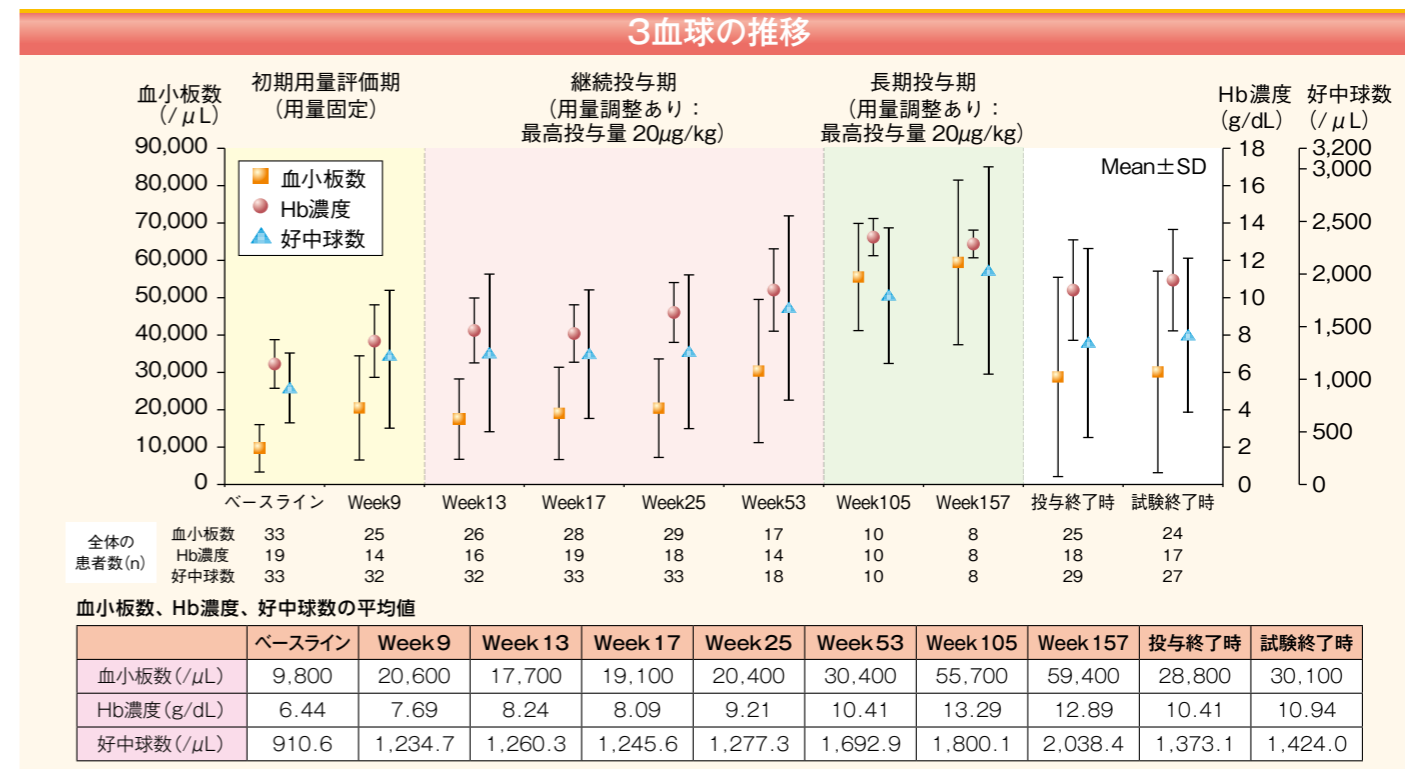
初期用量 (被験者数)	1μg/kg (n=7)	3μg/kg (n=7)	6μg/kg (n=9)	10μg/kg (n=10)	全体 (n=33)、95% CI
Week 9	0	0	0	0	0(0.0%) 0.0 ~ 10.6
Week 13	0	0	0	0	0(0.0%) 0.0 ~ 10.6
Week 17	0	1	0	0	1(3.0%) 0.1 ~ 15.8
Week 25	1	1	1	1	4(12.1%) 3.4 ~ 28.2
Week 27	0	1	2	0	3(9.1%) 1.9 ~ 24.3
Week 53	1	1	2	1	5(15.2%) 5.1 ~ 31.9
Week 105	1	1	2	1	5(15.2%) 5.1 ~ 31.9
Week 157	1	1	3	0	5(15.2%) 5.1 ~ 31.9

3血球系反応^{*}(血小板反応^{*1}、赤血球反応^{*2}、好中球反応^{*3})のすべての判定基準を満たした場合)

評価指標	定義
*1 血小板反応	以下のいずれかに該当するとき ・血小板数がベースラインより20,000/μL以上増加 ・血小板数が10,000/μL以上で、ベースラインから100%以上増加 ただし、血小板輸血後7日以内の被験者の評価結果は「反応なし」とする。
*2 赤血球反応	以下のいずれかに該当するとき ・ロミプレート®投与前にHb濃度が9.0g/dL未満の被験者で、Hb濃度が赤血球輸血なしでベースラインより1.5g/dL以上上昇 ・ロミプレート®投与前8週間の赤血球輸血量と比べて輸血量が8週間連続して4単位以上減少 ただし、赤血球輸血後28日以内の被験者の評価結果は「反応なし」とする。
*3 好中球反応	以下のいずれかに該当するとき ・ロミプレート®投与前の好中球数が500/μL未満の被験者で、好中球数がベースラインより100%以上増加 ・ロミプレート®投与前の好中球数が1,000/μL未満の被験者で、好中球数がベースラインより500/μL超増加 ただし、顆粒球コロニー形成刺激因子(G-CSF)投与後7日以内の被験者の評価結果は「反応なし」とする。

4. 効能又は効果(抜粋)
再生不良性貧血
5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)
(再生不良性貧血)
- 5.3 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、最新の再生不良性貧血診療の参照ガイドを参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること⁹⁾。[17.1.4-17.1.6参照]

7) 血小板数、Hb濃度、好中球数の変化 (副次評価項目)



8) 連続した8週間、輸血なしで基準値範囲に到達し、用量の漸減によりロミプレート®の投与を中止した被験者の割合 (副次評価項目)

連続した8週間、輸血なしで基準値範囲に到達し、用量の漸減によりロミプレート®の投与を中止した被験者は全体で3/33例(9.1%)でした。中止するまでの期間は初期用量6μg/kg群の被験者2例(589日、1030日)、初期用量10μg/kg群の被験者1例は594日でした。また、これらの被験者の最長ロミプレート®投与中止期間は6μg/kg群の被験者で56日及び490日、10μg/kg群の被験者で483日でした。

6. 用法及び用量(抜粋)
(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。
7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
(再生不良性貧血)
- 7.5 シクロスポリン又は抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の場合は、原則として両剤と併用すること。シクロスポリンのみとの併用は、抗胸腺細胞免疫グロブリンが適用できない場合に考慮すること。また、併用薬の電子添文を確認すること。[17.1.5、17.1.6参照]
- 7.6 本剤投与開始時並びに用量調節時には、週1回を目安に血球数を測定すること。用量が維持されている場合でも、4週に1回を目安に血球数を測定すること。
- 7.7 本剤の投与量を調節する場合には、通常、1回5μg/kgずつ調節すること。
- 7.8 同一用量を4週間連続投与しても血小板数の増加(目安として、輸血非依存下で、血小板数が本剤投与開始前から20,000/μL以上増加、又は血小板数が10,000/μL以上で本剤投与開始から100%以上増加)が認められない場合には、増量を考慮すること。
- 7.9 本剤は下表を参照の上、治療上必要最小限の用量で使用すること。
- | 血小板数 | 調節方法 |
|-------------------------|---|
| 200,000/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。 |
- 7.10 以下の表を目安とし、3血球系が改善し、輸血をせずに4~8週間以上持続した場合には、減量すること。1回投与量の減量に代わり、同一用量で投与間隔を2週に1回に延長してもよい。
- | | |
|----------|--|
| 血小板数 | 100,000/μL超 (既存治療で効果不十分な場合は50,000/μL超) |
| ヘモグロビン濃度 | 10g/dL超 |
| 好中球数 | 1,000/μL超 |
- 減量後も4週間3血球系改善を維持した場合には、4週ごとに更に投与量の減量を考慮すること(投与量が5μg/kg以下の場合には休薬を考慮すること)。減量後に3血球系のいずれかに悪化が認められた場合には、増量を考慮すること(休薬中であった場合には、休薬前の投与量で再開してもよい)。2週に1回投与中に増量する場合には、1回の投与量は変えず、投与間隔を週1回投与に戻すこと。
- 7.11 以下の時点まで本剤を投与しても、3血球系のいずれの改善も認められない場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- シクロスポリン又は抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の場合: 本剤投与開始後26週時点
 - 既存治療で効果不十分な場合: 最高投与量として週1回20μg/kgを8週間連続投与した時点

レチクリンGradeの変化(副次評価項目)

ベースラインでのレチクリンのGradeは0又は1でした。ロミプレート®投与後のGrade変化は10µg/kg群の2例で、2段階の上昇が認められました。

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

骨髄の細胞型(染色体異常)(副次評価項目)

染色体検査の結果、スクリーニング時に2例、ロミプレート®投与後に1例で染色体異常が認められました。ロミプレート®投与後に染色体異常を認めた1例では、スクリーニング時に分裂細胞20細胞中、5細胞で8番染色体トリソミーを認めており、ロミプレート®投与後の検査(Week 25、53、77、129)でスクリーニング時と同様に2～6細胞で8番染色体トリソミーが認められました。被験者の最終検査時(Week 156)は、20細胞中6細胞で8番染色体トリソミー、2細胞で8番染色体トリソミー及び1番染色体長腕q12-q44の重複を認めました。

【参考】AAにおける染色体異常について

- 細胞形態に異常を認めない典型的な再生不良性貧血であっても全体の4～11%に染色体異常が認められる。
- 頻度の高い染色体異常は8トリソミー、7モノソミー、del(13q)、6番染色体の異常などである。

研究代表者 三谷絹子:再生不良性貧血診療の参照ガイド令和4年度改訂版:8. 検査所見3)染色体分析より抜粋

【安全性】

副作用発現状況

副作用は、全体で35例中3例(8.6%)に発現しました。内訳は、筋肉痛3例(8.6%)、疲労2例(5.7%)、浮動性めまい1例(2.9%)でした。なお、本試験において、重篤な副作用、中止に至った副作用及び死亡に至った副作用は発現しませんでした。

副作用の発現状況(全期間)

分類	副作用名	合計 (n=35)
		副作用発現例数(%)
全体		3(8.6)
一般・全身障害および投与部位の状態		2(5.7)
疲労		2(5.7)
筋骨格系および結合組織障害		3(8.6)
筋肉痛		3(8.6)
神経系障害		1(2.9)
浮動性めまい		1(2.9)

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

抗体産生

抗ロミプロスチム抗体: 1例で結合抗体が陽性を示しましたが、中和抗体は陰性でした。

抗TPO抗体: 2例で結合抗体が陽性を示しましたが、いずれも中和抗体は陰性でした。

【結論】(推奨用量の設定)

本試験では、免疫抑制療法に不応な血小板減少症を有するAA患者に対し、ロミプレート®1、3、6又は10µg/kgを週1回皮下投与したときのロミプレート®の有効性と安全性を検討しました。その結果、すべての投与群で、初期用量評価期～長期投与期までの安全性及び忍容性が示されました。固定用量で実施した初期用量評価期では、他の群と比較してロミプレート®10µg/kg群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しました。このことから、10µg/kgを推奨開始用量と判断しました。

<p>8. 重要な基本的注意(抜粋) (効能共通)</p> <p>8.3 本剤を含むトロンボポエチン受容体作動薬には、骨髄のレチクリン線維の形成及び線維化を進行させる可能性があるため、本剤の投与開始前には、末梢血液像(末梢血塗抹標本)、全血算(赤血球、白血球及び血小板)及び網状赤血球数の検査を行い、全ての血球系の形態異常の有無を十分観察すること。また、本剤投与中は、末梢血液像(末梢血塗抹標本)、全血算(赤血球、白血球及び血小板)及び網状赤血球数の検査を4週に1回を目安に実施し、全ての血球系の形態異常及び血球減少の存否を観察すること。[11.1.2参照]</p> <p>8.5 本剤に対する反応性の低下が認められた場合、又は血小板数の維持が困難になった場合は、原因(本剤に対する中和抗体の産生、又は骨髄線維症等の可能性)の究明に努めること。</p> <p>8.6 トロンボポエチン受容体作動薬には、既存の骨髄異形成症候群等の造血器腫瘍を進行させる可能性がある。</p> <p>8.7 再生不良性貧血患者の一部では経過観察中に骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病に移行することが知られており、再生不良性貧血患者を対象とした海外臨床試験及び国際共同臨床試験においても、本剤との因果関係は明らかでないものの、本剤投与後に染色体異常が認められた例が報告されている。本剤投与中は、定期的に白血球分画を含む全血算及び末梢血塗抹標本検査を行い、幼若細胞や形態学的異常の発現を確認し、血球減少の有無を確認すること。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。</p> <p>11. 副作用(抜粋) 11.1 重大な副作用 11.1.2 骨髄レチクリン増生(1.6%) 骨髄レチクリン増生が認められることがあり、骨髄線維化があらわれる可能性がある。血球系の形態異常又は血球減少を認めた場合は、本剤の投与を中止すること。また、線維化状態の確認のため骨髄生検・特殊染色等の実施を考慮すること。[8.3参照]</p> <p>15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 15.1.1 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした海外臨床試験において、291例中2例(0.7%)に、本剤に対する中和抗体が認められたが、その後の追跡調査ではいずれの症例も中和抗体は認められていない。なお、国内臨床試験において、本剤に対する中和抗体は認められていない。再生不良性貧血患者を対象とした海外臨床試験及び国際共同臨床試験において、本剤に対する中和抗体は認められていない。 15.1.2 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした海外臨床試験において、造血器腫瘍の発現が認められた。骨髄異形成症候群患者²⁾では、疾患の進行に伴い急性骨髄性白血病へ移行することが知られている。骨髄異形成症候群患者を対象とした海外臨床試験において、一過性の芽球の増加と、急性骨髄性白血病への移行が認められたとの報告がある¹⁰⁾。</p> <p>注)骨髄異形成症候群患者への投与は、国内外において承認外である。</p>
--

IV 臨床成績

～免疫抑制療法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を対象としたロミプレート®の第Ⅱ／Ⅲ相国際共同非盲検試験：002試験～¹⁸⁾

18) 承認時評価資料 国際共同Ⅱ／Ⅲ相試験

■ 目的

免疫抑制療法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再生不良性貧血(AA)患者を対象に、ロミプレート®を週1回反復皮下投与したときの有効性を血小板反応、赤血球反応又は好中球反応を指標として検討する。また、反復投与したときの安全性及び薬物動態を検討する。

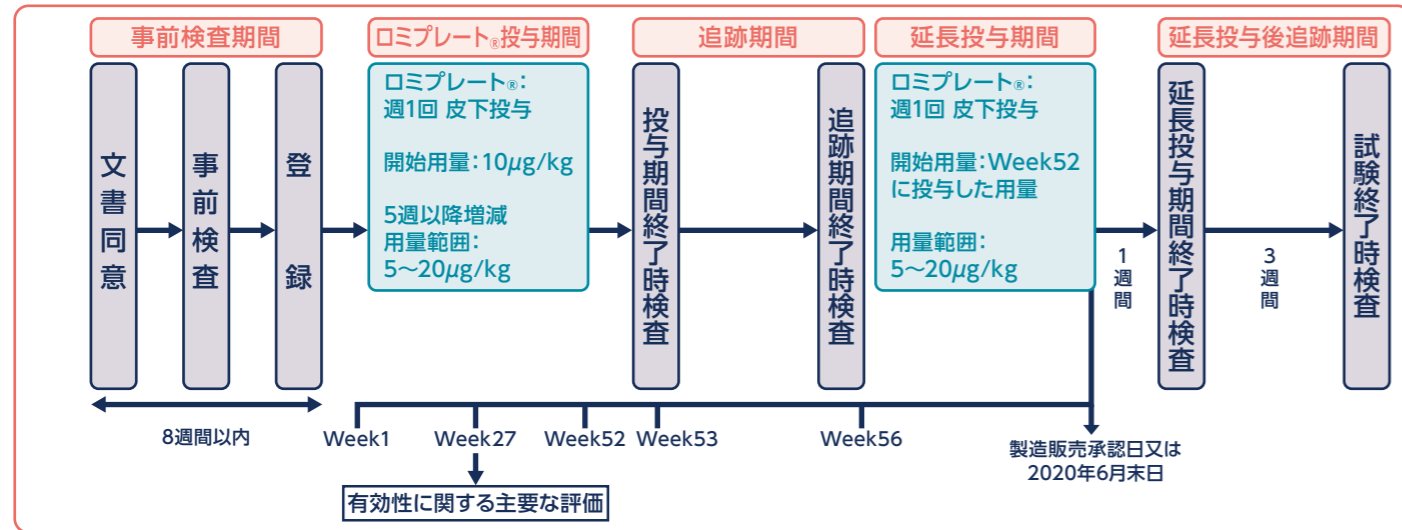
■ 対象

免疫抑制療法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AA患者 31例(韓国人7例、日本人24例)

■ 試験デザイン

第Ⅱ／Ⅲ相国際共同非盲検・延長投与試験(期間：2016年3月14日～2020年7月(カットオフ日：2018年6月5日))

実施国：韓国、日本



4. 効能又は効果(抜粋)
再生不良性貧血
5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)
(再生不良性貧血)
5.3 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、最新の再生不良性貧血診療の参照ガイドを参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること⁹⁾。[17.1.4-17.1.6参照]
6. 用法及び用量(抜粋)
(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。
7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
(再生不良性貧血)
7.5 シクロスポリン又は抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の場合は、原則として両剤と併用すること。シクロスポリンのみとの併用は、抗胸腺細胞免疫グロブリンが適用できない場合に考慮すること。また、併用薬の電子添文を確認すること。[17.1.5、17.1.6参照]
- 7.6 本剤投与開始時並びに用量調節時には、週1回を目安に血球数を測定すること。用量が維持されている場合でも、4週に1回を目安に血球数を測定すること。
- 7.7 本剤の投与量を調節する場合には、通常、1回5μg/kgずつ調節すること。
- 7.8 同一用量を4週間連続投与しても血小板数の増加(目安として、輸血非依存下で、血小板数が本剤投与開始前から20,000/μL以上増加、又は血小板数が10,000/μL以上で本剤投与開始から100%以上増加)が認められない場合には、増量を考慮すること。
- 7.9 本剤は下表を参照の上、治療上必要最小限の用量で使用すること。

血小板数	調節方法
200,000/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。

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

3血球系統の改善の目安

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

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

7.11 以下の時点まで本剤を投与しても、3血球系統のいずれの改善も認められない場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

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

■ 主要な選択基準

- ・同意を取得した年齢が日本人は20歳以上、韓国人は19歳以上の患者
- ・血液検査及び骨髄検査等により、AAの確定診断がなされている患者
- ・ウマもしくはウサギのATGを含む免疫抑制療法を1コース以上実施したにもかかわらず不応であった患者、又はCsAに不応であり、かつATGが適用とならない患者
- ・血小板数が $\leq 30,000/\mu\text{L}$ の血小板減少症の患者

■ 方法

ロミプレート®10μg/kgを開始用量とし、最初の4週間は用量は固定し週1回4週間皮下投与した。その後、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、20μg/kgに適宜調節した。投与期間は52週間とした。投与後4週間の追跡期間が終了した被験者については、延長投与期間にロミプレート®を投与継続することを可とした。延長投与期間は、試験実施国でのAAに対する製造販売承認日又は2020年6月末のいずれか早い日までとした。

用量調節

投与期間	指標	用量調節：下記基準に従い、5μg/kgを1段階として増減(最高投与量：20μg/kg)なお、いずれの場合も安全性を考慮し治験医師の判断で1段階ずつの減量・休薬・維持とすることを認めた。	
投与開始時～4週間	—	10μg/kg固定	
5週目以降	① 血小板調節	血小板反応*が認められた場合	維持： ただし治験医師の判断で増量を必要とした場合は、4週間ごとに用量を1段階増量することを認めた。
		4週連続して血小板反応*が認められなかった場合	1段階増量： ただし有害事象等安全性を考慮し治験医師の判断で、用量維持することを認めた。
		血小板数>200,000/μLとなった場合 血小板数>400,000/μLとなった場合	1段階減量 休薬
	② 3血球調節の基準*	10～20μg/kgの投与量のいずれかで8週間以上輸血を受けずに3血球系統の基準*をすべて満たした場合	1段階減量
		減量後3血球系統の値が以下のいずれかとなった場合 ・血小板数<30,000/μL ・Hb値<9.0g/dL ・好中球数<500/μL	1段階増量
		減量後も継続して4週間以上輸血を受けずに3血球系統の基準*をすべて満たした場合 4週間以上5μg/kg投与で輸血を受けずに3血球系統の基準*をすべて満たした場合	更に1段階減量 休薬
休薬後	① 血小板数<200,000/μLとなった場合 血小板数 $\leq 50,000/\mu\text{L}$ となった場合	休薬前の用量より1段階減量して投与再開 (休薬前の投与量が5μg/kgの場合は同じ用量で再開) 休薬前と同じ用量で投与再開	
	② 休薬後3血球系統の値が以下のいずれかとなった場合 ・血小板数<30,000/μL ・Hb値<9.0g/dL ・好中球数<500/μL	5μg/kgで投与再開	

*血小板反応 以下のいずれかに該当するとき
・血小板数がベースラインより20,000/μL以上増加
・血小板数が10,000/μL以上で、ベースラインから100%以上増加
・初回投与前8週間に前治療として血小板輸血を実施した被験者では、8週間連続して血小板輸血を未実施

*3血球系統の基準 血小板数>50,000/μLかつ、Hb値>10.0g/dLかつ、好中球数>1,000/μL

■ 併用禁止薬及び併用禁止療法

試験期間中は、以下の薬剤の開始及び治療の施行は禁止とした。

- 1) AAの治療又は症状の改善に用いる薬剤(例、ATG及びCsAなどの免疫抑制療法として使用される薬剤、タンパク同化ステロイド、増殖因子など)。ただし、併用可能薬に示した薬剤は使用してもよいとした。
- 2) 造血幹細胞移植、3) ロミプレート®以外のTPO受容体作動薬、4) ロミプレート®以外の治験薬

■ 併用可能薬

以下の薬剤については、被験者の安全を考慮して必要と認められる場合には使用してもよいとした。

- 1) 血小板輸血、2) 赤血球輸血、3) G-CSF、4) 鉄キレート剤、5) CsA又はタンパク同化ステロイド^{†1)}、6) 副腎皮質ホルモン薬^{†2)}

†1：ロミプレート®投与開始6か月以上前から投与されている被験者が、ロミプレート®投与6週間前からの同一の用法及び用量で投与されており、かつロミプレート®投与中もその用法及び用量で継続して使用する。ただし、ロミプレート®投与期間中では、ロミプレート®投与中に有害事象が発現し、減量する必要がある場合は減量してもよい。また、延長投与期では、治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合には漸減及び休薬してもよい。なお、減量、漸減又は休薬後、再度増量する場合には、試験開始時の用法及び用量を超えてはならない。

†2：局所的に使用する場合、又は全身への投与であってもアレルギー症状などの改善のために短期間使用する場合

■ 評価項目

- 主要評価項目
 - ・Week 27時点で血液学的反応* (血小板反応*¹、赤血球反応*²、好中球反応*³のいずれかが判定基準を満たした場合)を示した被験者の割合
- 副次評価項目
 - ・投与期間終了時検査(Week 53)時点で血液学的反応*を示した被験者の割合
 - ・投与開始から血液学的反応*を示すまでの期間
 - ・初回投与前8週間に前治療として血小板輸血を実施していた被験者での血小板輸血からの離脱又は血小板輸血量の減少を示した被験者の割合
 - ・Week 27時点及びWeek 53時点で血小板反応*¹、赤血球反応*²又は好中球反応*³を示した被験者の割合
 - ・Week 27時点及びWeek 53時点で3血球系反応(血小板反応*¹、赤血球反応*²、好中球反応*³のすべて)を示した被験者の割合など
- その他の評価項目
 - ・血小板数、Hb濃度及び好中球数 など
- 安全性
 - ・有害事象(副作用)
 - ・臨床検査値
 - ・骨髓の細胞密度及びBone Marrow Pathology (2nd edition) で示されているレチクリンGradeの変化
 - ・AML及び/又はMDSへの移行割合 など
- 免疫原性
 - ・抗ロミプロスチム抗体及び抗TPO抗体の産生
- 薬物動態
 - ・血清中ロミプロスチム濃度
 - ・薬物動態パラメータ

4. 効能又は効果(抜粋)
再生不良性貧血

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)
(再生不良性貧血)

5.3 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、最新の再生不良性貧血診療の参照ガイドを参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること⁹⁾。[17.1.4-17.1.6参照]

6. 用法及び用量(抜粋)
(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。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
(再生不良性貧血)

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

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

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

7.8 同一用量を4週間連続投与しても血小板数の増加(目安として、輸血非依存下で、血小板数が本剤投与開始前から20,000/μL以上増加、又は血小板数が10,000/μL以上で本剤投与開始から100%以上増加)が認められない場合には、増量を考慮すること。

7.9 本剤は下表を参照の上、治療上必要最小限の用量で使用すること。

血小板数	調節方法
200,000/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。

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

3血球系統の改善の目安

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

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

7.11 以下の時点まで本剤を投与しても、3血球系統のいずれの改善も認められない場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

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

■ 解析計画

原則、カテゴリカルデータは度数及び割合を算出し、連続量は被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値の基本統計量で要約した(解析のデータカットオフは、2018年6月5日)。

- 主要評価項目
 - ・Week 27時点で血液学的反応*を示した被験者数とその割合について、Clopper-pearsonの95%CIを算出し、その95%CIの下限が閾値割合15%を上回るか否かを評価した。
 - ・試験登録時の年齢、性別、ベースライン時の血小板数、AA重症度、ATG治療歴の有無、タンパク同化ステロイド治療歴の有無、Day 1時点でCsA及び/又はタンパク同化ステロイド投与の有無別に有効性の割合をサブグループ解析した。
- 副次評価項目
 - ・Week 53までの期間を対象に、ロミプレート®投与開始から血液学的反応*を示すまでの期間について、Kaplan-Meier法を用いて、イベント数、打ち切り数、四分位数、中央値の95%CIで要約した。また、Kaplan-Meierプロットを示した。
 - ・ロミプレート®の初回投与前8週間に血小板輸血を実施していた被験者の血小板輸血からの離脱又は血小板輸血量の減少した被験者数及びその割合を算出した。
 - ・Week 53時点で血液学的反応*を示した被験者数及びその割合を主要評価項目と同じ方法で算出した。
 - ・Week 27時点及びWeek 53時点で3血球系反応(血小板反応*¹、赤血球反応*²、好中球反応*³のすべて)を示した被験者の割合及びClopper-pearsonの95%CIを算出した。
- その他の評価項目
 - ・各検査時点の血小板数、Hb濃度及び好中球数の平均値±標準偏差、並びに変化量及び変化率を要約した。
 - ・Week 9時点の各血球の血液学的反応* (血小板反応*¹、赤血球反応*²、好中球反応*³)を示した被験者の割合も照会事項の回答として提出され、評価された。
 - ・ロミプレート®の初回投与前8週間に赤血球輸血を実施していた被験者の赤血球輸血からの離脱又は赤血球輸血量の減少した被験者数及びその割合を照会事項の回答として提出され、評価された。
- 安全性
 - ・有害事象(副作用)の有無及び内容別発現割合を集計した。なお、有害事象名はMedDRA/J ver.20.1で読み替えた。
 - ・臨床検査値の計量値は測定結果及びベースラインからの変化量を基本統計量で要約した。
- 免疫原性
 - ・ベースライン値と各測定時点の変化で示した。

解析対象集団
有効性の主たる解析対象をFull Analysis Set(FAS)とした。有効性の主要評価項目について主たる解析の安定性を確認することを目的にPPSを設定した。

評価指標	定義
FAS	登録被験者のうち、以下のいずれかに該当する被験者を除いた集団をFASとした。 ・ロミプレート®の投与を1度も受けていない被験者 ・ロミプレート®投与後に評価可能な有効性評価項目(血小板数、Hb濃度、好中球数)が1つも得られていない被験者
PPS	FASのうち、以下のいずれかに該当する被験者を除いた集団をPPSとした。 ・選択基準を満たさない、又は除外基準に合致する被験者 ・併用禁止薬の使用、又は併用禁止療法を行った被験者 ・有効性評価に影響を与えうる治験実施計画書からの逸脱がある被験者 ・Week 27の検査前に治験を中止した被験者

■ 判定基準

血液学的反応* (血小板反応*¹、赤血球反応*²、好中球反応*³のいずれかが判定基準を満たした場合)

評価指標	定義
*1 血小板反応	以下のいずれかに該当するとき ・血小板数がベースラインより20,000/μL以上増加 ・血小板数が10,000/μL以上で、ベースラインから100%以上増加 ・初回投与前8週間に前治療として血小板輸血を実施した被験者では、8週間連続して血小板輸血を未実施
*2 赤血球反応	以下のいずれかに該当するとき ・ベースラインのHb濃度が9.0g/dL未満の被験者で、Hb濃度が赤血球輸血なしで1.5g/dL以上上昇 ・ロミプレート®初回投与前8週間に前治療として赤血球輸血を実施していた被験者で、8週間連続した期間に累積で輸血量が800mL以上減少
*3 好中球反応	以下のいずれかに該当するとき ・ベースラインの好中球数が500/μL未満の被験者で、好中球数がベースラインより100%以上増加 ・ベースラインの好中球数が1,000/μL未満の被験者で、好中球数がベースラインより500/μL超増加

患者背景

被験者の特性		日本人 (n=24)	韓国人 (n=7)	全体 (n=31)	
性別	男性	6(25.0%)	3(42.9%)	9(29.0%)	
	女性	18(75.0%)	4(57.1%)	22(71.0%)	
年齢(歳)	median	47.5	45.0	46.0	
	min	28	20	20	
	max	78	57	78	
	<65	21(87.5%)	7(100.0%)	28(90.3%)	
	≥65	3(12.5%)	0	3(9.7%)	
体重(kg)	mean	61.32	64.21	61.97	
	mean	23.30	23.84	23.42	
ベースライン時の血小板数(/μL)	mean±SD	14,200±6,100	13,000±5,800	13,900±5,900	
	<15,000	13(54.2%)	4(57.1%)	17(54.8%)	
	≥15,000	11(45.8%)	3(42.9%)	14(45.2%)	
ベースライン時のHb濃度(g/dL)*1	mean±SD	7.69±1.93	7.13±2.02	7.54±1.92	
ベースライン時の好中球数(/μL)	mean±SD	1,024.2±544.8	711.3±282.9	953.5±511.1	
AA重症度*	≤stage3	13(54.2%)	5(71.4%)	18(58.1%)	
	≥stage4	11(45.8%)	2(28.6%)	13(41.9%)	
AA治療歴の有無	あり	24(100.0%)	7(100.0%)	31(100.0%)	
	なし	0	0	0	
AA治療の種類	ATG治療歴の有無	あり	17(70.8%)	5(71.4%)	22(71.0%)
		なし	7(29.2%)	2(28.6%)	9(29.0%)
	シクロスポリン(CsA)治療歴の有無	あり	23(95.8%)	7(100.0%)	30(96.8%)
タンパク同化ステロイド治療歴の有無	あり	17(70.8%)	4(57.1%)	21(67.7%)	
	なし	7(29.2%)	3(42.9%)	10(32.3%)	
その他	あり	8(33.3%)	3(42.9%)	11(35.5%)	
	なし	16(66.7%)	4(57.1%)	20(64.5%)	
ATG治療回数*2	median	1.0	1.0	1.0	
	min	1	1	1	
	max	3	2	3	
ATGの最終投与からロミプレート®投与(Day1)までの期間(月)*3	median	36.05	83.20	42.40	
	min	6.8	30.5	6.8	
	max	155.1	170.1	170.1	
血小板輸血の有無	あり	12(50.0%)	3(42.9%)	15(48.4%)	
	なし	12(50.0%)	4(57.1%)	16(51.6%)	
赤血球輸血の有無	あり	14(58.3%)	6(85.7%)	20(64.5%)	
	なし	10(41.7%)	1(14.3%)	11(35.5%)	
Day1時点でCsA及び/又はタンパク同化ステロイド投与の有無	あり	19(79.2%)	1(14.3%)	20(64.5%)	
	なし	5(20.8%)	6(85.7%)	11(35.5%)	
スクリーニング時のECOG PS	0	17(70.8%)	3(42.9%)	20(64.5%)	
	1	7(29.2%)	4(57.1%)	11(35.5%)	
	2	0	0	0	

*1:日本人(n=16)、韓国人(n=6)、全体(n=22) *2:日本人(n=17)、韓国人(n=5)、全体(n=22) *3:日本人(n=16)、韓国人(n=5)、全体(n=21)

※再生不良性貧血の重症度基準(再生不良性貧血診療の参照ガイド平成26年度(2014年度)改訂版)

stage	軽症	中等症	やや重症	重症	最重症
stage 1	軽症	中等症	やや重症	重症	最重症
stage 2	軽症	中等症	やや重症	重症	最重症
stage 3	軽症	中等症	やや重症	重症	最重症
stage 4	軽症	中等症	やや重症	重症	最重症
stage 5	軽症	中等症	やや重症	重症	最重症

※:定期的な赤血球輸血とは毎月2単位以上の輸血が必要となるときを指す。

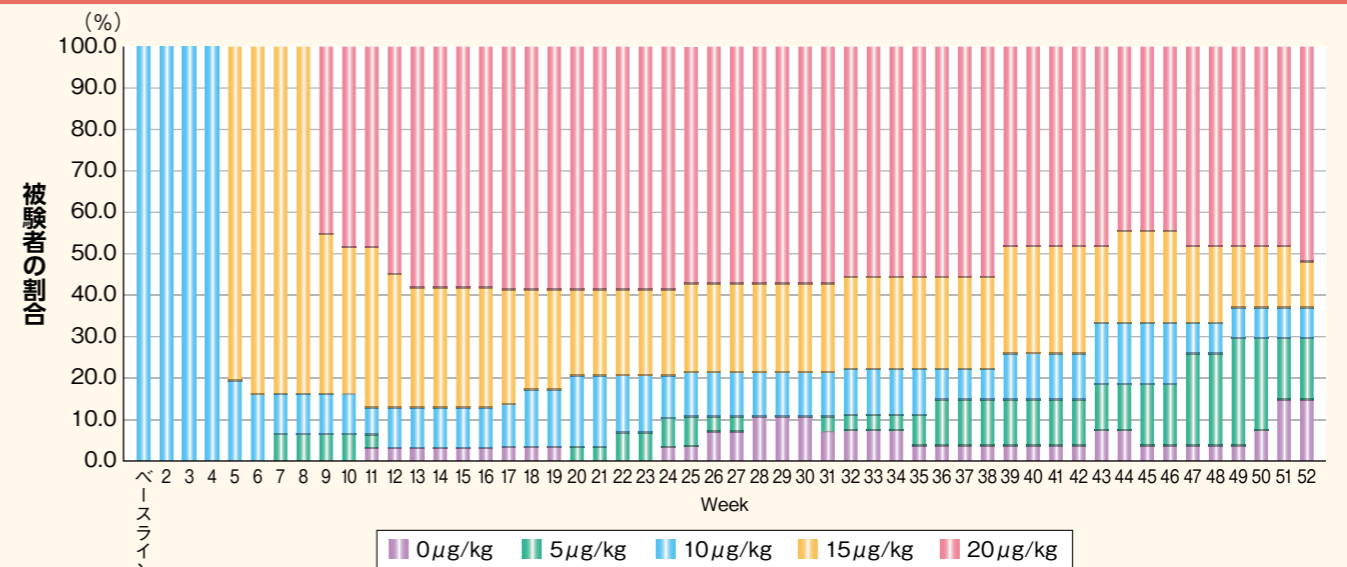
厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班 主任研究者 黒川峰夫 平成27年2月改訂

ロミプレート®の投与量

ロミプレート®の1週あたりの平均投与量は、データカットオフ時点で15.13(±4.35)μg/kg、1週あたりの投与量中央値(最小値、最大値)は16.30(3.1、18.8)μg/kgでした。最大用量の20μg/kgを投与された患者は31例中21例(67.7%)でした。

パラメータ	日本人(n=24)	韓国人(n=7)	全体(n=31)
ロミプレート®の1週あたりの用量(μg/kg/week)			
n	24	7	31
平均値	15.24	14.73	15.13
SD	4.13	5.38	4.35
最小値	3.1	5.4	3.1
中央値	16.10	18.30	16.30
最大値	18.8	18.6	18.8

各時点での投与量別被験者の割合



4. 効能又は効果(抜粋)

再生不良性貧血

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

〈再生不良性貧血〉

5.3 [17. 臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、最新の再生不良性貧血診療の参照ガイドを参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること⁹⁾。[17.1.4-17.1.6参照]

6. 用法及び用量(抜粋)

〈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。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

〈再生不良性貧血〉

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

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

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

7.8 同一用量を4週間連続投与しても血小板数の増加(目安として、輸血非依存下で、血小板数が本剤投与開始前から20,000/μL以上増加、又は血小板数が10,000/μL以上で本剤投与開始から100%以上増加)が認められない場合には、増量を考慮すること。

7.9 本剤は下表を参照の上、治療上必要最小限の用量で使用すること。

血小板数	調節方法
200,000/μL ~ 400,000/μL	減量する。
400,000/μL超	休業する。休業後、血小板数が200,000/μLまで減少した場合には原則として休業前の投与量より減量し投与を再開する。なお、休業前の投与量が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業前と同じ投与量で投与を再開してもよい。

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

3血球系統の改善の目安

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

減量後も4週間3血球系統の改善を維持した場合には、4週ごとに更に投与量の減量を考慮すること(投与量が5μg/kg以下の場合には休業を考慮すること)。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(休業中であった場合には、休業前の投与量で再開してもよい)。2週に1回投与中に増量する場合には、1回の投与量は変えず、投与間隔を週1回投与に戻すこと。

7.11 以下の時点まで本剤を投与しても、3血球系統のいずれの改善も認められない場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

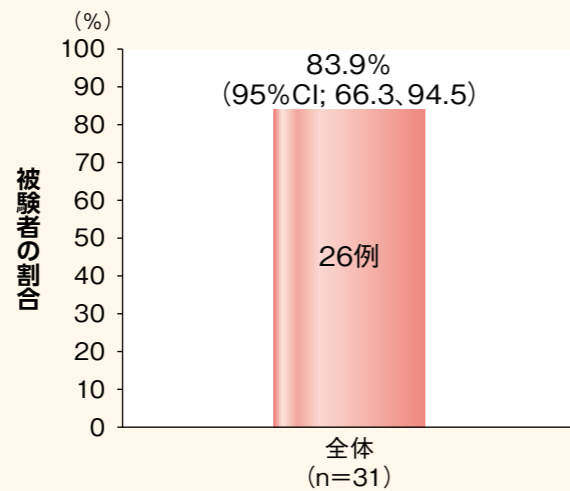
- ・シクロスポリン又は抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の場合:本剤投与開始後26週時点
- ・既存治療で効果不十分な場合:最高投与量として週1回20μg/kgを8週間連続投与した時点

【有効性】

1) Week 27時点で血液学的反応*を示した被験者の割合 (FAS) (主要評価項目)

Week 27時点で血液学的反応*を示した被験者の割合は、被験者全体で26/31例(83.9%、95%CI; 66.3、94.5)でした。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66.3%であり、あらかじめ設定した閾値割合である15%を上回ったことから、ロミプレート®のAA患者に対する有効性が示されました。

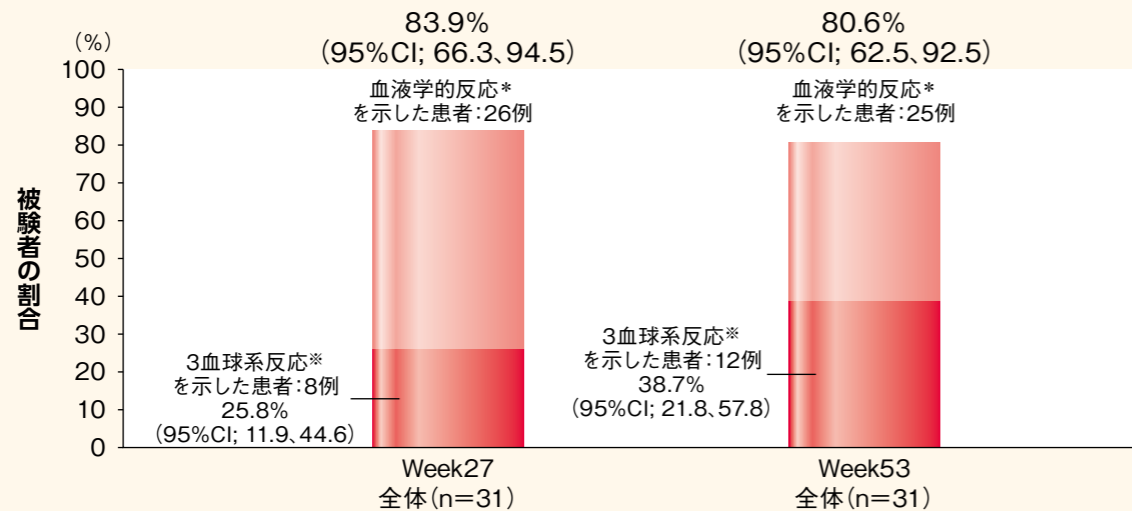
Week 27時点で血液学的反応*を示した被験者数の割合



2) Week 27時点で血液学的反応*を示した被験者の割合 (FAS) (主要評価項目)、Week 53時点で血液学的反応*及びWeek 27、53時点で3血球系反応*を示した被験者の割合 (FAS) (副次評価項目)

Week 53時点で血液学的反応*を示した被験者の割合は80.6%(95%CI; 62.5、92.5)でした。3血球系反応*を示した被験者の割合はWeek 27時点では31例中8例(25.8%)、Week 53時点では31例中12例(38.7%)でした。

Week 27時点で血液学的反応*を示した被験者の割合 (FAS) (主要評価項目)、Week 53時点で血液学的反応*及びWeek 27、53時点で3血球系反応*を示した被験者の割合 (FAS) (副次評価項目)



*3血球系反応: 血小板反応*1、赤血球反応*2、好中球反応*3の全ての判定基準を満たした場合

血液学的反応* (血小板反応*1、赤血球反応*2、好中球反応*3のいずれかが判定基準を満たした場合)

評価指標	定義
*1 血小板反応	以下のいずれかに該当するとき ・血小板数がベースラインより20,000/ μ L以上増加 ・血小板数が10,000/ μ L以上で、ベースラインから100%以上増加 ・初回投与前8週間に前治療として血小板輸血を実施した被験者では、8週間連続して血小板輸血を未実施
*2 赤血球反応	以下のいずれかに該当するとき ・ベースラインのHb濃度が9.0g/dL未満の被験者で、Hb濃度が赤血球輸血なしで1.5g/dL以上上昇 ・ロミプレート®初回投与前8週間に前治療として赤血球輸血を実施していた被験者で、8週間連続した期間に累積で輸血量が800mL以上減少
*3 好中球反応	以下のいずれかに該当するとき ・ベースラインの好中球数が500/ μ L未満の被験者で、好中球数がベースラインより100%以上増加 ・ベースラインの好中球数が1,000/ μ L未満の被験者で、好中球数がベースラインより500/ μ L超増加

Week 27時点で血液学的反応*を示した被験者 (FAS) (主要評価項目のサブグループ解析)

サブグループ	Week 27時点で血液学的反応*を示した被験者 (FAS)	血液学的反応*例 (n)	血液学的反応*を示した被験者割合、95%CI
年齢(歳)	<65 (n=28)	23	82.1% 63.1、93.9
	\geq 65 (n=3)	3	3例/3例†
性別	男性 (n=9)	8	8例/9例†
	女性 (n=22)	18	81.8% 59.7、94.8
ベースライン時の血小板数(/ μ L)	<15,000 (n=17)	15	88.2% 63.6、98.5
	\geq 15,000 (n=14)	11	78.6% 49.2、95.3
AA重症度	\leq stage3 (n=18)	17	94.4% 72.7、99.9
	\geq stage4 (n=13)	9	69.2% 38.6、90.9
ATG治療歴の有無	あり (n=22)	17	77.3% 54.6、92.2
	なし (n=9)	9	9例/9例†
タンパク同化ステロイド治療歴の有無	あり (n=21)	19	90.5% 69.6、98.8
	なし (n=10)	7	70.0% 34.8、93.3
Day 1時点でCsA及び/又はタンパク同化ステロイド投与の有無	あり (n=20)	16	80.0% 56.3、94.3
	なし (n=11)	10	90.9% 58.7、99.8

†: 10例未満の項目については、%表示をしていない

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

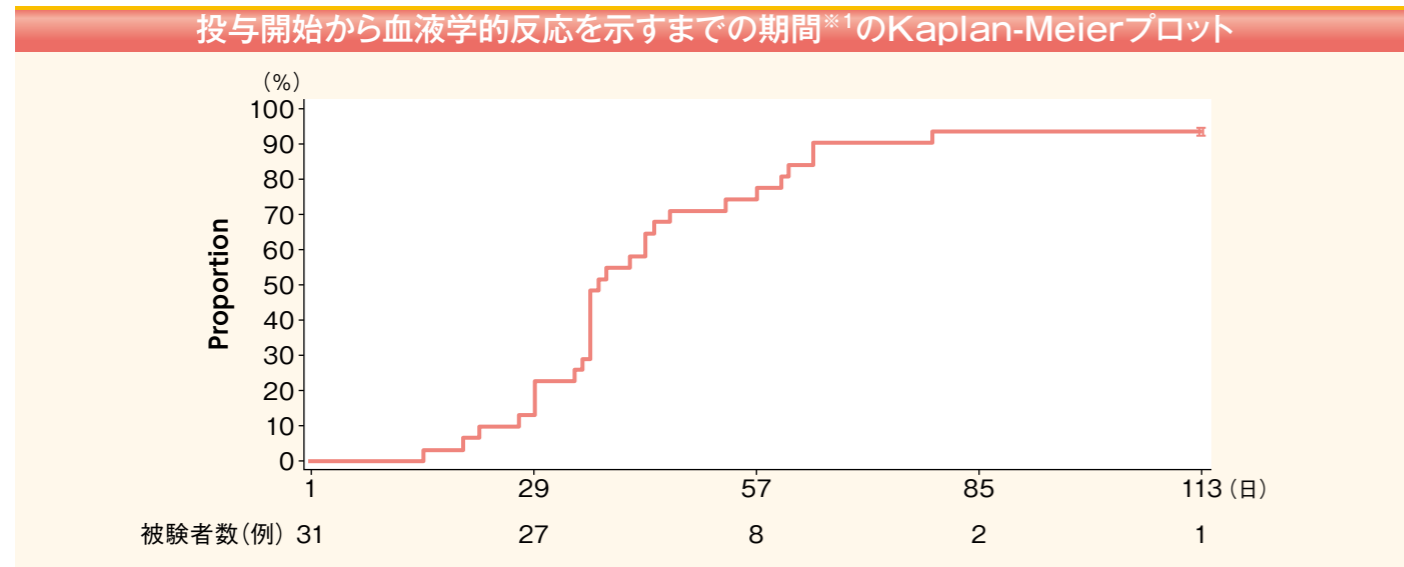
9.8 高齢者

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

3) 投与開始から血液学的反応*を示すまでの期間^{※1} (FAS) (副次評価項目)

投与開始から血液学的反応*を示すまでの期間^{※1}をKaplan-Meier法により算出したところ、被験者全体の中央値(95%CI)は37日(36.0、44.0)でした。

※1: 投与開始から血液学的反応*を示すまでの期間は、Day 1から血小板反応^{※1}、赤血球反応^{※2}、好中球反応^{※3}のいずれかを示すまでの期間と定義した。

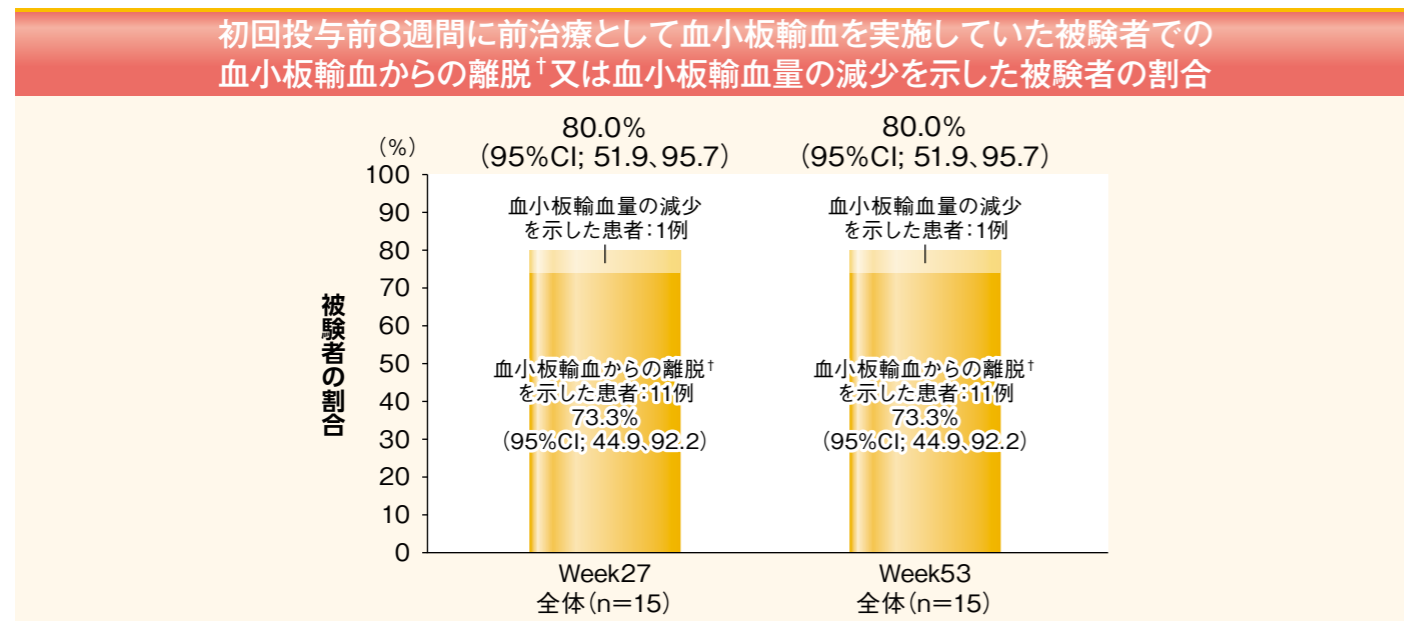


データカットオフ時点又は中止時点までに血液学的反応*を示さなかった被験者は、中止又はWeek 53のうちいずれか早い日で打ち切りとした。

4) 初回投与前8週間に前治療として血小板輸血を実施していた被験者での血小板輸血からの離脱[†]又は血小板輸血量の減少を示した被験者の割合 (副次評価項目)

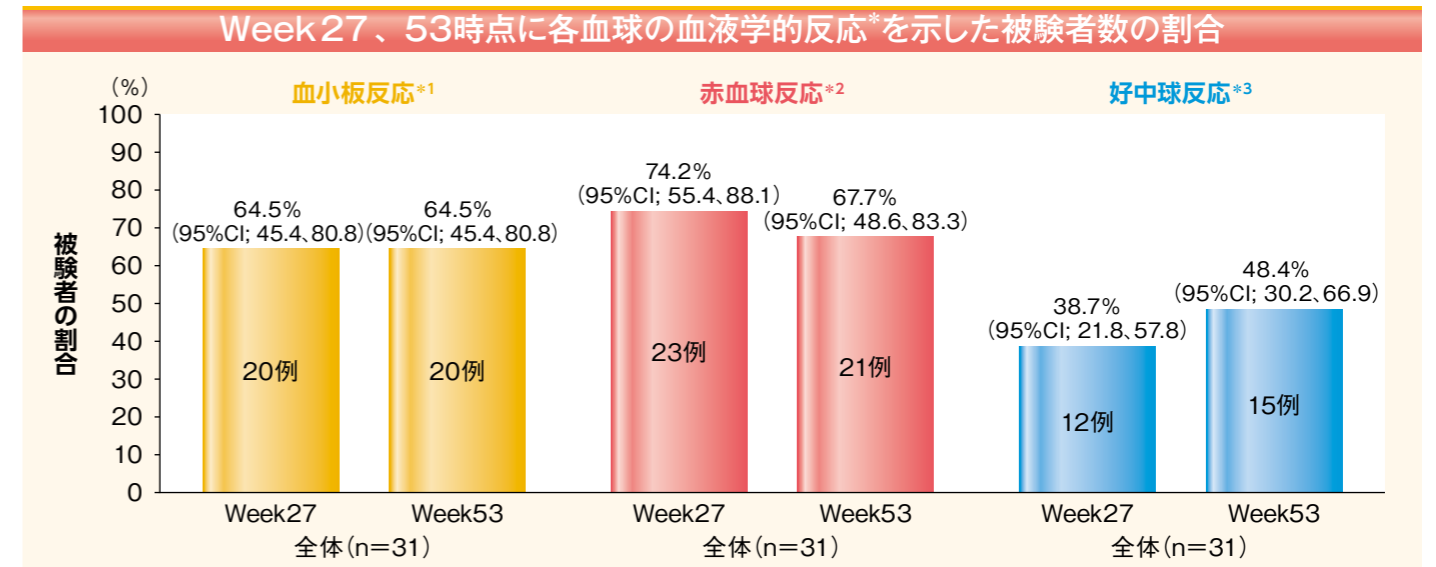
初回投与前8週間に前治療として血小板輸血を実施していた被験者は、被験者全体で15/31例でした。

このうち、Week 27及びWeek 53までに、血小板輸血からの離脱[†]又は血小板輸血量の減少を示した被験者の割合は、12/15例(80.0%、95%CI; 51.9、95.7)でした。また、Week 27以降Week 53までに新たに血小板輸血からの離脱[†]又は血小板輸血量の減少を示した被験者は認められませんでした。



5) Week 27、53時点で各血球の血液学的反応*を示した被験者数の割合 (FAS) (副次評価項目)

Week 27時点で血小板反応^{※1}を示した被験者は20例であり、割合は64.5%(95%CI; 45.4、80.8)、赤血球反応^{※2}を示した被験者は23例で、割合は74.2%(95%CI; 55.4、88.1)、好中球反応^{※3}を示した被験者は12例で、割合は38.7%(95%CI; 21.8、57.8)でした。



Week 9時点で各血球の血液学的反応*を示した被験者数の割合(その他の評価項目・照会事項回答により評価された項目)

Week 9時点で各血球の血液学的反応*を示した被験者の数、割合(%)は血小板反応^{※1}18例(58.1%)、赤血球反応^{※2}10例(32.3%)、好中球反応^{※3}14例(45.2%)でした。

血液学的反応*(血小板反応^{※1}、赤血球反応^{※2}、好中球反応^{※3}のいずれかが判定基準を満たした場合)

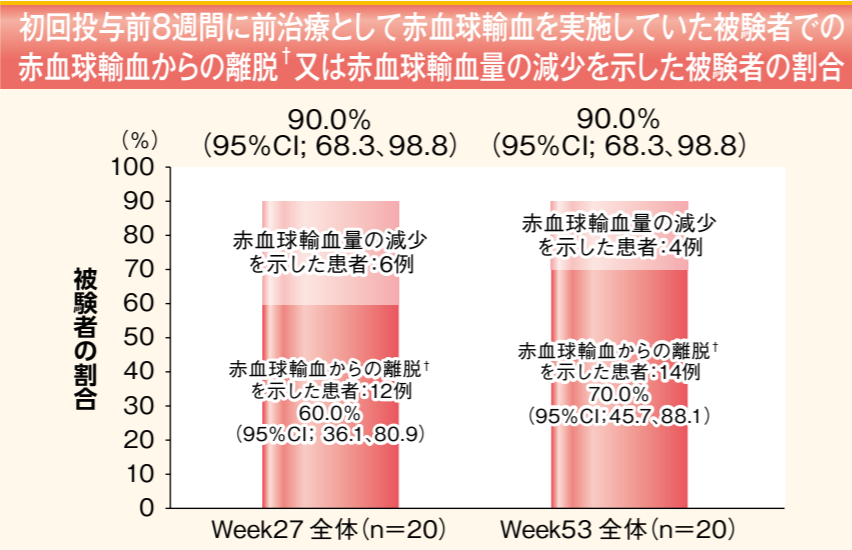
評価指標	定義
*1 血小板反応	以下のいずれかに該当するとき ・血小板数がベースラインより20,000/ μ L以上増加 ・血小板数が10,000/ μ L以上で、ベースラインから100%以上増加 ・初回投与前8週間に前治療として血小板輸血を実施した被験者では、8週間連続して血小板輸血を未実施
*2 赤血球反応	以下のいずれかに該当するとき ・ベースラインのHb濃度が9.0g/dL未満の被験者で、Hb濃度が赤血球輸血なしで1.5g/dL以上上昇 ・ロミプレート [®] 初回投与前8週間に前治療として赤血球輸血を実施していた被験者で、8週間連続した期間に累積で輸血量が800mL以上減少
*3 好中球反応	以下のいずれかに該当するとき ・ベースラインの好中球数が500/ μ L未満の被験者で、好中球数がベースラインより100%以上増加 ・ベースラインの好中球数が1,000/ μ L未満の被験者で、好中球数がベースラインより500/ μ L超増加

血小板輸血からの離脱[†]

評価指標	定義
† 血小板輸血からの離脱	ロミプレート [®] 投与前8週間に前治療として血小板輸血を実施した被験者において、8週以上連続して血小板輸血を実施しなかったとき

6) 初回投与前8週間に前治療として赤血球輸血を実施していた被験者での赤血球輸血からの離脱[†]又は赤血球輸血量の減少を示した被験者の割合(その他の評価項目・照会事項回答により評価された項目)

初回投与前8週間に前治療として赤血球輸血を実施していた被験者は、被験者全体で20/31例でした。このうち、Week27及びWeek53までに、赤血球輸血から離脱[†]又は赤血球輸血量の減少を示した被験者の割合は、18/20例(90.0%、95% CI: 68.3、98.8)でした。

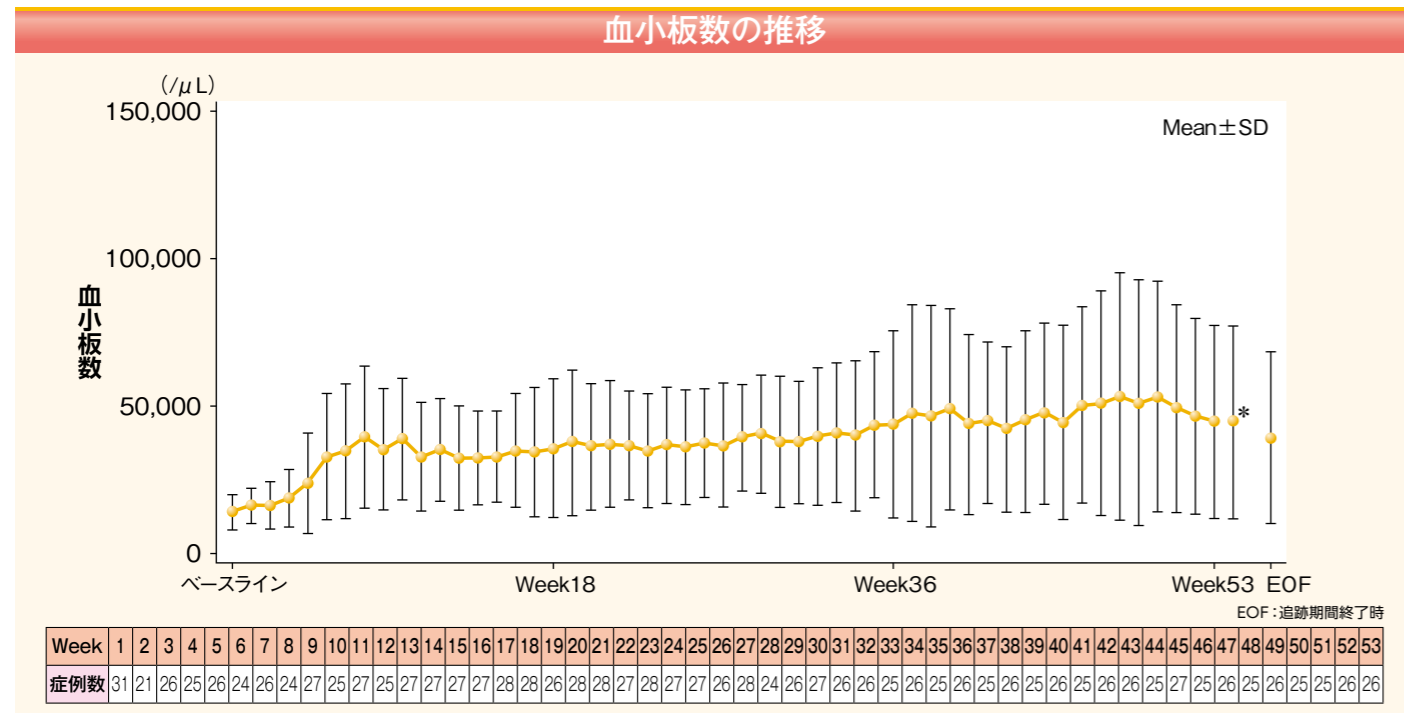


赤血球輸血からの離脱[†]

評価指標	定義
† 赤血球輸血からの離脱	ロミプレート®投与前8週間に前治療として赤血球輸血を実施した被験者において、8週以上連続して赤血球輸血を実施しなかったとき

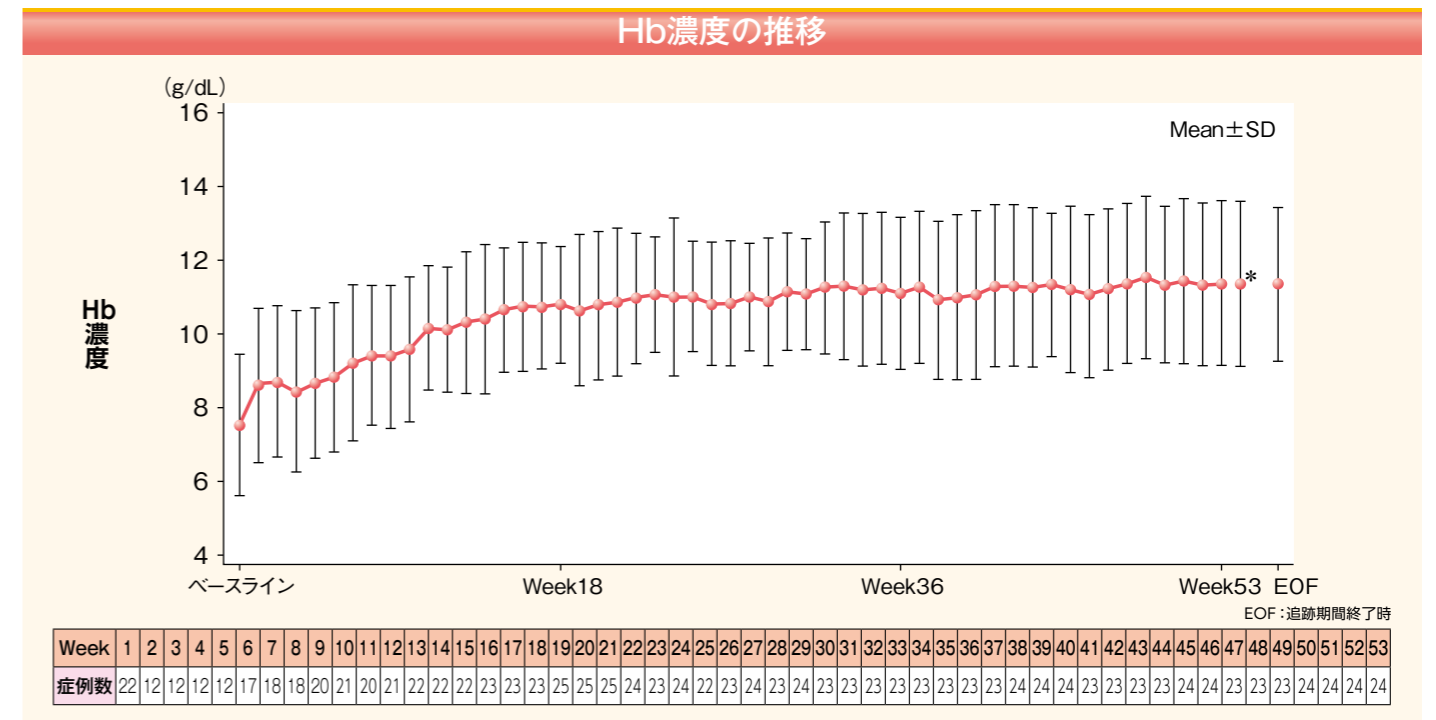
7) 血小板数、Hb濃度及び好中球数の推移 (FAS) (その他の評価項目)

血小板数はベースライン値が13,900±5,900/ μ Lに対し、最大で53,100±44,200/ μ Lでした。



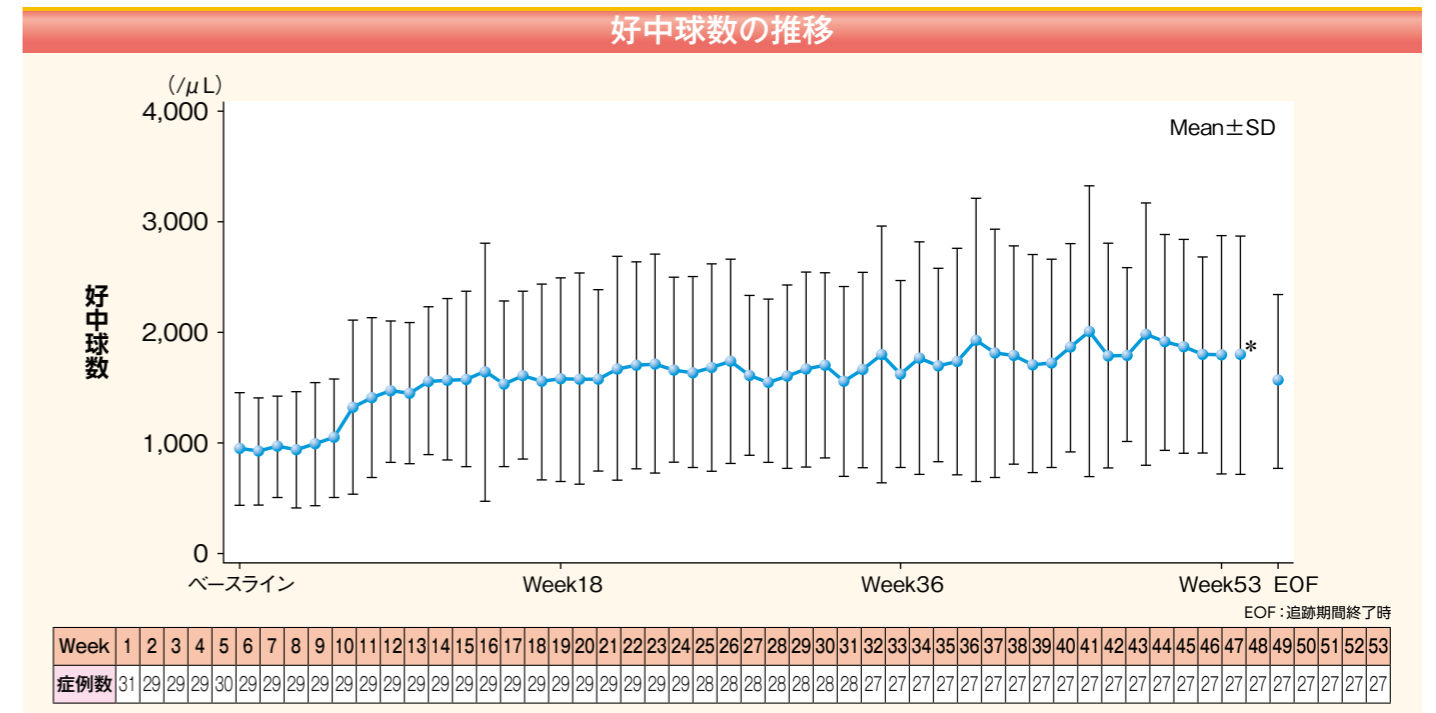
●血小板輸血後7日以内に得られた血小板数の測定結果は欠測と取り扱う。
*Week 53までの投与中止例を含む最終評価時点の測定値平均

Hb濃度はベースライン値が7.54±1.92g/dLに対し、最大で11.56±2.20g/dLでした。



●赤血球輸血後28日以内に得られたHb濃度の測定結果は欠測と取り扱う。
*Week 53までの投与中止例を含む最終評価時点の測定値平均

好中球数はベースライン値が953.5±511.1/ μ Lに対し、最大で1,992.7±1,184.3/ μ Lでした。



●G-CSF投与後7日以内に得られた好中球数の測定結果は欠測と取り扱う。
*Week 53までの投与中止例を含む最終評価時点の測定値平均

〔安全性〕

全体で、ロミプレート®の投与を受けた31例中17例(54.8%)に副作用が発現しました。副作用は筋痙縮、頭痛が最も多く4例(12.9%)に発現し、次いで、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、フィブリンDダイマー増加、倦怠感、四肢痛が各2例(6.5%)に発現しました。そのうち、Grade3の副作用として肝機能異常、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が各1例に発現しました。また、出血関連の副作用としてはフィブリンDダイマー増加が2例(6.5%)、皮下血腫が1例(3.2%)に発現しました。いずれも重症度はGrade2以下でした。なお、本試験では中止又は死亡に至った副作用は発現しませんでした。

副作用発現状況(安全性解析対象集団)

症例数 分類 副作用名	日本人(n=24)	韓国人(n=7)	全体(n=31)
	発現例数(%)		合計(%)
全体	16(66.7)	1(14.3)	17(54.8)
胃腸障害	3(12.5)	0	3(9.7)
上腹部痛	1(4.2)	0	1(3.2)
下痢	1(4.2)	0	1(3.2)
胃炎	1(4.2)	0	1(3.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	5(20.8)	0	5(16.1)
倦怠感	2(8.3)	0	2(6.5)
悪寒	1(4.2)	0	1(3.2)
異常感	1(4.2)	0	1(3.2)
注射部位疼痛	1(4.2)	0	1(3.2)
肝胆道系障害	1(4.2)	0	1(3.2)
肝機能異常	1(4.2)	0	1(3.2)
感染症および寄生虫症	1(4.2)	0	1(3.2)
上咽頭炎	1(4.2)	0	1(3.2)
傷害、中毒および処置合併症	1(4.2)	0	1(3.2)
皮下血腫	1(4.2)	0	1(3.2)
臨床検査	5(20.8)	1(14.3)	6(19.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2(8.3)	0	2(6.5)
フィブリンDダイマー増加	2(8.3)	0	2(6.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(4.2)	0	1(3.2)
血小板数増加	0	1(14.3)	1(3.2)
代謝および栄養障害	1(4.2)	0	1(3.2)
高尿酸血症	1(4.2)	0	1(3.2)
筋骨格系および結合組織障害	5(20.8)	0	5(16.1)
筋痙縮	4(16.7)	0	4(12.9)
四肢痛	2(8.3)	0	2(6.5)
関節痛	1(4.2)	0	1(3.2)
頸部痛	1(4.2)	0	1(3.2)
神経系障害	6(25.0)	0	6(19.4)
頭痛	4(16.7)	0	4(12.9)
浮動性めまい	1(4.2)	0	1(3.2)
頭部不快感	1(4.2)	0	1(3.2)
腎および尿路障害	2(8.3)	0	2(6.5)
夜間頻尿	1(4.2)	0	1(3.2)
腎機能障害	1(4.2)	0	1(3.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(4.2)	0	1(3.2)
口腔咽頭痛	1(4.2)	0	1(3.2)

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

8. 重要な基本的注意(抜粋)
 〈効能共通〉
 8.3 本剤を含むトロンボエチン受容体作動薬には、骨髄のレチクリン線維の形成及び線維化を進行させる可能性があるため、本剤の投与開始前には、末梢血液像(末梢血塗抹標本)、全血算(赤血球、白血球及び血小板)及び網状赤血球数の検査を行い、全ての血球系の形態異常の有無を十分観察すること。また、本剤投与中は、末梢血液像(末梢血塗抹標本)、全血算(赤血球、白血球及び血小板)及び網状赤血球数の検査を4週に1回を目安に実施し、全ての血球系の形態異常及び血球減少の存否を観察すること。[11.1.2参照]
 8.5 本剤に対する反応性の低下が認められた場合、又は血小板数の維持が困難になった場合は、原因(本剤に対する中和抗体の産生、又は骨髄線維症等の可能性)の究明に努めること。
 8.6 トロンボエチン受容体作動薬には、既存の骨髄異形成症候群等の造血器腫瘍を進行させる可能性がある。
 〈再生不良性貧血〉
 8.7 再生不良性貧血患者の一部では経過観察中に骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病に移行することが知られており、再生不良性貧血患者を対象とした海外臨床試験及び国際共同臨床試験においても、本剤との因果関係は明らかでないものの、本剤投与後に染色体異常が認められた例が報告されている。本剤投与中は、定期的に白血球分画を含む全血算及び末梢血塗抹標本検査を行い、幼若細胞や形態学的異常の発現を確認し、血球減少の有無を確認すること。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。
 11. 副作用(抜粋)
 11.1 重大な副作用
 11.1.2 骨髄レチクリン増生(1.6%)
 骨髄レチクリン増生が認められることがあり、骨髄線維化があらわれる可能性がある。血球系の形態異常又は血球減少を認めた場合は、本剤の投与を中止すること。また、線維化状態の確認のため骨髄生検・特殊染色等の実施を考慮すること。[8.3参照]
 15. その他の注意
 15.1 臨床使用に基づく情報
 15.1.1 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした海外臨床試験において、291例中2例(0.7%)に、本剤に対する中和抗体が認められたが、その後の追跡調査ではいずれの症例も中和抗体は認められていない。なお、国内臨床試験において、本剤に対する中和抗体は認められていない。再生不良性貧血患者を対象とした海外臨床試験及び国際共同臨床試験において、本剤に対する中和抗体は認められていない。
 15.1.2 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした海外臨床試験において、造血器腫瘍の発現が認められた。骨髄異形成症候群患者²⁾では、疾患の進行に伴い急性骨髄性白血病へ移行することが知られている。骨髄異形成症候群患者を対象とした海外臨床試験において、一過性の芽球の増加と、急性骨髄性白血病への移行が認められたとの報告がある¹⁰⁾。
 注) 骨髄異形成症候群患者への投与は、国内外において承認外である。

免疫原性

抗口ミプロスチム抗体については、1例で投与前及び投与後の複数時点で抗口ミプロスチム抗体が認められましたが、中和抗体は陰性でした。抗TPO抗体については、1例で投与後の1時点で抗TPO抗体が認められましたが、中和抗体は陰性でした。

レチクリンGradeの変化

レチクリンGradeについて、2例でベースラインでのGradeが0であったのに対し、Week 53時点で1に上昇しました。本試験では、いずれも治験責任医師等により臨床的意義のない上昇と判断されました。

急性骨髄性白血病(AML)又は骨髄異形成症候群(MDS)への移行

カットオフ時点(2018年6月5日時点)では、AML又はMDSへの移行が確認された被験者は認められませんでした。

骨髄の細胞型(染色体異常)

染色体検査の結果、2例でロミプレート[®]投与後に染色体異常が認められました。1例は、Week 27時点でG-バンド分染法により染色体異常が認められ、分裂細胞9細胞中、7染色体増加(3、4、14、16、17、19、21番染色体の増加)が1細胞に検出されました。当該被験者は試験を継続しWeek 53時点では染色体異常が認められませんでした。また、他の1例は血小板反応*が得られなかったためWeek 16で試験を中止し、その後の検査で染色体異常が認められました。G-バンド分染法の結果、分裂細胞20細胞中、7番染色体の欠失が4細胞に、7番染色体の欠失及び5番染色体長腕(位置不明)の欠失が1細胞に検出されました。また、蛍光*in situ*ハイブリダイゼーション法の結果、7番染色体異常(モノソミー7)が50%の細胞で検出されました。いずれの検査でもベースラインでは染色体異常は認められませんでした(G-バンド分染法: 分裂細胞3細胞中染色体異常細胞なし。蛍光*in situ*ハイブリダイゼーション法: 7番染色体異常細胞0%)。その他に骨髄検査で異常は認められませんでした。

- *血小板反応 以下のいずれかに該当するとき
- ・血小板数がベースラインより20,000/ μ L以上増加
 - ・血小板数が10,000/ μ L以上で、ベースラインから100%以上増加
 - ・初回投与前8週間に前治療として血小板輸血を実施した被験者では、8週間連続して血小板輸血を未実施

【参考】AAにおける染色体異常について

- ・細胞形態に異常を認めない典型的な再生不良性貧血であっても全体の4～11%に染色体異常が認められる。
- ・頻度の高い染色体異常は8トリソミー、7モノソミー、del(13q)、6番染色体の異常などである。

研究代表者 三谷絹子: 再生不良性貧血診療の参照ガイド令和4年度改訂版: 8. 検査所見3) 染色体分析より抜粋

8. 重要な基本的注意(抜粋)
(効能共通)
- 8.3 本剤を含むトロンボポエチン受容体作動薬には、骨髄のレチクリン線維の形成及び線維化を進行させる可能性があるため、本剤の投与開始前には、末梢血液像(末梢血塗抹標本)、全血算(赤血球、白血球及び血小板)及び網状赤血球数の検査を行い、全ての血球系の形態異常の有無を十分観察すること。また、本剤投与中は、末梢血液像(末梢血塗抹標本)、全血算(赤血球、白血球及び血小板)及び網状赤血球数の検査を4週に1回を目安に実施し、全ての血球系の形態異常及び血球減少の存否を観察すること。[11.1.2参照]
- 8.5 本剤に対する反応性の低下が認められた場合、又は血小板数の維持が困難になった場合は、原因(本剤に対する中和抗体の産生、又は骨髄線維症等の可能性)の究明に努めること。
- 8.6 トロンボポエチン受容体作動薬には、既存の骨髄異形成症候群等の造血器腫瘍を進行させる可能性がある。
- (再生不良性貧血)
- 8.7 再生不良性貧血患者の一部では経過観察中に骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病に移行することが知られており、再生不良性貧血患者を対象とした海外臨床試験及び国際共同臨床試験においても、本剤との因果関係は明らかでないものの、本剤投与後に染色体異常が認められた例が報告されている。本剤投与中は、定期的に白血球分画を含む全血算及び末梢血塗抹標本検査を行い、幼若細胞や形態学的異常の発現を確認し、血球減少の有無を確認すること。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。
11. 副作用(抜粋)
- 11.1 重大な副作用
- 11.1.2 骨髄レチクリン増生(1.6%)
骨髄レチクリン増生が認められることがあり、骨髄線維化があらわれる可能性がある。血球系の形態異常又は血球減少を認めた場合は、本剤の投与を中止すること。また、線維化状態の確認のため骨髄生検・特殊染色等の実施を考慮すること。[8.3参照]
15. その他の注意
- 15.1 臨床使用に基づく情報
- 15.1.1 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした海外臨床試験において、291例中2例(0.7%)に、本剤に対する中和抗体が認められたが、その後の追跡調査ではいずれの症例も中和抗体は認められていない。なお、国内臨床試験において、本剤に対する中和抗体は認められていない。再生不良性貧血患者を対象とした海外臨床試験及び国際共同臨床試験において、本剤に対する中和抗体は認められていない。
- 15.1.2 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした海外臨床試験において、造血器腫瘍の発現が認められた。骨髄異形成症候群患者²⁾では、疾患の進行に伴い急性骨髄性白血病へ移行することが知られている。骨髄異形成症候群患者を対象とした海外臨床試験において、一過性の芽球の増加と、急性骨髄性白血病への移行が認められたとの報告がある¹⁰⁾。
- 注) 骨髄異形成症候群患者への投与は、国内外において承認外である。

IV 臨床成績

～免疫抑制療法未治療の再生不良性貧血患者を対象としたロミプレート®の第Ⅱ／Ⅲ相国際共同非盲検試験：003試験～¹⁹⁾

19) 承認時評価資料 国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験

■ 目的

免疫抑制療法未治療の日本人、韓国人及び台湾人の再生不良性貧血(AA)患者を対象に、抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン(ATG) + シクロスポリンA(CsA)療法にロミプレート®を週1回、6ヵ月間反復皮下投与したときの血液学的反応を効果判定基準(国際基準を一部改変)にて評価する。また、反復投与したときの安全性を検討する。

■ 対象

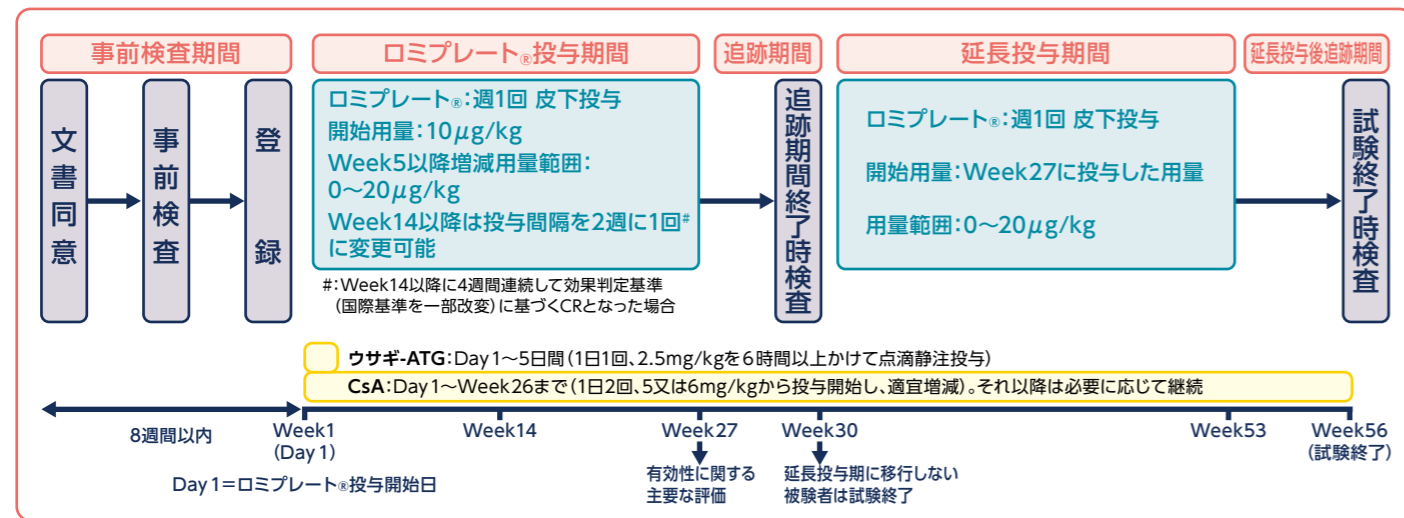
免疫抑制療法未治療のAA患者 17例(日本人9例、韓国人7例、台湾人1例)

■ 試験デザイン

第Ⅱ／Ⅲ相国際共同非盲検・個体内用量調整・延長投与試験 (期間：2019年4月25日～2021年5月26日)

実施国：日本、韓国、台湾

有効性の評価は、ロミプレート®投与期間の結果に基づいて行った。



4. 効能又は効果(抜粋)
再生不良性貧血
5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)
(再生不良性貧血)
- 5.3 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、最新の再生不良性貧血診療の参照ガイドを参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること⁹⁾。[17.1.4-17.1.6参照]
6. 用法及び用量(抜粋)
(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。
7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
(再生不良性貧血)
- 7.5 シクロスポリン又は抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の場合は、原則として両剤と併用すること。シクロスポリンのみとの併用は、抗胸腺細胞免疫グロブリンが適用できない場合に考慮すること。また、併用薬の電子添文を確認すること。[17.1.5、17.1.6参照]
- 7.6 本剤投与開始時並びに用量調節時には、週1回を目安に血球数を測定すること。用量が維持されている場合でも、4週に1回を目安に血球数を測定すること。
- 7.7 本剤の投与量を調節する場合には、通常、1回5μg/kgずつ調節すること。
- 7.8 同一用量を4週間連続投与しても血小板数の増加(目安として、輸血非依存下で、血小板数が本剤投与開始前から20,000/μL以上増加、又は血小板数が10,000/μL以上で本剤投与開始から100%以上増加)が認められない場合には、増量を考慮すること。
- 7.9 本剤は下表を参照の上、治療上必要最小限の用量で使用すること。
- | 血小板数 | 調節方法 |
|-----------------------|---|
| 200,000/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。 |
- 7.10 以下の表を目安とし、3血球系統が改善し、輸血をせずに4～8週間以上持続した場合には、減量すること。1回投与量の減量に代わり、同一用量で投与間隔を2週に1回に延長してもよい。
- 3血球系統の改善の目安
- | | |
|----------|---------------------------------------|
| 血小板数 | 100,000/μL超(既存治療で効果不十分な場合は50,000/μL超) |
| ヘモグロビン濃度 | 10g/dL超 |
| 好中球数 | 1,000/μL超 |
- 減量後も4週間3血球系統の改善を維持した場合には、4週ごとに更に投与量の減量を考慮すること(投与量が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)。2週に1回投与中に増量する場合には、1回の投与量は変えず、投与間隔を週1回投与に戻すこと。
- 7.11 以下の時点まで本剤を投与しても、3血球系統のいずれの改善も認められない場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- シクロスポリン又は抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の場合：本剤投与開始後26週時点
 - 既存治療で効果不十分な場合：最高投与量として週1回20μg/kgを8週間連続投与した時点

■ 主要な選択基準

- 同意取得日の年齢が日本人及び台湾人は20歳以上、韓国人は19歳以上の患者
- 血液検査及び骨髄検査などにより、AAと診断された患者で、ATG及びCsAによる新規治療が必要と判断された患者
更に、NSAA*¹患者は輸血に依存していることを必須とする。
- 事前検査時に、ECOG*²のPS*³スコアが0～1である患者
- 治験実施計画書に基づき、SAA*⁴又はVSAA*⁵と判断された被験者を70%以上組み入れることとした。登録時にNSAA*¹と判断された被験者の登録は4名以下とした。

*1：非重症のAA *2：米国東海岸癌研究グループ *3：全身状態 *4：重症のAA *5：最重症のAA

■ 方法

ロミプレート®10μg/kgを開始用量とし、最初の4週間は用量を固定し週1回4週間皮下投与した。その後、0～20μg/kgの範囲で用量調節した。投与期間は26週間とし、延長投与を希望する被験者については、Week30の追跡期間終了時検査後にロミプレート®を再投与した。延長投与期間は、Week53までとした。Week14以降に4週間連続して効果判定基準(国際基準を一部改変)に基づくCRとなった場合は、用量を維持したまま投与間隔を2週に1回の投与に変更することとした。変更後もCRの基準を満たし、安全性に問題がない場合は、同じ用量で投与間隔を2週に1回に維持することとした。また、併用薬として、すべての被験者で、ATGをロミプレート®の投与開始日から5日間、かつCsAをDay1から少なくともWeek26まで投与した。ATGは、1日1回2.5mg/kgを生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液500mLで希釈し、6時間以上かけて緩徐に点滴静注した。CsAは、1日量5又は6mg/kgを開始用量とし、1日2回経口投与した。CsAは、Week26以降は治験責任医師等が不要と判断するまで投与可能とした。

用量調節

投与期間	指標	用量調節：下記基準に従い、5μg/kgを1段階として増減(最高用量：20μg/kg)なお、治験医師が有害事象の発現を含め、安全性に問題があると判断した場合は、いずれの時点においても休薬又は1段階の減量を可とした
投与開始時～4週間	—	10μg/kg固定
5週目以降	血小板数>200,000/μLに達しなかった場合	4週ごとに1段階増量 ただし有害事象が発現した場合や悪化した場合は、治験医師の判断により用量を維持
	血小板数>200,000/μLとなった場合	1段階減量 ただし、減量前の用量が5μg/kgの場合は、休薬
	血小板数>400,000/μLとなった場合	速やかに休薬
14週目以降	4週間連続して、効果判定基準(国際基準を一部改変)に基づくCRの基準*を満たした被験者	用量を維持したまま投与間隔を2週に1回に変更 変更後もCRの基準*を満たし、安全性に問題がない場合は、同じ用量で投与間隔を2週に1回を維持 血小板数、ヘモグロビン(Hb)濃度、好中球数のいずれかがCRの基準*を満たすことができなかった場合、用量は維持したまま投与間隔を2週に1回から週1回に変更

休薬後の投与再開基準

休薬後	血小板数<200,000/μLとなった場合	休薬前の用量より1段階減量して投与再開 ただし、休薬前の用量が5μg/kgの場合は、休薬を継続
	血小板数≤50,000/μLとなった場合	休薬前と同じ用量で投与再開
	治験医師が安全性に問題ないことを確認した場合	休薬前より1段階減量して、投与再開 ただし、休薬前の用量が5μg/kgの場合は、同じ用量で投与再開

* CRの基準：血小板数≥100,000/μLかつ、Hb濃度≥10g/dLかつ、好中球数≥1,000/μL

■ 併用禁止薬及び併用禁止療法

試験期間中は、以下の薬剤の開始及び治療の施行は禁止とした。

- 1) AAの治療や症状の改善に用いる薬剤(例、タンパク同化ステロイド、増殖因子など)。ただし、併用可能薬に示した薬剤は使用してよいとした。
- 2) 造血幹細胞移植、3) ロミプレート®以外のTPO受容体作動薬、4) ロミプレート®以外の治験薬、5) ATG[Day-1及びDay6～試験終了日]、6) CsA[Day-1まで]

■ 併用可能薬

治験責任医師又は治験分担医師が被験者の安全性を考慮し、必要と判断した場合に限り使用できる。

- 1) 血小板輸血、2) 赤血球輸血、3) G-CSF、4) 鉄キレート剤、5) 副腎皮質ホルモン薬[†]

†：局所的に使用する場合、又は全身への投与であってもアレルギー症状などの改善のために短期間使用する場合

【シクロスポリンの用法及び用量】

6. 用法及び用量(抜粋)<再生不良性貧血>

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。

■ 評価項目

● 主要評価項目

- ・ Week 27時点で効果判定基準*に基づく奏効 (CR又はPR) を示した被験者の割合

● 副次評価項目

- ・ Week 14時点で効果判定基準*に基づく奏効 (CR又はPR) を示した被験者の割合
- ・ Week 14及びWeek 27時点で国際基準†に基づくCRを示した被験者の割合
- ・ Week 27時点までに得られた効果判定基準*に基づく奏効 (CR又はPR) を示すまでの期間
- ・ Week 27時点までに連続して効果判定基準*に基づく奏効 (CR又はPR) を示した最大の期間
- ・ Week 27時点の血小板輸血/赤血球輸血量の減少及び非依存を示した被験者の割合
- ・ Week 27時点までの各評価時点における血小板数、Hb濃度、網赤血球数及び好中球数のベースラインからの変化
- ・ Week 14及びWeek 27時点におけるEORTC QLQ-C30スコアのベースラインからの変化

● 安全性

- ・ 有害事象 (副作用)
- ・ 骨髄検査 (レチクリンGrade、染色体異常)
- ・ AML及び/又はMDSへの移行 など

● 免疫原性

- ・ 抗ロミプロスチム抗体と中和抗体

■ 解析計画

原則、カテゴリカルデータは頻度及び割合を算出し、連続量は被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値の基本統計量で要約した。

● 主要評価項目

- ・ Week 27時点で効果判定基準*に基づく奏効 (CR又はPR) を示した被験者の割合及びClopper-Pearsonの95%信頼区間 (95% CI) を算出し、その95%CIの下限値が閾値割合20%を上回るか否かを評価した。
- ・ Week 27時点で効果判定基準*に基づく奏効 (CR又はPR) を示した被験者の割合について、年齢別、性別、ベースライン時の血小板数別、ベースライン時の網赤血球数別、AA重症度別及び登録地域別にサブグループ解析を実施した。

● 副次評価項目

- ・ Week 14時点で効果判定基準*に基づく奏効 (CR又はPR) を示した被験者の割合及びClopper-Pearsonの95%CIを算出した。
- ・ Week 14及びWeek 27時点で国際基準†に基づくCRを示した被験者の割合及びClopper-Pearsonの95%CIを算出した。
- ・ 効果判定基準*に基づく奏効 (CR又はPR) がWeek 27時点までに少なくとも1回得られた被験者を対象に、Day 1以降、最初に奏効が得られるまでの期間について、基本統計量を算出した。
- ・ 効果判定基準*に基づく奏効 (CR又はPR) がWeek 27までに少なくとも1回得られた被験者を対象に、最初の奏効が得られた時点から再発日 (CR又はPRの基準に合致しなくなった時点) 又は奏効が評価された最後の日のいずれか早い方までの期間について、基本統計量を算出した。
- ・ 以下の有効性評価項目について、被験者とその割合を算出した。
 - Week 27時点の血小板輸血量の減少・非依存
 - Week 27時点で血小板輸血量は減少したが、輸血非依存の定義を満たさない
 - Week 27時点の赤血球輸血量の減少・非依存
 - Week 27時点で赤血球輸血量は減少したが、輸血非依存の定義を満たさない
- ・ 各評価時点における血小板数、Hb濃度、網赤血球数、好中球数の測定値とベースラインからの変化量の基本統計量を示した。また、評価期間中の測定値及びベースラインからの変化量について、平均値及び標準偏差を示した。
 - 以下の場合、欠測値の補完は行わなかった。
 - 血小板輸血後7日以内に得られた血小板の測定値
 - 赤血球輸血後28日以内に得られたHb濃度の測定値
 - G-CSF製剤投与後7日以内に得られた好中球数の測定値
- ・ EORTC QLQ-C30スコアは、各評価時点 (Week 27まで) のQoLデータの報告値とベースラインからの変化量について、基本統計量を示した。QoLデータは次の9つのカテゴリ (全般的な健康状態/QoL、5つの機能尺度、2つの症状尺度 (疲労及び痛覚)、1つの単一項目 (経済的困難)) に分類して評価した。

*: 効果判定基準 (国際基準を一部改変) はP.67を参照 †: 国際基準に基づくCRIはP.67を参照

● 安全性評価項目

- ・ 有害事象 (副作用) は、地域別及び全体の発現頻度を集計した。有害事象名はMedDRA ver. 24.0で読み替えた。
- ・ 臨床検査値及びバイタルサインの連続変数の基本統計量及びベースラインからの変化量は時点ごとに示した。

● 免疫原性

- ・ ベースライン値と各測定時点の変化を示した。

解析対象集団

評価指標	定義
FAS (Full Analysis Set)	登録被験者のうち、以下の条件のいずれかに該当する被験者を除いた集団をFASとした。 ・ ロミプレート®の投与を一度も受けていない被験者 ・ ロミプレート®投与後に評価可能な有効性評価項目 (血小板数、Hb濃度、好中球数、網赤血球数) が1つも得られていない被験者

■ 判定基準

※ 効果判定基準 (国際基準を一部改変)

	ベースライン時の重症度	
	重症又は最重症のAA患者	血小板輸血又は赤血球輸血を必要とする非重症のAA患者
CR	以下のすべての基準を満たす Hb濃度*1 ≥ 10g/dL、好中球数*2 ≥ 1,000/μL、血小板数*3 ≥ 100,000/μL	
PR	血小板及び赤血球輸血非依存であり、かつ、以下の基準のうち2つ以上を満たす 好中球数*2 ≥ 500/μL、血小板数*3 ≥ 20,000/μL、網赤血球数 ≥ 20,000/μL	血小板及び赤血球輸血非依存
NR	上記の基準を満たさない	

† 国際基準

	ベースライン時の重症度	
	重症又は最重症のAA患者	血小板輸血又は赤血球輸血を必要とする非重症のAA患者
CR	以下のすべての基準を満たす Hb濃度*1 ≥ 12g/dL (女性) 又は 13g/dL (男性)、好中球数*2 > 1,500/μL、血小板数*3 > 150,000/μL	

*1: 赤血球輸血後28日以内に得られたHb濃度の測定結果は欠測として取り扱う。 *2: G-CSF製剤投与後7日以内に得られた好中球数の測定結果は欠測として取り扱う。ただし、ベースラインの重症度判定には、G-CSF製剤投与後7日以内の測定結果であっても、500/μL以下であれば採用する。 *3: 血小板輸血後7日以内に得られた血小板数の測定結果は欠測として取り扱う。ただし、ベースラインの重症度判定には、血小板輸血後7日以内の測定結果であっても、20,000/μL以下であれば採用する。

EORTC QLQ-C30スコア

被験者から得た30の質問への回答をもとにQoLの状態を示すスコア
30の質問は、全般的な健康状態/QoL、5つの機能尺度 (身体的、役割、認知的、感情的、社会的)、3つの症状尺度 (疲労、悪心/嘔吐、痛覚)、6つの単一項目 (呼吸困難、不眠症、食欲不振、便秘、下痢、投与又は疾患による経済的困難) で構成される。

4. 効能又は効果 (抜粋)
再生不良性貧血

5. 効能又は効果に関連する注意 (抜粋)
(再生不良性貧血)
5.3 [17. 臨床成績] の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、最新の再生不良性貧血診療の参照ガイドを参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること⁹⁾。 [17.1.4-17.1.6参照]

6. 用法及び用量 (抜粋)
(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。

7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)
(再生不良性貧血)
7.5 シクロスポリン又は抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の場合は、原則として両剤と併用すること。シクロスポリンのみとの併用は、抗胸腺細胞免疫グロブリンが適用できない場合に考慮すること。また、併用薬の電子添文を確認すること。 [17.1.5、17.1.6参照]

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

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

7.8 同一用量を4週間連続投与しても血小板数の増加 (目安として、輸血非依存下で、血小板数が本剤投与開始前から20,000/μL以上増加、又は血小板数が10,000/μL以上で本剤投与開始から100%以上増加) が認められない場合には、増量を考慮すること。

7.9 本剤は下表を参照の上、治療上必要最小限の用量で使用すること。

血小板数	調節方法
200,000/μL ~ 400,000/μL	減量する。
400,000/μL超	休業する。休業後、血小板数が200,000/μLまで減少した場合には原則として休業前の投与量より減量し投与を再開する。 なお、休業前の投与量が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業前と同じ投与量で投与を再開してもよい。

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

3血球系統の改善の目安

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

減量後も4週間3血球系統の改善を維持した場合には、4週ごとに更に投与量の減量を考慮すること (投与量が5μg/kg以下の場合には休業を考慮すること)。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 (休業中であった場合には、休業前の投与量で再開してもよい)。2週に1回投与中に増量する場合には、1回の投与量は変えず、投与間隔を週1回投与に戻すこと。

7.11 以下の時点まで本剤を投与しても、3血球系統のいずれの改善も認められない場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

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

■ 患者背景

被験者の特性		日本人(n=9)	韓国人(n=7)	台湾人(n=1)	全体(n=17)
年齢(歳)	median	52.0	42.0	32.0	44.0
	min	28	25	32	25
	max	70	60	32	70
	<65	7(77.8%)	7(100.0%)	1(100.0%)	15(88.2%)
	≥65	2(22.2%)	0	0	2(11.8%)
身長(cm)	mean	162.12	166.53	168.60	164.32
体重(kg)	mean	59.33	67.09	66.30	62.94
BMI(kg/m ²)*	mean	23.02	24.18	23.32	23.55
性別	男性	5(55.6%)	2(28.6%)	1(100.0%)	8(47.1%)
	女性	4(44.4%)	5(71.4%)	0	9(52.9%)
スクリーニング時のECOG PS	0	7(77.8%)	1(14.3%)	0	8(47.1%)
	1	2(22.2%)	6(85.7%)	1(100.0%)	9(52.9%)
AA既往歴の有無	あり	9(100.0%)	7(100.0%)	1(100.0%)	17(100.0%)
AAと診断されてからの期間(日)	mean±SD	18.2±26.2	1,479.9±2,552.6	8.0±NC	619.5±1,730.4
ベースライン時の血小板数(/μL)	mean±SD	11,900±4,500	13,600±12,100	16,000±NC	12,800±8,100
	<20,000	9(100.0%)	6(85.7%)	1(100.0%)	16(94.1%)
	≥20,000	0	1(14.3%)	0	1(5.9%)
ベースライン時の網赤血球数(/μL)	mean±SD	16,200±11,500	26,100±16,600	4,700±NC	19,600±14,400
	<20,000	6(66.7%)	3(42.9%)	1(100.0%)	10(58.8%)
	≥20,000	3(33.3%)	4(57.1%)	0	7(41.2%)
ベースライン時の好中球数(/μL)	mean±SD	287.8±237.1	785.7±760.4	3.0±NC	476.1±566.4
	<500	7(77.8%)	4(57.1%)	1(100.0%)	12(70.6%)
	≥500	2(22.2%)	3(42.9%)	0	5(29.4%)
血小板輸血の有無	あり	8(88.9%)	7(100.0%)	1(100.0%)	16(94.1%)
	なし	1(11.1%)	0	0	1(5.9%)
赤血球輸血の有無	あり	9(100.0%)	6(85.7%)	1(100.0%)	16(94.1%)
	なし	0	1(14.3%)	0	1(5.9%)
血小板及び赤血球の輸血の有無	あり	8(88.9%)	6(85.7%)	1(100.0%)	15(88.2%)
	なし	1(11.1%)	1(14.3%)	0	2(11.8%)
血小板及び/又は赤血球の輸血の有無	あり	9(100.0%)	7(100.0%)	1(100.0%)	17(100.0%)
	なし	0	0	0	0
AA重症度★	VSAA	4(44.4%)	1(14.3%)	1(100.0%)	6(35.3%)
	SAA	3(33.3%)	3(42.9%)	0	6(35.3%)
	NSAA	2(22.2%)	3(42.9%)	0	5(29.4%)

NC:計測していない * :日本人(n=8)、韓国人(n=7)、台湾人(n=1)
VSAA:最重症のAA SAA:重症のAA NSAA:非重症のAA

★AA重症度の基準²⁰⁾

重症度	基準
NSAA	SAA、VSAAの基準を満たさない
SAA	「骨髓細胞密度25%未満」かつ、「好中球数500/μL未満、血小板数20,000/μL未満、網赤血球数20,000/μL未満のうち2つ以上」を満たす
VSAA	SAAのうち、好中球数200/μL未満

■ ロミプレート®の投与量(安全性評価対象集団)

ロミプレート®の1週あたりの平均投与量は、14.37(±4.21)μg/kg、投与量中央値(最小値、最大値)は16.54(6.44、17.89)μg/kgでした。最大用量の20μg/kgを投与された被験者は17/17例(100.0%)でした。

パラメータ	全体(n=17)	パラメータ	全体(n=17)	
ロミプレート®の1週あたりの用量(μg/kg/week)	mean±SD	14.37±4.21	ロミプレート®の最大用量(μg/kg)	
	最小値	6.44		mean±SD
	中央値	16.54		最小値
	最大値	17.89		中央値
			最大値	

4. 効能又は効果(抜粋)
再生不良性貧血

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)
(再生不良性貧血)

5.3 [17. 臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、最新の再生不良性貧血診療の参照ガイドを参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること⁹⁾。[17.1.4-17.1.6参照]

6. 用法及び用量(抜粋)
(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。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
(再生不良性貧血)

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

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

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

7.8 同一用量を4週間連続投与しても血小板数の増加(目安として、輸血非依存下で、血小板数が本剤投与開始前から20,000/μL以上増加、又は血小板数が10,000/μL以上で本剤投与開始から100%以上増加)が認められない場合には、増量を考慮すること。

7.9 本剤は下表を参照の上、治療上必要最小限の用量で使用すること。

血小板数	調節方法
200,000/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。

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

3血球系統の改善の目安

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

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

7.11 以下の時点まで本剤を投与しても、3血球系統のいずれの改善も認められない場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

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

〔有効性〕

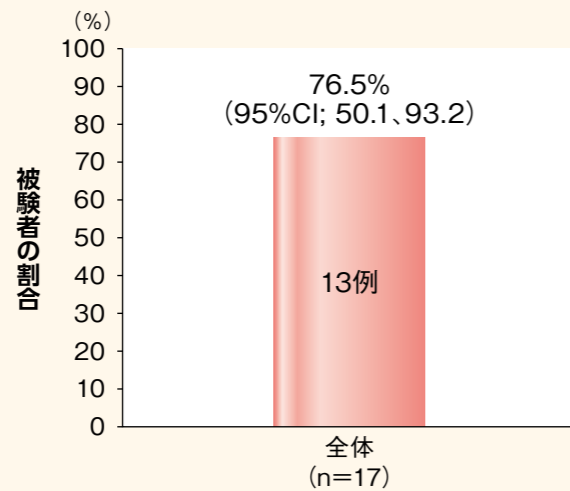
1) Week 27時点で効果判定基準^{*}に基づく奏効(CR又はPR)を示した被験者の割合(FAS)
(主要評価項目)

※：効果判定基準(国際基準を一部改変)はP.67を参照

Week 27時点で奏効(CR又はPR)を示した被験者の割合は、被験者全体で13/17例(76.5%、95%CI; 50.1、93.2)でした。

CR又はPRを示した被験者の割合の95%CIの下限値は50.1%であり、あらかじめ設定した閾値割合である20%を上回ったことから、ロミプレート[®]とATG+CsA併用療法のAAに対する有効性が示されました。

Week 27時点におけるCR又はPRを示した被験者の割合



Week 27 時点で効果判定基準^{*}に基づく奏効(CR 又は PR)を示した被験者の割合(FAS)
(主要評価項目のサブグループ解析)

サブグループのWeek 27時点でCR及びPRを示した被験者(FAS)	CR又はPR例(n)	CR又はPRを示した被験者割合、95% CI
年齢(歳)		
<65 (n=15)	11	73.3% 44.9、92.2
≥65 (n=2)	2	2例/2例 ^{*1}
性別		
男性 (n=8)	6	6例/8例 ^{*1}
女性 (n=9)	7	7例/9例 ^{*1}
ベースライン時の血小板数(/μL)		
<20,000/μL (n=16)	12	75.0% 47.6、92.7
≥20,000/μL (n=1)	1	1例/1例 ^{*1}
ベースライン時の網赤血球数(/μL)		
<20,000/μL (n=10)	7	70.0% 34.8、93.3
≥20,000/μL (n=7)	6	6例/7例 ^{*1}
AA重症度 [*]		
VSAA (n=6)	3	3例/6例 ^{*1}
SAA (n=6)	6	6例/6例 ^{*1}
NSAA (n=5)	4	4例/5例 ^{*1}
登録地域別		
日本人 (n=9)	6	6例/9例 ^{*1}
韓国人 (n=7)	6	6例/7例 ^{*1}
台湾人 (n=1)	1	1例/1例 ^{*1}

*1：10例未満の項目については、%表示していない
★：AA重症度は、P.68を参照

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

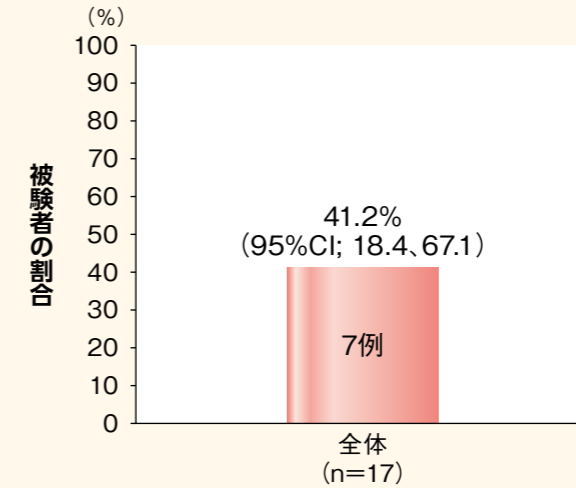
9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら、慎重に投与を行うこと。一般に生理機能(肝機能、腎機能、心機能等)が低下していることが多く、また、合併症を併発又は他の薬剤を使用している可能性が高い。

2) Week 14時点で効果判定基準^{*}に基づく奏効(CR又はPR)を示した被験者の割合(FAS)
(副次評価項目)

※：効果判定基準(国際基準を一部改変)はP.67を参照

Week 14時点で奏効(CR又はPR)を示した被験者の割合は、被験者全体で7/17例(41.2%、95%CI; 18.4、67.1)でした。

Week 14時点におけるCR又はPRを示した被験者の割合



3) Week 14及びWeek 27時点で国際基準[†]に基づくCRを示した被験者の割合(FAS)
(副次評価項目)

Week 14及びWeek 27時点でCRを達成した被験者の割合は、Week 14時点では1/17例(5.9%、95%CI; 0.2、28.7)、Week 27時点では2/17例(11.8%、95%CI; 1.5、36.4)でした。

†：国際基準に基づくCRIはP.67を参照

4) Week 27までに効果判定基準^{*}に基づく奏効(CR又はPR)を示すまでの期間^{*2}(FAS)
(副次評価項目)

ロミプレート[®]の投与期間中(Day 1からWeek 27まで)に奏効(CR又はPR)が少なくとも1回得られた被験者13例において、最初にCR又はPRと効果判定されるまでの期間(平均値±標準偏差)は104.4±42.8日でした。

※：効果判定基準(国際基準を一部改変)はP.67を参照
*2：投与開始後最初に奏効(CR又はPR)を示すまでの期間

5) Week 27までに連続して効果判定基準^{*}に基づく奏効(CR又はPR)を示した最大の期間^{*3}(FAS)
(副次評価項目)

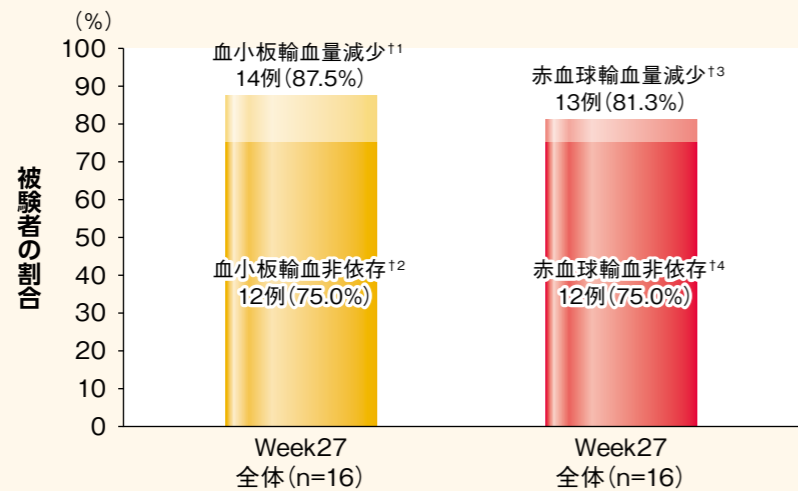
ロミプレート[®]の投与期間中(Day 1からWeek 27まで)に奏効(CR又はPR)が少なくとも1回得られた被験者13例において、CR又はPRの判定が連続した最大の期間(平均値±標準偏差)は70.9±45.8日でした。

※：効果判定基準(国際基準を一部改変)はP.67を参照
*3：最初の奏効が得られた時点から再発日(CR又はPRの基準に合致しなくなった時点)又は奏効が評価された最後の日のいずれか早い方までの期間

6) Week 27時点の血小板輸血／赤血球輸血量の減少及び非依存を示した被験者の割合 (FAS) (副次評価項目)

ベースラインで血小板輸血を受けていた被験者は、16/17例でした。このうち、Week 27時点で血小板輸血量の減少^{†1}を示した被験者は14/16例(87.5%)であり、血小板輸血非依存^{†2}を示した被験者は12/16例(75.0%)でした。ベースラインで赤血球輸血を受けていた被験者は、16/17例でした。このうち、Week 27時点で赤血球輸血量の減少^{†3}を示した被験者は13/16例(81.3%)であり、赤血球輸血非依存^{†4}を示した被験者は12/16例(75.0%)でした。

血小板輸血／赤血球輸血量の減少・非依存を示した被験者の割合



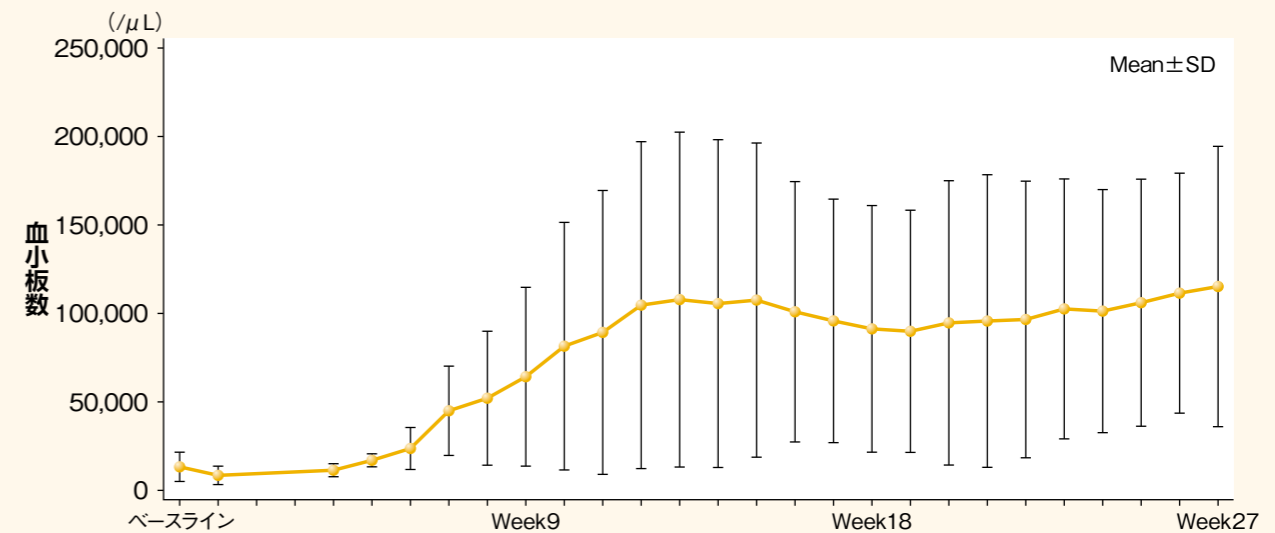
血小板輸血／赤血球輸血量の減少・非依存の定義

- †1: 登録日を含む28日以内に血小板輸血が実施された被験者を対象とし、評価時点(Week 27、Day 183)前28日以内の期間の総血小板輸血量がベースライン時の総血小板輸血量(Day -27から登録日までの期間の総血小板輸血量)よりも減少
- †2: 評価日(Week 27、Day 183)を含む28日を超えて血小板輸血を実施しない状態が継続
- †3: 登録日を含む56日以内に赤血球輸血が実施された被験者を対象とし、評価時点(Week 27、Day 183)前56日以内の期間の総赤血球輸血量がベースライン時の総赤血球輸血量(Day -55から登録日までの期間の総赤血球輸血量)よりも減少
- †4: 評価日(Week 27、Day 183)を含む56日を超えて赤血球輸血を実施しない状態が継続

7) Week 27時点までの各評価時点における血小板数、Hb濃度、網赤血球数及び好中球数のベースラインからの変化(FAS) (副次評価項目)

血小板数は、ベースライン値が $12,823.5 \pm 8,118.2 / \mu\text{L}$ で、以降は以下のように推移しました。Week 27時点では $115,461.5 \pm 79,964.2 / \mu\text{L}$ でした。

血小板数のベースラインからの変化

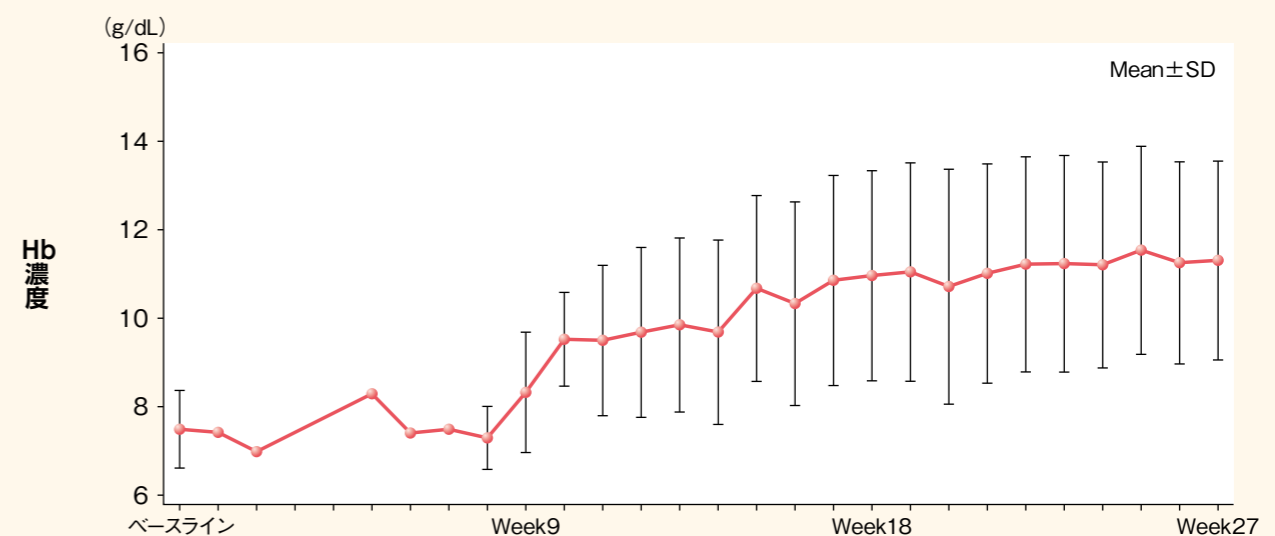


Week	ベースライン	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
症例数	17	3	データなし	データなし	3	4	7	7	9	10	10	10	10	10	11	10	11	11	12	13	12	12	13	13	13	13	13	13

●血小板輸血後7日以内に得られた血小板数の測定結果は欠測と取り扱う。

Hb濃度は、ベースライン値が $7.50 \pm 0.85 \text{ g/dL}$ で、以降は以下のように推移しました。Week 27時点では $11.31 \pm 2.23 \text{ g/dL}$ でした。

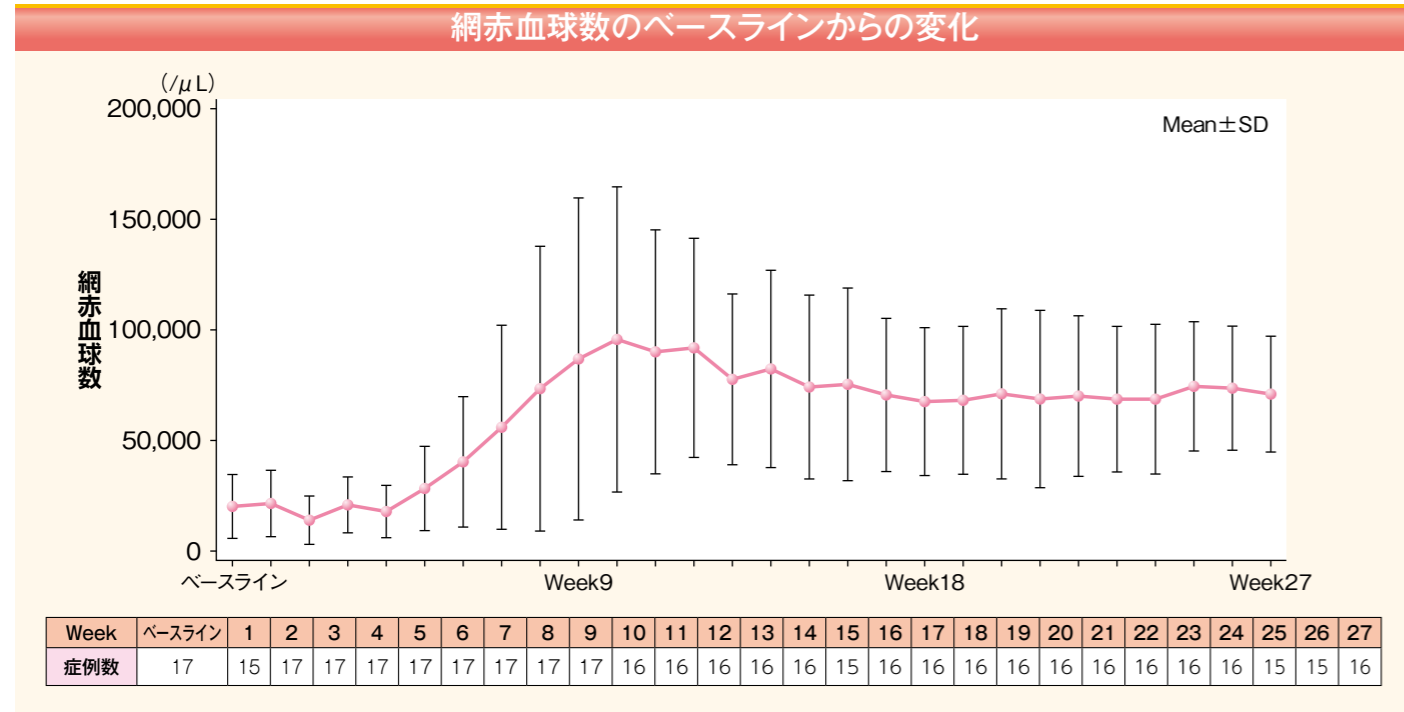
Hb濃度のベースラインからの変化



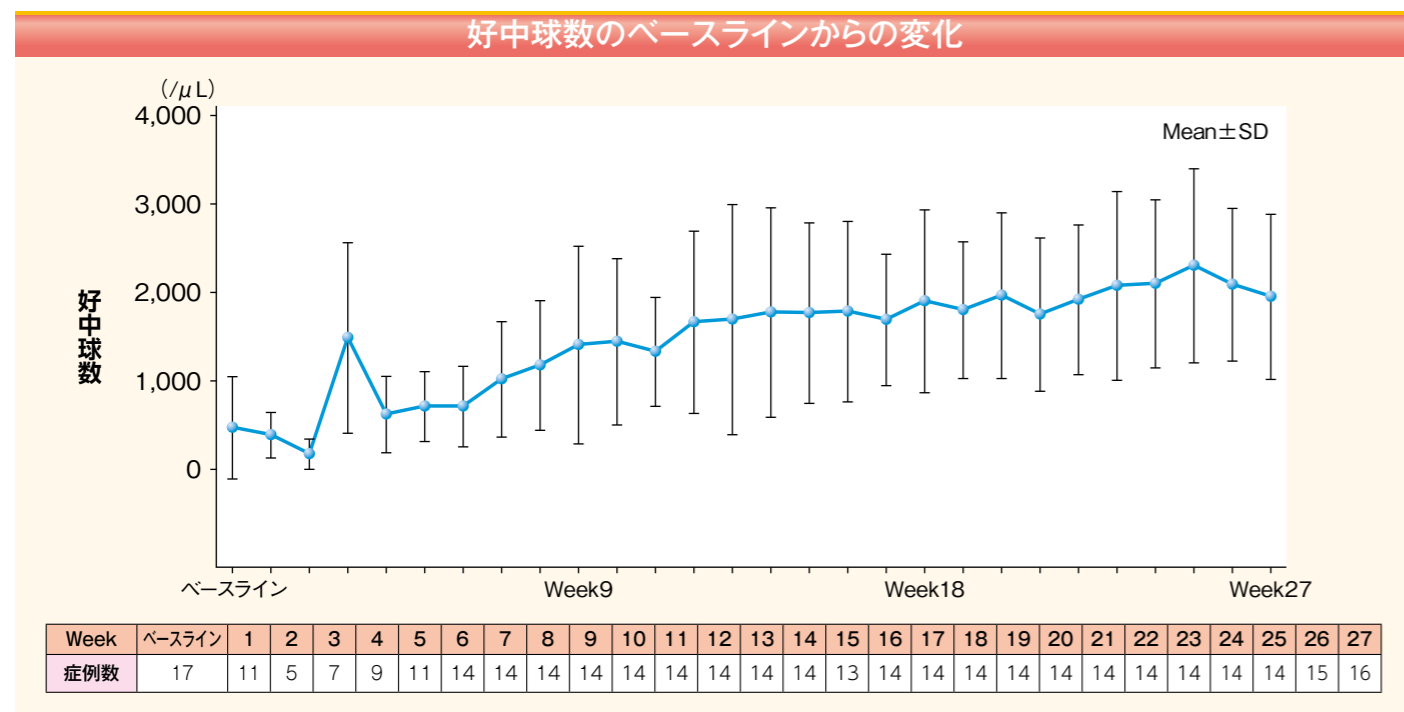
Week	ベースライン	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
症例数	17	1	1	データなし	データなし	1	1	1	2	4	7	8	9	10	12	10	11	10	10	11	12	12	12	12	13	13	14	14

●赤血球輸血後28日以内に得られたHb濃度の測定結果は欠測と取り扱う。

網赤血球数は、ベースライン値が $19,605.0 \pm 14,440.1 / \mu\text{L}$ で、以降は以下のように推移しました。Week 27時点では $70,335.4 \pm 26,604.6 / \mu\text{L}$ でした。



好中球数は、ベースライン値が $476.1 \pm 566.4 / \mu\text{L}$ で、以降は以下のように推移しました。Week 27時点では $1,957.8 \pm 936.1 / \mu\text{L}$ でした。



●G-CSF製剤投与後7日以内に得られた好中球数の測定結果は欠測と取り扱う。

【参考情報】

Week 14及びWeek 27時点におけるEORTC QLQ-C30スコアのベースラインからの変化(FAS) (副次評価項目)

ベースライン、Week 14及びWeek 27の各時点でEORTC QLQ-C30のスコアを集計し、以下に示しました。

	Week	Week 1	Week 14	Week 27		Week	Week 1	Week 14	Week 27
		n	16	16		15	n	16	16
全般的な健康状態/QoL	mean±SD	50.00 ±22.57	60.42 ±23.27	72.78 ±20.77	社会的機能尺度	mean±SD	71.88 ±24.88	78.13 ±30.86	83.33 ±15.43
	median	45.83	66.67	83.33		median	66.67	100	83.33
	min	16.67	16.67	33.33		min	33.33	0	66.67
	max	100	91.67	100		max	100	100	100
身体的機能尺度	mean±SD	72.50 ±24.57	75.00 ±23.03	85.33 ±13.14	疲労	mean±SD	38.19 ±31.16	40.97 ±20.17	28.89 ±17.72
	median	80.00	83.33	93.33		median	33.33	38.89	33.33
	min	13.33	20.00	60.00		min	0	11.11	0
	max	100	100	100		max	100	88.89	66.67
役割的機能尺度	mean±SD	60.42 ±36.45	65.63 ±30.10	83.33 ±23.57	痛覚	mean±SD	18.75 ±26.44	21.88 ±33.18	15.56 ±27.07
	median	58.33	66.67	100		median	8.33	0	0
	min	0	0	33.33		min	0	0	0
	max	100	100	100		max	83.33	100	100
感情的機能尺度	mean±SD	72.40 ±28.82	84.38 ±19.45	85.00 ±19.72	経済的困難	mean±SD	29.17 ±31.91	20.83 ±29.50	20.00 ±24.56
	median	83.33	91.67	91.67		median	33.33	0	0
	min	8.33	25.00	25.00		min	0	0	0
	max	100	100	100		max	100	66.67	66.67
認知的機能尺度	mean±SD	84.38 ±19.69	86.46 ±18.48	82.22 ±19.38					
	median	91.67	91.67	83.33					
	min	50.00	33.33	33.33					
	max	100	100	100					

〔安全性〕

本試験において、ロミプレート®の投与を受けた17例中5例(29.4%)に副作用が発現しました。副作用は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加2例(11.8%)、上咽頭炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、腫瘍マーカー上昇、レチクリン増加及び関節痛が各1例(5.9%)でした。本試験において、重篤な副作用、中止又は死亡に至った副作用は発現しませんでした。

副作用発現状況(安全性解析対象集団)

症例数	日本人(n=9)	韓国人(n=7)	台湾人(n=1)	全体(n=17)
分類 副作用名	発現例数(%)			合計(%)
全体	3(33.3)	1(14.3)	1(100.0)	5(29.4)
感染症および寄生虫症	1(11.1)	0	0	1(5.9)
上咽頭炎	1(11.1)	0	0	1(5.9)
臨床検査	2(22.2)	0	1(100.0)	3(17.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(11.1)	0	1(100.0)	2(11.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(11.1)	0	0	1(5.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(11.1)	0	0	1(5.9)
血中ビリルビン増加	0	0	1(100.0)	1(5.9)
腫瘍マーカー上昇	1(11.1)	0	0	1(5.9)
レチクリン増加	0	0	1(100.0)	1(5.9)
筋骨格系および結合組織障害	0	1(14.3)	0	1(5.9)
関節痛	0	1(14.3)	0	1(5.9)

同一被験者で同一の器官別大分類(SOC)、同一の基本語(PT)の副作用が複数件観察されたとしても集計では1例にまとめられた。

骨髄検査

レチクリンGradeについて、ベースラインでGradeが0であった4例の被験者のうち、Week 27では2例がGrade 1であり、1例がGrade 2でした。また、Week 53では1例がGrade 1でした。Week 27でレチクリンGradeが1となった被験者では、レチクリンGradeの上昇に関する有害事象は発現しませんでした。Week 27でレチクリンGradeが2となった被験者では、レチクリンGradeの上昇に関する有害事象として「骨髄レチクリン線維症」が発現し、治験責任医師等によって本薬剤と関連なしと判断されました。この被験者はWeek 27以降も試験を継続し、Week 53の検査ではレチクリンGradeは0となりました。Week 53でレチクリンGradeが1となった被験者では、レチクリンGradeの上昇に関する有害事象として「レチクリン増加」が発現し、治験責任医師等によって本薬剤と関連ありと判断されました。レチクリンGradeの上昇に関するいずれの有害事象も治験継続に影響を及ぼすものではありませんでした。

本試験では染色体異常は認められませんでした。

急性骨髄性白血病(AML)及び/又は骨髄異形成症候群(MDS)への移行

AML及び/又はMDSへの移行が確認された被験者は認められませんでした。

免疫原性

抗ロミプロスチム抗体及び抗TPO抗体は、いずれの被験者でも検出されませんでした。

8. 重要な基本的注意(抜粋)
 〈効能共通〉
- 8.3 本剤を含むトロンボエチン受容体作動薬には、骨髄のレチクリン線維の形成及び線維化を進行させる可能性があるため、本剤の投与開始前には、末梢血液像(末梢血塗抹標本)、全血算(赤血球、白血球及び血小板)及び網状赤血球数の検査を行い、全ての血球系の形態異常の有無を十分観察すること。また、本剤投与中は、末梢血液像(末梢血塗抹標本)、全血算(赤血球、白血球及び血小板)及び網状赤血球数の検査を4週に1回を目安に実施し、全ての血球系の形態異常及び血球減少の有無を観察すること。[11.1.2参照]
- 8.5 本剤に対する反応性の低下が認められた場合、又は血小板数の維持が困難になった場合は、原因(本剤に対する中和抗体の産生、又は骨髄線維症等の可能性)の究明に努めること。
- 8.6 トロンボエチン受容体作動薬には、既存の骨髄異形成症候群等の造血器腫瘍を進行させる可能性がある。
- 〈再生不良性貧血〉
- 8.7 再生不良性貧血患者の一部では経過観察中に骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病に移行することが知られており、再生不良性貧血患者を対象とした海外臨床試験及び国際共同臨床試験においても、本剤との因果関係は明らかでないものの、本剤投与後に染色体異常が認められた例が報告されている。本剤投与中は、定期的に白血球分画を含む全血算及び末梢血塗抹標本検査を行い、幼若細胞や形態学的異常の発現を確認し、血球減少の有無を確認すること。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。
11. 副作用(抜粋)
- 11.1 重大な副作用
- 11.1.2 骨髄レチクリン増生(1.6%)
 骨髄レチクリン増生が認められることがあり、骨髄線維化があらわれる可能性がある。血球系の形態異常又は血球減少を認めた場合は、本剤の投与を中止すること。また、線維化状態の確認のため骨髄生検・特殊染色等の実施を考慮すること。[8.3参照]
15. その他の注意
- 15.1 臨床使用に基づく情報
- 15.1.1 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした海外臨床試験において、291例中2例(0.7%)に、本剤に対する中和抗体が認められたが、その後の追跡調査ではいずれの症例も中和抗体は認められていない。なお、国内臨床試験において、本剤に対する中和抗体は認められていない。再生不良性貧血患者を対象とした海外臨床試験及び国際共同臨床試験において、本剤に対する中和抗体は認められていない。
- 15.1.2 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした海外臨床試験において、造血器腫瘍の発現が認められた。骨髄異形成症候群患者²⁾では、疾患の進行に伴い急性骨髄性白血病へ移行することが知られている。骨髄異形成症候群患者を対象とした海外臨床試験において、一過性の芽球の増加と、急性骨髄性白血病への移行が認められたとの報告がある¹⁰⁾。
- 注) 骨髄異形成症候群患者への投与は、国内外において承認外である。

IV 臨床成績

～免疫抑制療法未治療の再生不良性貧血患者を対象とした ロミプレート®の第Ⅱ／Ⅲ相国際共同非盲検試験：004試験～²¹⁾

21) 承認時評価資料 国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験

■ 目的

免疫抑制療法未治療の日本人、韓国人の再生不良性貧血(AA)患者を対象に、シクロスポリンA(CsA)療法に加えてロミプレート®を週1回、6ヵ月間反復皮下投与したときの血液学的反応を効果判定基準(国際基準を一部改変)にて評価する。また、反復投与したときの安全性を検討する。

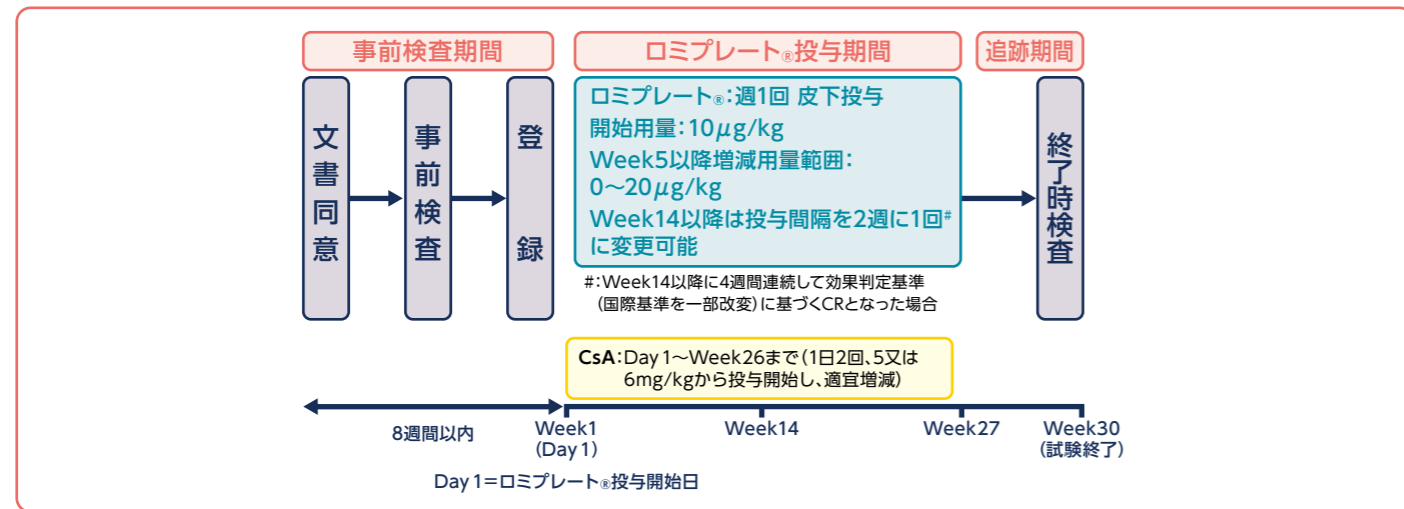
■ 対象

免疫抑制療法未治療のAA患者 24例(日本人9例、韓国人15例)

■ 試験デザイン

第Ⅱ／Ⅲ相国際共同非盲検・個体内用量調整試験 (期間：2019年11月21日～2021年10月29日)

実施国：日本、韓国



4. 効能又は効果(抜粋)
再生不良性貧血
5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)
(再生不良性貧血)
- 5.3 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、最新の再生不良性貧血診療の参照ガイドを参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること⁹⁾。[17.1.4-17.1.6参照]
6. 用法及び用量(抜粋)
(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。
7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
(再生不良性貧血)
- 7.5 シクロスポリン又は抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の場合は、原則として両剤と併用すること。シクロスポリンのみとの併用は、抗胸腺細胞免疫グロブリンが適用できない場合に考慮すること。また、併用薬の電子添文を確認すること。[17.1.5、17.1.6参照]
- 7.6 本剤投与開始時並びに用量調節時には、週1回を目安に血球数を測定すること。用量が維持されている場合でも、4週に1回を目安に血球数を測定すること。
- 7.7 本剤の投与量を調節する場合には、通常、1回5μg/kgずつ調節すること。
- 7.8 同一用量を4週間連続投与しても血小板数の増加(目安として、輸血非依存下で、血小板数が本剤投与開始前から20,000/μL以上増加、又は血小板数が10,000/μL以上で本剤投与開始から100%以上増加)が認められない場合には、増量を考慮すること。
- 7.9 本剤は下表を参照の上、治療上必要最小限の用量で使用すること。
- | 血小板数 | 調節方法 |
|-----------------------|---|
| 200,000/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。 |
- 7.10 以下の表を目安とし、3血球系統が改善し、輸血をせずに4～8週間以上持続した場合には、減量すること。1回投与量の減量に代わり、同一用量で投与間隔を2週に1回に延長してもよい。
- 3血球系統の改善の目安
- | | |
|----------|---------------------------------------|
| 血小板数 | 100,000/μL超(既存治療で効果不十分な場合は50,000/μL超) |
| ヘモグロビン濃度 | 10g/dL超 |
| 好中球数 | 1,000/μL超 |
- 減量後も4週間3血球系統の改善を維持した場合には、4週ごとに更に投与量の減量を考慮すること(投与量が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)。2週に1回投与中に増量する場合には、1回の投与量は変えず、投与間隔を週1回投与に戻すこと。
- 7.11 以下の時点まで本剤を投与しても、3血球系統のいずれの改善も認められない場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- シクロスポリン又は抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の場合：本剤投与開始後26週時点
 - 既存治療で効果不十分な場合：最高投与量として週1回20μg/kgを8週間連続投与した時点

■ 主要な選択基準

- 同意取得日の年齢が日本人は20歳以上、韓国人は19歳以上の患者
- 血液検査及び骨髓検査などにより、AAと診断された患者で、免疫抑制療法による新規治療が必要と判断された患者
更に、NSAA*¹患者は血小板又は赤血球輸血に依存していることを必須とする。
- 事前検査時に、ECOG*²のPS*³スコアが0～1である患者
- 治験実施計画書に基づき、SAA*⁴又はVSAA*⁵と判断された被験者を70%以上組み入れることとした。登録時にNSAA*¹と判断された被験者の登録は7名以下とした。

*1：非重症のAA *2：米国東海岸癌研究グループ *3：全身状態 *4：重症のAA *5：最重症のAA

■ 方法

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

用量調節

投与期間	指標	用量調節：下記基準に従い、5μg/kgを1段階として増減(最高用量：20μg/kg)なお、治験医師が有害事象の発現を含め、安全性に問題があると判断した場合は、いずれの時点においても休薬又は1段階の減量を可とした
投与開始時～4週間	—	10μg/kg固定
5週目以降	血小板数>200,000/μLに達しなかった場合	4週ごとに1段階増量 ただし有害事象が発現した場合や悪化した場合は、治験医師の判断により用量を維持
	血小板数>200,000/μLとなった場合	1段階減量 ただし、減量前の用量が5μg/kgの場合は、休薬
	血小板数>400,000/μLとなった場合	速やかに休薬
14週目以降	4週間連続して、効果判定基準(国際基準を一部改変)に基づくCRの基準*を満たした被験者	用量を維持したまま投与間隔を2週に1回に変更 変更後もCRの基準*を満たし、安全性に問題がない場合は、同じ用量で投与間隔を2週に1回を維持 血小板数、ヘモグロビン(Hb)濃度、好中球数のいずれかがCRの基準*を満たすことができなかった場合、用量は維持したまま投与間隔を2週に1回から週1回に変更

休薬後の投与再開基準

休薬後	血小板数<200,000/μLとなった場合	休薬前の用量より1段階減量して投与再開 ただし、休薬前の用量が5μg/kgの場合は、休薬を継続
	血小板数≤50,000/μLとなった場合	休薬前と同じ用量で投与再開
	治験医師が安全性に問題ないことを確認した場合	休薬前より1段階減量して、投与再開 ただし、休薬前の用量が5μg/kgの場合は、同じ用量で投与再開

* CRの基準：血小板数≥100,000/μLかつ、Hb濃度≥10g/dLかつ、好中球数≥1,000/μL

■ 併用禁止薬及び併用禁止療法

試験期間中は、以下の薬剤の開始及び治療の施行は禁止とした。

- 1) AAの治療や症状の改善に用いる薬剤(例、タンパク同化ステロイド、増殖因子など)。ただし、併用可能薬に示した薬剤は使用してよいとした。
- 2) 造血幹細胞移植、3) ロミプレート®以外のTPO受容体作動薬、4) ロミプレート®以外の治験薬、5) ATG、6) CsA[Day-1まで]

■ 併用可能薬

治験責任医師又は治験分担医師が被験者の安全性を考慮し、必要と判断した場合に限り使用できる。

- 1) 血小板輸血、2) 赤血球輸血、3) G-CSF、4) 鉄キレート剤、5) 副腎皮質ホルモン薬[†]

[†]：局所的に使用する場合、又は全身への投与であってもアレルギー症状などの改善のために短期間使用する場合

【シクロスポリンの用法及び用量】
6. 用法及び用量(抜粋)<再生不良性貧血>
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。

評価項目

●主要評価項目

- ・Week 27時点で効果判定基準*に基づく奏効(CR又はPR)を示した被験者の割合

●副次評価項目

- ・Week 14時点で効果判定基準*に基づく奏効(CR又はPR)を示した被験者の割合
- ・Week 14及びWeek 27時点で国際基準†に基づくCRを示した被験者の割合
- ・Week 27時点までに得られた効果判定基準*に基づく奏効(CR又はPR)を示すまでの期間
- ・Week 27時点までに連続して効果判定基準*に基づく奏効(CR又はPR)を示した最大の期間
- ・Week 27時点の血小板輸血/赤血球輸血量の減少及び非依存を示した被験者の割合
- ・Week 27時点までの各評価時点における血小板数、Hb濃度、網赤血球数及び好中球数のベースラインからの変化
- ・Week 14及びWeek 27時点におけるEORTC QLQ-C30スコアのベースラインからの変化

●安全性

- ・有害事象(副作用)
- ・骨髓検査(レチクリンGrade、染色体異常)
- ・AML及び/又はMDSへの移行 など

●免疫原性

- ・抗ロミプロスチム抗体と中和抗体

解析計画

原則、カテゴリカルデータは頻度及び割合を算出し、連続量は被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値の基本統計量で要約した。

●主要評価項目

- ・Week 27時点で効果判定基準*に基づく奏効(CR又はPR)を示した被験者の割合及びClopper-Pearsonの95%信頼区間(95% CI)を算出し、その95%CIの下限値が閾値割合20%を上回るか否かを評価した。
- ・Week 27時点で効果判定基準*に基づく奏効(CR又はPR)を示した被験者の割合について、年齢別、性別、ベースライン時の血小板数別、ベースライン時の網赤血球数別、AA重症度別及び登録地域別にサブグループ解析を実施した。

●副次評価項目

- ・Week 14時点で効果判定基準*に基づく奏効(CR又はPR)を示した被験者の割合及びClopper-Pearsonの95%CIを算出した。
- ・Week 14及びWeek 27時点で国際基準†に基づくCRを示した被験者の割合及びClopper-Pearsonの95%CIを算出した。
- ・効果判定基準*に基づく奏効(CR又はPR)がWeek 27時点までに少なくとも1回得られた被験者を対象に、Day 1以降、最初に奏効が得られるまでの期間について、基本統計量を算出した。
- ・効果判定基準*に基づく奏効(CR又はPR)がWeek 27までに少なくとも1回得られた被験者を対象に、最初の奏効が得られた時点から再発日(CR又はPRの基準に合致しなくなった時点)又は奏効が評価された最後の日のいずれか早い方までの期間について、基本統計量を算出した。
- ・以下の有効性評価項目について、被験者とその割合を算出した。
 - Week 27時点の血小板輸血量の減少・非依存
 - Week 27時点で血小板輸血量は減少したが、輸血非依存の定義を満たさない
 - Week 27時点の赤血球輸血量の減少・非依存
 - Week 27時点で赤血球輸血量は減少したが、輸血非依存の定義を満たさない
- ・各評価時点における血小板数、Hb濃度、網赤血球数、好中球数の測定値とベースラインからの変化量の基本統計量を示した。また、評価期間中の測定値及びベースラインからの変化量について、平均値及び標準偏差を示した。

以下の場合、欠測値の補完は行わなかった。

- 血小板輸血後7日以内に得られた血小板の測定値
- 赤血球輸血後28日以内に得られたHb濃度の測定値
- G-CSF製剤投与後7日以内に得られた好中球数の測定値

- ・EORTC QLQ-C30スコアは、各評価時点(Week 27まで)のQoLデータの報告値とベースラインからの変化量について、基本統計量を示した。QoLデータは次の9つのカテゴリ(全般的な健康状態/QoL、5つの機能尺度、2つの症状尺度(疲労及び痛覚)、1つの単一項目(経済的困難))に分類して評価した。

※: 効果判定基準(国際基準を一部改変)はP.81を参照 †: 国際基準に基づくCRIはP.81を参照

●安全性評価項目

- ・有害事象(副作用)は、地域別及び全体の発現頻度を集計した。有害事象名はMedDRA ver.24.1で読み替えた。
- ・臨床検査値及びバイタルサインの連続変数の基本統計量及びベースラインからの変化量は時点ごとに示した。

●免疫原性

- ・ベースライン値と各測定時点の変化を示した。

解析対象集団

評価指標	定義
FAS (Full Analysis Set)	登録被験者のうち、以下の条件のいずれかに該当する被験者を除いた集団をFASとした。 ・ロミプレート®の投与を一度も受けていない被験者 ・ロミプレート®投与後に評価可能な有効性評価項目(血小板数、Hb濃度、好中球数、網赤血球数)が1つも得られていない被験者

判定基準

※効果判定基準(国際基準を一部改変)

	ベースライン時の重症度	
	重症又は最重症のAA患者	血小板輸血又は赤血球輸血を必要とする非重症のAA患者
CR	以下のすべての基準を満たす Hb濃度*1 ≥ 10g/dL、好中球数*2 ≥ 1,000/μL、血小板数*3 ≥ 100,000/μL	
PR	血小板及び赤血球輸血非依存であり、かつ、以下の基準のうち2つ以上を満たす 好中球数*2 ≥ 500/μL、血小板数*3 ≥ 20,000/μL、網赤血球数 ≥ 20,000/μL	血小板及び赤血球輸血非依存
NR	上記の基準を満たさない	

†国際基準

	ベースライン時の重症度	
	重症又は最重症のAA患者	血小板輸血又は赤血球輸血を必要とする非重症のAA患者
CR	以下のすべての基準を満たす Hb濃度*1 ≥ 12g/dL(女性)又は13g/dL(男性)、好中球数*2 > 1,500/μL、血小板数*3 > 150,000/μL	

※1: 赤血球輸血後28日以内に得られたHb濃度の測定結果は欠測として取り扱う。 ※2: G-CSF製剤投与後7日以内に得られた好中球数の測定結果は欠測として取り扱う。ただし、ベースラインの重症度判定には、G-CSF製剤投与後7日以内の測定結果であっても、500/μL以下であれば採用する。 ※3: 血小板輸血後7日以内に得られた血小板数の測定結果は欠測として取り扱う。ただし、ベースラインの重症度判定には、血小板輸血後7日以内の測定結果であっても、20,000/μL以下であれば採用する。

EORTC QLQ-C30スコア

被験者から得た30の質問への回答をもとにQoLの状態を示すスコア
30の質問は、全般的な健康状態/QoL、5つの機能尺度(身体的、役割、認知的、感情的、社会的)、3つの症状尺度(疲労、悪心/嘔吐、痛覚)、6つの単一項目(呼吸困難、不眠症、食欲不振、便秘、下痢、投与又は疾患による経済的困難)で構成される。

4. 効能又は効果(抜粋)
再生不良性貧血

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)
(再生不良性貧血)

5.3 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、最新の再生不良性貧血診療の参照ガイドを参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。[17.1.4-17.1.6参照]

6. 用法及び用量(抜粋)
(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。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
(再生不良性貧血)

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

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

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

7.8 同一用量を4週間連続投与しても血小板数の増加(目安として、輸血非依存下で、血小板数が本剤投与開始前から20,000/μL以上増加、又は血小板数が10,000/μL以上で本剤投与開始から100%以上増加)が認められない場合には、増量を考慮すること。

7.9 本剤は下表を参照の上、治療上必要最小限の用量で使用すること。

血小板数	調節方法
200,000/μL ~ 400,000/μL	減量する。
400,000/μL超	休業する。休業後、血小板数が200,000/μLまで減少した場合には原則として休業前の投与量より減量し投与を再開する。 なお、休業前の投与量が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業前と同じ投与量で投与を再開してもよい。

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

3血球系統の改善の目安

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

減量後も4週間3血球系統の改善を維持した場合には、4週ごとに更に投与量の減量を考慮すること(投与量が5μg/kg以下の場合には休業を考慮すること)。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(休業中であった場合には、休業前の投与量で再開してもよい)。2週に1回投与中に増量する場合には、1回の投与量は変えず、投与間隔を週1回投与に戻すこと。

7.11 以下の時点まで本剤を投与しても、3血球系統のいずれの改善も認められない場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

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

■ 患者背景

被験者の特性		日本人(n=9)	韓国人(n=15)	全体(n=24)
年齢(歳)	median	68.0	47.0	52.0
	min	33	19	19
	max	80	79	80
	<65	4(44.4%)	14(93.3%)	18(75.0%)
	≥65	5(55.6%)	1(6.7%)	6(25.0%)
身長(cm)	mean	156.32	163.31	160.69
体重(kg)	mean	53.72	68.35	62.87
BMI(kg/m ²)	mean	21.83	25.60	24.19
性別	男性	3(33.3%)	7(46.7%)	10(41.7%)
	女性	6(66.7%)	8(53.3%)	14(58.3%)
スクリーニング時のECOG PS	0	5(55.6%)	7(46.7%)	12(50.0%)
	1	4(44.4%)	8(53.3%)	12(50.0%)
AA既往歴の有無	あり	9(100.0%)	15(100.0%)	24(100.0%)
AAと診断されてからの期間(日)	mean±SD	369.2±1,091.6	1,212.7±1,969.0	896.4±1,717.1
ベースライン時の血小板数(/μL)	mean±SD	10,600±8,100	12,700±8,700	11,900±8,400
	<20,000	8(88.9%)	14(93.3%)	22(91.7%)
	≥20,000	1(11.1%)	1(6.7%)	2(8.3%)
ベースライン時の網赤血球数(/μL)	mean±SD	26,500±20,900	40,800±41,800	35,400±35,600
	<20,000	5(55.6%)	7(46.7%)	12(50.0%)
	≥20,000	4(44.4%)	8(53.3%)	12(50.0%)
ベースライン時の好中球数(/μL)	mean±SD	506.2±361.1	648.1±517.9	594.9±462.1
	<500	6(66.7%)	7(46.7%)	13(54.2%)
	≥500	3(33.3%)	8(53.3%)	11(45.8%)
血小板輸血の有無	あり	7(77.8%)	12(80.0%)	19(79.2%)
	なし	2(22.2%)	3(20.0%)	5(20.8%)
赤血球輸血の有無	あり	9(100.0%)	13(86.7%)	22(91.7%)
	なし	0	2(13.3%)	2(8.3%)
血小板及び赤血球の輸血の有無	あり	7(77.8%)	11(73.3%)	18(75.0%)
	なし	2(22.2%)	4(26.7%)	6(25.0%)
血小板及び/又は赤血球の輸血の有無	あり	9(100.0%)	14(93.3%)	23(95.8%)
	なし	0	1(6.7%)	1(4.2%)
AA重症度★	VSAA	2(22.2%)	2(13.3%)	4(16.7%)
	SAA	5(55.6%)	8(53.3%)	13(54.2%)
	NSAA	2(22.2%)	5(33.3%)	7(29.2%)

VSAA:最重症のAA SAA:重症のAA NSAA:非重症のAA

★AA重症度の基準²⁰⁾

重症度	基準
NSAA	SAA、VSAAの基準を満たさない
SAA	「骨髓細胞密度25%未満」かつ、「好中球数500/μL未満、血小板数20,000/μL未満、網赤血球数20,000/μL未満のうち2つ以上」を満たす
VSAA	SAAのうち、好中球数200/μL未満

■ ロミプレート®の投与量(安全性評価対象集団)

ロミプレート®の1週あたりの平均投与量は、16.69(±2.49)μg/kg、投与量中央値(最小値、最大値)は17.69(6.92、17.79)μg/kgでした。最大用量の20μg/kgを投与された被験者は24例中22例(91.7%)でした。

パラメータ	全体(n=24)	パラメータ	全体(n=24)	
ロミプレート®の1週あたりの用量(μg/kg/week)	mean±SD	16.69±2.49	ロミプレート®の最大用量(μg/kg)	
	最小値	6.92		mean±SD
	中央値	17.69		19.6±1.4
	最大値	17.79		最小値
			15.0	
			中央値	
			20.0	
			最大値	
			20.0	

4. 効能又は効果(抜粋)
再生不良性貧血
 5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)
(再生不良性貧血)
5.3 [17. 臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、最新の再生不良性貧血診療の参照ガイドを参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。[17.1.4-17.1.6参照]
 6. 用法及び用量(抜粋)
(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。
 7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
(再生不良性貧血)
7.5 シクロスポリン又は抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の場合は、原則として両剤と併用すること。シクロスポリンのみとの併用は、抗胸腺細胞免疫グロブリンが適用できない場合に考慮すること。また、併用薬の電子添文を確認すること。[17.1.5、17.1.6参照]
7.6 本剤投与開始時並びに用量調節時には、週1回を目安に血球数を測定すること。用量が維持されている場合でも、4週に1回を目安に血球数を測定すること。
7.7 本剤の投与量を調節する場合には、通常、1回5μg/kgずつ調節すること。
7.8 同一用量を4週間連続投与しても血小板数の増加(目安として、輸血非依存下で、血小板数が本剤投与開始前から20,000/μL以上増加、又は血小板数が10,000/μL以上で本剤投与開始から100%以上増加)が認められない場合には、増量を考慮すること。
7.9 本剤は下表を参照の上、治療上必要最小限の用量で使用すること。
- | 血小板数 | 調節方法 |
|-----------------------|---|
| 200,000/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。 |
- 7.10 以下の表を目安とし、3血球系統が改善し、輸血をせずに4～8週間以上持続した場合には、減量すること。1回投与量の減量に代わり、同一用量で投与間隔を2週に1回に延長してもよい。
3血球系統の改善の目安
- | | |
|----------|---------------------------------------|
| 血小板数 | 100,000/μL超(既存治療で効果不十分な場合は50,000/μL超) |
| ヘモグロビン濃度 | 10g/dL超 |
| 好中球数 | 1,000/μL超 |
- 減量後も4週間3血球系統の改善を維持した場合には、4週ごとに更に投与量の減量を考慮すること(投与量が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)。2週に1回投与中に増量する場合には、1回の投与量は変えず、投与間隔を週1回投与に戻すこと。
- 7.11 以下の時点まで本剤を投与しても、3血球系統のいずれの改善も認められない場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
 - ・シクロスポリン又は抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の場合:本剤投与開始後26週時点
 - ・既存治療で効果不十分な場合:最高投与量として週1回20μg/kgを8週間連続投与した時点

〔有効性〕

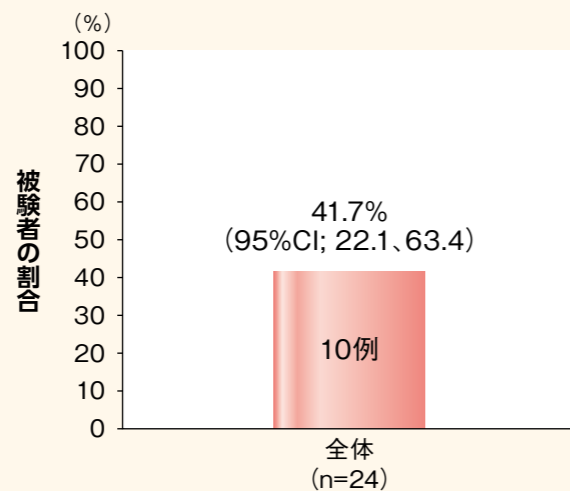
1) Week 27時点で効果判定基準^{*}に基づく奏効(CR又はPR)を示した被験者の割合(FAS)
(主要評価項目)

※：効果判定基準(国際基準を一部改変)はP.81を参照

Week 27時点で奏効(CR又はPR)を示した被験者の割合は、被験者全体で10/24例(41.7%、95%CI; 22.1、63.4)でした。

CR又はPRを示した被験者の割合の95%CIの下限値は22.1%であり、あらかじめ設定した閾値割合である20%を上回ったことから、ロミプレート[®]とCsA併用療法のAAに対する有効性が示されました。

Week 27時点におけるCR又はPRを示した被験者の割合



Week 27 時点で効果判定基準^{*}に基づく奏効 (CR 又は PR) を示した被験者の割合 (FAS)
(主要評価項目のサブグループ解析)

サブグループのWeek 27時点でCR及びPRを示した被験者 (FAS)	CR又はPR例 (n)	CR又はPRを示した被験者割合、95% CI
年齢(歳)		
<65 (n=18)	8	44.4% 21.5、69.2
≥65 (n=6)	2	2例/6例 ^{*1}
性別		
男性 (n=10)	5	50.0% 18.7、81.3
女性 (n=14)	5	35.7% 12.8、64.9
ベースライン時の血小板数(/μL)		
<20,000/μL (n=22)	8	36.4% 17.2、59.3
≥20,000/μL (n=2)	2	2例/2例 ^{*1}
ベースライン時の網赤血球数(/μL)		
<20,000/μL (n=12)	3	25.0% 5.5、57.2
≥20,000/μL (n=12)	7	58.3% 27.7、84.8
AA重症度 [*]		
VSAA (n=4)	0	0例/4例 ^{*1}
SAA (n=13)	6	46.2% 19.2、74.9
NSAA (n=7)	4	4例/7例 ^{*1}
登録地域別		
日本人 (n=9)	3	3例/9例 ^{*1}
韓国人 (n=15)	7	46.7% 21.3、73.4

*1：10例未満の項目については、%表示していない
★：AA重症度は、P.82を参照

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.8 高齢者

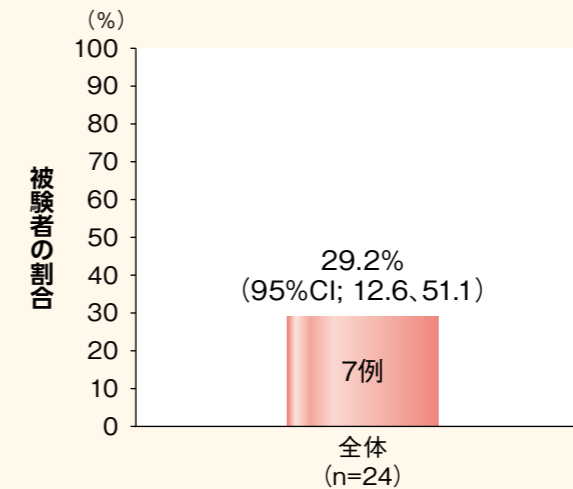
患者の状態を観察しながら、慎重に投与を行うこと。一般に生理機能(肝機能、腎機能、心機能等)が低下していることが多く、また、合併症を併発又は他の薬剤を使用している可能性が高い。

2) Week 14時点で効果判定基準^{*}に基づく奏効(CR又はPR)を示した被験者の割合(FAS)
(副次評価項目)

※：効果判定基準(国際基準を一部改変)はP.81を参照

Week 14時点で奏効(CR又はPR)を示した被験者の割合は、被験者全体で7/24例(29.2%、95%CI; 12.6、51.1)でした。

Week 14時点におけるCR又はPRを示した被験者の割合



3) Week 14及びWeek 27時点で国際基準[†]に基づくCRを示した被験者の割合(FAS)
(副次評価項目)

Week 14及びWeek 27時点でCRを達成した被験者は認められませんでした。

†：国際基準に基づくCRはP.81を参照

4) Week 27までに効果判定基準^{*}に基づく奏効(CR又はPR)を示すまでの期間^{*2}(FAS)
(副次評価項目)

ロミプレート[®]の投与期間中(Day 1からWeek 27まで)に奏効(CR又はPR)が少なくとも1回得られた被験者11例において、最初にCR又はPRと効果判定されるまでの期間(平均値±標準偏差)は87.5±32.9日でした。

※：効果判定基準(国際基準を一部改変)はP.81を参照
*2：投与開始後最初に奏効(CR又はPR)を示すまでの期間

5) Week 27までに連続して効果判定基準^{*}に基づく奏効(CR又はPR)を示した最大の期間^{*3}(FAS)
(副次評価項目)

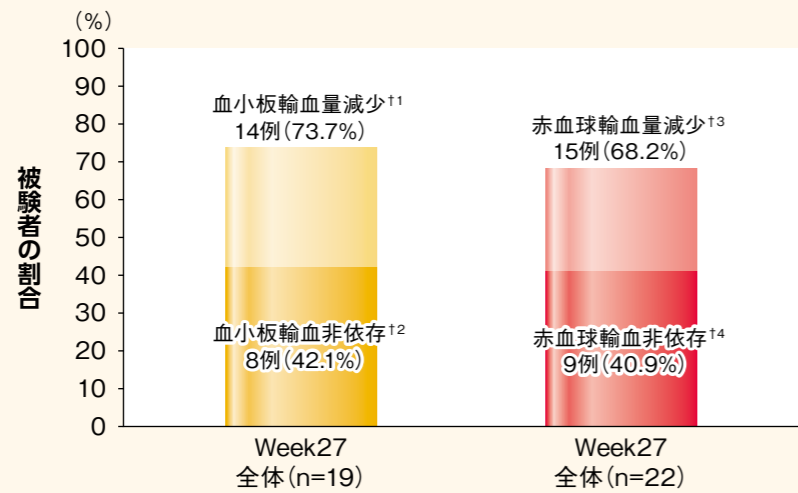
ロミプレート[®]の投与期間中(Day 1からWeek 27まで)に奏効(CR又はPR)が少なくとも1回得られた被験者11例において、CR又はPRの判定が連続した最大の期間(平均値±標準偏差)は92.2±39.9日でした。

※：効果判定基準(国際基準を一部改変)はP.81を参照
*3：最初の奏効が得られた時点から再発日(CR又はPRの基準に合致しなくなった時点)又は奏効が評価された最後の日のいずれか早い方までの期間

6) Week 27時点の血小板輸血／赤血球輸血量の減少及び非依存を示した被験者の割合 (FAS) (副次評価項目)

ベースラインで血小板輸血を受けていた被験者は、19/24例でした。このうち、Week 27時点で血小板輸血量の減少^{†1}を示した被験者は14/19例(73.7%)であり、血小板輸血非依存^{†2}を示した被験者は8/19例(42.1%)でした。ベースラインで赤血球輸血を受けていた被験者は、22/24例でした。このうち、Week 27時点で赤血球輸血量の減少^{†3}を示した被験者は15/22例(68.2%)であり、赤血球輸血非依存^{†4}を示した被験者は9/22例(40.9%)でした。

血小板輸血／赤血球輸血量の減少・非依存を示した被験者の割合



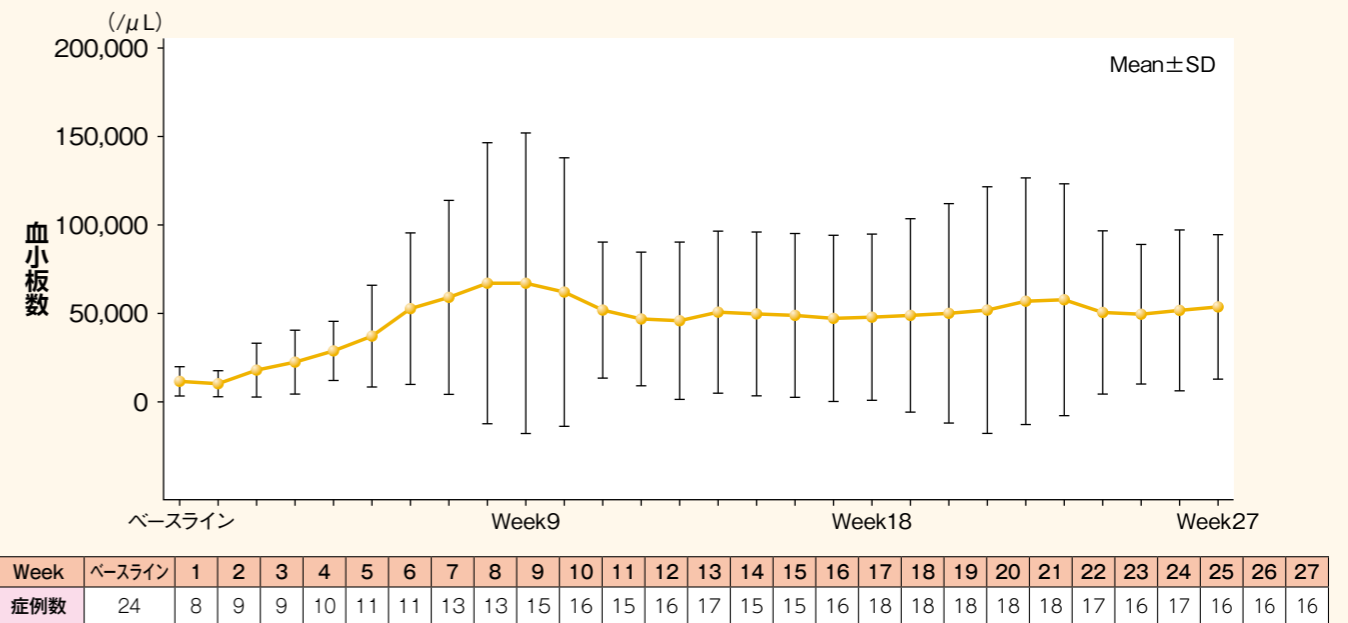
血小板輸血／赤血球輸血量の減少・非依存の定義

- †1: 登録日を含む28日以内に血小板輸血が実施された被験者を対象とし、評価時点(Week 27、Day 183)前28日以内の期間の総血小板輸血量がベースライン時の総血小板輸血量(Day -27から登録日までの期間の総血小板輸血量)よりも減少
- †2: 評価日(Week 27、Day 183)を含む28日を超えて血小板輸血を実施しない状態が継続
- †3: 登録日を含む56日以内に赤血球輸血が実施された被験者を対象とし、評価時点(Week 27、Day 183)前56日以内の期間の総赤血球輸血量がベースライン時の総赤血球輸血量(Day -55から登録日までの期間の総赤血球輸血量)よりも減少
- †4: 評価日(Week 27、Day 183)を含む56日を超えて赤血球輸血を実施しない状態が継続

7) Week 27時点までの各評価時点における血小板数、Hb濃度、網赤血球数及び好中球数のベースラインからの変化(FAS) (副次評価項目)

血小板数は、ベースライン値が11,875.0±8,368.2/μLで、以降は以下のように推移しました。Week 27時点では54,000.0±40,792.2/μLでした。

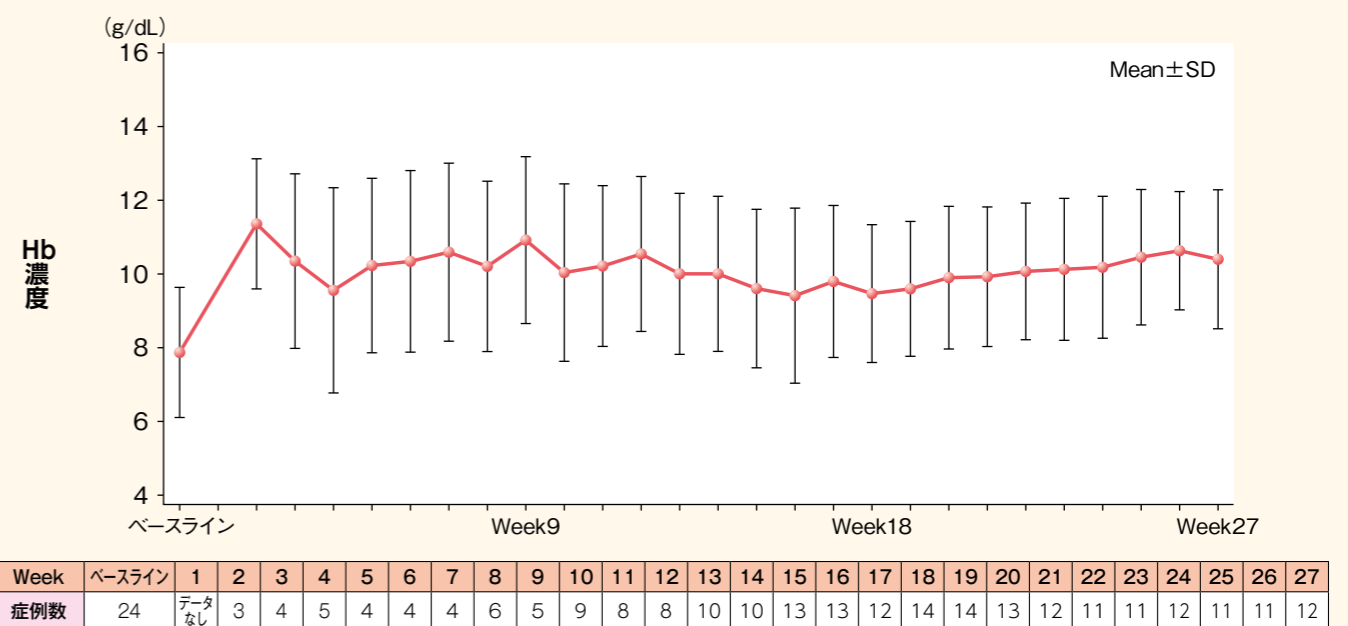
血小板数のベースラインからの変化



●血小板輸血後7日以内に得られた血小板数の測定結果は欠測と取り扱う。

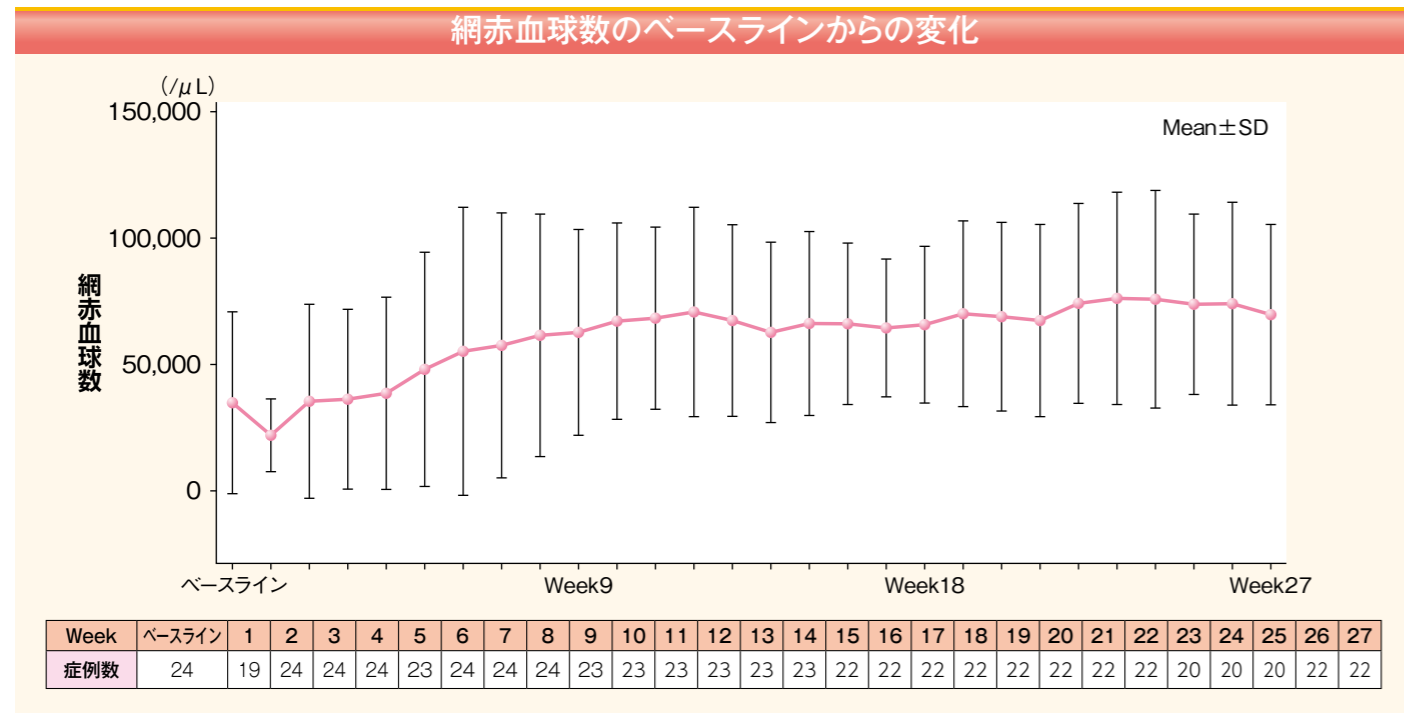
Hb濃度は、ベースライン値が7.89±1.76g/dLで、以降は以下のように推移しました。Week 27時点では10.39±1.89g/dLでした。

Hb濃度のベースラインからの変化

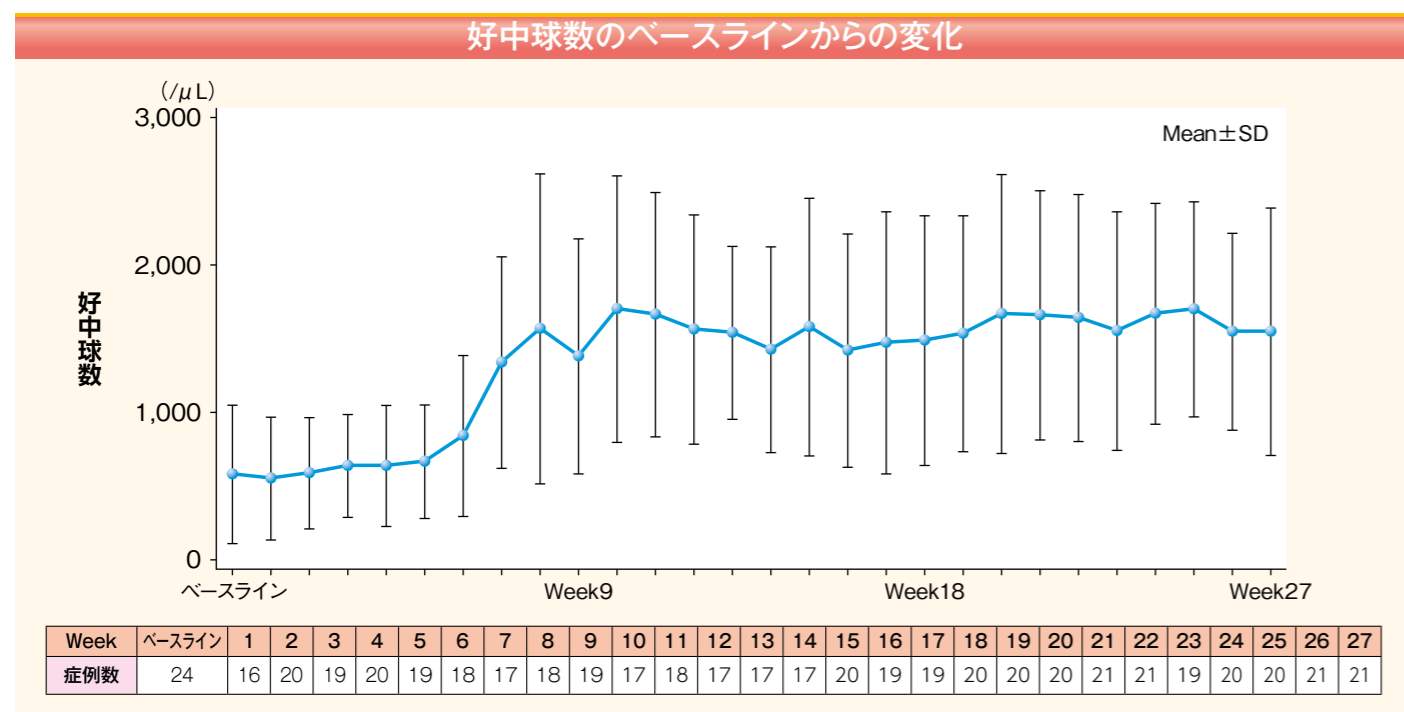


●赤血球輸血後28日以内に得られたHb濃度の測定結果は欠測と取り扱う。

網赤血球数は、ベースライン値が $35,418.3 \pm 35,553.8 / \mu\text{L}$ で、以降は以下のように推移しました。Week 27時点では $70,128.2 \pm 35,350.1 / \mu\text{L}$ でした。



好中球数は、ベースライン値が $594.9 \pm 462.1 / \mu\text{L}$ で、以降は以下のように推移しました。Week 27時点では $1,551.9 \pm 846.2 / \mu\text{L}$ でした。



●G-CSF製剤投与後7日以内に得られた好中球数の測定結果は欠測と取り扱う。

【参考情報】

Week 14及びWeek 27時点におけるEORTC QLQ-C30スコアのベースラインからの変化(FAS) (副次評価項目)

ベースライン、Week 14及びWeek 27の各時点でEORTC QLQ-C30のスコアを集計し、以下に示しました。

	Week	Week 1	Week 14	Week 27		Week	Week 1	Week 14	Week 27
		n	23	22		22	n	23	22
全般的な健康状態/QoL	mean±SD	49.28 ±20.71	56.44 ±23.70	56.82 ±21.61	社会的機能尺度	mean±SD	71.74 ±28.17	81.82 ±21.15	79.55 ±27.67
	median	50.00	66.67	50.00		median	83.33	83.33	100
	min	16.67	16.67	16.67		min	33.33	33.33	16.67
	max	83.33	100	100		max	100	100	100
身体的機能尺度	mean±SD	71.59 ±14.10	79.09 ±13.22	76.97 ±16.03	疲労	mean±SD	42.03 ±23.68	33.33 ±18.78	31.31 ±19.59
	median	73.33	80.00	80.00		median	33.33	33.33	33.33
	min	46.67	53.33	33.33		min	0	0	0
	max	100	100	100		max	100	66.67	77.78
役割的機能尺度	mean±SD	68.84 ±31.50	74.24 ±22.26	80.30 ±23.37	痛覚	mean±SD	12.32 ±15.26	12.12 ±16.41	11.36 ±16.58
	median	66.67	75.00	83.33		median	0	0	0
	min	0	33.33	0		min	0	0	0
	max	100	100	100		max	50.00	50.00	50.00
感情的機能尺度	mean±SD	76.09 ±21.51	85.23 ±18.17	81.82 ±17.56	経済的困難	mean±SD	23.19 ±29.19	16.67 ±19.92	15.15 ±30.39
	median	83.33	91.67	83.33		median	0	0	0
	min	16.67	41.67	41.67		min	0	0	0
	max	100	100	100		max	100	66.67	100
認知的機能尺度	mean±SD	82.61 ±16.27	85.61 ±15.68	84.09 ±15.83					
	median	83.33	83.33	83.33					
	min	50.00	50.00	50.00					
	max	100	100	100					

〔安全性〕

本試験において、ロミプレート®の投与を受けた24例中3例(12.5%)に副作用が発現しました。副作用は、悪心、肝機能検査異常、凝固検査異常及び浮動性めまいが各1例(4.2%)でした。本試験において、重篤な副作用、中止又は死亡に至った副作用は発現しませんでした。

副作用発現状況(安全性解析対象集団)

症例数	日本人(n=9)	韓国人(n=15)	全体(n=24)
分類 副作用名	発現例数(%)		合計(%)
全体	2(22.2)	1(6.7)	3(12.5)
胃腸障害	0	1(6.7)	1(4.2)
悪心	0	1(6.7)	1(4.2)
臨床検査	2(22.2)	0	2(8.3)
肝機能検査異常	1(11.1)	0	1(4.2)
凝固検査異常	1(11.1)	0	1(4.2)
神経系障害	0	1(6.7)	1(4.2)
浮動性めまい	0	1(6.7)	1(4.2)

同一被験者で同一の器官別大分類(SOC)、同一の基本語(PT)の副作用が複数件観察されたとしても集計では1例にまとめた。

重篤な有害事象のうち、骨髄異形成症候群(MDS)が治験責任医師の報告ではロミプレート®との関連性はなしと報告され、治験結果としては上記のように報告しております。

しかしながら、治験依頼者が医学専門家及び治験調整医師と本事象に関する治験責任医師の判断について相談した結果、MDSはTPO受容体作動薬投与によって発現することがよく知られており、ロミプレート®の投与により造血が亢進したことによって、特定のMDSクローンの増加が誘引された可能性が考えられるとアドバイスを受けました。これらの意見を考慮し、治験依頼者は原疾患であるAAIにより引き起こされた可能性があるものの、重篤な有害事象であるMDSはロミプレート®の副作用であると判断しております。

骨髄検査

レチクリンGrade について、Week 27 時点でレチクリンGradeの上昇が2例に認められました。いずれも、ベースラインでレチクリンGradeが0であった被験者で、Week 27でのレチクリンGradeは1でした。治験責任医師等はこの変化を有害事象とは判断しませんでした。染色体異常について、Week 27時点の検査で3例にG-bandingにより染色体異常所見が認められました。異常所見の概要は以下のとおりでした。1例の被験者に、Week 27時点の再検査の結果、分裂細胞20細胞中2細胞で46,XY,?(X;4;1)(q28;q25;q21)の核型が認められました。治験責任医師及び治験依頼者は、この変化の臨床的意義は不明と判断しました。また別の1例の被験者に、Week 27時点の検査の結果、分裂細胞20細胞中6細胞で46,XX,?(12;20)(q21;q11.2)の核型が認められました。治験責任医師及び治験依頼者は、この変化の臨床的意義は不明と判断しました。さらに別の1例の被験者に、Week 27時点の検査の結果、分裂細胞20細胞中6細胞で46,XX,del(13)(q12q22)の核型が認められました。治験責任医師及び治験依頼者は、当該被験者にはMDSの重篤な有害事象が発現しており、この13番染色体の欠損はMDSに関連する可能性があるかと判断しました。その他に、1例の被験者の規定来院外の検査により、染色体異常所見が認められました。当該被験者では、分裂細胞20細胞中3細胞で45,X,-Yの核型が認められました。治験責任医師及び治験依頼者は、この変化の臨床的意義はないと判断しました。なお、蛍光in situハイブリダイゼーション法による7番染色体異常検査の結果では、異常所見は認められませんでした。

急性骨髄性白血病(AML)及び/又は骨髄異形成症候群(MDS)への移行

本試験では、1例(4.2%)の被験者でMDSへの移行が報告されました。AMLへの移行が確認された被験者は認められませんでした。

免疫原性

Week 27時点で、1例で抗ロミプロスチム結合抗体が陽性となりましたが、中和抗体は陰性でした。当該被験者では、Week 1(治験薬投与開始前)及びWeek 13では抗ロミプロスチム結合抗体は陰性でした。Week 1時点で、1例で抗TPO結合抗体が陽性となりましたが、中和抗体は陰性でした。治験薬投与開始後は、当該被験者を含むすべての被験者で、抗TPO結合抗体は陰性でした。

8. 重要な基本的注意(抜粋)
 (効能共通)
 8.3 本剤を含むトロンボエチン受容体作動薬には、骨髄のレチクリン線維の形成及び線維化を進行させる可能性があるため、本剤の投与開始前には、末梢血液像(末梢血塗抹標本)、全血算(赤血球、白血球及び血小板)及び網状赤血球数の検査を行い、全ての血球系の形態異常の有無を十分観察すること。また、本剤投与中は、末梢血液像(末梢血塗抹標本)、全血算(赤血球、白血球及び血小板)及び網状赤血球数の検査を4週に1回を目安に実施し、全ての血球系の形態異常及び血球減少の存否を観察すること。[11.1.2参照]
 8.5 本剤に対する反応性の低下が認められた場合、又は血小板数の維持が困難になった場合は、原因(本剤に対する中和抗体の産生、又は骨髄線維症等の可能性)の究明に努めること。
 8.6 トロンボエチン受容体作動薬には、既存の骨髄異形成症候群等の造血器腫瘍を進行させる可能性がある。
 (再生不良性貧血)
 8.7 再生不良性貧血患者の一部では経過観察中に骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病に移行することが知られており、再生不良性貧血患者を対象とした海外臨床試験及び国際共同臨床試験においても、本剤との因果関係は明らかでないものの、本剤投与後に染色体異常が認められた例が報告されている。本剤投与中は、定期的に白血球分画を含む全血算及び末梢血塗抹標本検査を行い、幼若細胞や形態学的異常の発現を確認し、血球減少の有無も確認すること。これらの異常が認められた場合には、骨髄検査(染色体異常の評価を含む)の実施を考慮し、本剤の投与継続の可否を判断すること。

11. 副作用(抜粋)
 11.1 重大な副作用
 11.1.2 骨髄レチクリン増生(1.6%)
 骨髄レチクリン増生が認められることがあり、骨髄線維化があらわれる可能性がある。血球系の形態異常又は血球減少を認めた場合は、本剤の投与を中止すること。また、線維化状態の確認のため骨髄生検・特殊染色等の実施を考慮すること。[8.3参照]

15. その他の注意
 15.1 臨床使用に基づく情報
 15.1.1 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした海外臨床試験において、291例中2例(0.7%)に、本剤に対する中和抗体が認められたが、その後の追跡調査ではいずれの症例も中和抗体は認められていない。なお、国内臨床試験において、本剤に対する中和抗体は認められていない。再生不良性貧血患者を対象とした海外臨床試験及び国際共同臨床試験において、本剤に対する中和抗体は認められていない。
 15.1.2 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした海外臨床試験において、造血器腫瘍の発現が認められた。骨髄異形成症候群患者²⁾では、疾患の進行に伴い急性骨髄性白血病へ移行することが知られている。骨髄異形成症候群患者を対象とした海外臨床試験において、一過性の芽球の増加と、急性骨髄性白血病への移行が認められたとの報告がある¹⁰⁾。
 注)骨髄異形成症候群患者への投与は、国内外において承認外である。

(1) 吸収

■ 単回投与(健康成人;外国人データ)^{22),23)}

健康成人を対象とした国内外の第I相試験では、ロミプレート[®]皮下投与時の血清中濃度が定量された被験者及びデータは限定的であり薬物動態パラメータの算出はできませんでした。

[慢性特発性血小板減少性紫斑病(慢性ITP)]

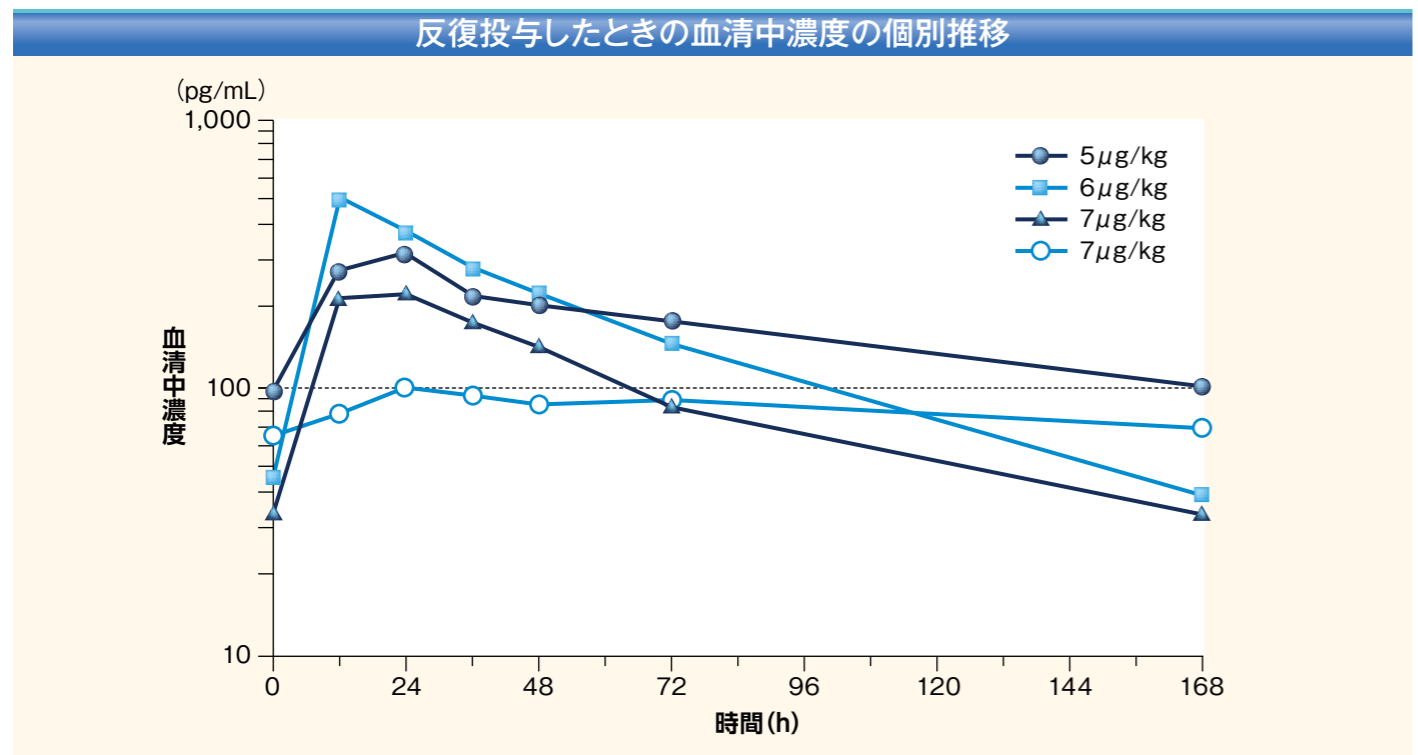
■ 反復投与(成人慢性ITP患者)²⁴⁾

成人慢性ITP患者においてロミプレート[®]を5~7μg/kg反復投与時の薬物動態を検討したところ、投与後12~24時間にC_{max}が認められ、t_{1/2}は47.6~116時間でした。

また、用量に依存した血清中ロミプレート[®]濃度の増加は認められませんでした。

対象: 成人慢性ITP患者* 4例
 方法: ロミプレート[®]5~7μg/kgを週1回、反復皮下投与し、投与直前、投与後12~168時間後の血清中濃度を測定した。

*: 国内長期継続試験に登録された44例の被験者のうち、ロミプレート[®]3μg/kg以上の反復皮下投与を受け、投与日の血小板数が50,000/μL以上で同意が得られた者



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薬物動態パラメータ

投与量(μg/kg)	AUC _{0~168h} (pg·h/mL)	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
5	28,500	310	24	116
6	27,400	501	12	47.6
7	13,900	98.4	24	—
7	16,400	221	24	58.8

4. 効能又は効果
 慢性特発性血小板減少性紫斑病
 再生不良性貧血

5. 効能又は効果に関連する注意
 〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉
 5.1 他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合に使用すること。
 5.2 血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる場合に使用すること。
 〈再生不良性貧血〉
 5.3 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、最新の再生不良性貧血診療の参照ガイドを参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること⁹⁾。[17.1.4-17.1.6参照]

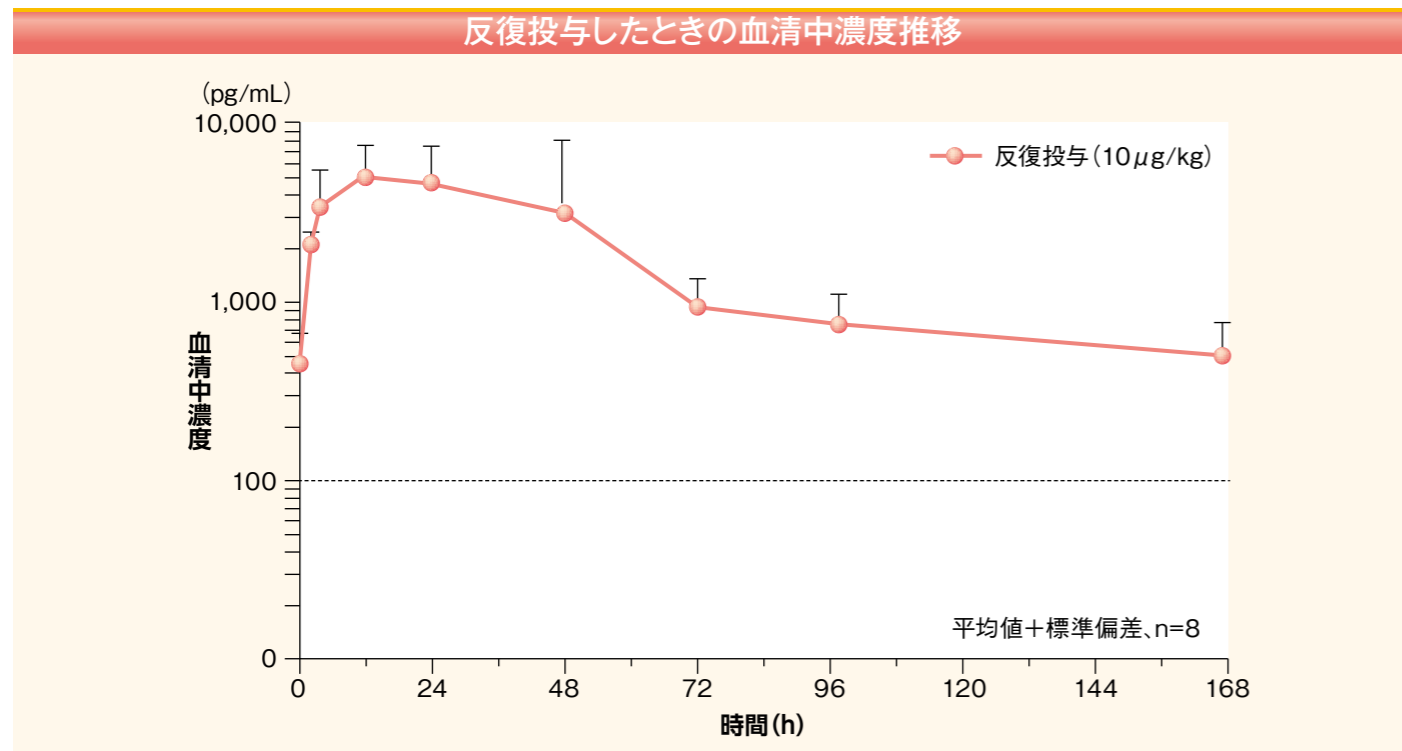
6. 用法及び用量
 〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉
 通常、成人には、ロミプロスチム(遺伝子組換え)として初回投与量1μg/kgを皮下投与する。投与開始後、血小板数、症状に応じて投与量を適宜増減し、週1回皮下投与する。また、最高投与量は週1回10μg/kgとする。
 〈再生不良性貧血〉
 通常、成人には、ロミプロスチム(遺伝子組換え)として初回投与量10μg/kgを皮下投与する。投与開始後、患者の状態に応じて投与量を適宜増減し、週1回皮下投与する。また、最高投与量は週1回20μg/kgとする。

[再生不良性貧血(AA)]

■ 反復投与(成人再生不良性貧血患者:日本人データ)²⁵⁾

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ロミプレート®10μg/kgを反復(1週毎に4回)投与したときの血清中濃度推移を検討しました。薬物動態パラメータは以下のとおりでした。

対象: 免疫抑制療法不応又は免疫抑制療法が適用とならない成人再生不良性貧血患者 8例
 方法: ロミプレート®10μg/kgを反復(1週毎に4回)皮下投与し、Week 4における投与前、投与後2、4、12、24、48、72、96及び168時間の血清中濃度を測定した。

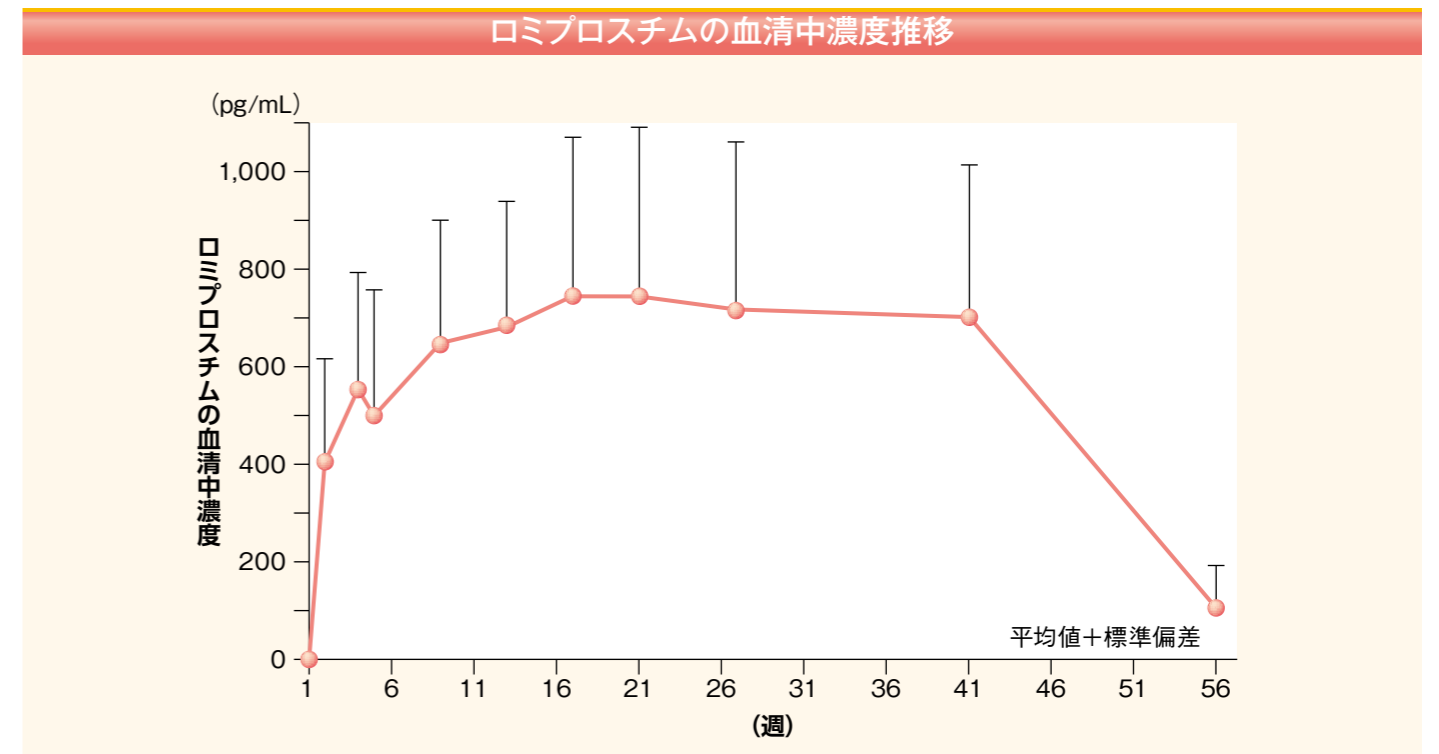


日本人の既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者にロミプレート®10μg/kgを反復投与したときの薬物動態パラメータ

投与量(μg/kg)	AUC _{0~168h} (pg·h/mL)	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
10 反復投与(Week 4)	305,000±175,000	5,810±3,310	16.4±12.7	108.5±32.6

mean±SD(n=8)

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した。トラフ濃度の平均値はWeek 13からWeek 41の期間に684～744pg/mLの間で推移しました。なお、この期間では、平均投与量は15.5～16.9μg/kgで推移しました。その後、追跡期間終了時(Week 56)での血清中濃度は106±89pg/mLでした。



本剤の投与量推移(μg/kg)

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

例数

週	1	2	4	5	9	13	17	21	27	41	56*
例数	23	8	24	8	22	23	22	22	21	20	24

*: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。

4. 効能又は効果(抜粋)
 再生不良性貧血
 5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)
 <再生不良性貧血>
 5.3 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、最新の再生不良性貧血診療の参照ガイドを参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること⁹⁾。[17.1.4-17.1.6参照]
 6. 用法及び用量(抜粋)
 <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。

(2) 分布(ラット) ²⁶⁾

組織分布

ラットに¹²⁵I 標識ロミプロスチム300 μg/kgを単回静脈内投与した際の放射能の組織分布を検討しました。投与後30分の総放射能は、甲状腺、血液成分、腎臓、骨髄、肝臓の順に高い値を示し、その他の多くの組織にも広く分布することが示されました。いずれの組織とも投与後30分から12時間の間に最高値に達した後減少し、投与後168時間において残存は低くなりました。

胎児移行性(胎盤通過性)

妊娠ラットにロミプロスチム10 ~ 100 μg/kgを妊娠7 ~ 19日目まで2日間隔で反復皮下投与時、妊娠19日目のロミプロスチムの胎児血清中及び羊水中濃度は母体血清中濃度のそれぞれ約50%及び11 ~ 44%だったことから、ロミプロスチムの一部は胎盤を通過すると考えられました。

(3) 代謝(ラット)

「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」(医薬審第326号、平成12年2月22日)を考慮し、代謝に関する検討は実施していません。

<参考>²⁷⁾

ラットに¹²⁵I 標識ロミプロスチム300 μg/kgを単回静脈内投与した際の血清中濃度推移を異なる分析法により比較した結果、本剤から経時的にトロンボポエチン様ペプチド鎖が切れ、1本のTMPペプチド鎖のみを有する代謝物が生成されることが示唆されました。

また、ロミプロスチムはヒト IgG1のFc領域とトロンボポエチン受容体との結合領域を有する遺伝子組換えタンパク質であり、アミノ酸のみで構成されているため、代謝には主にペプチダーゼによる分解が関与すると想定されます。

(4) 排泄(ラット) ²⁸⁾

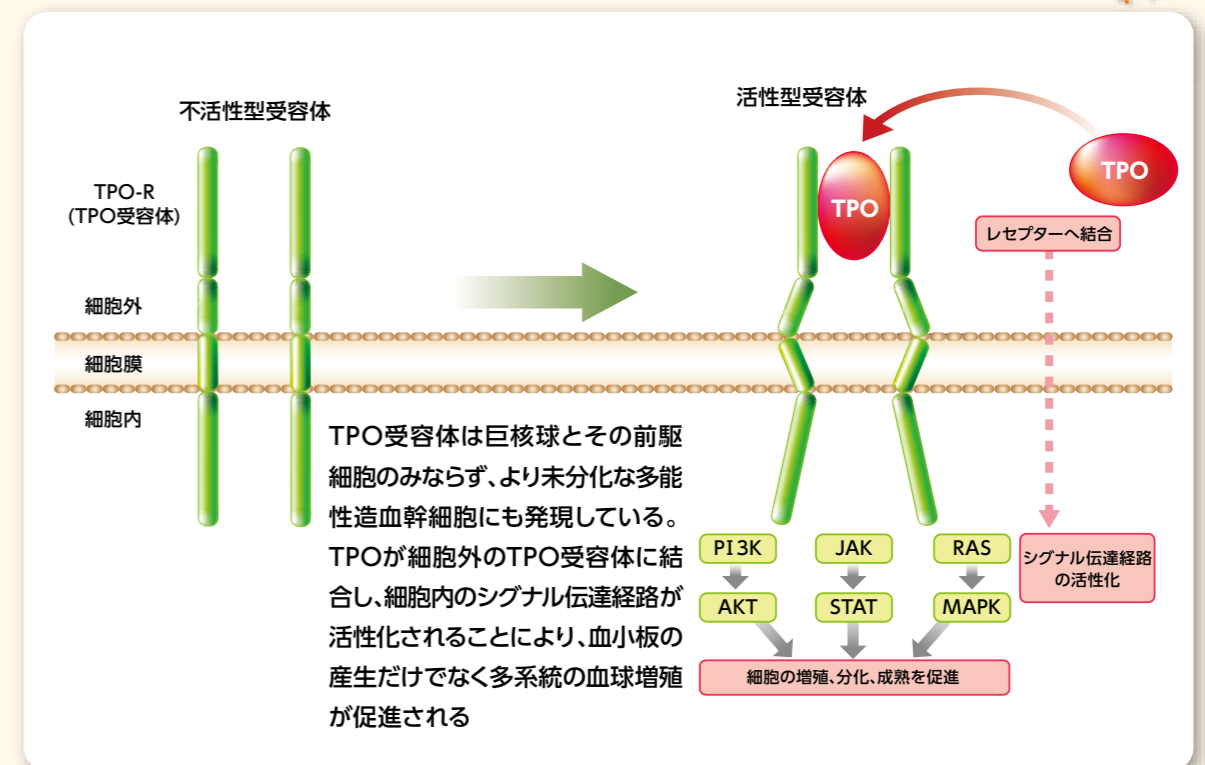
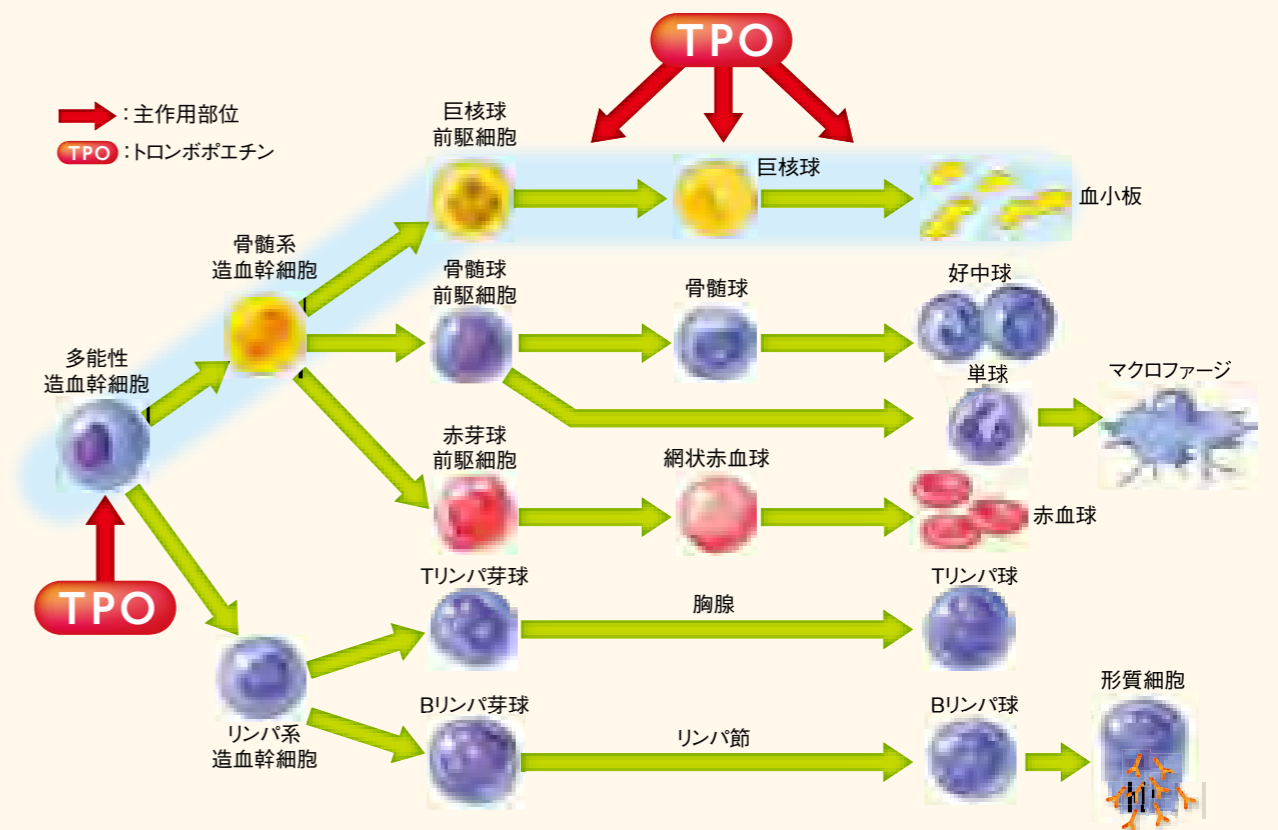
ラットに¹²⁵I 標識ロミプロスチム300 μg/kgを単回静脈内投与し、尿及び糞中に排泄された放射能測定より、累積尿中排泄率を検討しました。

投与後24時間までに51.3%が尿中に、2.63%が糞中に排泄されました。また、投与後168時間までに87.7%が尿中に、6.56%が糞中に排泄されました。この結果より、主な排泄経路は尿中であることが示されました。

(1) 作用機序

30)Kuter DJ. Blood. 109: 4607-4616, 2007 (本研究は、協和キリン株式会社より予備データ及び情報提供を受け実施された。)

造血のメカニズムとトロンボポエチンの作用部位²⁹⁾⁻³²⁾



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

●ロミプロスチムはトロンボポエチン受容体(TPO-R)に結合し、巨核球の増殖と分化を刺激して血小板を増加させました。

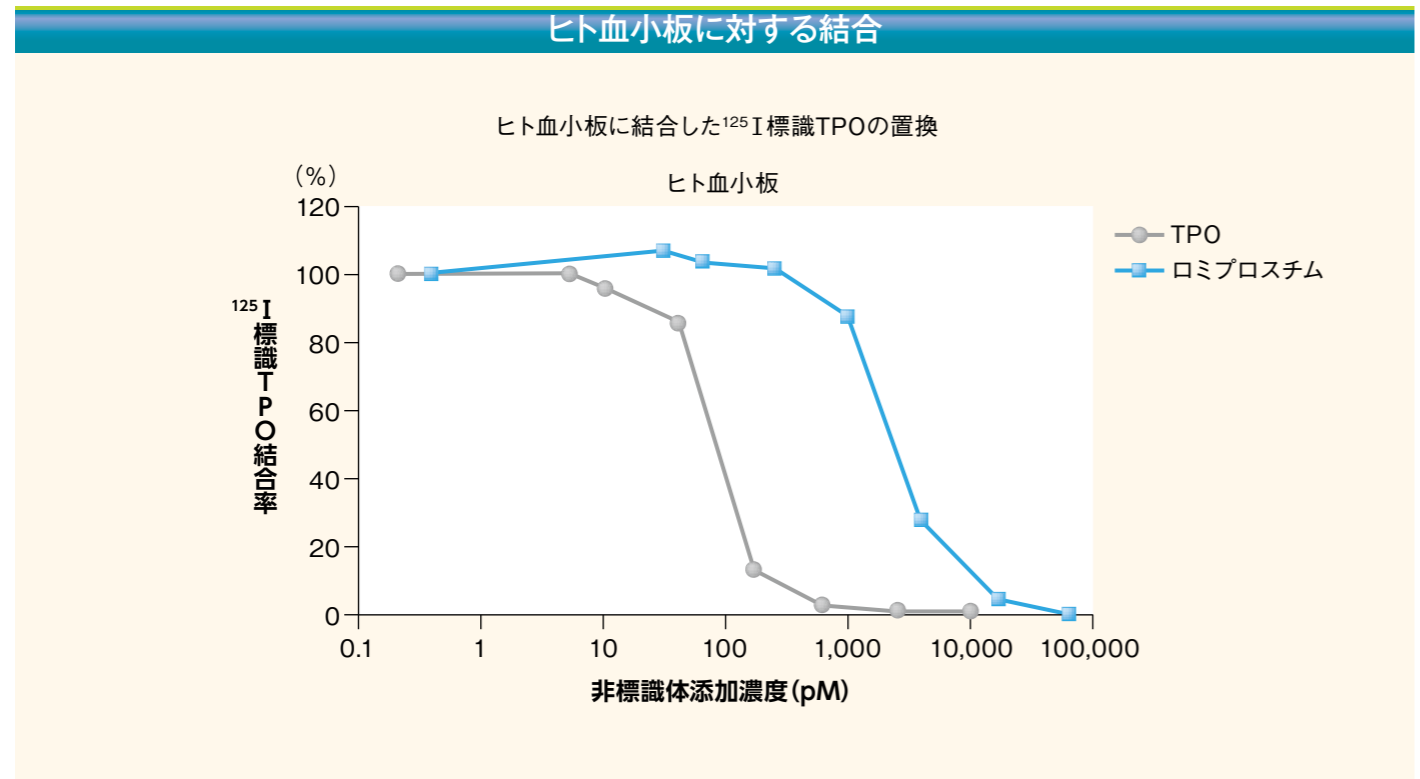
①TPO-R及び血小板に対する結合性 (*in vitro*)³³⁾

BIAcore®*を用いた結合性試験において、ロミプロスチムは、ヒト及びマウス由来TPO-Rに結合しました(解離定数K_d:ヒト14nmol/L、マウス3.5nmol/L)。

また、血小板(ヒト、ラット及びサル由来)を用いた結合性試験において、ロミプロスチムは添加量を増量することにより、血小板に対するTPOの結合を競合的に置換しました。

以上より、ロミプロスチムは前出の複数の動物種由来のTPO-Rに対し結合能を有することが示されました。

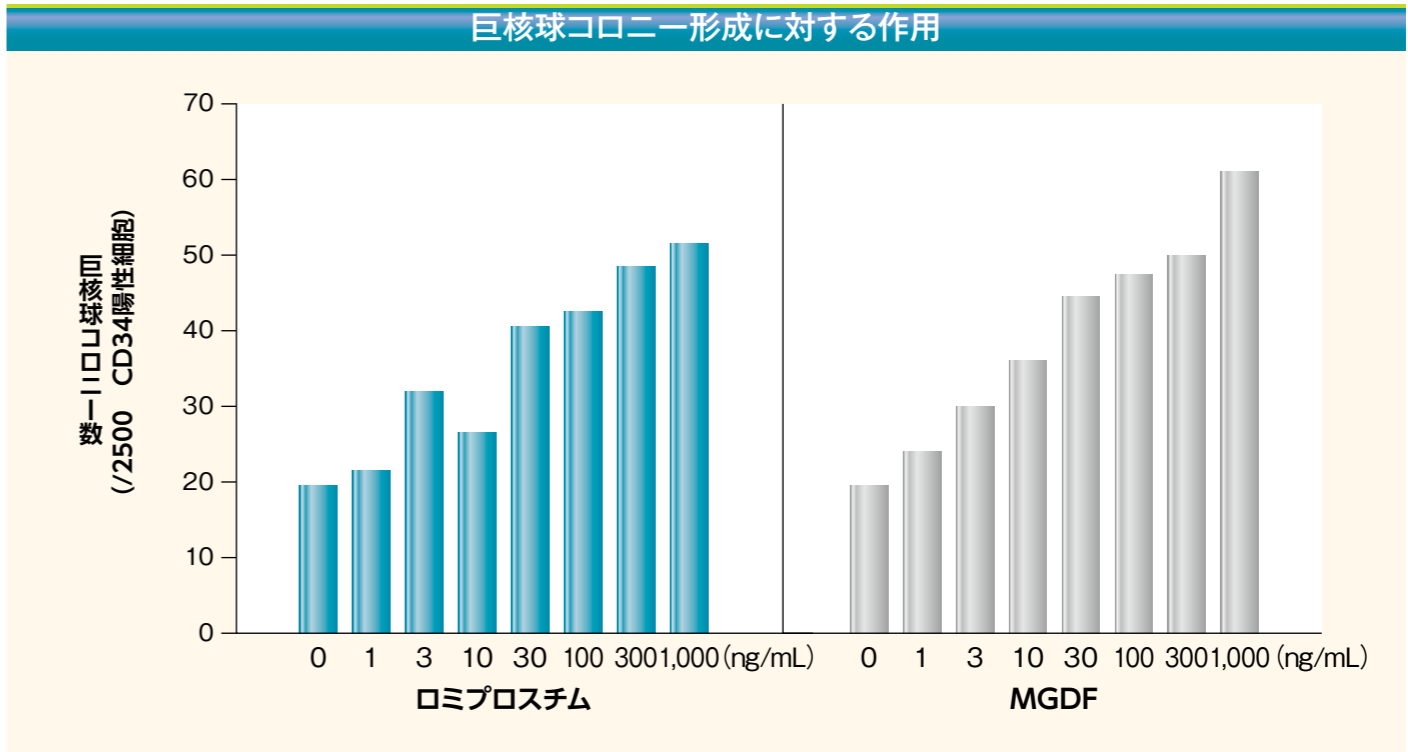
*: 表面プラズモン共鳴解析装置



方法: ヒトより採取した血小板を¹²⁵I標識TPO、及び非標識のロミプロスチム又はTPO存在下に培養し、ヒト血小板における¹²⁵I標識TPOの結合率を求めた。
 結果: ロミプロスチムは添加量を増量することによりTPOと競合的に置換した。

②巨核球前駆細胞(MK-CFC)コロニー形成に対する作用 (*in vitro*)³³⁾

ヒト末梢血由来のCD34陽性細胞にロミプロスチム又は巨核球増殖成長因子(MGDF)を添加することにより、MK-CFCコロニー数は下記のような結果を示しました。



方法: ヒト末梢血由来CD34陽性細胞をSCF、IL-3、IL-6 (いずれも100ng/mL)及び1~1,000ng/mLのロミプロスチム又はMGDFを添加した無血清半固形培地中で、37℃にて14日間培養後、MK-CFC由来コロニー数を測定した。

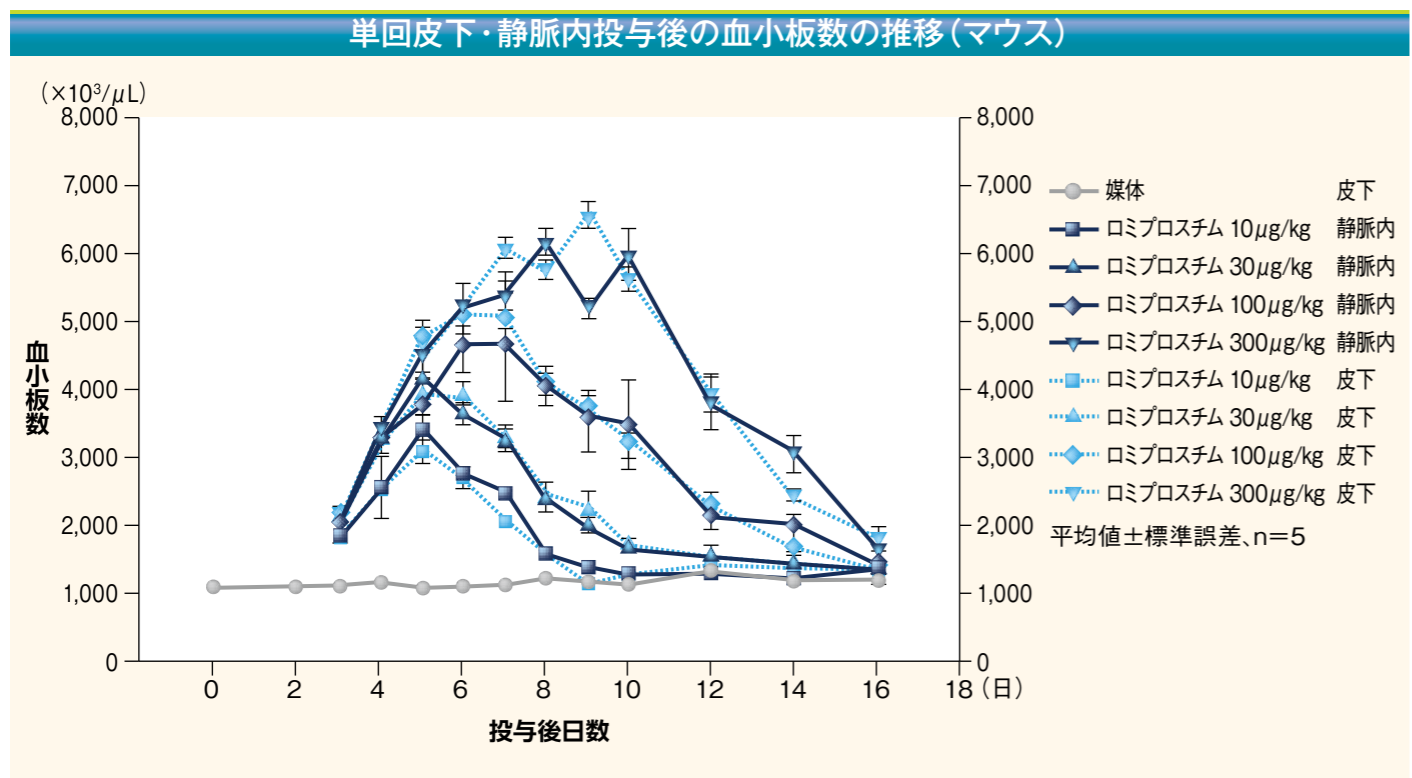
(2) 非臨床試験

1) 血小板増加及び赤血球増加作用

①血小板数の増加作用(マウス、アカゲザル、カニクイザル)³³⁾

マウスにおける血小板増加作用

正常マウスに、ロミプロスチム0(媒体)、10～300μg/kgを単回皮下又は静脈内投与し、血小板数を測定しました。その結果、以下のような推移を示しました。



アカゲザル、カニクイザルにおける血小板増加作用

アカゲザル、カニクイザルにロミプロスチム1mg/kgを単回皮下投与し、血小板数を測定しました。

投与後10日に最大となり、下記のようになりました。

投与前後の血小板数の推移(カニクイザル、アカゲザル)

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

平均値±標準偏差、n=3

②血小板数および赤血球数の増加作用(マウス)³⁴⁾

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ロミプロスチムを皮下投与することにより、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。

[参考情報]

①他の受容体に対する結合プロファイルへの影響(*in vitro*)³⁴⁾

63種類の受容体及びイオンチャンネルに対する結合性試験において、0.2及び2.0μmol/Lのロミプロスチムは、いずれの受容体及びイオンチャンネルとの結合に対しても50%以上の阻害作用を示しませんでした。

BIAcore®を用いた一回膜貫通型タイプIサイトカイン受容体に対する結合性試験において、ロミプロスチムは、TPO-Rに対し結合能を示しましたが、エリスロポエチン受容体、顆粒球コロニー刺激因子受容体、成長ホルモン受容体及びプロラクチン受容体(すべてヒト由来)に対し結合能を示しませんでした。

[参考情報]

②TPO-Rを発現する腫瘍細胞株への影響(*in vitro*)³⁵⁾

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

Hep3B細胞においてロミプロスチム及びTPOによる増殖活性は認められませんでした。

4. 効能又は効果
慢性特発性血小板減少性紫斑病
再生不良性貧血

5. 効能又は効果に関連する注意
(慢性特発性血小板減少性紫斑病)

5.1 他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合に使用すること。

5.2 血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる場合に使用すること。

(再生不良性貧血)

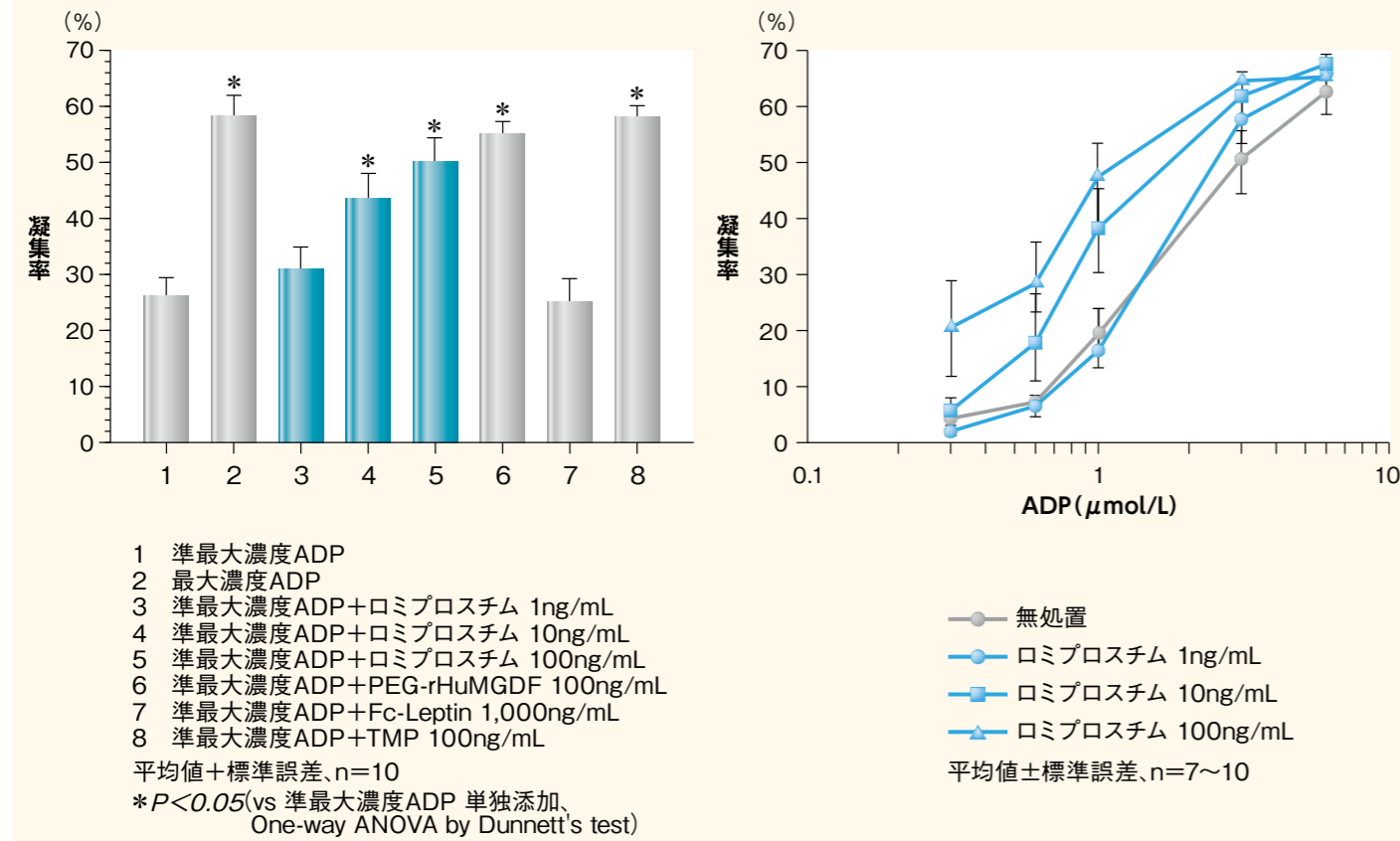
5.3 [17.臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、最新の再生不良性貧血診療の参照ガイドを参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること⁹⁾。[17.1.4-17.1.6参照]

[参考情報]

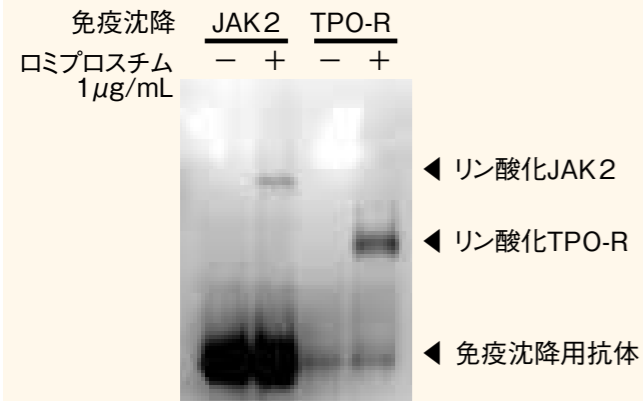
③血小板の機能(血小板凝集試験)及びシグナル伝達試験への影響 (*in vitro*)³³⁾

ロミプロスチム存在下での血小板凝集能及びTPO-R又はJAK 2のチロシンリン酸化は以下のとおりでした。

ロミプロスチム存在下でのヒト血小板凝集のADP濃度反応性



<ロミプロスチムによるヒト血小板におけるTPO-R
 及びJAK2のチロシンリン酸化>



方法：ヒト血小板をロミプロスチム、PEG化遺伝子組換えヒト巨核球増殖成長因子(PEG-rHuMGDF)、Fc-Leptin又はトロンボエチン様ペプチド(TMP)存在下に5分間培養後、アデノシンニリン酸(ADP)を添加して血小板凝集を惹起させた。

結果：ロミプロスチムは、10ng/mL以上の濃度において、PEG-rHuMGDFやTMPと同様に、試料提供者ごとに設定した準最大濃度(2又は3μmol/L)のADPにより、血小板凝集の亢進作用を示した。一方、TPO-Rに結合しないFc-Leptinは、血小板凝集に対し影響を及ぼさなかった。ヒト血小板凝集のADP濃度反応曲線は、添加したロミプロスチムの濃度上昇に伴い左方遷移した。

(1) 安全性薬理試験³⁶⁾

1) 心血管系に対する影響(カニクイザル)

カニクイザルに、ロミプロスチム500、1,000及び5,000 µg/kgを単回静脈内投与したところ、血圧、心拍数及び体温に対する影響は観察されませんでした。

また、心電図検査において、心電図波形、心調律及び心電図パラメータは、いずれも正常範囲内でした。

2) 中枢神経系に対する影響(ラット)

ラットに、ロミプロスチム10、30及び100 µg/kgを単回皮下投与したところ、一般状態及び行動変化、体温、機能観察総合評価法、自発運動量に対する影響は観察されませんでした。

3) 呼吸に対する影響(カニクイザル)

カニクイザルに、ロミプロスチム500、1,000及び5,000 µg/kgを反復皮下投与したところ、血液ガス及び呼吸数に対する影響は観察されませんでした。

(2) 毒性試験³⁷⁾

1) 単回投与毒性試験(ラット、カニクイザル)

雌雄ラット(投与開始時8～9週齢)にロミプロスチム0(媒体)、100、300及び1,000 µg/kgを単回皮下投与しました。結果、投与に関連した死亡は認められず、血液学的検査において、薬理作用である血小板数の高値がすべてのロミプロスチム投与群において第9日目で認められ、第16日には媒体群の値と同様の値にまで回復しました。また、血小板増加作用に関連すると考えられる赤血球パラメータの変化(赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの低値、平均赤血球容積及び平均赤血球色素量の高値)が、雌では100 µg/kg以上、雄では300 µg/kg以上がロミプロスチム投与群で認められました。これらの変化は第16日では回復傾向を示しており、第16日における網赤血球の高値又は高値傾向並びに病理検査において認められた脾臓の器官重量増加及び髄外造血の亢進像はこの回復性の変化を裏付けるものと考えられました。また白血球系パラメータの変化が1,000 µg/kg群では認められましたが、その変化の程度は軽微なものでした。血液生化学的検査において、ロミプロスチム投与群の第9日目で無機リン、カリウム、γ-GTP及びASTの高値が認められ、第16日は回復性を示しました。

雄性カニクイザル(2～3歳齢)にロミプロスチム単回静脈内投与時、最高用量の5,000 µg/kgにおいても死亡は認められず、一般状態及び体重にロミプロスチム投与による影響は認められませんでした。

以上の結果から、ロミプロスチムのラットにおける単回皮下投与による致死量は1,000 µg/kgを上回り、カニクイザルの単回静脈内投与による致死量は5,000 µg/kgを上回ると考えられました。

2) 反復投与毒性試験(ラット、アカゲザル、カニクイザル)

すべての動物種においてロミプロスチムの投与により血小板数の増加が認められました。また、血小板増加作用に関連すると考えられる赤血球系パラメータの変化、脾臓重量の高値と脾臓における髄外造血、骨髄における巨核球増加が認められました。

ロミプロスチム結合抗体及びロミプロスチム中和抗体の産生が全ての動物種で認められました。また、ラットの4週間反復投与試験ではロミプロスチム中和抗体が産生された動物で薬効の減弱が認められました。TPO結合抗体の産生がカニクイザル26週間反復投与試験で1匹に認められましたが、TPOに対する中和活性は確認されませんでした。

①4週間反復投与(ラット)

ラットにロミプロスチム0(媒体)、10、30及び100 µg/kgを週3回4週間反復皮下投与、又は100 µg/kgを週3回4週間反復静脈内投与しました。結果、認められた所見及びそれらが発現した最低用量を以下に一覧で示します。なお、ロミプロスチム投与後の4週間回復期間終了時には、脾臓重量の高値を除き回復しました。

ラットの反復投与毒性試験で認められた所見及びそれらが発現した最低用量

検査項目	所見	雄*	雌*
死亡		10	30
体重	増加抑制	10	—
血液学的検査	RBC低値、Lym高値、Eos高値	100	30
	Hb低値、Ht低値、PLT高値、MCHC高値、MPV高値	10	10
	MCV低値、WBC高値、Neu高値、Mono高値	30	30
	Ret低値	—	100
血小板凝集	コラーゲン刺激下で亢進	10	30
	ADP刺激下で亢進	10	10
凝固因子	Fib高値	100	100
血液化学的検査	IP高値	10	—
	K高値	10	10
器官重量	脾臓：高値	30	30
剖検	脾臓：大型化	100	100
病理組織学的検査	脾臓：巨核球過形成 肝臓：巨核球浸潤、血管内好酸性物質増加 心臓：血管内好酸性物質増加 大腿骨：骨髓線維化 投与部位：皮下慢性炎症	30	10
	脾臓：リンパ球減少 肝臓：髄外造血 肺：巨核球浸潤 大腿骨：過形成骨症	30	30
	脾臓：髄外造血亢進 胸骨：過形成骨症	100	100
	肺：血管内好酸性物質増加 大腿骨骨髓：巨核球過形成 胸骨骨髓：巨核球過形成	10	10
	腎臓：血管内好酸性物質増加 膵臓：血管内好酸性物質増加	—	100IV
	胸骨骨髓：骨髓線維化	30	100SC
	投与部位(皮下)：真皮慢性炎症	10	0
	投与部位(皮下)：筋層慢性炎症	30	0
	投与部位(皮下)：筋線維再生像	100SC	30
	投与部位(静脈内投与)：真皮慢性炎症	—	100IV

*：数値は投与量(µg/kg)、—：所見なし

100 µg/kg群の場合、皮下投与群のみ認められた場合は100SC、静脈内投与群のみで認められた場合は100IVと記載

②4週間反復投与(アカゲザル)

雌雄のアカゲザル(試験開始時2～7歳齢)にロミプロスチムを0(媒体)、500、1,000及び5,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を週3回4週間反復皮下投与、又は5,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を週3回4週間反復静脈内投与しました。結果、認められた所見及びそれらが発現した最低用量を以下に一覧で示します。なお、ロミプロスチム投与後の4週間回復期間終了時には、骨髄における巨核球過形成及び投与部位の変化を除き回復しました。

アカゲザルの反復投与毒性試験で認められた所見及びそれらが発現した最低用量

検査項目	所見	雄*	雌*
血液学的検査	Ht低値、PLT高値、MPV低値	500#	
	RBC低値、Hb低値、MCHC増加	5,000#	
	MCH増加、Ret低値	5,000IV#	
血小板凝集	コラーゲン刺激下で亢進	500#	
凝固因子	Fib高値	5,000IV#	
血球形態	大型血小板出現頻度亢進	500	500
	有核赤血球出現	500	1000
血液化学的検査	LDH高値	5,000#	
器官重量	脾臓：高値	5,000#	
	胸腺：低値	5,000IV#	
病理組織学的検査	大腿骨骨髄：巨核球過形成 胸骨骨髄：巨核球過形成 肋骨骨髄：巨核球過形成 投与部位(皮下)：血管周囲単核性細胞浸潤	500	500
	投与部位(皮下)：出血、好酸球浸潤	1,000	500
	投与部位(皮下)：筋線維変性	500	5,000SC
	胸骨骨髄：赤血球系細胞低形成 肋骨骨髄：赤血球系細胞低形成	5,000IV	5,000
	大腿骨骨髄：赤血球系細胞低形成	5,000IV	5,000SC

*：数値は投与量($\mu\text{g}/\text{kg}$)

#：雌雄合算して評価

5,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の場合、皮下投与群でのみ認められた場合は5,000SC、静脈内投与群でのみ認められた場合は5,000IVと記載

③4週間反復投与(雌性カニクイザル、雌性アカゲザル)

雌性のカニクイザル(試験開始時4～5歳齢)及びアカゲザル(試験開始時4～8歳齢)を用いて、ロミプロスチムを週3回4週間皮下投与しました。ロミプロスチムの用量は、カニクイザルには0(媒体)、100、300、500及び5,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を投与し、アカゲザルには0(媒体)及び5,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を投与しました。結果、認められた所見及びそれらが発現した最低用量を以下に一覧で示します。なお、ロミプロスチム投与後の4週間回復期間終了時には、投与部位における単核細胞浸潤を除き回復しました。

雌性カニクイザル及び雌性アカゲザルの反復投与毒性試験で認められた所見及びそれらが発現した最低用量

検査項目	所見	カニクイザル*	アカゲザル*
血液学的検査	PLT高値	100	5,000
	Ret高値	500	5,000
	MPV低値、WBC高値、Lym高値	5,000	5,000
	RBC低値、Hb低値、Ht低値、Mono高値	—	5,000
凝固	PT延長	5,000	5,000
	APTT延長	—	5,000
血液化学的検査	LDH高値	5,000	5,000
	CPK高値、ALB高値、A/G高値	—	5,000
尿検査	$\beta_2\text{-m}$ 高値	5,000	5,000
	NAG高値	—	5,000
ホルモン測定	プロゲステロン高値、E2高値傾向	—	5,000
骨髄検査	骨髄細胞数減少	500	5,000
器官重量	脾臓：高値	—	5,000
剖検	卵巣：大きさの左右不均等	100	—
病理組織学的検査	投与部位：出血	0	0
	投与部位：炎症性細胞浸潤	0	5,000
	子宮：内膜外造血	100	0
	胸骨骨髄：巨核球過形成 投与部位：単核細胞浸潤	100	5,000
	脾臓：赤脾髄好酸性物質	300	5,000
	肝臓：巨核球浸潤、好中球浸潤	5,000	—
	脾臓：髄外造血 胸骨骨髄：赤血球形成亢進	—	5,000
	肺：巨核球浸潤、血管内好酸性物質増加 大腿骨骨髄：巨核球過形成 顎下リンパ節：洞内髄外造血亢進	5,000	5,000

*：数値は投与量($\mu\text{g}/\text{kg}$)、—：所見なし

④ 13及び26週間反復皮下投与毒性試験(カニクイザル)

雌雄のカニクイザル(投与開始時2.5～6.0歳齢)にロミプロスチムを0(媒体)、500、1,000及び5,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で週1回13及び26週間皮下投与しました。結果、認められた所見及びそれらが発現した最低用量を以下に一覧で示します。なお、ロミプロスチム投与後の8週間回復期間終了時には、投与部位における血管周囲単核細胞浸潤を除き回復しました。

カニクイザルの反復投与毒性試験で認められた所見及びそれらが発現した最低用量

検査項目	所見	雄*	雌*
血液学的検査	MPV低値	—	500
	PLT高値	500	500
	WBC高値、Lym高値	1,000	—
血球形態	血小板サイズの多様化	1,000	0
	塊状血小板	500	500
	大型血小板出現頻度亢進	500	1,000
	巨大血小板	1,000	500
器官重量	脾臓：高値	1,000	—
病理組織学的検査	投与部位：炎症性細胞浸潤	500	0
	投与部位：血管周囲単核細胞浸潤	500	500
	投与部位：出血	1,000	0
	胸骨骨髓：巨核球過形成	1,000	1,000
	顎下リンパ節：洞内巨核球浸潤	1,000	5,000
	大腿骨骨髓：巨核球過形成	5,000	5,000

*：数値は投与量($\mu\text{g}/\text{kg}$)、—：所見なし

3) 遺伝毒性及びがん原性試験

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

4) 生殖発生毒性試験(ラット、マウス)

① 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(ラット)

ラットにロミプロスチムを週3回の頻度で0(媒体)、10、30及び100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /回皮下投与し、雄動物では、交配4週前より投与を開始し、剖検前まで投与を継続、雌動物では、交配2週前より投与を開始し、剖検前(妊娠14～16日)まで投与を継続したところ、いずれのロミプロスチム投与群においても、交尾率及び妊娠率は媒体群と差は認められず、着床前胚損失率、着床後胚損失率及び生存胎児数にロミプロスチム投与の影響は認められませんでした。

② 胚・胎児発生に関する試験(ラット、マウス)

ラットに10、30、60及び100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を妊娠7～19日の期間に隔日皮下投与したところ、胎児移行することが示されました。また、母動物及び胎児の血小板数の高値が認められましたが、それ以外に母動物及び胎児に影響は認められませんでした。

マウスに3、10、30及び100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を妊娠6～15日の期間に週3回の頻度で皮下投与したところ、着床後胚損失率の増加及び母動物の体重増加抑制が認められました。

③ 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験(ラット)

ラットに、10、30及び100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を妊娠6日～授乳20又は21日の期間に隔日で皮下投与したところ、母動物で妊娠期間のわずかな延長が認められました。また新生児では、出生前後の死亡率の増加が100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群で認められました。

5) 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施しませんでした。

6) その他の毒性試験

① 抗原性又は免疫原性試験(マウス)

ロミプロスチムを単回皮下投与したマウスでは、ロミプロスチム結合抗体の産生は投与後1～2週で認められ、産生された抗体は主にトロンボポエチン様ペプチド(TMP)に結合するものでした。

また、ロミプロスチム結合抗体が産生されても、高用量の反復投与では血小板の増加に影響は認められませんでした。一方、低用量投与では血小板の増加が減弱しました。以上よりロミプロスチムによる抗体産生が薬理作用を減弱させることが明らかとなりましたが、血小板減少に至ったマウスは認められず、内因性トロンボポエチンに対する中和抗体は産生されないと考えられました。

② 組織交差反応性試験(*in vitro*；ヒト、カニクイザル)

ヒト及びカニクイザル組織及びヒト巨核球由来細胞株を用いて、評価用免疫組織化学法の条件検討のための予備試験を実施したところ、ヒト組織(骨髓、末梢血、パッフィーコート、脾臓、胎児肝臓、脳)及びカニクイザル骨髓のいずれにおいてもロミプロスチムの結合は確認できませんでした。

正常並びに腫瘍性ヒト造血細胞に発現しているTPO受容体は1細胞当たり50～2,500であると報告されています³⁹⁾、免疫組織化学的方法による抗原検出能は1細胞当たり10,000以上の結合部位が必要とされていることより、血小板や巨核球上に発現しているロミプロスチムの結合部位は免疫組織化学的方法では検出不能であると考えられ、現時点で、ロミプロスチムの組織交差反応性を確認することは不可能であると判断されました。

39) Horikawa Y, et al. Blood. 90: 4031-4038, 1997 (本論文の著者のうち2名は、協和キリン株式会社の社員である。)
42) Izumi M, et al. Eur J Haematol. 66: 245-252, 2001 (本研究では、協和キリン株式会社の社員3名が技術的な支援を行っている。)

VIII. 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。

IX. 製剤学的事項

(1) 製剤の安定性⁴³⁾

製剤の各種条件下における安定性

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

測定項目

長期保存試験：性状、pH、純度試験、不溶性微粒子、無菌試験、生物学的活性試験、定量法、電気泳動試験

加速試験、苛酷試験(温度)、光安定性試験(溶解前、溶解後)：性状、pH、純度試験、生物学的活性試験、定量法、電気泳動試験

X. 取扱い上の注意

取扱い上の注意：外箱開封後は遮光して保存すること。

貯法：2～8℃に保存

有効期間：36箇月

XI. 包装

ロミプレート[®]皮下注250μg調製用：1バイアル

XII. 関連情報

承認番号：22300AMX00437000

製造販売承認年月：2011年1月21日

薬価基準収載年月：2011年3月

販売開始年月：2011年4月

効能追加年月：2019年6月(既存治療で効果不十分な再生不良性貧血)
2023年9月(再生不良性貧血)

国際誕生年月：2008年7月

再審査期間：〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

再審査結果公表年月：2022年12月(希少疾病用医薬品)

〈再生不良性貧血〉

5年10ヵ月(2019年6月18日～2025年4月17日)

承認条件：1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈既存治療で効果不十分な再生不良性貧血〉

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

XIII. 主要文献

1) Basser RL, et al. Lancet. 348: 1279-1281, 1996 019-304
 2) Nomura S, et al. Blood. 100: 728-730, 2002 019-249
 (本研究は、協和キリン株式会社の支援により行われた。)
 3) Bussel JB, et al. N Engl J Med. 355: 1672-1681, 2006 019-277
 4) Alexander WS, et al. Blood. 87: 2162-2170, 1996 029-689
 5) Solar GP, et al. Blood. 92: 4-10, 1998 029-690
 6) Kaushansky K, et al. J Clin Invest. 96: 1683-1687, 1995 029-691
 7) Sawai N, et al. J Leukoc Biol. 68: 137-143, 2000 029-692
 (本論文の著者には、執筆当時キリンビール株式会社に在籍していた2名が含まれる。)
 8) Miyazaki H. Japanese Journal of Transfusion Medicine. 46: 311-316, 2000 019-364
 (本論文の著者は、執筆当時キリンビール株式会社に在籍していた。)
 9) 再生不良性貧血診療の参照ガイド(厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
 特発性造血障害に関する調査研究班) 029-712
 10) 米国添付文書
 11) 承認時評価資料 Phase 3 Efficacy Set (慢性特発性血小板減少性紫斑病)
 12) 承認時評価資料 国内第Ⅲ相試験(慢性特発性血小板減少性紫斑病)
 13) 承認時評価資料 海外第Ⅲ相試験(慢性特発性血小板減少性紫斑病)
 14) 承認時評価資料 Phase 3 Long-term Efficacy Set (慢性特発性血小板減少性紫斑病)
 15) 承認時評価資料 国内長期継続試験(慢性特発性血小板減少性紫斑病)
 16) 承認時評価資料 海外長期継続試験(慢性特発性血小板減少性紫斑病)
 17) 承認時評価資料 海外第Ⅱ相試験: 001試験(既存治療で効果不十分な再生不良性貧血)
 18) 承認時評価資料 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験: 002試験(既存治療で効果不十分な再生不良性貧血)
 19) 承認時評価資料 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験: 003試験(免疫抑制療法未治療の再生不良性貧血)
 20) Killick SB, et al. Br J Haematol. 172: 187-207, 2016
 21) 承認時評価資料 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験: 004試験(免疫抑制療法未治療の再生不良性貧血)
 22) Wang B, et al. Clin Pharmacol Ther. 76: 628-638, 2004 019-260
 23) Kumagai Y, et al. J Clin Pharmacol. 47: 1489-1497, 2007 019-270
 24) 承認時評価資料 血中濃度(慢性特発性血小板減少性紫斑病)
 25) 承認時評価資料 血中濃度(既存治療で効果不十分な再生不良性貧血)
 26) 承認時評価資料 分布
 27) 承認時評価資料 代謝
 28) 承認時評価資料 排泄
 29) 押味和夫編: カラーテキスト血液病学P20, 中外医学社, 2007
 30) Kuter DJ. Blood. 109: 4607-4616, 2007 019-251
 (本研究は、協和キリン株式会社より予備データ及び情報提供を受け実施された。)
 31) Chanprasert S, et al. Cell Signal. 18: 1212-1218, 2006 019-426
 32) Nurden AT, et al. Lancet. 373: 1562-1569, 2009 019-272
 33) 承認時評価資料 薬効薬理 非臨床試験

34) McElroy PL, et al. Exp Hematol. 43: 479-487, 2015 029-276
 35) Columbyova L, et al. Cancer Res. 55: 3509-3512, 1995 019-361
 36) 承認時評価資料 安全性薬理試験
 37) 承認時評価資料 毒性試験
 38) Graf G, et al. Leuk Res. 20: 831-838, 1996 019-275
 39) Horikawa Y, et al. Blood. 90: 4031-4038, 1997 019-245
 (本論文の著者のうち2名は、協和キリン株式会社の社員である。)
 40) Fielder PJ, et al. Blood. 89: 2782-2788, 1997 019-244
 41) Li J, et al. Br J Haematol. 111: 943-953, 2000 019-257
 42) Izumi M, et al. Eur J Haematol. 66: 245-252, 2001 019-263
 (本研究では、協和キリン株式会社の社員3名が技術的な支援を行っている。)
 43) 承認時評価資料 製剤安定性

XIV. 製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)

製造販売元: 協和キリン株式会社
 〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2

<文献請求先及び問い合わせ先>

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。

協和キリン株式会社 <すり相談窓口>

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2

電話: 0120-850-150

受付時間 9:00 ~ 17:30(土・日・祝日及び弊社休日を除く)

<https://medical.kyowakirin.co.jp>

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.