

## 適正使用に関するお願い

# ロミプレート®皮下注 250 $\mu$ g 調製用

ロミプロスチム(遺伝子組換え) 製剤

2017年9-10月  
協和発酵キリン株式会社

### ロミプレート® 皮下注の適正使用について

本剤発売の2011年4月から2017年6月までに集積された副作用症例を精査しました。その結果、(1) 本剤の「効能・効果」、「用法・用量」及び「使用上の注意」の通りに使用されていない症例、(2) 本剤使用後に血栓症、血栓塞栓症を発現した症例が報告されています。

弊社では、本剤の添付文書や配布資材により「効能・効果」、「用法・用量」及び「使用上の注意」に関する注意喚起を行ってまいりましたが、あらためて注意喚起を行うこととしました。本剤を投与される際には、十分ご留意いただきますようお願いいたします。

#### ●本剤の効能・効果は「慢性特発性血小板減少性紫斑病」です。

「慢性特発性血小板減少性紫斑病」以外への使用が報告されています。また、本剤は出血のリスクが高いと考えられる場合に使用し、血小板数を正常化する目的での使用はできません。

#### ●本剤の初回投与量は1 $\mu$ g/kgです。

初回投与量が1 $\mu$ g/kgを超えていた症例が報告されています。初回投与量1 $\mu$ g/kgを遵守してください。

●本剤の増減は下表を参照の上、治療上必要最小限の用量で使用してください。

| 血小板数                                | 調節方法   |
|-------------------------------------|--|
| 50,000/ $\mu$ L未満                   | 1 $\mu$ g/kg増量する。  |
| 50,000/ $\mu$ L ~ 200,000/ $\mu$ 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/ $\mu$ L ~ 400,000/ $\mu$ L | 1 $\mu$ g/kg減量する。  |
| 400,000/ $\mu$ L超                   | 休薬する。休薬後、血小板数が200,000/ $\mu$ 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 $\mu$ g/kg減量し、投与を再開する。 |

血小板数に応じた本剤の適切な用量調節が行われていない症例が報告されています。血小板数の定期的なモニタリングのもと、本剤の増減時は血小板数、症状等も考慮し、適切に使用してください。また、過量投与に至った場合は本剤の投与を中止し、血小板数をモニタリングしてください。

●血栓症又は血栓塞栓症の発現に注意し、患者状態（感覚障害、運動障害、胸痛等の発現）を観察してください。

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では血栓症又は血栓塞栓症を起こすおそれがあります。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又は血栓塞栓症の発現に注意してください。

「使用上の注意」の全文は、3～4ページをご参照ください。

# 〔効能・効果〕、〔用法・用量〕及び〔使用上の注意〕全文

## ロミプレート皮下注250 $\mu$ g調製用

### 【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

### 【効能・効果】

慢性特発性血小板減少性紫斑病

#### 〔効能・効果に関連する使用上の注意〕

- 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。
- 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。

### 【用法・用量】

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

#### 〔用法・用量に関連する使用上の注意〕

- 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/ $\mu$ L未満                   | 1 $\mu$ g/kg増量する。  |
| 50,000/ $\mu$ L ~ 200,000/ $\mu$ 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/ $\mu$ L ~ 400,000/ $\mu$ L | 1 $\mu$ g/kg減量する。  |
| 400,000/ $\mu$ L超                   | 休薬する。休薬後、血小板数が200,000/ $\mu$ 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 $\mu$ g/kg減量し、投与を再開する。 |

- 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/ $\mu$ 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。
- 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。
- 最高投与量として週1回10 $\mu$ 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。
- 1バイアルあたり0.72mLの注射用水を加え溶解すると、濃度が500 $\mu$ g/mLとなり、溶液0.5mLがロミプロスチムの投与量250 $\mu$ gに相当する。本剤は投与液量が少ないため、0.01mL目盛り注射器等を用いて投与すること(「適用上の注意」の項参照)。

### 【使用上の注意】

#### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の患者又はそれらの既往歴を有する患者[血栓症又は血栓塞栓症を起こすおそれがある](「重要な基本的注意」の項参照)
- 腎機能障害又は肝機能障害のある患者[使用経験が少ない]

#### 2. 重要な基本的注意

- 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。

- 本剤の投与中止により血小板減少を認めることがあるため、本剤の中止後4週間程度は頻回に全血算(赤血球、白血球及び血小板)の検査を実施すること(「重大な副作用」の項参照)。
- 特に抗凝固剤又は抗血小板剤を使用中の患者が本剤の投与を中止した場合、血小板減少症の増悪により患者の出血リスクが上昇するおそれがある(「重大な副作用」の項参照)。
- 本剤を含むトロンボポエチン受容体作動薬には、骨髓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小板減少の存否を観察すること。血球系の形態異常又は血小板減少を認めた場合は、本剤の投与を中止し、線維化状態の確認のため骨髓生検・特殊染色等の実施を考慮すること(「重大な副作用」の項参照)。
- 血小板数が正常範囲を超えると、血栓症又は血栓塞栓症のリスクが増加する可能性がある。また、血小板数が正常範囲以下であっても血栓塞栓症が認められているため、血小板数にかかわらず血栓症又は血栓塞栓症の発現に注意すること(「重大な副作用」の項参照)。観察を十分に行い、血小板数が治療の目標とするレベルを超えた場合には、本剤の減量又は休薬を考慮するなど注意すること。
- 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。
- 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血液悪性腫瘍を進行させる可能性がある。

#### 3. 副作用

##### ○国内臨床試験成績

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

##### ○海外臨床試験成績

海外の臨床試験において、安全性評価対象607例中296例(48.8%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、頭痛95例(15.7%)、疲労48例(7.9%)、注射部位反応(疼痛、血腫、刺激感、腫脹、紅斑、出血、発疹を含む)37例(6.1%)、関節痛37例(6.1%)、筋肉痛27例(4.4%)、悪心25例(4.1%)、浮腫(末梢性浮腫、全身性浮腫、顔面浮腫を含む)16例(2.6%)、そう痒症16例(2.6%)、発疹16例(2.6%)、四肢痛15例(2.5%)、浮動性めまい15例(2.5%)、錯覚14例(2.3%)、発熱13例(2.1%)、筋痙縮13例(2.1%)、下痢12例(2.0%)、疼痛12例(2.0%)、腹痛11例(1.8%)、食欲不振11例(1.8%)、筋骨格痛11例(1.8%)、骨髓レチクリン増生11例(1.8%)、感冒様症状10例(1.6%)、不眠症10例(1.6%)等であった。 [承認時]

#### (1) 重大な副作用

- 血栓症・血栓塞栓症** 肺塞栓症(0.8%)、深部静脈血栓症(0.8%)、心筋梗塞(0.6%)、血栓性静脈炎(0.5%)等があらわれることがあるため、本剤投与後は、定期的に血小板数を測定すること。異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 骨髓レチクリン増生(1.7%)** 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小板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。
- 出血(頻度不明)** 本剤の投与中止後に出血を生じることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

## (2) その他の副作用

次のような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

(国内外の臨床試験で認められた副作用)

|               | 副作用頻度(%) |  |                                 |
|---------------|----------|--|---------------------------------|
|               | 10%以上    | 1～10%未満  | 1%未満                            |
| 血液およびリンパ系障害   |          | 血小板血症、血小板減少症   | 貧血                              |
| 精神障害          |          | 不眠症  | うつ病                             |
| 神経系障害         | 頭痛       | 浮動性めまい、錯感覚(ピリピリ感等)   | 感覚鈍麻、嗜眠、片頭痛、味覚異常、末梢性ニューロパチー     |
| 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、腹部不快感、上腹部痛、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、点状出血、そう痒性皮疹、多汗症        |
| 筋骨格系および結合組織障害 |          | 四肢痛、関節痛、筋肉痛、筋痙縮、背部痛、筋骨格痛   | 骨痛、筋力低下、筋骨格系胸痛、筋骨格硬直            |
| 全身障害および投与局所様態 |          | 疲労、注射部位反応(疼痛、血腫、刺激感、腫脹、紅斑、出血、発疹を含む)、浮腫(末梢性浮腫、全身性浮腫、顔面浮腫を含む)、発熱、疼痛、倦怠感、感冒様症状、無力症、悪寒 | 胸痛                              |
| その他           |          | 食欲不振、挫傷、回転性めまい   | 鼻咽頭炎、動悸、インフルエンザ、血小板数増加、体重減少、臍出血 |

## 4. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能(肝機能、腎機能、心機能等)が低下していることが多く、また、合併症を併発又は他の薬剤を使用している可能性が高いことから、患者の状態を観察しながら、慎重に投与を行うこと。

## 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

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

## 6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児(18歳未満)に対する安全性又は有効性は確立していない[国内における使用経験がない]。

## 7. 過量投与

本剤は、過量投与により、血小板数が過剰に増加し、血栓症又は血栓塞栓症の合併症を生じるおそれがある。過量投与の場合は本剤の投与を中止し、血小板数をモニターすること。血小板数が回復した後は、「用法・用量」に関連する使用上の注意に従い、本剤の治療を再開すること。

## 8. 適用上の注意

### (1) 投与経路

本剤は皮下投与でのみ使用すること。

### (2) 調製方法

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

本剤の含有量

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

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

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

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

### (3) 投与时

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( $\mu$ g)を【用法・用量】に従い算出する。例えば、体重55kgの患者が初回投与量1 $\mu$ g/kgで投与を開始する場合、必要な患者の1回投与量は55 $\mu$ gである。これを溶解後溶液の最終濃度(500 $\mu$ g/mL)で割ると、患者に投与すべき必要量(mL)が算出される。この場合は、必要量は55( $\mu$ g)/500( $\mu$ g/mL)=0.11mLとなる。

2) 1回当たり0.5mLを超える場合には、複数のバイアルから必要量(mL)を確保すること。

3) 投与液量が少ないため、0.01mL目盛り注射器等を用いて投与すること。

## 9. その他の注意

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(承認外)では、疾患の進行に伴い急性骨髓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(海外未承認)において、一過性の芽球の増加と、急性骨髓性白血病への移行が認められたとの報告がある。

協和発酵キリン株式会社 <すり相談窓口>

〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1

フリーダイヤル 0120-850-150

電話03(3282)0069 FAX 03(3282)0102