

ロミプレート®皮下注 250 μ g 調製用

特定使用成績調査

－既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者の
長期使用に関する調査(全例調査)－

中間集計結果のご報告

平素は「ロミプレート®皮下注 250 μ g 調製用(以下、本剤)」をはじめ、弊社医薬品に格別のご愛顧を賜り、厚く御礼申し上げます。

現在、本剤におきましては、医薬品リスク管理計画(RMP)に基づき、「既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者」を対象に、特定使用成績調査(長期使用に関する調査)を実施しております。

この度、2021年7月31日までに集積された情報を第5回安全性定期報告書として独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ提出し、中間集計結果として纏めましたのでご報告申し上げます。

今後とも、最新の電子添文にご留意いただき、本剤の適正なご使用をお願い申し上げます。

2022年8月

協和キリン株式会社

目次

要約	- 2 -
1 調査の概要	- 3 -
2 調査結果	- 4 -
2.1 実施施設数及び症例構成	- 4 -
2.2 患者背景	- 5 -
2.3 中止症例	- 9 -
2.3.1 本剤中止症例における血小板数の推移	- 9 -
2.4 安全性	- 10 -
2.4.1 副作用発現状況	- 10 -
2.4.2 副作用発現に影響を及ぼす要因	- 10 -
2.5 安全性検討事項	- 10 -
2.5.1 重要な特定されたリスク	- 10 -
2.5.2 重要な潜在的リスク	- 10 -
2.6 リスク最小化計画実施結果の概要	- 11 -
2.6.1 通常のリスク最小化活動	- 11 -
2.6.2 追加のリスク最小化活動	- 11 -
3 調査結果を踏まえた今後の安全対策	- 11 -

要約

特定使用成績調査

【調査目的】

既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象に、本剤の使用実態下での「出血」、「血栓塞栓症」、「骨髓線維化」、「造血器腫瘍」の発現状況について検討すること。

【解析対象症例】

安全性解析対象症例: 99 例

【安全性】

安全性解析対象症例 99 例のうち、副作用は 14.14 % (14 / 99 例) に発現した。主な副作用及び発現症例割合 (2.00 % 以上) は、PT 別では、「血小板数増加」及び「頭痛」各 2.02 % (2 / 99 例) であった。また、転帰が死亡と報告された副作用は、「肺出血」1 例であった。

「重要な特定されたリスク」における有害事象発現状況は、「出血関連事象」4 例、「血栓塞栓症関連事象」3 例であった。

「重要な潜在的リスク」における有害事象発現状況は、「骨髓線維化関連事象」0 例、「造血器腫瘍関連事象」4 例であった。

【まとめ】

既存治療で効果不十分な再生不良性貧血を対象とした特定使用成績調査を 2019 年 7 月 1 日より実施している。本調査単位期間満了日 (2021 年 7 月 31 日) までに得られた安全性に関する情報から、新たな製造販売後調査等の実施及び適正使用等確保措置について検討を要する情報は得られていない。

ロミプレート®皮下注 250 µg 調製用の「効能又は効果」「用法及び用量」等については、最新の電子添文をご参照ください。

1 調査の概要

調査の目的	既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象に、本剤の使用実態下での「出血」、「血栓塞栓症」、「骨髓線維化」、「造血器腫瘍」の発現状況について検討することを主な目的とする。
対象症例	本適応の承認日以降、登録期間終了日までに本剤の投与を開始した「既存治療で効果不十分な再生不良性貧血」患者の全ての患者。
観察期間	1 症例あたりの観察期間は、本剤投与開始から 52 週(1 年)とする。ただし、52 週以内に本剤の投与を中止した症例は、本剤投与中止後 4 週までとする。 また、追跡可能な症例では、造血器腫瘍関連事象及び骨髓線維化関連事象の発現状況について、本剤投与開始後最長 2 年までさらに調査する。なお、52 週以内に本剤の投与を中止した症例は、本剤投与中止 4 週後より追跡期に移行する。
調査方法	調査方法は全例調査方式とし、FAX 受付による中央登録方式を用いて実施する。
登録期間	2019 年 7 月～ 2021 年 9 月末(2 年 3 ヶ月間)
調査期間	2019 年 7 月～ 2024 年 6 月末(5 年間)
調査予定症例数	200 例
安全性検討事項	出血、血栓塞栓症、骨髓線維化、造血器腫瘍

2 調査結果

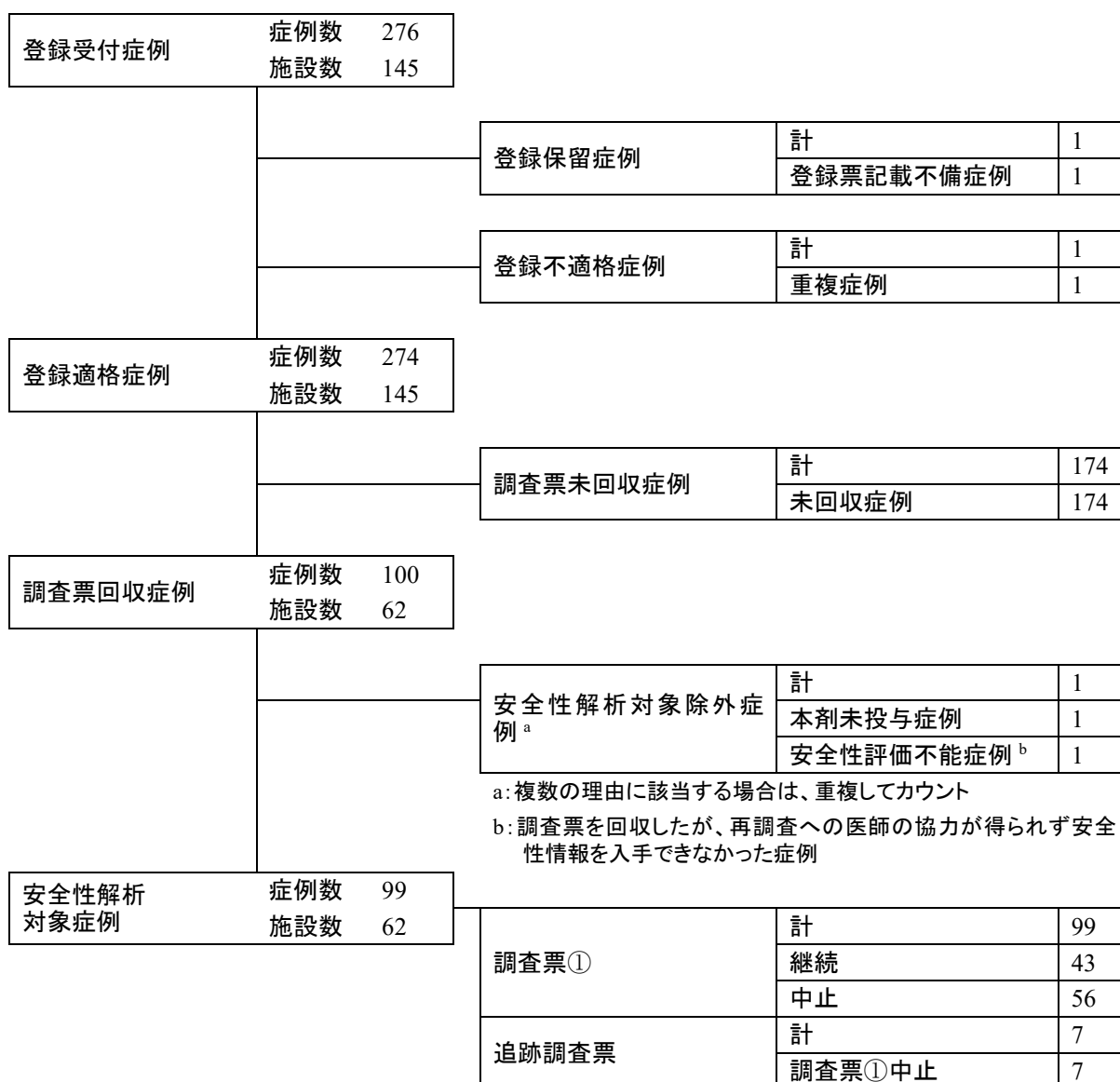
2.1 実施施設数及び症例構成

症例構成図を図 2.1-1 に示した。

本調査単位期間終了日(2021年7月31日)までの登録受付症例は276例であり、このうち登録適格症例は274例であった。

登録適格症例数274例のうち、調査票を回収した症例は100例であった。調査票を回収した症例のうち、本剤未投与症例及び安全性評価不能症例(重複あり)1例を除いた99例を安全性解析対象症例とした。

図 2.1-1 症例構成図



2.2 患者背景

安全性解析対象症例 99 例の患者背景を表 2.2-1 に示した。

表 2.2-1 患者背景一覧

患者背景項目	区分	解析対象 例数	割合(%)
合計		99	100.00
性別	男	37	37.37
	女	62	62.63
妊娠又は授乳の有無 (女性のみ)	無	62	100.00
	妊娠有	0	0.00
	授乳有	0	0.00
本剤曝露後の児の異常 (妊娠又は授乳ありのみ)	無	0	0.00
	有	0	0.00
年齢①	症例数	99	
	平均値	66.38	
	標準偏差	18.39	
	中央値	71.00	
	最小値、最大値	16.00, 94.00	
年齢②	15歳未満	0	0.00
	15歳～64歳	35	35.35
	65歳以上	64	64.65
年齢③	15歳未満	0	0.00
	15歳以上	99	100.00
年齢④	65歳未満	35	35.35
	65歳以上	64	64.65
使用理由	既存治療で効果不十分な再生不良性貧血	99	100.00
	その他	0	0.00
体重(kg)	症例数	97	
	平均値	54.64	
	標準偏差	11.26	
	中央値	54.00	
	最小値、最大値	28.60, 90.00	
診断年月 ^a	< 54.0	47	47.47
	54.0 ≤	50	50.51
	不明・未記載	2	2.02
再生不良性貧血の病型 ^a	診断から3年以下	58	58.59
	診断から3年超	26	26.26
	不明・未記載	15	15.15
	先天性	1	1.01
	Fanconi 貧血	0	0.00
	Dyskeratosis congenita	1	1.01
	その他	0	0.00
	後天性	98	98.99
	一次性(特発性)	97	97.98
二次性(薬剤、化学物質、放射線、妊娠)	1	1.01	
特殊型(肝炎関連再生不良性貧血、再生不良性貧血-PNH 症候群)	0	0.00	
その他	0	0.00	

a: 使用理由が「既存治療で効果不十分な再生不良性貧血」の患者で集計

表 2.2-1 患者背景一覧(続き)

患者背景項目		区分	解析対象 例数	割合(%)
合計			99	100.00
本 剤 投 与 開 始 時	再生不良性貧血の重症度 ^a	Stage 1(軽症)	5	5.05
		Stage 2 a(中等症)	12	12.12
		Stage 2 b(中等症)	4	4.04
		Stage 3(やや重症)	16	16.16
		Stage 4(重症)	39	39.39
		Stage 5(最重症)	22	22.22
		不明・未記載	1	1.01
	再生不良性貧血に対する 治療歴 ^a	無	0	0.00
		有	99	100.00
	赤血球輸血 ^a	【最終投与】本剤投与 8 週間以前～本剤投 与開始の期間	75	75.76
		【最終投与】本剤投与 8 週間より前の期間	11	11.11
		治療時期不明	0	0.00
		未記載	13	13.13
	血小板輸血 ^a	【最終投与】本剤投与 8 週間以前～本剤投 与開始の期間	60	60.61
【最終投与】本剤投与 8 週間より前の期間		20	20.20	
治療時期不明		0	0.00	
未記載		19	19.19	
顆粒球輸血 ^a	【最終投与】本剤投与 8 週間以前～本剤投 与開始の期間	0	0.00	
	【最終投与】本剤投与 8 週間より前の期間	1	1.01	
	治療時期不明	0	0.00	
	未記載	98	98.99	
顆粒球コロニー形成刺 激因子(G-CSF 製剤) ^a	【最終投与】本剤投与 8 週間以前～本剤投 与開始の期間	28	28.28	
	【最終投与】本剤投与 8 週間より前の期間	15	15.15	
	治療時期不明	1	1.01	
	未記載	55	55.56	
鉄キレート剤 ^a	【最終投与】本剤投与 8 週間以前～本剤投 与開始の期間	28	28.28	
	【最終投与】本剤投与 8 週間より前の期間	7	7.07	
	治療時期不明	0	0.00	
	未記載	64	64.65	
抗胸腺細胞免疫グロ ブリン(ATG) ^a	【最終投与】本剤投与 8 週間以前～本剤投 与開始の期間	2	2.02	
	【最終投与】本剤投与 8 週間より前の期間	35	35.35	
	治療時期不明	0	0.00	
	未記載	62	62.63	
シクロスポリン ^a	【最終投与】本剤投与 8 週間以前～本剤投 与開始の期間	54	54.55	
	【最終投与】本剤投与 8 週間より前の期間	27	27.27	
	治療時期不明	0	0.00	
	未記載	18	18.18	

a: 使用理由が「既存治療で効果不十分な再生不良性貧血」の患者で集計

表 2.2-1 患者背景一覧(続き)

患者背景項目		区分	解析対象 例数	割合(%)	
合計			99	100.00	
本 剤 投 与 開 始 時	蛋白同化ステロイド ^a	【最終投与】本剤投与 8 週間以前～本剤投与開始の期間	32	32.32	
		【最終投与】本剤投与 8 週間より前の期間	15	15.15	
		治療時期不明	0	0.00	
		未記載	52	52.53	
	エルトロンボパグ オラミン (レボレード) ^a	【最終投与】本剤投与 8 週間以前～本剤投与開始の期間	56	56.57	
		【最終投与】本剤投与 8 週間より前の期間	26	26.26	
		治療時期不明	0	0.00	
		未記載	17	17.17	
	造血幹細胞移植 ^a	【最終投与】本剤投与 8 週間以前～本剤投与開始の期間	0	0.00	
		【最終投与】本剤投与 8 週間より前の期間	1	1.01	
		治療時期不明	0	0.00	
		未記載	98	98.99	
	その他 ^a	【最終投与】本剤投与 8 週間以前～本剤投与開始の期間	2	2.02	
		【最終投与】本剤投与 8 週間より前の期間	2	2.02	
		治療時期不明	0	0.00	
		未記載	95	95.96	
	既往歴	無		58	58.59
		有		41	41.41
	合併症	無		12	12.12
		有		87	87.88
本剤投与開始前の赤血球数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		症例数	98		
		平均値	253.17		
		標準偏差	51.73		
		中央値	246.50		
		最小値、最大値	136.00, 415.00		
本剤投与開始前のヘモグロビン (g/dL)		症例数	98		
		平均値	8.24		
		標準偏差	1.81		
		中央値	7.85		
		最小値、最大値	4.50, 13.60		
本剤投与開始前の白血球数 ($/\text{mm}^3$)		症例数	98		
		平均値	2323.67		
		標準偏差	1459.64		
		中央値	2150.00		
		最小値、最大値	200.00, 8900.00		
本剤投与開始前の血小板数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		症例数	98		
		平均値	2.47		
		標準偏差	3.25		
		中央値	1.40		
		最小値、最大値	0.10, 20.40		

a: 使用理由が「既存治療で効果不十分な再生不良性貧血」の患者で集計

表 2.2-1 患者背景一覧(続き)

	患者背景項目	区分	解析対象 例数	割合(%)
	合計		99	100.00
本剤投与開始時	本剤投与開始前の好中球数 (/mm ³)	症例数	96	
		平均値	1189.09	
		標準偏差	1153.66	
		中央値	920.02	
		最小値、最大値	0.00, 8010.00	
	本剤の初回投与量(μg/kg)	症例数	99	
		平均値	9.34	
		標準偏差	2.37	
		中央値	10.00	
		最小値、最大値	0.90, 19.20	
< 10		38	38.38	
10		49	49.49	
10 < < 15		10	10.10	
調査票観察期間中に実施	本剤の投与期間(day)	症例数	99	
		平均値	232.94	
		標準偏差	139.43	
		中央値	279.00	
		最小値、最大値	1.00, 463.00	
	本剤の最終投与時期区分 ^b	~ 6 M	40	40.40
		6 M~ 12 M	38	38.38
		12 M~ 18 M	21	21.21
		18 M~ 24 M	0	0.00
	調査票観察期間中に実施	併用薬	無	3
有			96	96.97
血小板輸血		無	31	31.31
		有	68	68.69
赤血球輸血		無	24	24.24
		有	75	75.76

b: 調査票①の固定症例数:99 冊、調査票②の固定症例数:7 冊(安全性解析除外:1 例)の集計結果である

2.3 中止症例

本調査単位期間満了日までに、本剤の投与を中止した症例は56例であった。本剤中止理由(重複あり)を表2.3-1に示した。

表 2.3-1 本剤中止理由(重複あり)

		症例数	割合(%)
中止症例		56	100.00
中止理由 ^a	有害事象発現	9	16.07
	症状改善	3	5.36
	効果不十分	27	48.21
	患者都合	4	7.14
	転院	4	7.14
	その他	11	19.64

a: 複数の理由に該当する場合は、重複してカウント

2.3.1 本剤中止症例における血小板数の推移

本調査期間満了日までに、本剤の投与を中止した症例における本剤投与中止後の血小板数の推移を表2.3.1-2に示した。

表 2.3.1-2 本剤投与中止後の血小板数の推移

時期	症例数	血小板数($\times 10^4/\text{mm}^3$)				
		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
投与開始前	56	2.75	3.92	0.10	1.40	20.40
中止前2週時	45	4.01	11.33	0.10	1.20	72.60
中止日	53	3.01	4.84	0.20	1.30	22.90
中止後2週時	34	3.87	7.48	0.10	1.30	35.20
中止後4週時	28	3.19	4.37	0.10	1.50	16.80

2.4 安全性

2.4.1 副作用発現状況

本調査における副作用・感染症の発現状況を「別添 1 製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況」に示した。なお、副作用の発現数は、特に注記がない場合、同一患者で同一事象の副作用が複数件報告された場合においても集計では 1 例として扱うこととした。因果関係の評価は、企業評価を用いた。

安全性解析対象症例 99 例において、14.14 % (14 / 99 例) に副作用が発現した。

発現症例割合が 2.00 % 以上の主な副作用は、「血小板数増加」及び「頭痛」各 2.02 % (2 / 99 例) であった。また、転帰が死亡と報告された副作用は、「肺出血」1 例であった。

2.4.2 副作用発現に影響を及ぼす要因

副作用の発現症例数が少ないため、現時点では要因検討を行っていない。

2.5 安全性検討事項

2.5.1 重要な特定されたリスク

「重要な特定されたリスク」における有害事象発現状況は、「出血関連事象」4 例、「血栓塞栓症関連事象」3 例であった。

「出血関連事象」の内訳は、「鼻出血」、「挫傷」、「内出血」、「胃腸出血」及び「メレナ」各 1 件であり、因果関係はいずれも「関連なし」であった。

「血栓塞栓症関連事象」の内訳は、「血小板数増加」2 件及び「深部静脈血栓症」1 件であり、因果関係はいずれも「関連あり」であった。

2.5.2 重要な潜在的リスク

「重要な潜在的リスク」における有害事象発現状況は、「骨髄線維化関連事象」0 例、「造血器腫瘍関連事象」4 例であった。

「造血器腫瘍関連事象」の有害事象の内訳は、「急性骨髄性白血病への転化」2 件、「フルデンストローム・マクログロブリン血症」及び「骨髄異形成症候群」各 1 件であった。このうち、「急性骨髄性白血病への転化」1 件は、因果関係「関連あり」であった。

2.6 リスク最小化計画実施結果の概要

2.6.1 通常のリスク最小化活動

通常のリスク最小化活動として、添付文書による情報提供を行っている。

2.6.2 追加のリスク最小化活動

本調査単位期間に追加のリスク最小化活動は行っていない。

3 調査結果を踏まえた今後の安全対策

既存治療で効果不十分な再生不良性貧血を対象とした特定使用成績調査を2019年7月1日より実施している。本調査単位期間満了日(2021年7月31日)までに得られた安全性に関する情報から、新たな製造販売後調査等の実施及び適正使用等確保措置について検討を要する情報は得られていない。

今後も本剤の安全性及び有効性に関する情報の収集に努めるとともに、必要に応じ注意事項等情報への反映を検討する等、本剤の適正使用の推進に努める。

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者の長期使用に関する調査(全例調査)

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	99
副作用等の発現症例数	14
副作用等の発現割合	14.14 %
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
感染症および寄生虫症	1 (1.01 %)
上咽頭炎	1 (1.01 %)
心臓障害	2 (2.02 %)
不安定狭心症	1 (1.01 %)
うっ血性心不全	1 (1.01 %)
血管障害	2 (2.02 %)
深部静脈血栓症	1 (1.01 %)
ほてり	1 (1.01 %)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.02 %)
肺出血	1 (1.01 %)
口腔咽頭痛	1 (1.01 %)
胃腸障害	1 (1.01 %)
胃食道逆流性疾患	1 (1.01 %)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.01 %)
皮膚炎	1 (1.01 %)
筋骨格系および結合組織障害	3 (3.03 %)
背部痛	1 (1.01 %)
筋骨格痛	1 (1.01 %)
筋肉痛	1 (1.01 %)
四肢痛	1 (1.01 %)
腎および尿路障害	1 (1.01 %)
腎機能障害	1 (1.01 %)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1 (1.01 %)
急性骨髄性白血病への転化	1 (1.01 %)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.01 %)
異常感	1 (1.01 %)
臨床検査	4 (4.04 %)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.01 %)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.01 %)
血中ビリルビン増加	1 (1.01 %)
好酸球数増加	1 (1.01 %)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.01 %)
血小板数増加	2 (2.02 %)
精神障害	1 (1.01 %)
うつ病	1 (1.01 %)
神経系障害	2 (2.02 %)
頭痛	2 (2.02 %)

同一症例において同一の事象が複数回発現している場合は1例として集計

MedDRA/J Ver 24.0

RPT1044A22H
2022年8月作成

製造販売元

協和キリン株式会社

東京都千代田区大手町 1-9-2