日本標準商品分類番号 873999

市販直後調査
2019年6月～2019年12月

効能・効果：
既存治療で効果不十分な
再生不良性貧血

ロミプレート®
適正使用のお願い

監修
金沢大学　医薬保健研究域医学系　血液内科　教授　**中尾　眞二** 先生
獨協医科大学　内科学（血液・腫瘍）　教授　**三谷　絹子** 先生
北里大学医学部　輸血・細胞移植学　教授　**宮崎　浩二** 先生

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

*注意ー医師等の処方箋により使用すること

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

協和キリン株式会社

CONTENTS

1.効能・効果 …… 3

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病（慢性ITP）〉

2.投与対象患者 …… 4

3.投与方法 …… 5

（1）用法・用量 …… 5

（2）調製方法 …… 7

（3）換算表（投与薬剤重量別必要薬液量） …… 8

（体重別必要薬液量） …… 10

〈再生不良性貧血※（AA）〉

4.投与対象患者 …… 12

5.投与方法 …… 15

（1）用法・用量 …… 15

（2）調製方法 …… 18

（3）換算表（投与薬剤重量別必要薬液量） …… 20

（体重別必要薬液量） …… 22

参考：臨床成績 …… 24

（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）

6.安全性（国内及び海外データ） …… 26

（1）副作用（臨床検査値の異常変動を含む） …… 26

慢性特発性血小板減少性紫斑病

再生不良性貧血※

（2）本剤投与時に注意を要する主なリスクとその対策 …… 27

①出血 …… 28

②血栓塞栓症 …… 29

③骨髄線維化 …… 30

④造血器腫瘍 …… 31

参考：中和抗体の産生 …… 32

※既存治療で効果不十分な再生不良性貧血

「禁忌を含む使用上の注意」等に関しましてはD.I.頁をご参照下さい。

ロミプレート® 投与対象を適正に選択するために

1.効能・効果

慢性特発性血小板減少性紫斑病
既存治療で効果不十分な再生不良性貧血

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

慢性特発性血小板減少性紫斑病

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

既存治療で効果不十分な再生不良性貧血

【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、再生不良性貧血診療の参照ガイド2018年改訂*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。

＊再生不良性貧血診療の参照ガイド2018年改訂
（厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班、平成30年5月13日改訂）

慢性特発性血小板減少性紫斑病

2.投与対象患者

慢性特発性血小板減少性紫斑病

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

本剤は血小板数を正常化する目的で使用するものではなく、出血症状の改善、重篤な出血の予防を目標とし、血小板数及び臨床症状から判断して出血のリスクが高いと考えられる患者に対して使用してください。

本剤投与前には以下の検査を行ってください。

- ▶末梢血塗抹標本による形態学的検査
- ▶全血球計算（赤血球、白血球及び血小板）
- ▶網状赤血球数検査

対象患者を選択する上で、以下の点をご確認ください。

●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

●慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の患者又はそれらの既往歴を有する患者［血栓症又は血栓塞栓症を起こすおそれがある］

(2) 腎機能障害又は肝機能障害のある患者［使用経験が少ない］

●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。

●妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊娠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］。

●小児等への投与

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

3.投与方法

(1)用法・用量

慢性特発性血小板減少性紫斑病

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

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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

1. 本剤は下表を参照の上、治療上必要最小限の用量で使用すること。

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

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

慢性特発性血小板減少性紫斑病

慢性特発性血小板減少性紫斑病
初回投与量
1 μg/kg

- 本剤は週1回、皮下投与で使用すること。
- 初回投与量1μg/kgから開始し、血小板数及び症状に応じて用量調節する。
- 最高投与量は週1回10μg/kgとする。

●ロミプレートの用量調節

400,000/μL

休薬

400,000/μLを超えた場合は休薬

200,000/μL

減量

200,000/μLを超えた場合は1μg/kg減量

血小板数

同量投与

50,000～200,000/μLは出血のリスクを低下できる
治療上必要最小限の用量となるよう、適宜減量も考慮する。

50,000/μL

増量

50,000/μL未満は1μg/kg増量

本剤の効果は、通常1～2週間で現れるので、
増量にあたっては慎重に検討すること。

●休薬後の投与再開と投与量

休薬基準	投与再開と投与量
血小板数が400,000/μLを超えた場合	休薬後、血小板数が**200,000/μLまで減少**➡投与再開 投与再開量：原則として休薬前の投与量より1μg/kg減量

中止基準

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

血小板数モニタリング

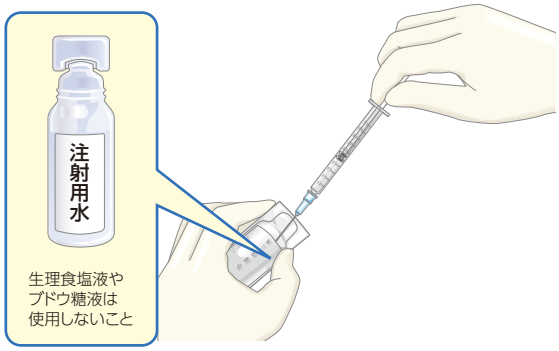
- 本剤投与中は、血小板数が安定するまで(少なくとも4週間にわたり用量調整せずに血小板数が50,000/μL以上)、血小板数を毎週測定すること。
- 血小板数が安定した場合でも、4週に1回を目安に血小板数を測定すること。

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。

(2) 調製方法

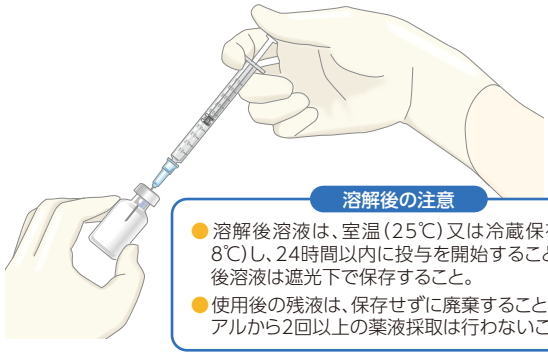
ロミプレート皮下注250μg調製用を調製する際は投与量にかかわらず注射用水0.72mLを用いて溶解する。

❶ 注射用水の吸引



- 本剤は投与液量が少ないため、0.01mLまたは0.1mL目盛り注射器等を用いること。
- 注射針は調製用を用いる。
- 本剤を調製する際は投与量にかかわらず注射用水0.72mLを用いて溶解する。
  1バイアルあたり0.72mLで溶解すると濃度が500μg/mLとなり、最大使用液量である0.5mL中に250μgが含有される。

❷ ロミプレート®の溶解

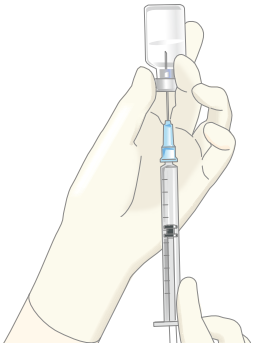


溶解後の注意

- 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。
- 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。

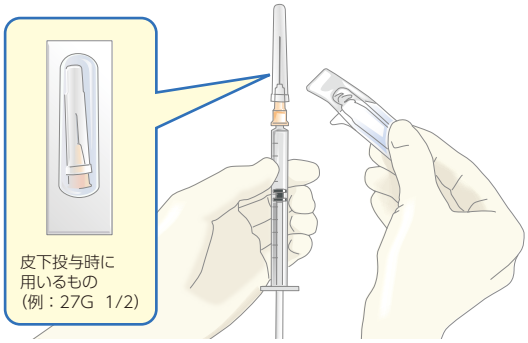
- バイアルは静かに混和し、過度又は急激な攪拌は避けること。振とうしないこと。
  (通常、本剤は2分以内に溶解されます。)
- 溶解後溶液は無色澄明である。変色の有無、及びバイアル内に微粒子が含まれていないか溶解後溶液を目視検査すること。微粒子、又は変色が認められた溶液は使用しないこと。

❸ 必要量注1)の薬液の吸引



- 算出した個々の患者の1回投与必要量(mL)注1)をバイアルから吸引する。1バイアルあたり0.5mL以内。

❹ 注射針の交換



- 皮下投与に適した注射針へ交換する。

- **本剤は1回使い切りのバイアルである。**
- **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。**

1バイアルあたり投与できる最大液量は0.5mLです。

本剤の投与に際して必要薬液量(mL)注1)を計算するために、まず個々の患者の1回投与量(μg)を【用法・用量】に従い算出する。

◆ 体重(kg)×用量(μg/kg)=個別の患者の薬剤重量(μg)
◆ 薬剤重量(μg)÷500μg/mL=必要薬液量(mL)注2)

注2)：1回当たりの必要薬液量が0.5mLを超える場合には、複数のバイアルから必要薬液量(mL)を確保すること。

必要薬液量(mL)の例： 体重55kgの患者が初回投与量1μg/kgで投与を開始する場合、必要薬液量は0.11mLとなる。

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

注1)：慢性特発性血小板減少性紫斑病に関する1回投与必要薬液量(mL)はP.8(薬剤重量別)またはP.10～11(体重別)の用量換算表をご参照ください。

(3) 換算表

慢性特発性血小板減少性紫斑病

初回投与量 1 μg/kg

換算表 投与薬剤重量(μg)別必要薬液量(mL)※

ロミプレート皮下注250μg調製用を調製する際は投与量にかかわらず注射用水0.72mLを用いて溶解する。
(1バイアルあたり0.72mLで溶解すると濃度が500μg/mLとなり、最大使用液量である0.5mL中に250μgが含有される。)

※通常、シリンジでの最小計量単位が0.01mLであるため、投与薬剤重量(μg)あたりの必要薬液量(mL)は、小数点以下第3位を四捨五入した数値(0.01mL刻み)で表記しています。

1バイアル使用		2バイアル使用		3バイアル使用		4バイアル使用	
薬剤重量(μg)	薬液量(mL)	薬剤重量(μg)	薬液量(mL)	薬剤重量(μg)	薬液量(mL)	薬剤重量(μg)	薬液量(mL)
3～ 7	0.01	253～257	0.51	503～507	1.01	753～ 757	1.51
8～ 12	0.02	258～262	0.52	508～512	1.02	758～ 762	1.52
13～ 17	0.03	263～267	0.53	513～517	1.03	763～ 767	1.53
18～ 22	0.04	268～272	0.54	518～522	1.04	768～ 772	1.54
23～ 27	0.05	273～277	0.55	523～527	1.05	773～ 777	1.55
28～ 32	0.06	278～282	0.56	528～532	1.06	778～ 782	1.56
33～ 37	0.07	283～287	0.57	533～537	1.07	783～ 787	1.57
38～ 42	0.08	288～292	0.58	538～542	1.08	788～ 792	1.58
43～ 47	0.09	293～297	0.59	543～547	1.09	793～ 797	1.59
48～ 52	0.10	298～302	0.60	548～552	1.10	798～ 802	1.60
53～ 57	0.11	303～307	0.61	553～557	1.11	803～ 807	1.61
58～ 62	0.12	308～312	0.62	558～562	1.12	808～ 812	1.62
63～ 67	0.13	313～317	0.63	563～567	1.13	813～ 817	1.63
68～ 72	0.14	318～322	0.64	568～572	1.14	818～ 822	1.64
73～ 77	0.15	323～327	0.65	573～577	1.15	823～ 827	1.65
78～ 82	0.16	328～332	0.66	578～582	1.16	828～ 832	1.66
83～ 87	0.17	333～337	0.67	583～587	1.17	833～ 837	1.67
88～ 92	0.18	338～342	0.68	588～592	1.18	838～ 842	1.68
93～ 97	0.19	343～347	0.69	593～597	1.19	843～ 847	1.69
98～102	0.20	348～352	0.70	598～602	1.20	848～ 852	1.70
103～107	0.21	353～357	0.71	603～607	1.21	853～ 857	1.71
108～112	0.22	358～362	0.72	608～612	1.22	858～ 862	1.72
113～117	0.23	363～367	0.73	613～617	1.23	863～ 867	1.73
118～122	0.24	368～372	0.74	618～622	1.24	868～ 872	1.74
123～127	0.25	373～377	0.75	623～627	1.25	873～ 877	1.75
128～132	0.26	378～382	0.76	628～632	1.26	878～ 882	1.76
133～137	0.27	383～387	0.77	633～637	1.27	883～ 887	1.77
138～142	0.28	388～392	0.78	638～642	1.28	888～ 892	1.78
143～147	0.29	393～397	0.79	643～647	1.29	893～ 897	1.79
148～152	0.30	398～402	0.80	648～652	1.30	898～ 902	1.80
153～157	0.31	403～407	0.81	653～657	1.31	903～ 907	1.81
158～162	0.32	408～412	0.82	658～662	1.32	908～ 912	1.82
163～167	0.33	413～417	0.83	663～667	1.33	913～ 917	1.83
168～172	0.34	418～422	0.84	668～672	1.34	918～ 922	1.84
173～177	0.35	423～427	0.85	673～677	1.35	923～ 927	1.85
178～182	0.36	428～432	0.86	678～682	1.36	928～ 932	1.86
183～187	0.37	433～437	0.87	683～687	1.37	933～ 937	1.87
188～192	0.38	438～442	0.88	688～692	1.38	938～ 942	1.88
193～197	0.39	443～447	0.89	693～697	1.39	943～ 947	1.89
198～202	0.40	448～452	0.90	698～702	1.40	948～ 952	1.90
203～207	0.41	453～457	0.91	703～707	1.41	953～ 957	1.91
208～212	0.42	458～462	0.92	708～712	1.42	958～ 962	1.92
213～217	0.43	463～467	0.93	713～717	1.43	963～ 967	1.93
218～222	0.44	468～472	0.94	718～722	1.44	968～ 972	1.94
223～227	0.45	473～477	0.95	723～727	1.45	973～ 977	1.95
228～232	0.46	478～482	0.96	728～732	1.46	978～ 982	1.96
233～237	0.47	483～487	0.97	733～737	1.47	983～ 987	1.97
238～242	0.48	488～492	0.98	738～742	1.48	988～ 992	1.98
243～247	0.49	493～497	0.99	743～747	1.49	993～ 997	1.99
248～252	0.50	498～502	1.00	748～752	1.50	998～1002	2.00

使用後の残液は保存せず、廃棄してください。

慢性特発性血小板減少性紫斑病

初回投与量 1 μg/kg

換算表 体重(kg)別必要薬液量(mL)

・バイアルは1回使い切りです。
・1回あたり0.5mLを超える場合は複数のバイアルから必要量(mL)を確保してください。

1バイアル　2バイアル　3バイアル　4バイアル

ロミプレート®皮下注250μg調製用 を調製する際は投与量にかかわらず注射用水0.72mLを用いて溶解する。

(1バイアルあたり0.72mLで溶解すると濃度が500μg/mLとなり、最大使用液量である0.5mL中に250μgが含有される。)

体重(kg) \ μg/kg	1μg/kg	2μg/kg	3μg/kg	4μg/kg	5μg/kg	6μg/kg	7μg/kg	8μg/kg	9μg/kg	10μg/kg	体重(kg) \ μg/kg
30	0.06	0.12	0.18	0.24	0.30	0.36	0.42	0.48	0.54	0.60	30
31			0.19	0.25	0.31	0.37	0.43	0.50	0.56	0.62	31
32		0.13		0.26	0.32	0.38	0.45	0.51	0.58	0.64	32
33	0.07		0.20		0.33	0.40	0.46	0.53	0.59	0.66	33
34		0.14		0.27	0.34	0.41	0.48	0.54	0.61	0.68	34
35			0.21	0.28	0.35	0.42	0.49	0.56	0.63	0.70	35
36			0.22	0.29	0.36	0.43	0.50	0.58	0.65	0.72	36
37		0.15		0.30	0.37	0.44	0.52	0.59	0.67	0.74	37
38	0.08		0.23		0.38	0.46	0.53	0.61	0.68	0.76	38
39		0.16		0.31	0.39	0.47	0.55	0.62	0.70	0.78	39
40			0.24	0.32	0.40	0.48	0.56	0.64	0.72	0.80	40
41			0.25	0.33	0.41	0.49	0.57	0.66	0.74	0.82	41
42		0.17		0.34	0.42	0.50	0.59	0.67	0.76	0.84	42
43	0.09		0.26		0.43	0.52	0.60	0.69	0.77	0.86	43
44		0.18		0.35	0.44	0.53	0.62	0.70	0.79	0.88	44
45			0.27	0.36	0.45	0.54	0.63	0.72	0.81	0.90	45
46			0.28	0.37	0.46	0.55	0.64	0.74	0.83	0.92	46
47		0.19		0.38	0.47	0.56	0.66	0.75	0.85	0.94	47
48	0.10		0.29		0.48	0.58	0.67	0.77	0.86	0.96	48
49		0.20		0.39	0.49	0.59	0.69	0.78	0.88	0.98	49
50			0.30	0.40	0.50	0.60	0.70	0.80	0.90	1.00	50
51			0.31	0.41	0.51	0.61	0.71	0.82	0.92	1.02	51
52		0.21		0.42	0.52	0.62	0.73	0.83	0.94	1.04	52
53	0.11		0.32		0.53	0.64	0.74	0.85	0.95	1.06	53
54		0.22		0.43	0.54	0.65	0.76	0.86	0.97	1.08	54
55			0.33	0.44	0.55	0.66	0.77	0.88	0.99	1.10	55
56			0.34	0.45	0.56	0.67	0.78	0.90	1.01	1.12	56
57		0.23		0.46	0.57	0.68	0.80	0.91	1.03	1.14	57
58	0.12		0.35		0.58	0.70	0.81	0.93	1.04	1.16	58
59		0.24		0.47	0.59	0.71	0.83	0.94	1.06	1.18	59
60			0.36	0.48	0.60	0.72	0.84	0.96	1.08	1.20	60
61			0.37	0.49	0.61	0.73	0.85	0.98	1.10	1.22	61
62		0.25		0.50	0.62	0.74	0.87	0.99	1.12	1.24	62

体重(kg) ＼ μg/kg	1μg/kg	2μg/kg	3μg/kg	4μg/kg	5μg/kg	6μg/kg	7μg/kg	8μg/kg	9μg/kg	10μg/kg	μg/kg ／ 体重(kg)
63	0.13	0.25	0.38	0.50	0.63	0.76	0.88	1.01	1.13	1.26	63
64		0.26		0.51	0.64	0.77	0.90	1.02	1.15	1.28	64
65			0.39	0.52	0.65	0.78	0.91	1.04	1.17	1.30	65
66			0.40	0.53	0.66	0.79	0.92	1.06	1.19	1.32	66
67		0.27		0.54	0.67	0.80	0.94	1.07	1.21	1.34	67
68	0.14		0.41		0.68	0.82	0.95	1.09	1.22	1.36	68
69		0.28		0.55	0.69	0.83	0.97	1.10	1.24	1.38	69
70			0.42	0.56	0.70	0.84	0.98	1.12	1.26	1.40	70
71			0.43	0.57	0.71	0.85	0.99	1.14	1.28	1.42	71
72		0.29		0.58	0.72	0.86	1.01	1.15	1.30	1.44	72
73	0.15		0.44		0.73	0.88	1.02	1.17	1.31	1.46	73
74		0.30		0.59	0.74	0.89	1.04	1.18	1.33	1.48	74
75			0.45	0.60	0.75	0.90	1.05	1.20	1.35	1.50	75
76			0.46	0.61	0.76	0.91	1.06	1.22	1.37	1.52	76
77		0.31		0.62	0.77	0.92	1.08	1.23	1.39	1.54	77
78	0.16		0.47		0.78	0.94	1.09	1.25	1.40	1.56	78
79		0.32		0.63	0.79	0.95	1.11	1.26	1.42	1.58	79
80			0.48	0.64	0.80	0.96	1.12	1.28	1.44	1.60	80
81			0.49	0.65	0.81	0.97	1.13	1.30	1.46	1.62	81
82		0.33		0.66	0.82	0.98	1.15	1.31	1.48	1.64	82
83	0.17		0.50		0.83	1.00	1.16	1.33	1.49	1.66	83
84		0.34		0.67	0.84	1.01	1.18	1.34	1.51	1.68	84
85			0.51	0.68	0.85	1.02	1.19	1.36	1.53	1.70	85
86			0.52	0.69	0.86	1.03	1.20	1.38	1.55	1.72	86
87		0.35		0.70	0.87	1.04	1.22	1.39	1.57	1.74	87
88	0.18		0.53		0.88	1.06	1.23	1.41	1.58	1.76	88
89		0.36		0.71	0.89	1.07	1.25	1.42	1.60	1.78	89
90			0.54	0.72	0.90	1.08	1.26	1.44	1.62	1.80	90
91			0.55	0.73	0.91	1.09	1.27	1.46	1.64	1.82	91
92		0.37		0.74	0.92	1.10	1.29	1.47	1.66	1.84	92
93	0.19		0.56		0.93	1.12	1.30	1.49	1.67	1.86	93
94		0.38		0.75	0.94	1.13	1.32	1.50	1.69	1.88	94
95			0.57	0.76	0.95	1.14	1.33	1.52	1.71	1.90	95
96			0.58	0.77	0.96	1.15	1.34	1.54	1.73	1.92	96
97		0.39		0.78	0.97	1.16	1.36	1.55	1.75	1.94	97
98	0.20		0.59		0.98	1.18	1.37	1.57	1.76	1.96	98
99		0.40		0.79	0.99	1.19	1.39	1.58	1.78	1.98	99
100			0.60	0.80	1.00	1.20	1.40	1.60	1.80	2.00	100

使用後の残液は保存せず、廃棄してください。

4.投与対象患者

既存治療で効果不十分な再生不良性貧血

【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、再生不良性貧血診療の参照ガイド2018年改訂*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。

＊再生不良性貧血診療の参照ガイド2018年改訂
（厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班、平成30年5月13日改訂）

Q 臨床試験での投与対象は？

A 第Ⅱ／Ⅲ相国際共同臨床試験の投与対象は、免疫抑制療法に不応又は免疫抑制療法が適用とならない成人再生不良性貧血患者31例（日本人24例、韓国人7例）でした。

Q “免疫抑制療法に不応又は免疫抑制療法が適用とならない”とは、どのような患者ですか？

A 第Ⅱ／Ⅲ相国際共同臨床試験では、ウマもしくはウサギ由来の抗胸腺細胞グロブリン（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、又はシクロスポリンA（CsA）に不応であり、かつATGが適用とならない患者を対象としていました。

Q 未治療の患者に使用することはできますか？

A ロミプレートの適応は「既存治療で効果不十分な再生不良性貧血」であり、未治療の患者に使用することはできません（臨床試験での投与経験がありません）。

Q 臨床試験でロミプレート投与期間中に、併用していた薬剤はありますか？

A 第Ⅱ／Ⅲ相国際共同臨床試験の治験期間中は、以下①～④の薬剤の開始及び治療の施行は禁止していました。

①再生不良性貧血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）
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

ただし、以下（1）～（6）の薬剤については、患者の安全を考慮して必要と認められる場合には併用可能としていました。

（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ヵ月以上前から投与されている患者が、ロミプレート投与6週前から同一の用法・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・用量で継続して使用する場合。ただし、ロミプレート投与期間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・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

【臨床成績】（抜粋）

既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした国際共同臨床試験

抗胸腺細胞免疫グロブリンを含む免疫抑制療法で効果不十分、又はシクロスポリンで効果不十分かつ抗胸腺細胞免疫グロブリンが適用とならない成人再生不良性貧血患者31例（日本人24例、韓国人7例）を対象として、本剤を10μg/kgで週1回投与を開始し、血球数等に応じて用量を5～20μg/kgの間で適宜調整した。投与27週時における血液学的反応率［95％ 信頼区間］は、83.9［66.3,94.5］％であった。なお、血液学的反応率は1系統以上の血球に改善注）を認めた患者の割合と定義した。

注）血液学的反応の効果判定基準
血小板数：20,000/μL以上増加したとき、又は血小板数が10,000/μL以上でありベースラインから100％以上増加したとき、又は8週間連続して血小板輸血非依存。
ヘモグロビン濃度：9g/dL未満の被験者のヘモグロビン濃度が赤血球輸血なしで1.5g/dL以上増加したとき、又は、赤血球輸血量の減少（8週間連続した期間に累積で輸血量が800mL以上減少）。
好中球数：500/μL未満の被験者の好中球数が100％以上増加したとき、又は、好中球数が1,000/μL未満の被験者の好中球数が500/μL以上増加したとき。

臨床試験成績はP.24～25参照

再生不良性貧血

本剤投与前には以下の検査を行ってください。

▶末梢血塗抹標本による形態学的検査
▶全血球計算（赤血球、白血球及び血小板）
▶網状赤血球数検査

対象患者を選択する上で、以下の点をご確認ください。

●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

●慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の患者又はそれらの既往歴を有する患者［血栓症又は血栓塞栓症を起こすおそれがある］
(2) 腎機能障害又は肝機能障害のある患者［使用経験が少ない］

●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。

●妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊娠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］。

●小児等への投与

「低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児（18歳未満）を対象に、再生不良性貧血に対する有効性及び安全性を評価する臨床試験は実施していない。

5.投与方法

(1)用法・用量

既存治療で効果不十分な再生不良性貧血

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

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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

1. 本剤投与開始時並びに用量調節時には、週1回を目安に血球数を測定すること。用量が維持されている場合でも、4週に1回を目安に血球数を測定すること。
2. 本剤の投与量を調節する場合には、通常、1回5μg/kgずつ調節すること。
3. 同一用量を4週間連続投与しても血小板数の増加(目安として、輸血非依存下で、血小板数が本剤投与開始前から20,000/μL以上増加、又は血小板数が10,000/μL以上で本剤投与開始から100%以上増加)が認められない場合には、増量を考慮すること。
4. 本剤は下表を参照の上、治療上必要最小限の用量で使用すること。

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

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

再生不良性貧血

再生不良性貧血
初回投与量
10 μg/kg

- **本剤は週1回、皮下投与で使用すること。**
- **初回投与量10μg/kgから開始し、血小板数の増加[注1)]と3血球系統の改善[注2)]など、患者の状態に応じて用量調節する。**
- **最高投与量は週1回20μg/kgとする。**

注1) 血小板数の増加	目安として、以下のいずれかを満たすこと。 ・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 ・血小板数が10,000/μL以上で本剤投与開始から100%以上増加
注2) 3血球系統の改善	目安として、以下の全てを満たすこと。 ・輸血非依存下で血小板数が50,000/μLを超える。 ・輸血非依存下でヘモグロビン濃度が10g/dLを超える。 ・好中球数が1,000/μLを超える。

●ロミプレートの用量調節

400,000/μL

休薬

血小板数が400,000/μLを超えた場合は、休薬

200,000/μL

減量

血小板数が200,000/μLを超えた場合は、通常、1回5μg/kgずつ減量

血小板数

血小板数の増加

血小板数の増加[注1)]：あり

同量投与

血小板数の増加[注1)]：なし

増量

・同一用量を4週間連続投与しても血小板数の増加[注1)]が認められない場合は、増量を考慮

通常、1回5μg/kgずつ調節

3血球系統の改善[注2)]が認められた場合

減量

- 3血球系統の改善[注2)]が8週間以上持続した場合は、通常、1回5μg/kgずつ減量
- 減量後の投与量で4週間3血球系統の改善[注2)]を維持した場合は、更に減量
- 以降4週ごとに減量を考慮
- 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は、増量を考慮

休薬

- 投与量が5μg/kg以下で3血球系統の改善[注2)]を4週間維持した場合は、休薬を考慮

中止基準

最高投与量として週1回20μg/kgを8週間連続投与しても、3血球系統のうちいずれの改善も認められない場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと

・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
・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

●休薬後の投与再開と投与量

血小板数に応じた用量調節

休薬基準	投与再開と投与量
血小板数が400,000/μLを超えた場合	[休薬前の投与量が5μg/kgより多い場合] 血小板数が**200,000/μLまで減少**➡投与再開 投与再開量：休薬前の投与量より減量
	[休薬前の投与量が5μg/kg以下の場合] 血小板数が**50,000/μLまで減少**➡投与再開してもよい 投与再開量：休薬前の投与量と同量

3血球系統に応じた用量調節

休薬基準	投与再開と投与量
投与量が5μg/kg以下で • 輸血非依存下で 血小板数50,000/μL超 • 輸血非依存下で ヘモグロビン濃度10g/dL超 • 好中球数1,000/μL超 を4週間維持した場合	3血球系統の**いずれかが悪化**➡投与再開してもよい 投与再開量：休薬前の投与量と同量

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

<用法・用量に関連する使用上の注意>
1. 本剤投与開始時並びに用量調節時には、週1回を目安に血球数を測定すること。用量が維持されている場合でも、4週に1回を目安に血球数を測定すること。
2. 本剤の投与量を調節する場合には、通常、1回5μg/kgずつ調節すること。
3. 同一用量を4週間連続投与しても血小板数の増加(目安として、輸血非依存下で、血小板数が本剤投与開始前から20,000/μL以上増加、又は血小板数が10,000/μL以上で本剤投与開始から100%以上増加)が認められない場合には、増量を考慮すること。
4. 本剤は下表を参照の上、治療上必要最小限の用量で使用すること。

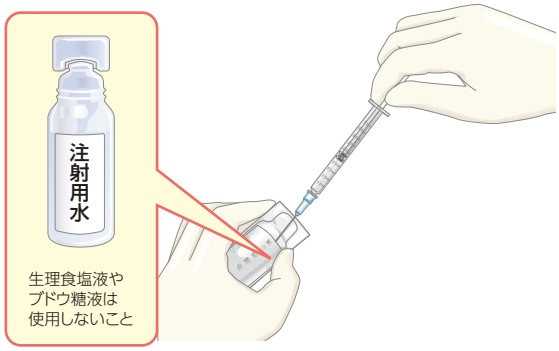
血小板数	調節方法
200,000/μL～400,000/μL	減量する。
400,000/μL超	休薬する。休薬後、血小板数が200,000/μLまで減少した場合には原則として休薬前の投与量より減量し投与を再開する。なお、休薬前の投与量が5μg/kg以下のときは、血小板数が50,000/μLまで減少した場合に休薬前と同じ投与量で投与を再開してもよい。

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

(2) 調製方法

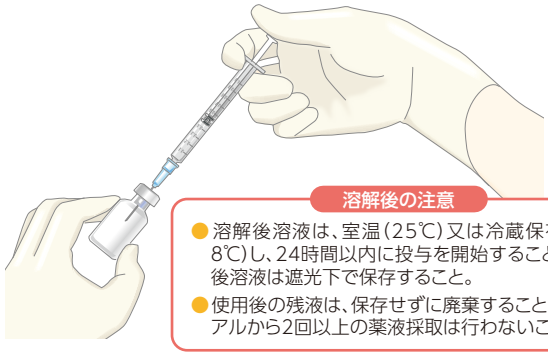
ロミプレート皮下注250μg調製用を調製する際は投与量にかかわらず注射用水0.72mLを用いて溶解する。

❶ 注射用水の吸引



- 本剤は投与液量が少ないため、0.01mLまたは0.1mL目盛り注射器等を用いること。
- 注射針は調製用を用いる。
- 本剤を調製する際は投与量にかかわらず注射用水0.72mLを用いて溶解する。
  1バイアルあたり0.72mLで溶解すると濃度が500μg/mLとなり、最大使用液量である0.5mL中に250μgが含有される。

❷ ロミプレート®の溶解

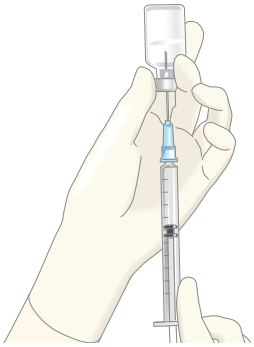


溶解後の注意

- 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。
- 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。

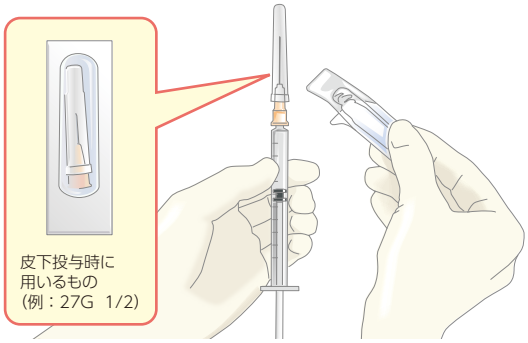
- バイアルは静かに混和し、過度又は急激な攪拌は避けること。振とうしないこと。
  (通常、本剤は2分以内に溶解されます。)
- 溶解後溶液は無色澄明である。変色の有無、及びバイアル内に微粒子が含まれていないか溶解後溶液を目視検査すること。微粒子、又は変色が認められた溶液は使用しないこと。

❸ 必要量[注1)]の薬液の吸引



- 算出した個々の患者の1回投与必要量(mL)[注1)]をバイアルから吸引する。1バイアルあたり0.5mL以内。

❹ 注射針の交換



- 皮下投与に適した注射針へ交換する。

- **本剤は1回使い切りのバイアルである。**
- **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。**

1バイアルあたり投与できる最大液量は0.5mLです。

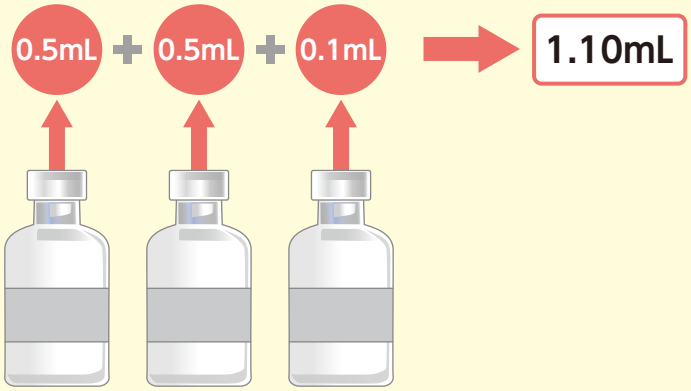
本剤の投与に際して必要薬液量(mL)[注1)]を計算するために、まず個々の患者の1回投与量(μg)を【用法・用量】に従い算出する。

◆ **体重(kg)×用量(μg/kg)=個別の患者の薬剤重量(μg)**
◆ **薬剤重量(μg)÷500μg/mL=必要薬液量(mL)[注2)]**

注2)：1回当たりの必要薬液量が0.5mLを超える場合には、複数のバイアルから必要薬液量(mL)を確保すること。

必要薬液量(mL)の例：体重55kgの患者が初回投与量10μg/kgで投与を開始する場合、必要薬液量は1.10mLとなる。
(体重 55kg)×(用量 10μg/kg)=(個別の患者の薬剤重量 550μg)
(薬剤重量 550μg)÷500μg/mL=(必要薬液量 1.10mL)[注2)]

1バイアルあたり投与できる最大液量は0.5mLです。
必要薬液量が1.10mLの場合、3バイアル使用します。



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

注1)：再生不良性貧血に関する1回投与必要薬液量(mL)はP.20～21(薬剤重量別)またはP.22～23(体重別)の用量換算表をご参照ください。

(3) 換算表

再生不良性貧血

初回投与量 10 μg/kg

換算表 投与薬剤重量(μg)別必要薬液量(mL)※

ロミプレート皮下注250μg調製用を調製する際は投与量にかかわらず注射用水0.72mLを用いて溶解する。
(1バイアルあたり0.72mLで溶解すると濃度が500μg/mLとなり、最大使用液量である0.5mL中に250μgが含有される。)

※通常、シリンジでの最小計量単位が0.01mLであるため、投与薬剤重量(μg)あたりの必要薬液量(mL)は、小数点以下第3位を四捨五入した数値(0.01mL刻み)で表記しています。

1バイアル使用		2バイアル使用		3バイアル使用		4バイアル使用	
薬剤重量(μg)	薬液量(mL)	薬剤重量(μg)	薬液量(mL)	薬剤重量(μg)	薬液量(mL)	薬剤重量(μg)	薬液量(mL)
3～ 7	0.01	253～257	0.51	503～507	1.01	753～ 757	1.51
8～ 12	0.02	258～262	0.52	508～512	1.02	758～ 762	1.52
13～ 17	0.03	263～267	0.53	513～517	1.03	763～ 767	1.53
18～ 22	0.04	268～272	0.54	518～522	1.04	768～ 772	1.54
23～ 27	0.05	273～277	0.55	523～527	1.05	773～ 777	1.55
28～ 32	0.06	278～282	0.56	528～532	1.06	778～ 782	1.56
33～ 37	0.07	283～287	0.57	533～537	1.07	783～ 787	1.57
38～ 42	0.08	288～292	0.58	538～542	1.08	788～ 792	1.58
43～ 47	0.09	293～297	0.59	543～547	1.09	793～ 797	1.59
48～ 52	0.10	298～302	0.60	548～552	1.10	798～ 802	1.60
53～ 57	0.11	303～307	0.61	553～557	1.11	803～ 807	1.61
58～ 62	0.12	308～312	0.62	558～562	1.12	808～ 812	1.62
63～ 67	0.13	313～317	0.63	563～567	1.13	813～ 817	1.63
68～ 72	0.14	318～322	0.64	568～572	1.14	818～ 822	1.64
73～ 77	0.15	323～327	0.65	573～577	1.15	823～ 827	1.65
78～ 82	0.16	328～332	0.66	578～582	1.16	828～ 832	1.66
83～ 87	0.17	333～337	0.67	583～587	1.17	833～ 837	1.67
88～ 92	0.18	338～342	0.68	588～592	1.18	838～ 842	1.68
93～ 97	0.19	343～347	0.69	593～597	1.19	843～ 847	1.69
98～102	0.20	348～352	0.70	598～602	1.20	848～ 852	1.70
103～107	0.21	353～357	0.71	603～607	1.21	853～ 857	1.71
108～112	0.22	358～362	0.72	608～612	1.22	858～ 862	1.72
113～117	0.23	363～367	0.73	613～617	1.23	863～ 867	1.73
118～122	0.24	368～372	0.74	618～622	1.24	868～ 872	1.74
123～127	0.25	373～377	0.75	623～627	1.25	873～ 877	1.75
128～132	0.26	378～382	0.76	628～632	1.26	878～ 882	1.76
133～137	0.27	383～387	0.77	633～637	1.27	883～ 887	1.77
138～142	0.28	388～392	0.78	638～642	1.28	888～ 892	1.78
143～147	0.29	393～397	0.79	643～647	1.29	893～ 897	1.79
148～152	0.30	398～402	0.80	648～652	1.30	898～ 902	1.80
153～157	0.31	403～407	0.81	653～657	1.31	903～ 907	1.81
158～162	0.32	408～412	0.82	658～662	1.32	908～ 912	1.82
163～167	0.33	413～417	0.83	663～667	1.33	913～ 917	1.83
168～172	0.34	418～422	0.84	668～672	1.34	918～ 922	1.84
173～177	0.35	423～427	0.85	673～677	1.35	923～ 927	1.85
178～182	0.36	428～432	0.86	678～682	1.36	928～ 932	1.86
183～187	0.37	433～437	0.87	683～687	1.37	933～ 937	1.87
188～192	0.38	438～442	0.88	688～692	1.38	938～ 942	1.88
193～197	0.39	443～447	0.89	693～697	1.39	943～ 947	1.89
198～202	0.40	448～452	0.90	698～702	1.40	948～ 952	1.90
203～207	0.41	453～457	0.91	703～707	1.41	953～ 957	1.91
208～212	0.42	458～462	0.92	708～712	1.42	958～ 962	1.92
213～217	0.43	463～467	0.93	713～717	1.43	963～ 967	1.93
218～222	0.44	468～472	0.94	718～722	1.44	968～ 972	1.94
223～227	0.45	473～477	0.95	723～727	1.45	973～ 977	1.95
228～232	0.46	478～482	0.96	728～732	1.46	978～ 982	1.96
233～237	0.47	483～487	0.97	733～737	1.47	983～ 987	1.97
238～242	0.48	488～492	0.98	738～742	1.48	988～ 992	1.98
243～247	0.49	493～497	0.99	743～747	1.49	993～ 997	1.99
248～252	0.50	498～502	1.00	748～752	1.50	998～1002	2.00

5バイアル使用	
薬剤重量(μg)	薬液量(mL)
1003～1007	2.01
1008～1012	2.02
1013～1017	2.03
1018～1022	2.04
1023～1027	2.05
1028～1032	2.06
1033～1037	2.07
1038～1042	2.08
1043～1047	2.09
1048～1052	2.10
1053～1057	2.11
1058～1062	2.12
1063～1067	2.13
1068～1072	2.14
1073～1077	2.15
1078～1082	2.16
1083～1087	2.17
1088～1092	2.18
1093～1097	2.19
1098～1102	2.20
1103～1107	2.21
1108～1112	2.22
1113～1117	2.23
1118～1122	2.24
1123～1127	2.25
1128～1132	2.26
1133～1137	2.27
1138～1142	2.28
1143～1147	2.29
1148～1152	2.30
1153～1157	2.31
1158～1162	2.32
1163～1167	2.33
1168～1172	2.34
1173～1177	2.35
1178～1182	2.36
1183～1187	2.37
1188～1192	2.38
1193～1197	2.39
1198～1202	2.40
1203～1207	2.41
1208～1212	2.42
1213～1217	2.43
1218～1222	2.44
1223～1227	2.45
1228～1232	2.46
1233～1237	2.47
1238～1242	2.48
1243～1247	2.49
1248～1252	2.50

6バイアル使用	
薬剤重量(μg)	薬液量(mL)
1253～1257	2.51
1258～1262	2.52
1263～1267	2.53
1268～1272	2.54
1273～1277	2.55
1278～1282	2.56
1283～1287	2.57
1288～1292	2.58
1293～1297	2.59
1298～1302	2.60
1303～1307	2.61
1308～1312	2.62
1313～1317	2.63
1318～1322	2.64
1323～1327	2.65
1328～1332	2.66
1333～1337	2.67
1338～1342	2.68
1343～1347	2.69
1348～1352	2.70
1353～1357	2.71
1358～1362	2.72
1363～1367	2.73
1368～1372	2.74
1373～1377	2.75
1378～1382	2.76
1383～1387	2.77
1388～1392	2.78
1393～1397	2.79
1398～1402	2.80
1403～1407	2.81
1408～1412	2.82
1413～1417	2.83
1418～1422	2.84
1423～1427	2.85
1428～1432	2.86
1433～1437	2.87
1438～1442	2.88
1443～1447	2.89
1448～1452	2.90
1453～1457	2.91
1458～1462	2.92
1463～1467	2.93
1488～1472	2.94
1473～1477	2.95
1478～1482	2.96
1483～1487	2.97
1488～1492	2.98
1493～1497	2.99
1498～1502	3.00

7バイアル使用	
薬剤重量(μg)	薬液量(mL)
1503～1507	3.01
1508～1512	3.02
1513～1517	3.03
1518～1522	3.04
1523～1527	3.05
1528～1532	3.06
1533～1537	3.07
1538～1542	3.08
1543～1547	3.09
1548～1552	3.10
1553～1557	3.11
1558～1562	3.12
1563～1567	3.13
1568～1572	3.14
1573～1577	3.15
1578～1582	3.16
1583～1587	3.17
1588～1592	3.18
1593～1597	3.19
1598～1602	3.20
1603～1607	3.21
1608～1612	3.22
1613～1617	3.23
1618～1622	3.24
1623～1627	3.25
1628～1632	3.26
1633～1637	3.27
1638～1642	3.28
1643～1647	3.29
1648～1652	3.30
1653～1657	3.31
1658～1662	3.32
1663～1667	3.33
1668～1672	3.34
1673～1677	3.35
1678～1682	3.36
1683～1687	3.37
1688～1692	3.38
1693～1697	3.39
1698～1702	3.40
1703～1707	3.41
1708～1712	3.42
1713～1717	3.43
1718～1722	3.44
1723～1727	3.45
1728～1732	3.46
1733～1713	3.47
1738～1742	3.48
1743～1747	3.49
1748～1752	3.50

8バイアル使用	
薬剤重量(μg)	薬液量(mL)
1753～1757	3.51
1758～1762	3.52
1763～1767	3.53
1768～1772	3.54
1773～1777	3.55
1778～1782	3.56
1783～1787	3.57
1788～1792	3.58
1793～1797	3.59
1798～1802	3.60
1803～1807	3.61
1808～1812	3.62
1813～1817	3.63
1818～1822	3.64
1823～1827	3.65
1828～1832	3.66
1833～1837	3.67
1838～1842	3.68
1843～1847	3.69
1848～1852	3.70
1853～1857	3.71
1858～1862	3.72
1863～1867	3.73
1868～1872	3.74
1873～1877	3.75
1878～1882	3.76
1883～1887	3.77
1888～1892	3.78
1893～1897	3.79
1898～1902	3.80
1903～1907	3.81
1908～1912	3.82
1913～1917	3.83
1918～1922	3.84
1923～1927	3.85
1928～1932	3.86
1933～1937	3.87
1938～1942	3.88
1943～1947	3.89
1948～1952	3.90
1953～1957	3.91
1958～1962	3.92
1963～1967	3.93
1968～1972	3.94
1973～1977	3.95
1978～1982	3.96
1983～1987	3.97
1988～1992	3.98
1993～1997	3.99
1998～2002	4.00

使用後の残液は保存せず、廃棄してください。

再生不良性貧血

初回投与量 10 μg/kg

換算表 体重(kg)別必要薬液量(mL)

・バイアルは1回使い切りです。
・1回あたり0.5mLを超える場合は複数のバイアルから必要量(mL)を確保してください。

1バイアル　2バイアル　3バイアル　4バイアル
5バイアル　6バイアル　7バイアル　8バイアル

ロミプレート®皮下注250μg調製用 を調製する際は投与量にかかわらず注射用水0.72mLを用いて溶解する。

(1バイアルあたり0.72mLで溶解すると濃度が500μg/mLとなり、最大使用液量である0.5mL中に250μgが含有される。)

体重(kg) \ μg/kg	1μg/kg	2μg/kg	3μg/kg	4μg/kg	**5μg/kg**	6μg/kg	7μg/kg	8μg/kg	9μg/kg	**10μg/kg**	11μg/kg	12μg/kg	13μg/kg	14μg/kg	**15μg/kg**	16μg/kg	17μg/kg	18μg/kg	19μg/kg	**20μg/kg**	μg/kg \ 体重(kg)
30	0.06	0.12	0.18	0.24	**0.30**	0.36	0.42	0.48	0.54	**0.60**	0.66	0.72	0.78	0.84	**0.90**	0.96	1.02	1.08	1.14	**1.20**	30
31			0.19	0.25	**0.31**	0.37	0.43	0.50	0.56	**0.62**	0.68	0.74	0.81	0.87	**0.93**	0.99	1.05	1.12	1.18	**1.24**	31
32		0.13		0.26	**0.32**	0.38	0.45	0.51	0.58	**0.64**	0.70	0.77	0.83	0.90	**0.96**	1.02	1.09	1.15	1.22	**1.28**	32
33	0.07		0.20		**0.33**	0.40	0.46	0.53	0.59	**0.66**	0.73	0.79	0.86	0.92	**0.99**	1.06	1.12	1.19	1.25	**1.32**	33
34		0.14		0.27	**0.34**	0.41	0.48	0.54	0.61	**0.68**	0.75	0.82	0.88	0.95	**1.02**	1.09	1.16	1.22	1.29	**1.36**	34
35			0.21	0.28	**0.35**	0.42	0.49	0.56	0.63	**0.70**	0.77	0.84	0.91	0.98	**1.05**	1.12	1.19	1.26	1.33	**1.40**	35
36			0.22	0.29	**0.36**	0.43	0.50	0.58	0.65	**0.72**	0.79	0.86	0.94	1.01	**1.08**	1.15	1.22	1.30	1.37	**1.44**	36
37		0.15		0.30	**0.37**	0.44	0.52	0.59	0.67	**0.74**	0.81	0.89	0.96	1.04	**1.11**	1.18	1.26	1.33	1.41	**1.48**	37
38	0.08		0.23		**0.38**	0.46	0.53	0.61	0.68	**0.76**	0.84	0.91	0.99	1.06	**1.14**	1.22	1.29	1.37	1.44	**1.52**	38
39		0.16		0.31	**0.39**	0.47	0.55	0.62	0.70	**0.78**	0.86	0.94	1.01	1.09	**1.17**	1.25	1.33	1.40	1.48	**1.56**	39
40			0.24	0.32	**0.40**	0.48	0.56	0.64	0.72	**0.80**	0.88	0.96	1.04	1.12	**1.20**	1.28	1.36	1.44	1.52	**1.60**	40
41			0.25	0.33	**0.41**	0.49	0.57	0.66	0.74	**0.82**	0.90	0.98	1.07	1.15	**1.23**	1.31	1.39	1.48	1.56	**1.64**	41
42		0.17		0.34	**0.42**	0.50	0.59	0.67	0.76	**0.84**	0.92	1.01	1.09	1.18	**1.26**	1.34	1.43	1.51	1.60	**1.68**	42
43	0.09		0.26		**0.43**	0.52	0.60	0.69	0.77	**0.86**	0.95	1.03	1.12	1.20	**1.29**	1.38	1.46	1.55	1.63	**1.72**	43
44		0.18		0.35	**0.44**	0.53	0.62	0.70	0.79	**0.88**	0.97	1.06	1.14	1.23	**1.32**	1.41	1.50	1.58	1.67	**1.76**	44
45			0.27	0.36	**0.45**	0.54	0.63	0.72	0.81	**0.90**	0.99	1.08	1.17	1.26	**1.35**	1.44	1.53	1.62	1.71	**1.80**	45
46			0.28	0.37	**0.46**	0.55	0.64	0.74	0.83	**0.92**	1.01	1.10	1.20	1.29	**1.38**	1.47	1.56	1.66	1.75	**1.84**	46
47		0.19		0.38	**0.47**	0.56	0.66	0.75	0.85	**0.94**	1.03	1.13	1.22	1.32	**1.41**	1.50	1.60	1.69	1.79	**1.88**	47
48	0.10		0.29		**0.48**	0.58	0.67	0.77	0.86	**0.96**	1.06	1.15	1.25	1.34	**1.44**	1.54	1.63	1.73	1.82	**1.92**	48
49		0.20		0.39	**0.49**	0.59	0.69	0.78	0.88	**0.98**	1.08	1.18	1.27	1.37	**1.47**	1.57	1.67	1.76	1.86	**1.96**	49
50			0.30	0.40	**0.50**	0.60	0.70	0.80	0.90	**1.00**	1.10	1.20	1.30	1.40	**1.50**	1.60	1.70	1.80	1.90	**2.00**	50
51			0.31	0.41	**0.51**	0.61	0.71	0.82	0.92	**1.02**	1.12	1.22	1.33	1.43	**1.53**	1.63	1.73	1.84	1.94	**2.04**	51
52		0.21		0.42	**0.52**	0.62	0.73	0.83	0.94	**1.04**	1.14	1.25	1.35	1.46	**1.56**	1.66	1.77	1.87	1.98	**2.08**	52
53	0.11		0.32		**0.53**	0.64	0.74	0.85	0.95	**1.06**	1.17	1.27	1.38	1.48	**1.59**	1.70	1.80	1.91	2.01	**2.12**	53
54		0.22		0.43	**0.54**	0.65	0.76	0.86	0.97	**1.08**	1.19	1.30	1.40	1.51	**1.62**	1.73	1.84	1.94	2.05	**2.16**	54
55			0.33	0.44	**0.55**	0.66	0.77	0.88	0.99	**1.10**	1.21	1.32	1.43	1.54	**1.65**	1.76	1.87	1.98	2.09	**2.20**	55
56			0.34	0.45	**0.56**	0.67	0.78	0.90	1.01	**1.12**	1.23	1.34	1.46	1.57	**1.68**	1.79	1.90	2.02	2.13	**2.24**	56
57		0.23		0.46	**0.57**	0.68	0.80	0.91	1.03	**1.14**	1.25	1.37	1.48	1.60	**1.71**	1.82	1.94	2.05	2.17	**2.28**	57
58	0.12		0.35		**0.58**	0.70	0.81	0.93	1.04	**1.16**	1.28	1.39	1.51	1.62	**1.74**	1.86	1.97	2.09	2.20	**2.32**	58
59		0.24		0.47	**0.59**	0.71	0.83	0.94	1.06	**1.18**	1.30	1.42	1.53	1.65	**1.77**	1.89	2.01	2.12	2.24	**2.36**	59
60			0.36	0.48	**0.60**	0.72	0.84	0.96	1.08	**1.20**	1.32	1.44	1.56	1.68	**1.80**	1.92	2.04	2.16	2.28	**2.40**	60
61			0.37	0.49	**0.61**	0.73	0.85	0.98	1.10	**1.22**	1.34	1.46	1.59	1.71	**1.83**	1.95	2.07	2.20	2.32	**2.44**	61
62		0.25		0.50	**0.62**	0.74	0.87	0.99	1.12	**1.24**	1.36	1.49	1.61	1.74	**1.86**	1.98	2.11	2.23	2.36	**2.48**	62

μg/kg 体重(kg)	1μg/kg	2μg/kg	3μg/kg	4μg/kg	**5μg/kg**	6μg/kg	7μg/kg	8μg/kg	9μg/kg	**10μg/kg**	11μg/kg	12μg/kg	13μg/kg	14μg/kg	**15μg/kg**	16μg/kg	17μg/kg	18μg/kg	19μg/kg	**20μg/kg**	μg/kg 体重(kg)
63		0.25	0.38	0.50	**0.63**	0.76	0.88	1.01	1.13	**1.26**	1.39	1.51	1.64	1.76	**1.89**	2.02	2.14	2.27	2.39	**2.52**	63
64				0.51	**0.64**	0.77	0.90	1.02	1.15	**1.28**	1.41	1.54	1.66	1.79	**1.92**	2.05	2.18	2.30	2.43	**2.56**	64
65	0.13	0.26	0.39	0.52	**0.65**	0.78	0.91	1.04	1.17	**1.30**	1.43	1.56	1.69	1.82	**1.95**	2.08	2.21	2.34	2.47	**2.60**	65
66			0.40	0.53	**0.66**	0.79	0.92	1.06	1.19	**1.32**	1.45	1.58	1.72	1.85	**1.98**	2.11	2.24	2.38	2.51	**2.64**	66
67		0.27		0.54	**0.67**	0.80	0.94	1.07	1.21	**1.34**	1.47	1.61	1.74	1.88	**2.01**	2.14	2.28	2.41	2.55	**2.68**	67
68			0.41		**0.68**	0.82	0.95	1.09	1.22	**1.36**	1.50	1.63	1.77	1.90	**2.04**	2.18	2.31	2.45	2.58	**2.72**	68
69				0.55	**0.69**	0.83	0.97	1.10	1.24	**1.38**	1.52	1.66	1.79	1.93	**2.07**	2.21	2.35	2.48	2.62	**2.76**	69
70	0.14	0.28	0.42	0.56	**0.70**	0.84	0.98	1.12	1.26	**1.40**	1.54	1.68	1.82	1.96	**2.10**	2.24	2.38	2.52	2.66	**2.80**	70
71			0.43	0.57	**0.71**	0.85	0.99	1.14	1.28	**1.42**	1.56	1.70	1.85	1.99	**2.13**	2.27	2.41	2.56	2.70	**2.84**	71
72		0.29		0.58	**0.72**	0.86	1.01	1.15	1.30	**1.44**	1.58	1.73	1.87	2.02	**2.16**	2.30	2.45	2.59	2.74	**2.88**	72
73			0.44		**0.73**	0.88	1.02	1.17	1.31	**1.46**	1.61	1.75	1.90	2.04	**2.19**	2.34	2.48	2.63	2.77	**2.92**	73
74				0.59	**0.74**	0.89	1.04	1.18	1.33	**1.48**	1.63	1.78	1.92	2.07	**2.22**	2.37	2.52	2.66	2.81	**2.96**	74
75	0.15	0.30	0.45	0.60	**0.75**	0.90	1.05	1.20	1.35	**1.50**	1.65	1.80	1.95	2.10	**2.25**	2.40	2.55	2.70	2.85	**3.00**	75
76			0.46	0.61	**0.76**	0.91	1.06	1.22	1.37	**1.52**	1.67	1.82	1.98	2.13	**2.28**	2.43	2.58	2.74	2.89	**3.04**	76
77		0.31		0.62	**0.77**	0.92	1.08	1.23	1.39	**1.54**	1.69	1.85	2.00	2.16	**2.31**	2.46	2.62	2.77	2.93	**3.08**	77
78			0.47		**0.78**	0.94	1.09	1.25	1.40	**1.56**	1.72	1.87	2.03	2.18	**2.34**	2.50	2.65	2.81	2.96	**3.12**	78
79				0.63	**0.79**	0.95	1.11	1.26	1.42	**1.58**	1.74	1.90	2.05	2.21	**2.37**	2.53	2.69	2.84	3.00	**3.16**	79
80	0.16	0.32	0.48	0.64	**0.80**	0.96	1.12	1.28	1.44	**1.60**	1.76	1.92	2.08	2.24	**2.40**	2.56	2.72	2.88	3.04	**3.20**	80
81			0.49	0.65	**0.81**	0.97	1.13	1.30	1.46	**1.62**	1.78	1.94	2.11	2.27	**2.43**	2.59	2.75	2.92	3.08	**3.24**	81
82		0.33		0.66	**0.82**	0.98	1.15	1.31	1.48	**1.64**	1.80	1.97	2.13	2.30	**2.46**	2.62	2.79	2.95	3.12	**3.28**	82
83			0.50		**0.83**	1.00	1.16	1.33	1.49	**1.66**	1.83	1.99	2.16	2.32	**2.49**	2.66	2.82	2.99	3.15	**3.32**	83
84				0.67	**0.84**	1.01	1.18	1.34	1.51	**1.68**	1.85	2.02	2.18	2.35	**2.52**	2.69	2.86	3.02	3.19	**3.36**	84
85	0.17	0.34	0.51	0.68	**0.85**	1.02	1.19	1.36	1.53	**1.70**	1.87	2.04	2.21	2.38	**2.55**	2.72	2.89	3.06	3.23	**3.40**	85
86			0.52	0.69	**0.86**	1.03	1.20	1.38	1.55	**1.72**	1.89	2.06	2.24	2.41	**2.58**	2.75	2.92	3.10	3.27	**3.44**	86
87		0.35		0.70	**0.87**	1.04	1.22	1.39	1.57	**1.74**	1.91	2.09	2.26	2.44	**2.61**	2.78	2.96	3.13	3.31	**3.48**	87
88			0.53		**0.88**	1.06	1.23	1.41	1.58	**1.76**	1.94	2.11	2.29	2.46	**2.64**	2.82	2.99	3.17	3.34	**3.52**	88
89				0.71	**0.89**	1.07	1.25	1.42	1.60	**1.78**	1.96	2.14	2.31	2.49	**2.67**	2.85	3.03	3.20	3.38	**3.56**	89
90	0.18	0.36	0.54	0.72	**0.90**	1.08	1.26	1.44	1.62	**1.80**	1.98	2.16	2.34	2.52	**2.70**	2.88	3.06	3.24	3.42	**3.60**	90
91			0.55	0.73	**0.91**	1.09	1.27	1.46	1.64	**1.82**	2.00	2.18	2.37	2.55	**2.73**	2.91	3.09	3.28	3.46	**3.64**	91
92		0.37		0.74	**0.92**	1.10	1.29	1.47	1.66	**1.84**	2.02	2.21	2.39	2.58	**2.76**	2.94	3.13	3.31	3.50	**3.68**	92
93			0.56		**0.93**	1.12	1.30	1.49	1.67	**1.86**	2.05	2.23	2.42	2.60	**2.79**	2.98	3.16	3.35	3.53	**3.72**	93
94				0.75	**0.94**	1.13	1.32	1.50	1.69	**1.88**	2.07	2.26	2.44	2.63	**2.82**	3.01	3.20	3.38	3.57	**3.76**	94
95	0.19	0.38	0.57	0.76	**0.95**	1.14	1.33	1.52	1.71	**1.90**	2.09	2.28	2.47	2.66	**2.85**	3.04	3.23	3.42	3.61	**3.80**	95
96			0.58	0.77	**0.96**	1.15	1.34	1.54	1.73	**1.92**	2.11	2.30	2.50	2.69	**2.88**	3.07	3.26	3.46	3.65	**3.84**	96
97		0.39		0.78	**0.97**	1.16	1.36	1.55	1.75	**1.94**	2.13	2.33	2.52	2.72	**2.91**	3.10	3.30	3.49	3.69	**3.88**	97
98			0.59		**0.98**	1.18	1.37	1.57	1.76	**1.96**	2.16	2.35	2.55	2.74	**2.94**	3.14	3.33	3.53	3.72	**3.92**	98
99	0.20	0.40		0.79	**0.99**	1.19	1.39	1.58	1.78	**1.98**	2.18	2.38	2.57	2.77	**2.97**	3.17	3.37	3.56	3.76	**3.96**	99
100			0.60	0.80	**1.00**	1.20	1.40	1.60	1.80	**2.00**	2.20	2.40	2.60	2.80	**3.00**	3.20	3.40	3.60	3.80	**4.00**	100

使用後の残液は保存せず、廃棄してください。

再生不良性貧血

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

承認時評価資料：第Ⅱ／Ⅲ相国際共同非盲検試験

試験概要

●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

免疫抑制療法に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31例（日本人24例、韓国人７例）。

●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、試験実施国での再生不良性貧血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。

●評価項目

●主要評価項目

・Week 27時点に血液学的反応*（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

・投与開始から血液学的反応*を示すまでの期間†　など

●安全性

・有害事象（副作用）、臨床検査値、骨髄の細胞密度及び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

●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時点に血液学的反応*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。

【効能・効果】（抜粋）

既存治療で効果不十分な再生不良性貧血

<効能・効果に関連する使用上の注意>

【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、再生不良性貧血診療の参照ガイド2018年改訂を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。

【用法・用量】（抜粋）

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

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 本剤投与開始時並びに用量調節時には、週1回を目安に血球数を測定すること。用量が維持されている場合でも、4週に1回を目安に血球数を測定すること。
2. 本剤の投与量を調節する場合には、通常、1回5μg/kgずつ調節すること。
3. 同一用量を4週間連続投与しても血小板数の増加（目安として、輸血非依存下で、血小板数が本剤投与開始前から20,000/μL以上増加、又は血小板数が10,000/μL以上で本剤投与開始から100％以上増加）が認められない場合には、増量を考慮すること。
4. 本剤は下表を参照の上、治療上必要最小限の用量で使用すること。

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

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

●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、50%点の95%CIで要約した。
●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。

●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

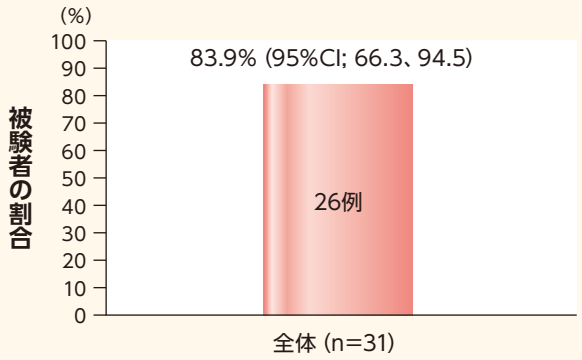
試験結果

●有効性

1）Week 27時点に血液学的反応*を示した被験者の割合（FAS）（主要評価項目）（検証的解析結果）

Week 27時点に血液学的反応*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、ロミプレートの再生不良性貧血患者に対する有効性が示されました。

Week 27時点に血液学的反応*を示した被験者数の割合



2）投与開始から血液学的反応*を示すまでの期間†（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†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。

†：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。

●安全性

副作用発現状況

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、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、Grade 3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Grade 2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。

6.安全性（国内及び海外データ）

（1）副作用（臨床検査値の異常変動を含む）

慢性特発性血小板減少性紫斑病[1)]

国内臨床試験において、安全性評価対象46例中29例（63.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められました。

主な副作用は、頭痛17例（37.0%）、倦怠感6例（13.0%）、背部痛5例（10.9%）、関節痛4例（8.7%）、回転性めまい3例（6.5%）、悪心3例（6.5%）、疲労3例（6.5%）、筋骨格硬直2例（4.3%）、及び四肢痛2例（4.3%）でした。

海外臨床試験において、安全性評価対象607例中296例（48.8%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められました。

主な副作用は、頭痛95例（15.7%）、疲労48例（7.9%）、注射部位反応（疼痛、血腫、刺激感、腫脹、紅斑、出血、発疹を含む）37例（6.1%）、関節痛37例（6.1%）、筋肉痛27例（4.4%）、悪心25例（4.1%）、浮腫（末梢性浮腫、全身性浮腫、顔面浮腫を含む）16例（2.6%）、そう痒症16例（2.6%）、発疹16例（2.6%）、四肢痛15例（2.5%）、浮動性めまい15例（2.5%）、錯感覚14例（2.3%）、発熱13例（2.1%）、筋痙縮13例（2.1%）、下痢12例（2.0%）、疼痛12例（2.0%）、腹痛11例（1.8%）、食欲不振11例（1.8%）、筋骨格痛11例（1.8%）、骨髄レチクリン増生11例（1.8%）、感冒様症状10例（1.6%）及び不眠症10例（1.6%）でした。[承認時]

既存治療で効果不十分な再生不良性貧血[2)]

国内外の臨床試験において、66例中（日本人24例を含む）20例（30.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められました。主な副作用は、頭痛4例（6.1%）、筋痙縮4例（6.1%）及び筋肉痛3例（4.5%）でした。[効能追加承認時]

1）承認時評価資料　安全性評価対象（慢性特発性血小板減少性紫斑病）
2）承認時評価資料　安全性評価対象（既存治療で効果不十分な再生不良性貧血）

(2)本剤投与時に注意を要する主なリスクとその対策

ロミプレートを適正に使用していただくため、本剤投与時に注意を要する主なリスクとその対策について示します。これらのリスクについては、特にご注意ください。

①出血(P.28記載)
②血栓塞栓症(P.29記載)
③骨髄線維化(P.30記載)
④造血器腫瘍(P.31記載)
参考：中和抗体の産生(P.32記載)

この他にも副作用が報告されているため、本剤の投与に際しては、最新の添付文書や本資材等を熟読し、患者さんの観察を慎重に行ってください。

①出血

本剤は血小板産生を亢進させる薬剤ですが、慢性特発性血小板減少性紫斑病の患者は血小板破壊が亢進しているため本剤の投与中止後、血小板数の減少及びそれに伴う出血が予想されます。

一方、再生不良性貧血患者は白血球、赤血球、血小板のすべてが減少しているため、本剤の投与中止により血小板数の減少が予想されます。

	慢性特発性血小板減少性紫斑病	再生不良性貧血
発現頻度 (臨床試験)	**＜血小板減少＞** ・国内外第Ⅲ相臨床試験で本剤が投与され、最終投与の翌々週以降に少なくとも1回以上血小板が測定された症例における累積発現頻度：12.6%(87例中11例) ・海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験及び海外第Ⅱ相臨床試験の併合解析結果における発現頻度：3.5%(57例中2例) **＜出血＞** 国内外臨床試験併合解析における発現頻度：8.1%※(653例中53例) ※いずれも投与中止後の血小板減少の増悪に伴う出血ではありませんでした。	**＜血小板減少＞** 第Ⅱ相海外臨床試験及び第Ⅱ/Ⅲ相国際共同臨床試験併合解析結果では、血小板減少の発現は認められていません。 **＜出血＞** 第Ⅱ/Ⅲ相国際共同臨床試験における発現頻度：3.2%※(31例中1例) ※投与中止後の血小板減少の増悪に伴う出血ではありませんでした。
発現時期	国内外第Ⅲ相臨床試験では、投与中止後おおよそ4週以内に発現したことが報告されています。	第Ⅱ相海外臨床試験及び第Ⅱ/Ⅲ相国際共同臨床試験併合解析結果では、血小板減少の発現及びそれに伴う出血は認められていません。
注意を要する患者	抗凝固剤又は抗血小板剤を使用中の患者	
	海外第Ⅲ相試験において、抗凝固剤又は抗血小板剤を使用中の被検者で本剤の投与中止後、死亡に至る「頭蓋内出血」が報告されています。 本剤との因果関係は否定されていますが、特に抗凝固剤又は抗血小板剤を使用中に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ります。 **＜症例経過情報＞** ロミプロスチム21回目投与の3日後に、「脳血管発作」が発現(血小板数：107,000/μL)した。発現後、ロミプロスチムの投与を中止し、抗血小板剤及び降圧剤で治療を行なった。その後「頭蓋内出血」が発現し(血小板数：7,000/μL)、死亡した。	第Ⅱ相海外臨床試験及び第Ⅱ/Ⅲ相国際共同臨床試験併合解析結果では、血小板減少の発現は認められていません。
対　策	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、投与中止後4週間程度は頻回に、全血算(赤血球、白血球及び血小板)の検査を実施してください。 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、適切な処置を行ってください。	

②血栓塞栓症

血小板数が正常範囲を超えると、血栓症又は血栓塞栓症があらわれることがあります。また、国内での慢性特発性血小板減少性紫斑病における製造販売承認取得後においては、血小板数が正常範囲以下であっても血栓塞栓症関連事象の発現を認めた症例が報告されています。

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が必要です。

<table>
<tr><th></th><th>慢性特発性血小板減少性紫斑病</th><th>再生不良性貧血</th></tr>
<tr><td>発現頻度
(臨床試験)</td><td>＜血小板増加＞
・国内外臨床試験併合解析結果における累積発現割合：1.7%(653例中11例)
※国内臨床試験では、血小板数増加、血小板増加症の発現は認められていません。
＜血栓塞栓症＞
国内外臨床試験併合解析結果における累積発現割合：2.9%※(653例中19例)
※死亡に至った有害事象(心筋梗塞)が1件認められています。なお、国内臨床試験は、血栓塞栓症の発現は認められていません。</td><td>＜血小板増加＞
第Ⅱ相海外臨床試験及び第Ⅱ/Ⅲ相国際共同臨床試験の併合解析結果における血小板数増加の累積割合：1.5%※(66例中1例)
※臨床試験における減量基準の血小板数を上回るものではありませんでした。
＜血栓塞栓症＞
第Ⅱ相海外臨床試験及び第Ⅱ/Ⅲ相国際共同臨床試験では、血栓塞栓症の発現は認められていません。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">発現時期</td><td>国内第Ⅱ相試験では、血小板数最大値到達日数は投与量にかかわらず11.5～14日目でした。</td><td>第Ⅱ相海外臨床試験及び第Ⅱ/Ⅲ相国際共同臨床試験では、血栓塞栓症の発現は認められていません。</td></tr>
<tr><td colspan="2">ロミプロスチムの効果は1～2週間で現れると推察されるため、増量は慎重に行い、過度に血小板数が増加しないよう、注意してください。</td></tr>
<tr><td>注意を要する患者</td><td colspan="2">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]</td></tr>
<tr><td rowspan="2">対　策</td><td>＜投与中＞
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してください。減量及び休薬の目安は、添付文書の「2.用法・用量＜用法・用量に関連する使用上の注意＞」を参照ください。
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してください。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してください。</td><td>＜投与中＞
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してください。減量及び休薬の目安は、添付文書の「2.用法・用量＜用法・用量に関連する使用上の注意＞」を参照ください。
3血球系統の改善(目安として、輸血非依存下で、血小板数が50,000/μLを超える、輸血非依存下でヘモグロビン濃度が10g/dLを超える、かつ好中球数が1,000/μLを超える)が8週間以上持続した場合には、減量してください。減量後の投与量で4週間3血球系統の改善を維持した場合には、更に減量し、以降4週ごとに減量を考慮してください。なお、投与量が5μg/kg以下の場合には休薬を考慮してください。</td></tr>
<tr><td colspan="2">＜増量時＞
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ります。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してください。</td></tr>
</table>

③骨髄線維化

トロンボポエチン受容体作動薬の薬理作用による慢性的な巨核球造血刺激は、骨髄のレチクリン線維形成及び線維化を進行させる可能性があります。

	慢性特発性血小板減少性紫斑病	再生不良性貧血
発現頻度 (臨床試験)	国内外臨床試験併合解析結果における累積発現割合：1.7%(653例中11例※) ※海外臨床試験において、骨髄障害が10例、骨髄線維症が1例に認められています。骨髄線維症として報告された症例は1例であり、血球系の減少及びコラーゲン線維の増加は認められておらず、骨髄線維症まで至っていませんでした。 なお、国内臨床試験においては、骨髄線維症に関連する事象は認められていません。	第Ⅱ相海外臨床試験及び第Ⅱ/Ⅲ相国際共同臨床試験では、骨髄レチクリン増生及び骨髄線維症の発現は認められていません。
対　　策	投与開始前、投与中は定期的(4週に1回を目安)に末梢血検査(塗抹標本検査を含む)を行い血球系の形態異常又は血球減少の有無の確認を行ってください。 血球系の形態異常又は血球減少を認めた場合は、本剤の投与を中止し、骨髄穿刺あるいは必要に応じて骨髄生検・特殊染色等の実施を考慮してください。	

④造血器腫瘍

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ことを示す報告があります。染色体異常については、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％で認められています[3)]。

本剤との因果関係は明確になっておりませんが、投与中は造血器腫瘍の発症に注意してください。

3) 荒井 俊也ほか：再生不良性貧血診療の参照ガイド2018年改訂 2018：8.　検査所見3) 染色体分析より抜粋

	慢性特発性血小板減少性紫斑病	再生不良性貧血
発現頻度 （臨床試験）	国内外臨床試験併合解析結果における累積発現割合：0.1％（653例中1例※） ※海外臨床試験において、骨髄線維症が1例に認められています。 なお、国内臨床試験においては、造血器腫瘍又は骨髄異形成症候群に関連する事象は認められていません。	第Ⅱ相海外臨床試験及び第Ⅱ/Ⅲ相国際共同臨床試験において、染色体異常が4.5％（66例中3例）に認められましたが、いずれも報告医師等により有害事象とは判断されていません。なお、造血器腫瘍に至った症例は認められていません。 **＜症例経過情報＞** 1例は、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（Week25、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（Week156）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。なお、これらの染色体異常について治験責任医師等は有害事象と判断しませんでした。 1例は、Week27時点で分裂細胞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細胞に認められました。 異常が認められたのは1細胞のみであり、MDSを疑う所見が確認されなかったことから試験は継続されました。 53週時点では、この染色体異常は認められなかったため、有害事象とは判断されませんでした。 他の1例は、血小板反応*が得られなかったためWeek16で試験を中止した際の検査で20細胞中4細胞に、治験開始時にはなかったモノソミー7が認められました。 ただし、本例では、治験開始前に長い治療歴があったことから、治験薬投与とモノソミー7出現との間に明らかな因果関係があるとは言えないと判断されました。 ＊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/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
対　策	投与開始前、投与中は定期的（4週に1回を目安）に末梢血検査（塗抹標本検査を含む）を行い血球系の形態異常又は血球減少の確認を行ってください。 本剤に対する反応性の低下が認められた場合や血球系の形態異常又は血球減少を認めた場合は、本剤の投与を中止し、骨髄穿刺あるいは必要に応じて骨髄生検・特殊染色等の実施を考慮してください。 既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者への本剤の投与中は、定期的に白血球分画を含む全血算及び末梢血塗抹標本検査を行い、幼若細胞や形態学的異常の発現を確認し、血球減少の有無も確認してください。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してください。	

参考：中和抗体の産生

本剤は内因性TPOとのアミノ酸配列の相同性はないため、抗ロミプロスチム抗体が産生された場合でも、内因性TPOに結合して血小板減少を引き起こす可能性は低いと考えられますが、中和抗体の発現により本剤に対する反応性の低下、及びこれらにより血小板数の維持が困難となる可能性があります。

	慢性特発性血小板減少性紫斑病	再生不良性貧血
発現頻度 （臨床試験）	海外長期継続試験において、ロミプロスチムに対する中和抗体の産生が0.7%（291例中2例）認められていますが、いずれの症例も追跡調査では中和抗体の産生は認められませんでした。なお、本剤投与後において抗TPO抗体の産生は認められていません。 国内の臨床試験において、ロミプロスチムに対する中和抗体及び抗TPO抗体の産生は認められていません。	第Ⅱ相海外臨床試験では、1例に抗ロミプロスチム抗体の産生が認められましたが、中和抗体は陰性でした。また、35例中2例（5.7%）に抗TPO抗体が認められましたが、中和抗体は陰性でした。 第Ⅱ/Ⅲ相国際共同臨床試験では、31例中1例（3.2%）に抗ロミプロスチム抗体の産生が認められましたが、中和抗体は陰性でした。その他、1例に抗TPO抗体が認められましたが、中和抗体は陰性でした。
対　　策	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、本剤に対する中和抗体の産生等の可能性について確認し、適切な処置を行ってください。	

MEMO

造血刺激因子製剤／トロンボポエチン受容体作動薬

日本標準商品分類番号
873999

ロミプレート®皮下注250μg調製用 Drug Information

（一般名／ロミプロスチム（遺伝子組換え））　処方箋医薬品：注意ー医師等の処方箋により使用すること

貯法	遮光下、2～8℃に保存
使用期限	包装に表示の期限内に使用すること

承認番号	薬価収載	販売開始	効能追加	国際誕生
22300AMX00437000	2011年3月	2011年4月	2019年6月	2008年7月

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

組成・性状

販売名	成分・分量（1バイアル中） 有効成分	成分・分量（1バイアル中） 添加物	色・性状	pH	浸透圧
ロミプレート皮下注250μg調製用	ロミプロスチム（遺伝子組換え）375 μg[注] ただし、本剤の調製方法に基づき、1バイアルあたり0.72 mLの注射用水に溶解した溶液0.5 mL中に含まれるロミプロスチム（遺伝子組換え）は250 μgである。	D-マンニトール 30 mg 精製白糖 15 mg L-ヒスチジン 1.2 mg ポリソルベート20 0.03 mg 希塩酸 適量	白色の塊（凍結乾燥製剤）	5.0	約1（500 μg/mL）

注）本剤は、注射器への吸引時及び投与時の損失を考慮し、1バイアルから250 μgを注射可能な量を確保するために過量充填されている。

効能・効果

【効能・効果】
慢性特発性血小板減少性紫斑病

既存治療で効果不十分な再生不良性貧血

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

［既存治療で効果不十分な再生不良性貧血］
【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、再生不良性貧血診療の参照ガイド2018年改訂を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。

用法・用量

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

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

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

［慢性特発性血小板減少性紫斑病］
1. 本剤は下表を参照の上、治療上必要最小限の用量で使用すること。

血小板数	調節方法
50,000/μL未満	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。

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

［既存治療で効果不十分な再生不良性貧血］
1. 本剤投与開始時並びに用量調節時には、週1回を目安に血球数を測定すること。用量が維持されている場合でも、4週に1回を目安に血球数を測定すること。
2. 本剤の投与量を調節する場合には、通常、1回5 μg/kgずつ調節すること。
3. 同一用量を4週間連続投与しても血小板数の増加（目安として、輸血非依存下で、血小板数が本剤投与開始前から20,000/μL以上増加、又は血小板数が10,000/μL以上で本剤投与開始から100%以上増加）が認められない場合には、増量を考慮すること。
4. 本剤は下表を参照の上、治療上必要最小限の用量で使用すること。

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

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

使用上の注意

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
   (1) 脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の患者又はそれらの既往歴を有する患者［血栓症又は血栓塞栓症を起こすおそれがある］（「重要な基本的注意」の項参照）
   (2) 腎機能障害又は肝機能障害のある患者［使用経験が少ない］
2. 重要な基本的注意
   (1) 本剤は、血液疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで使用すること。
   (2) 本剤の投与中止により血小板減少を認めることがあるため、本剤の中止後4週間程度は頻回に全血算（赤血球、白血球及び血小板）の検査を実施すること（「重大な副作用」の項参照）。
   (3) 特に抗凝固剤又は抗血小板剤を使用中の患者が本剤の投与を中止した場合、血小板減少症の増悪により患者の出血リスクが上昇するおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。
   (4) 本剤を含むトロンボポエチン受容体作動薬には、骨髄のレチクリン線維の形成及び線維化を進行させる可能性があるので、本剤の投与開始前には、末梢血液像（末梢血塗抹標本）、全血算（赤血球、白血球及び血小板）及び網状赤血球数の検査を行い、全ての血球系の形態異常の有無を十分観察すること。また、本剤投与中は、末梢血液像（末梢血塗抹標本）、全血算（赤血球、白血球及び血小板）及び網状赤血球数の検査を4週に1回を目安に実施し、全ての血球系の形態異常及び血球減少の存否を観察すること。血球系の形態異常又は血球減少を認めた場合は、本剤の投与を中止し、線維化状態の確認のため骨髄生検・特殊染色等の実施を考慮すること（「重大な副作用」の項参照）。
   (5) 血小板数が正常範囲を超えると、血栓症又は血栓塞栓症のリスクが増加する可能性がある。また、血小板数が正常範囲以下であっても血栓塞栓症が認められているため、血小板数にかかわらず血栓症又は血栓塞栓症の発現に注意すること（「重大な副作用」の項参照）。観察を十分に行い、血小板数が治療の目標とするレベルを超えた場合には、本剤の減量又は休薬を考慮するなど注意すること。
   (6) 本剤に対する反応性の低下が認められた場

使用上の注意

合、又は血小板数の維持が困難になった場合は、原因(本剤に対する中和抗体の産生、又は骨髄線維症等の可能性)の究明に努めること。

(7) トロンボポエチン受容体作動薬には、既存の骨髄異形成症候群等の造血器腫瘍を進行させる可能性がある。

(8) 再生不良性貧血患者の一部では経過観察中に骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病に移行することが知られており、既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした海外臨床試験及び国際共同臨床試験においても、本剤との因果関係は明らかでないものの、本剤投与後に染色体異常が認められた例が報告されている。既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者への本剤の投与中は、定期的に白血球分画を含む全血算及び末梢血塗抹標本検査を行い、幼若細胞や形態学的異常の発現を確認し、血球減少の有無も確認すること。これらの異常が認められた場合には、骨髄検査(染色体異常の評価を含む)の実施を考慮し、本剤の投与継続の可否を判断すること。

3. 副作用

[慢性特発性血小板減少性紫斑病]

国内臨床試験において、安全性評価対象 46例中 29例(63.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。

主な副作用は、頭痛 17例(37.0%)、倦怠感 6例(13.0%)、背部痛 5例(10.9%)、関節痛 4例(8.7%)、回転性めまい 3例(6.5%)、悪心 3例(6.5%)、疲労 3例(6.5%)、筋骨格硬直 2例(4.3%)及び四肢痛 2例(4.3%)であった。

海外臨床試験において、安全性評価対象 607例中 296例(48.8%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。

主な副作用は、頭痛 95例(15.7%)、疲労 48例(7.9%)、注射部位反応(疼痛、血腫、刺激感、腫脹、紅斑、出血、発疹を含む) 37例(6.1%)、関節痛 37例(6.1%)、筋肉痛 27例(4.4%)、悪心 25例(4.1%)、浮腫(末梢性浮腫、全身性浮腫、顔面浮腫を含む)16例(2.6%)、そう痒症 16例(2.6%)、発疹 16例(2.6%)、四肢痛 15例(2.5%)、浮動性めまい 15例(2.5%)、錯感覚 14例(2.3%)、発熱 13例(2.1%)、筋痙縮 13例(2.1%)、下痢 12例(2.0%)、疼痛 12例(2.0%)、腹痛 11例(1.8%)、食欲不振 11例(1.8%)、筋骨格痛 11例(1.8%)、骨髄レチクリン増生 11例(1.8%)、感冒様症状 10例(1.6%)及び不眠症 10例(1.6%)であった。

[承認時]

[既存治療で効果不十分な再生不良性貧血]

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

[効能追加承認時]

(1) **重大な副作用**[注)]

1) **血栓症・血栓塞栓症**

肺塞栓症(0.8%)、深部静脈血栓症(0.8%)、心筋梗塞(0.6%)、血栓性静脈炎(0.5%)等があらわれることがあるため、本剤投与後は、定期的に血小板数を測定すること。異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

2) **骨髄レチクリン増生(1.7%)**

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

3) **出血(頻度不明)**

本剤の投与中止後に出血を生じることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

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

(2) **その他の副作用**

次のような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

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

4. **高齢者への投与**

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

5. **妊婦、産婦、授乳婦等への投与**

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

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

6. **小児等への投与**

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

7. **過量投与**

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

8. **適用上の注意**

(1) **投与経路**

本剤は皮下投与でのみ使用すること。

(2) **調製方法**

1) 本剤は、1回使い切りのバイアルであり、注射用水 0.72 mL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
375μg	250μg/0.5mL	500μg/mL

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

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

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

(3) **投与時**

1) 本剤の投与に際して必要量(mL)を計算するために、まず個々の患者の1回投与量(μg)を【用法・用量】に従い算出する。例えば、体重 55 kgの患者が初回投与量 1 μg/kgで投与を開始する場合、必要な患者の1回投与量は 55 μgである。これを溶解後溶液の最終濃度(500 μg/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。

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

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

9. **その他の注意**

(1) 慢性特発性血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。既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした海外臨床試験及び国際共同臨床試験において、本剤に対する中和抗体は認められていない。

(2) 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした海外臨床試験において、造血器腫瘍の発現が認められた。

骨髄異形成症候群患者(承認外)では、疾患の進行に伴い急性骨髄性白血病へ移行することが知られている。骨髄異形成症候群患者を対象とした海外臨床試験(海外未承認)において、一過性の芽球の増加と、急性骨髄性白血病への移行が認められたとの報告がある。

包装	ロミプレート皮下注250μg調製用:1バイアル	承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 [慢性特発性血小板減少性紫斑病] 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。 [既存治療で効果不十分な再生不良性貧血] 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

●詳細は添付文書等をご覧ください。使用上の注意の改訂に十分ご留意ください。

2019年7月作成の添付文書に基づき作成

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

【文献請求先及び問合せ先】
くすり相談窓口　0120-850-150
https://medical.kyowakirin.co.jp

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

【文献請求先及び問合せ先】
くすり相談窓口　0120-850-150
https://medical.kyowakirin.co.jp

KK-1901010
RPT1029IGA19G
2019年7月作成
®登録商標