

(別添様式 1-1)

未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2))

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本小児血液・がん学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)	
要望する 医薬品	成分名 (一般名)	エルトロンボパグ オラミン
	販売名	レボレード錠 12.5mg、レボレード錠 25mg
	会社名	ノバルティスファーマ
	国内関連学会	日本血液学会 (選定理由) 指定難病
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	慢性特発性血小板減少性紫斑病
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	開始用量として、6歳以上は1日1回25mg、1~5歳には1日1回12.5mg。出血の危険性を減らすため、血小板数が50,000/ μ L以上を維持するように調整する。
	備考	(特記事項等) 米国と欧州で1歳以上の小児に承認されている。2019年4月に日本小児血液・がん学会が公表した「小児難治性ITP治療ガイド2019」(1)において、Grade 1(強い推奨)に指定されている。また、欧米の承認条件を参考に、同ガイドに日本人患者向けに上記の用法・用量を推奨している(1)。

	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病 用医薬品 の該当性 (推定対象患者数、 推定方法 についても記載す る。)	500 人未満 特発性血小板減少性紫斑病 (指定難病 63) の医療受給者証所持数から患者数の推定が可能。平成 29 年の総数 17,618 人のうち、0 歳～9 歳が 17 人、10 歳～19 歳が 171 人。なお、日本小児血液・がん学会による疾患登録事業での血小板減少症の新規登録数は、年間平均 422 名 (2009～2011 年診断) であった。上記は急性型と慢性型の総数であり、内訳は不明である。
国内の承認内容 (適応外薬のみ)	(効能・効果及び用法・用量を記載する) 【効能・効果】慢性特発性血小板減少性紫斑病 【用法・用量】通常、成人には、エルトロンボパグとして初回投与量 12.5mg を 1 日 1 回、食事の前後 2 時間を避けて空腹時に経口投与する。なお、血小板数、症状に応じて適宜増減する。また、1 日最大投与量は 50mg とする。
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な 1 つにチェックする。)	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 血小板の減少により、小児患者の約 0.1% が脳出血で死亡または重篤な後遺症を合併する。既存治療として、副腎皮質ステロイドはあるが副作用 (低身長、肥満、気分障害、骨粗鬆症、糖尿病など) と再発も多い。また、通園と通学が制限されることもあり、日常生活に著しい影響を及ぼす。 2. 医療上の有用性 <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている <input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる (上記の基準に該当すると考えた根拠) 急性例には、副腎皮質ステロイドと免疫グロブリン製剤が標準的治療として位置づけられる。成人の慢性例には、抗体医薬リツキシマブ、トロンボポエチン受容体作動薬 (ロミプロスチム、エルトロンボパグ) が承

	認されているが、いずれにも国内では小児に適応がない。米国と欧州において、1歳以上の慢性ITPに適応を取得して、標準的治療に位置づけられている。
追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力	<input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可 (必ずいずれかをチェックする。)
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等6か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
	米国	販売名 (企業名)	Promacta tablets, for oral use. Promacta tablets for oral suspension (ノバルティスファーマ社)
		効能・効果	副腎皮質ステロイド、免疫グロブリンまたは脾臓摘出術が無効で、1歳以上の慢性免疫性血小板減少症
		用法・用量	アジア人の開始用量として、6歳以上は1日1回25mg、1~5歳には1日1回12.5mg。出血の危険性を減らすため、血小板数が50,000/ μ L以上を維持するよう調整する。
		備考	小児向けの経口液剤または懸濁用顆粒は承認されたが、米国で流通販売されていない (2019年6月現在)。
英国	販売名 (企業名)	Revolade film-coated tables (ノバルティスファーマ社)	
	効能・効果	副腎皮質ステロイド、免疫グロブリンが無効で、1歳以上で診断から6ヶ月以上持続する免疫性血小板減少症	
	用法・用量	アジア人の開始用量として、6歳以上は1日	

			1回 25mg、1～5歳には1日1回 12.5mg。 出血の危険性を減らすため、血小板数が 50,000/ μ L以上を維持するよう調整する。	
		備考		
	独国	販売名（企業名）	英国と同一	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	仏国	販売名（企業名）	英国と同一	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	加国	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	豪州	販売名（企業名）		
		効能・効果		
用法・用量				
備考				
欧米等6か国での標準的使用状況 （欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての み、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州			
	〔欧米等6か国での標準的使用内容〕			
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）		
	米国	ガイドライ ン名		
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連の ある記載箇所）		
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連の ある記載箇所）		
		ガイドライン の根拠論文		
		備考		
	英国	ガイドライ ン名		
		効能・効果 （または効能・		

		効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)			
ガイドラインの根拠論文			

		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1. 小児例を対象に海外で行われた第 III 相プラセボ対照無作為化比較試験として、Lancet 誌と Lancet Hematol 誌に掲載された以下の論文を選択した。

<海外における臨床試験等>

1. Bussel JB, et al. Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicenter, placebo-controlled study. Lancet Hematol Aug 3, e315-e325, 2015 (2)

発症から 6 ヶ月以上経過した、血小板 3 万/ μ L 未満の難治性小児 67 例（1 歳～17 歳）に対するプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験。24 週間後に血小板数が 5 万/ μ L を超え救援療法を不要とした有効例は、プラセボ群 32%に対し治験薬エルトロンボパグ群 62%と治療効果を認めた。新規の有害事象は報告されていない。

2. Grainger JD, et al. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicenter, placebo-controlled trial. Lancet 386, 1649-1658, 2015 (3)

発症から 6 ヶ月以上経過した、血小板 3 万/ μ L 未満の難治性小児 92 名（1 歳～17 歳）に対する、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験。安定して血小板数が 5 万/ μ L を超えたのは、エルトロンボパグ群 vs プラセボ群、39% vs 10%（12～17 歳）、42% vs 0%（6～11 歳）、36% vs 0%（1～5 歳）と有効性を認めた。がん、血栓症などの有害事象は報告されておらず、当該の試験により小児例に対する効果と安全性が検証された。

＜日本における臨床試験等※＞

1) 該当なし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1. Kim TO et al. Eltrombopag for use in children with immune thrombocytopenia. Blood Adv 2, 451-461, 2018 (4)

米国血液学会誌において、慢性小児 ITP 患者に対するエルトロンボパグの Phase 3 試験成績で検証された安全性と効果をもとに推奨。特に、既存の副腎皮質ステロイド、脾臓摘出術、免疫抑制薬と比べて副作用が少ないこと、期待される有効性が 8 割と高いことが紹介されている。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

＜海外における教科書等＞

1) ハリソン内科学（第 5 版、日本語版）成人 ITP に対してトロンボポエチン受容体作動薬（エルトロンボパグ、ロミプロスチム）が有効なセカンドライン治療として推奨されている。

＜日本における教科書等＞

1) 血液専門医テキスト（日本血液学会）、慢性 ITP に対して有効率が 8 割と高く、セカンドライン治療として推奨されている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

＜海外におけるガイドライン等＞

1) アメリカ血液学会 ITP ガイドライン 2019 年改訂版 (in press) にて推奨 (5)。副腎皮質ステロイドが無効または忍容性がない小児に推奨されている (5)。

＜日本におけるガイドライン等＞

1) 小児難治性 ITP 治療ガイド 2019（日本小児血液・がん学会）(1) にて、科学的根拠に基づき強く推奨（グレード 1A）。副腎皮質ステロイドが無効または忍容性がない小児に推奨されている (1)。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1. 臨床試験：該当なし

2. 臨床使用実態：再発・難治例に対して、小児血液専門医が処方しており学会発表などがある (1)。小児難治性 ITP 治療ガイド 2019 付表 2 にエルトロンボパグの国内症例報告一覧があり、資料として提出 (1)。

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

＜要望効能・効果について＞

米国と欧州において、前治療が無効な1歳以上の慢性特発性血小板減少性紫斑病に対して承認されており、国内の効能・効果も欧米と同じ効能・効果が妥当と考える。

＜要望用法・用量について＞

米国と欧州で承認されている、東アジア人の小児に対する用法・用量の採用が可能と考える。2019年4月に公開された国内の「小児難治性ITP治療ガイド2019」でセカンドラインとして推奨され、付表2にあるように本邦でも処方実績がある。

＜臨床的位置づけについて＞

欧米と同様、再発・難治例に対するセカンドラインとして位置づける。こどもにステロイドを長期投与すると肥満、低身長、気分障害、骨粗鬆症などの副作用が多く、日常生活への影響が大きい。2019年4月に公開された「小児難治性ITP治療ガイド」で、既に強く推奨(Grade 1A)されている(1)。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

国内の小児免疫性血小板減少性紫斑病の難治例は500人未満と超希少であり、臨床試験の実施は困難である。米国と欧州で1歳以上の小児例に対して薬事承認されており、国内では難病を持つ小児患者の救済のため、公知申請を提案する。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1. 高橋幸博ら、小児難治性 ITP 治療ガイド 2019、日本小児血液・がん学会誌 56, 61-68, 2019 (付表 2 あり)

(概要) 副腎皮質ステロイドが無効または忍容性がない小児に、高い科学的根拠をもとに強く推奨 (Grade 1A)。付表 2 にエルトロンボパグの国内症例報告一覧があり、資料として提出

2. Bussel JB, et al. Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicenter, placebo-controlled study. *Lancet Hematol* Aug 3, e315-e325, 2015

(概要) 発症から 6 ヶ月以上経過した、血小板 3 万/ μ L 未満の難治性小児 67 例 (1 歳~17 歳) に対するプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験。24 週間後に血小板数が 5 万/ μ L を超え救援療法を不要とした有効例は、プラセボ群 32% に対し試験薬エルトロンボパグ群 62% と治療効果を認めた。新規の有害事象は報告されていない。

3. Grainger JD, et al. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicenter, placebo-controlled trial. *Lancet* 386, 1649-1658, 2015

(概要) 発症から 6 ヶ月以上経過した、血小板 3 万/ μ L 未満の難治性小児 92 名 (1 歳~17 歳) に対する、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験。安定して血小板数が 5 万/ μ L を超えたのは、エルトロンボパグ群 vs プラセボ群, 39% vs 10% (12~17 歳)、42% vs 0% (6~11 歳)、36% vs 0% (1~5 歳) と有効性を認めた。がん、血栓症などの有害事象は報告されておらず、当該の試験により小児例に対する効果と安全性が検証された。

4. Kim TO et al. Eltrombopag for use in children with immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2, 451-461, 2018

(概要) 米国血液学会誌において、慢性小児 ITP 患者に対するエルトロンボパグの Phase 3 試験成績で検証された安全性と効果をもとに推奨。特に、既存の副腎皮質ステロイド、脾臓摘出術、免疫抑制薬と比べて副作用が少ないこと、期待される有効性が 8 割と高いことが紹介されている。

5. アメリカ血液学会による ITP 診療ガイドライン 2019 年改訂案 (in press)
(概要) 副腎皮質ステロイドが無効または忍容性がない小児に推奨