

(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)	ロミプロスチム (遺伝子組換え)
	販売名	ロミプレート皮下注 250 μ g 調製用
	会社名	協和キリン株式会社
	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。)	初回投与量 1 μ 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、最高用量は週 1 回 10 μ g/kg とする。
	備考	(特記事項等) 欧米で 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」において、Grade 1 (強い推奨) に指定された。 <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	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	

<p>(推定対象患者数、推定方法についても記載する。)</p>	<p>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。</p>
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>(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、成人にはロミプロスチム (遺伝子組換え) として初回投与量 $1 \mu\text{g/kg}$ 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 $10 \mu\text{g/kg}$ とする。</p>
<p>「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。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>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。既存治療の副腎皮質ステロイドには副作用 (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。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><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</p> <p><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</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>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、欧州において、既に 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。</p>

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)	Nplate for injection (Amgen 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、発症から 6 ヶ月以上経過した 1 歳以上の免疫性血小板減少症
		用法・用量	初回投与量 1 μ g/kg を皮下投与する。血小板数 50,000/ μ L 以上を維持できるよう調整する。
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	Nplate powder for solution for injection (Amgen 社)
		効能・効果	副腎皮質ステロイド、免疫グロブリンなど前治療が無効で 1 歳以上の慢性免疫性血小板減少性紫斑病
		用法・用量	初回投与量 1 μ g/kg を皮下投与する。血小板数 50,000/ μ L 以上を維持できるよう調整する。
		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）	Nplate lyophilized powder for solution for injection (Amgen 社)
		効能・効果	慢性免疫性血小板減少性紫斑病（成人）
		用法・用量	初回投与量 1 μg/kg を皮下投与する。血小板数 50,000/μL 以上を維持できるよう調整する。
		備考	小児は適応外
	豪州	販売名（企業名）	Nplate romiplostim for injection vial (Amgen 社)
		効能・効果	慢性免疫性血小板減少性紫斑病（成人）
		用法・用量	加国と同一
	備考	小児は適応外	
<p>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。）</p>	<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) Tarantino MD et al. Romiplostim in children with immune thrombocytopenia: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Lancet** 388, 45-54, 2016 (1)

(概要) アメリカ、カナダ、オーストラリアで行われたプラセボ対照無作為化比較の Phase 3 試験。発症から 6 ヶ月以上経過した慢性例のこども (1 歳~17 歳) の 62 名を対象にした。治験薬ロミプロスチムとプラセボ群に割付け (2:1)、治験薬を週 1 回、24 週間にわたり皮下注射した。その結果、血小板数が安定して 5 万/ μ L を超えたのはプラセボ群 10% に対し、ロミプロスチム群は 52% と高い有効性を示した。新たな有害事象はなく、1 歳以上のこどもに対する効果と安全性が検証された (ICH-GCP 準拠)。

2) Mathias S, et al. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study to determine the effect of romiplostim on health-related quality of life in children with primary immune thrombocytopenia and associated burden in their parents. **Pediat Blood Cancer** 63, 1232-1237, 2016 (2)

(概要) 発症から 6 ヶ月以上経過した慢性例のこども (18 歳未満) の 62 名を対象にした海外 Phase 3 試験における QOL 評価。プラセボ群と比べて、ロミプロスチム投与群は血小板増加作用により、身体的および精神的な活力が上昇し、QOL が改善した。

<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

Zhang J, et al. Eltrombopag versus romiplostim in treatment of children with persistent or chronic immune thrombocytopenia: a systematic review incorporating an indirect-comparison meta-analysis. *Scientific Reports* 8, 576-584, 2018 (3)

(概要) 小児 ITP の 5 つのプラセボ対照無作為化比較試験 (N=261) を含む PubMed、Embase、Cochrane Library などのデータを対象に、メタ解析を行った。全奏功率、副作用、効果の持続性、救援治療の必要性について、エルトロンボパグとロミプロスチムの両者に統計学的に有意差はないことがあきらかにされた。

(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) (4)

(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 ITP に、セカンドラインとして推奨

<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) (5)

(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、セカンドラインとして強く推奨

(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・難治例に対する有効性と安全性について、小児血液専門医が学会発表をしている (引用文献 5: 付表 3、N=452 例)

(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>

米国と欧州と同一の効能・効果が望ましい。副腎皮質ステロイドによる肥満、低身長、気分障害、骨粗鬆症、糖尿病などは、こどもの発育に悪い影響が多く、生活の質が低下している。ロミプロスチムは、ステロイドが無効または忍容性に問題がある症例に、約8割と高い有効性を期待できる。小児例の8割は数年かけて自然寛解するため、同薬は軽快するまで致死的な出血を回避するための有効な薬剤である。

<要望用法・用量について>

米国と欧州で、成人例と1歳以上の小児例に対する用法・用量は同一である。薬物動態に人種差がないことが確認されており、国内における1歳以上の小児に対する用法・用量は、既に国内で承認されている成人と同一が妥当と考える。即ち、「初回投与量 $1\mu\text{g/kg}$ 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、最高用量は週1回 $10\mu\text{g/kg}$ とする。」

<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。小児血液がん学会が2019年4月に公開した「小児難治性ITP治療ガイド2019」においても、セカンドラインとして強く推奨(Grade 1A)されている(5)。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

ロミプロスチムの薬物動態には人種差がない。国内の小児免疫性血小板減少性紫斑病の難治例患者数は500人未満と少なく、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. Tarantino MD et al. Romiplostim in children with immune thrombocytopenia: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 388, 45-54, 2016

(概要) アメリカ、カナダ、オーストラリアで行われたプラセボ対照無作為化比較の Phase 3 試験。発症から 6 ヶ月以上経過した慢性例のこども (1 歳~17 歳) の 62 名を対象。治験薬ロミプロスチムとプラセボ群に割付け (2:1)、治験薬を週 1 回、24 週間にわたり皮下注射した。その結果、血小板数が安定して 5 万/ μ L を超えたのはプラセボ群 10% に対し、ロミプロスチム群は 52% と高い有効性を示した。新しい有害事象はなく、1 歳以上のこどもに対する効果と安全性が検証された (ICH-GCP 準拠)。

2. Mathias S, et al. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study to determine the effect of romiplostim on health-related quality of life in children with primary immune thrombocytopenia and associated burden in their parents. *Pediatr Blood Cancer* 63, 1232-1237, 2016

(概要) 発症から 6 ヶ月以上経過した慢性例のこども (18 歳未満) の 62 名を対象にした海外 Phase 3 試験における QOL 評価。プラセボ群と比べて、ロミプロスチム投与群では血小板増加作用により、身体的および精神的な活力が上昇し、QOL が改善した。

3. Zhang J, et al. Eltrombopag versus romiplostim in treatment of children with persistent or chronic immune thrombocytopenia: a systematic review incorporating an indirect-comparison meta-analysis. *Scientific Reports* 8, 576-584, 2018

(概要) 小児 ITP の 5 つのプラセボ対照無作為化比較試験 (N=261) を含む PubMed、Embase、Cochrane Library などのデータを対象に、メタ解析を行った。全奏成功率、副作用、効果の持続性、救援治療の必要性について、エルトロンボパグとロミプロスチムの両者に統計学的に有意差はないことがあきらかにされた。

4. 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

5. 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 3 あり)

(概要) 欧州と米国において、1 歳以上の小児例に承認されている。海外では

小児の無作為比較試験を含めて有効性が確認されるなど、エビデンスレベルの高い研究報告がある。難治例に対して、ロミプロスチムを強く推奨する（Grade 1A）。付表 3 に国内外の小児例に対するロミプロスチムの使用報告一覧として、試験毎の例数、年齢、用法・用量、副作用が掲載されている。