

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（１）（２））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	ノバルティスファーマ株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-84
	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
	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 〔当該企業の外国法人の欧米等 6 カ国いずれかの国における承認取得〕 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された 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 (要望された 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。)	要望書に記載された推定方法の情報を最新データに変更した (二重下線部)。 <u>500人未満</u> <推定方法> 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 <u>30</u> 年の総数 <u>16,724</u> 人のうち、0 歳～9歳が 12 人、10歳～19歳が <u>143</u> 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 <u>385</u> 名 (2013～2015 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。	
現在の 国内の 開発 状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 [<input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中] <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない [<input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし] (特記事項等)	

あり なし

(開発が困難とする場合、その特段の理由)

本邦では、要望の対象となる小児等の特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 患者は、年間 500 人未満であり、慢性型の患者数はさらに限定的であると推定される (「希少疾病用医薬品の該当性」参照)。したがって、本邦において当該患者を対象とした本剤の有効性及び安全性の確認を目的とした臨床試験を実施することは、実施可能性の観点から極めて困難であると考えます。

小児等の慢性 ITP における本剤の安全性及び有効性は以下に示す海外第 II 相試験 (TRA108062/PETIT)^{2), 3), 4)}及び海外第 III 相試験 (TRA115450/PETIT2)^{2), 3), 5)}により確認され、欧米等では小児慢性 ITP 又は小児 ITP 患者の効能効果で本剤の使用が既に承認されている。

TRA108062/PETIT 試験は、1 種類以上の ITP 療法による治療歴を有し、発症から 6 ヶ月以上が経過した、血小板数が 30,000/ μ L 未満の再発又は難治性の小児慢性 ITP 患者を対象とするプラセボ対照無作為化二重盲検第 II 相比較試験である。年齢 (12~17 歳、6~11 歳、1~5 歳) で層別割付けが実施され、67 例 (東アジア人 4 例を含む) が本薬群 (45 例) 又はプラセボ群 (22 例) に 2 : 1 の比で無作為化割付された。本試験の主要評価項目である、試験の無作為化期間の 1 週から 6 週目に血小板数が少なくとも 1 回 50,000/ μ L 以上に達した被験者の割合は、プラセボ群で 32%に対し、本薬群では 62%であり ($p=0.011$)、本薬群において統計学的に有意な臨床的に意味のある血小板数増加が認められた。本薬群はいずれの年齢層コホートでも有効性を認めた。本薬群で発現頻度が高かった主な有害事象は、頭痛 (30%)、上気道感染 (25%)、下痢 (16%) であった。重篤な有害事象の発現はプラセボ群 (10%) で本薬群 (9%) より高かった。死亡、悪性腫瘍及び血栓症の発現はなく、新たな安全性上の懸念は示されなかった。

TRA115450/PETIT2 試験は、1 種類以上の ITP 療法による治療歴を有し、発症から 12 ヶ月超が経過した、血小板数が 30,000/ μ L 未満の再発又は難治性の小児慢性 ITP 患者を対象とするプラセボ対照無作為化二重盲検第 III 相比較試験である。年齢 (12~17 歳、6~11 歳、1~5 歳) で層別割付けが実施され、92 例 (東アジア人 30 例を含む) が本薬群 (63 例) 又はプラセボ群 (29 例) に 2 : 1 の比で無作為化割付された。本試験の主要評価項目である、8 週間の無作為化二重盲検期のうち、少なくとも 6 週間の間、血小板数が 50,000/ μ L 以上に達した被験者の割合は、プラセボ群で 3%であったのに対し、本薬群では 41%であった ($p<0.001$)。本薬群はいずれの年齢層コホートでも有効性を認めた。本薬群で発現頻度が高かった主な有害事象は、鼻咽頭炎 (17%)、鼻炎 (16%)、上気道感染 (11%)、咳嗽 (11%) であった。重篤な有害事象の発現はプラセボ群 (14%) で本薬群 (8%) より高かった。死亡、悪性腫瘍及び血栓症の発現はなく、新たな安全性上の懸念は示されなかった。本試験の結果から、本剤の有用性が検証された。

企業としての開発の意思（続き）

また、これら海外臨床試験の科学的根拠に基づき、国内外の診療ガイドライン^{1),6)}でも本剤による薬物治療が推奨されている。

本邦では、本剤は小児等の慢性 ITP に対する用法・用量は有しておらず、当該疾患の小児等患者に対する使用は限定的であるものの、複数の症例報告による臨床使用実態や本剤の使用成績調査の中間結果報告書（別紙 1）から、日本人の小児等の慢性 ITP に対する本剤の有用性が示唆されている。本剤の使用成績調査の中間結果では、安全性解析対象症例 2,036 例のうち、小児（18 歳未満）及び小児（15 歳未満）への使用はそれぞれ 33 例及び 22 例であった。当該報告書では、小児（18 歳未満）と 18 歳以上での統計解析は行っていないが、小児（15 歳未満）及び 15 歳以上での副作用発現頻度及び有効例の割合について統計学的に比較検討を行っている。副作用発現頻度は、15 歳以上で 24.71%（495/2,003 例）に対して小児（15 歳未満）で 22.73%（5/22 例）であり、副作用発現割合は類似していた [オッズ比（95%信頼区間）：0.8960（0.3289～2.4412）]。また、小児等に特異的に発現する副作用はないものと考えられた。有効性解析対象症例 1,612 例のうち、小児（15 歳未満）は 19 例であった。有効例の割合は、小児以外（15 歳以上）で 50.66%（803/1,585 例）に対して小児（15 歳未満）で 42.11%（8/19 例）であり、有効例の割合は同程度であった [オッズ比（95%信頼区間）：0.7083（0.2834～1.7702）]。

以上より、小児等の慢性 ITP に対する本剤の有用性は、医学薬学上公知と考えられ、公知申請が妥当であると考ええる。

<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、分類した根拠について記載する。)</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（致命的な疾患）</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><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>小児患者の多くは自然治癒するが、約 10%は慢性型に移行する。血小板の減少により出血症状を認め、重大な出血リスクを常に抱える。頭蓋内出血を合併する頻度は小児患者の約 0.5%⁷⁾であり、脳出血により死亡又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、糖尿病等）や再発も多く、治療が維持できない場合は、血小板数や出血傾向のコントロールが困難となる。また、通園や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><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</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。慢性例には標準的治療は存在せず、難治性となった場合は最終治療として脾臓摘出術（脾摘）が考慮されるが、手術の侵襲性や脾摘後重症感染症の問題から適応は慎重に検討され、できる限り回避すべきとされる。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等に対する適応がない。欧米では、1歳以上の慢性 ITP 又は ITP に適応を取得して、標準的治療に位置づけられている。国内外の治療目標や副腎皮質ステロイドの使用、脾摘の適用等の治療方法については大きな違いはなく、本剤は国内における小児等慢性 ITP に対しても有用性が期待できると考える。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

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。)	二重下線部について、要望書と承認状況等の相違があるため補足する。	
	<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に下線)	
米国	販売名 (企業名)	PROMACTA tablets <u>12.5 mg, 25 mg, 50 mg, and 75 mg</u> , for oral use. PROMACTA for oral suspension <u>12.5 mg and 25 mg</u>
	効能・効果	PROMACTA は、コルチコステロイド、免疫グロブリンまたは脾臓摘出術に対する反応が不十分な慢性免疫性 (特発性) 血小板減少性紫斑病 (ITP) を有する成人及び 1 歳以上の小児の患者において、血小板減少症の治療に用いる。 <u>PROMACTA は、血小板減少の程度及び臨床状態からみて出血のリスクが高い ITP 患者に限って用いること。</u>
	用法・用量	初期用法・用量：成人及び 6 歳以上の小児の ITP 患者：東アジア (中国, 日本, 台湾または韓国) 系の患者または軽度から重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 A, B, C) を有する患者を除き、PROMACTA 50 mg の 1 日 1 回投与で治療を開始する。 東アジア系の ITP 患者では、初期用量を減量して PROMACTA 25 mg の 1 日 1 回投与で治療を開始する。 <u>1~5 歳の小児 ITP 患者：PROMACTA 25 mg の 1 日 1 回投与で治療を開始する。</u> 患者の観察及び用量の調整：治療開始後は出血リスク抑制の必要性に応じて、血小板数が $50 \times 10^9/L$ 以上になり、その状態が維持されるよう用量を調整すること。 <u>1 日投与量は 75 mg を超えないこと。</u>
	備考	<u>1~5 歳の患者の開始用量は 1 日 1 回 25mg である。</u> <u>錠剤の服用が困難な患者のための製剤であ</u>

		<p><u>る PROMACTA powder for oral suspension (PfOS) 25 mg は 2015 年 8 月に承認され、2020 年第 1 四半期より発売予定である。</u></p> <p><u>PfOS 12.5 mg は 2018 年 9 月に承認され、2019 年 1 月に発売された。</u></p> <p><u>小児向けの経口服液剤は上市されていない。</u></p>
英国	販売名（企業名）	<p>Revolade <u>12.5 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg film-coated tablets</u></p> <p><u>Revolade 25 mg powder for oral suspension</u></p>
	効能・効果	<p>Revoladeは、他の治療法（副腎皮質ステロイド、免疫グロブリン等）では効果がなく、診断から6ヵ月以上持続する、1歳以上の一次性免疫性血小板減少症（ITP）の患者の治療に用いる。</p>
	用法・用量	<p><i>成人及び6～17歳の小児</i></p> <p>推奨開始用量は1日1回50mg（エルトロソボパグとして）である。東アジア系の患者（中国人、日本人、台湾人、韓国人、タイ人等）では開始用量を1日1回25mgに減量する。</p> <p><u>1～5歳の小児</u></p> <p><u>推奨開始用量は1日1回25mg（エルトロソボパグとして）である。</u></p> <p><i>患者の観察及び用量の調整</i></p> <p>治療開始後は出血リスク抑制の必要性に応じて、血小板数が50,000/μl以上になり、その状態が維持されるよう用量を調整すること。<u>1日投与量は75mgを超えないこと。</u></p>
	備考	<p><u>承認されている1～5歳の患者の開始用量は1日1回25mgである。</u></p> <p><u>錠剤の服用が困難な患者のための製剤である Revolade powder for oral suspension (PfOS) 25 mg は 2016 年 4 月に承認され、2020 年第 1 四半期より発売予定である。</u></p>
独国	販売名（企業名）	英国と同一（ <u>中央承認審査方式品目</u> ）
	効能・効果	
	用法・用量	

		備考	
	仏国	販売名（企業名）	英国と同一（ <u>中央承認審査方式品目</u> ）
		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	
	豪国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	

<p>欧米等6か国での標準的使用状況 <u>（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。）</u></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		
	<p>[欧米等6か国での標準的使用内容]</p>		
		<p>欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所以下線）</p>	
	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	
	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

要望書に記載された海外における臨床試験等の情報について、誤記と思われる箇所を訂正及び記載整備を示す（下線部）。

<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)

<海外における臨床試験等>

2. Grainger JD, et al. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. Lancet 386, 1649-1658, 2015⁵⁾

発症から12ヵ月超が経過した、血小板3万/μL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/μL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。悪性腫瘍、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)

※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

要望書の記載に対する補足等なし

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

要望書の記載に対する補足等なし

<海外における教科書等 >

1)

<日本における教科書等 >

1)

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

要望書の記載に対する補足等なし

<海外におけるガイドライン等 >

1)

<日本におけるガイドライン等 >

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

要望書の記載に対する補足等なし

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 >

要望は既承認の「慢性特発性血小板減少性紫斑病」への小児等に対する用法・用量の追加であり、効能・効果を変更しない要望効能・効果は妥当と考える。

また、欧米では、前治療が無効な1歳以上の特発性血小板減少性紫斑病(ITP)若しくは慢性ITPに対して承認されており、小児等と成人では、同様の効能・効果を有している。国内の効能・効果も欧米と同じく、小児等と成人に同様の効能・効果を設定することが妥当と考える。なお、欧米の承認された効能・効果の「慢性」の表記の差異は、2009年にアップデートがリリースされた International Working Group⁸⁾の提言においてITP罹患期間による分類等が変更されたことの反映有無によるものである。

さらに、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」¹⁾でセカ

ンドラインとして推奨され、本邦でも処方実績がある。

以上より、今回要望された「慢性特発性血小板減少性紫斑病」の効能・効果は適切であると考ええる。

< 要望用法・用量について >

要望用法・用量である「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調整する。」については、既承認の成人慢性ITP患者と同様に、開始用量として1～5歳、6歳以上ともに、1日1回12.5mgと設定することが適切と考える。

欧米では、小児等の慢性ITPにおける本剤の安全性及び有効性を検討した海外第II相試験(TRA108062/PETIT)及び海外第III相試験(TRA115450/PETIT2)の結果に基づき、6歳以上の開始用量として1日1回25mgが承認された。また、1～5歳の用量については、試験設定とは異なるものの、これら2試験に組み入れられた1～17歳の小児等の患者168例のデータをもとに構築されたポピュレーションPK及びPK/PDモデルを用いた検討により、東アジア人を含め人種にかかわらず1日1回25mgとすることが妥当と考えられ⁹⁾、結果として1日1回25mgの開始用量が承認された。本剤のPKに関しては、成人の慢性ITP患者で検討を行った結果、白人に比べ日本人及び中国人を含む東アジア人患者で曝露量は高かったが(AUCで1.5～2倍)、東アジア人の間では曝露量は同様に民族差は認められなかった。よって、米国と欧州で東アジア人の小児等にも適用されている1日1回25mgを本邦にて採用することは理論的には可能である。

一方で、国内既承認の成人慢性ITP患者の開始用量は12.5mgであり、米国及び欧州の東アジア人での既承認開始用量の半量である。成人慢性ITPに対しては、当初より長期使用を前提とした国内開発を計画していたことから、薬物動態の結果に加えて安全性も考慮した上で、低用量からの開始及びより慎重な増量方法を設定した経緯がある。外国人(主に白人)及び日本人健康成人を対象とした第I相試験では、国内外で薬物動態に違いが認められ、同一用量では日本人のAUCが白人の約2倍を示した。よって、通常であれば海外臨床試験の開始用量50mgは日本人における25mgに相当するが、国内試験(TRA108109試験)では、安全性に配慮し、効果が期待できる最低用量である12.5mgを開始用量とした。これは、慢性ITP患者における血小板の反応は個人間のばらつきが大きいことから、個々の被験者の血小板数の変化に応じて投与量を調節する方法がより適切であると考えられたからである。本試験の結果から、日本人における開始量を12.5mgとしても、既治療の慢性ITP患者に対する本剤の長期的有効性及び安全性は海外試験(TRA102537試験)の成績と比して特段の差異を認めなかった。また、1回の用量調節により有効性が示された短期投与における平均1日投与量の中央値は18.8mg/日と25mg/日未満であり、12.5mg/日投与中に2/23例で血小板数が400,000/ μ Lを超えたため本剤が休薬されていた。以上より、成人の慢性ITPに対しては本剤の開始用量を12.5mg/日とすることは妥当とされ承認された。

また、本剤の使用成績調査の中間結果(別紙1)では、慢性ITP患者における平均1日投与量は、調査対象の2,036例中596例(29.27%)にて12.5mg以下、2,036例中754例

(37.03%)にて12.5mg超～25mg以下であり、多くの患者で25mgに満たなかった。なお、調査結果には33例の18歳未満の患者(15歳未満は22例)が含まれており、不明1例を除く全例で開始用量が12.5mg以下であり、一定の有効性も得られている(別紙2)。以上より、国内の医療実態からも1日1回12.5mgの開始用量は妥当であることが裏付けられた。

これらの背景を踏まえ、日本人の小児等の慢性ITP患者についても、既承認の成人慢性ITP患者と同様に、低用量からの開始及びより慎重な増量方法を設定するのが妥当と考える。よって、1歳以上の開始用量は1日1回12.5mgとし、個々の被験者の血小板数の変化に応じて投与量を調節する方法が適切と考える。また、臨床的な安全性を考慮して、国内既承認の成人慢性ITP患者の用量と同様に、最高用量として50mg/日、12.5mg毎の用量調節を設定することが適切と考える。

<臨床的位置づけについて>

慢性例には標準的治療は存在せず、初期治療としては主に副腎皮質ステロイドや免疫グロブリン製剤が用いられる。小児にステロイドを長期投与すると肥満、低身長、気分障害、骨粗鬆症等の副作用が多く、日常生活への影響が大きい。また、難治性となった場合は最終治療として脾臓摘出術(脾摘)が考慮されるが、手術の侵襲性や脾摘後重症感染症の問題から適応は慎重に検討され、できる限り回避すべきとされる。本剤は、2019年4月に公開された「小児難治性ITP治療ガイド」¹⁾で、既に強く推奨(グレード1A)されており、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られると考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

小児等の慢性特発性血小板減少性紫斑病に対する本剤の有効性は、海外臨床試験にて検証されており、国内外の診療ガイドライン^{1),6)}においても推奨されている。また、国内における臨床使用実態から、15歳未満の小児等を含む日本人における一定の有効性も示されていると考えられる。また、安全性について、企業見解として設定した用法・用量と一部異なるものの、海外臨床試験の結果から小児等の患者に特有の懸念すべき新たな安全性上の問題は報告されていない。よって、1歳以上の小児等の開始用量を既承認の成人ITP患者と同一の1日1回12.5mgとし、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し使用することは妥当と考える。なお、国内における臨床使用実態から、15歳未満の小児等を含む日本人における一定の安全性情報が蓄積されており、通常的安全性監視活動のもとで管理可能と考える。したがって、現時点で追加すべき試験又は調査の必要はないと考える。

5. 備考

特になし

<その他>

6. 参考文献一覧

- 1) 高橋幸博, 宮川義隆, 森麻季子 他 (2019) 小児難治性 ITP 治療ガイド 2019. 日本小児血液・がん学会誌; 56: 61-8.
- 2) PROMACTA 米国添付文書 (2019年4月)
- 3) Revolade 欧州添付文書
- 4) Bussel JB, de Miguel PG, Despotovic JM, et al. (2015) Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicentre, placebo-controlled study. *Lancet Haematol*; 2(8):e315-25.
- 5) Grainger JD, Locatelli F, Chotsampancharoen T, et al. (2015) Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet*; 386(10004):1649-58.
- 6) Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. (2019) American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*; 3(23):3829-66.
- 7) Iyori H, Bessho F, Ookawa H, et al. (2000) Intracranial hemorrhage in children with immune thrombocytopenic purpura. Japanese Study Group on Childhood ITP. *Ann Hematol*; 79:6915.
- 8) Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. (2009) Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*; 113(11):2386-93.
- 9) Wire MB, Li X, Zhang J, et al. (2018) Modeling and Simulation Support Eltrombopag Dosing in Pediatric Patients With Immune Thrombocytopenia. *Clin Pharmacol Ther*; 104(6):1199-207.