

(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	協和キリン株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-85
	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
	未承認薬・ 適応外薬の 分類 (必ずいずれ かをチェック する。)	☐ 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〕 ☐ あり ☐ なし
		☒ 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。)	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。

		■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。）	<u>200 人未満</u> ＜推定方法＞ 小児 ITP の特定医療費受給者証所持者数（平成 30 年度末）は 155 人 企業 1)であった。このうち、他治療でコントロールできない患者での使用に限られると想定される。	
現在の国内の開発状況	□現在開発中 〔 □治験実施中 □承認審査中 〕 ■現在開発していない 〔 □承認済み □国内開発中止 ■国内開発なし 〕 (特記事項等)	
意思 企業としての開発の	□あり ■なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 欧米では既承認であり標準的治療となっているものの、国内では小児希少疾病のため臨床試験を実施するためには症例集積に極めて時間を要する。要望書どおり公知申請によって速やかに承認されることが望ましい。	

「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。）	1. 適応疾病の重篤性 □ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） □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 ■ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 □エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠） 既存治療の副腎皮質ステロイドには副作用が少なくなく日常生活に著しい影響を及ぼすと想定されるため。 2. 医療上の有用性 □ア 既存の療法が国内にない □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 ■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 □エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠） 米国、欧州等において、既に1歳以上の慢性ITPに対して承認されている。国内外のガイドラインにおいても二次治療として推奨されており、標準的治療に位置づけられている。
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。）	■米国 ■英国 ■独国 ■仏国 □加国 ■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） 効能・効果	NPLATE® (romiplostim) for injection, for subcutaneous use （Amgen Inc.） 企業2） <u>Nplate はトロンボポエチン受容体作動薬であり以下の血小板減少症の治療に使われる。</u> ・副腎皮質ステロイド若しくは免疫グロブリン

			製剤による治療、又は脾摘により十分な効果が得られていない、成人免疫性血小板減少症（ITP）患者 ・副腎皮質ステロイド若しくは免疫グロブリン製剤による治療、又は脾摘により十分な効果が得られていない、ITP 発症から少なくとも 6 ヶ月以上経過した 1 歳以上の小児患者
		用法・用量	・推奨初期投与量：週 1 回 1 µg/kg で皮下投与。血小板反応により適宜用量調整。 ・薬剤調製、薬剤投与に関する説明は「詳細処方情報（Full Prescribing information）」を参照すること。
		備考	
	英国	販売名（企業名）	Nplate 125 micrograms powder for solution for injection Nplate 250 micrograms powder for solution for injection Nplate 500 micrograms powder for solution for injection （Amgen Europe B.V.）企業 3)
		効能・効果	Nplate は、1 歳以上の慢性 ITP の患者で、他の治療（例えば副腎皮質ステロイド又は免疫グロブリン製剤）で効果不十分な場合に使用する。
		用法・用量	Nplate は週 1 回皮下投与する。 初期用量： 初期用量は実測体重に基づき 1 µg/kg とする。 投与量の算出： Nplate の投与量は体重、必要投与量、濃度に基づき算出される。 （詳細は添付文書参照）
		備考	
	独国	販売名（企業名）	Nplate 125 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung Nplate 250 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung Nplate 500 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung （Amgen Europe B.V.）企業 4)

		効能・効果	英国と同様
		用法・用量	英国と同様
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	Nplate 125 microgrammes poudre pour solution injectable Nplate 250 microgrammes poudre pour solution injectable Nplate 500 microgrammes poudre pour solution injectable (Amgen Europe B.V.) 企業 5)
		効能・効果	英国と同様
		用法・用量	英国と同様
		備考	
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	当該適応症の承認なし
	豪州	販売名（企業名）	Nplate® (Amgen Australia Pty Ltd) 企業 6)
		効能・効果	<u>Nplate は 1 歳以上の慢性 ITP 患者の血小板減少症の治療に使われる。</u> ・副腎皮質ステロイド及び免疫グロブリン製剤による治療に対して十分な効果が得られていない、又は不耐性である非脾摘患者 ・脾摘に対して十分な効果が得られていない脾摘患者
		用法・用量	<u>推奨投与レジメン：</u> <u>Nplate は血小板数反応に応じて投与量調整し、週 1 回皮下投与する。血小板数を 50×10⁹/L 以上に維持するために必要な最小限の用量の Nplate を使用する。Nplate の投与液量は極めて少量である（例：0.15 mL）。そのため 0.01 mL 目盛り付きシリンジを使用すること。</u> <u>投与方法：</u> <u>皮下投与</u> <u>用量調整せずに少なくとも 4 週間、血小板数が 50×10⁹/L 以上を維持した患者の場合、経験を有する医療従事者の監視の下、Nplate を自己投与</u>

			してもよい。<u>Nplate の自己投与が可能と判断された患者はこれらの手順の訓練を受ける。</u> <u>最初の 4 週間の自己投与後、患者は再度、監視の下、Nplate を調製及び投与する。Nplate の調製と投与をできた患者のみ、継続して自己投与することができる。小児患者では、Nplate の自己投与は推奨されない。</u> <u>初期投与量：</u> <u>実測体重に基づき、初期投与量は 1 μg/kg</u> <u>用量調整：</u> <u>血小板数が 50×10⁹/L 以上になるまで毎週 Nplate の投与量を 1 μg/kg ずつ増量するが、血小板は 200×10⁹/L を超えないようにする。</u> <u>血小板数が安定するまで（用量調整せずに少なくとも 4 週間、血小板数が 50×10⁹/L 以上になるまで）毎週血小板数を測定する。その後は、月 1 回、血小板数を測定する。最大投与量である 10 μg/kg を超えてはならない。</u> <u>（詳細は添付文書参照）</u>																	
		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。）	☐米国 ☐英国 ☐独国 ☐仏国 ☒加国 ☐豪州 〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕 <table><tr><td></td><td colspan="2">欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所に下線）</td></tr><tr><td rowspan="5">米国</td><td>ガイドライン名</td><td></td></tr><tr><td>効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）</td><td></td></tr><tr><td>用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）</td><td></td></tr><tr><td>ガイドラインの根拠論文</td><td></td></tr><tr><td>備考</td><td></td></tr><tr><td>英国</td><td>ガイドライン名</td><td></td></tr></table>				欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所に下線）		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	
	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所に下線）																			
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	Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	Eltrombopag and romiplostim have been studied extensively in children, leading to FDA and European Medicines Agency licenses in children ≥1 year old with ITP for >6 months duration with insufficient response to corticosteroids, Igs, or

			splenectomy 企業 2) In general, TPO-RAs should be used as preferred treatment in patients with ITP in whom alleviating the thrombocytopenia is likely to provide a clear clinical benefit, including reducing the risk of bleeding and/or improving the HRQoL 企業 2) .
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	In children, the recommended initial dose is 1 µg/kg per week, administered subcutaneously; the dose can be adjusted depending on platelet count (see prescribing information for full details) 企業 2) , 企業 3)
		ガイドラインの根拠論文	NPLATE® (romiplostim) for injection, for subcutaneous use [prescribing information]. Thousand Oaks, CA: Amgen Inc. 企業 2) Nplate (romiplostim) [summary of product characteristics]. Breda, The Netherlands: Amgen Europe B.V. 企業 3)
		備考	・ 加国独自のガイドラインはない。 ・ 加国医師を含むパネルによるコンセンサスレポートのため参照。 ・ 加国が参照するガイドラインとして「American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia」も存在するが、当該ガイドラインには効能効果や用法用量に関する記載がないため、標準的使用状況としてコンセンサスレポートを引用した。
	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) 海外文献

PubMed より「Romiplostim」、「immune thrombocytopenia OR idiopathic thrombocytopenic purpura」、「Child: birth-18 years」にて検索し、2019 年 12 月 10 日時点で抽出した 61 件について調査した。

2) 国内文献

医中誌より、「ロミプロスチム」、「特発性血小板減少性紫斑病 又は 免疫性血小板減少症 又は ITP」、「小児：新生児～18 歳」にて検索し、2019 年 12 月 10 日時点で抽出した 26 件について調査した。

上記 1) 及び 2) の報告の中から、要望書記載の文献 2 件（以下の＜海外における臨床試験等＞の 1)、2))、及び小児 ITP に対するロミプロスチムの海外治験結果の文献 3 件（以下の＜海外における臨床試験等＞の 3) ～5))、有効性・安全性を評価した前向き・後向き試験として文献 7 件（以下の＜海外における臨床試験等＞の 6) ～12))、計 12 件を選択した。

＜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. 2016;388:45-54.^{要望書 1)}

要望書の記載のとおり

- 2) Mathias SD, 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. 2016;63:1232-7.^{要望書 2)}

要望書の記載のとおり

- 3) Bussel JB, et al. A randomized, double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia (ITP). Blood. 2011;118:28-36.^{企業 7)}

・試験目的：

小児慢性 ITP に対し、血小板減少症に対するロミプロスチム治療の安全性及び忍容性を評価する。また、ロミプロスチムの有効性及び薬物動態も副次的に評価する。

- ・試験デザイン：

多施設共同、ランダム化二重盲検試験

- ・試験対象：

小児慢性 ITP（1～18 歳）

- ・被験者数：

22 名（ロミプロスチム群 17 名、プラセボ群 5 名）

- ・用法・用量：

血小板数が $50 \sim 200 \times 10^9/L$ を維持するようにロミプロスチム（開始用量 $1 \mu g/kg$ 、最大用量 $10 \mu g/kg$ ）を用量調整し、週 1 回 12 週間皮下投与した。血小板数が 2 週間連続して $50 \times 10^9/L$ 未満の場合は 2 週間ごとに $2 \mu g/kg$ 刻みで用量調整可。

- ・主要評価項目：

安全性

- ・試験フェーズ：

第 1/2 相

- ・有効性の結果：

血小板数 $\geq 50 \times 10^9/L$ を 2 週間連続で維持できた被験者はロミプロスチム群 15 名（88%）、プラセボ群 0 名（0%）であった（ $p=0.0008$ ）。また、血小板数 $\geq 50 \times 10^9/L$ を維持できた週数（中央値（最小値-最大値））は、ロミプロスチム群 7 週（0-11）、プラセボ群 0 週（0-0）であった（ $p=0.0019$ ）。

- ・安全性の結果：

本試験にて、ロミプロスチム群 16 名（94%）、プラセボ群 5 名（100%）で有害事象が認められた。最も高頻度に認められた有害事象は頭痛（ロミプロスチム群 6 名（35%）、プラセボ群 2 名（40%））及び鼻出血（ロミプロスチム群 6 名（35%）、プラセボ群 1 名（20%））であった。薬剤投与と因果関係がある有害事象はロミプロスチム群で 3 名（発熱 2 名、頭痛 1 名）、プラセボ群で 1 名（頭痛）であったが、重篤又は投与の中止に至る有害事象はなかった。

4) Klaassen RJ, et al. Pilot study of the effect of romiplostim on child health-related quality of life (HRQoL) and parental burden in immune thrombocytopenia (ITP). *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58:395-8.^{企業 8)}

- ・試験目的：

小児慢性 ITP を対象に Kids' ITP Tools (KIT) 質問票を用いて、小児 ITP の HRQoL 及び保護者の負担に対する、プラセボと比較したロミプロスチムの効果を評価する。

- ・試験デザイン：

多施設共同、ランダム化二重盲検試験

- ・試験対象：

小児慢性 ITP（1～18 歳）

- ・被験者数：

22 名（ロミプロスチム群 17 名、プラセボ群 5 名）

- ・用法・用量：

3) の文献^{企業 7)}と同様。

- ・主要評価項目：

記載なし

- ・試験フェーズ：

第 1/2 相

- ・有効性の結果：

被験者本人が評価した HRQoL 調査票は 16 名（ロミプロスチム群 12 名、プラセボ群 4 名）、保護者が代理評価した HRQoL 調査票及び保護者への影響に関する報告書は全症例分回収した。被験者本人が評価した HRQoL 調査票より、ロミプロスチム群にて HRQoL の改善傾向、プラセボ群にて HRQoL の低下傾向がみられた（ $p=0.29$ ）。保護者が代理評価した HRQoL 調査票より、Week 5 及び Week 13 時のロミプロスチム群にてベースラインと比較して平均 9 ポイントの増加（Week5（ 81.6 ± 14.0 ）、Week13（ 81.3 ± 14.2 ））が報告され、改善傾向がみられたが、統計的有意差はなかった。保護者への影響に関する報告書より、Week 13 時にプラセボ群と比較してロミプロスチム群は有意に改善した（ $p=0.008$ ）。

- ・安全性の結果：

記載なし。3) の文献^{企業 7)}で報告。

5) Bussel JB, et al. Long-term use of the thrombopoietin-mimetic romiplostim in children with severe chronic immune thrombocytopenia (ITP). *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62:208-13.^{企業 9)}

- ・試験目的：

重症小児慢性 ITP におけるロミプロスチム長期投与の安全性及び有効性を 12～16 週間の第 1/2 相試験、続く最長 109 週間の非盲検延長試験（第 1 期）、最長 127 週間の非盲検延長試験（第 2 期）の事後解析により検討する。

- ・試験デザイン：

非盲検試験

- ・試験対象：

重症小児慢性 ITP（1～18 歳）

- ・被験者数：

22 名（12～16 週間の第 1/2 相試験）

20 名（最長 109 週間の非盲検延長試験（第 1 期））

12 名（最長 127 週間の非盲検延長試験（第 2 期））

- ・用法・用量：
血小板数が $50 \sim 200 \times 10^9/L$ を維持するようにロミプロスチム（開始用量 $1 \mu g/kg$ 、最大用量 $10 \mu g/kg$ ）を用量調整し、週 1 回皮下投与した。3 試験におけるロミプロスチムの投与期間（中央値）は 167 週、平均週投与量（中央値）は $5.4 \mu g/kg$ であった。
- ・主要評価項目：
記載なし
- ・試験フェーズ：
第 1/2 相
- ・有効性の結果：
ロミプロスチムの投与を受けた被験者で、最大血小板数が $\geq 150 \times 10^9/L$ であった割合は 95.5%（22 名中 21 名）であった。また、最初の 12 週間後における血小板数の中央値は $50 \times 10^9/L$ を超えていた。
- ・安全性の結果：
本試験では、全被験者で有害事象が認められた。そのうち、7 名（31.8%）に重篤な有害事象が認められ、2 名（9.1%）に生命を脅かす有害事象（ともに血小板減少症）が報告されたが、死亡及び薬剤投与に起因する重篤な有害事象は認められなかった。

海外治験以外の小児 ITP に対するロミプロスチムの有効性・安全性を評価した前向き・後向き試験 6) ～12) については以下一覧でまとめる。

文献	試験デザイン	例数	年齢中央値（歳）	投与量中央値（ $\mu g/kg$ ）	有効性の結果	安全性の結果
6) 企業 10)	レトロスペクティブ観察	51	10.9（平均値）	5	治療開始 3 ヶ月で血小板数が $\geq 50 \times 10^9/L$ だった割合は 86% であった。	中和抗体 1 名
7) 企業 11)	レトロスペクティブ観察	21	11.4（平均値）	6.8（最良効果が得られた時点）	2 週間連続で血小板数がベースライン値よりも $20 \times 10^9/L$ 増加し、血小板数が $\geq 50 \times 10^9/L$ だった割合は 85%（21 名中 18 名）であった。	骨髄レチクリン増生 4 名(MF0→MF1 3 名,MF1→MF2 1 名) 発疹,吐き気,頭痛
8) 企業 12)	レトロスペクティブ観察	4	10.3（平均値）	5.3	過去 8 週間のうち 6 週間以上血小板数が $\geq 50 \times 10^9/L$ だった割合は 75%（4 名中	睡眠,摂食障害,過敏症,発疹,脱毛症 各 1 名

					3名)であった。	
9) 企業 13)	レトロスペクティブ観察	10	1~10 (範囲)	4~10 (出血なし又は血小板数にて反応が得られた時点)	出血なしで血小板数が $100 \times 10^9/L$ を超えた割合は 10% (10 名中 1 名)、出血なしでベースライン値から 2 倍かつ血小板数が $30 \sim 100 \times 10^9/L$ であった割合は 40% (10 名中 4 名) であった。	局所痛,腹痛,無力症 各 2 名 頭痛,関節痛,気分障害 各 1 名
10) 企業 14)	レトロスペクティブ観察	7	5.5	5.7 (平均値)	救援療法なしで 6 週間連続で血小板数が $\geq 50 \times 10^9/L$ だった割合は 14% (7 名中 1 名)、4 週間連続で血小板数が $\geq 50 \times 10^9/L$ だった割合は 28% (7 名中 2 名) であった。	無熱性鼻咽頭炎 2 名 喘鳴を伴う気管支炎,鼻出血 各 1 名
11) 企業 15)	レトロスペクティブ観察	3	9 (平均値)	3.3 (平均値)	血小板数が $100 \times 10^9/L$ を超えた割合は 100% (3 名中 3 名) であった。	頭痛,無力症,倦怠感,皮膚粘膜出血 各 1 名
12) 企業 16)	ランダム化比較	12	8.5	2	血小板数が $50 \times 10^9/L$ を超えた割合は 83% (12 名中 10 名) であった。	皮疹 2 名 頭痛,鼻出血,咳嗽,嘔吐 各 1 名

<日本における臨床試験等※>

- 1) 本邦におけるランダム化比較試験、薬物動態試験等は存在しないため該当文献なし。

※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) 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. Sci Rep. 2018;8:576-84. 要

要望書の記載のとおり

- 2) Li H, et al. Efficacy of romiplostim in the treatment of ITP in children: a meta-analysis. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2018;22:6162-9.^{企業 17)}

18 歳以下の ITP 患者に対し、ロミプロスチムが投与されたプラセボ対照ランダム化比較試験 3 報をデータベースから抽出し、メタ・アナリシスを実施した。血小板反応を指標とした奏効割合及び奏効に到るまでの期間は、プラセボ群 (n=31) に対しロミプロスチム群 (n=71) でいずれも有意に良好であった (Relative risk (RR) =5.05[95%CI: 2.21, 11.53; p<0.01]及び RR=9.67[95%CI: 1.89, 49.46; p<0.01])。有害事象及び重篤な有害事象の発現割合、出血イベントの発現割合は両群間で有意差はなかった (RR=0.95[95%CI: 0.69,1.31; p>0.05]、RR=1.65[95%CI: 0.53,5.31, p>0.05]及び RR=1.27[95% CI: 0.92, 1.75; p>0.05])。

- 3) Guo JC, et al. Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in children with chronic immune thrombocytopenia: a meta-analysis. Oncotarget 2018;9:7112-25.^{企業 18)}

小児 ITP 患者に対し、TPO 受容体アゴニスト (TPO-RA) 製剤が投与されたランダム化比較試験 7 報をデータベースから抽出し、メタ・アナリシスを実施した。血小板反応を指標とした奏効割合は、プラセボ群 (n=107) に対し TPO-RA 群 (n=238) で有意に良好であった (RR= 3.37[95%CI: 2.21, 5.16; p=0])。また、そのうちロミプロスチム群のサブ解析の結果は上記メタ・アナリシス文献 2)^{企業 17)} と同じ 3 報の報告を元に解析が実施されており、同様の結果であった。

- 4) Zhang J, et al. Thrombopoietin-receptor agonists for children with immune thrombocytopenia: a systematic review. Expert Opin Pharmacother 2017;18:1543-51.^{企業 19)}

小児 ITP 患者に対し、TPO-RA 製剤が投与されたランダム化比較試験 5 報 (N=261) をデータベースから抽出し、システマティックレビューを実施した。長期持続する血小板反応が得られた被験者の割合は、プラセボ群と比較して、エルトロンボパグ群 (指標は Week 5~12 における 6 週間以上の血小板反応 ; 3% (29 名中 1 名) vs 40% (63 名中 25 名) ; p=0.0004) 及びロミプロスチム群 (指標は Week 18~25 における 6 週間以上の血小板反応 ; 10% (20 名中 2 名) vs 52% (42 名中 22 名) ; p=0.002) において有意に良好であった。また、その他の有効性及び安全性に関する解析は上記メタ・アナリシス文献 2)^{企業 17)} と同じ 3 報の報告を元に実施されており、同様の結果であった。

(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) WINTROBE's CLINICAL HEMATOLOGY 14th EDITION

Part 5: Disorders of Hemostasis and Coagulation-SECTION 2: Thrombocytopenia の項 p1078 教科書 1) で、小児 ITP に対する TPO-RA の選択が増加する状況、TPO-RA の安全面、利便性での利点について記載される一方、小児 ITP での適正使用においては更なる精査の必要性も言及している。

【原文】

The thrombopoietin receptor agonists (TPO-RAs) are increasingly employed in pediatric ITP. The two agents currently FDA approved for adults with chronic ITP are romiplostim and eltrombopag.

(中略)

The advantages of the TPO-RAs, including desirable safety profiles, lack of immune suppression, and convenience of the medications make them attractive agents in pediatric ITP; however, the optimal use and timing of TPO-RAs in pediatric ITP warrants further study.

2) WILLIAMS HEMATOLOGY 9th EDITION

小児 ITP に関する言及はないが、PartXII: Hemostasis and Thrombosis の p2006 教科書 2) に成人 ITP に対して TPO-RA (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ことが記載されている。

【原文】

Romiplostim and TPO may also increase platelet responses to agonists. Weekly subcutaneous injection of romiplostim at doses of 1 to 3 mcg/kg produced a dose-dependent increase in the platelet count, starting from day 5, with peak platelet levels reached by days 12 to 15, and platelet counts returning to baseline by day 28. 企業 20), 企業 21), 企業 22)

(中略)

A newer study evaluating long-term (up to 5 years) results of romiplostim therapy showed that a platelet count of greater than $50 \times 10^9/L$ was achieved at least once by 95 percent of treated ITP patients. 企業 23)

<日本における教科書等>

1) 該当なし

(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) American Society of Hematology (ASH) ガイドライン 2019

American Society of Hematology 2019 guidelines for immune

thrombocytopenia^{要望書 4)}では、生死に影響しない粘膜出血及び／又は HRQoL の低下が認められ、初回治療に反応が認められない小児 ITP に対し、ASH ガイドラインパネルはリツキシマブ、脾臓摘出術よりも TPO-RA の使用を推奨（弱い推奨）と記載されている。

【原文】

Recommendation 19 : In children with ITP who have non-life-threatening mucosal bleeding and/or diminished HRQoL and do not respond to first-line treatment, the ASH guideline panel suggests the use of TPO-RAs rather than rituximab (conditional recommendation based on very low certainty in the evidence of effects).

Recommendation 20 : In children with ITP who have non-life-threatening mucosal bleeding and/or diminished HRQoL and do not respond to first-line treatment, the ASH guideline panel suggests TPO-RAs rather than splenectomy (conditional recommendation based on very low certainty in the evidence of effects).

2) コンセンサスレポート 2019

Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia^{企業 24)}では、小児 ITP の緊急治療に対する初期反応が得られなかった場合、即効性と血小板数の減少を抑えることができるため TPO-RA の投与を検討すべきである（エビデンスレベル IV ; グレード C 推奨）と記載されている。持続性／慢性の小児 ITP の治療として、複数の小児対象の試験が、良好な反応と出血頻度の低下、副作用の頻度の少なさから TPO-RA の使用を支持している（エビデンスレベル Ib; グレード A 推奨）、と記載されている。また、もし一方の TPO-RA に不応又は反応しなくなった場合は他の TPO-RA に切り替えるか、一方の TPO-RA 又は他の TPO-RA に、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）や他の免疫抑制剤を併用してもよい（エビデンスレベル IV ; グレード C 推奨）と記載されている。

【原文】

Recommendations for emergency treatment in children at any stage of their ITP:
4. TPO-RAs should be considered; they may aid the acute response in patients and prevent a decrease in platelet count if initial response to emergency therapy is lost (Grade C recommendation).

Recommendations for treatment of persistent or chronic ITP in children:

4. Multiple pediatric studies support the use of TPO-RAs in children with persistent/chronic ITP, demonstrating good response and reduction in bleeding frequency with an absence of side effects in the majority of patients (evidence level Ib; Grade A recommendation).

5. If there is no response to 1 TPO-RA or there is a response that is lost, switch to an alternative TPO-RA and/or consider combining with MMF or another immunosuppressant (Grade C recommendation).

<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

小児難治性 ITP 治療ガイド 2019（日本小児血液・がん学会 血小板委員会報告）^{要望書 5)}では、「副腎皮質ステロイド剤あるいは免疫グロブリン製剤の投与を行っても、血小板数が増加しない、血小板数の増加が一過性である、あるいはそれらの治療に不耐容であり、その結果、①粘膜出血などの出血症状がある場合、②重篤な出血を起こす恐れがある場合、③副腎皮質ステロイド剤を高用量で長期使用を必要とする場合、あるいは④ITP による著しい生活の質（Quality of life, QOL）の低下がある場合」を難治性 ITP と定義し、この難治性 ITP に対してロミプロスチムは推奨度 1A（推奨：強い、エビデンスの質：高い）と記載されている。

（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) 文献や学会発表等で、本邦における小児 ITP に対するロミプロスチムの症例報告が複数報告されており、国内でも使用されている実態がある^{企業 25)-企業 36)}。小児 ITP に対するロミプロスチム使用時の安全性・有効性について成人 ITP と比べ特筆すべき報告はない。

（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>

複数の小児 ITP を対象とした試験の結果より、1 歳以上の小児慢性 ITP に対するロミプロスチムの投与による高い奏効率が示された。また安全性に関しても、多くの被験者で有害事象が発現したものの、ほとんどが軽度～中等度であり、死亡及び薬剤投与に起因する重篤な有害事象は認められなかった。一方、その他の小児 ITP 治療法では、副腎皮質ステロイドは、肥満、低身長、気分障害、骨粗鬆症、糖尿病等、小児の発育に悪影響を及ぼすことが多い。また脾臓摘出術は侵襲性が高く、術後の感染リスクもある。このことより、ロミプロスチムは 1 歳以上の小児慢性 ITP に対する致死的な出血と著しい QOL の低下を回避できる可能性が高い薬剤であるため、成人 ITP に対する国内添付文書と同一の効能・効果「慢性特発性血小板減少性紫斑病」を小児 ITP に、という本要望は妥当と考えられる。

<要望用法・用量について>

国内成人 ITP で承認されている用法・用量と米国及び欧州で承認されている

成人 ITP に対する用法・用量は同一である。国内外の成人 ITP を対象とした臨床試験結果では、いずれも奏効率は 8 割以上であった。また、安全性においてもほとんどが軽度～中程度の有害事象であり、重篤な有害事象は認められなかった。このことからロミプロスチムは国内外で有効性及び安全性に差は認められない。また米国及び欧州では、小児 ITP に対して成人 ITP と同じ用法・用量で使用されているが、成人 ITP と同様に高い有効性及び安全性を示している。このことより、国内においても、小児 ITP に対する用法・用量を米国及び欧州で承認されている「初回投与量 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 」と設定することは妥当と考えられる。

<臨床的位置づけについて>

ITP に対する ASH ガイドライン 2019 では、生死に影響しない粘膜出血及び／又は HRQoL の低下が認められ、初回治療に反応が認められない小児 ITP に対し、リツキシマブ、脾臓摘出術よりも TPO-RA の使用を推奨と記載されている。また国内の小児難治性 ITP 治療ガイド 2019 にも、難治性 ITP に対するロミプロスチムの投与は推奨度 1A（推奨：強い、エビデンスの質：高い）と記載されている。欧州では既に標準治療として使用されていることを踏まえると、国内でも小児の慢性 ITP に対して、初回治療で十分な効果が得られない場合、又は忍容性に懸念がある場合にロミプロスチムは医療上必要性が高いと考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

本剤は、本邦で成人 ITP 患者に対し薬事承認されており、用法・用量は国内外で同一である。また、国内外で、有効性、安全性に関して大きな差は認められない。更に米国や欧州等では、1 歳以上の小児患者に対しても薬事承認されており、その根拠となった欧米でのプラセボ対照比較臨床試験結果は論文として公表され公知となっている。ITP は希少疾病であり国内の小児患者数は 200 人未満と非常に少数であることも踏まえ、公知申請により承認されることが望ましいと考える。

5. 備考

<その他>

・欧米等 6 カ国での Romiplostim の小児 ITP における保険償還の状況は別紙のとおり

6. 参考文献一覧

<要望書に記載の文献>

要望書 1) Tarantino MD, Bussel JB, Blanchette VS, et al. Romiplostim in children

	with immune thrombocytopenia: a phase 3, randomized, double blind, placebo controlled study. Lancet. 2016;388:45-54.
要望書 2)	Mathias SD, Li X, Eisen M, 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. 2016;63:1232-7.
要望書 3)	Zhang J, Liang Y, Ai Y, et al . Eltrombopag versus romiplostim in treatment of children with persistent or chronic immune thrombocytopenia: a systematic review incorporating an indirect comparison meta analysis. Sci Rep. 2018;8:576-584.
要望書 4)	Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3:3829-66.
要望書 5)	高橋幸博, 宮川義隆, 森麻希子, et al. 小児難治性 ITP 治療ガイド 2019. 日本小児血液・がん学会誌. 2019;56:61-8.
<企業が追加した文献>	
企業 1)	公益財団法人 難病医学研究財団／難病情報センター. 平成 30 年度末現在特定医療費（指定難病）受給者証所持者数 [Internet]. [cited Jan.21,2020]. Available from: https://www.nanbyou.or.jp/entry/5354
企業 2)	NPLATE® (romiplostim) for injection, for subcutaneous use [prescribing information]. Thousand Oaks, CA: Amgen Inc.
企業 3)	Nplate (romiplostim) [summary of product characteristics]. Breda, The Netherlands: Amgen Europe B.V.
企業 4)	Nplate (romiplostim) [zusammenfassung der markmale arzneimittels]. Breda, Niederland: Amgen Europe B.V.
企業 5)	Nplate (romiplostim) [résumé des caractéristiques du produit]. Breda, Pays-Bas: Amgen Europe B.V.
企業 6)	Nplate® (romiplostim) [product information]. North Ryde, NSW: Amgen Australia Pty Ltd.
企業 7)	Bussel JB, Buchanan GR, Nugent DJ, et al. A randomized, double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia (ITP). Blood. 2011;118:28-36.
企業 8)	Klaassen RJ, Mathias SD, Buchanan G, et al. Pilot study of the effect of romiplostim on child health-related quality of life (HRQoL) and parental burden in immune thrombocytopenia (ITP). Pediatr Blood Cancer. 2012;58:395-8.

企業 9)	Bussel JB, Hsieh L, Buchanan GR, et al. Long-term use of the thrombopoietin-mimetic romiplostim in children with severe chronic immune thrombocytopenia (ITP). <i>Pediatr Blood Cancer</i> . 2015;62:208-13.
企業 10)	Neunert C, Despotovic J, Haley K, et al. Thrombopoietin receptor agonist use in children: data from the pediatric ITP consortium of North America ICON2 study. <i>Pediatr Blood Cancer</i> . 2016;63:1407-13.
企業 11)	Ramaswamy K, Hsieh L, Leven E, et al. Thrombopoietic agents for the treatment of persistent and chronic immune thrombocytopenia in children. <i>J Pediatr</i> . 2014;165:600-5.
企業 12)	Marquinez-Alonso I, Escudero-Vilaplana V, Pernia S, et al. The treatment for primary immune thrombocytopenia with romiplostim in adult and paediatric patients: use experience at a Spanish university hospital. <i>J Clin Pharm Ther</i> . 2014;39:376-82.
企業 13)	Pasquet M, Aladjidi N, Guiton C, et al. Romiplostim in children with chronic immune thrombocytopenia (ITP): the French experience. <i>Br J Haematol</i> . 2014;164:266-71.
企業 14)	Mokhtar GM, Tantawy AA, El Sherif NH. Romiplostim therapy in children with unresponsive chronic immune thrombocytopenia. <i>Platelets</i> . 2012;23:264-73.
企業 15)	Vilaplana VE, Aragonés JH, Fernández-Llamazares CM, et al. Use of romiplostim for primary immune thrombocytopenia in children. <i>Pediatr Hematol Oncol</i> . 2012;29:197-205.
企業 16)	Elalfy MS, Abdelmaksoud AA, Eltonbary KY. Romiplostim in children with chronic refractory ITP: randomized placebo controlled study. <i>Ann Hematol</i> . 2011;90:1341-4.
企業 17)	Li H, Yang H, Liu WJ. Efficacy of romiplostim in the treatment of ITP in children: a meta-analysis. <i>Eur Rev Med Pharmacol Sci</i> . 2018;22:6162-9.
企業 18)	Guo JC, Zheng Y, Chen HT, et al. Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in children with chronic immune thrombocytopenia: a meta-analysis. <i>Oncotarget</i> . 2018;9:7112-25.
企業 19)	Zhang J, Liang Y, Ai Y, et al. Thrombopoietin-receptor agonists for children with immune thrombocytopenia: a systematic review. <i>Expert Opin Pharmacother</i> . 2017;18:1543-51.
企業 20)	Kuter DJ. Thrombopoietin and thrombopoietin mimetics in the treatment of thrombocytopenia. <i>Annu Rev Med</i> . 2009;60:193-206.
企業 21)	Psaila B, Bussel JB. Refractory immune thrombocytopenic purpura: current strategies for investigation and management. <i>Br J Haematol</i> . 2008;143:16-26.
企業 22)	Siegal D, Crowther M, Cuker A. Thrombopoietin receptor agonists in

	primary immune thrombocytopenia. Semin Hematol. 2013;50:S18-21.
企業 23)	Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. Br J Haematol. 2013;161:411-23.
企業 24)	Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3:3780-817.
企業 25)	Suwabe S, Sawada D. Pediatric ITP improved by romiplostim. 臨床血液. 2018;59:1672.
企業 26)	外山大輔, 山本将平, 金子綾太, et al. ステロイド不応性 ITP と診断され、異なる経過を辿った 3 例. 日本小児血液・がん学会雑誌. 2017;54:357.
企業 27)	長谷川茉莉, 加藤文代, 星加将吾, et al. ロミプロスチムを使用した難治性乳児免疫性血小板減少症 (ITP) の 1 例. 東女医大誌. 2017;87:E125-8.
企業 28)	原洋祐, 盛田大介, 齋藤章治, et al. 慢性 ITP に対してロミプロスチムで治療した幼児 3 例の成長率の推移. 日本小児科学会雑誌. 2017;121:424.
企業 29)	野村武雅, 木部哲也, 横地健治, et al. 小児慢性 ITP に対するエルトロンボパグとロミプロスチムの使用経験. 日本小児科学会雑誌. 2016;120:419.
企業 30)	森麻希子, 加藤元博, 康勝好, et al. Eltrombopag から romiplostim への治療変更が有効であった小児難治性 ITP. 臨床血液. 2015;56:511-3.
企業 31)	傍示幸, 飯盛美由紀, 持永早希子, et al. ロミプロスチムが有効であったエルトロンボパグオラミン抵抗性の特発性血小板減少性紫斑病の 1 例. 日本小児臨床薬理学会雑誌. 2014;27:95.
企業 32)	米田尚弘, 上山潤一, 佐野仁志, et al. 青年期の慢性免疫性血小板減少症に対する TPO 受容体作動薬 (ロミプロスチム) の使用経験. 小児科臨床. 2015;68:1027-32.
企業 33)	池田勇八, 康勝好, 小山千草, et al. 小児難治性免疫性血小板減少症に対する TPO 受容体作動薬の使用経験. 日本小児血液・がん学会雑誌. 2014;51:217.
企業 34)	一宮優子, 石黒精, 中舘尚也, et al. ロミプロスチムが慢性自己免疫性血小板減少症に奏功して開心術を施行し得た小児例. 日本小児血液・がん学会雑誌. 2013;50:635-8.
企業 35)	平瀬敏志, 西田浩輔, 松野下夏樹, et al. 難治性慢性免疫性血小板減少症の幼児に対するロミプロスチムの使用経験. 日本小児科学会雑誌. 2013;117:1640-4.
企業 36)	Kousaku M, Toshiaki O, Naoko M, et al. Rituximab and thrombopoietin

receptor agonists for the treatment of refractory childhood immune thrombocytopenia. 日本小児血液・がん学会学術集会・日本小児がん看護学会・公益財団法人がんの子どもを守る会公開シンポジウムプログラム総会号. 2012;54 回・10 回・17 回:221

<国内外の教科書>

教科書 1) Part 5: Disorders of Hemostasis and Coagulation-SECTION 2: Thrombocytopenia. In: Greer JP, Rodgers GM, Glader B, et al. editors. Wintrobe's Clinical Hematology 7th edition. Wolters Kluwer; 2019.

教科書 2) Part XII: Hemostasis and Thrombosis. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, et al. editors. Williams Hematology 9th edition. MCGRAW-HILL EDUCATION; 2016.

別紙

Romiplostim の小児 ITP における保険償還の状況

米国： 公的保険償還あり

米国の公的健康保険には下記のようなものがある。

- Medicare（対象：高齢者・末期腎不全患者等）
- Medicaid（対象：貧困層）
- 連邦政府のその他の医療制度（対象：軍人・退役軍人・先住民等）

このうち、Medicare は Part B で Romiplostim が保険償還されるが、対象者が高齢者・末期腎不全患者等であるため、小児 ITP への保険適用という観点では、該当しない。

Medicaid は州政府が運営しているため、全米での状況は把握できていないが、下記のとおり、カリフォルニア州の Medicaid-Approved Drug List に Romiplostim が掲載されているため、少なくともカリフォルニア州の Medicaid では、貧困家庭の小児 ITP 患者への Romiplostim 処方が、公的保険適用の対象になっていると考えられる。

Prescription Drug Name	Drug Tier	Coverage Requirements and Limits
NPLATE SUBCUTANEOUS SOLUTION RECONSTITUTED (<i>romiplostim</i>)	Tier 2	PA

出典：https://fm.formularynavigator.com/FBO/4/California_Complete_English.pdf

また、連邦政府の医療制度や医薬品を購入する際には、Federal Supply Schedule (FSS) と呼ばれるプログラムが用いられるが、下記のとおり、Romiplostim は FSS の価格リストに掲載されているため、軍人・退役軍人・先住民等の連邦医療制度でも、その家族の小児 ITP 患者への Romiplostim 処方が、保険適用の対象になっていると考えられる。

NDC	PKG	CONTRACT NUMBER	PKT	VENDOR	GENERIC NAME	TRADE NAME	FSS PRICE	NC PRICE	BIG 4 PRICE
55513-0221-01	1X0.5ML	V797P-2276D	X	Amgen USA,	ROMIPLOSTIM 250MCG/VIL INJ	NPLATE 250MCG SDV INJ	\$1,422.05	\$0.00	\$1,319.16
55513-0222-01	1X1ML	V797P-2276D	X	Amgen USA,	ROMIPLOSTIM 500MCG/VIL INJ	NPLATE 500MCG SDV INJ	\$2,844.11	\$0.00	\$2,636.77

出典：<https://www.vendorportal.ecms.va.gov/NAC/Pharma/List?choContractNumbers=&choContractorNames=&xtCriteria1=NPLATE&xtNDC=&xtPackage=&choVAClass=&Sort=4&search=Search>

【参考情報】

米国では、小児 ITP 患者の多くは、民間保険でカバーされていると考えられる。民間保険でカバーされている場合、小児 ITP 患者を対象として romiplostim が保険償還の対象になるか否かは、保険の種類によって異なるため、一概に論じることはできない。

ただ、Amgen 社が提供している”Nplate Pediatric Patient & Caregiver Brochure”に、以下の記載があり、小児 ITP 患者への romiplostim 処方、保険でカバーされているケースが多いと考えられる。

CO-PAY AND REIMBURSEMENT RESOURCES*

Whatever type of insurance your child has – even if he or she has none – Nplate® Navigator can help you understand how Nplate® medicine may be covered, and refer you to programs that may be able to help you afford it.



Call 1-855-7Nplate (1-855-767-5283) to speak to a Nurse Ambassador,
Monday-Friday 9 AM-8 PM ET.

Did you know?

72% of Nplate® claims have \$0 out-of-pocket costs for the patient.[†]

*Resources include referrals to independent nonprofit patient assistance programs. Eligibility for resources provided by independent nonprofit patient assistance programs is based on the nonprofits' criteria. Amgen has no control over these programs and provides referrals as a courtesy only.

[†]Among the 28% of Nplate® claims where patients had out-of-pocket (OOP) costs, most claims (61%) had an OOP cost of less than \$300. Data based on Symphony Health Solutions claims data. 7,298 Nplate® claims were identified between 1/1/2017 - 12/31/2017 for all payors, including commercial and government.

出典：<https://www.nplate.com/~media/amgen/nplate-patient/docs/nplate-pediatric-patient-brochure-pdf.ashx>

英国 : 公的保険償還あり

英国（England）では、NICE（The National Institute for Health and Care Excellence）による費用対効果評価で推奨された医薬品は、NHS（National Health Service）から保険償還される。

NICE による Romiplostim の Technology appraisal guidance [TA221]では、成人 ITP 患者において、Patient Access Scheme でのディスカウントを前提として推奨されている。

- 1.1 Romiplostim is recommended as an option for treating chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura in adults, only if:
- their condition is refractory to standard active treatments and rescue therapies or
 - they have severe disease and a high risk of bleeding that needs frequent courses of rescue therapies.
- Romiplostim is recommended only if the company makes it available with the discount agreed in the patient access scheme.

出典 : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta221/chapter/1-Guidance>

一方、上記の TA221 ガイダンスに基づいて、小児 ITP 患者への保険償還も認めることが公表されている。

Romiplostim	(M4C) NHS England – Initial funding application(Medicines for Children Policy) - Romiplostim for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura (ITP) in children (in relation to NICE TA221 for adults) (Enabled since 15/02/2018)	24/10/2018
-------------	--	------------

出典 : <https://www.sps.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/04/Spec-Comm-Drugs-Briefing-Spring-2019.pdf>

独国： 公的保険償還あり

独国では、処方せん義務医薬品（日本の医療用医薬品に相当）であれば、保険償還の対象となる。

独国の医薬品価格データベース（ROTE LISTE Online）で調べたところ、Nplate は1歳以上の ITP 患者に関する効能で薬局販売価格（AVP: Apothekenverkaufspreis）が付いており、保険償還の対象になっていると考えられる。

Nplate® 125/-250/-500 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Rp

ATC: B02BX04

FS

Zus.: 1 Durchstechfl. enth.: Romiplostim 125 µg/250 µg/500 µg (in 0,25 ml/0,5 ml/1 ml rekonstituierter Inj.-lsg.) (Zusätzl. enth. jede Durchstechfl. eine Überfüll., um sicherzustellen, dass 125 µg/250 µg/500 µg Romiplostim entnommen werden können.)

Sonst. Bestandteile: Mannitol (E 421), Sucrose, Histidin, Salzsäure (zur pH-Wert-Einstell.), Polysorbat 20

Packungsangaben

	FB/EB (EUR)	AVP/UVp (EUR)	PZN
1 Durchstechfl. (N1) 125 µg		595,06	14133905
1 Durchstechfl. (N1) 250 µg		845,36	06648759
4 Durchstechfl. (N2) 250 µg		3292,92	00364185
1 Durchstechfl. (N1) 500 µg		1674,98	06307113
4 Durchstechfl. (N2) 500 µg		6528,02	00364216

Anwendungsgebiete

Pat. m. chron. immun-(idiopath.) thrombozytopen. Purpura (ITP) im Alter v. 1 J. od. älter, die ggü. and. Ther. refraktär sind (z.B. Kortikosteroide, Immunglobuline).

出典： ROTE LISTE Online

仏国 : 公的保険償還あり

仏国では、SMR (Service Médical Rendu、医療上の有用性) 評価に基づいて、保険償還率が定められる。

Nplate は、小児効能追加後の 2019 年 12 月に SMR 評価が実施され、“SMR important” の評価を得たので、65%の保険償還を受けることになる。

NPLATE (romiplostim)

► **Présentation de la demande**

Le laboratoire AMGEN demande l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de NPLATE 125 microgramme, poudre pour solution injectable indiqué dans :

« NPLATE est indiqué chez les patients âgés de un an et plus présentant un purpura thrombopénique auto-immun (PTI) (idiopathique) chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines) (voir rubriques 4.2 et 5.1). »

patients âgés de un an et plus présentant un purpura thrombopénique auto-immun (PTI) (idiopathique) chronique

(= patients 1 year and older with chronic (idiopathic) autoimmune thrombocytopenic purpura (ITP))

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	15
SMR modéré	0
SMR faible	0
SMR insuffisant	0
Abstention	0

出典 : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-12/compte_rendu_20112019.pdf

仏国の医薬品価格データベース (BdM_IT : Base des Médicaments et Informations Tarifaires) で調べたところ、Nplate の価格等が 2020 年 1 月 1 日付で Update されていたが、“Taux de remboursement” (保険償還率) は 65%で維持されていた。

Historique Désignation :

Libellé désignation	Date début	Date fin	Objet maj
NPLATE 250 MICROGRAMMES (ROMIPLOSTIM)	04/08/2010	-	JO du 20100803

Grand Conditionnement : Non**Médicament Spécifique :** Oui**Historique Conditionnement :**

Libellé conditionnement	Date début	Date fin	Objet maj
1 BOÎTE DE 4, POUDRE EN FLACON + SOLVANT EN SERINGUE PRÉREMPLIE + KIT DE RECONSTRUCTION, POUDRE ET SOLVANT POUR SOLUTION INJECTABLE	04/08/2010	-	JO du 20100803

Historique Laboratoire :

Nom du laboratoire	Date début	Date fin	Objet maj
AMGEN SAS	04/08/2010	-	JO du 20100803

Historique Remboursement :

Prix Fabricant HT €	Prix Public TTC €	Taux de remboursement	Date d'application	Date d'opposabilité PPTTC	Date JO
2048.500 €	2221.91 €	65 %	01/01/2020	01/01/2020	04/12/2019
2048.500 €	2221.80 €	65 %	01/01/2019	01/01/2019	06/12/2018
2048.500 €	2221.64 €	65 %	01/01/2018	01/01/2018	20/12/2017
2048.500 €	2221.41 €	65 %	01/04/2016	21/05/2016	23/03/2016
2410.000 €	2590.50 €	65 %	01/01/2016	01/01/2016	03/12/2015
2410.000 €	2590.78 €	65 %	01/01/2015	01/01/2015	02/12/2014
2410.000 €	2649.37 €	65 %	01/01/2012	-	-
2410.000 €	2633.99 €	65 %	04/08/2010	-	03/08/2010

出典 : http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/fiche/index_fic_medisoc.php?p_code_cip=3400935985644&p_site=AMELI

加国 : 公的保険では償還されないと思われる

カナダでは、Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) の費用対効果評価に基づく Recommendation を基に、州毎に保険償還の対象を決定する。

CADTH のホームページを確認したところ、Nplate の Recommendation は“Do not list”となっており、各州に保険償還リストに載せないことが Recommend されていた。したがって、未承認の小児 ITP だけでなく、承認されている成人 ITP でも、州政府による公的保険では償還されていない可能性が高い。

Romiplostim

Last Updated: September 29, 2009

Result type: Reports

Project Number: S0179

Product Line: [Common Drug Review](#)

Generic Name: Romiplostim

Brand Name: Nplate

Manufacturer: Amgen Canada Inc.

Indications: Chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura (ITP)

Submission Type: New

Project Status: Complete

Date Recommendation Issued: May 27, 2010

Recommendation Type: Do not list

出典 : <https://www.cadth.ca/romiplostim-6>

豪州 : 公的保険償還あり

豪州では、Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) によって処方箋医薬品が保険償還され、PBS のリストに登録された薬剤がカバーされる。

下記のとおり、Nplate は PBS のリストに掲載されており、小児 ITP の効能も承認されていることから、保険償還の対象になると考えられる。

ROMIPLOSTIM

Source S100 HSD Public

Body System BLOOD AND BLOOD FORMING ORGANS > ANTIHEMORRHAGICS > VITAMIN K AND OTHER HEMOSTATICS

▶ Authority Required

Code & Prescriber	Medicinal Product Pack (Name, form & strength and pack size)	Max qty packs	Max qty units	No. of repeats	DPMQ	Max Safety Net	General Patient Charge
9696H 	ROMIPLOSTIM romiplostim 250 microgram injection, 1 vial (PI, CMI)	1	1	0	\$549.02	\$41.00	\$41.00
Available brands							
Nplate							

ROMIPLOSTIM

Source S100 HSD Private

Body System BLOOD AND BLOOD FORMING ORGANS > ANTIHEMORRHAGICS > VITAMIN K AND OTHER HEMOSTATICS

▶ Authority Required

Code & Prescriber	Medicinal Product Pack (Name, form & strength and pack size)	Max qty packs	Max qty units	No. of repeats	DPMQ	Max Safety Net	General Patient Charge
9697J 	ROMIPLOSTIM romiplostim 250 microgram injection, 1 vial (PI, CMI)	1	1	0	\$578.37	\$41.00	\$41.00
Available brands							
Nplate							

出典 : <http://www.pbs.gov.au/medicine/item/9696H-9697J>

ROMIPLOSTIM

Source S100 HSD Public

Body System BLOOD AND BLOOD FORMING ORGANS > ANTIHEMORRHAGICS > VITAMIN K AND OTHER HEMOSTATICS

▶ Authority Required

Code & Prescriber	Medicinal Product Pack (Name, form & strength and pack size)	Max qty packs	Max qty units	No. of repeats	DPMQ	Max Safety Net	General Patient Charge
9698K 	ROMIPLOSTIM romiplostim 500 microgram injection, 1 vial (PI, CMI)	1	1	0	\$1098.04	\$41.00	\$41.00
Available brands							
Nplate							

ROMIPLOSTIM

Source S100 HSD Private

Body System BLOOD AND BLOOD FORMING ORGANS > ANTIHEMORRHAGICS > VITAMIN K AND OTHER HEMOSTATICS

▶ Authority Required

Code & Prescriber	Medicinal Product Pack (Name, form & strength and pack size)	Max qty packs	Max qty units	No. of repeats	DPMQ	Max Safety Net	General Patient Charge
9699L 	ROMIPLOSTIM romiplostim 500 microgram injection, 1 vial (PI, CMI)	1	1	0	\$1145.43	\$41.00	\$41.00
Available brands							
Nplate							

出典 : <http://www.pbs.gov.au/medicine/item/9698K-9699L>

以上