

**医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議  
公知申請への該当性に係る報告書  
エルトロンボパグ オラミン  
小児の慢性特発性血小板減少性紫斑病**

**1. 要望内容の概略について**

要望された医薬品	一般名：エルトロンボパグ オラミン	
	販売名：レボレード錠 12.5 mg、レボレード錠 25 mg	
	会社名：ノバルティスファーマ株式会社	
要望者名	日本小児血液・がん学会	
要望内容	効能・効果	慢性特発性血小板減少性紫斑病
	用法・用量	開始用量として、6歳以上は1日1回25 mg、1～5歳には1日1回12.5 mg。出血の危険性を減らすため、血小板数が50,000/ $\mu$ L以上を維持するよう調整する。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容(剤形追加等)	
備考	小児に関する要望	

**2. 要望内容における医療上の必要性について**

<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p>小児における慢性特発性血小板減少性紫斑病（以下、「ITP」）の病態は成人と同様であり、血小板数が一定以下に減少すると、頭蓋内出血等の重篤かつ致死的な出血症状が出現する場合もあることから、「ITP」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に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p>1歳以上の慢性ITPに対する用法・用量は米国、英国、独国、仏国、加国及び豪州で承認されており、米国の診療ガイドラインでは1歳以上の慢性ITPの二次治療としてエルトロンボパグ オラミン（以下、「本薬」）の投与が推奨されている。国内の診療ガイドラインにおいても、小児の慢性ITPに対する二次治療として本薬の投与が推奨され、本薬の小児の慢性ITPに対する使用実績も認められることから、小児の慢性ITPの治療体系における本薬の位置付けは欧米と同様であると考えられる。以上より、「ITP」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</p>
--

待できると考えられる」に該当すると判断した。

### 3. 欧米等6カ国の承認状況等について

#### (1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 : PROMACTA (eltrombopag) tablets, PROMACTA (eltrombopag) for oral suspension (Novartis Pharmaceuticals Corporation) <sup>1)</sup>	
効能・効果	<p>(該当部分抜粋)</p> <p>副腎皮質ステロイド、免疫グロブリン又は脾臓摘出（以下、「脾摘」）に対する反応が不十分な慢性 ITP の成人及び1歳以上の小児の患者における血小板減少症の治療</p> <p>本薬は、血小板減少症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。</p>
用法・用量	<p>(該当部分抜粋)</p> <p>出血リスクの低減に必要な血小板数である <math>50 \times 10^9/L</math> 以上を達成、維持するために必要な最小限の用量を投与する。血小板数の反応に基づき用量を調節する。血小板数を正常化するために投与しないこと。</p> <p>&lt;開始用法・用量&gt;</p> <p>成人及び6歳以上の小児患者：</p> <p>アジア系（中国、日本、台湾又は韓国人）の患者又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、50 mg の1日1回投与で開始する。</p> <p>アジア系の患者では、開始用量を減量して 25 mg の1日1回投与で開始する。</p> <p>軽度から重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A、B、C）を有するアジア系の患者では、開始用量を減量して 12.5 mg の1日1回投与で開始することを考慮する。</p> <p>1～5歳の小児患者：25 mg の1日1回投与で開始する。</p> <p>&lt;患者のモニタリング及び用量調節&gt;</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 <math>50 \times 10^9/L</math> 以上になり、その状態が維持されるよう用量を調節すること。1日投与量は 75 mg を超えないこと。本薬による治療期間を通じて血液検査及び肝機能検査のモニタリングを行い、下表に示すように血小板数に基づき本薬の用量を調節すること。</p>

	<p>血小板数 (×10<sup>9</sup>/L)</p> <p>2週間以上にわたって 50 未満</p> <p>200 以上 400 以下</p> <p>400 超</p> <p>最小用量投与時に 2 週間にわたって 400 超</p>	<p>用量調節又は反応</p> <p>1 日投与量を 25 mg ずつ、最大 75 mg まで増量する。1 日投与量が 12.5 mg の患者は、25 mg ずつ増量する前に 1 日投与量を 25 mg に増量する。</p> <p>1 日投与量を 25 mg ずつ減量する。この減量及びその後の用量調節の効果を検討するため、2 週間待つ。1 日投与量が 25 mg の患者は、1 日投与量を 12.5 mg に減量する。</p> <p>投与中止し、血小板数の測定頻度を週 2 回に増やす。血小板数が 150×10<sup>9</sup>/L 未満になった場合、1 日投与量を 25 mg 減量して投与再開する。1 日投与量が 25 mg の患者は、1 日投与量を 12.5 mg としして投与再開する。</p> <p>投与中止する。</p>
<p>肝機能障害 (Child-Pugh 分類 A、B、C) を有する患者については、本薬投与開始及びその後の増量後、次回増量まで 3 週間空けること。本薬による治療中は、過度な血小板数の増加を防ぐために、医学的に適切な場合は併用する ITP 治療薬の用法・用量を調節すること。24 時間以内に本薬を 2 回以上投与しないこと。</p> <p>&lt;投与中止&gt;</p> <p>1 日最大用量である 75 mg を 4 週間投与しても臨床的に重要な出血を防ぐのに十分なレベルの血小板数の増加が認められない場合は、投与を中止すること。上表のような過度な血小板反応又は肝機能検査の異常が認められた場合も投与中止が必要である。</p>		
承認年月 (または米国における開発の有無)	2015 年 6 月 11 日	
備考		
2) 英国 : Revolade 12.5 mg/25 mg/50 mg/75 mg film-coated tablets, Revolade 25 mg powder for oral suspension (Novartis Europharm Limited) <sup>2)</sup>		
効能・効果	<p>(該当部分抜粋)</p> <p>他の治療法 (副腎皮質ステロイド、免疫グロブリン等) に不応で、診断から 6 カ月以上持続する、1 歳以上の ITP 患者の治療</p>	
用法・用量	<p>(該当部分抜粋)</p> <p>血小板数 50×10<sup>9</sup>/L 以上を達成、維持するために必要な最小限の用量を投与する。血小板数の反応に基づき用量を調節する。血小板数を正常化するために投与しないこと。</p> <p>&lt;成人及び 6~17 歳の小児&gt;</p>	

	<p>推奨開始用量は1日1回50mg（エルトロンボパグとして）である。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>&lt;1～5歳の小児&gt;          推奨開始用量は1日1回25mg（エルトロンボパグとして）である。</p> <p>&lt;患者のモニタリング及び用量の調節&gt;          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節すること。1日投与量は75mgを超えないこと。          本薬による治療期間を通じて、血液検査及び肝機能検査を定期的に行い、下表のように本薬の用法・用量を調節すること。</p> <table border="1" data-bbox="499 835 1386 1153"> <thead> <tr> <th>血小板数</th> <th>用量調節又は反応</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2週間以上にわたって50,000/μL未満</td> <td>1日投与量を25mgずつ、最大75mgまで増量する。<sup>a)</sup></td> </tr> <tr> <td>50,000/μL以上150,000/μL以下</td> <td>出血を予防又は低減できる血小板数を維持するため、本薬及び/又は併用するITP治療薬の用量を最小限とする。</td> </tr> <tr> <td>150,000/μL超250,000/μL以下</td> <td>1日投与量を25mgずつ減量する。この減量及びその後の用量調節の効果を検討するため、2週間待つ。<sup>b)</sup></td> </tr> <tr> <td>250,000/μL超</td> <td>投与中止する。血小板数の測定頻度を週2回に増やす。血小板数が100,000/μL以下となった場合、1日投与量を25mg減量して投与再開する。</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 25mgを2日に1回投与している患者は、25mgを1日1回に増量する。          b) 25mgを1日1回投与している患者は、12.5mgの1日1回投与又は25mgの2日に1回投与を考慮する。</p> <p>本薬は他のITP治療薬に加えて投与することができる。本薬による治療中は、過度な血小板数の増加を防ぐため、医学的に適切な場合は併用するITP治療薬の用量を調節すること。          用量調節を行った場合は、次の用量調節を行うまで2週間待ち、血小板反応に対する効果を確認する必要がある。          本薬の標準的な用量調節は、減量する場合も増量する場合も1日1回25mgずつである。</p> <p>&lt;投与中止&gt;          1日1回75mgを4週間投与しても臨床的に重要な出血を防ぐのに十分なレベルの血小板数の増加が認められない場合は、投与を中止すること。</p>	血小板数	用量調節又は反応	2週間以上にわたって50,000/μL未満	1日投与量を25mgずつ、最大75mgまで増量する。 <sup>a)</sup>	50,000/μL以上150,000/μL以下	出血を予防又は低減できる血小板数を維持するため、本薬及び/又は併用するITP治療薬の用量を最小限とする。	150,000/μL超250,000/μL以下	1日投与量を25mgずつ減量する。この減量及びその後の用量調節の効果を検討するため、2週間待つ。 <sup>b)</sup>	250,000/μL超	投与中止する。血小板数の測定頻度を週2回に増やす。血小板数が100,000/μL以下となった場合、1日投与量を25mg減量して投与再開する。
血小板数	用量調節又は反応										
2週間以上にわたって50,000/μL未満	1日投与量を25mgずつ、最大75mgまで増量する。 <sup>a)</sup>										
50,000/μL以上150,000/μL以下	出血を予防又は低減できる血小板数を維持するため、本薬及び/又は併用するITP治療薬の用量を最小限とする。										
150,000/μL超250,000/μL以下	1日投与量を25mgずつ減量する。この減量及びその後の用量調節の効果を検討するため、2週間待つ。 <sup>b)</sup>										
250,000/μL超	投与中止する。血小板数の測定頻度を週2回に増やす。血小板数が100,000/μL以下となった場合、1日投与量を25mg減量して投与再開する。										
承認年月（または英国における開発の有無）	2016年4月4日										

備考	
3) 独国 : Revolade 12.5 mg/25 mg/50 mg/75 mg Filmtabletten, Revolade 25 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Novartis Europharm Limited) <sup>3)</sup>	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月 (または独 国における開発の有 無)	
備考	英国と同じ
4) 仏国 : Revolade 12.5 mg/25 mg/50 mg/75 mg, comprimés pelliculés, Revolade 25 mg, poudre pour suspension buvable (Novartis Europharm Limited) <sup>4)</sup>	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月 (または仏 国における開発の有 無)	
備考	英国と同じ
5) 加国 : REVOLADE (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.) <sup>5)</sup>	
効能・効果	(該当部分抜粋) 慢性 ITP の治療を適応とし、副腎皮質ステロイド又は免疫グロブリンで十分な反応が得られない成人及び 1 歳以上の小児の患者の血小板数を増加させる。
用法・用量	(該当部分抜粋) <開始用量> 成人及び 6 歳以上の小児 : 推奨開始用量は 1 日 1 回 50 mg である。東アジア/東南アジア系の患者では、1 日 1 回 25 mg に減量して投与を開始すること。 1 歳以上 6 歳未満の小児 : 推奨開始用量は 1 日 1 回 25 mg である。  <モニタリング及び用量調節> 成人及び 6 歳以上 18 歳未満の小児 : 治療開始 2~3 週間後に、血小板数が臨床的に必要なレベル (例 : 50 × 10 <sup>9</sup> /L) を下回った場合は、用量を最大 75 mg の 1 日 1 回まで増量してもよい (下表参照)。 血小板数が 150 × 10 <sup>9</sup> /L を超えた場合は、減量を考慮すること。血小板数が 200 × 10 <sup>9</sup> /L を超えた場合は、減量を推奨する (下表参照)。

	<p>血小板数が <math>300 \times 10^9/L</math> 超まで増加した場合は、投与を中断すること。血小板数が <math>150 \times 10^9/L</math> 未満となった場合は、減量して投与を再開すること。最小用量で2週間投与しても血小板数が <math>300 \times 10^9/L</math> 超を維持する場合は、投与中止すること（下表）。</p> <table border="1" data-bbox="497 439 1386 974"> <thead> <tr> <th>血小板数 (<math>\times 10^9/L</math>)</th> <th>用量調節又は反応</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2週間以上にわたって 50 未満</td> <td>1日投与量を 25 mg ずつ、最大 75 mg まで増量する。25 mg を2日に1回投与している患者は、1日1回 25 mg に増量する。</td> </tr> <tr> <td>50 以上 200 以下</td> <td>出血を予防又は低減できる血小板数を維持するため、本薬及び/又は併用する ITP 治療薬の用量を最小限とする。</td> </tr> <tr> <td>200 超 300 以下</td> <td>1日投与量を 25 mg ずつ減量する。この減量及びその後の用量調節の効果を検討するため、2週間待つ。25 mg を1日1回投与している患者は、25 mg の2日に1回投与を考慮すること。</td> </tr> <tr> <td>300 超</td> <td>投与中止する。血小板数の測定頻度を週2回に増やす。血小板数が <math>150 \times 10^9/L</math> 未満となった場合、1日投与量を 25 mg 減量して投与再開する。25 mg を1日1回投与している患者は、25 mg の2日に1回投与を考慮すること。</td> </tr> <tr> <td>最小用量投与時に 2週間 にわたって 300 超</td> <td>投与中止する。</td> </tr> </tbody> </table> <p>標準的な用量調節は、減量する場合も増量する場合も1日1回 25 mg ずつとする。しかし、患者の状態に応じて、異なる含量の錠剤を組み合わせて投与する等の用量の調節が必要となる可能性がある。</p> <p>&lt;投与中止&gt;</p> <p>1日最大用量である 75 mg で4週間投与しても臨床的に重要な出血を防ぐために十分なレベルの血小板数の増加が認められない場合は、投与を中止すること。上表のような過度な血小板反応又は重要な肝機能検査の異常が認められた場合も投与中止が必要である。投与中止により血小板減少症の再発が起こる可能性がある。</p>	血小板数 ( $\times 10^9/L$ )	用量調節又は反応	2週間以上にわたって 50 未満	1日投与量を 25 mg ずつ、最大 75 mg まで増量する。25 mg を2日に1回投与している患者は、1日1回 25 mg に増量する。	50 以上 200 以下	出血を予防又は低減できる血小板数を維持するため、本薬及び/又は併用する ITP 治療薬の用量を最小限とする。	200 超 300 以下	1日投与量を 25 mg ずつ減量する。この減量及びその後の用量調節の効果を検討するため、2週間待つ。25 mg を1日1回投与している患者は、25 mg の2日に1回投与を考慮すること。	300 超	投与中止する。血小板数の測定頻度を週2回に増やす。血小板数が $150 \times 10^9/L$ 未満となった場合、1日投与量を 25 mg 減量して投与再開する。25 mg を1日1回投与している患者は、25 mg の2日に1回投与を考慮すること。	最小用量投与時に 2週間 にわたって 300 超	投与中止する。
血小板数 ( $\times 10^9/L$ )	用量調節又は反応												
2週間以上にわたって 50 未満	1日投与量を 25 mg ずつ、最大 75 mg まで増量する。25 mg を2日に1回投与している患者は、1日1回 25 mg に増量する。												
50 以上 200 以下	出血を予防又は低減できる血小板数を維持するため、本薬及び/又は併用する ITP 治療薬の用量を最小限とする。												
200 超 300 以下	1日投与量を 25 mg ずつ減量する。この減量及びその後の用量調節の効果を検討するため、2週間待つ。25 mg を1日1回投与している患者は、25 mg の2日に1回投与を考慮すること。												
300 超	投与中止する。血小板数の測定頻度を週2回に増やす。血小板数が $150 \times 10^9/L$ 未満となった場合、1日投与量を 25 mg 減量して投与再開する。25 mg を1日1回投与している患者は、25 mg の2日に1回投与を考慮すること。												
最小用量投与時に 2週間 にわたって 300 超	投与中止する。												
承認年月（または加国における開発の有無）	2017年3月7日												
備考													
6) 豪州 : REVOLADE (Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Limited) <sup>6)</sup>													
効能・効果	<p>(該当部分抜粋)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>他の治療が無効であり、(a) 予定されている処置のために血小板濃度を上昇させる必要があるか、又は (b) 出血のリスクが高い慢性ITPの小児患者</li> <li>副腎皮質ステロイドや免疫グロブリンに対する反応が不十分、</li> </ul>												

	<p>又は不耐性の慢性ITPの成人患者</p>								
<p>用法・用量</p>	<p>(該当部分抜粋)</p> <p>出血リスクの低減に必要な血小板数である<math>50 \times 10^9/L</math>以上を達成、維持するために必要な最小限の用量を投与する。血小板数の反応に基づき用量を調節する。血小板数を正常化するために投与しないこと。</p> <p>&lt;開始用量&gt;</p> <p>成人及び6～17歳の小児： 推奨開始用量は1日1回50mgである。 東アジア/東南アジア系の患者では、1日1回25mgに減量して投与を開始すること。</p> <p>1～5歳の小児患者： 推奨開始用量は1日1回25mgである。リスク／ベネフィットを評価した上で、患者の状態に応じて、より低い開始用量（12.5mg）から投与することができる。</p> <p>&lt;モニタリング及び用量調節&gt;</p> <p>成人及び1～17歳の小児： 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<math>50 \times 10^9/L</math>以上になり、その状態が維持されるよう用量を調節すること（下表参照）。1日投与量は75mgを超えないこと。 臨床的に必要な血小板数を維持するための最小有効用量を投与すること。 標準的な用量調節は、減量する場合も増量する場合も1日1回25mgずつとする。しかし、患者の状態に応じて異なる含量の錠剤を組み合わせ投与する、又はより低い頻度で投与することが必要となる可能性がある。</p> <table border="1" data-bbox="497 1534 1388 1944"> <thead> <tr> <th>血小板数 (<math>\times 10^9/L</math>)</th> <th>用量調節又は反応</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2週間以上にわたって50未満</td> <td>1日投与量を25mgずつ、最大75mgまで増量する。25mgを2日に1回投与している患者は、1日1回25mgに増量する。</td> </tr> <tr> <td>200以上400以下</td> <td>1日投与量を25mgずつ減量する。この減量及びその後の用量調節の効果を検討するため、2週間待つ。25mgを1日1回投与している患者は、12.5mgの1日1回又は25mgの2日に1回投与を考慮すること。</td> </tr> <tr> <td>400超</td> <td>投与中止する。血小板測定頻度を週2回に増やす。血小板数が<math>150 \times 10^9/L</math>未満となった場合、減量して投与再開する。25mgを1日1回投与している患者は、12.5mgを1日1回又は25mgを2日に1回を考慮すること。</td> </tr> </tbody> </table>	血小板数 ( $\times 10^9/L$ )	用量調節又は反応	2週間以上にわたって50未満	1日投与量を25mgずつ、最大75mgまで増量する。25mgを2日に1回投与している患者は、1日1回25mgに増量する。	200以上400以下	1日投与量を25mgずつ減量する。この減量及びその後の用量調節の効果を検討するため、2週間待つ。25mgを1日1回投与している患者は、12.5mgの1日1回又は25mgの2日に1回投与を考慮すること。	400超	投与中止する。血小板測定頻度を週2回に増やす。血小板数が $150 \times 10^9/L$ 未満となった場合、減量して投与再開する。25mgを1日1回投与している患者は、12.5mgを1日1回又は25mgを2日に1回を考慮すること。
血小板数 ( $\times 10^9/L$ )	用量調節又は反応								
2週間以上にわたって50未満	1日投与量を25mgずつ、最大75mgまで増量する。25mgを2日に1回投与している患者は、1日1回25mgに増量する。								
200以上400以下	1日投与量を25mgずつ減量する。この減量及びその後の用量調節の効果を検討するため、2週間待つ。25mgを1日1回投与している患者は、12.5mgの1日1回又は25mgの2日に1回投与を考慮すること。								
400超	投与中止する。血小板測定頻度を週2回に増やす。血小板数が $150 \times 10^9/L$ 未満となった場合、減量して投与再開する。25mgを1日1回投与している患者は、12.5mgを1日1回又は25mgを2日に1回を考慮すること。								

	<p>&lt;投与中止&gt;</p> <p>成人及び1～17歳の小児</p> <p>1日1回75mgを4週間投与しても臨床的に重要な出血を防ぐために十分なレベルの血小板数の増加が認められない場合は、投与を中止すること。</p>
承認年月（または豪州における開発の有無）	2016年3月29日
備考	

#### 4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

##### 1) 海外第Ⅱ相試験（TRA108062/PETIT）（Lancet Haematol 2015; 2: e315-25）<sup>7)</sup>

1～17歳の慢性ITP患者<sup>注1)</sup>を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討するプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された<sup>注2)</sup>。

年齢（12～17歳、6～11歳、1～5歳）を層別因子として、組み入れられた67例が本薬群（45例）又はプラセボ群（22例）に無作為に割り付けられ、本薬又はプラセボが1日1回、7週間投与された。開始用量は、年齢、体重及び人種により表1のように設定され、血小板数が50,000～200,000/μLとなるように、最大用量である75mg又は2mg/kgまで投与量を調節することとされた。血小板数が2週連続で50,000/μL未満となった場合、12.5mg増量し、血小板数が200,000/μL超となった場合、2週間ごとに12.5mg減量することとされた。血小板数が400,000/μL超となった場合、投与を中断し、血小板数が150,000/μL未満となった後に12.5mg減量して投与を再開することとされた。

表1：TRA108062/PETIT試験における開始用量

年齢	人種	体重	開始用量
12～17歳	—	—	37.5mg
6～11歳	非東アジア人	27kg以上	50mg
		27kg未満	25mg
	東アジア人	27kg以上	25mg
		27kg未満	12.5mg
1～5歳	非東アジア人	—	1.5mg/kg
	東アジア人	—	0.8mg/kg

有効性について、主要評価項目である投与1～6週目までの期間に救済薬の投与なしに血小板数が少なくとも1回、50,000/μL以上に達した被験者の割合は、本薬群及びプラセボ群でそれぞれ62%（28/45例）及び32%（7/22例）であった。

安全性について、本薬群で認められた主な有害事象は、頭痛（13例）、上気道感染（11例）及び下痢（7例）であった。重篤な有害事象として、本薬群で貧血、発熱性好中球減少症、好中球減少症、尿路感染・発熱が各1例に認められた。死亡、悪性腫瘍及び血栓症は認め



られなかった。出血は本薬群の 31% (14/45 例)、プラセボ群の 82% (18/22 例) に認められた。

注 1) 1 種類以上の ITP 療法による治療歴を有し、6 カ月以上持続する、血小板数 30,000/ $\mu$ L 未満の再発又は難治性の患者。

注 2) 本試験は Part 1 (非盲検非対照の用量探索試験)、Part 2 (プラセボ対照二重盲検比較試験) 及び Part 3 (非盲検非対照の継続試験) の 3 段階で構成され、Part 1 に組み入れられた患者は Part 2 及び Part 3 には参加しなかった。本報告書では Part 2 の結果のみ記載する。

## 2) 海外第Ⅲ相試験 (TRA115450/PETIT2) (Lancet 2015; 386: 1649–58) <sup>8)</sup>

1～17 歳の慢性 ITP 患者<sup>注 3)</sup>を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討するプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された<sup>注 4)</sup>。

年齢 (1～5 歳、6～11 歳、12～17 歳) を層別因子として、組み入れられた 92 例が本薬群 (63 例) 又はプラセボ群 (29 例) に無作為に割り付けられ、本薬又はプラセボが 1 日 1 回、13 週間投与された。開始用量は、年齢、人種及び体重によって表 2 のように設定された。用量は、血小板数に応じて最大 75 mg まで調節することとされた。血小板数が 200,000/ $\mu$ L 超となった場合、減量することとされ、血小板数が 400,000/ $\mu$ L 超となった場合、血小板数が 150,000/ $\mu$ L 未満となるまで投与を中断することとされた。

表 2 : TRA108062/PETIT 試験における開始用量

年齢	人種	体重	開始用量
1～5 歳	非東アジア人	—	1.2 mg/kg
	東アジア人	—	0.8 mg/kg
6～17 歳	非東アジア人	27 kg 以上	50 mg
		27 kg 未満	37.5 mg
	東アジア人	—	25 mg

有効性について、主要評価項目である投与 5～12 週目までの期間に救済薬の投与なしに少なくとも 6 週間、血小板数 50,000/ $\mu$ L 以上に達した被験者の割合は、本薬群及びプラセボ群でそれぞれ 40% (25/63 例) 及び 3% (1/29 例) であった。

安全性について、本薬群で認められた主な有害事象は、鼻咽頭炎 (11 例)、鼻炎 (10 例)、鼻出血 (8 例)、上気道感染 (7 例) 及び咳嗽 (7 例) であった。重篤な有害事象として、本薬群で歯肉炎、インフルエンザ、無菌性髄膜炎、肺炎、真菌性肺炎、ALT 異常及び AST 異常が各 1 例に認められた。死亡、悪性腫瘍及び血栓症は認められなかった。出血は本薬群の 37% (23/63 例)、プラセボ群の 55% (16/29 例) に認められた。

注 3) 1 種類以上の ITP 療法による治療歴を有し、12 カ月超持続し、血小板数 30,000/ $\mu$ L 未満の再発又は難治性の患者。

注 4) 本試験は二重盲検期と非盲検非対照の継続期間から構成された。本報告書では二重盲検期の結果のみ記載する。

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

<p>代表的な公表論文の概略について、以下に示す。</p> <p>&lt;海外における臨床試験等&gt;</p> <p>なし。</p> <p>&lt;日本における臨床試験等&gt;</p> <p>なし。</p>
---

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

<p>代表的な公表文献の概略について、以下に示す。</p> <p>1) Eltrombopag for use in children with immune thrombocytopenia. (Blood Adv 2018; 2: 454-61) 9)</p> <p>小児の ITP に対する本薬の投与に係る総説であり、以下のように記載されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本薬の有効性及び安全性は、小児の ITP 患者を対象とした PETIT 試験<sup>7)</sup>及び PETIT2 試験<sup>8)</sup>で評価された。これらの試験において、本薬の投与により、血小板数の改善、出血の重症度の低下、ITP に対する併用治療の減少又は中止が認められた。</li> <li>PETIT 試験及び PETIT2 試験の結果に基づき、本薬の開始用量は 1 歳以上 6 歳未満で 1 日 25 mg、6 歳以上で 1 日 50 mg とされ、投与開始 2 週間後以降の投与量の調節方法は表 3 のとおりである。投与量が安定した後は、1 カ月に 1 回全血球計算を行う必要がある。</li> </ul> <p style="text-align: center;">表 3 : 本薬の投与の調節</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>血小板数</th> <th>投与量の調節</th> <th>血液検査</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>50,000/<math>\mu</math>L 未満</td> <td>12.5 mg 増量する。最大 75 mg までとする。</td> <td>2 週間後に血小板数を再度確認する。</td> </tr> <tr> <td>200,000/<math>\mu</math>L 以上、400,000/<math>\mu</math>L 未満</td> <td>12.5 mg 減量する。</td> <td>2 週間後に血小板数を再度確認する。</td> </tr> <tr> <td>400,000/<math>\mu</math>L 以上</td> <td>投与中止</td> <td>2 週間後に血小板数を再度確認する。 血小板数が 150,000/<math>\mu</math>L 未満になったら 12.5 mg 減量して投与を再開する</td> </tr> <tr> <td>最低用量を 2 週間継続、且つ 400,000/<math>\mu</math>L 以上</td> <td>投与中止</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>本薬の投与中止のタイミングに関するコンセンサスは得られていない。</li> <li>東アジア人の小児における開始用量は、6 歳以上で 1 日 25 mg、1~5 歳では 1 日 12.5 mg とする。また、肝障害を併発している場合、薬物濃度が上昇することに注意が必要である。</li> <li>本薬は錠剤のみが承認されているが、粉砕してはならない。PETIT 試験及び PETIT2</li> </ul>	血小板数	投与量の調節	血液検査	50,000/ $\mu$ L 未満	12.5 mg 増量する。最大 75 mg までとする。	2 週間後に血小板数を再度確認する。	200,000/ $\mu$ L 以上、400,000/ $\mu$ L 未満	12.5 mg 減量する。	2 週間後に血小板数を再度確認する。	400,000/ $\mu$ L 以上	投与中止	2 週間後に血小板数を再度確認する。 血小板数が 150,000/ $\mu$ L 未満になったら 12.5 mg 減量して投与を再開する	最低用量を 2 週間継続、且つ 400,000/ $\mu$ L 以上	投与中止	—
血小板数	投与量の調節	血液検査													
50,000/ $\mu$ L 未満	12.5 mg 増量する。最大 75 mg までとする。	2 週間後に血小板数を再度確認する。													
200,000/ $\mu$ L 以上、400,000/ $\mu$ L 未満	12.5 mg 減量する。	2 週間後に血小板数を再度確認する。													
400,000/ $\mu$ L 以上	投与中止	2 週間後に血小板数を再度確認する。 血小板数が 150,000/ $\mu$ L 未満になったら 12.5 mg 減量して投与を再開する													
最低用量を 2 週間継続、且つ 400,000/ $\mu$ L 以上	投与中止	—													

試験では粉末の経口懸濁液が利用可能であったが、当該製剤は市販されていない。

- ・ ITP に対する治療法の第一選択は、出血又は出血リスクを減少させるために血小板数を増加させることを目的とした免疫グロブリン、副腎皮質ステロイド又は抗 D 免疫グロブリンの静注などである。第二選択として、脾摘、リツキシマブ、免疫抑制薬、トロンボポエチン受容体アゴニスト（以下、「TPO-RA」）が挙げられるが、最適な治療法は試行錯誤の上決定される。
- ・ TPO-RA の副作用プロファイルは、副腎皮質ステロイド、脾摘、リツキシマブ、免疫抑制剤等よりも優れている。
- ・ TPO-RA のうち、本薬又はロミプロスチムのいずれを選択するかは、患者毎に判断する。本薬は錠剤であることから、週に 1 回の注射が必要となるロミプロスチムと比較して望ましい場合があるが、本薬投与時及び投与前後には乳製品との併用を避ける必要があり、錠剤を飲み込めない場合には選択できない可能性がある。なお、小児における本薬とロミプロスチムの有効性の比較に関する研究は実施されていない。
- ・ 本薬による治療には毎月のモニタリングが必要であり、肝毒性や血栓症のリスク等を伴うが、小児の慢性 ITP 患者には投与を検討する意義はある。
- ・ 小児での本薬による治療の長期的な副作用については、今後も調査が必要である。

### （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) WINTROBE's CLINICAL HEMATOLOGY 14th EDITION. <sup>10)</sup>

以下のように記載されている。

- ・ 小児のITP患者に対するTPO-RAの投与は増加している。安全性プロファイルが良好であり、免疫抑制作用がなく、投薬が簡便である等の利点から、小児のITPにおいてこれらの薬剤は好ましい。
- ・ 小児のITPにおけるTPO-RAの最適な使い方や投与タイミングを明らかにするためには、さらなる試験が必要である。

#### 2) Harrison's Principles of Internal Medicine 21st Edition. <sup>11)</sup>

以下のように記載されている（小児・成人の区別なし）。

- ・ TPO-RAとしてロミプロスチムと本薬があり、いずれもITP患者の血小板数を増加させる。再発患者や他の少なくとも1つの治療に不応の患者に推奨される。
- ・ 脾摘に先立ってTPO-RAによる治療を行うべきである。

<日本における教科書等>

#### 1) 血液専門医テキスト 改訂第4版 <sup>12)</sup>

以下のように記載されている。

- ・ 欧米では 1 歳以上の患者に本薬とロミプロスチムが承認されているが、国内では成人患者のみに適応がある。

#### (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) American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. (Blood Adv 2019; 3: 3829-66) <sup>13)</sup>

以下のように記載されている。

- ・ 生死に影響しない粘膜出血及び／又は健康関連の生活の質（以下、「HRQoL」）の低下が認められ、一次治療に反応しない小児の ITP に対し、リツキシマブよりも TPO-RA の投与を推奨する（非常に確度の低い有効性のエビデンスに基づく条件的推奨）。
- ・ 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、一次治療に反応しない小児の ITP に対し、脾摘よりも TPO-RA を推奨する（非常に確度の低い有効性のエビデンスに基づく条件的推奨）。

2) Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia (Blood Adv 2019; 3: 3780-817) <sup>14)</sup>

以下のように記載されている。

- ・ 複数の小児を対象とした臨床試験により、TPO-RAは大部分の持続性／慢性ITPの小児において副作用なく良好な反応を示し、出血頻度を減少させる（エビデンスレベルIb、推奨グレードA）。
- ・ 1種類のTPO-RAに反応しない又は反応が消失した場合は、別の種類のTPO-RAに切り替えるか、ミコフェノール酸モフェチルや他の免疫抑制剤との併用を考慮する（推奨グレードC）。
- ・ 一般的に、TPO-RAにより出血リスクの低減及び／又はHRQoLの改善を含む臨床的ベネフィットが得られることから、ITP患者における好ましい治療法として用いるべきである。
- ・ 本薬の用量は年齢（1～5歳は低用量）、肝機能障害の有無（肝機能障害がある場合は減量）、人種（東アジア系は減量）により異なる。用量は血小板反応により最大75 mg/日までの範囲で調節すること。

3) Expert Report on Immune Thrombocytopenia: Current Diagnostics and Treatment – Recommendations from an Expert Group from Austria, Germany, and Switzerland. (Oncol Res Treat 2023; 46; 5-44) <sup>15)</sup>

以下のように記載されている。

- ・ TPO-RAは、ITP患者が副腎皮質ステロイドに不応、又は早期に再発した場合の二次治

療薬として確立しており、欧州では本薬、ロミプロスチム及びアバトロンボパグがITPの治療薬として承認されている。

- ・ TPO-RAは、成人のみでなく小児にも有効である。本薬は、他の治療（副腎皮質ステロイド、免疫グロブリン等）に抵抗性で、6カ月以上持続する一次性ITPの1歳以上の小児の患者における治療に用いる。
- ・ 小児では一般的に脾摘は避けるべきである。
- ・ 本薬の小児における有害事象として、特に高用量投与時にトランスアミナーゼ増加の可能性が報告されているが、中和抗体や骨髄異形成等の重篤な有害事象は報告されていない。軽度で可逆的なレチクリン線維増殖が確認されたとの報告もあるものの、系統的な研究は行われていない。その他、報告されている副作用として上気道感染や発熱がある。
- ・ 鉄キレート剤である本薬が小児のITP患者の鉄欠乏症の原因となることが報告されている。

<日本におけるガイドライン等>

- 1) 日本小児血液・がん学会 2022 年小児免疫性血小板減少症診療ガイドライン（日本小児血液・がん学会雑誌 2022; 59: 50-7）<sup>16)</sup>

以下のように記載されている。

- ・ 一次治療に反応不良であり、粘膜出血のある又はHRQoLの低下したITP患者には、TPO-RAを推奨する（推奨グレード1A）。本薬の開始量は1日1回12.5 mgを推奨する（推奨グレード1C）。
- ・ 一次治療に反応不良であり、粘膜出血のある又はHRQoLの低下したITP患者には、脾摘に優先してTPO-RA、リツキシマブの投与を推奨する（推奨グレード2C）。
- ・ 本薬とロミプロスチムのどちらを優先して投与すべきかについては、有効性及び安全性に差がないため、投与方法、合併症の発現有無、患者希望等を考慮して判断する（推奨グレードなし）。

## 6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

### （1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

本邦において、小児のITPに対する本薬の開発は行われていない。

### （2）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について

要望内容に係る本薬の使用実態として、以下の内容が報告されている。

- 1) 本邦での臨床使用実態に関する文献報告<sup>14) ~39)</sup>

小児の慢性ITPに対する本薬の使用実態に関する情報が記載された報告は、表4のとおりであった。

表 4 : 小児の慢性 ITP における本邦での本薬の使用実態

文献番号	年齢	前治療	開始用量	最大用量	投与期間	有効性	安全性
17	7 ~ 10 歳の 4 例	PSL	記載なし	記載なし	記載なし	血小板数増加 2 例で PSL 中止 2 例で PSL 漸減後に再発	頭痛
18	10 歳	IVIG、PSL	12.5 mg	記載なし	1 年	血小板数増加	記載なし
19	3 歳	IVIG、PSL	記載なし	記載なし	3 カ月以上	IVIG、PSL 中止	記載なし
20	11 歳	IVIG、PSL、CsA	記載なし	記載なし	13 カ月	血小板数増加、CsA、PSL 中止	記載なし
	6 歳	IVIG、PSL、ステロイドパルス、CsA	記載なし	記載なし	14 カ月	CsA 中止、PSL 漸減	記載なし
21、22 (同じ症例の報告)	11 歳	IVIG、副腎皮質ステロイド、リツキシマブ	0.25 mg/kg	1.0 mg/kg	記載なし	血小板数増加、副腎皮質ステロイド中止 本薬投与 11 カ月後に脾摘	グレード 3 又は 4 の有害事象なし。
23	6 歳	PSL	記載なし	記載なし	記載なし	血小板数増加、再燃なし	記載なし
24	10 歳	PSL、セファランチン、CsA	12.5 mg	25 mg	記載なし	血小板数増加 過多月経・貧血により脾摘 脾的後本薬投与中止	記載なし
	9 歳	IVIG	記載なし	記載なし	記載なし	血小板数増加 本薬中止	記載なし
25	12 歳	IVIG、PSL、CsA、ダナゾール、アザチオプリン、ジアミノジフェニルスルホン	12.5 mg	25 mg	記載なし	血小板数増加 PSL 中止	記載なし
26	8 歳 6 カ月	IVIG、副腎皮質ステロイド、セファランチン	記載なし	記載なし	記載なし	血小板数増加 IVIG 中止	記載なし
27	3 歳 3 例、2 歳 2 例	PSL、IVIG	3.125 又は 6.25 mg	18.75 mg	6~53 カ月	5 例中 4 例で血小板数増加。うち、1 例で PSL 中止、2 例で PSL 減量。	記載なし
28	5 ~ 18 歳の 5 例	PSL、セファランチン (5 例)、IVIG (3 例)、CsA (2 例)、脾摘、ビタミン C 大量療法、アザチオプリン、ミズリピン (1 例)	6.25 mg (5 歳の 1 例)、12.5 mg (その他)	50 mg (18 歳の 1 例) 25 mg (その他)	7 カ月 ~ 2 年 4 カ月	5 例中 4 例で有効	頭痛 1 例
29	12 歳	IVIG	12.5 mg	記載なし	記載なし	血小板数増加	記載なし
30	記載なし (発症時 12 歳)	PSL、セファランチン、CsA	記載なし	25 mg	記載なし	血小板数増加、PSL 中止	記載なし

	記載なし（発症時 8 歳）	IVIG	記載なし	記載なし	記載なし	血小板数増加	
31	2 ～ 15 歳の 4 例	副腎皮質ステロイド	6.25～37.5 mg（開始用量であるかは不明）	記載なし	記載なし	4 例中 3 例で血小板数増加、1 例で血小板数不変	重篤な副作用なし
32	18 歳	PSL、IVIG、セファランチン、CsA、アザチオプリン、ミゾリビン、脾摘	記載なし	記載なし	記載なし	PSL 中止 10 カ月後に細菌感染症、血小板減少が起こり、PSL 再開	記載なし
	5 歳	PSL、IVIG、セファランチン、CsA、ビタミン C	記載なし	記載なし	記載なし	他剤減量	
	14 歳	PSL	記載なし	記載なし	記載なし	PSL 減量	
33	14 歳	PSL、脾摘	記載なし	記載なし	記載なし	一時的に血小板数増加 PSL 減量	記載なし
34	4 歳	IVIG、副腎皮質ステロイド、CsA、リツキシマブ	12.5 mg/日 投与 13 週以降：37.5 mg/日	投与 13 週以降：37.5 mg/日	記載なし	血小板数増加	強い副作用なし

PSL：プレドニゾロン、IVIG：静注用免疫グロブリン、CsA：シクロスポリン

## 2) 使用成績調査

成人の慢性 ITP 患者に対して承認後に実施された使用成績調査（調査方法：全例調査、実施期間：2010 年 12 月～2020 年 10 月）において、18 歳未満の ITP 患者 33 例に本薬を投与したことが確認された。このうち、24 例が 6～17 歳、9 例が 1～5 歳であった。当該 33 例における開始用量は、6～17 歳では 12.5 mg（22 例）及び 6.3 mg（2 例）であり、1～5 歳では 12.5 mg（1 例）、6.3 mg（3 例）、3.1 mg（4 例）及び 2.5 mg（1 例）であった。

18 歳未満の患者での有効性について、本薬が投与された小児の ITP 患者のうち、全般改善度で改善と評価された患者の割合は、6～17 歳の患者及び 1～5 歳の患者でそれぞれ 58.3%（14 例）及び 33.3%（3 例）であり、全般改善度が不変であった患者の割合は 37.5%（9 例）及び 55.6%（5 例）であり、成人の結果と相違はなかった。

18 歳未満の患者での安全性について、副作用は 6～17 歳の患者の 5 例 5 件（頭痛 2 件、白血球数減少、血小板数増加及び咽頭炎各 1 件）、1～5 歳の患者の 2 例 2 件（脱毛症及び神経芽腫各 1 件）に認められた。

## 7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

海外第 II 相試験及び海外第 III 相試験において本薬の有効性が検討され（4 参照）、当該成績に基づき、欧米等 6 カ国において小児の慢性 ITP に係る効能・効果及び用法・用量が承

認されている。また、国内外の教科書及び診療ガイドラインで、小児の慢性 ITP に対する本薬の投与が推奨されている（5. (3) 及び 5. (4) 参照）。さらに、本邦での臨床使用実態に関する公表文献及び使用成績調査の結果から本薬の有効性が示唆されている（6. (2) 参照）。

以上の点に加え、慢性 ITP の病態及び治療方針、並びに成人の慢性 ITP 患者における本薬の有効性に問題となるような国内外差が認められていないことを踏まえると、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、「検討会議」）は、日本人の小児の慢性 ITP 患者における本薬投与時の有効性は医学薬学上公知と判断する。

（2）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

開発要請を受けた企業は、以下のように説明している。

1) 国内外の臨床試験等で認められた有害事象の発現状況（4 及び 6. (2) 参照）

企業が実施した海外臨床試験で認められた有害事象の多くは、成人の ITP 患者に投与した際にも発現することが知られている感染症に関連する事象や肝機能障害に関する有害事象であり、死亡は認められなかった。また、本邦での臨床使用実態に関する公表文献等に記載のあった有害事象は頭痛であり、本薬の既知の事象であった。

2) 国内外の副作用報告の状況

本薬を 18 歳未満の小児の ITP 患者に投与した際の国内の副作用は 14 例 22 件であり（2023 年 8 月 25 日時点）、その内訳は表 5 のとおりであった。転帰は、不明の 3 件（血小板数減少、ウイルス性胃腸炎、口腔障害各 1 件）、未報告の 3 件（脱毛症、黄疸眼、血小板数増加各 1 件）を除き、いずれも回復又は軽快であった。

表 5：国内の副作用報告の内訳

副作用名 [MedDRA PT (ver.26.0)]	件数
血小板数増加	2
血小板数減少	2
頭痛	2
脱毛症	2
白血球数減少	1
咽頭炎	1
脳出血	1
脊髄硬膜下血腫	1
薬物依存	1
悪心	1
嘔吐	1
肝機能異常	1
ウイルス性胃腸炎	1
下痢	1
口腔障害	1
肝機能検査値上昇	1
黄疸眼	1
神経芽腫	1



未知の副作用は 10 件認められ、このうち 2 件以上発生した副作用は血小板数減少であった。しかしながら、血小板数減少については原疾患がリスク因子であり一定割合の ITP 患者でこれらの合併症を有すると考えられること、及びその他の副作用を含め小児集団において特異的に発現した副作用はないことから、追加の注意喚起は不要と判断した。

また、海外の副作用報告（2023 年 9 月 8 日時点）においても、最も多く発現した副作用は血小板数減少であった。その他の副作用も主に血栓塞栓症や出血に関する事象であり、発現した事象や重症度の傾向は国内の副作用と変わらなかった。

以上より、検討会議は以下のように判断する。

小児の ITP に対して本薬が承認されている海外において、小児の ITP 特有のリスクは報告されていない。また、国内で本薬を小児の ITP 患者に投与した際に 2 件以上報告された未知の副作用である血小板数減少は、原疾患の病態から想定される事象であった。したがって、成人の慢性 ITP 患者における本薬の安全性に問題となるような国内外差は認められていないことも踏まえると、成人と同様のモニタリングや用量調節がなされるのであれば、日本人の小児の慢性 ITP 患者における本薬投与時の安全性は管理可能である。

注 5) 企業の自発報告に加え、使用成績調査で報告された事象も含む。

### (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

本薬について、欧米等 6 カ国で、小児での慢性 ITP に係る効能・効果及び用法・用量が承認されており、国内外の教科書、診療ガイドライン等の記載内容及び国内の使用実態から、一次治療に反応不良な小児の慢性 ITP 患者において本薬を用いた治療が標準的に行われていると判断できる（5. (3)、(4) 及び 6. (2) 参照）。

有効性について、海外第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験において小児の慢性 ITP 患者での本薬の有効性が示されており、本邦での臨床使用実態に関する公表文献及び使用成績調査の結果を踏まえると、日本人の小児の慢性 ITP 患者における有効性も期待できる（7. (1) 参照）。

安全性について、海外臨床試験成績及び国内の製造販売後の情報を踏まえると、成人の慢性 ITP 患者に対する投与時と同様の管理がなされるのであれば、日本人の小児の慢性 ITP 患者に本薬を投与した際のリスクはベネフィットを上回らないと判断する（7. (2) 参照）。

以上より、検討会議は、小児の慢性 ITP に対する本薬の有用性は、医学薬学上公知であると判断する。

## 8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

### (1) 効能・効果について

効能・効果及び効能・効果に関連する注意について、以下のような設定とすることが適

当と検討会議は考える。

【効能・効果】(今回の要望に関連する部分のみ抜粋)

慢性特発性血小板減少性紫斑病

(変更なし)

【効能・効果に関連する注意】(今回の要望に関連する部分のみ抜粋)

5.1 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。

5.2 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。

(変更なし)

【設定の妥当性について】

効能・効果について、海外第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験に基づき小児の慢性 ITP 患者に本薬を投与した際の有効性及び安全性が示されており (4 参照)、海外では 1 歳以上の小児に対して、慢性 ITP に係る効能・効果で承認されていること等から、要望効能・効果は妥当と判断する。

海外では既存治療 (副腎皮質ステロイド、免疫グロブリン、脾摘等) で効果不十分な患者に対して承認されており、国内外の診療ガイドラインでも一次治療に反応不良な小児の慢性 ITP 患者に対して本薬が推奨されている (5. (4) 参照)。したがって、既承認の成人の慢性 ITP と同様に、効能・効果に関連する注意において、他の治療に効果不十分又は忍容性に問題がある場合、出血リスクが高いと考えられる場合に使用する旨注意喚起することが妥当と判断する。

## (2) 用法・用量について

用法・用量及び用法・用量に関連する注意については、以下のように設定することが妥当と検討会議は考える。

【用法・用量】(下線部追記)(今回の要望に関連する部分のみ抜粋)

通常、成人及び1歳以上の小児には、エルトロンボパグとして初回投与量 12.5 mg 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 50 mg とする。

【用法・用量に関連する使用上の注意】(今回の要望に関連する部分のみ抜粋)

7.3 本剤の投与中は、血液検査及び肝機能検査を定期的実施し、本剤の用量は下記 7.3.1-7.3.7 を参照の上、調節すること。本剤の投与開始時及び用量調節時には血小板数及び末梢血塗抹標本検査を含む全血球計算を、血小板数が安定する (血小板数 50,000/ $\mu$ L 以上が少なくとも 4 週間) までは毎週、安定した後は毎月検査すること

が望ましい。

- 7.3.1 本剤は治療上必要最小限の用量で使用する。
- 7.3.2 本剤の効果は、通常 1～2 週間であらわれるので、効果の確認のためには少なくとも 2 週間は同一用量を維持すること。ただし、肝障害のある患者では、血小板数が定常状態に達するまでの期間が長くなるため、効果の確認のためには少なくとも 3 週間は同一用量を維持すること。
- 7.3.3 血小板数 50,000/ $\mu$ L を目安とし、血小板数がそれを下回る場合には増量を考慮すること。
- 7.3.4 血小板数が 50,000/ $\mu$ L～200,000/ $\mu$ L の場合には、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こと。
- 7.3.5 血小板数が 200,000/ $\mu$ L～400,000/ $\mu$ L の場合には本剤を減量すること。
- 7.3.6 血小板数が 400,000/ $\mu$ L を超えた場合には本剤を休薬すること。この場合血小板数の測定は週に 2 回実施することが望ましい。休薬後、血小板数が 150,000/ $\mu$ L まで減少した場合には休薬前の投与量よりも原則として一段階用量を減量した上で投与を再開すること。
- 7.3.7 本剤の投与量を調節する場合には、通常、12.5mg/日ずつとする。
- 7.4 本剤を 1 日 50mg、4 週間投与しても血小板数が増加せず、臨床的に問題となる出血傾向の改善が認められない場合には、本剤の投与中止を考慮すること。

#### 【設定の妥当性について】

##### 1) 6 歳以上の小児に対する開始用量について

日本小児血液・がん学会から要望された開始用量「1 日 1 回 25 mg」は、欧米等 6 カ国の承認用法・用量における 6 歳以上のアジア人の開始用量と同一である。一方、国内の診療ガイドラインでは、小児の慢性 ITP 患者に対する開始用量について、年齢によらず「1 日 1 回 12.5 mg」が推奨されている。また、本邦での臨床使用実態に関する公表文献及び使用成績調査でも、6 歳以上の小児患者の多くで、本邦における慢性 ITP の成人用量と同様の 12.5 mg が投与されており、海外で承認されている 6 歳以上のアジア人の開始用量 (25 mg) を投与された症例はいなかった (6. (2) 参照)。

以上を踏まえると、6 歳以上の小児の開始用量は、本邦で承認されている成人の慢性 ITP の開始用量と同様に 12.5 mg とすることが妥当と考える。

##### 2) 1 歳以上 6 歳未満の小児に対する開始用量について

1 歳以上 6 歳未満の小児に対し、日本小児血液・がん学会から要望された開始用量「1 日 1 回 12.5 mg」は、国内の診療ガイドラインにおける推奨開始用量と同一である。一方、欧米等 6 カ国の承認用法・用量における 1 歳以上 6 歳未満での開始用量は「1 日 1 回 25 mg」であり、豪州においては、患者の状態に応じてより低い用量 (12.5 mg) から投与可能とされている。

また、本邦での臨床使用実態に関する公表文献及び使用成績調査において、開始用量として本剤 12.5 mg が投与された 1 歳以上 6 歳未満の小児患者 2 例において、投与中止に至った有害事象は認められていない (6. (2) 参照)。

以上より、日本人患者における投与症例は限られていることから安全性に配慮する必要はあるものの、1 歳以上 6 歳未満の小児における開始用量を 12.5 mg とすることは可能と判断する。

### 3) 本薬の用量調節及び最大用量について

要望用法・用量では、「出血の危険性を減らすため、血小板数が 50,000/ $\mu$ L を超えるまで増量する。」とされている。一方、欧米等 6 カ国の承認用法・用量では、いずれも血小板数が 50,000/ $\mu$ L 以上に達し、その状態が維持されるよう用量を調節することとされている。本邦における慢性 ITP の成人用法・用量においても、「血小板数や症状に応じて適宜増減すること」とされ、用法・用量に関連する注意において血小板数 50,000/ $\mu$ L を目安とし、血小板数がそれを下回る場合には増量する旨規定されている。加えて、提出された文献<sup>24)</sup>、<sup>25)</sup>、<sup>28)</sup> から、血小板数を確認しながら用量を調節している国内の使用実態が確認されたこと等を踏まえると、小児の慢性 ITP においても血小板数に応じて本薬の投与量を適宜増減することが適切と考える。

用量調節方法について、欧米等 6 カ国の承認用法・用量では、成人と小児の区別はなく「1 日投与量を 25 mg ずつ増量する」とされているが、米国では「1 日投与量が 12.5 mg の患者は 25 mg ずつ増量する前に 1 日投与量を 25 mg に増量する」とされていること、及び本邦の成人の慢性 ITP について「7.3.7 本剤の投与量を調整する場合には、通常、12.5 mg/日ずつとする」と注意喚起されていることから、日本人の小児の慢性 ITP においても 12.5 mg ずつ増量することが適切と考える。

本薬の最大用量について、欧米等 6 カ国の承認用法・用量では成人及び小児のいずれも同一の用量 (75 mg) が設定されていることから、日本人の小児の慢性 ITP における本薬の最大用量は日本人の成人の慢性 ITP と同様に 50 mg とすることが妥当と判断する。

## 9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

検討会議は、要望内容に関して不足しているエビデンスはないと判断した。

(2) 上記 (1) で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし。

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし。

10. 備考

なし。

11. 参考文献一覧

- 1) 米国添付文書 : PROMACTA (eltrombopag) tablets, PROMACTA (eltrombopag) for oral suspension (Novartis Pharmaceuticals Corporation)
- 2) 英国添付文書 : Revolade 12.5 mg/25 mg/50 mg/75 mg film-coated tablets, Revolade 25 mg powder for oral suspension (Novartis Europharm Limited)
- 3) 独国添付文書 : Revolade 12.5 mg/25 mg/50 mg/75 mg Filmtabletten, Revolade 25 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Novartis Europharm Limited)
- 4) 仏国添付文書 : Revolade 12.5 mg/25 mg/50 mg/75 mg, comprimés pelliculés, Revolade 25 mg, poudre pour suspension buvable (Novartis Europharm Limited)
- 5) 加国添付文書 : REVOLADE (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.)
- 6) 豪州添付文書 : REVOLADE (Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Limited)
- 7) Bussel JB, et al. Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicentre, placebo-controlled study. *Lancet Haematol* 2015; 2: e315-25.
- 8) Grainger JD, et al. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 1649-58.
- 9) Kim TO, et al. Eltrombopag for use in children with immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2018; 2: 454-61.
- 10) WINTROBE's CLINICAL HEMATOLOGY 14th EDITION. Wolters Kluwer; 2018. p1078.
- 11) Harrison's Principles of Internal Medicine 21st Edition. McGraw-Hill Education; 2022. p907.
- 12) 血液専門医テキスト 改訂第4版. 日本血液学会 (編) . 南江堂; 2023. p412.
- 13) Neunert C, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019; 3: 3829-66.
- 14) Provan D, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019; 3: 3780-817.
- 15) Matzdorff A, et al. Expert Report on Immune Thrombocytopenia: Current Diagnostics and Treatment -Recommendations from an Expert Group from Austria, Germany, and Switzerland. *Oncol Res Treat* 2023; 46; 5-44.
- 16) 石黒精、他. 日本小児血液・がん学会2022年小児免疫性血小板減少症診療ガイドライン.

- 日本小児血液・がん学会雑誌 2022; 59: 50-7.
- 17) Takasugi Nao, 他. 小児慢性免疫性血小板減少性紫斑病に対する経口トロンボポエチン受容体作動薬の治療効果. 日本小児血液・がん学会雑誌. 2019; 56: 224.
  - 18) 池田勇八、他. TPO受容体作動薬が奏効した難治性慢性免疫性血小板減少症の一例. 日本小児血液・がん学会雑誌. 2019; 56: 256.
  - 19) 長濱潤、他. Eltrombopagが有効であった慢性特発性血小板減少症（ITP）の3歳女児例. 日本小児科学会雑誌. 2019; 123: 1331-2.
  - 20) 市来章裕、他. エルトロンボパグが有効であった慢性特発性血小板減少性紫斑病の2例. 日本小児科学会雑誌. 2019; 123: 450.
  - 21) Maemura Ryo, 他. 小児難治性免疫性血小板減少性紫斑病に対するエルトロンボパグ療法. 日本小児血液・がん学会雑誌. 2018; 55: 250.
  - 22) 前村遼、他. 小児難治性特発性血小板減少性紫斑病に対するエルトロンボパグの使用経験. 臨床血液. 2018; 59: 1111.
  - 23) 八嶋由紀、他. 経口トロンボポエチン受容体作動薬エルトロンボパグが有効であった慢性特発性血小板減少性紫斑病の1例. 日本小児科学会雑誌. 2018; 122: 91.
  - 24) 渡邊力、他. 当院で経験した小児慢性免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）の治療と予後経過. 徳島赤十字病院医学雑誌. 2017; 22: 13-9.
  - 25) 茶山公祐、他. トロンボポエチン受容体作動薬の使用によりステロイド依存から離脱できた持続性免疫性血小板減少症の小児例. 市立豊中病院医学雑誌. 2017; 17: 73-6.
  - 26) 尾形善康、他. エルトロンボパグが有効であった慢性免疫性血小板減少症の一例. 日本血栓止血学会誌. 2015; 26: 251.
  - 27) 小池和俊、他. 4歳以下の重症慢性免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）5例に対するEltrombopag治療. 日本小児科学会雑誌. 2015; 119: 287.
  - 28) 高橋俊行、他. 小児慢性特発性血小板減少性紫斑病に対するエルトロンボパグの使用経験. 日本小児科学会雑誌. 2014; 118: 1091-7.
  - 29) 小池和俊、他. 1型糖尿病に合併した慢性免疫性血小板減少性紫斑病に対するEltrombopag治療. 日本小児科学会雑誌. 2014; 118: 424.
  - 30) 渡辺力、他. トロンボポエチン受容体作動薬（eltrombopag）が有用であった特発性血小板減少性紫斑病の3例. 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, 2015; 55回・11回・18回: 290.
  - 31) 坂田謙治、他. 小児難治性ITPに対しトロンボポエチン（TPO）受容体作動薬（エルトロンボパグ）で治療を行った4例. 日本小児科学会雑誌. 2014; 118: 89.
  - 32) Kobayashi Ryoji, 他. 血小板 小児特発性血小板減少性紫斑病のeltrombopag olamineを用いた治療. 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: 222.
  - 33) 柳澤敦広、他. エルトロンボパグを導入した治療抵抗性慢性ITP女児の1例. 日本小児科

学会雑誌. 2013; 117: 175.

- 34) 簡野美弥子、他. Eltrombopagを試みた慢性特発性血小板減少性紫斑病の4歳女兒. 小児がん. 2012; 48 (プログラム・総会号) : 330.