

**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
ロミプロスチム（遺伝子組換え）
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：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 µg 調製用 | |
| | 会社名：協和キリン株式会社 | |
| 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 | 初回投与量 1 µg/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 µg/kg とする。 |
| | 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、「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」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に対する二次治療としてロミプロスチム（遺伝子組換え）（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る。以上より、「ウ 欧米等において標準的療法に位置付けられており、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 : NPLATE (romiplostim) for injection, for subcutaneous use (Amgen Inc.) ¹⁾ | |
| 効能・効果 | <p>以下の血小板減少症の治療</p> <ul style="list-style-type: none"> 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成人のITP患者 副腎皮質ステロイド、免疫グロブリン、又は脾摘に対する反応が不十分な、1歳以上の小児の6カ月以上持続するITP患者 |
| 用法・用量 | <p>（該当部分抜粋）</p> <p>血小板数 $50 \times 10^9/L$ 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し、週1回皮下投与する。</p> <p>1週間あたりの最大用量である $10 \mu g/kg$ で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> <p><小児のITP患者></p> <p>本薬の開始用量は $1 \mu g/kg$ とする。開始用量は必ず治療開始時の実体重を用いて算出すること。小児患者において、その後は血小板数及び体重変化に基づき用量を調節する。12週毎に体重を再確認することが推奨される。</p> <p>本薬の1週間あたりの用量は、出血リスクの低減に必要な血小板数である $50 \times 10^9/L$ 以上を達成するまで $1 \mu g/kg$ ずつ調節する。1週間あたりの最大用量である $10 \mu g/kg$ を超えないこと。小児のプラセボ対照試験の17～24週において最も頻回に投与された用量の中央値は $5.5 \mu g/kg$ であった。</p> <p>小児患者では用量を以下のように調節する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 血小板数が $50 \times 10^9/L$ 未満の場合、 $1 \mu g/kg$ 増量する。 2週連続で血小板数が $200 \times 10^9/L$ 超 $400 \times 10^9/L$ 以下の場合、 $1 \mu g/kg$ 減量する。 血小板数が $400 \times 10^9/L$ 超の場合、投与しない。血小板数を毎週測定し続け、血小板数が $200 \times 10^9/L$ 未満まで減少した場合は、 $1 \mu g/kg$ 減量して本薬の投与を再開する。 |
| 承認年月（または米国における開発の有 | 2018年12月 |

| 無) | | | | | | | | | |
|---|--|----------------------------|------|-------|-------------------------|--------------|-------------------------|-------|--|
| 備考 | | | | | | | | | |
| 2) 英国 : Nplate 125/250/500 micrograms powder for solution for injection (Amgen Europe B.V.) 2) | | | | | | | | | |
| 効能・効果 | (該当部分抜粋) 他の治療 (副腎皮質ステロイド、免疫グロブリン等) に不応の 1 歳以上の慢性 ITP の患者 | | | | | | | | |
| 用法・用量 | <p>週 1 回皮下投与すること。</p> <p><開始用量> 開始用量は実体重に基づき 1 µg/kg とする。</p> <p><用量調節> 治療開始時の用量は患者の実体重に基づき算出すること。患者の血小板数が 50×10⁹/L 以上を達成するまで週 1 回の用量を 1 µg/kg ずつ増量すること。血小板数が安定 (少なくとも 4 週間にわたって用量を調節せずに 50×10⁹/L 以上) するまで毎週血小板数を測定すること。その後は血小板数を 1 カ月毎に測定し、下表に従って、血小板数が推奨範囲内となるように用量を適切に調節すること。1 週間あたりの最大用量である 10 µg/kg を超えないこと。</p> <table border="1" data-bbox="501 1137 1386 1332"> <thead> <tr> <th>血小板数 (×10⁹/L)</th> <th>調節方法</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>50 未満</td> <td>週 1 回の用量を 1 µg/kg 増量する。</td> </tr> <tr> <td>2 週連続で 150 超</td> <td>週 1 回の用量を 1 µg/kg 減量する。</td> </tr> <tr> <td>250 超</td> <td>投与せず、血小板数を毎週測定し続ける。 血小板数が 150×10⁹/L 未満まで減少した場合は、週 1 回の用量を 1 µg/kg 減量して投与を再開する。</td> </tr> </tbody> </table> <p>患者毎に血小板反応が異なるため、患者によっては、減量又は投与中止により血小板数が突然 50×10⁹/L 未満に減少する場合がある。このような場合は、臨床的に適切であれば、医師の判断により、より高い血小板数のカットオフ値 (200×10⁹/L 超で減量、400×10⁹/L 超で中止) を考慮してもよい。</p> <p>推奨用量範囲内で血小板反応が消失する、又は維持されない場合は、原因の探索を行うこと。</p> <p><治療中止> 最大用量である週 1 回 10 µg/kg 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、投与中止すること。</p> <p>治療する医師は患者の状態を定期的に観察し、治療継続を患者毎に</p> | 血小板数 (×10 ⁹ /L) | 調節方法 | 50 未満 | 週 1 回の用量を 1 µg/kg 増量する。 | 2 週連続で 150 超 | 週 1 回の用量を 1 µg/kg 減量する。 | 250 超 | 投与せず、血小板数を毎週測定し続ける。 血小板数が 150×10 ⁹ /L 未満まで減少した場合は、週 1 回の用量を 1 µg/kg 減量して投与を再開する。 |
| 血小板数 (×10 ⁹ /L) | 調節方法 | | | | | | | | |
| 50 未満 | 週 1 回の用量を 1 µg/kg 増量する。 | | | | | | | | |
| 2 週連続で 150 超 | 週 1 回の用量を 1 µg/kg 減量する。 | | | | | | | | |
| 250 超 | 投与せず、血小板数を毎週測定し続ける。 血小板数が 150×10 ⁹ /L 未満まで減少した場合は、週 1 回の用量を 1 µg/kg 減量して投与を再開する。 | | | | | | | | |

| | |
|---|--|
| | 決定すること。非脾摘患者の場合、脾摘に関連する検討も含まれる。 投与中止により、血小板減少症が再発する可能性がある。 |
| 承認年月（または英国における開発の有無） | 2018年1月 |
| 備考 | |
| 3) 独国 : Nplate 125/250/500 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (Amgen Europe B.V.) ³⁾ | |
| 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 : Nplate 125/250/500 microgrammes poudre pour solution injectable (Amgen Europe B.V.) ⁴⁾ | |
| 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 : Nplate (romiplostim for injection) (Amgen Canada Inc.) ⁵⁾ | |
| 効能・効果 | |
| 用法・用量 | |
| 承認年月（または加国における開発の有無） | |
| 備考 | 要望内容に関する承認はない（2024年●月現在） |
| 6) 豪州 : Nplate (Amgen Australia Pty Ltd) ⁶⁾ | |
| 効能・効果 | <p>（該当部分抜粋）</p> <p>1歳以上の小児患者における6カ月以上持続する一次性ITPの血小板減少症の治療</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 副腎皮質ステロイド及び免疫グロブリンに対して反応が不十分、又は不耐な非脾摘患者 ・ 脾摘に対する反応が不十分な脾摘患者 |

| <p>用法・用量</p> | <p>血小板数$50 \times 10^9/L$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し、週1回皮下投与する。</p> <p>最大用量である週1回$10 \mu g/kg$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、投与中止すること。</p> <p><開始用量> 推奨開始用量は患者の実体重に基づき、$1 \mu g/kg$とする。</p> <p><用量調節> 血小板数が$50 \sim 200 \times 10^9/L$となるまで週1回の用量を$1 \mu g/kg$ずつ調節する。</p> <p>血小板数が安定（用量調節せずに少なくとも4週間、血小板数が$50 \times 10^9/L$以上）す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。推奨される用量調節は下表のとおりである。1週間あたりの最大用量である$10 \mu g/kg$を超えないこと。</p> <table border="1" data-bbox="501 1084 1385 1496"> <thead> <tr> <th>血小板数 ($\times 10^9/L$)</th> <th>調節方法</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">開始用量は実体重に基づく $1 \mu g/kg$ とする。</td> </tr> <tr> <td>50 未満</td> <td>$1 \mu g/kg$ 増量する。</td> </tr> <tr> <td>50 以上 200 以下</td> <td>用量を維持する。</td> </tr> <tr> <td>2 週連続で 200 超 400 未満</td> <td>$1 \mu g/kg$ 減量する。</td> </tr> <tr> <td>400 以上</td> <td>投与しない。 血小板数が $200 \times 10^9/L$ 未満となった場合は、投与を再開する。 次回投与日の用量を $1 \mu g/kg$ 減量することを考慮する。 血小板数の増加が ITP に対する併用薬の投与開始又は増量による場合は、本薬の用量の維持を考慮する。</td> </tr> <tr> <td colspan="2">治療を中止して血小板数が減少した場合は、中止前の用量で投与を再開する。</td> </tr> </tbody> </table> <p><投与中止> 治療する医師は患者の状態を定期的に観察し、治療継続を患者毎に決定すること。投与中止により、血小板減少症が再発する可能性がある。</p> | 血小板数 ($\times 10^9/L$) | 調節方法 | 開始用量は実体重に基づく $1 \mu g/kg$ とする。 | | 50 未満 | $1 \mu g/kg$ 増量する。 | 50 以上 200 以下 | 用量を維持する。 | 2 週連続で 200 超 400 未満 | $1 \mu g/kg$ 減量する。 | 400 以上 | 投与しない。 血小板数が $200 \times 10^9/L$ 未満となった場合は、投与を再開する。 次回投与日の用量を $1 \mu g/kg$ 減量することを考慮する。 血小板数の増加が ITP に対する併用薬の投与開始又は増量による場合は、本薬の用量の維持を考慮する。 | 治療を中止して血小板数が減少した場合は、中止前の用量で投与を再開する。 | |
|-------------------------------------|---|--------------------------|------|--------------------------------|--|-------|--------------------|--------------|----------|---------------------|--------------------|--------|---|-------------------------------------|--|
| 血小板数 ($\times 10^9/L$) | 調節方法 | | | | | | | | | | | | | | |
| 開始用量は実体重に基づく $1 \mu g/kg$ とする。 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 50 未満 | $1 \mu g/kg$ 増量する。 | | | | | | | | | | | | | | |
| 50 以上 200 以下 | 用量を維持する。 | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 週連続で 200 超 400 未満 | $1 \mu g/kg$ 減量する。 | | | | | | | | | | | | | | |
| 400 以上 | 投与しない。 血小板数が $200 \times 10^9/L$ 未満となった場合は、投与を再開する。 次回投与日の用量を $1 \mu g/kg$ 減量することを考慮する。 血小板数の増加が ITP に対する併用薬の投与開始又は増量による場合は、本薬の用量の維持を考慮する。 | | | | | | | | | | | | | | |
| 治療を中止して血小板数が減少した場合は、中止前の用量で投与を再開する。 | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>承認年月（または豪州における開発の有無）</p> | <p>2019年7月</p> | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>備考</p> | | | | | | | | | | | | | | | |

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 I / II 相試験 (Blood 2011; 118: 28-36) ⁷⁾

1 歳以上 18 歳未満の慢性 ITP 患者^{注 1)}を対象に、本薬の安全性、有効性及び薬物動態を検討する無作為化二重盲検比較試験が実施された。

年齢 (1 歳以上 3 歳未満、3 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 18 歳未満) を層別因子として、組み入れられた 22 例が本薬群 (17 例) 又はプラセボ群 (5 例) に無作為に割り付けられ、本薬又はプラセボが週 1 回、12 週間皮下投与された。本薬の開始用量は 1 µg/kg とされ、血小板数が 50,000~250,000/µL となるように、表 2 のとおり調節された。許容された用量範囲は 1~10 µg/kg であった。

表 2 : 海外第 I / II 相試験における用量の調節方法

| 血小板数 | 調節方法 |
|-----------------------------------|---|
| 2 週連続で 50,000/µL 未満 | 2 µg/kg 増量する。 |
| 50,000~250,000/µL | 同一用量とする。 |
| 2 週連続で 250,000/µL 超 400,000/µL 以下 | 1 µg/kg 減量する。 ^{a)} |
| 400,000/µL 超 | 投与中止し、血小板数が 250,000/µL 未満となった後に 1 µg/kg 減量して再開する。 ^{b)} |

- a) 用量が 1 µg/kg で減量が必要な場合は投与中止し、血小板数が 50,000/µL 以下となった後に 1 µg/kg で再開する。
 b) 救済治療により血小板数が 400,000/µL 超となった場合は投与中止し、250,000/µL 未満となった後に同一用量で再開する。

22 例中 21 例が ITP 療法による治療歴を有していた。

有効性について、治療期間中に 2 週連続で血小板数 50,000/µL 以上を達成した被験者の割合は本薬群で 88% (15/17 例)、プラセボ群で 0% (0/5 例) であった。

安全性について、有害事象の発現割合は本薬群 94% (16/17 例)、プラセボ群 100% (5/5 例) であり、本薬群で 10% 以上に認められた有害事象は表 3 のとおりであった。

表 3 : 本薬群で 10% 以上に認められた有害事象

| | 本薬群 (17例) | プラセボ群 (5例) |
|-------|--------------|---------------|
| 頭痛 | 35 (6) | 40 (2) |
| 鼻出血 | 35 (6) | 20 (1) |
| 口腔咽頭痛 | 24 (4) | 0 (0) |
| 発熱 | 24 (4) | 0 (0) |
| 挫傷 | 18 (3) | 20 (1) |
| 上腹部痛 | 18 (3) | 0 (0) |
| 発疹 | 18 (3) | 0 (0) |
| 咳嗽 | 12 (2) | 40 (2) |
| 嘔吐 | 12 (2) | 40 (2) |
| 点状出血 | 12 (2) | 20 (1) |
| 上気道感染 | 12 (2) | 20 (1) |
| 上咽頭炎 | 12 (2) | 0 (0) |

% (例数)

死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は本薬群の 1 例（インフルエンザ及び敗血症）に認められたが、本薬との因果関係は否定された。出血は本薬群の 71%（12/17 例）、プラセボ群の 40%（2/5 例）に認められた。いずれの被験者においても、本薬又はトロンボポエチン（以下、「TPO」）に対する中和抗体は認められなかった。

注1) 6カ月以上持続し、組入れ前21日以内の血小板数が2回測定時の平均値で30,000/μL以下、1回の測定値で35,000/μL以下の患者。

2) 海外第Ⅲ相試験（Lancet 2016; 388: 45-54）⁸⁾

1 歳以上 18 歳未満の慢性 ITP 患者^{注2)}を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する無作為化二重盲検比較試験が実施された。

年齢（1歳以上6歳未満、6歳以上12歳未満、12歳以上18歳未満）を層別因子として、組み入れられた62例が本薬群（42例）又はプラセボ群（20例）に無作為に割付けられ、本薬又はプラセボが週1回、24週間投与された。本薬の開始用量は1 μg/kgとされ、血小板数が50,000～200,000/μLとなるように調節された。まず、目標である50,000/μL以上となるまで、又は最大用量である10 μg/kgとなるまで、1週間に1 μg/kgずつ増量された。血小板数が2週連続で200,000～400,000/μLとなった場合は、1 μg/kg減量することとされ、血小板数が400,000/μL以上となった場合は投与中止し、血小板数が200,000/μL未満となった後に1 μg/kg減量して投与再開することとされた。用量が1 μg/kgで減量が必要な場合は投与中止し、血小板数が50,000/μL未満となった後に1 μg/kgで投与再開することとされた。

本薬群の各被験者における平均用量（中央値（四分位範囲））は3.9（2.4-7.3） μg/kg、投与17～24週において最も頻回に投与された用量（中央値（四分位範囲））は5.5（3-10） μg/kgであった。

有効性について、主要評価項目とされた、投与18～25週の8回の血小板数測定のうち6回以上で血小板反応^{注3)}を示した被験者の割合は、本薬群及びプラセボ群でそれぞれ52%（22/42例）及び10%（2/20例）であり、本薬群で有意に高かった。

安全性について、本薬群で20%以上に認められた有害事象は表1のとおりだった。

表1：本薬群で20%以上に認められた有害事象

| | 本薬群 (42例) | プラセボ群 (19例) |
|-------|--------------|----------------|
| 挫傷 | 50 (21) | 37 (7) |
| 鼻出血 | 48 (20) | 53 (10) |
| 頭痛 | 43 (18) | 58 (11) |
| 上気道感染 | 38 (16) | 26 (5) |
| 点状出血 | 26 (11) | 32 (6) |
| 口腔内出血 | 26 (11) | 21 (4) |
| 嘔吐 | 26 (11) | 21 (4) |
| 口腔咽頭痛 | 26 (11) | 5 (1) |
| 下痢 | 24 (10) | 16 (3) |

| | | |
|--------|--------|--------|
| 悪心 | 21 (9) | 37 (7) |
| 発熱 | 21 (9) | 11 (2) |
| % (例数) | | |

死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は本薬群及びプラセボ群でそれぞれ24% (10/42例) 及び5% (1/19例) に認められ、本薬群で2例以上に認められた事象は鼻出血、頭痛及び挫傷 (各2例) であった。本薬群で認められた重篤な有害事象のうち、1例で認められた頭痛及び血小板増加症は本薬との因果関係が否定されなかった。出血の発現割合は、本薬群及びプラセボ群でそれぞれ83% (35/42例) 及び74% (14/19例) であった。いずれの被験者においても、本薬又はTPOに対する中和抗体は認められなかった。

注2) 6か月以上持続し、1種類以上のITP療法による治療歴を有する、又は他のITP療法に不適格で、スクリーニング期の血小板数 (2回測定時の平均値) が30,000/ μ L以下の患者

注3) 過去4週間以内の救済薬の投与なしに血小板数が50,000/ μ L以上となること

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

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

<海外における臨床試験等>

なし。

<国内における臨床試験等>

なし。

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

代表的な公表文献の概略について、以下に示す。

- 1) Romiplostim for the management of pediatric immune thrombocytopenia: drug development and current practice. (Blood Adv 2019; 3: 1907-15) ⁹⁾

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。

- ・ 本薬は週1回の皮下注射剤であり、成人のITPにおいて、血小板数を増加させ、出血頻度を減少させ、ITPに係る併用治療薬の投与を減少させることが示されている。
- ・ 週1回の皮下投与により血小板数が50,000/ μ L超を維持できる最小用量を決定する。血小板増加症は避けるべきであり、表4のように用量を調節する。

表4：本薬の投与の調節

| 血小板数 | 調節方法 ^{a)} |
|---------------------------------|--|
| 50,000/μL 未満 | 1 μg/kg 増量する。 |
| 50,000/ μL 以上 200,000/ μL 以下 | 変更なし。 |
| 200,000/ μL 超 | 2 週連続で 200,000/μL 超の場合は、1 μg/kg 減量する。 |
| 400,000/ μL 超 | 投与しない。毎週血小板数を測定する。血小板数が 200,000/μL 未満となった場合は、1 μg/kg 減量して再開する。 |

a) 1 μg/kg から開始し、最大用量である 10 μg/kg まで増量する。10 μg/kg を 4 週間投与して反応がない場合は本薬の投与を中止する。

- 小児患者では、12週毎に体重に対する調節を行うことを考慮すべきである。
- 本薬の1歳未満の小児に対する開発は行われていない。1歳以上の小児であれば、本薬の血清中濃度は成人の血清中濃度を反映しており、用量スキーマの調節は不要である。
- 最大用量である 10 μg/kg の本薬を4週間投与して反応がない場合は、他のTPO受容体アゴニスト（以下、「TPO-RA」）への変更、免疫抑制剤の併用、作用機序の異なる治療薬への変更等、追加の治療戦略を考慮すべきである。本薬に対する反応性が突然維持できなくなった場合は、中和抗体の有無を検査すべきである。
- 大部分の小児では、治療用量に達するまでに数週間の用量調節が必要である。
- 実臨床では、血小板数を50,000～200,000/μLの範囲外で管理することもしばしば許容されている。

(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) WINTROBE's CLINICAL HEMATOLOGY 14th EDITION.¹⁰⁾

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.¹¹⁾

以下のように記載されている（小児・成人の区別なし）。

- TPO-RAとして本薬とエルトロンボパグ オラミン（以下、「ELT」）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¹²⁾

- ・ 欧米では1歳以上の患者にELTと本薬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)¹³⁾

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 immunethrombocytopenia. (Blood Adv 2019; 3: 3780-817)¹⁴⁾

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。
- ・ 小児において、本薬の推奨開始用量は1µg/kg（皮下投与）である。用量は血小板数に基づき調節可能である。

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)¹⁵⁾

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、ELT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）に抵抗性の1歳以上の小児の慢性ITP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。

<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）¹⁶⁾

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）。本薬の開始量は週 1 回 1 μg/kg 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ELT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^{17) ~21)}

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 5 のとおりであった。

表 5 : 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 | 5 歳 | IVIG、PSL、MMF、リツキシマブ、ボルテゾミブ | 記載なし | 記載なし | 2 年以上 | PSL 中止。 | 記載なし |
| | 1 歳 | IVIG、PSL、リツキシマブ | 記載なし | 記載なし | 4 年 5 カ月以上 | PSL 減量。 | 記載なし |
| | 4 歳 | IVIG、PSL | 記載なし | 記載なし | 記載なし | PSL 中止。 | 記載なし |
| 18 | 8 歳 | IVIG、PSL、ELT、 | 記載なし | 記載なし | 2 年以上 | 有効だが | 副作用な |

| | | | | | | | |
|----|------|--|---------|----------|-------|------------------------|-----------------------|
| | | CsA、脾摘 | | | | PSL 中止には至らず。 | し |
| 19 | 14 歳 | IVIG、PSL、セファランチン、脾摘、ELT、リツキシマブ | 1 µg/kg | 6 µg/kg | 約 1 年 | 血小板数増加、PSL 中止。 | 有害事象なし |
| 20 | 8 歳 | IVIG、PSL | 5 µg/kg | 5 µg/kg | 7 カ月 | 血小板数増加。開心術を合併症なく終了。 | 副作用なし |
| 21 | 1 歳 | IVIG、PSL、セファランチン、CsA、アザチオプリン、MMF、リツキシマブ、メチルプレドニゾロン、加味帰脾湯、ダナゾール、デキサメタゾン | 1 µg/kg | 10 µg/kg | 1 年以上 | PSL 中止後も血小板数維持。出血傾向なし。 | 巨核球数増加。本薬に関連した有害事象なし。 |

IVIG：静注用免疫グロブリン、PSL：プレドニゾロン、MMF：ミコフェノール酸モフェチル、CsA：シクロスポリン

2) 特定使用成績調査

成人の慢性 ITP 患者に対して承認後に実施された特定使用成績調査（調査方法：全例調査、実施期間：2011 年 4 月～2020 年 7 月）において、15 歳未満の ITP 患者 52 例に本薬を使用したことが確認された。開始用量別の症例数は、1 µg/kg が 29 例、1 µg/kg 未満（0.5～0.98 µg/kg）が 6 例、1 µg/kg 超（1.07～10 µg/kg）が 17 例であった。最大用量別の症例数は、10 µg/kg が 17 例、10 µg/kg 未満（1.08～9.72 µg/kg）が 32 例、10 µg/kg 超（10.2 µg/kg 及び 12 µg/kg）が 2 例、不明が 1 例であった。

15 歳未満の患者での有効性について、有効（ベースラインの血小板数の 2 倍以上かつ 50,000/µL 以上に増加、又はベースラインから 20,000/µL 以上の血小板数増加）と判定された症例の割合は 44.23%（23/52 例）であり、成人における割合 48.53%（745/1535 例）と差は認められなかった。

15 歳未満の患者での安全性について、有害事象は 29 例に認められ、2 例以上で認められた有害事象は、上咽頭炎（8 例）、上気道の炎症及び鉄欠乏性貧血（各 4 例）、インフルエンザ、頭痛及び白血球数増加（各 3 例）、アレルギー性鼻炎、急性中耳炎、巨核球異常、好中球数減少、肺炎、鼻出血、貧血、便秘及び蕁麻疹（各 2 例）であった。重篤な有害事象は 9 例に認められ、2 例以上で認められた有害事象は巨核球異常及び肺炎（各 2 例）であった。そのうち巨核球異常 2 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

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 I/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、米国、英国、独国、仏国及び豪州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特定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 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) 海外臨床試験で認められた有害事象の発現状況 (4及び5. (1) 参照)

海外臨床試験で認められた有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、死亡は認められなかった。本薬群で認められた重篤な有害事象は、1例で認められた頭痛及び血小板増加症を除き、本薬との関連が否定されている。

2) 国内外の副作用報告の状況

本薬を 15 歳未満の小児の ITP 患者に投与した際の副作用は 21 例 33 件であり (2023 年 10 月 13 日時点)、その内訳は表 6 のとおりであった。転帰は、死亡の 1 件 (脳出血 1 件)、未回復の 3 件 (下部消化管出血、上部消化管出血、脱毛症各 1 件)、不明の 7 件 (巨核球異常、巨核球増加、血小板数増加、血小板障害、鼻出血、全血球数異常、芽球細胞各 1 件) を除き、いずれも回復又は軽快であった。

表 6 : 本薬の国内副作用報告の内訳

| 副作用名 [MedDRA PT (ver.26.0)] | 件数 |
|-----------------------------|----|
| 巨核球異常 | 2 |
| 血小板数増加 | 2 |
| 好中球数減少 | 2 |
| 頭痛 | 2 |
| 鼻出血 | 2 |
| 悪心 | 1 |
| 下部消化管出血 | 1 |
| 下痢 | 1 |
| 芽球細胞 | 1 |
| 肝障害 | 1 |
| 巨核球増加 | 1 |
| 胸痛 | 1 |
| 血小板障害 | 1 |
| 血小板数減少 | 1 |
| 骨髓生検異常 | 1 |
| 自己免疫性溶血性貧血 | 1 |

| | |
|---------|---|
| 上部消化管出血 | 1 |
| 腎機能障害 | 1 |
| 全血球数異常 | 1 |
| 脱毛症 | 1 |
| 注射部位紅斑 | 1 |
| 注射部位腫脹 | 1 |
| 鉄欠乏性貧血 | 1 |
| 脳出血 | 1 |
| 白血球数減少 | 1 |
| 白血球数増加 | 1 |
| 発熱 | 1 |
| 蕁麻疹 | 1 |

未知の副作用は 15 件認められ、このうち 2 件以上発生した副作用は巨核球異常 2 件、好中球数減少 2 件であった。しかしながら、いずれの副作用も小児集団において特異的に発現した副作用ではなく、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、海外の副作用報告においても、3 件以上発現した副作用は国内添付文書で注意喚起されている事象であり、既知の安全性プロファイルと同様であった。

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巨核球異常及び好中球数減少は、原疾患の病態及び本薬の作用機序から想定される事象であった。したがって、成人の慢性 ITP 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。

(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、米国、英国、独国、仏国及び豪州で、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 I / 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特定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は、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 I / 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適当と判断する。

(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適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、ロミプロスチム (遺伝子組換え) として初回投与量 1 µg/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 µg/kg 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）

7.1 本剤は下表を参照の上、治療上必要最小限の用量で使用すること。

| 血小板数 | 調節方法 |
|-----------------------|---|
| 50,000/µL 未満 | 1 µg/kg 増量する。 |
| 50,000/µL～200,000/µL | 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。 |
| 200,000/µL～400,000/µL | 1 µg/kg 減量する。 |
| 400,000/µL 超 | 休薬する。休薬後、血小板数が 200,000/µL まで減少した場合には原則として休薬前の投与量より 1 µg/kg 減量し、投与を再開する。 |

7.2 本剤投与中は、血小板数が安定するまで（少なくとも 4 週間にわたり用量調整せずに血小板数が 50,000/µL 以上）、血小板数を毎週測定すること。血小板数が安定した場合でも 4 週に 1 回を目安に血小板数を測定すること。

7.3 本剤は出血のリスクが高い場合に使用し、血小板数を正常化する目的で使用しないこと。

7.4 最高投与量として週 1 回 10 µg/kg を 4 週間連続投与しても、临床上重大な出血リスクを回避できるレベルに血小板数が増加しなかった場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

【設定の妥当性について】

海外では、本薬は 1 歳以上の慢性 ITP に対して承認されていることから、本薬の対象は 1 歳以上とすることが妥当と判断する。また、海外の小児の慢性 ITP に対する用法・用量は成人と同一であり、成人の慢性 ITP に対する用法・用量は国内外で同様である。加えて、公表文献及び特定使用成績調査より、本邦で開始用量を 1 µg/kg、最大用量を 10 µg/kg とし、本薬が使用されていることが確認された（6. (2) 参照）。したがって、小児の慢性 ITP に対する用法・用量は、既承認の成人の慢性 ITP と同様に、開始用量 1 µg/kg、最大用量 10 µg/kg の週 1 回皮下投与とし、血小板数、症状に応じて適宜増減可能とすることが妥当と判断する。

また、血小板反応に基づく用量の調節方法について、欧米の承認の根拠となった海外第 III 相試験の規定を踏まえ、既承認の成人の慢性 ITP に対する規定と同様に設定し、成人と同様に用法及び用量に関連する注意の項に記載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 : NPLATE (romiplostim) for injection, for subcutaneous use (Amgen Inc.)
- 2) 英国添付文書 : Nplate 125/250/500 micrograms powder for solution for injection (Amgen Europe B.V.)
- 3) 独国添付文書 : Nplate 125/250/500 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (Amgen Europe B.V.)
- 4) 仏国添付文書 : Nplate 125/250/500 microgrammes poudre pour solution injectable (Amgen Europe B.V.)
- 5) 加国添付文書 : Nplate (romiplostim for injection) (Amgen Canada Inc.)
- 6) 豪州添付文書 : Nplate (Amgen Australia Pty Ltd)
- 7) 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.
- 8) Tarantino MD, et al. Romiplostim in children with immune thrombocytopenia: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2016; 388: 45-54.
- 9) Neunert CE, et al. Romiplostim for the management of pediatric immune thrombocytopenia: drug development and current practice. *Blood Adv* 2019; 3: 1907-15.
- 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 immunethrombocytopenia. *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) 原洋祐、他. *日本小児科学会雑誌* 2017; 121: 424.
- 18) 野村武雄、他. *日本小児科学会雑誌* 2016; 120: 419.
- 19) 森麻希子、他. *臨床血液* 2015; 56: 511-3.
- 20) 一宮優子、他. *日本小児血液・がん学会雑誌* 2013; 50: 635-8.
- 21) 平瀬敏志、他. *日本小児科学会雑誌* 2013; 117: 1640-4.