

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本血液学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>位 (全 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>リツキシマブ (遺伝子組換え)</p>
	<p>販売名</p>	<p>リツキサン注 10mg/mL</p>
	<p>会社名</p>	<p>全薬工業株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>(選定理由)</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p> <p><input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。)にて実施され、結果がまとめられたもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載)</p>	<p>小児の慢性特発性血小板減少性紫斑病</p>

	する。)	
	用法・用量 (要望する用法・ 用量について記載 する。)	1回当たり 375 mg/m ² を1週間間隔で4回投与
	備 考 (該当する場合は チェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
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。)	約 23,000 人 <推定方法> 但し、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 全体 (小児および成人) としての患者数。本邦において ITP は厚生労働省の特定疾患治療研究事業対象疾患に認定されており、特定疾患医療受給者証交付件数に基づいて患者数推計が可能となっている。	
国内の承認 内容(適応外 薬のみ)	(効能・効果及び用法・用量を記載する) 効能又は効果 1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 ※CD : cluster of differentiation 2. 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患 3. ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 4. インジウム (¹¹¹ In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液及びイットリウム (⁹⁰ Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液投与の前投与 用法及び用量 1. <CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合> 通常成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量 375mg/m ² を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。 <免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合> 通常、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量 375mg/m ² を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。 <ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に用いる場合> 通常成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量 375mg/m ² を1週間間隔で4回点滴静注する。 <インジウム (¹¹¹ In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液及びイットリウム (⁹⁰ Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液投与の前投与に用いる場合> 通常成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 250mg/m ² を1回、点滴静注する。	

	<p>2.本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて10倍に希釈調製し使用する。</p> <p>(用法及び用量に関連する使用上の注意)</p> <p>1.本剤投与時に頻発してあらわれる infusion reaction(発熱、悪寒、頭痛等)を軽減させるために、本剤投与の30分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。</p> <p>2.初回投与時は、最初の30分は50mg/時の速度で点滴静注を開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後注入速度を30分ごとに50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで速度を上げることができる。また、2回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始し、その後30分ごとに100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。なお、患者の状態により、注入開始速度は適宜減速すること。</p> <p>3.注入速度に関連して血圧下降、気管支痙攣、血管浮腫等の症状が発現するので本剤の注入速度を守り、注入速度を上げる際は特に注意すること。症状が発現した場合は注入速度を緩めるかもしくは中止する。重篤な症状の場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。また、投与を再開する場合は症状が完全に消失した後、中止時点の半分以下の注入速度で投与を開始する。</p> <p>4.本剤の再投与に関しては、実施の可否を慎重に検討すること。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>特発性血小板減少性紫斑症 (ITP) は、血小板膜蛋白に対する自己抗体産生の結果、主として脾臓における網内系細胞での血小板の破壊が亢進し、血小板減少をきたす自己免疫性疾患であり、厚生労働省の特定疾患治療研究事業対象疾患 (特定疾患) に認定されている。</p> <p>ITP はその発症様式と経過より、急性型と慢性型に分類され、6ヶ月以内に自然寛解する病型は急性型、それ以後も血小板減少が持続する病型は慢性型と分類され、急性型は小児に多くみられるが、慢性型は成人女性に好発する傾向にある。</p>

慢性 ITP では抗血小板自己抗体（主に IgG）に感作された血小板が早期に脾臓を中心とした網内系においてマクロファージの Fc 受容体を介して捕捉、破壊され、血小板減少をきたす。抗血小板自己抗体の主要な標的抗原としては、血小板膜糖蛋白 GPIIb-IIIa 及び GPIb-IX が明らかにされている^{1), 2)}。これらの標的抗原は抗原提示細胞であるマクロファージによりプロセッシングを受け、その HLA 上に表出され、抗体産生を誘導する。このように、ITP においては脾臓が疾患の中核にあり、脾臓が主要な抗血小板抗体の産生のものであると共に、血小板の破壊の場となっている³⁾。一方、以前より ITP の骨髄では血小板を豊富に含有する成熟巨核球の比率が減少し、未熟な巨核球の比率が増加することが知られていたが、ITP 患者由来の血漿により巨核球の増殖及び成熟障害をきたすことが実験的にも明らかにされている⁴⁾。以上のように、ITP においては血小板破壊亢進に加え、血小板産生も障害されている。

ITP の臨床症状は出血症状であり、主として皮下出血（点状出血または紫斑）を認める。歯肉出血、鼻出血、下血、血尿、頭蓋内出血なども起こり得る。これらの出血症状は何ら誘因がなく起こることが多く、軽微な外力によって出血しやすい。出血症状に気づかず検診時の血液検査で、偶然に血小板減少を指摘されることもある。

一般的に出血傾向が明らかになるのは、血小板数 50,000/ μ L 以下である。血小板数が 10,000 から 20,000/ μ L 以下に低下すると、口腔内出血、鼻出血、下血、血尿、頭蓋内出血などの重篤な出血症状が出現する⁵⁾。

また、血小板数が 30,000/ μ L 以下の症例では、健常人と比べて死亡率が約 4 倍と予後不良であり、主な死因は脳内出血を含む深部出血である⁶⁾。以上より、慢性特発性血小板減少性紫斑病は「イ 病期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。

2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
- ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる

(上記の基準に該当すると考えた根拠)

特発性血小板減少性紫斑病に対する治療戦略は海外と国内でほぼ一致しており、第一選択治療としてコルチコステロイド、第二選択治療として脾臓摘出が推奨されている。海外ガイドラインでは、リツキシマブは第一、第二選択治療が無効な場合の第三治療選択肢として、或いは、第

	<p>二選択治療として脾臓摘出の代替としてとして推奨されている。国内のガイドラインでは、リツキシマブを第一、第二選択治療が無効な場合の第三治療選択肢として推奨している。</p> <p>本剤は、遺伝子組換え技術により創製されたマウス（可変部領域）とヒト（定常部領域）のキメラ型の抗 CD20 モノクローナル抗体（IgG1κ）であり、ヒト成熟 B 細胞の細胞表面に発現している CD20 に特異的に結合し、補体依存性細胞傷害作用（CDC）、抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用（ADCC）などの免疫機構を介して、及びアポトーシス誘導による直接的な細胞傷害作用などの作用メカニズムによって、標的細胞である CD20 陽性 B 細胞を傷害する。</p> <p>ITP 患者においては、抗血小板抗体産生 B 細胞がリツキシマブにより傷害される結果として、抗血小板抗体量が低下し、血小板数が増加するものと推測されている⁷⁾。</p> <p>以上より、国内外のガイドラインにおける本剤の位置付け、推奨状況、及び本剤の薬効発現機序（免疫系を介した B 細胞傷害）等を踏まえ、「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」に該当すると考える。</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 （該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。）	<input 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を下線）									
	米国	<table border="1"> <tr><td>販売名（企業名）</td><td></td></tr> <tr><td>効能・効果</td><td></td></tr> <tr><td>用法・用量</td><td></td></tr> <tr><td>備考</td><td></td></tr> </table>	販売名（企業名）		効能・効果		用法・用量		備考	
販売名（企業名）										
効能・効果										
用法・用量										
備考										
	英国	<table border="1"> <tr><td>販売名（企業名）</td><td></td></tr> <tr><td>効能・効果</td><td></td></tr> <tr><td>用法・用量</td><td></td></tr> <tr><td>備考</td><td></td></tr> </table>	販売名（企業名）		効能・効果		用法・用量		備考	
販売名（企業名）										
効能・効果										
用法・用量										
備考										
	独国	<table border="1"> <tr><td>販売名（企業名）</td><td></td></tr> <tr><td>効能・効果</td><td></td></tr> <tr><td>用法・用量</td><td></td></tr> </table>	販売名（企業名）		効能・効果		用法・用量			
販売名（企業名）										
効能・効果										
用法・用量										

		備考	
	仏国	販売名（企業名）	
		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	

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〕

	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
米国	ガイドライン名	The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia (Blood 2011;117(16):4190-4207)
	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	<p>小児の特発性血小板減少性紫斑病</p> <p>第一選択治療</p> <ul style="list-style-type: none"> 免疫グロブリン製剤 (0.8～1g/kg) の単回投与、またはコルチコステロイドの短期治療 Rh 陽性で脾臓摘出が施行されていない例に対しては抗 D 免疫グロブリンを投与する <p>第一選択治療が無効な場合の第二選択治療</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>リツキシマブは、免疫グロブリン製剤、抗 D 免疫グロブリン、または通常量のコルチコステロイド治療にもかかわらず出血傾向を示す小児または青年期の特発性血小板減少性紫斑病に推奨される (grade 2C)。</u> <u>またリツキシマブは、小児または青年期の慢性特発性血小板減少性紫斑病に対する脾臓摘出の代替として、また脾臓摘出が無効な症例に対する治療として推奨される (grade 2C)。</u> 大量デキサメタゾン、免疫グロブリン製剤、抗 D 免疫グロブリン、または通常量のコルチ

			<p>コステロイド治療にもかかわらず出血傾向を示す小児または青年期の特発性血小板減少性紫斑病に推奨される (grade 2C)。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・また大量デキサメタゾン療法は、小児または青年期の慢性特発性血小板減少性紫斑病に対する脾臓摘出の代替として、また脾臓摘出が無効な症例に対する治療として推奨される (grade 2C)。 <p>成人の特発性血小板減少性紫斑病 第一選択治療</p> <ul style="list-style-type: none"> ・長期的なコルチコステロイド投与、又は静注免疫グロブリン製剤 (grade 1B) ・血小板数の急速な回復が必要とされる場合にはコルチコステロイド投与に静注免疫グロブリン製剤を併用する ・コルチコステロイドが禁忌な例においては、静注免疫グロブリン製剤または抗 D 免疫グロブリンが推奨される (grade 2C) <p>第一選択治療が無効または再発例</p> <ul style="list-style-type: none"> ・コルチコステロイド無効に対しては脾臓摘出を行う (grade 1B) ・脾臓摘出後の再発や、脾臓摘出が適応とならない症例で、少なくとも他の 1 種類治療が無効な場合にはトロンボポエチン受容体作動薬が推奨される (grade 2C) ・<u>コルチコステロイド、静注免疫グロブリン、または脾臓摘出の少なくとも 1 つが無効な例に対してはリツキシマブ投与を行う (grade 2C)</u>
		<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>リツキシマブの ITP に対する有効性は治療レジメや有効性の定義に違いがあり報告毎にまちまちである。<u>リツキシマブの 1 回当たり 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与した際の 1 年後の観察において、血小板数 50×10⁹/L を維持していたのは 36 例中 8 例であったとする報告もあれば、もっと高い奏効率が得られたとする報告もある。</u></p>

		ガイドラインの根拠論文	<ul style="list-style-type: none"> • Bennett CM et al. Blood 2006;107:2639-2642 • Mueller BU, et al. Pediatr Blood Cancer 2009;52:259-262 • Wang J, et al. J Pediatr 2005;146:217-221 • Taube T, et al. J Pediatr 2006;148:423 • Rao A, et al. Pediatr Blood Cancer 2008;50:822-825 • Parodi E, et al. Br J Haematol 2009;144:552-558 • Quartier P, et al. Lancet 2001;358:1511-1513 • Zaja F, et al. Blood 2010;115:2755-2762. • Arnold DM, et al. Ann Intern Med 2007;146:25-33. • Patel V, et al. J Support Oncol 2005;5:82-84 • Medeot M, et al. Eur J Haematol 2008;81:165-169 • Carson KR, et al. Blood 2009;143:4834-4840.
		備考	
	英国	ガイドライン名	Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and pregnancy (Br J Haematol 2003;120:574-596)
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>成人の特発性血小板減少性紫斑病</p> <p>第一推奨治療</p> <ul style="list-style-type: none"> • 血小板数が $30 \times 10^9/L$ を超える、或いは臨床症状を呈していない症例に対する治療は原則必要ない • 治療が必要な症例に対する第一選択はコルチコステロイドおよび静注免疫グロブリンであり、プレドニゾンとして 1 mg/kg/日 を 2~4 週間継続した後、数週間かけて漸減する。静注免疫グロブリンは、臨床症状を呈する、或いは手術、出産、歯科治療などの出血が予想される場合など、早急に血小板数を増加させる必要がある場合において、75%の症例に対して有効であるが、効果持続は短期である。 <p>第二推奨治療</p> <ul style="list-style-type: none"> • 脾臓摘出はステロイド治療が開始された 1950 年代以前から施行されていた治療手段であ

		<p>り、2/3 の症例に持続的寛解が得られる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・コルチコステロイドの標準的投与量が無効な症例に対する治療手段としては、高用量ステロイド、高用量静注免疫グロブリン、抗 D 免疫グロブリン、ビンカ・アルカロイド、ダナゾール、アザチオプリンやシクロホスファミド等の免疫抑制剤などが挙げられ、年齢や前治療歴、前治療への反応性などを考慮して治療戦略を検討する。 ・早期に血小板数を増加したい場合において、メチルプレドニゾロンと静注シクロホスファミド及び/又は静注免疫グロブリンの併用は有用である <p>第一推奨、第二推奨治療に反応しない難治例。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・これらの薬剤が無効な場合として、<u>抗 CD20 抗体のリツキシマブ、Campath-1H、ミコフェノール酸モフェチル、プロテイン A カラムを用いた免疫吸着療法、血漿交換を考慮する</u>
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	難治性 ITP (前治療回数 2~5 回) 25 例に対してリツキシマブ 375 mg/m ² の週 1 回計 4 回投与において、5 例に完全寛解が、5 例に部分寛解が得られたと報告されている。この内の 7 例は 6 ヶ月を超える持続的寛解が得られている。
	ガイドラインの根拠論文	・ Blood 2001;98:952-957
	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	

		ン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

- 1) 国外における本剤の血小板減少性紫斑病に対する報告について調査するため、PubMed について“rituximab” AND “idiopathic thrombocytopenic purpura”のキー

ワードで検索をかけ、検索された論文から無作為化比較試験（5件）、並びに後述する米国血液学会ガイドライン⁸⁾及び国際ITP診療ガイドライン⁹⁾に共通して引用されている小児ITPに対する論文（3件）について以下に要約した。

<海外における臨床試験等>

1. 無作為化比較試験

1) 脾臓摘出前の免疫性血小板減少性紫斑病患者を対象とした、初期治療後のアジュバント療法としてのリツキシマブとプラセボを比較した多施設共同無作為盲検化試験（Blood 2012; 119(6): 1356-1362）¹⁰⁾

脾臓摘出の無い新規または再発性のITPで、血小板数3万/ μ L以下の治療介入が必要とされる成人症例を対象とし、ステロイドを主とした8週間の初期治療後にリツキシマブを後治療として実施した場合の有効性について、プラセボを対照とした無作為化二重盲検比較試験にて検討した。リツキシマブ群へ33例、プラセボ群へ27例が割り付けられ、リツキシマブは375 mg/ m^2 を1週間間隔で計4回点滴静注した。治療介入前の血小板数の中央値は、リツキシマブ群、プラセボ群でそれぞれ1.5万/ μ L（範囲：0.4-2.3）、1.4万/ μ L（範囲：1.0-2.3）と同等であり、その他の患者背景も両群に偏りはなかった。

有効性の主要評価項目はtreatment failureの率とし、treatment failureとは①血小板数が50,000/ μ Lを下回る、②臨床的に著明な出血の発現、又は③救済療法が必要となる場合のいずれかとした。

本試験では、プラセボ群への割付けに対する懸念等を理由に症例登録のペースが緩徐であったことや、出血等の具合から被験者の盲検性が保たれない等、試験進行上の課題が明らかとなった。結果として、treatment failureの割合はリツキシマブ群、プラセボ群でそれぞれ、65.6%、80.8%とプラセボ群で高い傾向があったが統計的に有意ではなかった（RR=0.81; 95%CI, 0.59%-1.11%）。一方、試験期間を通じての血小板数の平均値は、リツキシマブ群、プラセボ群でそれぞれ、13.1万/ μ L、9.6万/ μ Lと、リツキシマブ群で有意に高かった（P<0.0001）。

2) グルココルチコイドを比較対照とした、低用量リツキシマブの有効性に関する無作為化比較試験（International Journal of Hematology 2011; 93: 91-98）¹¹⁾

ITP症例に対するステロイドと低用量リツキシマブの併用療法の有効性を評価するため、無作為化比較試験を実施した。

62例がコントロール群（ステロイド療法のみ、n=31）もしくは治療薬群（リツキシマブ+ステロイド、n=31）に割り付けられた。両群ともステロイド療法としてday 1~4にデキサメタゾン40 mg/day投与し、day 5~7, 8~14, 15~21, 22~28にそれぞれプレドニゾロンを60, 30, 15, 10 mg/dayと漸減しながら投与した。治療薬群の症例では、ステロイドに加え、day 7, 14, 21, 28にリツキシマブ100 mgを投与した。Day 28時点における両群の全奏効率は同等であったが（治療薬群80.6%、コントロール群74.2%）、12ヶ月後の有効性はコントロール群と比較して治療薬群で有意に高く（77.4% 対

38.7%, $p < .001$)、治療薬群では有効性が長期間維持されていた。なお、両群の有害事象の発現率は同等であった(治療薬群 対 コントロール群: 9.7% 対 6.5%, $p = 0.325$)。治療薬群において、長期寛解例では無効例や短期寛解例に比較して有意にレギュラトリーT細胞の up-regulation が認められた。一方、コントロール群におけるレギュラトリーT細胞の up-regulation は、長期的寛解例とそれ以外の例との間で差が無かった。また、治療群における長期寛解例のレギュラトリーT細胞割合は、コントロール群の長期寛解例と比較して有意に高かった。一方、治療群における無効例/短期寛解例のレギュラトリーT細胞の割合は、コントロール群の無効例/短期寛解例と差は無かった。

以上の結果から、短期間のステロイド治療に組み合わせた低用量のリツキシマブ併用療法は、脾摘前の ITP 治療として有用と結論付けられた。

3) デキサメタゾンを比較対照とした、無作為化比較試験 (Blood 2010; 115(14): 2755-2762)¹²⁾

デキサメタゾンにリツキシマブを上乗せした場合の有効性及び安全性について、デキサメタゾン単剤を比較対照とした多施設共同無作為化非盲検比較試験を実施した。血小板数が 20,000/ μL 以下の未治療 ITP 患者 ($n=103$) を対象に、デキサメタゾン 40mg/day (4日間) の投与に加えリツキシマブ 375mg/ m^2 を1週間間隔で計4回投与する群(デキサメタゾン+リツキシマブ群)、あるいはリツキシマブを投与しない群(デキサメタゾン群)に割付けた。なお、デキサメタゾン単剤群の症例で効果不十分であった症例に対しては(治療開始から28日以降の血小板数が ≤ 2 万/ μL の例)、デキサメタゾンにリツキシマブに加えたサルベージ療法を可能とした。

主要評価項目は持続的な奏効(治療開始から6ヶ月時点での血小板数 $\geq 50,000/\mu\text{L}$)の率とし、評価可能対象101例における成績は、デキサメタゾン群 ($n=52$)、デキサメタゾン+リツキシマブ群 ($n=49$)、それぞれ36%、63%と、デキサメタゾン+リツキシマブ群の併用群で優れていた ($P = 0.004$, 95%信頼区間, 0.079~0.455)。また、デキサメタゾンとリツキシマブの併用は、デキサメタゾン単剤に効果を示さない症例の56%に対し有効なサルベージ療法であった。観察期間中央値18ヶ月、(範囲は10~34ヶ月)における再発率(血小板数 $< 50,000/\mu\text{L}$)は、デキサメタゾン群25%、デキサメタゾン+リツキシマブ群11%、サルベージ療法群10.5%であった。

安全性については、デキサメタゾン+リツキシマブ群で grade 3, grade 4 の有害事象の発現率が多い傾向があり (10% 対 2%, $P=0.82$, 95%信頼区間: -0.010~0.175)、薬物有害反応の発現率も増加傾向を示したが (4% 対 0%, $P=0.149$, 95%信頼区間: -0.015~0.096)、臨床的に注意を要する重症な有害事象の発現率はデキサメタゾン群と同様であった (6% 対 2%, $P=0.284$, 95%信頼区間: -0.035~0.119)。

以上より、リツキシマブとデキサメタゾンの併用療法は、ITP 患者の初回治療としてステロイド単独療法に比較して有効率、並びに効果維持率いずれにおいても優れていることが確認された。本治療を未治療 ITP に対する初回治療として行った場合、約6割の患者は少なくとも6ヶ月以上にわたり血小板数 50,000/ μL 以上を維持し、再発はわずか1割程度であると推定される。本試験で注目すべき点の1つは、リツキシマブとデキサメタゾン併用療法により、血小板数が長期間正常化 (150,000/ μL 以上) する

患者が多く認められ、これらの患者は治癒している可能性があることである。この結果は、治癒を期待してリツキシマブとデキサメタゾン併用療法を初回治療として行うという、治療戦略の可能性を示すものである。

4) リツキシマブの再投与に関する無作為化比較試験 (American Journal of Hematology 2009; 84(10): 661-665) ¹³⁾

寛解導入時のリツキシマブ投与が奏効したものの、後に再発した 20 名の慢性 ITP 症例に対しリツキシマブ 375 mg/m²/回×4 回の再投与を行った結果を後方視的に分析した。続いて、16 症例 (標準量のリツキシマブ投与で寛解導入に成功したものの後に再発した症例 7 例、及びリツキシマブによる寛解導入が無効であった症例 9 例) について、より質の高い治療効果を目指して前方視的にリツキシマブ、シクロホスファミド、ビンクリスチン及びプレドニゾンの併用療法 (R-CVP) を投与する群、もしくは 2 倍量のリツキシマブ (DDR) を投与する群に割付ける無作為化試験を実施した。

後方視的解析では、標準量 (375 mg/m²/回×4 回) のリツキシマブ再投与において、20 例中 15 例に再寛解が得られており、このうち 12 例で初回のリツキシマブ治療の際と同等の有効性を示した。初回投与、再投与のいずれの場合でも CR 例では PR 例に比較して奏効期間も長く、CR 例においては初回投与時と再投与時の奏効期間に差はなかった。また一方で、2 種の強力な治療法 (R-CVP 療法, DDR 療法) の場合は、過去にリツキシマブが有効であった例については、R-CVP、DDR のいずれの群でも再寛解が得られたが、寛解の質 (CR、PR) は標準量リツキシマブによる前回寛解時と同じであった。また、初回リツキシマブ治療に対して効果を示さなかった症例においては、R-CVP、DDR のいずれも無効であった。

安全性については、DDR 療法では標準量リツキシマブ治療に比較して何ら追加すべき懸念は無かったが、R-CVP 療法については忍容性が低い結果となった。

以上の結果より、過去にリツキシマブが奏効した例に対する標準量のリツキシマブ再投与は、75%の例において前回治療と同質の寛解がもたらされ、忍容性も高いことが示された。一方、再投与時に CVP 療法とリツキシマブの併用や、2 倍量のリツキシマブを投与などより強力な治療法を行っても、前回の寛解の質を上回ることなく、また、リツキシマブ不応性の例に対しては奏効を示さなかったことが明らかとなった。

5) 治療抵抗性 ITP に対するリツキシマブの有効性及び安全性の検証を目的とした、前方視的多施設共同試験 (Blood 2008; 112(4): 999-1004) ¹⁴⁾

フランスの Godeau らは、脾臓摘出前の難治性 ITP 例を対象とした臨床第 II 相試験を実施した。発症から半年以上経過し、少なくとも 1 回の治療歴を有するも血小板数が 30,000/μL 未満で、担当医が脾摘の対象と判断する患者 60 名を対象とし、リツキシマブ (375 mg/m²) を毎週 1 回、連続して 4 週間投与した。リツキシマブ投与の 2 週間前からステロイドを除く他の ITP 治療薬を中止し、ステロイドについてもリツキシマブ投与完了後は中止した。

主要評価項目は治療開始から 1 年後時点における寛解率とし、治療開始 1 年後の時点で血小板数が 50,000/μL 以上かつ治療前値の 2 倍以上に回復した場合を有効とした。

結果として、24例(40%)が有効であり、その内18例については血小板数が $\geq 150,000/\mu\text{L}$ と正常域に達した。効果発現までの中央値は4週間であった。治療開始から2年後のフォローアップ時点においても20例(33.3%)が有効性を維持していた。無効例については、試験開始から2年のフォローアップの間に25例(62.5%)の患者が脾臓摘出術を受けた。

リツキシマブ投与に伴う有害事象は、投与中の発熱、蕁麻疹などが15例(25%)に発現したが、いずれも軽微であり、重篤なものはなかった。多変量解析の結果、若年齢の患者ほど高い有効性を示した($p=0.002$)。性別、発症から治療までの期間、血小板数の治療前値、前治療数などは有効性との関連性がなかった。以上より、脾臓摘出術が必要とされる患者の約4割が、リツキシマブ治療により手術を回避できること考察された。

2. 小児 ITP に関する報告

1) 小児 ITP を対象としたリツキシマブの医師主導による多施設共同オープンラベル臨床 I/II 相試験 (Blood 2006;107:2639-2642)¹⁵⁾

血小板数 $30,000/\mu\text{L}$ 以下を呈する小児の ITP 又は Evans 症候群の 38 例 (年齢中央値 11.2 歳、範囲 2.6~18.3 歳) を対象として、リツキシマブの 1 回当たり $375\text{ mg}/\text{m}^2$ を 1 週間間隔にて計 4 回投与した際の有効性と安全性について検討した。有効例はリツキシマブ投与後に血小板数が $50,000/\mu\text{L}$ 以上を 4 週連続で達成した場合とした。

登録 38 例中 2 例はリツキシマブ投与前に試験離脱し、36 例に対して少なくとも 1 回のリツキシマブ投与が施行された。36 例の背景は、ITP が 30 例、Evans 症候群が 6 例であり、前治療回数は 4 回 (中央値、範囲: 2~8 回) であった。76% の症例が少なくとも 2 つの前治療に対して治療抵抗性または忍容性を示さず、7 例 (19%) は脾摘を受けているなど難治例であった。

有効性については、36 例中 11 例 (31%、95%CI: 16%~48%) が有効判定の基準を満たす血小板数の上昇を示した。有効例における特定の患者背景 (罹患期間、性別、脾摘の有無、前治療回数、etc.) は見いだされなかった。全例においてリツキシマブ投与後に末梢血中 B 細胞の枯渇が認められた。末梢血中 B 細胞の枯渇に伴い血中 IgM 値の減少が認められたが、IgG 値は変動しなかった。

安全性については、6 例 (17%) に 9 件の重篤な有害事象が認められた。1 例がリツキシマブ 1 回目投与後に水痘ウイルス感染を発現したが、抗ウイルス剤等により回復している。2 例に血清病が発現し、症状としては発熱、疲労、皮疹 (1 例、2 回目投与後に発現)、及び関節痛・腫脹、結膜充血、皮疹 (1 例、2 回目投与後に発現) であった。この血清病発現 2 例、及びグレード 2 の血圧低下を来した 1 例 (3 回目投与後に発現) の計 3 例について、有害事象発現以降のリツキシマブ投与が中止となっている。また、47% の症例にリツキシマブ投与に伴う infusion reaction が発現したが、いずれもグレード 1、または 2 の軽微なものであった。

結論として、血清病等の発現には注意を要するものの、リツキシマブは脾摘無効例や既存治療抵抗例に対する治療手段として有用と判断された。

2) 難治性、出血症状を呈する小児の慢性 ITP に対するリツキシマブの有効性、安全性に関するレトロスペクティブ研究 (Int J Hematol 2006;84:48-53) ¹⁶⁾

本研究には慢性 ITP の小児例 19 例 (女児 15 例、男児 4 例) が対象とされた。ITP 診断時の年齢は 7 歳 (範囲: 3~16 歳) であった。全例が少なくとも 1 コース以上の静注免疫グロブリン (IVIG) 治療歴を有しており、3 例が経口ステロイドのみ、9 例が静注ステロイドのみ、7 例が経口+静注ステロイドによる治療を受けていた。また、9 例が高用量ステロイド、2 例がシクロスポリン A による治療経験を有し、5 例は脾摘を受けていた。全例がこれらの前治療に対して治療抵抗性であり、血小板数 $<20,000 \mu\text{L}$ の状態を呈しており粘膜出血による入退院を繰り返していた。

リツキシマブは 1 回当たり $375\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 週間毎に 2 回 (2 例)、3 回 (2 例)、4 回 (12 例)、または 5 回 (3 例) 投与した。ITP 診断からリツキシマブ治療までの期間は 21 ヶ月 (範囲: 5-73 ヶ月) で、リツキシマブ投与時の年齢は 19 例中 15 例が 12 歳以下であった。全例に対し、リツキシマブ投与に先立つプレメディケーションとして抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤およびステロイドを投与した。また、19 例中 15 例に対し、リツキシマブ投与後の低ガンマグロブリン血症の予防目的で IVIG を投与した。

有効例は血小板数 $>50,000/\mu\text{L}$ を少なくとも 7 日間持続した例とした。観察期間 30 ヶ月 (中央値、範囲: 9-43 ヶ月) における有効率は 68% (13/19 例) であり、有効例の全例が血小板数 $>150,000/\mu\text{L}$ を示した。血小板数の増加 ($>50,000/\mu\text{L}$) までの期間はリツキシマブ投与から 3 日 (中央値、範囲: 2-120 日) であった。6 例が 4.5 ヶ月後 (中央値、範囲: 3-8 ヶ月) に再発 (血小板数 $<50,000/\mu\text{L}$ への低下) を認めたが、他の 7 例については血小板数 $>150,000/\mu\text{L}$ を維持していた (これら 7 例におけるリツキシマブ治療後の観察期間中央値 33 ヶ月、範囲: 14-43 ヶ月)。Kaplan-Meier 解析による 8 ヶ月時の無再発生存期間は 53.85% と推測された。

有効例と無効例の間において、ITP 診断からリツキシマブ投与までの期間に有意差は無く (有効例: 20.3 ± 9.8 ヶ月 vs. 無効例: 31.4 ± 28 ヶ月)、脾摘の有無も関連しなかった (脾摘例の有効率: 4/6 例 (66%) vs. 非脾摘の有効率: 9/14 (64%))。

末梢血 CD19+B 細胞数については、リツキシマブ投与後に全例で枯渇 (検出限界以下) が認められたが、長期的寛解持続例については、無効例や再発例に比較して CD19+ 細胞数が長期に渡って低値を示しており、リツキシマブ治療後 120 日時点における末梢血 CD19+B 細胞数は、長期的寛解持続例で $25 \pm 32/\mu\text{L}$ であるのに対し、無効・再発例では $172 \pm 159/\mu\text{L}$ であった ($P < 0.05$)。

安全性については、19 例中 5 例に有害事象 (蕁麻疹 3 例、発熱・悪寒 2 例) が認められたが、いずれも軽微で一過性であった。問題となる感染症の発現もなかった。

以上より、リツキシマブは小児の慢性 ITP に対する治療手段として有用と考察された。

3) 小児の慢性 ITP に対するリツキシマブの有効性、安全性に関する多施設共同プロスペクティブ研究 (J Pediatr 2005;146:217-221) ¹⁷⁾

血小板数 $<30,000/\mu\text{L}$ を 6 週間以上継続する慢性の小児 ITP (2~19 歳) 24 例に対して、リツキシマブの 1 回当たり $375\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 週間間隔で 4 回投与した。全例においてステロイド±静注免疫グロブリンの治療歴があり、4 例に脾摘が行われていた。

有効性評価に当たり、治療後の血小板数のピーク値が $>150,000/\mu\text{L}$ に達した場合を完全寛解 (CR)、 $50,000/\mu\text{L}\sim 150,000/\mu\text{L}$ の場合を部分寛解 (PR)、 $<50,000/\mu\text{L}$ であるが $>20,000/\mu\text{L}$ 上昇による $>30,000/\mu\text{L}$ への回復を微小寛解 (MR) とした。その結果、15/24 例 (63%) が完全寛解を示し、2 例が部分寛解、2 例が微小寛解、5 例が無効であった。完全寛解例における Kaplan-Meier 解析の結果、50%無再発期間は 15 ヶ月と推測された。

安全性については、約 40%の例においてリツキシマブ投与に伴う infusion-reaction の発現認められたが、リツキシマブ投与の減速や、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤の投与にて対応可能であった。血清病 (皮疹、発熱、倦怠感、関節痛) が 3 例に発現したが、これ以外に臨床的に注意を要する有害事象の発現は無かった。

以上より、リツキシマブは難治性の小児 ITP の治療選択肢の 1 つとして有用と判断された。

<日本における臨床試験等* >

1) 現在、成人 ITP を対象とした医師主導治験が進行中である。

※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) リツキシマブ治療の有効性及び安全性に関するシステマティックレビュー (Annals of Internal Medicine 2007; 146(1): 25-33) ¹⁸⁾

カナダ McMaster 大学の Arnold らは、MEDLINE、EMBASE 等の医学文献データベースから、一定の基準で検索されたリツキシマブの特発性血小板減少性紫斑病患者に対する有効性報告、計 19 報、計 313 例についてシステマティックレビューを行った。

リツキシマブの投与量はほとんどの論文 (19 報中 16 報) で $375\text{mg}/\text{m}^2$ の 4 回投与を用いていた。有効性の基準は各論文でまちまちであったが、比較的近似した基準で評価している報告を統合して解析すると、血小板数が $150,000/\mu\text{L}$ を超える完全寛解率は 46.3% (論文 13 報、計 191 例の解析)、血小板数が $50,000\sim 150,000/\mu\text{L}$ の部分寛解率は 24% (論文 16 報、計 284 例の解析) であり、血小板数が $50,000/\mu\text{L}$ を超える全体的な

寛解率は 62.5% (論文 19 報、計 313 例の解析) であった。ほぼ全ての患者が副腎皮質ステロイドの前治療を、53.8%の患者が脾臓摘出術を受けていた。治療効果が発現するまでの期間 (中央値) は、リツキシマブの初回投与から 5.5 週間、効果持続期間は 10.5 ヶ月間であった。

安全性については、文献 29 報、計 306 例の統合解析を行った結果、66 例 (21.6%) に軽微 (grade 1, 2) な有害事象が発現しており、その内 55 例はリツキシマブ投与時の infusion reaction であった。10 例 (3.7%) に重篤 (grade 3, 4) な有害事象が発現している。9 名 (2.9%) の患者が死亡しているが、原疾患に対する長期の治療歴を有するなど、薬剤との因果関係は不明であった。なお、リツキシマブの有効性と患者背景の関係については、診断からリツキシマブ治療までの期間が短い例では奏効率が高いと考察された。一方、脾臓摘出の有無、性別、前治療数、血小板数前値は、治療奏効率には影響を及ぼさなかった。

2) 脾臓摘出前の ITP 患者に対するリツキシマブ治療: メタアナリシス (British Journal of Haematology 2012; 158: 386-398) ¹⁹⁾

フランス Saint-Eloi 大学の Auger らが、脾臓摘出前の症例に対するリツキシマブの有効性について、医学文献データベースから検索された論文を基にメタアナリシスを行った。キーワード検索から抽出された 364 報の文献のうち、5 例以下の症例報告など解析対象として適当でないと判断された文献等を除外し、最終的に論文 19 報、患者総数 368 名について統合解析を行った。

その結果、全奏効率 (ORR) は 57% であり、特に、無作為化試験または前方視的試験における ORR は 56.6% (95% CI: 46-66) であった。血小板数が 100,000/ μ L を超える完全寛解率は、41.5% (95% CI: 33-50) であった。

治療効果が発現するまでの期間 (平均) は、解析した 36 例の結果ではリツキシマブの投与から 6.34 週間 (95% CI: 2.83-9.85)、効果持続期間 (中央値) は 49 週 (95% CI: 17-60) であった。なお、ほとんどの患者でリツキシマブ 375 mg/m² を 1 週間間隔で計 4 回投与する治療を実施していた。

本結果から、リツキシマブによる早期治療の有用性が示唆された。リツキシマブ治療の狙いは長期にわたる CR 導入であり、治療後約 20%の患者で到達するという報告もある。したがって、若年患者のみならず外科的手術施行が困難な高齢患者の治療において、リツキシマブ治療の実施を考慮すべきである。

(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) Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th Edition

Part 7, Chapter 115

For patients with severe ITP and/or symptoms of bleeding, hospital admission and combined-modality therapy is given using high-dose glucocorticoids with IVIgG or anti-Rh₀(D) therapy, and, as needed, additional immunosuppressive agents. Rituximab, an anti-CD20 (B cell) antibody, has shown efficacy in the

treatment refractory ITP.

<日本における教科書等>

1) ハリソン内科学 日本語版 第4版²⁰⁾

免疫性血小板減少性紫斑病

(治療)

ITP の治療には、抗体と結合した血小板の細網内皮系での取り込みを減らす薬物や抗体の産生を減少させる薬物、血小板の産生を増やす薬物が用いられる。しかし ITP と診断されても必ずしも治療が必要ではない。血小板数が 30,000/ μ L より多い患者では血小板減少症に関連して死亡率が増加することはないようである。

明らかな出血徴候や重度の血小板減少 (< 5,000/ μ L)、または網膜出血や広範囲の口腔粘膜出血といった切迫した出血徴候を伴わない患者に対する初期治療は、外来に於いて単一薬物による治療から開始する。伝統的に、この薬物は 1mg/kg のプレドニゾンであったが、Rh0(D)免疫グロブリンを 50~75 μ g/kg で用いる療法もまた使用されている (途中略)。

静注 γ グロブリン (IVIgG) は、プールされた IgG クラスの抗体であり、これも Fc 受容体機能を阻止するが、異なる仕組みを介して機能するようである。脾臓摘出後の患者では IVIgG の方が抗 Rh0(D)抗体よりも効果がある。IVIgG は総投与量 2g/kg を 2~5 日間で分割投与する。副作用の多くは輸液量に関連したものであり、まれに無菌性髄膜炎や腎不全を認める。免疫グロブリン製剤はすべてヒト血漿由来であり、ウイルスは不活化処理されている。

重症の ITP 患者や出血の症状がある患者は、病院に入院し高用量のグルココルチコイドとともに IVIgG か抗 Rh0(D)抗体の投与、さらに、必要ならば免疫抑制薬を加えた集学的治療がなされる。CD20 陽性 B 細胞に対する抗体であるリツキシマブは、治療抵抗性の ITP に有効であることが示されている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1. 米国血液学会のガイドライン。

The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia⁸⁾

1) 小児の特発性血小板減少性紫斑病

(1) 第一選択治療

- ・免疫グロブリン製剤 (0.8~1g/kg) の単回投与、またはコルチコステロイドの短期治療 (grade 1B)
- ・Rh 陽性で脾臓摘出が施行されていない例に対する抗 D 免疫グロブリン

(2) 第一選択治療が無効な場合の第二選択治療

- ・リツキシマブは、免疫グロブリン製剤、抗 D 免疫グロブリン、または通常量の

コルチコステロイド治療にもかかわらず出血傾向を示す小児または青年期の特発性血小板減少性紫斑病に推奨される (grade 2C)

- ・ またリツキシマブは、小児または青年期の慢性特発性血小板減少性紫斑病に対する脾臓摘出の代替として、また脾臓摘出が無効な症例に対する治療として推奨される (grade 2C)
- ・ 大量デキサメタゾン、免疫グロブリン製剤、抗 D 免疫グロブリン、または通常量のコルチコステロイド治療にもかかわらず出血傾向を示す小児または青年期の特発性血小板減少性紫斑病に推奨される (grade 2C)
- ・ また大量デキサメタゾン療法は、小児または青年期の慢性特発性血小板減少性紫斑病に対する脾臓摘出の代替として、また脾臓摘出が無効な症例に対する治療として推奨される (grade 2C)

2) 成人の特発性血小板減少性紫斑病

(1) 第一選択治療

- ・ 長期的なコルチコステロイド投与、又は静注免疫グロブリン製剤 (grade 1B)
- ・ 血小板数の急速な回復が必要とされる場合にはコルチコステロイド投与に静注免疫グロブリン製剤を併用する (grade 2B)
- ・ コルチコステロイドが禁忌な例においては、静注免疫グロブリン製剤または抗 D 免疫グロブリンが推奨される (grade 2C)

(2) 第一選択治療が無効または再発例

- ・ コルチコステロイド無効に対しては脾臓摘出を行う (grade 1B)
- ・ 脾臓摘出後の再発や、脾臓摘出が適応とならない症例で、少なくとも他の 1 種類治療が無効な場合にはトロンボポエチン受容体作動薬が推奨される (grade 2C)
- ・ コルチコステロイド、静注免疫グロブリン、または脾臓摘出の少なくとも 1 つが無効な例に対してはリツキシマブ投与を行う (grade 2C)
- ・ リツキシマブの TTP に対する有効性は治療レジメや有効性の定義に違いがあり報告毎にまちまちである。リツキシマブの 1 回当たり 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回投与した際の 1 年後の観察において、血小板数 $50 \times 10^9/\text{L}$ を維持していたのは 36 例中 8 例であったとする報告もあれば、もっと高い奏効率が得られたとする報告もある。

2. 英国血液学会のガイドライン

Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and pregnancy²¹⁾.

1) 成人の特発性血小板減少性紫斑病

(1) 第一推奨治療

- ・ 血小板数が $30 \times 10^9/\text{L}$ を超える、或いは臨床症状有さない症例に対しては、出血が予想される処置 (手術、出産、歯科治療など) を施す場合を除き、治療は必要

とされない (Grade C)

- ・何らかの臨床症状を呈する、或いは出血傾向等による血小板数の増加が必要とされる症例に対して、ステロイド (プレドニゾン/プレドニゾン)、又は静注免疫グロブリンが推奨される。プレドニゾン 1mg/kg/day の 2~4 週間投与で 2/3 の例に有効であるが、プレドニゾン漸減により再発する例もみられ、ステロイド離脱後の長期的寛解は 10~20% である。
- ・ステロイド治療に反応しない例や、寛解維持に高用量ステロイドが必要な例については脾臓摘出を考慮する
- ・静注免疫グロブリン投与は 75% の症例に対して有効であるが、奏効期間は 3~4 週間と一過性である。

(2) 第二推奨治療

- ・脾臓摘出はステロイド治療が開始された 1950 年代以前から施行されていた治療手段であり、2/3 の症例に持続的寛解が得られる。
- ・コルチコステロイドの標準的投与量が無効な場合、高用量ステロイド、高用量静注免疫グロブリン、抗 D 免疫グロブリン、ビンカ・アルカロイド、ダナゾール、アザチオプリンやシクロホスファミド等の免疫抑制剤などが挙げられ、年齢や前治療歴、前治療への反応性などを考慮して治療戦略を検討する。
- ・早期に血小板数を増加したい場合において、メチルプレドニゾンと静注シクロホスファミド及び/又は静注免疫グロブリンの併用は有用である

(3) 第一推奨、第二推奨治療に反応しない難治例。

- ・これらの薬剤が無効な場合として、抗 CD20 抗体のリツキシマブ、Campath-1H、ミコフェノール酸モフェチル、プロテイン A カラムを用いた免疫吸着療法、血漿交換を考慮する
- ・難治性 ITP (前治療回数 2~5 回) 25 例に対してリツキシマブ 375 mg/m² の週 1 回計 4 回投与において、5 例に完全寛解が、5 例に部分寛解が得られたとが報告されている。この内の 7 例は 6 ヶ月を超える持続的寛解が得られている。

2) 小児の特発性血小板減少性紫斑病

- ・プレドニゾン 1~2mg/kg/日 を 14 日間投与する。その後プレドニゾンの副作用の懸念から、血小板数にかかわらず 2~3 週間後には漸減後に中止する。
- ・静注免疫グロブリン投与は 80% の小児患者に有効であるが、高価でありまた侵襲が大きいことから、通常量のステロイド治療が無効、或いは出血症状を呈する場合に限る。
- ・高用量メチルプレドニゾンは、静注免疫グロブリンの代替として有用である。22 例に 7 日間投与 (30mg/kg/日 を 3 日間、その後 20mg/kg/日 を 4 日間) において、全例が血小板数 $>50 \times 10^9/L$ まで回復している。
- ・これらの治療に抵抗性を示す場合には成人に準じた薬剤の治療を考慮する。なお、小児 ITP においては脾臓摘出はほとんど実施されない。

3. 国際 ITP 診療ガイドライン

International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia⁹⁾

本治療指針は、ITP 治療に関する最新データに基づき、成人、小児、ならびに妊婦における ITP の診断と治療について、コンセンサスに基づいた推奨度を提唱することを目的とし、2010 年に改訂された。PubMed にて‘免疫性血小板減少性紫斑病’、‘特発性血小板減少性紫斑病’、‘ITP’ 及び ‘免疫性血小板減少性紫斑病’ 等のキーワードで絞り込み検索し、治療指針作成員として、米国、欧州、オーストラリアから、それぞれ ITP に関する臨床医及び基礎研究医が参加している。

本治療指針では、成人 ITP に対するリツキシマブの有効性に関するメタアナリシスにおいて、60%の症例で治療が奏効し、そのうち 40%の症例に完全寛解が得られていること、奏効した症例のうち 15~20%の症例は 3 年~5 年の長期寛解に至ること、更にリツキシマブで完全寛解に至った症例が再発した場合においても、リツキシマブ再投与で再寛解することが示されていることから¹⁸⁾、本剤を第二選択治療としての位置付けで推奨している【エビデンスレベル IIa-III】。

小児 ITP へのリツキシマブ投与については、小児の慢性 ITP に対してリツキシマブ投与を試みた 3 つのオープンラベル試験の結果を引用し、31%~68%の有効率（血小板数 >5 万/ μ L への上昇）が期待され、血清病発現の報告はあるものの全体的に忍容性が高いことから、持続性又は慢性 ITP に対して推奨している【エビデンスレベル IIa-IIb】。

- エビデンスレベル Ia： ランダム化試験のメタアナリシスから得られたエビデンス
- エビデンスレベル Ib： 少なくとも一つのランダム化試験から得られたエビデンス
- エビデンスレベル IIa： 少なくとも一つの良好に実施された試験から得られたエビデンス（ランダム化を除く）
- エビデンスレベル IIb： 少なくとも一つの良好に実施された試験から得られたエビデンス
- エビデンスレベル III： 良好に実施された、比較試験や相関研究、症例研究のような非臨床的な記述研究に基づいたエビデンス
- エビデンスレベル IV： 専門委員会により作成された報告書や見解書、または／及び権威の臨床経験から得られたエビデンス

<日本におけるガイドライン等>

1. 本邦においては、難治性疾患克服事業 血液凝固異常症に関する調査研究班により、ITP 治療ガイドライン(案)が 2004 年に提案されている²²⁾。その後、新たな治療薬の開発や英国ガイドライン²¹⁾、および国際的な共通認識に基づいた治療指針⁹⁾、米国血液学会による EBM に基づいた ITP の診療ガイドライン⁸⁾も参考に、2004 年の診療ガイドライン(案)の改訂版として「成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド」が 2012 年に公表されている²³⁾。以下にその概要を報告する。

1) 第一選択治療 ー副腎皮質ステロイド療法ー

日本では、ヘリコバクター・ピロリ感染がある ITP 患者に対し除菌療法を行うと、約 6 割の患者で血小板数が増加する。このため、治療が必要な ITP 患者については、ピロリ感染の有無を確認し、ピロリ感染者に対しては除菌療法を行う。

除菌に成功した患者のうち 6 割において、治療開始後の数週間で血小板数が増加する。

非感染者もしくは除菌後も血小板数が回復しない無効例については、第一選択治療である副腎皮質ステロイドを投与する。初回投与量はプレドニゾロン換算 0.5～1.0mg/kg/day を血小板数が増加するまで 2～4 週間投与し、その後、血小板数の増加の有無にかかわらず、8～12 週かけてプレドニゾロン 10mg/day 以下にまで漸減し、維持量とする。約 80%の症例で数日以内に血小板数 3 万/ μ L 以上に増加し、約 50%は血小板数 10 万/ μ L 以上となる。しかしステロイド減量に伴い血小板数は減少し、ステロイドを中止できる症例は 10～20%とされる。

2) 第二選択治療 –脾臓摘出–

副腎皮質ステロイド治療でも血小板数が 3 万/ μ L 未満あるいは出血症状がある例や、ステロイドによる副作用で十分な治療が行えない症例が対象となる。

脾臓摘出により約 80%に血小板数増加が認められるが、約 20%が再発し、永続的効果は約 60%と報告されている。手術前にインフォームド・コンセントの取得が必須であり、同手術の合併症として、出血、感染症、血栓症などが知られている。

3) 第三選択治療（難治性 ITP に対する治療）

第一選択、第二選択治療が無効の症例、脾摘の了解が得られない症例もしくは合併症により脾摘が困難な症例、または副腎皮質ステロイド不耐症例が対象となる。

第三選択治療薬に位置付けられている薬剤として、リツキシマブ、トロンボポエチン受容体作動薬らが挙げられている。当該国内ガイドラインの中において、前述の海外における 313 例をレビューしたメタアナリシスの結果として、48%に完全寛解（血小板数 150,000/ μ L 以上）、60%に部分寛解以上（50,000/ μ L 以上）の効果が得られていることを紹介し¹⁸⁾、第一選択治療及び第二選択治療が無効であった症例、脾摘の了解が得られない症例もしくは合併症により脾摘が困難な症例、副腎皮質ステロイド不耐症例に対する治療として本剤を位置付けている。

2. 小児 ITP に対しては、日本小児血液学会 ITP 委員会から 2004 年に診断・治療・管理ガイドラインが公表されている²⁴⁾。この中で、小児の慢性 ITP に対する治療指針は下記の通に記されている。

1. 無症状あるいは広汎でない紫斑のみの場合

1) 血小板数 1 万/ μ L 未満の場合

標準治療がなく、無治療観察を含めて個別に判断。

2) 血小板数 1 万/ μ L 以上 2 万/ μ L 未満

無治療観察を原則とする。

3) 血小板数 2 万/ μ L 以上

無治療で観察する。

2. 広汎な紫斑あるいは（および）明らかな粘膜出血を認める場合

1) 血小板数 1 万/ μ L 未満

IVIg あるいは副腎皮質ステロイドの経口投与のいずれかを中心に治療介入を考える。無治療観察は好ましくない。

2) 血小板数 1 万/ μ L 以上 2 万/ μ L 未満

初期治療への反応を勘案して IVIg、副腎皮質ステロイドの経口投与、副腎皮質ステロイドのパルス療法いずれかを中心に治療介入を考える。無治療観察および副腎皮質ステロイド以外の免疫抑制剤の投与は好ましくない。

3) 血小板数 2 万/ μ L 以上 3 万/ μ L 未満

症例によっては副腎皮質ステロイドの経口投与あるいは IVIg を考慮する。

4) 血小板数 3 万/ μ L 以上

血小板数が 3 万/ μ L あるにもかかわらず広汎な紫斑あるいは（および）明らかな粘膜出血を認める場合には血小板減少以外の出血素因も関与していることが考えられるので精査が必要である。

(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) 独立行政法人 科学技術振興機構が提供する JDeram II から検索（検索実施日：2013 年 3 月 18 日）された報告を中心に、本邦における本剤の ITP に対する使用報告を調査した。その結果、ITP に関連する計 8 例の報告が得られており、その結果を以下に示した。

文献	症例	前治療	用法・用量	有効性	安全性
25	53 歳 男性	ステロイド、免疫抑制剤、脾臓摘出、ガンマグロブリン大量療法	375 mg/m ² /回を週 1 回 3 回投与。	入院時 2,000/ μ L であった血小板数が、本剤投与後 4 ヶ月で 100,000/ μ L 程度まで回復。	一過性の比較的軽篤な肺出血を合併した。
26	75 歳 女性	ピロリ菌除去療法、脾臓摘出、血小板輸血、ダナゾール、プレドニゾロン、デキサメタゾン、アザチオプリン、シクロスポリン、ガンマグロブリン大量療法	375 mg/m ² /回を週 1 回 4 回投与。	本剤 2 回目投与後より血小板増加が認められ、4 回目投与後 2 週間で 151,000/ μ L まで回復。50,000/ μ L 以上の血小板数増加効果は 8 週間維持された。	帯状疱疹及び細菌感染症の併発が認められたが、副腎皮質ステロイドやシクロスポリンなどの前治療による免疫不全状態が関連していると推測される。
27	30 歳 女性	脾臓摘出、ステロイドパルス、ガンマグロブリン大量療法	375 mg/m ² /回を週 1 回 1 回投与。	10,000/ μ L 以下であった血小板数が、本剤投与後 1 年で 100,000/ μ L 以上ま	—

	93 歳 男性	プレドニン、ガンマグロブリン大量療法、ピロリ菌除去療法	375 mg/m ² /回を週 1 回 1 回投与。	で回復。 10,000/μL 以下であった血小板数が、本剤投与後 38 日で 100,000/μL 以上まで回復。	—
28, 29	88 歳 男性	プレドニゾロン、ピロリ菌除去療法	375 mg/m ² /回を週 1 回 4 回投与。	入院時 3,000/μL であった血小板数が、本剤投与後 29 日で 100,000/μL 以上まで回復し、72 日目で寛解に至った。8 ヶ月以上寛解を維持している。	副作用は認めなかった。
30	48 歳 女性	ステロイド、インターフェロン-α、抗 RhD 抗体、ダナゾール、シクロスポリン、エンドキサンプルス療法	375 mg/m ² /回を週 1 回 4 回投与。その後、本剤とシクロホスファミド、デキサメタゾンとの併用療法開始（本剤の用法・用量不明）。	血小板の増加を認めた。	軽微な副作用を認めた。
31	60 歳 女性	プレドニゾロン、ガンマグロブリン大量療法、脾臓摘出、ピンクリスチン、セファランチン、デキサメタゾンパルス療法、ダナゾール、ダブソン、シクロスポリン、コルヒチン、シクロホスファミド	375 mg/m ² /回を週 1 回 4 回投与。	入院時 3,000/μL であった血小板数が、本剤投与後は 1 年 7 ヶ月以上にわたり、50,000/μL 以上を維持している。	31
32	63 歳 男性	プレドニゾロン、ステロイドパルス療法、ピロリ菌除去療法、ピンクリスチン、血小板輸血	500 mg/回を週 1 回 4 回投与。	本剤投与前 10,000/μL であった血小板数が、本剤投与 5 日後に 50,000/μL まで速やかに上昇した。4 回目の投与後には 200,000/μL 以上まで回復し、完全寛解に至った。ステロイドの中止に成功し、発症後 1 年が経過した後も血小板数 200,000/μL 以上を維持している。	—

(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>

1) 慢性特発性血小板減少性紫斑病

特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の治療に関する海外ガイドラインでは、リツキシマブの推奨を“慢性”に限定していない。一方で、国内外の ITP 治療ガイドラインにてリツキシマブと同じ位置付けで推奨されているトロンボポエチン作動薬の国内承認の効能効果は、“慢性特発性血小板減少性紫斑病”と“慢性”が付記されている。また、リツキシマブは ITP を対象として稀少疾病用医薬品指定を受けているが、その予定される効能効果は“慢性特発性血小板減少性紫斑病”となっていることから、本要望における効能・効果についても“慢性”を付記した。

<要望用法・用量について>

1) 1回当たり 375 mg/m²を4週間投与。

多くのコホート研究にてこの投与量が使用されており、有効性及び安全性のいずれにおいても問題はないと考える。また、本用法用量は国際ガイドラインにおける推奨用量の1つである。

また、本用法用量は、本邦において B 細胞性悪性リンパ腫、ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に対する既承認の用法用量であり、日本人における忍容性が確認されている。

<臨床的位置づけについて>

1) 小児 ITP の治療は IVIg やステロイド剤が中心となるが、IVIg は効果が一過性であり、ステロイド剤についても特に小児では発育障害などの副作用が問題である。また脾摘についても脾摘後の易感染症の問題や手術に伴う合併症等の観点から小児に対しては積極的には推奨されない。リツキシマブの小児 ITP に対する海外報告では高い有効率と持続的寛解が報告されており、最新の海外治療ガイドラインにおいて推奨されている状況であり、国内外のエビデンスから判断してリツキシマブの小児 ITP に対する効能追加要望は妥当と判断する。

なお、本剤の ITP 治療における臨床的位置付けは、ガイドラインを参考に臨床症状を有する症例に対して併用で使用されると判断される。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 特発性血小板減少性紫斑病は難治疾患克服研究事業に指定の難病であり、本邦における患者数は非常に限られている。現在、慶應義塾大学医学部血液内科 専任講師 宮川義隆 医師を治験調整医師とした、リツキシマブの成人の難治性特発性血小板減少性紫斑病を対象とした医師主導治験の結果が纏まっており、本試験の結果に基づく公知申請を要望する。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) McMillan R, et al. Platelet-associated and plasma anti-glycoprotein autoantibodies in chronic ITP. *Blood*. 1987;70:1040-1045.
- 2) Tomiyama Y, et al.: Autoantigenic epitopes on platelet glycoproteins. *International Journal of Hematology*. 2005; 81: 100-105
- 3) Cines BD, et al. Immune thrombocytopenic purpura. *N Eng J Med*. 2002;349:995-1008.
- 4) McMillan R, et al. Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood*. 2004;103:1364-1369.
- 5) 難病情報センター (Available from: <http://www.nanbyou.or.jp/entry/303>) [Cited 2013 March 6].
- 6) 宮川義隆.: 特発性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブ治療. *血液・腫瘍科*. 2010; 61(6): 714-718.
- 7) 富山佳昭. 自己免疫性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブ療法. *血液内科*. 2012; 65(6): 832-837.
- 8) Neunert C, et al. The American society of hematology 2011 evidenced-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117:4190-4207.
- 9) Proven D, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115:168-186.
- 10) Arnold DM, et al.: A pilot randomized trial of adjuvant rituximab or placebo for nonsplenectomized patients with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2012; 119(6): 1356-1362.
- 11) Li Z, et al.: Low-dose rituximab combined with short-term glucocorticoids up-regulates Treg cell levels in patients with immune thrombocytopenia. *International Journal of Hematology*. 2011; 93: 91-98.
- 12) Zaja F, et al.: Dexamethasone plus rituximab yields higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115(14): 2755-2762.
- 13) Hansan A, et al.: Repeated Courses of Rituximab in Chronic ITP: Three Different Regimens. *American Journal of Hematology*. 2009; 84(10): 661-665.
- 14) Godeau B, et al.: Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood*. 2008; 112(4): 999-1004.

- 15) Bennett CM, et al.: Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2006; 107: 2639-2642.
- 16) Parodi E, et al.: Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) in children with chronic refractory symptomatic immune thrombocytopenic purpura: efficacy and safety of treatment. *Int J Hematol*. 2006; 84: 48-53.
- 17) Wang J, et al.: Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: assessment of rituximab treatment. *J Pediatr*. 2005; 146: 217-221.
- 18) Arnold DM, et al.: Systematic Review: Efficacy and Safety of Rituximab for Adults with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Annals of Internal Medicine*. 2007; 146(1): 25-33.
- 19) Auger S, et al.: Rituximab before splenectomy in adults with primary idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis. *British Journal of Haematology*. 2012; 158: 386-398.
- 20) ハリソン内科学 日本語版 第4版 Volume 1, pp846
- 21) Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003;120:574-596.
- 22) 藤村欣吾、他.: 免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP) における治療ガイドライン (案) の提案ーヘリコバクタピロリ菌除菌療法の成績を踏まえてー. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 血液凝固異常症に関する調査研究 平成 16 年度総括・分担研究報告書, 2005; 53-69.
- 23) 藤村欣吾、他.: 成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2012 年版. *臨床血液*, 2012; 53: 433-442.
- 24) 白幡 聡、他.: 小児特発性血小板減少性紫斑病ー診断・治療・管理ガイドラインー. *日小血会誌*. 2004 ; 18: 210-218.
- 25) 中村 大輔、他.: リツキシマブ投与後に肺出血を合併したものの遅延性に効果が得られた治療抵抗性のITP症例. *臨床血液*. 2004; 45(8): 889-889.
- 26) 棚井 千春、他.: Rituximabが有効であった難治性特発性血小板減少性紫斑病. *臨床血液*. 2004; 45(11): 1181-1186.
- 27) 田中 江里.: 特発性血小板減少性紫斑病に対してRituximabを1回投与し著効した3例. *臨床血液*. 2005; 46(8): 873-873.
- 28) 宮崎 拓也、他.: リツキシマブが奏効した高齢者特発性血小板減少性紫斑病の1例. 第531回 日本内科学会関東地方会. 2005; 531st: 22-22.
- 29) 宮崎 拓也、他.: Rituximabが奏効した高齢者特発性血小板減少性紫斑病. *Biotherapy*. 2006; 20(3): 319-322.
- 30) 平良 直也、他.: リツキシマブ併用療法が有効であった難治性特発性血小板減少性紫

斑病 (ITP)の1例. 臨床血液. 2006; 47(9): 1168-1168.

31) 金子 仁臣, 他.: 極めて難治の自己免疫性血液疾患に対するリツキシマブ治療. 血液フロンティア. 2007; 17(12): 94(1856)-99(1861).

32) 山形 和史, 他.: 9.リツキシマブで治療した重篤な出血傾向を認めた ITP の 1 例. 東北止血・血栓研究会会誌. 2006; 19(1): 35-38.