

(別添様式 1-1)

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名；日本小児血液・がん学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名；) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名；)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	リツキシマブ（遺伝子組換え）
	販売名	リツキサン点滴静注 100mg リツキサン点滴静注 500mg
	会社名	全薬工業株式会社
	国内関連学会	日本血液学会 (選定理由)
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	小児の慢性特発性血小板減少性紫斑病
	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	(特記事項等)
		<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病用医薬品の該当性	<u>500人未満</u> <推定方法> 特発性血小板減少性紫斑病は指定難病（指定難病 63）であることから、特定医療費受給者証所持者から患者数の推定が可能であり、平成 29 年後末時点	

<p>(推定対象患者数、推定方法についても記載する。)</p>	<p>に置ける受給者証所持者総数(17,618人)のうち0歳から9歳が17人、10歳から19歳が171人と19歳以下は合計188人と報告されている¹⁾。</p> <p>また、日本小児血液・がん学会疾患登録事業での「血小板減少症」新規登録患者は年間平均422名(2009～2011年診断)であった。</p>
<p>国内の承認内容(適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p> <p>効能又は効果</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫 2. CD20陽性の慢性リンパ性白血病 3. 免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患 4. 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 5. 難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合) 6. 慢性特発性血小板減少性紫斑病 7. 下記のABO血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植 8. インジウム(¹¹¹In)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(⁹⁰Y)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 <p>※CD: cluster of differentiation</p> <p>用法及び用量</p> <ol style="list-style-type: none"> 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375 mg/m²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。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1サイクルあたり1回投与する。 維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375 mg/m²を点滴静注する。投与間隔は8週間を目安とし、最大投与回数は12回とする。 <CD20陽性の慢性リンパ性白血病に用いる場合> 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として初回に1回量375 mg/m²、2回目以降は1回量500 mg/m²を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルに合わせて、1サイクルあたり1回点滴静注する。最大投与回数は6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375 mg/m²を1週間間

	<p>隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。</p> <p><多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎及び慢性特発性血小板減少性紫斑病に用いる場合></p> <p>通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 375 mg/m² を1週間間隔で4回点滴静注する。</p> <p><難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）に用いる場合></p> <p>通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 375 mg/m² を1週間間隔で4回点滴静注する。ただし、1回あたりの最大投与量は500mgまでとする。</p> <p><ABO 血液型不適合腎移植・肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に用いる場合></p> <p>通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 375 mg/m² を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。</p> <p><インジウム（¹¹¹In）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（⁹⁰Y）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></p> <p>通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 250 mg/m² を1回、点滴静注する。</p> <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>「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。複数の項目に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。）</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 （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病（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^{2), 3), 4)}、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²⁾。</p> <p>小児ITPでは、多くの場合ウイルス感染が先行し、急激に発症し数週間から数ヶ月の経過にて自然治癒することが多い。一方で、推定発症又は診断から6ヶ月以上、年余にわたって慢性的に持続する場合もある²⁾。国内の小児ITPガイドラインにおいて⁴⁾、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ている。なお、国外のガイドラインでは、診断後12ヶ月以上を超える血小板減少を慢性ITPと分類しているものがある³⁾。</p>

小児 ITP の予後は、その 80%以上が 6 ヶ月以内（半数は 1~2 ヶ月以内）に無治療で血小板数が 150000/ μ L に達するが⁴⁾、副腎皮質ステロイド剤又は免疫グロブリン製剤による治療に抵抗性を示す難治性も存在する。

日本小児血液学会 ITP 委員会による 2004 年の小児 ITP 診断・治療・管理ガイドラインにおいて⁴⁾、脾摘が慢性難治性 ITP への選択肢として最終治療、かつ、ほぼ唯一の原因療法と位置付けられているが、侵襲性及び脾摘後の重症感染症などの懸念から小児 ITP への実施はできる限り回避すべきとも明記されている。また、近年成人の慢性 ITP 治療に本剤並びにトロンボポエチン受容体作動薬が承認され、脾摘と並ぶ第二選択治療として広く用いられているが、小児では承認されておらず、治療選択肢は限られている。

ITP の臨床症状は主として皮下出血（点状出血又は紫斑）であり、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発現するほか^{2), 5)}、脳内出血を含む深部出血により死に至る場合もある。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 倍と予後不良でとの報告もある⁶⁾。

以上より小児の慢性特発性血小板減少性紫斑病は「ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると考える。

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）

小児の慢性 ITP に対する治療戦略は海外と国内ではほぼ一致しており、第一選択治療として副腎皮質ステロイドが推奨されており、その他の治療として免疫グロブリン製剤や脾摘が示されている。海外ガイドライン^{3), 7)}では、本剤は第一選択治療が無効な場合の第二治療選択肢又は難治性 ITP に対する治療法として推奨されている。国内のガイドライン⁸⁾では、小児難治性 ITP に対する治療法として本剤が示されている。

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^{9), 10)}。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¹¹⁾。一方、以前より

	<p>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¹²⁾。</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、また、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 細胞が本剤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⁶⁾。</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、及び本剤の作用機序等を踏まえ、「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>
<p>追加の エビデ ン ス （使用 実態調 査を含 む）収 集への 協力</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可</p> <p>（必ずいずれかをチェックする。）</p>
<p>備 考</p>	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>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)</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1" data-bbox="403 1888 1375 2027"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）</td> </tr> <tr> <td>米国</td> <td>販売名（企業名）</td> <td>RITUXAN</td> </tr> <tr> <td></td> <td>効能・効果</td> <td>承認なし</td> </tr> </table>		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	販売名（企業名）	RITUXAN		効能・効果	承認なし
	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	販売名（企業名）	RITUXAN								
	効能・効果	承認なし								

る。)		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名（企業名）	MabThera
		効能・効果	承認なし
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	MabThera
		効能・効果	承認なし
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	MabThera
		効能・効果	承認なし
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	RITUXAN
		効能・効果	承認なし
		用法・用量	
		備考	
	豪州	販売名（企業名）	MabThera
		効能・効果	承認なし
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。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 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	① International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia（国際ITP診療ガイドライン） ³⁾ ② The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia ⁷⁾
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	① 小児の抵抗性又は慢性特発性血小板減少性紫斑病の治療方針 ・小児の慢性難治性特発性血小板減少性紫斑病に対して、リツキシマブ投与が推奨される(エビデンスレベルIIa and IIb)。一般的にリツキシマブの有効性(血小板数 $>50 \times 10^9/L$)は	

			<p><u>31%から 68%で認められ、血清病を除く全例でリツキシマブの忍容性を認めている。</u></p> <p>② 小児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"> 免疫グロブリン製剤 (0.8~1 g/kg) の単回投与、又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、又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又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、小児又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、又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又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、小児又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)。
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		<p>① 1 回あたり 100mg または 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与³⁾</p> <p>② 記載なし。</p>
	ガイドラインの根拠論文		<p>①</p> <p>1) Wang J, Wiley JM, Luddy R, et al. Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: assessment of rituximab treatment. J Pediatr. 2005;146(2):217-221.¹³⁾</p>

			<p>2) Bennett CM, Rogers ZR, Kinnamon DD, et al. Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. <i>Blood</i>. 2006;107(7):2639-2642.¹⁴⁾</p> <p>3) Parodi E, Nobili B, Perrotta S, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) in children with chronic refractory symptomatic immune thrombocytopenic purpura: efficacy and safety of treatment. <i>Int J Hematol</i>. 2006;84(1):48-53.¹⁵⁾</p> <p>②</p> <p>1) Bennett CM, Rogers ZR, Kinnamon DD, et al. Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. <i>Blood</i>. 2006;107(7):2639-2642.¹⁴⁾</p> <p>2) Mueller BU, Bennett CM, Feldman HA, et al. One year follow-up of children and adolescents with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) treated with rituximab. <i>Pediatr Blood Cancer</i>. 2009;52(2):259-262.¹⁶⁾</p> <p>3) Wang J, Wiley JM, Luddy R, et al. Chronic immune thrombocytopenic purpura in children assessment of rituximab treatment. <i>J Pediatr</i>. 2005;146(2):217-221.¹³⁾</p> <p>4) Taube T, von Stackelberg A, Schulte-Overberg U, et al. Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: assessment of rituximab treatment. <i>J Pediatr</i>. 2006;148(3):423.¹⁷⁾</p> <p>5) Rao A, Kelly M, Musselman M, et al. Safety, efficacy, and immune reconstitution after rituximab therapy in pediatric patients with chronic or refractory hematologic autoimmune</p>
--	--	--	--

		<p>cytopenias. <i>Pediatr Blood Cancer</i>. 2008;50(4):822-825.¹⁸⁾</p> <p>6) Parodi E, Rivetti E, Amendola G, et al. Long-term follow-up analysis after rituximab therapy in children with refractory symptomatic ITP: identification of factors predictive of sustained response. <i>Br. J Haematol</i>. 2009;144(4):552-558.¹⁹⁾</p>
	備考	
英国	ガイドライン名	<p>① International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia (国際 ITP 診療ガイドライン)³⁾</p> <p>② Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and pregnancy.²⁰⁾</p>
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>① 小児の抵抗性又は慢性特発性血小板減少性紫斑病の治療方針</p> <p>・小児の慢性難治性特発性血小板減少性紫斑病に対してはリツキシマブ投与が推奨される (エビデンスレベル IIa and IIb)。一般的にリツキシマブの有効性 (血小板数$>50 \times 10^9/L$) は 31%から 68%で認められ、血清病を除く全例でリツキシマブの忍容性を認めている。</p> <p>② 成人 ITP について記載あるが、小児 ITP に対するリツキシマブ治療の記載は無し。</p>
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<p>① 1回あたり 100mg または 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与³⁾</p> <p>② 記載なし。</p>
	ガイドラインの根拠論文	<p>①</p> <p>1) Wang J, Wiley JM, Luddy R, et al. Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: assessment of rituximab treatment. <i>J Pediatr</i>. 2005;146(2):217-221.¹³⁾</p> <p>2) Bennett CM, Rogers ZR, Kinnamon DD, et al. Prospective phase 1/2 study of</p>

		<p>rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. Blood. 2006;107(7):2639-2642.¹⁴⁾</p> <p>3) Parodi E, Nobili B, Perrotta S, 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(1):48-53.¹⁵⁾</p>
	備考	
独国	ガイドライン名	International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia (国際 ITP 診療ガイドライン) ³⁾
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>小児の抵抗性又は慢性特発性血小板減少性紫斑病の治療方針</p> <ul style="list-style-type: none"> 小児の慢性難治性特発性血小板減少性紫斑病に対してはリツキシマブ投与が推奨される (エビデンスレベル IIa and IIb)。一般的にリツキシマブの有効性 (血小板数$>50 \times 10^9/L$) は 31%から 68%で認められ、血清病を除く全例でリツキシマブの忍容性を認めている。
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	1回あたり 100mg または 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回投与 ³⁾
	ガイドラインの根拠論文	<p>1) Wang J, Wiley JM, Luddy R, et al. Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: assessment of rituximab treatment. J Pediatr. 2005;146(2):217-221.¹³⁾</p> <p>2) Bennett CM, Rogers ZR, Kinnamon DD, et al. Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. Blood. 2006;107(7):2639-2642.¹⁴⁾</p> <p>3) Parodi E, Nobili B, Perrotta S, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal</p>

		antibody) in children with chronic refractory symptomatic immune thrombocytopenic purpura: efficacy and safety of treatment. Int J Hematol. 2006;84(1):48-53. ¹⁵⁾
	備考	
仏国	ガイドライン名	International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia (国際 ITP 診療ガイドライン) ³⁾
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	小児の抵抗性又は慢性特発性血小板減少性紫斑病の治療方針 ・小児の慢性難治性特発性血小板減少性紫斑病に対してはリツキシマブ投与が推奨される (エビデンスレベル IIa and IIb)。一般的にリツキシマブの有効性 (血小板数 $>50 \times 10^9/L$) は 31%から 68%で認められ、血清病を除く全例でリツキシマブの忍容性を認めている。
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	1回あたり 100mg または 375 mg/m ² を1週間間隔で4回投与 ³⁾
	ガイドラインの根拠論文	1) Wang J, Wiley JM, Luddy R, et al. Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: assessment of rituximab treatment. J Pediatr. 2005;146(2):217-221. ¹³⁾ 2) Bennett CM, Rogers ZR, Kinnamon DD, et al. Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. Blood. 2006;107(7):2639-2642. ¹⁴⁾ 3) Parodi E, Nobili B, Perrotta S, 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(1):48-53. ¹⁵⁾

	備考	
加国	ガイドライ ン名	International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia (国際 ITP 診療ガイドライン) ³⁾
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	小児の抵抗性又は慢性特発性血小板減少性紫斑病の治療方針 ・小児の慢性難治性特発性血小板減少性紫斑病に対してはリツキシマブ投与が推奨される (エビデンスレベル IIa and IIb)。一般的にリツキシマブの有効性 (血小板数 $>50 \times 10^9/L$) は 31%から 68%で認められ、血清病を除く全例でリツキシマブの忍容性を認めている。
	用法・用量 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	1回あたり 100mg または 375 mg/m ² を 1 週間間隔で 4 回投与 ³⁾
	ガイドライン の根拠論文	1) Wang J, Wiley JM, Luddy R, et al. Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: assessment of rituximab treatment. J Pediatr. 2005;146(2):217-221. ¹³⁾ 2) Bennett CM, Rogers ZR, Kinnamon DD, et al. Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. Blood. 2006;107(7):2639-2642. ¹⁴⁾ 3) Parodi E, Nobili B, Perrotta S, 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(1):48-53. ¹⁵⁾
	備考	
豪州	ガイドライ ン名	International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia (国際 ITP 診療ガイドライン) ³⁾

		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	小児の抵抗性又は慢性特発性血小板減少性紫斑病の治療方針 ・小児の慢性難治性特発性血小板減少性紫斑病に対してはリツキシマブ投与が推奨される(エビデンスレベル IIa and IIb)。一般的にリツキシマブの有効性(血小板数 $>50 \times 10^9/L$)は31%から68%で認められ、血清病を除く全例でリツキシマブの忍容性を認めている。
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	1回あたり100mgまたは375 mg/m ² を1週間間隔で4回投与 ³⁾
		ガイドラインの根拠論文	1) Wang J, Wiley JM, Luddy R, et al. Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: assessment of rituximab treatment. J Pediatr. 2005;146(2):217-221. ¹³⁾ 2) Bennett CM, Rogers ZR, Kinnamon DD, et al. Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. Blood. 2006;107(7):2639-2642. ¹⁴⁾ 3) Parodi E, Nobili B, Perrotta S, 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(1):48-53. ¹⁵⁾
		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>

国内外における本剤の血小板減少性紫斑病に対する臨床試験の実施状況について調査するため、2019年5月時点のPub Medデータベースにおいて“rituximab or rituxan” AND “idiopathic thrombocytopenic purpura or ITP” AND “childhood or children or pediatric” AND “clinical study or study”のキーワードで検索をかけ、検索された論文、

並びに後述する小児難治性 ITP 治療ガイド 2019、米国血液学会ガイドライン及び国際 ITP 診療ガイドラインに引用されている小児 ITP に対する論文のうち、前方視的試験に関する報告を以下に要約した。

<海外における臨床試験等>

1) **Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: assessment of rituximab treatment.**¹³⁾ (小児難治性 ITP 治療ガイド 2019 引用文献、国際 ITP 診療ガイドライン引用文献 1)、米国ガイドライン引用文献 3))

血小板数が 30,000/ μ L 未満の慢性 (6 ヶ月超) の小児 ITP (2~19 歳) 24 例 (男児 10 例、女児 14 例) に対して、本剤 375 mg/ 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又は抗 D 免疫グロブリン等の治療歴があり、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/ μ L に達した場合を complete response (CR)、50,000/ μ L~150,000/ μ L の場合を partial response (PR)、<50,000/ μ L であるが >20,000/ μ L 上昇による >30,000/ μ L への回復を minimal response (MR)、血小板数の増加を認めない場合を none response (NR) とした。その結果、15/24 例 (63%) が CR を示し、2 例が PR、2 例が MR、5 例が NR であった。Kaplan-Meier 解析の結果、CR 例約 50%の奏効期間は平均 15 ヶ月であった。

安全性については、9 例において本剤投与に伴う infusion-reaction の発現が認められたが、本剤投与の減速や、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 (斑丘疹、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。6 例で免疫グロブリン値が正常値下限より低下したが、感染症の発現頻度や重症度の増加は認めなかった。

2) **Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura.**¹⁴⁾ (小児難治性 ITP 治療ガイド 2019 引用文献、国際 ITP 診療ガイドライン引用文献 2)、米国ガイドライン引用文献 1))

血小板数 30,000/ μ L 未満の小児 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、男児 21 例、女児 15 例) を対象として、本剤 375 mg/ m^2 を 1 週間間隔で計 4 回投与した際の有効性と安全性について検討した。有効例は本剤投与後に、week 9 から week 12 の間に始まる連続 4 週間で (week 1 に本剤初回投与)、血小板数が 50,000/ μ L 以上を達成した場合とした。

登録 38 例中 2 例は本剤投与前に試験を離脱し、36 例に対して本剤が 1 回以上投与された。36 例の患者背景は、ITP が 30 例、Evans 症候群が 6 例であり、前治療回数の中央値は 4 回 (範囲: 2~8 回) であった。76%の症例が 2 つ以上の前治療に対して治療抵抗性 (又は副作用により忍容性を示さない)、7 例 (19%) が脾摘を受けてた。

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。有効性と関連する特定の患者背景 (罹患期間、性別、脾摘の有無、前治療回数 等) は見いだされなかった。全例において本剤投与後に末梢血中 B 細胞の枯渇が認められた。血中 IgM 値の減少が認められたが、IgG 値の有意な変動は認めなかった。

安全性について、week 1 から week 12 の間に、6 例 (17%) に 9 件の重篤な有害事象が認められた。1 例で本剤 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た。2 例に血清病が発現し、1 例目は発熱、疲労、皮疹 (本剤 2 回目投与後に発現) を認め、2 例目は発熱、関節痛・腫脹、結膜充血、皮疹 (本剤 2 回目投与後に発現) であった。この血清病発現 2 例と本剤の 3 回目投与時にグレード 2 の血圧低下を認めた 1 例の計 3 例において、本剤投与が中止となっている。また、47%の症例に本剤投与に伴う infusion reaction が発現したが、いずれもグレード 1 又は 2 の軽微なものであった。

3) Evaluation of children with chronic immune thrombocytopenic purpura and Evans syndrome treated with rituximab.²¹⁾ (小児難治性 ITP 治療ガイド 2019 引用文献)

血小板数 $20 \times 10^9/L$ 未満の小児の慢性 ITP (11 例) 及び Evans 症候群 (2 例) の計 13 例 (年齢中央値 10 歳、範囲 6~18 歳、男児 4 例、女児 9 例) を対象として、本剤 375 mg/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。Overall response (OR) は本剤投与後に血小板数が $50 \times 10^9/L$ を超えた状態が連続 7 日以上継続した場合とした。本剤治療後の平均観察期間は 10.3 ± 9.3 カ月であった。

登録 13 例中 1 例は本剤を計 3 回投与した後に血小板数が $500 \times 10^9/L$ を超えたために治療を中止した。13 例の背景は小児の慢性 ITP が 11 例及び Evans 症候群が 2 例であり、診断から本剤による治療介入までの期間は 50.0 ± 47.9 カ月 (中央値 36 カ月、範囲 9~180 カ月) であった。また、前治療として、全例で 1 回以上の静注免疫グロブリン、ステロイド又は抗 D 免疫グロブリンによる治療を受けていた。Evans 症候群の 1 例は脾摘を受けていた。治療開始前の平均血小板数は $5.7 \pm 7.4 \times 10^9/L$ であった。

有効性については、本剤投与後、血小板数 $150 \times 10^9/L$ を超えた complete response (CR) 例が 13 例中 2 例 (15%)、 $50 \times 10^9/L \sim 100 \times 10^9/L$ であった partial response (PR) が 4 例 (31%) であり、OR は 46%であった。7 例は no response であった。有効例と無効例の間で患者背景 (年齢、性別、治療前の血小板数、罹患期間、前治療回数、前治療の有効性) に有意な差は認められなかった。

安全性については、本剤投与中に 1 例で頻脈及び高血圧を認めた。

4) Treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura with rituximab in children.²²⁾ (小児難治性 ITP 治療ガイド 2019 引用文献)

血小板数 $30 \times 10^9/L$ 未満で、ステロイド及び IVIG、抗 D 免疫グロブリンによる治療不応例の小児慢性 ITP の 10 例 (平均年齢 83.4 ± 44.58 ヲ月、範囲 39 ヲ月~13 歳、男児 6 例、女児 4 例) を対象として、本剤 $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ を 1 週間間隔にて計 4~6 回投与した際の有効性について検討した。

治療後の血小板数が $>150 \times 10^9/L$ に達した場合を complete response (CR)、 $50 \times 10^9/L \sim 150 \times 10^9/L$ の場合を partial response (PR)、 $30 \times 10^9/L \sim 50 \times 10^9/L$ の場合を minimal response (MR)、 $30 \times 10^9/L$ に満たない場合を no response (NR) とした。本剤による治療開始からの観察期間平均値は 25.10 ± 13.03 ヲ月であった。登録された 10 例のうち、前治療として脾摘を受けた症例はなかった。

治療後、10 例中 2 例 (20%) が CR、1 例 (10%) が PR を示し、観察期間中寛解を維持していた (平均観察期間 40 ヲ月)。なお MR は 3 例 (30%)、NR は 4 例 (40%) であった。

安全性については、本剤投与に関連した有害事象として、3 例に臨床的に重大ではない掻痒等を認めたが、いずれもステロイドやジフェンヒドラミンにより寛解を認めた。また感染症の発現率の増加は認められなかった。

5) Effect of a single dose of rituximab in chronic immune thrombocytopenic purpura in childhood.²³⁾ (小児難治性 ITP 治療ガイド 2019 引用文献)

血小板数 $30 \times 10^9/L$ 未満が 12 ヲ月以上継続する小児の慢性 ITP の 22 例 (診断時年齢中央値 5.8 歳、範囲 2.5~15.1 歳、男児 8 例、女児 14 例、罹患歴: 44 ヲ月、範囲 14~103 ヲ月) を対象として、本剤 $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ を単回投与した。治療前の血小板数中央値は、 $5 \times 10^9/L$ (範囲 $2 \sim 27 \times 10^9/L$) で、18 例が $10 \times 10^9/L$ 未満であった。前治療として、22 例中 21 例で静注免疫グロブリン投与、19 例でステロイド投与を受けていた。2 例で脾摘が行われていた。

有効性評価に当たり、治療後の血小板数が $>100 \times 10^9/L$ に達した場合を complete response (CR)、 $30 \times 10^9/L$ に達した場合を partial response (PR)、血小板数が $30 \times 10^9/L$ に満たない場合を no response (NR) とした。

22 例中 7 例が CR、6 例で PR を認めた。また、CR 例で、ITP 診断時の年齢が高い傾向を示した ($P > 0.044$)。

6) Rituximab efficacy in the treatment of children with chronic immune thrombocytopenic purpura.²⁴⁾ (小児難治性 ITP 治療ガイド 2019 引用文献)

小児の慢性難治性 ITP の 18 例（年齢中央値 4.28 ± 8.27 歳、範囲 4~17 歳、男児 10 例、女児 8 例）に対して長期観察を行い、有効性について検討した。全例に対して本剤 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回点滴静注した。

有効性評価として、治療後の血小板数が $>100 \times 10^3/\mu\text{L}$ に達した場合を complete response (CR)、 $50 \times 10^3/\mu\text{L} \sim 100 \times 10^3/\mu\text{L}$ の場合を partial response (PR)、 $30 \times 10^3/\mu\text{L} \sim 50 \times 10^3/\mu\text{L}$ の場合を minimal response (MR)、 $30 \times 10^3/\mu\text{L}$ に満たない場合を no response (NR) とした。

その結果、対象患者の血小板数平均値は治療開始 4 週間後に $75 \times 10^9/\text{L}$ を認め、その後 24 ヶ月には $51 \times 10^9/\text{L}$ まで減少し、24 ヶ月から 36 ヶ月以内に、補助療法又は他治療により若干増加した。治療開始 4 週間後に 18 例中 6 例 (33.33%) で CR を認めしたが、67.66% の患者で効果は認められなかった。治療後 6 ヶ月及び 36 ヶ月時点では効果を認めた症例は 22% に減少した。

安全性については、本剤の忍容性が認められた。

7) One year follow-up of children and adolescents with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) treated with rituximab.¹⁶⁾ (小児難治性 ITP 治療ガイド 2019 引用文献、米国ガイドライン引用文献 2))

本報告は、上記 2) の本剤による治療介入から 1 年間のフォローアップに関する内容である。

1 回以上の本剤投与を受けた 36 例について、1 年以上観察を行った。全 36 例中 11 例 (31%) が、初期 12 週間の追跡において、有効基準 (血小板数が $50,000/\mu\text{L}$ ($50,000/\text{mm}^3$) 以上を 4 週連続達成) を満たしていた。

本剤初回治療時に有効基準を満たした 11 例 (男児 4 例、女児 7 例、年齢範囲: 7.5~17.4 歳) のうち 8 例が、観察期間中、無治療で血小板数 $150,000/\text{mm}^3$ 以上を維持していた。一方で、1 年間の観察期間中に 3 例が再発した。また、当初無効例と評価されていた 3 例で改善が認められた。1 例は、ステロイド及び静注免疫グロブリンの追加投与により $50,000/\text{mm}^3$ を超え、1 例は week 12 までのステロイド継続投与で $50,000/\text{mm}^3$ 超を week 38 まで維持し、その後一旦減少したがステロイドの短期投与で回復を認めた。3 例目は評価期間の終了時に $56,000/\text{mm}^3$ を認め、week 52 まで維持した。

寛解を維持していた患者群では Bleeding Score が低かった。grade 4 の出血症状は発現せず、grade 3 の出血症状が 3 例 (6 件) に認められた。

25 例の本剤治療無効例のうち、5 例が本剤投与から 12 週間後に脾摘を実施し、3 例は不定期なステロイド治療の実施が必要であった。

12週間後に治療に関連する有害事象の報告はなかった。2例で免疫グロブリンの低値異常が認められた。

8) Efficacy of standard dose rituximab for refractory idiopathic thrombocytopenic purpura in children.²⁵⁾

本試験は、中国で実施された小児の難治性 ITP を対象とした本剤の有効性及び安全性を検討した比較試験である。対象患者は血小板数 $4.0\sim 30.0\times 10^9/L$ (平均 $18\times 10^9/L$) を呈する難治性 ITP 患者 50 例 (年齢平均 5.6 ± 2.1 歳、範囲 9 ヶ月～13 歳、男児 16 例、女児 34 例) である。ステロイド治療又はガンマグロブリン大量療法を実施したが、治療効果がない又は効果が乏しい患者を対象とした。

本剤投与群 (n=26) では、本剤 $375\text{ mg}/\text{m}^2$ を 1 週間間隔で 4 回点滴静注し、治療期間中その他の免疫抑制薬、化学療法などの治療は実施していない。ビンクリスチン群 (n=24) では、ビンクリスチン $0.02\text{ mg}/\text{kg}$ を 1 週間間隔で 3 ヶ月間点滴静注した。

有効性評価に当たり、治療後の血小板数が $>150\times 10^9/L$ に達し、出血症状を認めない場合を complete response (CR)、 $50\times 10^9\sim 150\times 10^9/L$ で出血症状を認めない場合を partial response (PR)、血小板数は上昇しているが出血症状の改善を認める場合を minimal response (MR)、血小板数が $<30\times 10^9/L$ で出血症状が改善しない場合を no response (NR) とした。

その結果、本剤投与群ではビンクリスチン群と比較して有意に有効性が高く ($P<0.01$)、本剤投与群で CR が 11 例 (42.3%)、PR が 7 例 (26.9%) であったのに対し、ビンクリスチン群では CR が 3 例 (12.5%)、PR が 6 例 (25.0%) であった。また、6 ヶ月～24 ヶ月の観察期間中、本剤投与群では CR 及び PR を認めた患者を含む 4 例 (22.2%) で、ビンクリスチン群では CR 及び PR を認めた患者を含む 5 例 (55.6%) で再発を認めた ($P<0.05$)。

安全性について、本剤投与群では 3 例で薬物有害反応 (軽度の発疹 1 例、腎機能・肝機能異常 2 例) を認め、ビンクリスチン群では 2 例で腎機能・肝機能異常 2 例を認めた。2 群間で薬物有害事象の発生頻度に有意な差はなく ($P>0.05$)、感染症は両群で確認されなかった。

<日本における臨床試験等※>

1) Long-term follow-up of children with refractory immune thrombocytopenia treated with rituximab.²⁶⁾ (日本小児血液・がん学会におけるレジストリー研究)

日本小児 ITP 研究会が 2008 年に実施した調査結果 (17 例) 及び日本小児血液・がん学会血小板小委員会が 2009 年に実施した調査の結果 (5 例) を併せて、小児の難治

性 ITP に対して本剤が使用され、以下の登録基準を満たした計 22 例（13 施設）について解析が行われた。

登録基準：

- 1) 治療抵抗性又は出血症状の治療のため既存治療の継続が必要な症例
- 2) 静注免疫グロブリン、ステロイドなどの標準治療を実施した場合でも血小板数 $\geq 30 \times 10^9/L$ に到達しない例
- 3) 出血症状を呈する又は出血のリスクに対する治療が必要とされる症例

22 例（男児 11 例、女児 11 例）の患者背景は、ITP 診断時の年齢中央値が 4.2 歳（範囲 0.25～11.6 歳であり、ITP の診断から本剤による治療介入までの期間の中央値は 18.5 ヶ月（範囲 2～120 ヶ月）であった。4 例が診断から 6 ヶ月以内に本剤を投与しており、また、22 例中 4 例は皮膚粘膜出血のため繰り返しの入院が必要であった。全例が 1 回以上の静注免疫グロブリン及びステロイドによる治療歴があり、4 例が脾摘を受けていた。

本剤の用法用量：

22 例中 16 例が本剤 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回投与を受けていた。1 例が 100 mg に減量していた。また 2 例が 1 週間間隔で 2 回投与、2 例が 3 回投与、1 例が 4 週間間隔で 2 回の投与を受けている。

有効性評価：

Complete response (CR)、partial response (PR) の定義をそれぞれ血小板数 $\geq 100 \times 10^9/L$ 、 $30 \times 10^9/L \sim 99 \times 10^9/L$ とし、いずれも本剤治療開始後に、規定の血小板数を 4 週間持続した場合とした。

CR は 9 例（41%）で、PR が 2 例（9%）であり、両者を併せた全体の奏効率は 50% であった（95%CI:29-71%）。奏効例と無効例の間で、有意に異なる患者背景（性別、診断時の年齢、脾摘の有無、本剤による治療開始年齢等）は認められなかった。

奏効例 11 例中 8 例（CR が 6 例、PR が 2 例）で、奏効期間が 2～26 ヶ月後に再発した。観察期間中央値が 6.4 年（範囲 5.2～7.1 年）時点において、治療開始後 1 年、2 年及び 5 年後の CR 持続率は、それぞれ 55%、33%、27%であった。また、登録された 22 例における治療開始後 1 年、2 年、5 年の CR 持続率は 27%（95%CI:9-46%）、18%（95%CI:2-34%）、14%（95%CI:0-27%）であった。再発例と効果維持例の間で、有意に異なる患者背景（性別、診断時の年齢、本剤による治療開始年齢等）は認められなかった。

6 例が本剤治療を複数回実施しており（4 例が 1 回の再治療、1 例が 2 回の再治療、1 例が 3 回の再治療）、再投与時には初回治療時と同様の治療効果が得られており、NR

例で再治療を1回実施した1例では、再治療時に本剤とシクロホスファミド及びデキサメタゾンの併用によりCRが得られた。

安全性評価：

22例に対し、再治療を含め計31回の本剤による治療が実施されている。観察された有害事象としては、一過性の紅斑（2例）、発熱（1例）、頭痛（1例）が本剤投与中もしくは投与翌日に認められている。その他、血清病が再投与開始時に（1例）、間質性肺炎が治療後2ヶ月後に（1例）認められているが、いずれもグレード1、2の軽微なものであり、回復している。

※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) Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia.²⁷⁾ (小児難治性 ITP 治療ガイド 2019 引用文献)

PubMedにて2009年6月までに報告された英文査読誌中の論文（症例数5例以上の報告）のうち、2000年～2007年までに小児ITPに対して本剤投与が実施された116例の中から（治療開始前の血小板数が $30 \times 10^9/L$ 未満）、complete response（血小板数 $>150 \times 10^9/L$ ）又はpartial response（血小板数 $50 \times 10^9/L \sim 150 \times 10^9/L$ ）を示した66例について解析した。検索式として、immune thrombocytopenia, idiopathic thrombocytopenia, rituximab, ITPを用いた。

解析された66例は45例（68%）がCR、21例（32%）がPRであった。66例の小児ITP患者において、初回本剤投与時の年齢中央値は12.2歳（範囲2～17歳）であった。本剤による治療介入までのITP罹患期間中央値は、小児では20ヵ月であった。小児例の10例（15%）で脾摘が行われていた。

本剤の用法・用量は成人及び小児を併せた138例中126例で1回あたり 375 mg/m^2 を1週間間隔で4回投与されていたが、小児の12例において本剤 375 mg/m^2 が単回投与された。

解析された66例中38例（58%）が本剤による治療介入から少なくとも1年後においても血小板数 $50 \times 10^9/L$ を維持していた。38例中6例で本剤による治療介入から1年経過後から2年の間に再発を認めたが、20例では2年以上の寛解を維持しており（観察期間中央値3.1年、範囲2.25～5.5年）、5年時点では6例が寛解を維持していた。全奏効率は、本剤による治療介入から1年後が33%、5年時点の推定奏効率は26%であった。

安全性について、本剤投与に伴う輸注関連反応はプレドニゾンを用いて投与することで最小化される。また、成人と小児を併せた138例（小児66例）において、

本剤投与後の B 細胞枯渇による重篤又は重度の長期的な毒性は認められなかった。また、本剤による重篤又は軽微な感染症の発現率の増加は認められなかった。

2) Rituximab for children with immune thrombocytopenia: a systemic review.²⁸⁾

PUBMED, EMBASE, Cochrane Library 等の電子データベースのほか、中国の文献データベース、米国血液学会等の abstract のデータベースから、小児 ITP (年齢 18 歳未満、血小板数 $< 30 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、一次性および二次性 ITP) に関する報告を検索した。成人と小児のデータが混在している文献で小児のデータが抽出困難な報告は除いた。本システマティック・レビューの対象として 30 報を得た。また、有効性の検討に用いる報告では症例数 5 例以下の報告を除き、18 報を対象とした。

有効性については、血小板数 $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{L}$ を complete response (CR)、血小板数 $\geq 30 \times 10^3/\mu\text{L}$ を response (寛解) とした。

本剤の用法・用量は 265 例で報告があり、 $375 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{回}/\text{週}$ を 1 回～6 回投与した症例が 224 例 (84.5%)、その内 4 回投与が 175 例 (66.0%) で最も多く、次いで 1 回投与が 22 例 (8.3%)、6 回投与が 10 例 (3.8%)、2 回投与が 7 例 (2.6%)、3 回投与が 6 例 (2.3%)、5 回投与が 4 例 (1.5%) であった。4 例 (1.5%) で再治療が行われ ($375 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{週}$ を 3～4 回投与)、9 例 (3.4%) で増量投与 ($750 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{回}$)、18 例 (6.9%) で減量投与 ($100 \text{ mg}/\text{回}/\text{週}$ を 4 回)、2 例で $500 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{回}$ を 2 週間隔で 2 回投与、21 例では $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ を 1 回又は $100 \text{ mg}/\text{回}/\text{週}$ を 4 回投与していた。

一次性 ITP に対する有効性については 14 報の計 312 例について評価可能であり、寛解率は 68% (95%CI 58-77%、範囲 33～100%)、CR は 39% (95%CI 30-49%、範囲 14%～67%) であった。奏効までの期間は 8 報の 97 例で評価可能であり、3.0 週 (IQR 1.0～3.6、範囲 0.3～17.0 週)、奏効期間は 8 報の 97 例で評価可能であり、12.8 カ月 (IQR 4.5～25.1、範囲 0.9～74.8 カ月) であったが、35 例 (56.5%) が観察終了時点で寛解を維持したままであった。

二次性 ITP については 4 報の 29 例について評価可能であり、寛解率は ITP に関連する Evans 症候群で 64.7% (CR は 52.9%)、全身性エリテマトーデスで 100% (CR は 100%)、自己免疫性リンパ球増殖症候群で 100% (CR は 100%) であった。寛解までの期間は、ITP に関連する Evans 症候群で 0.8～8 週、全身性エリテマトーデスでは 1～12 週であった。

安全性については、91 例に 108 件の有害事象が発現した。このうち、91 件 (84.3%) は軽度又は中等度のものであり、多くの事象は軽微なアレルギー反応 (掻痒、じんましん、悪寒、発熱) であった。7 例で、本剤初回又は 2 回目投与後に血清病 (持続性の発熱、皮疹、関節痛、疲労感) を発現し、そのうち 3 例はグレード 3 又は 4 であり、2 例で本剤投与を中止した。2 例で、本剤投与中に過敏反応を認め治療を中止した。4 例に本剤治療に関連する感染症が発現しており、2 例が水痘、1 例が肺炎、1 例が生死

に関わるエンテロウイルス脳脊髄炎であった。1例で持続性の低ガンマグロブリン血症を認め、1例でMRI上の脳白質の変化を伴う頭痛を認めた。本剤治療に関連する死亡は認めなかった。

(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>

海外、国内の教科書では、成人例に対する記載が中心である。約9割が自然軽快する小児例に対する記載がないことが多い。

1) Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th Edition ²⁹⁾

Part 4, Chapter 111 Immune Thrombocytopenic Purpura

TREATMENT

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, although long-lasting remission only occurs in ~30% of patients.

2) Davidson's Principles & Practice of Medicine. 21th Edition ³⁰⁾

Part 2, 24 Idiopathic thrombocytopenic purpura(ITP)

Management

The condition may become chronic, with remissions and relapses. Relapses should be treated by re-introducing corticosteroids. If a patient has two relapses, or primary refractory disease, splenectomy is considered with the precautions shown in Box 24.41 (p. 1024). Splenectomy produces complete remission in about 70% of patients and improvement in a further 20-25%, so that following splenectomy only 5-10% of patients require further medical therapy. If significant bleeding persists despite splenectomy, low-dose corticosteroid therapy, immunosuppressive therapy such as rituximab, ciclosporin and tacrolimus should be considered.

<日本における教科書等>

1) ハリソン内科学 日本語版 第5版 ³¹⁾

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、外来にお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 1 mg/kg の prednisone であったが、Rho (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 受容体を阻害するが、異なる仕組みを介して機能するようである。脾摘後の患者では IVIgG のほうが抗 Rho (D)抗体よりも効果がある。IVIgG は総投与量 1~2 g/kg を 2~5 日間で投与する。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、入院し高用量のグルココルチコイドとともに IVIgG か抗 Rho (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。抗 CD20 (B 細胞) 抗体である rituximab は、治療抵抗性の ITP に効果を認めるが、長期寛解は患者のおよそ 30%に得られるのみである。

脾摘はグルココルチコイド漸減後に再発した ITP 患者の治療として行われてきた。脾摘は今もなお重要な治療選択肢であり、以前考えられていたよりも多くの患者がしだいに寛解に向かう。血小板数が十分多いなら経過観察、もしくは抗 Rho(D) 抗体や IVIgG の間欠的な治療、あるいはトロンボポエチン受容体作動薬 (下記参照) による治療の開始は、ITP が治癒するかどうかをみる根拠ある方法だろう。荚膜性細菌 [特に肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) であるが、髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*)、インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) など患者の年齢や曝露の可能性によっては考慮される] に対する予防接種は脾摘前に推奨される。非常にまれではあるが、副脾が再発の原因となることもある。

現在トロンボポエチン受容体作動薬が ITP の治療に使用可能になっている。この治療法は以前から仮定されていたように、多くの ITP 患者でトロンボポエチン値が上昇しないという発見をもとにしている。トロンボポエチン値は巨核球数を反映しており、ITP では通常は基準値である。トロンボポエチン値は血小板破壊の状況では増加しない。皮下投与する romiplostim と経口投与の eltrombopag の 2つの薬物は ITP 患者の血小板数を上昇させる効果があり、そしてそれらの薬物は、脾摘後に再発したり、少なくとも一方の治療に対する効果が乏しかったり、特に脾摘が禁忌である出血リスクのある成人患者に推奨される。しかし、成人患者で、ITP が自然寛解する可能性もあるので、治療が必要な患者に脾摘を施行する前に、トロンボポエチン作動薬による短期間の治療は考慮されうる。

2) デビッドソン内科学 原著第 21 版³²⁾

特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)

マネジメント

安定した代償性の ITP であれば、手術や生検など出血の危険が高い時を除けば、血小板数 >3 万/ μL であれば血小板数を増加させる治療は不要である。自然出血のある患者に対する第一選択の治療は、プレドニゾロン 1mg/kg/日 であり、抗体産生を抑制して網内系細胞による血小板の貪食を阻止する、静注用免疫グロブリン (IVIg) の投与は、網内系細胞の抗体受容体を阻止して血小板数を増加させる。IVIg は、高度の止血困難やステロイド単独の反応が遅い場合にコルチコステロイドと併用する。抗 D の静脈投与によっても同様の効果が得られる。脾臓のある Rh-D 陽性の患者なら、抗 D が赤血球と結合して抗体受容体を飽和させることになる。持続性出血あるいは潜在的に生命に危機的な出血に対しては、他の治療に加えて血小板輸血もすべきである。

本疾患は、慢性であっても、寛解も再発もある。再発に対しては再度コルチコステロイドを導入して治療する。2 回目の再発や最初から治療抵抗性なら、表 24-41 に注意して脾摘を考慮する。脾摘では約 70% の患者で完全寛解が得られ 20~25% が改善する。従って脾摘後もさらに治療が必要なのは 5~10% の患者だけである。脾摘にもかかわらず有意な出血が続くようなら、少量のコルチコステロイド療法、リツキシマブ、シクロスポリン、タクロリムスなどの免疫抑制療法を考慮する。

3) 臨床病態学³³⁾

3. 出血性疾患

1. 特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic or immune thrombocytopenic purpura ; ITP)

(6) 治療

血小板数、出血症状、随伴症状によって治療ガイドラインが定められている（「厚生労働省血液凝固異常症に関する調査研究班」，図 4-35）。最近ヘリコバクタピロリ菌陽性 ITP においては、除菌によって約 60% の症例に血小板増加反応が認められることから、ピロリ菌の検査を行い、陽性症例に対してはまず除菌を行い、血小板増加効果のない症例、ピロリ菌陰性症例に対しては以下の治療方針でのぞむことが基本となりつつある。なお、血小板数 5 万以上、出血症状のない場合は原則として無治療観察を行う。

積極的な治療対象となるのは出血症状を示す症例や血小板数 2 万~3 万以下の症例である。

- ① 副腎皮質ステロイドが第一選択薬である。
- ② 摘脾は副腎皮質ステロイド無効ないし効果不十分例、副作用が問題となる例などが対象となる。最近では内視鏡下での摘脾術が一般的となっている。
- ③ 上記治療により血小板増加効果が認められない症例に対しては、難治性（治療抵抗性）ITP として次の薬物療法が適宜行われている。ダナゾール、アザチオプリン、サイクロフォスファミド、シクロスポリン、リツキサン（抗 CD20 抗体）など。

緊急時、あるいは手術・分娩時などの止血管理として、急いで血小板数の増加を必

要とする場合には γ -グロブリンの大量療法、血小板輸血、ステロイドパルス療法などを行う。

(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) 国際 ITP 診療ガイドライン ³⁾

このコンセンサスレポートは成人、小児及び妊婦に関する項目を含み、ITP の診断と治療について、最新データに対する解説と推奨度を提唱することを目的とし、2010年に改訂された。米国、欧州、オーストラリアの ITP の専門医及び専門家 22 名から構成される研究班により検討された。

Treatment options for children with persistent or chronic ITP

Rituximab (see “Rituximab” in “Second-line treatment options for adult ITP patients”). Rituximab has been used with success in children with chronic refractory ITP²⁰³⁻²⁰⁵ (evidence levels IIa and IIb). Overall, the response rate ($> 50 \times 10^9/L$ platelet count) is between 31% and 68%. In all case series, rituximab was well tolerated with the exception of serum sickness (supplemental Document 7).

Table 10. Treatment options in children with persistent or chronic ITP

Recommended treatment strategy	Approximate response rate	Approximate time to response	Toxicities	Sustained response
<u>Rituximab 100 mg or 375 mg/m²/wk for 4 wk</u>	<u>31%-79% response rates reported (CR/PR/MR)</u>	<u>Within a few weeks</u>	<u>Generally well tolerated. Side effects mild and easily resolved: serum sickness, maculopapular rash, arthralgia, low-grade fever, malaise, pruritus, urticaria, and throat tightness</u>	<u>63% achieved a CR lasting 4 to 30 mo; however, this is variable in literature</u>

Second-line treatment options for adult ITP patients

Rituximab. Several publications have reported the use of rituximab in ITP patients since previous consensus documents were issued^{15,16} and suggest that about 60% of patients respond, with approximately 40% achieving complete response.⁸⁰ Responses generally occur after 1 to 2 weeks to 6 to 8 weeks^{81,82} and last from 2 months in partial responders to 5 years or longer in 15% to 20% of initially treated patients.⁸⁰ Most patients with a durable (> 1 year) complete response will respond to repeat treatment if they relapse (evidence level

IIa-III).

After 2 years of observation in a prospective, open-label, single-arm phase 2 trial, 33% of patients had a platelet count of $50 \times 10^9/L$ or higher and 40% had a platelet count of $30 \times 10^9/L$ or higher without any additional treatment.⁸³ Although the studies presented used rituximab doses of $375 \text{ mg}/\text{m}^2$, lower doses (100 mg IV weekly for 4 weeks) may also be effective, although associated with a longer time to response.⁸⁴ At the current time the standard dose of rituximab for ITP patients is unknown, and, due to the potential toxicity and expense of the agent, future studies are required to identify the optimal dose. High response rates have recently been reported for a combination of rituximab with high-dose dexamethasone as initial therapy.⁸⁵

Rituximab is contraindicated in patients with evidence of active hepatitis B infection (eg, positive hepatitis B/C core antibody). Adverse events associated with rituximab are usually mild or moderate, with a low incidence of infections.^{82,86} There are also reports of more than 50 cases of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with rituximab treatment in patients with lymphoma and more recently a limited number of patients with SLE and ITP.^{87,88} Hence, additional long-term safety data are required. These cases tend to occur in patients who are heavily immunosuppressed and on combination treatments.

2) 米国血液学会のガイドライン ⁷⁾

本ガイドラインは、医療従事者による ITP の診断及びマネジメント方法を提示している。

Table 1. Summary of recommendations

Section 1: ITP in children

Case 2: children who are treatment nonresponders

Appropriate second-line treatments for pediatric ITP

2.1.A. We suggest:

- Rituximab be considered for children or adolescents with ITP who have significant ongoing bleeding despite treatment with IVIg, anti-D, or conventional doses of corticosteroids (grade 2C).
- Rituximab may also be considered as an alternative to splenectomy in children and adolescents with chronic ITP or in patients who do not respond favorably to splenectomy (grade 2C).
- High-dose dexamethasone may be considered for children or adolescents with ITP who have significant ongoing bleeding despite treatment with IVIg, anti-D, or conventional doses of corticosteroids (grade 2C).

- High-dose dexamethasone may also be considered as an alternative to splenectomy in children and adolescents with chronic ITP or in patients who do not respond favorably to splenectomy (grade 2C).

2.1. Appropriate second-line treatments for pediatric ITP

Question: What treatments should be considered for children who are unresponsive to initial treatment and/or who have persistent or chronic ITP?

This recommendation contains major changes since the 1996 ASH guideline as there are new data on novel treatments for ITP. The decision to treat relies largely on the frequency and severity of bleeding and the impact on quality of life. If previous treatment with corticosteroids, IVIg, or anti-D have been successful, these options may be used as needed to prevent bleeding, especially during the first 12 months of persistent disease while waiting for a possible spontaneous remission. Treatment of children with unresponsive disease (chronic or persistent ITP) using rituximab or high-dose dexamethasone has been the subject of several prospective and retrospective studies. None of these studies was a randomized, placebo-controlled trial. Rituximab response rates have been highly variable, because of different treatment regimens and definitions of response. In the 1-year follow-up of a prospective, multicenter trial of 4 weekly doses of rituximab (375 mg/m²)³⁵ only 8 of 36 patients maintained their platelet counts above 50 × 10⁹/L.³⁶ Higher response rates were found in some other trials³⁷⁻⁴⁰ including one that allowed doubling of the dose if there was no response to the initial therapy.³⁹ Serum sickness has occurred in some patients^{35,37,39} and the rate of more significant long-term adverse events such as progressive multifocal leukoencephalopathy remains uncertain.^{41,42}

No study of high-dose dexamethasone therapy in children and adolescents has included 25 or more patients with chronic or persistent ITP. In a prospective, randomized trial of 6 cycles of high-dose dexamethasone (0.6 mg/kg/d for 4 days every 4 weeks) and IVIg (800 mg/kg with a second dose if platelet count is less than 30 × 10⁹/L at 48 hours for 6 cycles), complete or partial remissions occurred in 25% (5/20) of patients initially treated with corticosteroids or crossed over to this therapy after failure to respond to IVIg.⁴³ Small prospective observational studies yield similar results with frequent adverse events.⁴⁴⁻⁴⁷

The 1996 ASH guideline noted that numerous agents such as azathioprine, danazol, and interferon have been used in a small number of children and adolescents with chronic or persistent ITP who failed to respond to more conventional therapy. Although the list of such agents has expanded and now

includes mycophenolate mofetil, cyclosporine, anti-CD52 monoclonal antibody, and others, data for any single agent, with the possible exception of dapsone, or combination of agents remain insufficient for specific recommendations. A retrospective analysis of dapsone in chronic or persistent ITP that included 35 children demonstrated a response rate of 66% and continuous complete response rate (maintenance of a platelet count $> 50 \times 10^9/L$ with or without dapsone) of 31%.⁴⁸

Studies of thrombopoietin receptor agonists in children and adolescents are under way, but results have not been published. Thus, no recommendations for the use of these agents can be made at this time.

The evidence review for this recommendation is found in supplemental Tables 2.1.1 and 2.1.2.

2.1.A. We suggest:

- Rituximab be considered for children or adolescents with ITP who have significant ongoing bleeding despite treatment with IVIg, anti-D, or conventional doses of corticosteroids (grade 2C).
- Rituximab may also be considered as an alternative to splenectomy in children and adolescents with chronic ITP or in patients who do not respond favorably to splenectomy (grade 2C).
- High-dose dexamethasone may be considered for children or adolescents with ITP who have significant ongoing bleeding despite treatment with IVIg, anti-D, or conventional doses of corticosteroids (grade 2C).
- High-dose dexamethasone may also be considered as an alternative to splenectomy in children and adolescents with chronic ITP or in patients who do not respond favorably to splenectomy (grade 2C).

<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 2019⁸⁾

成人慢性 ITP において使用される薬剤について、小児難治性 ITP に向けて、現時点までに得られている国内外の知見をもとに、科学的根拠に基づき、本治療ガイドを策定した。

IV. 治療ガイド

1. リツキシマブ

① 推奨度 1C

② 作用機序

リツキシマブは、B リンパ球表面の CD (cluster of differentiation) 20 抗原を認識するキメラ型モノクローナル抗体である。リツキシマブの作用機序は、抗体が CD20 抗原と結合し、抗体依存性細胞障害 (ADCC; antibody-dependent

cellular-cytotoxicity) 活性および補体依存性細胞障害 (CDC; complement-dependent cytotoxicity) 活性を誘導することで B 細胞を攻撃すると考えられている。

2017 年、リツキシマブの効能・効果に慢性特発性血小板減少性紫斑病が保険収載された。しかし、小児難治性 ITP での使用経験は十分でない。

③投与方法

投与量：1 回当たり 375 mg/m² を 1 週間隔で、4 回点滴静注する³²⁾。

④使用上の注意

薬剤の調整方法、点滴投与速度は添付文書の「用法・用量に関する使用上の注意」の項を参照する。国内での小児への投与法は添付文書に「小児期発症のネフローゼ症候群」の国内治験時の実績が記載されている。リツキシマブ投与時に発現するインフュージョンリアクション (infusion reaction; 発熱、じんま疹、血圧低下、気管支痙攣、血管浮腫などの症状) を予防するためアセトアミノフェンなどの解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤の前投与が必要となる。

【使用の際の主な注意点】

i) 注入速度が速いとインフュージョンリアクションの発現頻度の増加や症状の重篤化を招くことがあるので本剤の注入速度を守り、注入速度を上げた際は特に注意する。症状が発現した場合は注入速度を落とすか、もしくは一時中断する。重篤な症状がある場合は直ちに投薬を中止し、解熱鎮痛剤や抗ヒスタミン薬または副腎皮質ステロイドなどの投与など適切な処置を行う。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ことが望ましい。

ii) 本剤の投与時に末梢血リンパ球が減少して治療終了後も持続すること、また、免疫グロブリンが減少することがある。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者または既往感染者 (HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体または HBs 抗体陽性) で、本剤の投与により、B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎または肝炎があらわれることがある。また、細菌、真菌、あるいはウイルスによる重篤な感染症 (敗血症、肺炎など) があらわれることがあり、適切な予防措置を考慮する必要がある。

iii) 本剤投与時の予防接種に関して、投与期間中の安全性に関する報告はないことから生ワクチンの接種は推奨されない。不活化ワクチン接種は抗体価の上昇が抑制される^{33、34)}。したがって、ワクチン接種の必要がある場合には、本剤の投与終了から少なくとも 6 か月の間隔をあけて個々の免疫能を勘案し接種を検討する。

⑤推奨の根拠

リツキシマブの難治性小児 ITP に対する RCT はなされていないが、望ましくない事象を上回る効果が期待できることから 1C とした (付表 1)。

⑥その他

リツキシマブ治療の長期寛解率は、大量免疫グロブリン療法および副腎皮質ス

テロイド療法に無反応で、血小板数が3万/ μ L未満の小児難治性ITP 22例を対象としたわが国の後方視的検討では、投与4週間後のリツキシマブの効果は、血小板数が10万/ μ L以上に増加した完全寛解が9名、3万/ μ L以上10万/ μ L未満の部分寛解が2名で、無反応が11名であった。また、1、2、5年後の長期寛解率は、それぞれ55%、36%、27%であった³⁰⁾。

(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 III において、“rituximab + rituxan + リツキシマブ+ リツキサン”AND “idiopathic thrombocytopenic purpura + ITP +特発性血小板減少性紫斑病” AND “childhood + children + pediatric + 小児”のキーワードで検索し(検索実施日:2019年5月23日)、本邦における本剤の小児ITPに対する使用報告を調査した。その結果、検索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。また、小児難治性ITP治療ガイド2019に関する報告2件を加えた、計6件について以下に示した。

文献	症例	前治療 併用治療	用法・用量	有効性・安全性
参考文献 34)	① 慢性ITP 7歳 男児	【前治療】 臍帯血移植、 IVIG、PSL 【併用治療】 MMF、ボルテゾ ミブ、IVIG、ロ ミプロスチム	用法・用量不明	本剤、MMF、ボルテゾミブで加療したが定期的なIVIG投与が必要であった。 ロミプロスチム投与開始後、PSL漸減が可能となり、中止に成功した。
参考文献 34)	② 慢性ITP 6歳 男児	【併用治療】 IVIG、PSL、ロ ミプロスチム	投与量不明 複数回投与	本剤治療不良のため、ロミプロスチムを併用したところPSL1mgまで減量が可能となった。
参考文献 35)	① 難治性 慢性ITP 3歳 女児	不明	375mg/m ² を 1週間間隔で 4回投与 ×2クール	1クール施行後に血小板数5万へ上昇したが、その後再発したため再び本剤による治療を実施。 以降は血小板数15万以上と寛解を維持している。
参考文献 35)	② 難治性 慢性ITP 12歳 女児	不明	375mg/m ² を 1週間間隔で 4回投与 ×2クール (2クール目実施中に中止)	1クール目施行中に軽度の血清病をきたすも治療完遂し、血小板5万以上を薬7ヵ月間維持した。 その後再発したため2クール目を施行するも治療継続困難な血清病を発症したため中止。 病勢コントロールができず脾摘を行い治癒している。
参考文献	③ 難治性 慢性ITP		375mg/m ² を 1週間間隔で	1クール途中に血清病を発症したため以降の治療を

35)	15歳 女兒		4回投与 (1クール中に 中止)	中止し DEX 大量療法を行 ったところ血小板 3 万まで 回復し、出血なく経過して いる。
参考 文献 36)	ALL に合併 した難治性 慢性 ITP 7歳 女兒	【前治療】 PSL、デキサメタ ゾン、ビンクリ スチン、THP-ア ドリアマイシ ン、シクロホス ファミド、L-ア スパラギン酸、 IVIG	用法・用量不明	本剤投与後、CD20 陽性細 胞数は0.1%まで減少したも のの血小板数は増加せず、 2000~6000/ μ L と低値を維 持した。 その後、抗 D 免疫グロブ リン治療を実施したが無効 で、脾摘により一時血小板 数400,000/ μ Lまで回復した が、20,000/ μ Lまで低下した ため IVIG による維持治療 を行い、奏効を維持してい る。
参考 文献 37)	ステロイド 依存性慢性 ITP 8歳 男児	【前治療】 IVIG、PSL 【併用治療】 PSL	375mg/m ² を 計 2 回	初回投与後、血小板数は 上昇し、末梢血液中 B 細胞 数も 0.1%まで減少した。 その後再発を認めたた め、2 回目投与を施行し、寛 解に至った。 2 回目投与から 10 日後に 発熱及び重篤な関節痛、温 感、膝関節の腫脹を認めた。 21 日後には疲労感、斑状 丘疹状皮疹を認め、血清病 と診断されたが PSL で回復 した。
参考 文献 38)	① 難治性 慢性 ITP 3歳 女兒	【前治療】 大量ガンマグロ ブリン療法、ス テロイドパルス 療法、シクロス ポリン、ミゾリ ビン 【併用治療】ス テロイド	375mg/m ² を 1 週間間隔で 4 回投与	本剤による治療前 2,000/ μ L であった時血小板 数は投与終了後 5 ヶ月時点 で 24,000/ μ L まで上昇し、 10 ヶ月時点で 44,000/ μ L ま で上昇した。
参考 文献 38)	② 難治性 慢性 ITP 9歳 男児	【前治療】 ステロイド、ミ コフェノール酸 モフェチル、大 量ガンマグロブ リン療法 【併用治療】 ステロイド	375mg/m ² を 1 週間間隔で 4 回投与	本剤による治療開始前の 血小板数は 6,000/ μ L であ ったが投与終了後 1 ヶ月時点 で 20,000/ μ L、3 ヶ月後時点 で 45,000/ μ L に上昇した。
参考 文献 39)	移植後 ITP (AML 対 して臍帯血 移植を実施 し、移植後 ITP と診断) 2歳 女兒	【前治療】 PSL、IVIG	不明	本剤投与により血小板数 が >5 万/ μ L に回復し 5 ヶ月 経過後も血液所見は正常で あった。

(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) 小児の慢性 ITP

小児の慢性 ITP に対する治療戦略は海外と国内でほぼ一致しており、第一選択として副腎皮質ステロイドが推奨されており、その他の治療として免疫グロブリン製剤による治療や脾摘が示されている。

海外ガイドライン^{3),7)}では、本剤は第一選択治療が無効な場合の第二治療選択肢又は難治性 ITP に対する治療法として推奨されており、上述の「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の「(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」、「(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況」においても、小児の ITP に対する本剤の有用性が報告されている。

国内のガイドラインにおいては、小児難治性 ITP に対する治療法として本剤が示されており、上述の「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の「(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」及び「(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」、に示したとおり、小児の ITP に対する本剤の有用性が報告されている。も、小児の慢性難治性 ITP 症例に対して、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本剤投与を推奨している。

以上より、本剤を小児の慢性 ITP 患者に治療目的で投与することは妥当と考える。

<要望用法・用量について>

1) 1回あたり 375 mg/m²を1週間間隔で計4回点滴静注

「国内の承認内容」に示したとおり、「慢性特発性血小板減少性紫斑病」に対して、「通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 375 mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。」が承認されている。

また、上述の「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の「(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」、「(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況」において示したとおり、海外での本剤投与に関する報告のほとんどで「本剤 375 mg/m²を1週間間隔で4回投与」が採用されている。国際 ITP コンセンサス報告書³⁾において、1回 100mg または 375mg/m²との記載があるが、前者の少量投与について明確な科学的根拠はなく、医療資源が乏しい発展途上国を中心に少量投与がされることがある。

国内ガイドラインでは「本剤 375 mg/m²を1週間間隔で4回投与」が推奨されており、上述の「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の「(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」及び「(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」に示した国内使用実態でも、「本剤 375 mg/m²を1週間間隔で4回投与」の症例が多い。

以上より、小児の ITP 患者に対して「本剤 375 mg/m²を1週間間隔で4回投与」することは妥当と考える。

<臨床的位置づけについて>

1) 小児 ITP はその約 80%が 6 ヶ月以内に治癒する。血小板減少が遷延して慢性型と診断される小児においても、数年内に血小板数が正常化ないしは増加して出血症状から解放される割合が高いとされている。このようなことから、血小板数が減少しても出血症状を認めない場合には無治療観察が選択される例も多い。

一方、小児においても、慢性及び難治性の経過をたどる患者がいることから、慢性難治性 ITP に対する治療薬の必要性は高いと考えられる。

本剤は、国内外のガイドラインにおいて、第一選択治療が無効な場合の第二治療選択肢又は難治性 ITP に対する治療法として推奨されており、小児 ITP に対する本剤の有用性を示す報告も認められることから、小児の慢性難治性 ITP に対する治療薬としての必要性は高いと考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

前述の通り、小児期の ITP はその約 80%が 6 ヶ月以内に治癒する急性型である。血小板減少が遷延して慢性型と診断される場合においても、出血症状を認めない場合には無治療観察が選択される例も多い。

本剤は、第一選択治療が無効な場合の第二治療選択肢又は難治性 ITP に対する治療法に位置づけられるが、小児 ITP の患者数、その内の、治療が必要とされる慢性型の小児 ITP で、既存治療抵抗性を示す患者数は極端に少なく、治験等の実施は困難であると考えられる。

本剤は B 細胞表面に限局する CD20 に対するモノクローナル抗体製剤であり、ヒト免疫グロブリン IgG と同質である。本剤に期待する薬効は、抗原・抗体反応を介した B 細胞の傷害であり、自己反応性 B 細胞など病原性 B 細胞を除去することにある。

既に成人を対象とした慢性特発性血小板減少性紫斑病に対して承認されており、また、本剤は難治性ネフローゼ症候群等において小児への投与が承認されていることから、小児 ITP 患者に対する投与は可能であると考えられ、さらに有効性及び忍容性も期待できる。

上述のとおり、国内外の報告等から使用実態もあると考えられることから、追加の試験実施は不要と考えられる。

5. 備考

<その他>

上述の通り、小児の慢性 ITP に対するリツキシマブ治療については有効性及び安全性が認められており、国内外のガイドラインにおいても推奨されていることから、「未承認薬・適応外薬の要望」においても要望されている通り、早期承認にむけて公知申請の可能性をご検討頂きたく存じます。

6. 参考文献一覧

1) 難病センター 特定医療費（指定難病）受給者証所持者数. Available from:

- <http://www.nanbyou.or.jp/entry/5354> [Cited 2019 May 28].
- 2) 難病センター 特発性血小板減少性紫斑病（公費対象）. Available from: <http://www.nanbyou.or.jp/entry/303> [Cited 2019 May 28].
 - 3) Provan D, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115(2):168-186.
 - 4) 白幡 聡, 他. 小児特発性血小板減少性紫斑病—診断・治療・管理ガイドライン—. *日本小血会誌*. 2004;18(3):210-218.
 - 5) 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.
 - 6) 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.
 - 7) Neunert C, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117(16):4190-4207.
 - 8) 日本小児血液・がん学会 血小板委員会. 小児難治性 ITP 治療ガイド 2019. *日本小児血液・がん学会雑誌*. 2019;56(1):61-68.
 - 9) McMillan R, et al. Platelet-associated and plasma anti-glycoprotein autoantibodies in chronic ITP. *Blood*. 1987;70:1040-1045.
 - 10) Tomiyama Y, et al. Autoantigenic epitopes on platelet glycoproteins. *Int J Hematol*. 2005;81:100-105.
 - 11) Cines BD, et al. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2002;349:995-1008.
 - 12) McMillan R, et al. Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood*. 2004;103:1364-1369.
 - 13) Wang J, et al. Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: assessment of rituximab treatment. *J Pediatr*. 2005;146(2):217-221.
 - 14) Bennett CM, et al. Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2006;107(7):2639-2642.
 - 15) 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(1):48-53.
 - 16) Mueller BU, et al. One year follow-up of children and adolescents with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) treated with rituximab. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(2):259-262.
 - 17) Taube T, et al. Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: assessment of rituximab treatment. *J Pediatr*. 2006;148(3):423.

- 18) Rao A, et al. Safety, efficacy, and immune reconstitution after rituximab therapy in pediatric patients with chronic or refractory hematologic autoimmune cytopenias. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(4):822-825.
- 19) Parodi E, et al. Long-term follow-up analysis after rituximab therapy in children with refractory symptomatic ITP: identification of factors predictive of sustained response. *Br. J Haematol*. 2009;144(4):552-558.
- 20) British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and pregnancy. *Br J Haematol*. 2003;120(4):574-596.
- 21) Gokcebay DG, et al. Evaluation of children with chronic immune thrombocytopenic purpura and Evans syndrome treated with rituximab. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2013;19(6):663-667.
- 22) Dogan M, et al. Treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura with rituximab. *Indian J Pediatr*. 2009;76(11):1141-1144.
- 23) Taube T, et al. Effect of a single dose of rituximab in chronic immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Haematologica*. 2005;90(2):281-283.
- 24) Ansari Sh, et al. Rituximab efficacy in the treatment of children with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Hematol Oncol*. 2014;31(6):555-562.
- 25) Dai WJ, et al. Efficacy of standard dose rituximab for refractory idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(13):2379-83.
- 26) Matsubara K, et al. Long-term follow-up of children with refractory immune thrombocytopenia treated with rituximab. *Int J Hematol*. 2014;99:429-436.
- 27) Patel VL, et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2012;119(25):5989-5995.
- 28) Liang Y, et al. Rituximab for children with immune thrombocytopenia: a systemic review. *PlosOne*. 2012;7(5):e36698.
- 29) Jameson J. Larry., et al. (eds.) *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20th Edition.
- 30) Nicki R. Colledge, et al. (eds.) *Davidson's Principles & Practice of Medicine*. 21th Edition.
- 31) 福井次矢, 他 編. *ハリソン内科学 日本語版 第5版*.
- 32) 福井次矢, 他 監. *デビッドソン内科学 原著第21版*.
- 33) 北村聖, 他 編. *臨床病態学*.
- 34) 原洋祐, 他. 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(2):424.

- 35) 大城登喜子, 他. 小児難治性慢性 ITP に対するリツキシマブ療法の有用性と問題点の検討. 日本小児科学会雑誌. 2016.;120(10):1539-1540.
- 36) Horino S, et al. Refractory chronic immune thrombocytopenic purpura in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol.* 2009;90(4):483-485.
- 37) Goto S, et al. Serum sickness with an elevated level of human anti-chimeric antibody following treatment with rituximab in a child with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol.* 2009;89(3):305-309.
- 38) 柴田真弓, 他. 難治性慢性血小板減少に対し rituximab 投与を行った 3 例. 第 51 回日本小児血液学会. 2009:305.
- 39) 大内芽里, 他. リツキシマブが奏功した臍帯移植後免疫性血小板減少症の 1 例. 日誌. 2011;115:691.