

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	全薬工業株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-87
	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
	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 〔当該企業の外国法人の欧米等6カ国いずれかの国における承認取得〕 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
要望内容		<input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
	効能・効果 (要望された 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 (要望された 用法・用量に ついて記載す る。)	1回あたり 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。)

<p>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。）</p>	<p>約 200 人 <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）の特定医療費受給者証所持者から患者数は、平成 30 年度末時点の受給者証所持者総数 16,724 人のうち 0 歳から 9 歳が 12 人、10 歳から 19 歳が 143 人であり、19 歳以下は合計 155 人であることから、約 200 人と推定される。</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p><input type="checkbox"/> 現在開発中 { <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 }</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない { <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし }</p> <p>（特記事項等）</p>
<p>思 企業としての開発の意</p>	<p><input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし</p> <p>（開発が困難とする場合、その特段の理由） 海外において、リツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、本剤）の成人及び/又は小児の慢性特発性血小板減少性紫斑病（以下、ITP）に対する製造販売元企業による開発は行われていない。 日本においては、成人 ITP について、公知申請により 2017 年に承認されている。</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、分類し</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</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠）</p> <p>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<small>企業見解文献 1)</small>、小児慢性特定疾患対策の対象疾患（告示番号 16）<small>企業見解文献 2)</small>及び指定難病（告示番号 63、特定疾患）<small>企業見解文献 3)</small>である。</p> <p>小児 ITP は、感染症やワクチン接種を契機に発症することが多く、約 8 割が自然寛解するが、副腎皮質ホルモンや免疫グロブリンによる治療に抵抗性を示す難治例も存在し、時に重篤な出血症状を起こす<small>企業見解文献 4)</small>。急激に血小板が減少する場合には、出血症状も高度であることが多く、一方で、血小板数が徐々に減少し、推定発病から 6 か月以上、年余にわたって慢性的に持続する場合もある<small>企業見</small></p>

た根
拠に
つ
い
て
記
載
す
る。)

解文献 1)。急性型及び慢性型について、急性型は「推定発病または診断から 6 ヶ月以内に治癒した場合」とされており、また、慢性型は「推定発病または診断から 6 ヶ月以上血小板減少が遷延する場合」と定義されている^{企業見解文献 5)}。

小児 ITP の初期治療では、副腎皮質ホルモンや免疫グロブリンによる治療が実施されるが、副腎皮質ホルモンや免疫グロブリンによる治療で血小板数が増加しない、血小板数の増加が一過性、又はそれらの治療に不耐容である場合には、粘膜出血などの出血症状や重篤な深部出血を起こす恐れが考えられる。ITP に合併する頭蓋内出血の頻度は、国内の研究において 0.52% と報告されている。また、副腎皮質ホルモンを高用量で長期使用を必要とする場合による副作用の発現や、ITP による生活の質 (QOL) 低下も懸念される^{企業見解文献 4)}。

以上より、小児 ITP 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 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている

ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる

エ 上記の基準に該当しない

(上記に分類した根拠)

小児の慢性 ITP では、出血症状が軽ければ血小板数にかかわらず経過観察が推奨されている^{企業見解文献 4)}。

広汎な紫斑または粘膜出血が認められ、血小板数が 2 万/ μ L 未満の場合、副腎皮質ホルモンや免疫グロブリンによる治療が行われるが、副腎皮質ホルモンや免疫グロブリンに対して治療抵抗性を示す患者もおり、副腎皮質ホルモンや免疫グロブリン以外の治療が考慮される^{企業見解文献 4)}。

成人の難治例に対する治療選択肢の一つとして脾摘が実施されるが、侵襲性が高く、術後感染の懸念から小児の ITP 患者に対する治療として行うのは極めて稀である^{企業見解文献 4)}。

一方で、成人期 ITP に対して使用されている薬剤を治療に応用することが検討され、また、国内外の治療方針も同様であり、国内外において本剤も副腎皮質ホルモンや免疫グロブリンに治療抵抗性を示す患者の治療選択肢の一つとされている。

また、ITP は抗血小板自己抗体により感作された血小板が網内系において破壊されることにより血小板減少を来すと考えられている。本剤は、B 細胞表面に発現する CD20 に特異的に結合する抗 CD20 モノクローナル抗体であり、B 細胞の CD20 の発現や B 細胞傷害の機序に人種差は認められず、欧米において標準的治

	療と位置づけられる治療法が国内においても有効性が期待できる。 以上より、「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」に該当すると考えられる。
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<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	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	承認なし
効能・効果			
用法・用量			
備考			
豪州	販売名（企業名）	承認なし	
	効能・効果		
	用法・用量		

	備考		
<p>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。)</p>	<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		
	<p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p>		
	<p>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)</p>		
	<p>米国</p>	<p>ガイドライン名</p>	<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) <small>企業見解文献 6)</small></p> <p>② The American Society of Hematology 2019 guideline for immune thrombocytopenia (米国血液学会ガイドライン) <small>企業見解文献 7)</small></p>
	<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<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、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、血清病が発現した症例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 推奨 21 致死的ではない粘膜出血および/または健康関連の生活の質 (Health-related Quality of Life, HRQoL) の減少を示し、第一選択治療に反応しない小児 ITP に対する治療として、ASH ガイドライン委員会は、脾摘よりもリツキシマブの使用を提案する (効果に対する根拠が非常に低いことによる条件付き推奨)。</p>	
<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>① 1 回あたり 100 mg または 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回投与</p> <p>② 記載なし。</p>		
<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<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. <small>企業見解文献 8)</small></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. <small>企業見解文献9)</small></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. <small>企業見解文献10)</small></p> <p>②</p> <p>1) Liang Y, Zhang L, Gao J, Hu D, Ai Y. Rituximab for children with immune thrombocytopenia: a systematic review. <i>PLoS One</i>. 2012;7(5):e36698. <small>企業見解文献 11)</small></p> <p>2) Dai WJ, Zhang RR, Yang XC, Yuan YF. Efficacy of standard dose rituximab for refractory idiopathic thrombocytopenic purpura in children. <i>Eur Rev Med Pharmacol Sci</i>. 2015;19(13):2379-2383. <small>企業見解文献 12)</small></p> <p>3) 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. <small>企業見解文献 9)</small></p> <p>4) Grace RF, Bennett CM, Ritchey AK, et al. Response to steroids predicts response to rituximab in pediatric chronic immune thrombocytopenia. <i>Pediatr Blood Cancer</i>. 2012;58(2):221-225. <small>企業見解文献 13)</small></p>
	備考	米国の Compendia である DRUGDEX に“Immune thrombocytopenia, previously treated [pediatric]”との掲載があり、保険償還されている可能性がある。
英国	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)

		企業見解文献6)
	<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<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、血清病が発現した症例を除く全例でリツキシマブの忍容性を認めている。
	<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>1回あたり100 mgまたは375 mg/m²を1週間間隔で4回投与</p>
	<p>ガイドラインの根拠論文</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. <small>企業見解文献8)</small></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. <small>企業見解文献9)</small></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. <small>企業見解文献 10)</small></p>
	備考	
独国	<p>ガイドライン名</p>	<p>International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia (国際ITP診療ガイドライン) <small>企業見解文献 6)</small></p>
	<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<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、血清病が発現した症例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100 mg または 375 mg/m ² を1週間間隔で4回投与
	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. <small>企業見解文献8)</small></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. <small>企業見解文献9)</small></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. <small>企業見解文献10)</small></p>
	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) <small>企業見解文献6)</small>
	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、血清病が発現した症例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100 mg または 375 mg/m ² を1週間間隔で4回投与
	ガイドライ	1) Wang J, Wiley JM, Luddy R, et al. Chronic

		<p>ンの根拠論文</p> <p>immune thrombocytopenic purpura in children: assessment of rituximab treatment. J Pediatr. 2005;146(2):217-221. <small>企業見解文献 8)</small></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. <small>企業見解文献 9)</small></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. <small>企業見解文献 10)</small></p>
		備考
	加国	<p>ガイドライン名</p> <p>International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia (国際 ITP 診療ガイドライン) <small>企業見解文献 6)</small></p>
		<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p> <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、血清病が発現した症例を除く全例でリツキシマブの忍容性を認めている。
		<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p> <p>1 回あたり 100 mg または 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与</p>
		<p>ガイドラインの根拠論文</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. <small>企業見解文献 8)</small></p> <p>2) Bennett CM, Rogers ZR, Kinnamon DD, et al. Prospective phase 1/2 study of rituximab in</p>

		<p>childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. Blood. 2006;107(7):2639-2642.企業見解文献 9)</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.企業見解文献 10)</p>
	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) 企業見解文献 6)
	<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<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、血清病が発現した症例を除く全例でリツキシマブの忍容性を認めている。
	<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	1回あたり 100 mg または 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回投与
	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.企業見解文献 8)</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.企業見解文献 9)</p> <p>3) Parodi E, Nobili B, Perrotta S, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) in children</p>

		with chronic refractory symptomatic immune thrombocytopenic purpura: efficacy and safety of treatment. Int J Hematol. 2006;84(1):48-53. 企業見解文献 10)
	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、2020年4月時点のPubMedデータベースにおいて、「未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2）） 要望番号 IV-87」と同様のキーワードである“rituximab or rituxan” AND “idiopathic thrombocytopenic purpura or ITP” AND “childhood or children or pediatric” AND “clinical study or study”を用いて検索し得られた論文19報について、「未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2）） 要望番号 IV-87」で既に報告されている5報を除き、本剤に関連する臨床試験成績の報告として考えられた4報について、以下に示す。

また、「未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2）） 要望番号 IV-87」から「欧米等6ヵ国での標準的使用状況」を変更した、米国血液学会ガイドライン2019に関連する論文のうち、「未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））の要望番号 IV-87」に含まれていない1報を以下に要約した。

<海外における臨床試験等>

1) Second-line treatments in children with immune thrombocytopenia: Effect on platelet count and patient-centered outcomes. 企業見解文献 14)

本報告は、the Pediatric ITP Consortium of North America（ICON）が実施した、長期的前向き観察コホート試験に関する報告である。

第二選択治療を開始した小児ITP（年齢中央値11.0歳、範囲1.7～17.8歳）120例（男児44例、女児76例）における治療毎の有効性を比較した。

登録された120例中43例（36%）で、リツキシマブが第二選択治療薬として選択され、23例（53%）は慢性ITP（12ヵ月以上疾患が持続）、12例は疾患が持続しているITP（3ヵ月～12ヵ月未満疾患が持続）、8例は新たにITPと診断されていた。その他の症例ではロミプロスチム（31例、26%）、エルトロンボパグ（20例、17%）、経口免疫抑制剤（19例、16%）、ダプソン（4,4'-Diaminodiphenyl sulfone、3例、3%）投与又は脾摘（4例、3%）が行われた。前治療は120例中47例で第二選択による治療が1回以上実施されており、その内12例でリツキシマブが投与されていた。前治療数の中央値は3（範囲：0～8回）であった。

リツキシマブ、経口免疫抑制剤、ロミプロスチム及びエルトロンボパグによる治療が行われた113例において、一次性ITPが95例（84%）、二次性ITPが18例

(16%、二次性 ITP には、自己免疫性溶血性貧血の既往を持つ症例及び進行中の Evans 症候群は含まれない) であり、治療群間における慢性 ITP 患者数 (P=0.97) 又は第二選択薬による治療歴 (P=0.10) に差はなく、ベースラインの血小板数、出血スコアについても差は認めなかった。

有効性評価に当たり、血小板数による評価基準を、前観察 VISIT から測定した血小板数の 50%以上が $100 \times 10^9/L$ を超えた場合を complete platelet response (CR)、前観察 VISIT から測定した血小板数の 50%以上が $30 \times 10^9/L$ かつベースラインの 2 倍を超えた場合を partial platelet response (PR) と定義した。血小板数による評価の回数にバラツキがあり、平均総評価回数は 6 回 (範囲 1~15 回) で、ロミプロスチム投与群で有意に多い傾向であった (P<0.001)。血小板数による評価の結果 (表 1)、リツキシマブ投与群は、治療開始 1 カ月後に 19% (8 例)、6 カ月後には 52% (17 例) が CR を示した。治療開始 1 カ月後から 6 カ月後の CR/PR 率は、リツキシマブ群において有意に増加し (P=0.0003)、治療開始 1 カ月後時点で有効性が認められなかった患者でも 1 カ月後から 6 カ月後の間に効果が認められる傾向にあった。単回の血小板数では、治療開始 1 カ月後にリツキシマブ投与群の 45%、治療開始 6 カ月後に 77%が $100 \times 10^9/L$ 以上に達した。なお、ベースラインからの血小板数中央値は全治療群で有意に増加した。

表 1

	n	血小板数中央値 $\times 10^9/L$ (範囲)	Complete response	Partial response	No response
リツキシマブ					
1カ月後	42	65 (4-230)	8 (19%)	15 (36%)	19 (45%)
6カ月後	33	151 (3-412)	17 (52%)	9 (27%)	7 (21%)
12カ月後	31	156 (4-408)	17 (55%)	8 (26%)	6 (19%)
経口免疫抑制剤					
1カ月後	16	60 (1-327)	2 (13%)	3 (19%)	11 (69%)
6カ月後	8	75 (11-261)	2 (25%)	1 (13%)	5 (63%)
12カ月後	4	75 (10-216)	1 (25%)	1 (25%)	2 (50%)
ロミプロスチム					
1カ月後	29	67 (1-357)	6 (21%)	9 (31%)	14 (48%)
6カ月後	24	160 (6-598)	17 (71%)	3 (15%)	4 (17%)
12カ月後	16	147 (29-408)	9 (56%)	4 (25%)	3 (19%)
エルトロンボパグ					
1カ月後	20	89 (10-402)	6 (30%)	5 (25%)	9 (45%)
6カ月後	15	97 (6-301)	4 (27%)	6 (40%)	5 (33%)
12カ月後	12	106 (15-300)	5 (42%)	4 (33%)	3 (25%)

皮膚関連出血症状 (表 2) は、全治療群において経時的な改善を認めたが、リツキシマブ治療群では、ベースラインと治療開始 1 カ月後及び治療開始 6 カ月後を比較して、皮膚関連出血症状 (グレード 1 及び 2) 及び皮膚以外での出血症状 (グレード 1 及び 2) のいずれにおいても有意な改善を認めた (皮膚関連出血症状 : P=0.0004、P=0.001、皮膚以外での出血症状 : P=0.0006、P=0.003)。

表 2

	n	Grade 1 又は2	皮膚出血		皮膚以外の出血		
			P値、 ベース ライン から1カ 月後	P値、 ベース ライン から6 ヵ月後	Grade 1 又は2	P値、 ベース ライン から1カ 月後	P値、 ベース ライン から6カ 月後
リツキシマブ							
ベースライン	43	81.4%	0.0004	<0.0001	53.5%	0.0006	0.003
1ヵ月後	42	42.9%			16.7%		
6ヵ月後	33	36.4%			15.2%		
12ヵ月後	29	34.5%			24.1%		
経口免疫抑制剤							
ベースライン	19	84.2%	0.04	0.21	52.6%	0.23	0.99
1ヵ月後	16	56.3%			31.3%		
6ヵ月後	8	62.5%			50.0%		
12ヵ月後	4	75%			50.0%		
ロミプロスチム							
ベースライン	31	83.9%	0.011	0.024	58.1%	0.0001	0.264
1ヵ月後	29	48.3%			13.8%		
6ヵ月後	24	50%			33.3%		
12ヵ月後	16	18.8%			6.3%		
エルトロンボパグ							
ベースライン	20	85%	0.33	0.005	50.0%	0.067	0.276
1ヵ月後	20	65%			20.0%		
6ヵ月後	15	26.7%			20.0%		
12ヵ月後	12	33.3%			16.7%		

救援治療の実施状況と救援療法を開始するまでの期間について、治療間で異なる傾向はなかったが、治療開始1ヵ月後から6ヵ月後にかけて、リツキシマブ治療群では救援療法の実施割合が有意に低かった（6.1%）。

健康関連 QOL について（表 3）、リツキシマブ治療群で他の治療法と比較し、治療前の KIT（the Kids ITP Tool）スコアが有意に低かったが、ベースラインから治療開始1ヵ月後及び治療開始12ヵ月後で有意な改善が認められた。

表 3

	n	KIT scores 中央値	範囲	P値	P値
				(ベースライン から1ヵ月後)	(ベースライン から12ヵ月後)
リツキシマブ					
ベースライン	43	66.7	32.7-96.2	0.0001	<0.0001
1ヵ月後	42	75.2	35.6-97.1		
12ヵ月後	31	85.2	47.1-100		
経口免疫抑制剤					
ベースライン	19	79.1	39.4-99.0	0.0006	<0.0001
1ヵ月後	16	87.1	53.8-97.1		
12ヵ月後	4	94.5	86.5-100		
ロミプロスチム					
ベースライン	31	75.6	51.0-98.1	0.0003	0.0001
1ヵ月後	29	83.7	57.0-98.1		
12ヵ月後	16	87.5	70.2-99.0		
エルトロンボパグ					
ベースライン	20	69.9	43.3-94.2	0.0008	0.0003
1ヵ月後	20	80.8	32.7-97.1		
12ヵ月後	12	85.0	61.5-97.1		

2) Physician decision making in selection of second-line treatments in immune thrombocytopenia in children. 企業見解文献 15)

本報告では、上記 1) で第二選択治療を選択する際に医師が優先的に考慮する因子を検討し、報告している。

医師が治療を選択した理由のうち上位 3 つに該当する因子を収集し、Propensity weight model で検証した結果、治療選択時に最も重要な因子は患者／親の選択 (53%) であり、治療に関連する因子は、副作用プロファイル (58%)、長期毒性 (54%)、投与の簡便性 (46%)、寛解の可能性 (45%) と有効性 (30%) であった。特にリツキシマブは脾摘とともに、治療後の長期寛解を期待して選択されることが示された。また、アドヒアランスが低い患者に対して、医師がリツキシマブを選択する傾向が確認された。

3) A multicenter randomized open-label study of rituximab plus rhTPO vs rituximab in corticosteroid-resistant or relapsed ITP. 企業見解文献 16)

中国で実施された、前方視的、オープンラベルランダム化比較試験の報告である。血小板数 $30 \times 10^9/L$ 未満のステロイド抵抗性又は再発性 ITP 症例の 115 例をリツキシマブ+トロンボポエチン受容体作動薬 (rhTPO) 併用治療群 (計 77 例、年齢中央値 42 歳、範囲 13~82 歳) 及びリツキシマブ単剤治療群 (計 38 例、年齢中央値 42.5 歳、範囲 12~68 歳) に 2 : 1 の比率でランダム化し、有効性と安全性を検討した。本剤は 100 mg (固定量) を 1 週間間隔にて計 4 回投与した。rhTPO は、300 U/kg/日を最初の 14 日間皮下注射し、血小板数が $30 \times 10^9/L$ 以上となるまで毎日投与し、血小板数が $100 \times 10^9/L$ を超えた場合には隔日投与し、 $300 \times 10^9/L$ を超えた場合には、14 日経過前でも投与を中止した。

治療後の平均観察期間中央値はリツキシマブ+rhTPO 併用治療群で 15 ヶ月 (範囲 3~27 ヶ月)、リツキシマブ単剤治療群で 13 ヶ月 (範囲 6~27 ヶ月) であった。

登録された 115 例は、全例で登録 4 週間以上前に 1 回以上の前治療を受けており、リツキシマブ+rhTPO 併用治療群の中央値が 2 (範囲 1~5)、リツキシマブ単剤治療群の中央値が 2 (範囲 1~4) であった。脾摘は、リツキシマブ+rhTPO 併用治療群で 9 例、リツキシマブ単剤治療群で 3 例に実施されていた。診断から登録までの期間はリツキシマブ+rhTPO 併用治療群で中央値 12.5 ヶ月 (四分位範囲が 7; 22 ヶ月、範囲が 3~72 ヶ月)、リツキシマブ単剤治療群で中央値 11 ヶ月 (四分位範囲が 6; 23 ヶ月、範囲が 3~65 ヶ月) であった。また、登録時点の平均血小板数はリツキシマブ+rhTPO 併用治療群で $9 \times 10^9/L$ (範囲 $0 \sim 30 \times 10^9/L$)、リツキシマブ単剤治療群で $12.5 \times 10^9/L$ (範囲 $2 \sim 30 \times 10^9/L$) であった。本試験登録前にリツキシマブを投与した症例はなかった。

有効性評価にあたり、血小板数 $100 \times 10^9/L$ 以上かつ出血症状がない場合を complete response (CR)、血小板数が $30 \times 10^9/L$ 以上かつベースラインから 2 倍以上に増加し、出血症状がない場合は response (R) と定義した。その結果、初回治

療の終了時の2ヵ月目終了時点において、CR例は、リツキシマブ+rhTPO併用治療群で45.4% (35/77例)、リツキシマブ単剤治療群で18.4% (7/38例)と併用治療群で有意に高く ($P<0.01$)、試験全体においてもそれぞれ45.4% (35/77例)と23.7% (9/38例)と併用治療群で有意に高いCR率を示した ($P=0.026$)。ORはリツキシマブ+rhTPO併用治療群で79.2% (61/77例)、リツキシマブ単剤治療群で71.1% (27/38例)であった ($P=0.36$)。また、ベースラインから反応 (CRとR)までの期間と定義したtime to response (TTR)はリツキシマブ+rhTPO併用治療群で7日 (範囲4~28日)、リツキシマブ単剤治療群で28日 (範囲4~90日)と併用治療群で有意に短かった ($P<0.01$) が、6ヵ月時点で効果を認めた症例が、併用治療群で67.2% (41/61例)、リツキシマブ単剤治療群で55.6% (15/27例) ($P=0.34$)、12ヵ月時点の効果がそれぞれ44.3% (27/61例)と29.6% (8/27例) ($P=0.24$)、24ヵ月時点の効果がそれぞれ24.6% (15/61例)と18.5% (5/27例) ($P=0.59$)であり、長期での反応に差は認められなかった (血小板数が $30\times 10^9/L$ 以上となってから再発までの期間: $P=0.12$)。

安全性については、各群で認められた有害事象はいずれも既知事象で、軽微な事象であった。両群で発現した有害事象の重症度及び発現頻度に差はなかった。最も多かった有害事象は発熱であり、上気道感染、尿路感染及び消化管感染に関連していた。併用治療群で、発疹、頭痛、胃痛、痰が多かったが、有意な差は無かった。

観察期間中にリツキシマブ+rhTPO併用治療群の2例が死亡した。1例 (72歳)は8ヵ月目に心筋梗塞のため、血小板数 $26\times 10^9/L$ で死亡したが、本治療と心筋梗塞の関連は不明である。もう1例 (76歳)は3ヵ月目に再発し、頭蓋内出血で死亡した。

4) Repeated courses of rituximab in chronic ITP: Three different regimens. 企業見解文献 17)

慢性ITP患者にリツキシマブによる再治療を実施した場合の効果について、後方視的に検討した試験 (Part 1) と前方視的に再治療のレジメンについて検討した試験 (Part 2) の報告である。

本試験のPart 1は、慢性ITP患者 (年齢: 平均45歳、範囲3~74歳) 20例を対象に検討が実施された。ITP治療として、平均4種類以上の薬剤が投与され (範囲2~7種類)、13例で脾摘が行われていた。血小板新生のための薬剤を投与された症例はいなかった。20例全例でリツキシマブの標準的用法・用量 (375 mg/m^2 を1週間間隔で4回投与) で効果 (CRが13例、PRが6例、MRが1例) が認められた後に再発・再燃を認めていた。リツキシマブ再治療により20例中15例 (75%) に効果が認められ (CRが10例、PRが5例)、先行する治療でCRを認めた13例において、再治療では9例でCR、2例でPRを認め、先行する治療でPRであった6例では、再治療で1例がCR、3例がPRであった。抗リツキシマブ抗体は確認されなかった。効果が得られるまでの平均期間は、再治療時が4週間 (範囲1~10週間)、先行治療時が5週間 (範囲1~10週間) であり、CR例で奏効期間が長い

傾向にあり、それは、先行治療時及び再治療時で同様の傾向であった。

本試験の Part 2 では、先行するリツキシマブの標準的用法・用量で効果を認められた 7 例と効果が認められなかった 9 例の合計 16 例を対象に、リツキシマブの標準的用法・用量による再治療より効果が高いと考えられる 2 つの再治療レジメンについて前方視的に検討した。再治療レジメンは、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) 群と 2 倍量のリツキシマブ (DDR、750 mg/m² を週 1 回、4 回投与) を投与する群とし、それぞれの群に 16 例をランダム化した。本試験では、検討対象である 2 つのレジメンにおいて、標準的な用法・用量によるリツキシマブ再治療を超える有用性は確認できなかった。

安全性について、リツキシマブの標準的用法・用量による再治療の忍容性が認められ、1 例でアレルギー反応により投与を中止した以外は、全ての投与が完了できた。先行するリツキシマブ治療で効果を認めたが、再治療時に効果が認められなかった症例で血清病やその他の徴候は認められなかった。また、特異的な感染症や感染症の頻度上昇や、有害事象が持続する等の安全性に関する徴候は確認されなかった。

5) Response to steroids predicts response to rituximab in pediatric chronic immune thrombocytopenia. (米国ガイドライン引用文献) 企業見解文献 13)

本報告では、the longitudinal, North American Chronic ITP Registry (NACIR) による長期的、コホート、観察研究の結果が示されている。NACIR は、2004 年 1 月から 2010 年 10 月までに、米国及びカナダの 16 施設から、慢性 ITP の小児及び青年患者 572 例が登録されたデータセットである。

本試験では、小児の慢性 (6 ヶ月以上) ITP を対象として本剤投与における血小板数上昇に関する効果の単変量および多変量予測因子について評価した。

80 例に対して本剤が投与されており、リツキシマブ投与群 (年齢中央値 7.5 歳、四分位範囲 4.9; 12.0) では、リツキシマブ非投与群 485 例 (年齢中央値 8.6 歳、四分位範囲 4.2; 12.8) と比較し、黒人への投与が多く (12.5%と 4.7%)、急性 (診断から 6 ヶ月未満) 又は慢性 (診断から 6 ヶ月以上) ITP 診断時の血小板数中央値が有意に低く (10×10^3 個/ μL と 13×10^3 個/ μL 、 14×10^3 個/ μL と 40×10^3 個/ μL)、直接クームス試験陽性の割合が高く (33.3%と 20.3%)、出血に関する最悪グレードが有意に高い傾向であった。リツキシマブ投与群の 80 例中 19 例 (23.7%) は Evans 症候群を含む二次性 ITP であった。

治療効果ありとする定義は、治療後 (リツキシマブ投与から 16 週以内又はステロイド投与~14 日以内) の血小板数が $50 \times 10^9/\text{L}$ 以上とした。

リツキシマブで治療した患者の初期の全奏効率は 63.8%であった (51/80 例)。リツキシマブ反応性と最も強い相関を示す単変量因子は、ステロイド (5~14 日コース) 治療後効果であり、オッズ比 (OR) は 7.6 (P<0.01) であった。ステロイド反応性を示した 32 例中 28 例 (87.5%) がリツキシマブに反応を示したのに対し、

ステロイド反応性を示さなかった 48 例中リツキシマブに反応を示したのは 23 例 (47.9%) のみであった。そのほかに、リツキシマブ反応性について単変量解析で相関を認めた因子は、二次性 ITP のみであった。

多変量解析について、5 つの変数を基にモデルを構築した(ステロイド反応性、IVIg 反応性、二次性 ITP、慢性 ITP 診断時の血小板数及び年齢)。ステロイド反応性と二次性 ITP の 2 つの変数がリツキシマブ反応性に対して独立した因子として見出された。ステロイド反応性はリツキシマブ反応性に強い相関を示し OR は 6.8 (95% 信頼区間 2.0-23.0、P=0.002) であり、二次性 ITP の OR は 5.6 (95% 信頼区間 1.1-28.6、P=0.04) であった。

<日本における臨床試験等*>

追記なし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

1) State of the art - how I manage immune thrombocytopenia. 企業見解文献 18)

本総説中、小児 ITP に関する章において、以下の記載がある。

リツキシマブは、ステロイド剤に治療抵抗性を示す又は高用量のステロイド剤投与が必要となる重篤な急性症状を示す小児に対し使用が考慮される。しかし、リツキシマブの B 細胞傷害作用を考慮し、治療しないリスクが非常に高いと考えられない限り、著者としては小児に対してリツキシマブの繰り返し投与はしない。

2) Diagnosis and management of immune thrombocytopenia in childhood. 企業見解文献 19)

本総説中では、リツキシマブが小児 ITP に対する第二選択薬の一つとして示されている。用法・用量について、375 mg/m²、週 1 回 4 回投与の記載があるが、投与量 (375 mg/m²) は確立されていないとされている。各薬剤に関して第二選択薬としての賛否が示されており、リツキシマブでは、メリットとして有効性 (効果が出現するまで 8 週間程度要することを考慮) が示されており、デメリットとして、副作用、成人例で長期有効性が限られていること、小児例での長期有効性については不明であることが示されている。また、小児例への使用については承認されていないとされている。

リツキシマブに関する解説として以下の記載がある。

リツキシマブは成人例で検討が行われ、忍容性が認められており、小児でも成人例と同様に忍容性が期待できる。しかし、小児例による比較試験成績がなく、小児例における使用経験が限られている。リツキシマブとデキサメタゾンを併用することにより、効果の向上が認められている。併用療法として、成人例における、リツキシマブ、デキサメタゾン及びシクロスポリンの併用療法及びトロンボポエチン受容体作動薬とリツキシマブの併用、治療抵抗性の小児 ITP 患者に対する試験が実施され有用性が認められているが、詳細な検討が必要である。なお、これらの治療法は重篤な患者のため用いられるべきであり、毒性が強い可能性が

あるため、治療を実施する場合の利益とリスクを慎重に検討する必要がある。

3) **Chronic immune thrombocytopenia in childhood.**^{企業見解文献 20)}

本総説中に以下の記載がある。

慢性 ITP に対する臨床試験における治療又は適応外治療に関する論文が公表されており、抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブは、従来の治療で効果を認めない及び管理が困難な出血を認める血小板減少症に使用される。リツキシマブの有効性についてはバラツキが認められるが、脾摘を回避するための治療選択肢と考えられ、また、リツキシマブ治療前に脾摘が実施されている場合であっても、リツキシマブが治療選択肢の一つになると考える。

(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) **Goldman-Cecil Medicine. 25th Edition.**^{企業見解文献 21)}

ITP について、成人及び小児に関する記載があり、治療について、本剤に関する以下の記載がある。

Chapter 172 Thrombocytopenia

Idiopathic (Immune) Thrombocytopenic purpura

Treatment

For years, the basic mechanism of and rationale for ITP treatment revolved around altering the immune system by immunosuppressives, splenectomy, or immune modulators, such as IVIG or anti-D. A more recent addition to the ITP treatment regimen is rituximab, a "humanized" murine monoclonal antibody against CD20, which is a B-cell antigen. Although rituximab has not been approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of ITP, it is currently widely used off label in patients who are unresponsive to splenectomy and corticosteroids. Response rates vary significantly between studies, ranging from 28% to 44% in larger trials. In a recent study of 133 newly diagnosed adult ITP patients with follow-up of up to 4 years, the combination of rituximab (375mg/m² intravenously weekly for 4 weeks) plus dexamethasone (40 mg per day orally for 4 days) induced higher response rates and longer time to relapse, although also increased the incidence of grade 3 to 4 adverse events, than monotherapy with dexamethasone alone at the same doses.

THERAPY FOR THE MANAGEMENT OF REFRACTORY IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA

RITUXIMAB

This is given at a dose of 375 mg/m²/wk IV for a total of 4 weeks. Significant, responses are seen in 28 to 44% of patients, and these responses typically last for months. Toxicity includes reactivation of hepatitis B, immunosuppression, and rarely, progressive multifocal leukoencephalopathy.

<日本における教科書等>

1) 臨床病態学 改訂第5版^{企業見解文献 22)}

「未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2）） 要望番号 IV-87」において記載されているが、改訂第5版においても、同様に以下の内容が記載されていた。

4. 血小板系疾患

a. 特発性血小板減少性紫斑病 idiopathic thrombocytopenic purpura または免疫原性血小板減少症 immunogenic thrombocytopenia (ITP)

●病因 PLT 表面の糖蛋白抗原と反応する自己抗体（抗 PLT 抗体）が産生され、抗原抗体反応により PLT が大量に破壊された結果、骨髄での PLT 産生で代償できなくなった状態である。抗 PLT 抗体の産生機序は必ずしも解明されていないが、一部ではヘリコバクター・ピロリの関与が知られている。

●症状 出血傾向（とくに皮膚・粘膜等の身体表面に散在する点状出血）。

●検査

①末梢血：PLT 減少（一般的に ≤ 10 万/ μL ）

②骨髄：巨核球数正常～増加、PLT 付着像減少

③ピロリ菌検査：一部の症例で陽性

④その他：血小板関連免疫グロブリン（PA-IgG）高値

●予防 ピロリ菌除菌（すべての ITP に有効とは限らない）。

●治療

1) ピロリ菌陽性例：ピロリ菌除菌。

2) ピロリ菌陰性例/除菌不成功例：①免疫抑制療法（副腎皮質ステロイド、リツキシマブ）、②脾臓摘出、③トロンボポエチン受容体作動薬（巨核球からの PLT 産生を刺激）

3) 手術や分娩前で迅速な PLT 増加が必要な場合：①免疫グロブリン大量療法、②PLT 輸血、③ステロイドパルス療法

(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) The American Society of Hematology 2019 guideline for immune thrombocytopenia.^{企業見解文献 7)}

Recommendation 21

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

SUMMARY OF EVIDENCE.

We included all RCTs and all observational studies that compared rituximab and splenectomy in children with ITP who are unresponsive to first-line treatment. Due to the scarcity of RCTs for this question, we also included all prospective studies of ≥ 25 children with ITP treated with either rituximab or splenectomy. For splenectomy only, we also included retrospective studies of ≥ 25 children with ITP due to a lack of prospective studies. We found no RCTs that directly compared rituximab and splenectomy; thus, rituximab and splenectomy arms represent different populations. We found 1 systematic review,¹⁴² 1 RCT (rituximab vs vincristine),¹⁴³ 1 prospective phase 1/2 study,¹⁴⁴ and 1 longitudinal observational cohort study¹⁴⁵ reporting outcomes of interest in pediatric patients receiving rituximab. We found 1 prospective registry study¹⁴⁷ and 17 retrospective studies^{82,148-162} reporting outcomes of interest for patients who received a splenectomy. Nine studies reported data on response within 1 month (2 rituximab arm,^{142,143} 7 splenectomy arm^{82,147-151,162}), 13 studies reported on durable response (3 rituximab arm,¹⁴³⁻¹⁴⁵ 10 splenectomy arm^{82,151-159}), 7 studies reported on remission (1 rituximab arm,¹⁴⁴ 6 splenectomy arm^{147,150,151,155,160,161}), 8 studies reported on major bleeding (1 rituximab arm,¹⁴⁴ 7 splenectomy arm^{149-151,154,156,158,159}), 12 studies reported on infections (3 rituximab arm,¹⁴²⁻¹⁴⁴ 9 splenectomy arm^{84,147,150-152,154-156,162}), 3 studies reported on operative complications (3 splenectomy arm^{147,151,154}), and 0 studies reported data on thrombosis or reduction or discontinuation of steroids. The EtD framework is shown online at <https://guidelines.gradepro.org/profile/25C16C9D-58EB-B0BA-9129-3D4FF5207F08>.

BENEFITS.

The relative effects were not estimable from the data because of a lack of direct comparisons. There was a moderate benefit of splenectomy over rituximab. Given the high reported remission rates with splenectomy (68.5%) compared with rituximab (20%), the panel thought there was a large desirable effect of splenectomy. Splenectomy also showed some benefit over rituximab with durable remission, 76.7% compared with 47.0%. Major bleeding was similar between the 2 treatments (6.7% with rituximab and 6.3% with splenectomy). There were no reported data on reduction or discontinuation of corticosteroids with either treatment.

HARMS AND BURDEN.

The relative effects were not estimable from the data because of a lack of direct comparisons. The undesirable effects were also moderate for splenectomy. These moderate undesirable effects were magnified in the younger patient population, given the ongoing lifelong risks following splenectomy. Overall infection rates were lower for rituximab than splenectomy (1.4% vs 3.8%). Fatal sepsis has also been reported with splenectomy, and therefore, although the numerical difference in rates may be small, the overall impact was

viewed as moderate. Panel members also expressed concern about the development of persistent hypogammaglobulinemia seen following use of rituximab in the pediatric population. This complication was thought to be underreported given that only small clinical trials of rituximab have been conducted in children. Additional operative complications associated with splenectomy were identified in 5.9% of children.

OTHER EtD CRITERIA AND CONSIDERATIONS.

The high 1-time cost for surgery is greater than the direct drug costs associated with a course of rituximab. Rituximab was thought to be acceptable to stakeholders; however, patients are often reluctant to undergo splenectomy. There may be high patient variability in terms of goals with regard to both treatments, and rituximab may not be available. If a patient places high value on a chance for long-term remission, splenectomy may be preferable. Rituximab may not be universally available, whereas splenectomy was thought to be feasible regardless of geography.

CONCLUSIONS AND RESEARCH NEEDS FOR THIS QUESTION.

The guideline panel determined that there is low-certainty evidence for treatment with rituximab rather than splenectomy. Based on the available body of evidence, the risks associated with rituximab were thought to be less than with splenectomy, but not negligible. The panel also placed high value on avoiding splenectomy in the pediatric population, especially given that many children are likely to undergo spontaneous remission.

The panel identified the following research needs:

- Assessment of impact of treatments on patient-reported outcomes such as fatigue, HRQoL, and bleeding;
- Cost analysis of second-line therapies;
- Determination of patient and parent preferences that influence treatment selection;
- Biologic studies to predict treatment response and investigate the effect of agents on immunomodulation;
- Randomized trials or observational trials to assess long-term outcomes;
- Additional studies of novel second-line agents in children.

<日本におけるガイドライン等>

1) 追記なし。

(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) 追記なし

科学技術文献情報データベースの JDream III において、“rituximab + rituxan + リツキシマブ + リツキサシ”AND “idiopathic thrombocytopenic purpura + ITP +特発性血小

「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：2020年5月8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が、「未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2）） 要望番号 IV-87」に示された内容に追加すべき報告は確認できなかった。

（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) 以下の理由から、小児患者を対象として、要望効能・効果である「慢性特発性血小板減少性紫斑病」とすることは妥当であると考えられる。
 - ① 本剤は国内において、既に成人患者に対する「慢性特発性血小板減少性紫斑病」を効能又は効果として承認されている。
 - ② 「未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2）） 要望番号 IV-87」に示されているとおり、本剤の小児 ITP に対する治療戦略は国内外で一致しており、本剤は、慢性 ITP に対して、第二選択治療又は難治性 ITP に対する治療としてガイドラインにおいて推奨されている。また、要望効能・効果に関する本剤の報告においても、そのほとんどが、第二選択治療又は難治性 ITP に対する治療に関する報告である。
 - ③ 本未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（1）（2））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」で示した5つの文献^{企業見解文献 13) 14) 15) 16) 17)}はいずれも小児の慢性 ITP 患者に対する第二選択治療又は難治性 ITP に対する治療に関する報告であり、「（2）Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況」^{企業見解文献 18) 19) 20)}及び「（3）教科書等への標準的治療としての記載状況」^{企業見解文献 21) 22)}においても、本剤は、ITP 治療での使用、第二選択治療又は難治性 ITP に対して使用されることが示されている。

＜要望用法・用量について＞

- 1) 以下の理由から、小児の慢性 ITP 患者を対象に、用法及び用量を要望された用法及び用量である「1回あたり 375 mg/m²を1週間間隔で4回投与」とすることは妥当であると考えられる。
 - ① 本剤は国内において、既に成人患者に対する「慢性特発性血小板減少性紫斑病」を効能又は効果として承認されており、その用法及び用量は「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1週間間隔で4回点滴静注する。」とされている。
 - ② 国際 ITP 診療ガイドライン^{企業見解文献 6)}で、「1回あたり 100 mg または 375 mg/m²を1週間間隔で4回投与」が推奨されている。
 - ③ 「未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2）） 要望番号 IV-87」に示されているとおり、国内外からの報告において、多くの場合で「1回あたり 375 mg/m²を1週間間隔で4回投与」が使用されている。
 - ④ 本未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（1）（2））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」で示した本剤による再治療を検討した試験^{企業見解文献 17)}において「375 mg/m²を1週間間隔で4回投与」が用いられている。

- ⑤ 本未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（1）（2））の「(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況」^{企業見解文献 19)}及び「(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況」^{企業見解文献 21)}において、「375 mg/m²を1週間間隔で4回投与」の記載がある。

<臨床的位置づけについて>

1) 以下の理由から、本剤は「慢性特発性血小板減少性紫斑病」の小児患者に対する第二選択治療又は難治性 ITP の治療薬とすることは妥当であると考える。

- ① 「未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2）） 要望番号 IV-87」に示されているとおり、本剤は小児の慢性 ITP に対して、第二選択治療又は難治性 ITP に対する治療において使用された場合の有効性と忍容性が確認されており、としてガイドラインにおいて推奨されている。
- ② 本未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（1）（2））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」で示した長期的前向き観察コホート試験^{企業見解文献 14)}、トロンボポエチン受容体作動薬 (rhTPO) と本剤の併用試験^{企業見解文献 16)}、及び本剤による再治療を検討した試験^{企業見解文献 17)}において有効性と忍容性が確認されている。さらに、小児の慢性 ITP に対する第二選択治療において本剤が選択される理由^{企業見解文献 15)}が確認されており、本剤の有効性に関連する因子が長期かつ大規模なコホート観察研究において見出されている^{企業見解文献 13)}ことから、小児の慢性 ITP 患者に対して本剤が使用される理由が明確であると考える。
- ③ 本未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（1）（2））の「(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況」^{企業見解文献 18) 19) 20)}及び「(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況」^{企業見解文献 21) 22)}において、本剤は ITP への治療における使用、第二選択治療又は難治性 ITP に対して使用されることが示されている。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 本剤は、成人の「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、ITP 及び小児を対象とした他の疾患において、「1回あたり 375 mg/m²を1週間間隔で4回投与」が承認されている。また、国内外のガイドライン等で小児 ITP に対して本剤の使用が推奨されていることから、現状において、実施すべき試験はないと考える。

5. 備考

<その他>

なし

6. 参考文献一覧

- 1) 難病センター 特発性血小板減少性紫斑病（指定難病 63）. Available from: <https://www.nanbyou.or.jp/entry/303> [Cited 2020 May 25].
- 2) 児童福祉法第6条の2第1項の規定に基づき厚生労働大臣が定める小児慢性特定疾病及び同条第二項の規定に基づき当該小児慢性特定疾病ごとに厚生労働大臣が定める疾病の状態の程度の一部を改正する件（令和元年厚生労働省告示第27号）
- 3) 難病センター 難病対策及び小児慢性特定疾病対策の現状について XII (2) 指定難病一覧. https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/upload_files/20190516_029.pdf [Cited 2020 May 1].
- 4) 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. (要望書文献 8)
- 5) 日本小児血液学会 ITP 委員会. 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 -. 日小血会誌. 2004;18(3):210-218. (要望書文献 4)
- 6) Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115(2):168-186. (要望書文献 3)
- 7) Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. The American Society of Hematology 2019 guideline for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3(23):3829-3866.
- 8) 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. (要望書文献 13)
- 9) 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. (要望書文献 14)
- 10) 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. (要望書文献 15)
- 11) Liang Y, Zhang L, Gao J, Hu D, Ai Y. Rituximab for children with immune thrombocytopenia: a systematic review. *PLoS One*. 2012;7(5):e36698. (要望書文献 28)
- 12) Dai WJ, Zhang RR, Yang XC, Yuan YF. Efficacy of standard dose rituximab for refractory idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(13):2379-2383. (要望書文献 25)
- 13) Grace RF, Bennett CM, Ritchey AK, et al. Response to steroids predicts response to rituximab in pediatric chronic immune thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58(2):221-225.
- 14) Grace RF, Shimano KA, Bhat R, et al. Second-line treatments in children with immune thrombocytopenia: Effect on platelet count and patient-centered outcomes. *Am J Hematol*.

- 2019;94(7):741-750.
- 15) Grace RF, Despotovic JM, Bennett CM, et al. Physician decision making in selection of second-line treatments in immune thrombocytopenia in children. *Am J Hematol.* 2018;93(7):882-888.
 - 16) Zhou H, Xu M, Qin P, et al. A multicenter randomized open-label study of rituximab plus rhTPO vs rituximab in corticosteroid-resistant or relapsed ITP. *Blood.* 2015;125(10):1541-1547.
 - 17) Hasan A, Michel M, Patel V, et al. Repeated courses of rituximab in chronic ITP: Three different regimens. *Am J Hematol.* 2009;84(10):661-665.
 - 18) Cooper N. State of the art - how I manage immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2017;177(1):39-54.
 - 19) Kühne T. Diagnosis and management of immune thrombocytopenia in childhood. *Hamostaseologie.* 2017;37(1):36-44.
 - 20) Del Vecchio GC, De Santis A, Accettura L, De Mattia D, Giordano P. Chronic immune thrombocytopenia in childhood. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2014;25(4):297-299.
 - 21) Lee Goldman MD and Andrew I. Schafer. *Goldman-Cecil Medicine.* 25th Edition.
 - 22) 佐藤良暢、勝田逸郎、松本禎之. 臨床病態学 改訂第5版.