

(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。）	☒ 学会 （学会名；一般社団法人 日本血液学会） ☐ 患者団体 （患者団体名；） ☐ 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	（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。）	☐ 未承認薬 ☒ 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。）	後天性血栓性血小板減少性紫斑病の寛解期における再発予防
	用法・用量 （要望する用法・用量について記載する。）	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/m ² を1週間間隔で4回点滴静注する。
	備考	（特記事項等） リツキシマブ（遺伝子組換え）の効能又は効果として、既に後天性血栓性血小板減少性紫斑病に対する承認が得られているが、効能又は効果に関連する注意において、再発又は難治の場合に使用が制限されている。 ☐ 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 （推定対	約 500 人 ＜推定方法＞ 本邦において血栓性血小板減少性紫斑病（thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP）は指定難病であり（指定難病	

象 患 者 数、推 定 方 法 に つ い て も 記 載 す る。)	64)、難病情報センターの Web サイトに情報が公開されている¹⁾。それによると、TTP の年間発症率は人口 100 万人当たり 4 人 (0.0004%) と推計されており¹⁾、日本の人口を 125,000,000 人とした場合の年間発症患者数は約 500 人と推定される。また、当該 Web サイト〔概要・診断基準等 (厚生労働省作成)〕において「患者数 (研究班による) 年間約 500 人発症 (推計)」と記載がある²⁾。 特定医療費 (指定難病) 受給者証所持者数から患者数を予測した場合、令和 3 年度末時点における TTP の受給者証所持者数は全国で 361 人と報告されており³⁾、厚生労働省令和 2 年患者調査では、M311「血栓性微小血管障害」の総患者数は 1,000 人未満と報告されている⁴⁾。 したがって、これらのデータから本邦における TTP の患者数は約 500 人と推定される。
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〕 ○ CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 ○ CD20 陽性の慢性リンパ性白血病 ○ 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患 ○ 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 ○ 既存治療で効果不十分なループス腎炎 ○ 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) ○ 慢性特発性血小板減少性紫斑病 ○ 後天性血栓性血小板減少性紫斑病 ○ 全身性強皮症 ○ 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡 ○ 視神経脊髄炎スペクトラム障害 (視神経脊髄炎を含む) の再発予防 ○ 下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植 ○ 下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植 ○ 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 〔用法及び用量〕 〈B 細胞性非ホジキンリンパ腫〉 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。 〈慢性リンパ性白血病〉 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B細胞性リンパ増殖性疾患〉 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週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。 〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症〉 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。 〈既存治療で効果不十分なループス腎炎〉 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。 〈難治性のネフローゼ症候群〉 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500 mgまでとする。 〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉 通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量 1,000 mg/bodyを2週間間隔で2回点滴静注する。 〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉 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。その後、初回投与から6ヵ月毎に1回量 1,000 mg/body(固定用量)を2週間間隔で2回点滴静注する。 〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療〉 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。 〈イブリツモマブ チウキセタンの前投与〉 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。 〈効能共通〉 本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて1~4 mg/mLに希釈調製し使用する。
--	--

「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。）

1. 適応疾病の重篤性

- ☒ ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）
☐ 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
☐ 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）

TTPは全身の微小血管に血小板血栓が形成され、それに伴う虚血性臓器障害を呈する疾患である⁵⁾。TTPは血小板減少、溶血性貧血、血小板血栓による臓器障害を特徴とする症候群である血栓性微小血管症（thrombotic microangiopathy, TMA）に分類され、溶血性尿毒症症候群（hemolytic uremic syndrome, HUS）とともにその代表的な疾患として位置づけられる⁵⁾。また、TTPの臨床診断は先天性と後天性に分類され、先天性TTPはa disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13

（ADAMTS13）遺伝子異常によるものであり、後天性TTPはADAMTS13に対する自己抗体が産生されることで、ADAMTS13活性が著減する⁵⁾。

TTP患者の95%以上は後天性であると報告されており、血漿交換（plasma exchange, PEX）が実施されない場合には90%以上の患者が死亡する予後不良の疾患である^{5), 6)}。PEXを実施すると80%以上の生存が得られるが、PEXで寛解に至った場合にも、30～50%が再発することが報告されている⁶⁾。

TTPでは、腎臓や脳といった臓器の流入血管に血小板血栓が形成されることによって虚血性に臓器障害が生じる⁵⁾。腎機能障害は尿血栓や尿蛋白陽性、血清クレアチニン上昇を認める。精神神経症状は、TTPの40%から80%に認められ、頭痛、せん妄、錯乱、人格変化、意識障害、四肢麻痺、痙攣など多岐にわたり、改善と増悪、部位の移動を特徴とする（動揺性）。また、35%から40%に嘔気嘔吐、腹痛、下痢などの消化器症状が認められる⁵⁾。一部の患者で虚血性心筋障害を認め、心筋トロポニン高値と入院早期死亡との関連が報告されている⁵⁾。

また、寛解期にADAMTS13活性の著減を認める患者の再発率は特に高いことが報告されている^{7), 8), 9)}。

TTPは急性期に重篤な血栓症を発症し、無治療の場合には90%以上が死亡する極めて予後不良な疾患であり、速やかな診断と治療が必要な疾患であることから、TTPは「ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当すると判断した。

また、TTPは血漿交換により血小板数が正常化しても、約3割が再発し、寛解期の血小板数が正常で、後天性TTPの再発を疑う徴候がない患者でも、ADAMTS13活性が10%未満になると再発リスクが高くなることから⁹⁾、「ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」にも該当すると考える。

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 ☒ 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) 後天性 TTP は ADAMTS13 に対するインヒビター産生による ADAMTS13 活性の低下が原因であり、インヒビター除去と ADAMTS13 補充を目的に治療が行われる。 後天性 TTP の寛解期では、血小板数等が正常化した場合においても ADAMTS13 活性が著減し、インヒビターを認める場合があり、寛解期に ADAMTS13 活性が著減している場合やインヒビターを認める場合は再発率が高いことが報告されている^{7), 8), 9)}。 そのような患者に対して本剤を用いることで再発を予防する試み (preemptive therapy) が行われており、その有効性が報告されている^{10), 11), 12)}。 寛解期の再発予防について、国際止血学会の診療ガイドラインでは、本剤を再発予防目的で使用することが推奨されている¹³⁾。また、国内の診療ガイドライン⁹⁾では、寛解期に ADAMTS13 活性が著減している場合やインヒビターを認める場合は、再発率が高いことが報告されていることから、後天性 TTP の寛解期に ADAMTS13 活性が 10%未満に著減した場合には、再発予防に本剤の投与を検討しても良い (推奨度 2B) としている。 本剤は、B 細胞の表面に発現する CD20 抗原に対するモノクローナル抗体であり、抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用 (Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity, ADCC) や補体依存性細胞傷害作用 (Complement-Dependent Cytotoxicity, CDC) を介して CD20 陽性 B 細胞を特異的に傷害する。TTP においては自己抗体としての ADAMTS13 インヒビター産生に関連する B 細胞を傷害することで、後天性 TTP で認められる主な自己抗体である IgG 型 ADAMTS13 インヒビターの産生を抑制すると考えられる。本剤の標的抗原はヒトが有する一般的な抗原であり、また、ADCC や CDC の免疫機構は人種による差はないと考える。 以上より、TTP の寛解期における再発予防に対する本剤の適応は、本剤の臨床的位置づけ及び本剤の作用機序を踏まえ、国内外でほぼ同一であると考えられることから、「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」に該当すると判断した。
追加のエビデンス (使用実態調査を	☒ 可 ☐ 不可 (必ずいずれかをチェックする。)

含む) 収 集への協 力	
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。)	☐ 米国 ☐ 英国 ☐ 独国 ☐ 仏国 ☐ 加国 ☐ 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の下線)		
	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			
欧米等 6 か 国での標準 的使用状況	☒ 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。)		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所に下線）	
	米国	ガイドライン名	ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. ¹³⁾
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	<u>2.4 iTTP in remission</u> <u>2.4.1 Recommendation 6</u> <u>For patients with iTTP who are in remission, but still have low plasma ADAMTS13 activity with no clinical signs/symptoms, the panel suggests the use of rituximab over nonuse of rituximab for prophylaxis.(A conditional recommendation in the context of very low certainty evidence.)</u> <u>2.4 iTTP 寛解期</u> <u>2.4.1 リコメンデーション 6</u> <u>血中 ADAMTS13 活性が依然として低く、臨床症状／徴候がない寛解期の iTTP 患者に対しては、再発予防としてリツキシマブを投与することを投与しないことよりも推奨する（確実性の非常に低いエビデンスに基づく条件付き推奨）。</u>
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	ガイドライン本文での記載はなし。但し、根拠文献 ^{10), 11), 14), 15)} における主たる用法・用量は、 <u>本剤 375 mg/m²を 1 週間間隔で 4 回投与である。</u>
		ガイドラインの根拠論文	▪ Jestin M, et al. Preemptive rituximab prevents long-term relapses in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 2018; 132 (20): 2143-2153.¹⁰⁾ ▪ Westwood JP, et al. Rituximab prophylaxis to prevent thrombotic thrombocytopenic purpura relapse: outcome and evaluation of dosing regimens. Blood Adv 2017; 1(15): 1159-1166.¹¹⁾ ▪ Fakhouri F, et al. Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases. Blood 2005;106(6): 1932-1937.¹⁴⁾ ▪ Bresin E, et al. Rituximab as pre-emptive treatment in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura and evidence of anti-ADAMTS13 autoantibodies. Thromb Haemost 2009; 101(2): 233-238.¹⁵⁾
		備考	CMS.gov の Medicare Coverage Database より、第一選択治療（PEX とステロイド）が無効の重症及び難治性、又は再発性の後天性 TTP 患者、 <u>再発予防のための本剤の使用について、適応外であるが保険償還される可能性がある</u> ¹⁶⁾ （下記参照）。 Local Coverage Determination (LCD) Off-label Use of Rituximab and Rituximab Biosimilars (L38920). Thrombotic thrombocytopenic purpura (acquired)

		Rituximab may be considered in patients with severe, refractory, or relapsed thrombotic thrombocytopenic purpura (acquired) who have failed first-line therapy (plasma exchange and glucocorticoids). The use of Rituximab for initial therapy and relapse prevention is investigational. また、米国における Compendia の一つである Micromedex®において、TTP に対する本剤と PEX の併用が推奨されており¹⁷⁾、エビデンスとして寛解期の再発予防における本剤投与に関する文献¹⁴⁾が挙げられている。エビデンスにおける本剤の主たる用法・用量は、<u>375 mg/m²を1週間間隔で4回投与</u>である。
英国	ガイドライン名	①米国と同様 ②Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies.¹⁸⁾
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	①米国と同様 ②<u>Relapse</u> <u>3 In patients with a documented reduction of ADAMTS 13 activity to <5%, elective therapy with rituximab can be considered (1B).</u> 再発 <u>3 ADAMTS 13 活性が 5%未満まで低下したことが確認された患者では、リツキシマブによる選択的治療を考慮することができる (1B)。</u>
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	①米国と同様 ②ガイドライン本文での記載はなし。但し、根拠文献^{15), 19)}における主たる用法・用量は、<u>本剤 375 mg/m²を1週間間隔で4回投与</u>である。
	ガイドラインの根拠論文	①米国と同様 ② ▪ Scully M, et al. Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. British Journal of Haematology 2007; 136(3): 451-461.¹⁹⁾ ▪ Bresin E, et al. Rituximab as pre-emptive treatment in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura and evidence of anti-ADAMTS13 autoantibodies. Thrombosis and Haemostasis 2009; 101(2): 233-238.¹⁵⁾
	備考	保険償還有り。 NHS England²⁰⁾では、寛解期における再発予防のための本剤による選択的治療（成人及び2歳以上の小児）について、保険償還の対象として

			いる。本剤の用法・用量は、 375 mg/m^2 を1週間間隔で最低4回（最大8回投与が必要な場合もあり）とされている。
	独国	ガイドライン名	米国と同様
		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	ガイドライン名	米国と同様
		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	米国と同様
		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	米国と同様
		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>

2023年9月27日に PubMed.gov (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) において“(thrombotic thrombocytopenic purpura) and rituximab”で検索し、日本語又は英語で記載された文献 554 報を得た。

この中から、後天性 TTP の寛解期における再発予防に対する本剤の適応について、海外ガイドラインにて根拠文献と位置づけられている文献のうち代表的な 4 報について以下に示し、2021～2023 年の間に公表された総説 3 報について「(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況」に記載した。

<海外における臨床試験等>

1) Preemptive rituximab prevents long-term relapses in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. (ISTH 診療ガイドラインの引用文献)¹⁰⁾

iTTP に対する本剤の再発予防投与により、ADAMTS13 活性が正常範囲に維持され、iTTP の再発を予防する。本剤の再発予防投与時の長期的な転帰と潜在的な有害事象を確認するため、フランスの French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies network を通じて、本剤による再発予防投与を受けた 92 例の iTTP 患者を前方視的に観察研究に登録した。TTP の転帰の定義は下記のとおりとした。

転帰	定義
寛解	神経学的症状（又は永続的な後遺症を有すると考えられる患者では神経学的異常の安定化）及び腎不全が完全に消失し、血小板数（ $\geq 150 \times 10^9/L$ ）が 2 日間以上正常であること。
長期寛解	血小板数が回復した初日から連続 30 日以上、血小板減少、腎不全、臨床的悪化が認められない完全奏効。この時点でエピソードは終了とみなされる。
増悪	長期寛解前に、神経学的症状の悪化、及び／又は血小板減少症の再発（ $100 \times 10^9/L$ 未満が 2 日間以上）、及び／又は血小板減少症の悪化（少なくとも 2 日間、最高値の 1/3 以上の減少）を認め、他に同定可能な原因がない場合。
再発	長期寛解後、神経学的症状、腎不全、及び／又は血小板減少（ $100 \times 10^9/L$ 未満が 2 日間以上）が再発し、他に同定可能な原因がない場合。
不応性	標準的集中治療 4 日後の血小板数が治療前の 2 倍未満

	で、LDH 値が持続的に上昇している場合。
至適奏効以下	標準治療で増悪又は難治の場合。

急性期の治療は国際診療ガイドラインに基づいて行われた。PEX は iTTP 診断直後に連日実施され、寛解まで予測血漿量の 1.5 倍による標準集中治療を行った。寛解後は 3 週間かけて PEX の回数を減少させ、疾患の増悪又は再発の場合は連日の PEX を再開した。ほとんどの患者がステロイド投与を受け（プレドニゾン、1.5 mg/kg/日を 3 週間）、難治性や増悪の場合は標準治療と併用して本剤の投与が検討された。寛解を認めるが、免疫性の重度の ADAMTS13 の活性低下（10%）を認める患者に対して、重度の ADAMTS13 の活性低下を確認した数日以内に本剤（375 mg/m²）の予防投与を開始し、医師の判断により、通常週 1 回から 4 回投与した。本剤の初回投与から 6 ヶ月後時点で重度の ADAMTS13 活性低下が持続している患者は不応性とし、医師の判断により本剤の再投与又は他の治療を実施した。ADAMTS13 活性の回復後に、新たに重度の低下を認めた患者に対して、本剤の再治療を実施した。

本試験では、iTTP で、以前のエピソードで長期寛解が得られ、臨床的寛解後、あるいは最初の部分的又は完全な酵素活性回復後に持続する重度の ADAMTS13 欠損（活性 10%未満）が確認され、本剤の再発予防投与を受けた 92 例を対象とした（追跡期間 12 ヶ月以上）。本剤の 1 治療あたりの投与回数は、1 回が 42 例、2 回が 15 例、4 回が 33 例、5 回又は 9 回がそれぞれ 1 例であり、投与量は 375 mg/m² が 79 例、500 mg/m² が 13 例であった。

37 例が 1 回以上の iTTP エピソードを有しており（IQR：2-3）、本剤の再発予防投与前の累積再発発生率の 1 年あたり中央値 0.33 エピソード（四分位範囲 [IQR] 0.23-0.66）に相当した。本剤の再発予防投与後（追跡期間中央値 35.8 ヶ月、IQR：23.3-68 ヶ月）、全例における累積再発発生率の中央値は年間 0 エピソード（IQR 0-1.32; p<0.001）まで減少した。また、本剤の再発予防投与後、31.5 ヶ月（IQR 18-65）の追跡期間中に 34 例（37%）で ADAMTS13 活性の回復が持続し、45 例（49%）で重度の ADAMTS13 活性低下（追跡期間中 10%未満）が 1 回以上確認された。このうち 5 例は臨床的再発と関連していた。他の 40 例では、追加の本剤予防投与を実施しなかった。38 例中、本剤の予防投与が 1 コース追加された患者が 20 例、2 コース追加が 13 例、3 コース追加が 4 例、7 コースが 1 例であった。追加の 1 コースを実施した 3 例で ADAMTS13 活性が回復しなかった。

多くの場合、ADAMTS13 活性は本剤の再発予防投与の追加により改善した。13 例（14%）では ADAMTS13 活性が最初の本剤治療後も検出不能であったが、6/10 例中で再治療が有効であった。14 例（15%）で臨床的再発が認められ、2 例が死亡、3 例で効果を認めず（2 例で再治療を実施）、2 例は一過性の効果のみを認め、4 例では ADAMTS13 の評価が不適切であったことから重度の ADAMTS13 活性低下確認後に迅速な治療が行えず、他の 4 例では、ADAMTS13 評価後から本剤投与までに再発した。残りの患者は、医師の判断に基づき、本剤治療が中止された。臨床的再発を認めた 14 例は、重度の ADAMTS13 活性低下が持続している間に再発した。

安全性について、19 例（20.7%）で副作用が発現したが、本剤の投与中断に至ったものではなく、重症の感染症を認めなかった。本剤の初回投与中又は投

与後 3 日以内に、12 例で中等度の搔痒症、鼻炎、呼吸困難、悪心・嘔吐、低血圧、不整脈が発現したが、全ての事象が対症療法により速やかに消失した。2 例で本剤投与後数日間にわたって頭痛又は下痢が発現した。本剤投与後 1～2 週間で 4 例に血清病（発熱、倦怠感、多発性関節痛、皮疹）が認められた。これら 4 例のうち 2 例で急激な補体低下が認められたが、ステロイド投与により転帰は良好であった。これら 4 例のうち、3 例ではステロイドと併用して本剤が再発予防目的又は臨床的再発後に再投与され、本剤の忍容性は 2 例で良好であったが、もう 1 例では血清病症状により、本剤の投与が禁忌とされた。

さらに、本剤が良好に反応した患者においては、本剤の再発予防投与が ADAMTS13 のコンフォメーション変化と関連していた。

また、本剤の予防投与を実施せず、ADAMTS13 活性が持続的に検出されなかった 23 例では、74%で 7 年間の追跡調査後に臨床的再発が認められ、累積再発発生率の中央値は年間 0.26 エピソード (IQR 0.19-0.46) に相当し、本剤の予防投与を実施した患者と比較し再発が多かった ($p < 0.001$)。

寛解期に ADAMTS13 活性が持続的に未検出であることは、再発率の上昇と関連している。本剤の再発予防投与は、リスク・ベネフィットのバランスを保ちながら ADAMTS13 活性を維持させ、iTTP の臨床的再発を減少させる。

2) Rituximab prophylaxis to prevent thrombotic thrombocytopenic purpura relapse: outcome and evaluation of dosing regimens. (ISTH 診療ガイドラインの引用文献)¹¹⁾

急性抗体介在性 TTP は、罹患率及び死亡率が高い TMA であり、本剤が、急性 TTP の再発リスクを有する患者に対する再発予防薬として非常に有効であるが、至適投与レジメンが明らかではない。そこで、急性 TTP 再発予防における本剤の有効性を評価し、異なる投与レジメンによる転帰を比較することを主目的として、2005 年から 2016 年の間に英国の TTP 専門 6 施設にて本剤の予防投与を受けた 45 例の TTP 患者を対象に後方視的解析を行った。

TTP の診断は国際診療ガイドラインに則り、寛解は血小板数が 2 日間連続して $150 \times 10^9/L$ を超えた場合と定義し、再発は、急性期エピソード治療における退院から 30 日後に、新たな症状の有無にかかわらず血小板減少（血小板数 $150 \times 10^9/L$ 未満）を伴う再入院となった場合と定義した。

本剤は、ADAMTS13 活性の低下に基づき再発予防投与された。多くの患者で、ADAMTS13 活性が 15%未満の場合に本剤が投与された。ADAMTS13 レベルがより高い 2 例（16%及び 17%）は、以前の個々の患者のエピソード及び再発歴に基づき再発リスクが高いと考えられ、本試験に登録された。本剤の再発予防投与時に他の免疫抑制薬の併用はなかったが、ミコフェノール酸 モフェチルを服用していた 2 例については、本剤投与時と同じ用量（増量なし）で投与を継続した。本剤の維持投与を受けた患者はいなかった。

45 例における 76 のエピソードについて、本剤の投与情報が収集された。本剤の用量は、60 のエピソードに対して、標準用量（ 375 mg/m^2 を週 1 回、4 週間投与、31.6%）、低用量（ 200 mg を週 1 回、4 週間投与、25%）、及び中用量（ 500 mg を週 1 回、4 週間投与、22.4%）のいずれかが選択され、残りの 16 のエピソード（21.1%）では、本剤 $100 \sim 1,000 \text{ mg}$ が 1～5 回に分けて投与さ

れていた。

本剤の予防投与前の開始時の ADAMTS13 活性の中央値は 9%（範囲：1-76%）で、予防投与開始時は 5%（範囲：5%未満-17%）であり、18 例で ADAMTS13 インヒビターがカットオフ値未満（6.1%、範囲：1-5%）であったが、全例で過去に ADAMTS13 インヒビターが陽性であった。

本剤の予防投与開始からの期間中央値が 1 カ月（範囲：1 カ月未満-5 カ月）時点で、78 エピソード中 60 のエピソード（78.9%）で ADAMTS13 の正常化（60%以上、中央値 81%、範囲：60-118%）が認められ、70 のエピソード（92.1%）で部分奏効（ADAMTS13 が 30%から 59%）以上を示した。3 エピソードでは本剤に対する反応が見られなかった。

標準用量、低用量及び中用量で ADAMTS13 活性が正常範囲（60%以上）に回復した患者割合（ $p=0.61$ ）及び ADAMTS13 活性が正常化するまでの期間（ $p=0.69$ ）に差はなかった。

76 のエピソードにおいて、追跡期間中央値 15 カ月（範囲：1-141 カ月）時点で、再発は低用量群の 3 件（3.9%）のみで（9 カ月、10 カ月、32 カ月）、2009 年から 2016 年に United Kingdom TTP Registry（英国の全施設）で報告された再発割合（17.3%）よりも顕著に低かった。

本剤の再投与は、最初の予防投与から 17.5 カ月（中央値、範囲：9-112 カ月）に、38 のエピソード（50%）で実施された。35 のエピソード（92.1%）は ADAMTS13 活性が 15%未満に低下したため実施され、3 つのエピソードでは急性又は亜急性の TTP 再発に対して実施された。45 例中 20 例で 2 回以上の治療コースが実施され、2 コースが 12 例、3 コースが 5 例、4 コースが 2 例、5 コースが 1 例で、3 コース以上を実施した患者で効果の低下を認めず、低ガンマグロブリン血症を認めなかった。標準用量と低用量で再治療を必要とする患者割合に有意差はなく、中用量では他の 2 群と比較し追跡期間が短かった。標準用量と低用量で無治療生存期間の中央値に差はなかったが（29 カ月と 25 カ月、 $p=0.25$ log-rank test）、追跡期間で補正した場合、標準用量の年間再治療エピソードの発生が 0.17 で、低用量より低かった（0.38、 $p=0.039$ ）。

安全性について、有害事象は 76 のエピソード中 23 件（30.3%）が認められ、23 件中 15 件（65.2%）が infusion reaction であり、多くが初回投与時に発現した。2 例を除く全例での症状は軽度であり、いずれもヒドロコルチゾン及びクロルフェニラミンの投与で管理可能であった。同一患者（1 コースで 375 mg/m^2 を 3 回投与し、別コースで 375 mg/m^2 を 2 回投与）に発現した 2 件の infusion reaction は重症であり、1 件目は重症のアレルギー反応と失神、2 件目は舌の腫脹であった。Infusion reaction ではない残りの 8 件のうち、1 件が重症であった。当該患者は、2 回目の本剤投与の翌日にステロイド治療を必要とする重症の急性血清病を発症した（本剤は 2 回とも 500 mg を投与）。その後、重症の事象を発現した 2 例では本剤に対するヒト抗キメラ抗体を発現していることが確認された。Infusion reaction 以外の残りの 7 件は、本剤投与後の関節痛が 3 件、軽度の好中球減少症が 1 件で、これらは 1 週間後に自然消失し、感染症との関連はなかった。残りの 3 件は、軽度のインフルエンザ様症状や全身倦怠感が認められた。B 型肝炎再活性化や肝機能に係る重大な事象は認められなかった。また、本剤の再投与を受けた患者を含め、低ガンマグロブリン血症は認められず、観察期間中に感染の増加は認められなかった。

本剤の投与は ADAMTS13 活性維持において有効であり、TTP 患者における急性 TTP 再発予防のための新たな方法である。

3) Rituximab as pre-emptive treatment in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura and evidence of anti-ADAMTS13 autoantibodies. (ISTH 診療ガイドラインの引用文献、英国ガイドラインの引用文献)¹⁵⁾

TTPの再発は、死亡率が高く、高度の身体障害を伴うことから、ADAMTS13活性が低い、又はADAMTS13インヒビター陽性例における再発予防が重要であると考えられ、本剤の再発予防投与の有用性について、イタリアのケースシリーズで検討された。

本試験の対象はthe International Registry of Recurrent and Familial HUS/TTPで同定され、過去に1回以上の急性TTPの罹患歴を有し、最後のPEXから30日以上経過した時点で寛解状態にあり（血小板数が $150 \times 10^9/L$ を超える、ヘモグロビンが12 g/dLを超える、LDHが460 IU/L未満、臨床症状を認めない）、ADAMTS13インヒビター陽性でADAMTS13活性が顕著に低下（6%未満）している患者とした。

再発予防治療として本剤375 mg/m²を1週間間隔で4回投与し、治療後3ヵ月毎に観察した。なお、登録された患者は、アスピリン、アザチオプリン、ステロイド、シクロスポリン、シクロホスファミド、デフィブロタイド、免疫グロブリン静注、PEX（血漿投与を含む）、本剤、脾摘、ビンクリスチン、ビンブラスチンによる治療歴を有していた。

本試験には5例（再発性TTP 4例、初発TTP 1例）が登録され、全例において治療後3ヵ月時点でADAMTS13インヒビターの消失とADAMTS13活性の上昇（15-75%）を認め、6ヵ月時点で、ADAMTS13インヒビターを認めず、ADAMTS13活性は20%を超えていた。2例にTTP再発を認めたが（1例は治療後51ヵ月時点、1例は治療後13ヵ月時点）、3例は再発を認めることなく観察継続中である（それぞれ6ヵ月、24ヵ月、29ヵ月）。

以上より、TTPの再発予防を目的とした本剤の再発予防投与は有効と考えられ、ADAMTS13インヒビターやADAMTS13活性の定期的モニタリングと併せて考慮されるべきである。

4) Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases. (ISTH 診療ガイドラインの引用文献、英国ガイドラインの引用文献)¹⁴⁾

本試験は、急性期難治性 TTP 患者に対する本剤の有効性及び寛解期 TTP 患者の本剤予防投与の有効性を確認するため、フランスの4施設及びイタリアの1施設にて実施された、前方視、オープンラベル多施設共同試験である。

急性期難治性 TTP 患者は、急性 TTP のエピソード（ヘモグロビン値が 100 g/L 未満（10 g/dL 未満）、LDH が 460 IU/L を超える、血清ハプトグロビン及び血液塗抹標本における破碎赤血球が未検出）、血小板減少症（ $50 \times 10^9/L$ 未満）、臓器の虚血の徴候、ADAMTS13 インヒビター陽性かつ ADAMTS13 活性が 5%未満、3 週間以上の PEX においても寛解に至らない患者とした。

寛解期 TTP 患者は、過去に 2 回以上の TTP の急性エピソードを認め、過去の再発時に血液以外の臨床症状を認め、血漿以外の治療（ビンクリスチン、免疫グロブリン静注）に不応で、ADAMTS13 インヒビター陽性かつ ADAMTS13 活性が検出できない患者とした。

本試験には 11 例の TTP 患者（急性期難治性 TTP として 5 例、寛解期 TTP として 6 例）が登録され、どちらの群も本剤 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与した。急性期難治性 TTP では血漿輸注を可能としたが、PEX は本剤投与前に中止した。

有効性について、急性期難治性 TTP 例では本剤の 4 回目投与から 5～14 日後に全例で寛解（臨床症状の改善、血小板数が $150 \times 10^9/L$ を超える、ヘモグロビンが 120 g/L を超える）に至った。ADAMTS13 活性も早ければ本剤投与 8 週後に回復し、血漿治療を中止した。また、寛解期 TTP 例では、本剤最終投与から 7～24 週後に、全例において ADAMTS13 インヒビターの消失と ADAMTS13 活性の上昇（範囲：29-75%）を認めた。治療後の経過観察期間（範囲：6-11 ヶ月）において、いずれの群においても臨床的再発は認めなかった。また、急性期難治性 TTP の 2 例及び寛解期 TTP の 1 例において、追跡期間 3 ヶ月時点で ADAMTS13 インヒビターによる ADAMTS13 の活性が認められなかったが、追跡期間 6 ヶ月時点では、全例で ADAMTS13 インヒビター陰性かつ ADAMTS13 活性（範囲：18-75%）を認めた。

安全性について、本剤に関連する副作用として、本剤初回投与時に軽度の血圧上昇が 1 例に認められたが、本剤の投与速度を低下させることで管理可能であった。

以上の結果より、本剤は急性期症状の改善及び頻回再発例や ADAMTS13 インヒビターの持続的陽性例の再発予防に有用と考察された。

<日本における臨床試験等※>

本邦において、後天性 TTP の寛解期における再発予防投与に関する本剤の臨床試験は実施されていない。

なお、厚生労働科学研究「難治性疾患克服研究事業」の一環として、難治性又は再発性の TTP を対象に ICH-GCP 準拠のシングルアーム、オープンラベルの多施設共同試験が 2014 年に実施されている²¹⁾。

※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

2023 年 9 月 27 日に PubMed.gov (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) において“(thrombotic thrombocytopenic purpura) and rituximab”で検索し、日本語又は英語で記載された文献 554 報を得た。

この中から、2021～2023 年の間に公表された総説 3 報について以下に記載した。

1) Frontiers in pathophysiology and management of thrombotic thrombocytopenic purpura.²²⁾

病態生理学に基づき、TTP に対する治療は、(1) 超高分子量 von Willebrand 因子（以下、VWF）重合体の除去、(2) ADAMTS13 インヒビターの除去及び

産生の抑制、(3) 血小板/VWF 血栓の形成抑制、(4) ADAMTS13 の補充を目的としており、免疫抑制薬は TTP における ADAMTS13 インヒビターの産生を抑制するために使用される。

ステロイドは一般的に使用されているが、臨床試験ではその有効性について証明されていない。PEX の中止から 1 ヶ月後には血中より ADAMTS13 インヒビターが除去され、シクロスポリン群と比較してステロイド群で ADAMTS13 活性が回復したことが報告されている。

本剤は、キメラ型抗 CD20 モノクローナル抗体であり、CDC 及び ADCC により B リンパ球を低下、枯渇させ、ADAMTS13 インヒビターの産生を抑制する。投与量は、通常、 375 mg/m^2 を週に 1 回 4 週間投与であり、本剤を PEX と併用する場合には本剤が PEX により除去される可能性を考慮し、PEX 後に投与する必要がある。本剤は、従来の治療にもかかわらず血小板数が回復しない難治性患者や、臨床反応後に短期間で増悪する早期再発患者に有効であると報告されている。これらの患者において、本剤は血小板数を早期に正常化させ、寛解後の短期再発を抑制することが可能である。ただし、本剤は再発までの時間を延長するが、長期的な再発率低下につながらない可能性があるため、慎重な長期フォローアップが必要である。

さらに、本剤は初期治療として効果的であり、診断後早期に、かつ、PEX 及びステロイドとの併用により、寛解までの期間と入院期間を大幅に短縮し、PEX の実施回数を減少させる。また、本剤は再発予防に使用される。寛解期に ADAMTS13 活性が大幅に低下した患者では再発率が高く、これらの患者に対して本剤による再発予防投与が試みられている。

2) Advances in the management of TTP.²³⁾

6. 長期フォローアップ

6.1 選択的／予防的リツキシマブ投与

French TMA reference group は、本剤の再発予防投与を受けた患者の無再発生存期間が改善し、追跡調査では長期再発率も改善することを報告した。本剤の長期使用による副作用発現率の増加はなく、本剤の再発予防投与を複数実施した場合でも、効果の低下が認められなかった。

本剤の標準的用量である 375 mg/m^2 週 1 回投与とは別に、 $100 \text{ mg} \sim 500 \text{ mg}$ の週 1 回投与が検討されている。後方視的試験で、低用量の本剤投与 (200 mg を週 1 回、4 週間投与) が TTP の再発を予防するが、標準用量よりも再治療率が高いこととの関連が示唆されている。また、急性期及び選択的に本剤のバイオシミラーを使用した場合において、臨床的有効性及び安全性プロファイルに有意差がないことも注目すべき点である。

3) Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Pathophysiology, Diagnosis, and Management.²⁴⁾

7. 長期フォローアップ及び寛解維持（該当部分を抜粋）

ADAMTS13 活性が 10%未満で持続する無症候性患者では、本剤による preemptive 療法が再発を効果的に予防できる。

(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) Williams Hematology 10th Edition.²⁵⁾

標準治療抵抗性又は重度の ADAMTS13 活性低下患者に対する本剤の再発予防投与により、再発が抑制されとの記載がある。

2) Wintrobe's Clinical Hematology 14th Edition.²⁶⁾

寛解中に ADAMTS13 活性が低下している患者において、本剤の再発予防投与のため本剤が投与されとの記載がある。

TTP の再発に対する本剤の効果は 2.5 年程度（中央値）継続し、ADMTS13 活性を定期的にモニタリングし、ADAMTS13 活性が持続的に減少（20%～40%）する傾向が確認された場合には、本剤の再治療を実施することで、数年間の寛解が維持されと記載がある。

＜日本における教科書等＞

1) 血液疾患最新の治療 2023-2025.²⁷⁾

後天性 TTP の課題として、初回治療から 2 年以内に約 3 割の患者が再発することが知られており、発病から 2 年間は定期的に ADAMTS13 活性を測定し 20%以下に低下すると再発リスクが高まることから、この様な患者に対してリツキシマブを投与することにより、過去のコホート群と比較して再発を予防することができることが報告されていると記載されている。

（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) 国際血栓止血学会（ISTH）の診療ガイドライン

ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura.¹³⁾

2) 英国血液学標準化委員会の診療ガイドライン

Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies.¹⁸⁾

以上のガイドラインについては、「2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況 - 欧米等 6 カ国での標準的使用状況について」の項を参照。

＜日本におけるガイドライン等＞

1) 血栓性血小板減少性紫斑病診療ガイド 2023⁹⁾

寛解期に ADAMTS13 活性が著減している場合や、インヒビターを認める場合は再発率が高いことが報告されていることから、先制的に本剤の投与が行われているとの記載がある。後天性 TTP の寛解期に ADAMTS13 活性が 10%未満に著減した場合、再発予防に本剤の投与を検討しても良い（推奨度 2B）とされている。

（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

独立行政法人 科学技術振興機構が提供する JDreamIII において、“(rituximab OR リツキシマブ OR リツキサン) AND (血栓性血小板減少性紫斑病 OR

(thrombotic thrombocytopenic purpura))”のキーワードで検索し（2023年10月11日）、本邦における本剤のTTPに対する使用報告を調査した。

その結果、581件がヒットし、この中から総説レビュー記事、二次性TTPと思われる報告を除き、当該要望に関連したTTPの寛解期における再発予防に対して本剤が投与された報告が2報得られたため、以下に概要を示す。

表1. 本剤の国内臨床使用報告一覧

文献No.	患者情報	併用療法	本剤の用法・用量	有効性・安全性
28)	40代女性	PEX、ステロイドパルス、PSL	500 mg/回	血小板数及び溶血所見は改善した。しかし、PEXの中止に伴い血小板数減少と溶血性貧血の再燃が見られたため、PEXを再開した。本剤を4クール投与後、ADAMTS13活性の上昇並びにインヒビターの低下が維持されたためPEXを終了とした。 その後も再発は認めず第47病日に自宅退院となった。
29)	9歳女児	PEX、PSL	4クール	ADAMTS13活性上昇とインヒビター低下がみられた。退院後約半年が経過しPSLは終了したが再発はみられていない。

【略語】 PEX, 血漿交換; PSL, プレドニゾロン.

(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>

後天性TTPの寛解期では、血小板数等が正常化した場合においてもADAMTS13活性が著減し、インヒビターを認める場合がある^{7), 8)}。寛解期にADAMTS13活性が著減している場合やインヒビターを認める場合は再発率が高いことが報告されており^{7), 8)}、寛解期の再発予防について国際止血学会の診療ガイドラインでは、本剤を再発予防目的で使用することを推奨している¹³⁾。国内のTTP診療ガイドラインにおいても、後天性TTPの寛解期にADAMTS13活性が10%未満に著減した場合には、再発予防に本剤の投与を検討しても良い（推奨度2B）とされている⁹⁾。

したがって、寛解期にADAMTS13活性が10%未満に著減した患者に対して、本剤を再発予防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>

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」にて示した通り、海外での本剤投与に関する報告の多くで「本剤 375 mg/m²を1週間間隔で4回投与」を採用している。

各国の診療ガイドラインや保険償還範囲における本剤の用法・用量について、国際止血学会の診療ガイドラインでは本剤の用法・用量について明記さ

れていないが、その根拠文献^{10), 11), 14), 15)}においては、ADAMTS13の活性低下を認める患者に対して本剤 375 mg/m²を1週間間隔で4回投与（又は、医師判断により最大4回投与）が主たる用法・用量となっている。特にこれら根拠論文の中のWestwoodらの臨床研究¹¹⁾では、本剤の375 mg/m²を1週間間隔で4回投与の群と、200 mg/m²を1週間間隔で4回投与の群を比較し、両群ともtreatment-free survivalに差はなかったが、375 mg/m²の4回投与群において年間の再発エピソード件数の有意な低下が認められたことを報告している。

また、米国の Compendia の一つである Micromedex[®]では、TTPの再発予防における本剤投与のエビデンスとして同様の文献報告¹⁴⁾を引用しており、本剤の主たる用法・用量は375 mg/m²を1週間間隔で4回投与である。

さらに、NHS England においても寛解期の再発予防を目的とした本剤の投与について保険償還の対象としており、本剤の投与に際しては、患者の選択基準（及び除外基準）、投与開始時期、用法・用量、及び治療中止基準を下記の通り定めている²⁰⁾。

1) 選択基準

TTP再発予防のためリツキシマブの投与を希望する患者のうち、以下の基準を満たす患者については、リツキシマブによる治療を考慮することができる。

- ・ 2歳以上で下記条件を満たす場合：

臨床的寛解（血栓性の臨床症状がない）状態にあるが、ADAMTS13活性が20%以下、又はベースラインのADAMTS13活性が基準値より低下しており、臨床症状が認められる患者

2) 投与開始時期

ADAMTS13活性のモニタリング後、専門医のもとで投与を開始する。

3) 用法・用量

標準的なレジメンは、リツキシマブを375 mg/m²の用量で最低4回、外来で毎週投与する（最大8回投与が必要な場合もある）。クリニックによっては別レジメンを使用することもある。治療目標はADAMTS13活性の正常化である（中止基準を参照）。

慢性TTPにおけるリツキシマブの反復投与の間隔は患者によって大きく異なり、主に症状によって決定されるが、血清ADAMTS13活性によっても決定される。リツキシマブの反復投与は、直近のコースの終了から少なくとも3ヵ月あけて実施し、実際には直近のコースの終了から6ヵ月以内の投与が必要とされることはほとんどない。多くの患者は12ヵ月以上の間隔をあけて投与している。

4) 治療中止基準

リツキシマブによる治療は、ADAMTS13活性が50%以上に到達した時点で中止する。通常、リツキシマブ4回投与の1コース（又は1サイクル）で完了する。

5) 除外基準

以下の基準を満たす患者は、リツキシマブの適応とならない：

- ・ リツキシマブ治療が奏効しなかった患者
- ・ リツキシマブに対して急性過敏反応を認める患者
- ・ 過去 2 ヶ月以内にリツキシマブによる治療を受けた患者
- ・ 活動性の悪性腫瘍を有する患者
- ・ 臓器移植または幹細胞移植を受けた患者
- ・ 先天性 TTP の患者
- ・ リツキシマブに対する急性又は遅発性の血清病が認められた患者

以上より、公表文献や成書、各国の診療ガイドラインや保険償還の内容を踏まえ、TTP の寛解期の再発予防における本剤の用法及び用量を「1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。」と設定することは妥当と考える。

<臨床的位置づけについて>

本剤は、国内外の TTP 治療に関するガイドラインで示されている通り、寛解期に ADAMTS13 活性が低下した場合には、再発予防を目的とした本剤の投与が推奨されている⁹⁾。

本剤は抗 CD20 モノクローナル抗体であり、標的細胞である CD20 陽性 B 細胞を傷害する。後天性 TTP においては B 細胞から産生される IgG 型 ADAMTS13 インヒビターが主たる原因と考えられることから、本剤による後天性 TTP の寛解期における再発予防のための先制的投与は有効であると考えられる。

Bresin らによるケースシリーズの報告¹⁵⁾では、過去に 1 回以上の急性 TTP の罹患歴を有する ADAMTS13 活性 6%未満の TTP 患者 5 例を対象に、再発予防を目的として本剤 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与したところ、全例において治療後 3 ヶ月時点で ADAMTS13 インヒビターの消失と ADAMTS13 活性の上昇 (15-75%) を認め、6 ヶ月時点で ADAMTS13 インヒビターを認めず、ADAMTS13 活性は 20%を超えていたことが報告されている。2 例に TTP 再発を認めたが (1 例は治療後 51 ヶ月時点、1 例は治療後 13 ヶ月時点)、3 例は再発を認めることなく観察継続中 (それぞれ 6 ヶ月、24 ヶ月、29 ヶ月) であることが示されており、TTP の再発予防を目的とした本剤の投与の有効性が報告されている。本研究の登録患者が、アスピリン、アザチオプリン、ステロイド、シクロスポリン、シクロホスファミド、デフィブロタイド、免疫グロブリン静注、PEX (血漿投与を含む)、本剤、脾摘、ビンクリスチン、ビンブラスチンによる治療歴を有していたことや、本剤の本質及び作用機序 (ADCC/CDC によるインヒビター産生 B 細胞の除去) を考慮すると、本剤の TTP 再発予防効果は前治療の種類によらず期待できると考えられる。ただし、過去に TTP に対して本剤を投与した際に十分な効果が認められなかった患者については、本剤による再発予防効果が得られない可能性も考えられるため、患者のリスク・ベネフィットを考慮して投与の可否を慎重に検討する必要があると考える。また、本剤投与後は血中 B 細胞数及び ADAMTS13 活性を定期的にモニタリングし、血中 B 細胞数の減少が認められない場合、あるいは血中 B 細胞数が減少しているにもかかわらず ADAMTS13 活性が上昇しない等、本剤のベネフィットが期待されないと考えられる患者では、本剤の投与中止を検討することが適切と考える。

以上より、国内外の診療ガイドラインにおける本剤の位置づけ及び本剤の作用機序を踏まえ、本剤は寛解期の再発予防のための選択肢の一つとして有用であると考ええる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

TTP は難治性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。

本邦における本剤の寛解期における再発予防に関する臨床試験成績及び臨床使用実態に関する報告は確認されていないが、海外では既に再発予防のための本剤の先制的投与について数々の研究報告が公表されている。

本邦では既に再発又は難治性の TTP に対して本剤が承認を得ている。本剤は B 細胞表面に発現する CD20 抗原に特異的に結合するモノクローナル抗体であり、ADCC や CDC 等の免疫機構を介して CD20 陽性 B 細胞を傷害し、その結果として ADAMTS13 に対する自己抗体（インヒビター）の産生を阻害することで治療効果を発揮する。B 細胞上の CD20 の発現や、本剤による B 細胞傷害の機序、すなわち ADCC や CDC 等による免疫機能を介した生体防御機能に人種差は認められないと考えられることから、欧米において標準的治療と位置づけられる本剤による ADAMTS13 インヒビター産生阻害を介した TTP の再発予防については、日本人患者においても同様の有効性が期待できると考えられる。

また、安全性について、本剤投与に関連する主たる有害事象は本剤点滴投与時の infusion reaction である。これは、本剤が CD20 抗原と結合（抗原抗体反応）後、ADCC や CDC を介して B 細胞を傷害する際に免疫担当細胞から遊離されるケミカルメディエーターや TNF- α や IL-6 等の炎症性サイトカインによる発熱、皮疹、嘔吐等の症状であり³⁰⁾、解熱鎮痛薬や抗ヒスタミン薬、あるいは副腎皮質ステロイド薬によるプレメディケーションや、点滴速度の調整にてコントロール可能である。また、B 細胞枯渇による免疫機能低下に起因すると考えられる感染症の発現もみられるが、ほとんどの場合において経口の抗生物質で治療可能である。実際に、本邦で実施された本剤の再発又は難治性の TTP を対象とした臨床試験²¹⁾で認められた有害事象も同様であり、本剤の他の適応症（悪性リンパ腫、CLL、天疱瘡、強皮症、ループス腎炎、ANCA 関連血管炎、ネフローゼ症候群、特発性血小板減少性紫斑病、他）でも同様の傾向がうかがえる。

以上より、本剤の TTP に対する薬効発現のメカニズム（B 細胞傷害による ADAMTS13 インヒビターの産生阻害）及び infusion reaction を主とする安全性プロファイルから、日本人の TTP 患者における再発予防にも有用と判断され、公知申請による適応拡大を要望する。

5. 備考

6. 参考文献一覧

- 1) 難病情報センター 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)（指定難病 64）. Available from: <http://www.nanbyou.or.jp/entry/87> [Cited 2023 Oct 12]

- 2) 難病情報センター 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP) (指定難病 64) 概要・診断基準等. Available from: https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/upload_files/File/064-201704-kijyun.pdf [Cited 2023 Dec 13]
- 3) 難病情報センター 令和3年度末現在 特定医療費 (指定難病) 受給者証所持者数, 年齢階級・対象疾患別. Available from: <https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/2023/02/koufu20221.pdf> [Cited 2023 Oct 13]
- 4) e-Stat 令和2年患者調査 (表番号 119; 総患者数, 傷病基本分類別). Available from: https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450022&tstat=000001031167&cycle=7&tclass1=000001166809&tclass2=000001166811&tclass3=000001166812&tclass4=000001166814&stat_infid=000032212145&tclass5val=0 [Cited 2023 Oct 12].
- 5) 久保政之, 松本雅則. 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の診断: その現状と課題. 血栓止血誌 2022; 33(4): 399-407.
- 6) 松本雅則. 17-11-6 血栓性血小板減少性紫斑病. 内科学 第12版, 矢崎義雄・小室一成 (総編集), 朝倉書店, 東京, 2022, v-159.
- 7) Ferrari S, Scheiflinger F, Rieger M, et al. Prognostic value of anti-ADAMTS 13 antibody features (Ig isotype, titer, and inhibitory effect) in a cohort of 35 adult French patients undergoing a first episode of thrombotic microangiopathy with undetectable ADAMTS 13 activity. Blood 2007; 109(7): 2815-2822.
- 8) Peyvandi F, Lavoretano S, Palla R, et al. ADAMTS13 and anti-ADAMTS13 antibodies as markers for recurrence of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura during remission. Haematologica 2008; 93(2): 232-239.
- 9) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 「血液凝固異常症等に関する研究班」 TTP グループ. 血栓性血小板減少性紫斑病診療ガイド 2023. 臨床血液 2023; 64(6): 445-460.
- 10) Jestin M, Benhamou Y, Schelpe AS, et al. Preemptive rituximab prevents long-term relapses in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 2018; 132(20): 2143-2153.
- 11) Westwood JP, Thomas M, Alwan F, et al. Rituximab prophylaxis to prevent thrombotic thrombocytopenic purpura relapse: outcome and evaluation of dosing regimens. Blood Adv 2017; 1(15): 1159-1166.
- 12) Hie M, Gay J, Galicier L, et al. Preemptive rituximab infusions after remission efficiently prevent relapses in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 2014; 124(2): 204-210.
- 13) Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic Purpura. J Thromb Haemost 2020; 18(10): 2496-2502.
- 14) Fakhouri F, Vernant JP, Veyradier A, et al. Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases. Blood 2005; 106(6): 1932-1937.
- 15) Bresin E, Gastoldi S, Daina E, et al. Rituximab as pre-emptive treatment in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura and evidence of anti-ADAMTS13 autoantibodies. Thromb Haemost 2009; 101(2): 233-238.
- 16) Local Coverage Determination (LCD) Off-label Use of Rituximab and

- Rituximab Biosimilars (L38920). Available from: <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/lcd.aspx?lcdid=38920&ver=11&keyword=rituximab&keywordType=starts&areaId=all&docType=NCA,CAL,NCD,MEDCAC,TA,MCD,6,3,5,1,F,P&contractOption=all&sortBy=relevance&bc=1> [Cited 2023 Oct 16]
- 17) <https://www.merative.com/micromedex-training-center/compendia>. COMPENDIA TRANSPARENCY TRACKING FORM (INDICATION: Thrombotic thrombocytopenia) [Cited 2024 Mar 4]
 - 18) Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *British Journal of Haematology* 2012; 158(3): 323-335.
 - 19) Scully M, Cohen H, Cavenagh J, et al. Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. *British Journal of Haematology* 2007; 136(3): 451-461.
 - 20) NHS England. Rituximab treatment for acute TTP: Clinical Commissioning Policy. Available from: <https://www.england.nhs.uk/long-read/rituximab-for-the-treatment-in-acute-thrombotic-thrombocytopenic-purpura-ttp-and-elective-therapy-to-prevent-ttp-relapse-adults-and-children-aged-2-years-and-above-urn-2103-220802p/> [Cited 2023 Oct 17]
 - 21) Miyakawa Y, Imada K, Ichinohe T, et al. Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura refractory to conventional therapy. *Int J Hematol* 2016; 104(2): 228-235.
 - 22) Kubo M, Matsumoto M. Frontiers in pathophysiology and management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* 2023; 117(3): 331-340.
 - 23) Subhan M, Scully M. Advances in the management of TTP. *Blood Rev* 2022; 55: 100945.
 - 24) Sukumar S, Lämmle B, Cataland SR. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *J Clin Med* 2021; 10(3): 536.
 - 25) Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, et al. *Williams Hematology*, 10th ed. pp.2313-2317.
 - 26) Greer JP, Arber DA, Glader BE. *Wintrobe's Clinical Hematology* 14th Edition. pp.1096-1111.
 - 27) 宮川義隆. 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP の最新治療）. 松村到, 他 編. 血液疾患最新の治療 2023-2025. 南江堂, 2022, pp.24-28.
 - 28) 藤井愛、他. 血漿交換とリツキシマブ投与が有用であった血栓性血小板減少性紫斑病の 1 例. *日本アフェレシス学会雑誌* 2022; 41(suppl): 156.
 - 29) 江口誠、他. 血漿交換後早期にリツキシマブを導入し寛解を維持している小児後天性血栓性血小板減少性紫斑病の 1 例. *日本小児腎臓病学会雑誌(Web)* 2021; 34(1): 190.
 - 30) Winkler U, Jensen M, Manzke O, Schulz H, Diehl V, Engert A. Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, IDEC-C2B8). *Blood* 1999; 94(7): 2217-2224.