（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

<table>
<tr><td>会社名</td><td colspan="2">全薬工業株式会社</td></tr>
<tr><td rowspan="5">要望された医薬品</td><td>要望番号</td><td>IV-168</td></tr>
<tr><td>成分名（一般名）</td><td>リツキシマブ（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>リツキサン点滴静注 100mg、リツキサン点滴静注 500mg</td></tr>
<tr><td rowspan="2">未承認薬・適応外薬の分類
（必ずいずれかをチェックする。）</td><td>☐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〕
☐あり　☐なし</td></tr>
<tr><td>☑適応外薬</td></tr>
<tr><td rowspan="4">要望内容</td><td>効能・効果
（要望された効能・効果について記載する。）</td><td>広義の自己免疫性溶血性貧血（温式、冷式を含む）</td></tr>
<tr><td>用法・用量
（要望された用法・用量について記載する。）</td><td>通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で計 4 回点滴静注する。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">備考</td><td>（特記事項等）</td></tr>
<tr><td>■小児に関する要望
（該当する場合はチェックする。）</td></tr>
</table>

希少疾病用医薬品の該当性（推定対象患者数、推定方法についても記載する。）	約 1,200～3,000 人（成人と小児の合計） ＜推定方法＞ 　自己免疫性溶血性貧血（autoimmune hemolytic anemia、以下、AIHA）は、広義には温式 AIHA、寒冷凝集素症（cold agglutinin disease、以下、CAD）及び発作性寒冷ヘモグロビン尿症（paroxysmal cold hemoglobinuria、以下、PCH）を含み、狭義では温式 AIHA を示す。 　以下の内容から、AIHA の患者数（成人と小児の合計）を約 1,200～3,000 人と推定する。なお、小児の温式 AIHA、CAD 及び PCH の患者数を推定することは困難であるものの、小児での発症が報告されている。 1. 厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患等政策研究事業の特発性造血障害に関する調査研究班の自己免疫性溶血性貧血診療の参照ガイド[1)]によると、AIHA（広義）の推定患者数は、100 万人対 3～10 人、年間発症率は 100 万人対 1～5 人と示されており、日本の人口を 1 億 2,500 万人として換算した場合、本邦における推定患者数は 375～1,250 人、年間発症数は 125～625 人である。特発性温式 AIHA は、小児期のピークを除いて二峰性に分布し、若年層（10～30 歳で女性が優位）と老年層（50 歳以後に増加し 70 歳代がピークで性差はない）に多くみられる。また CAD のうち慢性特発性は 40 歳以後にほぼ限られ男性に目立つが、続発性は小児ないし若年成人に多いことが示されている[1)]。PCH については、現在そのほとんどが小児期に限ってみられる。 2. 本疾患に対する疫学調査である 1998 年度の厚生労働科学研究費特定疾患対策研究事業　特定疾患治療研究事業　未対象疾患の疫学像を把握するための調査研究班による調査では、AIHA（広義）の受療患者数推計値は 1,500 人（95%信頼区間：1,300～1,700 人）であった[2)]。また、AIHA（広義）は、抗赤血球自己抗体の反応至適温度によって、温式抗体（37℃）によるものと、冷式抗体（4℃）によるものに大別され、温式抗体が原因となる病型は、温式 AIHA（狭義の AIHA）とされる。冷式抗体が原因になる病型は、更に CAD と PCH に分類される。溶血性貧血患者（推計患者数 2,600 人、95%信頼区間 2,300～2,900 人）にお

	ける患者割合について、温式 AIHA が 47.1%、CAD が 4.0%、PCH が 1.0%と報告[1), 3)]されており、患者数は温式 AIHA が 1,225 人、CAD が 104 人、PCH が 26 人と推定される。 3. 厚生労働省による令和 2 年度の患者調査[4)]の結果、AIHA（「D591　その他の自己免疫性溶血性貧血」）の患者数は 3,000 人と報告されている。 4. AIHA（広義）は指定難病であり（指定難病 61）、令和 3 年度末の特定医療費（指定難病）受給者証所持者数は 1,178 人であるとの報告があり[5)]、治療を要する患者数を反映しているものと推測される。そのうち、0～9 歳についてはデータがなく、10 歳～19 歳は 1 人と報告されている[5)]。
現在の国内の開発状況	□現在開発中 〔 □治験実施中　□承認審査中 〕 ■現在開発していない 〔 □承認済み　□国内開発中止　■国内開発なし 〕 （特記事項等）

企業としての開発の意思	□あり　　■なし （開発が困難とする場合、その特段の理由） 海外において、製造販売元企業（F. Hoffmann-La Roche Ltd./Genentech, Inc.）によるリツキシマブ（以下、本剤）の AIHA に対する開発は行われていない。 AIHA は、温式 AIHA と、CAD 及び PCH からなる冷式 AIHA に病型が大別され、自己抗体の出現を共通点とするが、抗体の性状、臨床的表現型、好発年齢等、様々な観点において異なる特徴を有する病態を包含していることから、本剤の AIHA に対する有効性及び安全性は病型別に検証する必要がある。 温式 AIHA、CAD 及び PCH の各患者数について、1998 年度の疫学調査にて、溶血性貧血患者 2,600 人（95%信頼区間 2,300～2,900 人）のうち、温式 AIHA、CAD 及び PCH の割合がそれぞれ 47.1%、4.0%、1.0%と報告されていることから[1), 3)]、AIHA のうち温式 AIHA、CAD 及び PCH の占める割合はそれぞれ 90%、8%及び 2%と算出される。これより、治療を要する AIHA の患者数を特定医療費（指定難病）受給者証所持者数から 1,178 人（約 1,200 人）[5)]とした場合、温式 AIHA、CAD 及び PCH それぞれの患者数は 1,080 人、96 人及び 24 人と算出され、特に希少な病型である CAD 及び PCH を対象とした本邦での臨床試験の実施は困難と考える。 一方、温式 AIHA については、現在、既存治療抵抗の温式 AIHA に対して国内で抗 B 細胞活性化因子抗体「ianalumab」（第 III 相）、抗胎児性 Fc 受容体抗体「nipocalimab」（第 II/III 相）、及び PI3Kδ 阻害剤「parsaclisib」（第 III 相）の計 3 剤の新規薬剤による治験が行われている段階である[6)]。これら新規 3 剤と本剤の治療対象となる患者集団が一致することが想定され、患者数を考慮した場合に治療薬の開発が競合することが考えられることから、温式 AIHA に対する他剤の開発状況を注視する必要があると考える。 以上より、CAD ならびに PCH については、開発対象となる患者数が限られているため治験の実施が困難と考えること、温式 AIHA については現時点で既に複数の新薬が治験中であり、その開発状況を注視する必要があることから、これらの状況を踏まえ、現状では、本剤の AIHA に対する企業としての開発の意思はなしとした。

「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、分類した根拠について記載する。）	１．適応疾病の重篤性 ■ア　生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患） □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 □エ　上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠） AIHA は発症頻度が低いが、全ての年齢層に発症する。赤血球膜上の抗原に対する自己抗体により赤血球の傷害及び溶血が生じる免疫性溶血性貧血の総称であり、自己抗体が体温（37℃）近くで反応する場合（温式 AIHA の場合）と体温以下の低温条件で反応する場合（CAD、PCH の場合）がある [1)]。また、経過により急性（推定発病または診断から 6 ヵ月までに寛解）または慢性（推定発病または診断から 6 ヵ月以上遷延）、基礎疾患や随伴疾患の有無により特発性（基礎疾患を認めない）または続発性（先行または随伴する基礎疾患を認める）に分類される。 温式 AIHA の臨床像は多様性に富み、発症の仕方も急激から潜行性まで幅広く、急激発症では発熱、全身衰弱、心不全、呼吸困難、意識障害を伴うことがあり、ヘモグロビン尿や乏尿も受診理由となる。急激発症は小児や若年者に多く、高齢者では潜行性が多くなるが例外も多い。受診時の貧血は高度であることが多く、症状の強さには貧血の進行速度、心肺機能、基礎疾患等が関連する [1)]。 成人例における、無治療か適切な副腎皮質ホルモン剤による治療が行われない場合の死亡率は 31～53%、副腎皮質ホルモン剤による治療を行った場合の 1 年以内の死亡率は 8.5～9.1%と報告されており、適切な治療を行うことで死亡率が低下し、副腎皮質ホルモン剤治療の有効性も 65～84%で、特発性症例の 80～90%は副腎皮質ホルモン剤治療単独で管理が可能と考えられているが [1)]、不応例も存在する。海外の総説では、適切な治療が行われない場合の AIHA の死亡率は 31～46%、副腎皮質ホルモン剤治療実施時の死亡率は 28%、適切な治療を行った場合の死亡率は 14%（原疾患及び治療が原因の死亡率が 11%）、また、AIHA が比較的良好な経過を辿るとした報告での 1 年死亡率が 9%とされている [7)]。国内で実施された温式 AIHA に関する追跡調査成績 [1), 8)]において、コホート 1（後方視的研究）では、185 例（特発性 152 例、続発性 33 例）で 9.67 年の観察期間（平均）における死亡例が 75 例（40.5%、特発性 53 例、続発性 22 例）、特発性の症例の 5 年生存率が 80%、10 年生存率が 70%であるが、続発性の症例では 1 年までに 40%が死亡することが報告された。コホート 2（前方視的研究）では、223 例（特発性 160 例、続発性 63 例）で 4.83 年の観察期間（平均）における死亡例が 63 例（28.3%、特発性 33 例、続発性 30 例）、特発性の 5 年生存率が 80%、

	10 年生存率が 74%であるが、続発性の予後は不良であったことが報告されている。 小児の AIHA 例では急性一過性の経過をとり、しばしばヘモグロビン尿を呈するが、多くの場合は 3 ヵ月までに自己限定的に終息する。その傾向は、感染に引き続く幼少児の場合に顕著であり、年長児～思春期では成人に類似して慢性経過をとる例が増加する。小児の AIHA の 80%は温式 AIHA であり、その 80%が副腎皮質ホルモン剤に反応するが、2 歳未満や 10 代では治療抵抗性を示し、死亡率は 10～15%とされ、近年 2～4%に改善したが、感染症や重症の貧血による死亡が報告されている [1)]。 また、AIHA 症例における合併症の多くは、副腎皮質ホルモン剤や免疫抑制薬の長期使用に関連するもの（重症感染、消化性潰瘍、心血管障害、脳血管障害、肥満、糖尿病、高血圧、血栓性静脈炎、骨粗鬆症、大腿骨頭壊死、出血傾向）で死因としても重要であり、数年以上の経過中には他の自己免疫疾患を併発することもある [1)]。 CAD の臨床症状は、溶血と末梢循環障害であり、循環障害の症状として、四肢末端・鼻尖・耳介のチアノーゼ、感覚異常、Raynaud 現象を認める。CAD の 74%で発熱時の溶血性貧血増悪や、91%で寒冷誘発性の循環障害（重症の Raynaud 現象を含む）が認められたことが報告されている [9)]。感染に続発する CAD は、比較的急激に発症し、ヘモグロビン尿を伴い貧血も高度となることが多く、慢性特発性 CAD の発症は潜行性が多く、慢性溶血が持続するが、寒冷曝露による溶血発作を認めることもある [1)]。 CAD は、非常に希少な疾患であり体系的なデータを提示することは難しいが、感染後の CAD 発現では 2～3 週の経過で消退し再燃せず、リンパ性腫瘍に続発するものは基礎疾患によって予後が異なり、慢性特発性 CAD は基本的に高齢者に多く予後が楽観できない一方で、自然寿命を著しく短縮するとは考えにくいとの報告もある [1)]。近年では、慢性特発性 CAD は、リンパ形質細胞性リンパ腫（lymphoplasmacytic lymphoma, LPL）等の低悪性度リンパ腫とは異なる、独立したリンパ増殖性疾患（lymphoproliferative bone marrow disorder, LPD）であることが分かり [10)]、WHO 分類第 5 版でも単クローン性免疫グロブリン血症の一種と位置づけられている [11)]。慢性特発性 CAD から aggressive lymphoma または diffuse large B-cell lymphoma に形質転換する例は 10 年で 3～4%程度とされ、その程度は低いと考えられている [9), 12)]。 PCH は、古くから梅毒との関連が知られており、梅毒性の定型例では、発作性反復性の血管内溶血とヘモグロビン尿をきたす。寒冷曝露から数分～数時間後に、背部痛、四肢痛、腹痛、頭痛、嘔吐、下痢、倦怠感に次いで、悪寒と発熱を発現する [1)]。 急性ウイルス感染後の小児 PCH は 5 歳以下に多く、男児に優位で、

季節性、集簇性を認めることがある。発症が急激で溶血は激しく、腹痛、四肢痛、悪寒戦慄、ショック状態や心不全をきたし、ヘモグロビン尿に伴って急性腎不全をきたすこともある[1)]。

また、近年ではAIHAにおける血栓症のリスクが明らかとなってきている[13)-17)]。温式AIHAでは10～20%に血栓症が報告されており、CADにおいても健常者に比べ血栓症発現リスクが上昇することが報告されている[12), 18)]。AIHAにおける血栓症のリスクはヘモグロビン値の低さやLDH値の高さ等の溶血の程度に相関し[14)]、ほとんどが溶血増悪時に血栓症を発症していることから[13), 14), 19)]、血管内溶血が血栓症のリスクとなっていることが示唆されている。

以上より、温式AIHA、CAD及びPCHは病態の多様性を反映して臨床像も多様であり、症例によっては、原疾患により死亡する場合もあることから、「ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」に該当すると判断した。なお、続発性の症例では基礎疾患が併存すること、副腎皮質ホルモン剤や免疫抑制剤による長期治療を要すること、副腎皮質ホルモン剤や免疫抑制剤の長期治療により合併症を併発することで予後への影響が生じることや、慢性的に溶血が持続する場合や血栓症のリスクがある等、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患でもあると考える。

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）

温式AIHAについては、英国の診療ガイドラインにて、第一選択治療薬として副腎皮質ホルモン剤が使用され、副腎皮質ホルモン剤に対して治療抵抗性を示す場合または副腎皮質ホルモン剤治療が奏効した後の再発やステロイド依存性となった場合において、本剤の使用が推奨されている[20)]。国内の診療ガイドラインでは、第一選択治療薬として副腎皮質ホルモン剤が、脾摘が標準的な第二選択治療法として推奨されており、脾摘の実施が困難な場合等には同様に第二選択治療薬として免疫抑制薬が選択される。本剤に関しては、副腎皮質ホルモン剤治療に抵抗性を示す温式AIHAに対する第二または第三選択治療薬と

	して位置づけられる可能性が示唆されている[1)]。 CAD については温式 AIHA とは異なり、薬物療法に対する反応性が低いことから、英国の診療ガイドラインでは副腎皮質ホルモン剤や免疫抑制薬による治療は推奨されておらず、脾摘についても有効性に関するエビデンスが少ないため推奨されていない[20)]。一方、症候性の貧血、重症の循環器障害及び輸血を要する場合の第一選択治療薬として本剤が推奨されている[20)]。国内の診療ガイドラインでは、副腎皮質ホルモン剤による効果が低いこと、脾摘は一部の特異的な CAD（IgG 型等）のみに適応となること、また慢性特発性 CAD では単クローン性リンパ増殖性疾患に準じた治療が試みられるが効果は一定せず期待できないこと等が示されている[1)]。その中で、本剤については慢性特発性 CAD に対して有効と考えられ、第一選択治療薬として推奨するとの意見があるが、効果が一過性であり継続投与が必要であること、及び CAD の貧血が重篤ではないことから、適応について慎重な判断が求められるとしている[1)]。 PCH については、国内外の診療ガイドラインにおいて、溶血の抑制[1)]または重症患者や疾患が持続する患者[20)]に副腎皮質ホルモン剤の使用が記載されている[1), 20)]。本剤については副腎皮質ホルモン剤治療の不応例に対して使用したところ有効であったとの報告がある[21)]。 これらの状況を踏まえると、国内外の診療ガイドラインにおける温式 AIHA、CAD 及び PCH に対する治療方針について、国内外で大きな相違はないと考えられる。 AIHA では、赤血球膜上の抗原と反応する自己抗体が産生され、抗原抗体反応の結果、赤血球が傷害を受け、赤血球の寿命が著しく短縮（溶血）し、貧血が引き起こされると考えられている。この病態について成人と小児の間に差異は認められておらず、英国の診療ガイドラインにおいては小児の温式 AIHA、CAD 及び PCH に対する治療方針について成人例と同様とされている[20)]。 また、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、自己抗体産生 B 細胞を含む CD20 陽性 B 細胞を選択的に傷害する。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治療法について、国内においても有用性は期待できると考える。 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」と判断した。

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

<table>
<tr><td>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。）</td><td>□米国　□英国　□独国　□仏国　□加国　□豪州

〔欧米等 6 か国での承認内容〕
<table>
<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に下線）</td></tr>
<tr><td rowspan="4">米国</td><td>販売名（企業名）</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td></td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td></td></tr>
<tr><td>備考</td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="4">英国</td><td>販売名（企業名）</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td></td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td></td></tr>
<tr><td>備考</td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="4">独国</td><td>販売名（企業名）</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td></td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td></td></tr>
<tr><td>備考</td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="4">仏国</td><td>販売名（企業名）</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td></td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td></td></tr>
<tr><td>備考</td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="4">加国</td><td>販売名（企業名）</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td></td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td></td></tr>
<tr><td>備考</td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="4">豪国</td><td>販売名（企業名）</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td></td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td></td></tr>
<tr><td>備考</td><td></td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>欧米等 6 か国での標準的使用状況</td><td>□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〕</td></tr>
</table>

（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。）		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	
		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	保険償還有り（Article ID: A58582）[22)] ICD-10-CM コード「D59.11」～「D59.13」（D59.11：温式 AIHA、D59.12：寒冷凝集素症、D59.13：混合型自己免疫性溶血性貧血）に対する本剤使用は保険償還の対象としている。
	英国	ガイドライン名	学会より提出された要望書の記載通り。
		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	学会より提出された要望書の記載通り。
	独国	ガイドライン名	
		効能・効果（または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量（または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	

	仏国	ガイドライン名	学会より提出された要望書の記載通り。
		効能・効果（または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量（または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果（または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量（または用法・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	
	豪州	ガイドライン名	
		効能・効果（または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量（または用法・用量に関連のある記載箇所）	

			ガイドラインの根拠論文	
			備考	

3．要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

（１）無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

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

2023 年 4 月 11 日に PubMed.gov（http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed）において“rituximab and (autoimmune hemolytic anemia)”で検索し、日本語または英語で記載された文献 597 報を得たが、新たに追加する報告は確認されなかった。

よって、学会より提出された要望書の記載通り。

＜海外における臨床試験等＞

学会より提出された要望書の記載通り。

＜日本における臨床試験等※＞

学会より提出された要望書の記載通り。

※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 4 月 11 日に PubMed.gov（http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed）において“rituximab and (autoimmune hemolytic anemia)”で検索し、日本語または英語で記載された文献 597 報を得た。

この中から、学会より提出された要望書に記載された文献を除く総説 2 報を以下に示した。

１）Rise of the planet of rare anemias: An update on emerging treatment strategies.[23)]

「3. 後天性貧血 3.1. 自己免疫性溶血性貧血アップデート」の項にて、温式 AIHA に対する治療薬として副腎皮質ホルモン剤を第一選択治療薬に、第二選択治療薬として本剤（70～80%の症例で有効であり、奏効期間中央値が 18 ヵ月）が挙げられている。なお、本剤が奏効しない場合には、脾摘（若年齢で合併症が少ない場合）または免疫抑制薬による治療が行われることがあるとしている。

また、CAD に対する治療法については、副腎皮質ホルモン剤が高用量でのみ有効であることから、第一選択治療薬として本剤が推奨されている。

２）Autoimmune haemolytic anaemia.[24)]

a.　温式 AIHA に対する治療法

最初の国際コンセンサスにて、ヘモグロビン値< 8 g/dL、IgA 型 AIHA、混合型 AIHA、クームス陰性 AIHA、Evans 症候群等の重症例に対する第一選択治療薬として本剤を追加することが推奨されている、との記載がある。

第二選択治療薬としては、本剤を第一選択治療薬として使用した場合を除いて本剤が推奨されるとの記載があり、推奨用量は、1 回あたり 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回投与、または 1 回あたり 1 g を 2 週間間隔で 2 回投与としている。その際の本剤の有効性に関して、奏効率は約 80%、奏効までの期間は 3～6 週間、3 年間の奏効持続率は 60%、3 年後の再発率は 30%とされている。本剤低用量（100 mg/body を 1 週間間隔で 4 回投与）とプレドニゾン 1 mg/kg/day を 30 日間併用し、その後漸減する臨床試験が実施されており、暫定的な結果では、奏効率は 100%、1 年後の奏効持続率は約 90%、全患者の累積副腎皮質ホルモン剤投与量はおよそ 50%減少しているとも報告されている（NCT01345708）。

b. 重症急性 AIHA に対する治療法

重症溶血性クリーゼ（ヘモグロビン< 6 g/dL または血行動態不安定）を認めた患者では、急速な増悪は患者の多臓器不全につながり、死亡率は約 30%となる。当該患者に対しては、メチルプレドニゾロンや赤血球輸血、免疫グロブリン静注等による治療を行い、1 週間以内に効果が認められない場合には早期に本剤を 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回投与することが推奨されるとしている。

c. CAD に対する治療法

第一選択治療法として本剤単剤療法が選択され、375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回投与した場合には 45%～60%の奏効率が得られるとの記載がある。持続的な奏効はまれで、ほとんどの患者は数ヵ月後に再発するが、本剤を繰り返し投与することで奏効すると記されている。

また、本剤＋フルダラビン、本剤＋ベンダムスチンの併用療法は奏効率の上昇と奏効期間の延長をもたらすが、本剤＋フルダラビン療法は長期的にも短期的にも毒性が大きく、遅発性二次がんの発生率が上昇する（9%）との記載がある。一方、本剤＋ベンダムスチン療法の毒性プロファイルは許容範囲内であり、奏効率は約 78%、奏効期間中央値は 88 ヵ月で、遅発性二次がんの発生率は未治療患者と同等であったと報告されていることから、標準治療が実施可能な fit 患者において、本剤＋ベンダムスチン療法は第一選択治療法として検討すべきであるとしている。

d. PCH に対する治療法

PCH は自然消退するが、貧血が非常に重症化することがある。PCH に関する報告はほぼ確認されていないとあり、本剤に関する記述はない。

（３）教科書等への標準的治療としての記載状況

＜海外における教科書等＞

１）Harrison's Principles of Internal Medicine 21st.[25)]

● 自己免疫性溶血性貧血

［治療］

・温式 AIHA

（前略）貧血が致死的でない場合の輸血は避けなければならず（血液型の適合に関する問題は輸血する血液ユニット毎に増加する）、1/2 以上の患者において奏効が得られるプレドニゾン（1 mg/kg/day）による薬物療法を速やかに行う必要がある。リツキシマブ（抗 CD20 抗体）は、以前は第二選択治療薬と位置づけられていたが、比較的低用量（100 mg を週 1 回、4 回投与）のリツキシマブとプレドニゾンの併用は、第一選択治療法としての使用頻度が増加しており、AIHA で頻発する再発を抑制する治療法となり得る。

再発または薬物治療に反応しない患者については他の治療選択肢がある。脾摘はそれ自体で疾患が完治することはなく、敗血症や血栓症のリスクを増加させるが、赤血球破壊の主要臓器を摘出することで貧血の改善や他の治療法の必要性を低減（例　プレドニゾンの投与量の減量）する。脾摘とリツキシマブの奏効率は同程度である。リツキシマブの登場により、アザチオプリン、シクロホスファミド、シクロスポリン、ミコフェノール酸、免疫グロブリン静注は、第二または第三選択治療薬である。（後略）

・CAD

（前略）軽症 CAD では寒冷曝露を避けることによって QOL を向上させ得るが、より重症の CAD の管理は容易ではない。血漿交換は血中の自己抗体を除去することから、理論的には重症 CAD に対する治療として適していると考えられるが、抗 CD20 抗体のリツキシマブにより、CAD 患者の最大 60%で奏効が認められたことにより、CAD の治療方針は大きく変貌した。奏効後に再発した場合、リツキシマブの再投与は効果的であり、リンパ増殖性疾患に続発する CAD に対するリツキシマブ＋フルダラビン併用療法では、長期の寛解期間が得られる。これまで使用されてきた免疫抑制薬や細胞毒性薬は、自己抗体価を下げることはできるが臨床的な効果は限定的であり、CAD の慢性的な経過を考慮した場合、それらの薬剤の忍容性が低いことから、リツキシマブが事実上の第一選択治療薬に位置づけられている。温式 AIHA とは異なり、プレドニゾンと脾摘は有効でない。（後略）

・PCH（本剤に関する記述はない。）

PCH はそのほとんどが小児で発現する稀な病型であり、大半が感染症に続発し、多くの場合が自然消退する、Donath-Landsteiner 抗体が原因の病型である。（中略）輸血を含む支持療法で溶血を制御することにより、次第に回復する。

＜日本における教科書等＞
学会より提出された要望書の記載通り。

（４）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

＜海外におけるガイドライン等＞

１）米国血液学会の温式 AIHA に関する教育講演“Warm autoimmune hemolytic anemia and the best treatment strategies”[26)]

本剤は、温式 AIHA に対する第二選択治療法として推奨されており、下記の記載がある。

温式 AIHA の第一選択治療薬は副腎皮質ホルモン剤であり、ほとんどの患者で奏効するが、漸減をした場合に反応性が低下するため多くの患者で追加治療が必要になる。

リツキシマブは、副腎皮質ホルモン剤に抵抗性またはステロイド依存性の患者に対して高い効果を示す。標準的な用量である 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回投与、または 1,000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回投与する方法が検討されている。副腎皮質ホルモン剤とリツキシマブの併用により、副腎皮質ホルモン剤単独よりも奏効率が上昇する。1 つ目の試験[27)]では、12 ヵ月時点の奏効率が、副腎皮質ホルモン剤とリツキシマブの併用では 75%～80%でほとんどが CR[*1] であり、副腎皮質ホルモン剤単独では CR[*1] 率が 36%であり、70%の症例で奏効期間が 36 ヵ月以上であったことが報告されている。2 つ目の試験[28)]は小規模の第 3 相試験であり、1 年時点の全奏効率が、副腎皮質ホルモン剤単独では 31%（95%信頼区間 11.0-58.7、CR[*2] が 5 例）、副腎皮質ホルモン剤とリツキシマブの併用では、75%（95%信頼区間 47.6-92.7、CR[*2] が 11 例、PR[*3] が 1 例）であり、2 年後に CR[*2] を維持していた症例は、副腎皮質ホルモン剤とリツキシマブの併用では 16 例中 10 例、副腎皮質ホルモン剤単独では 16 例中 3 例であった（p= 0.011）。3 つ目の試験では、温式 AIHA の 18 例に対して、短期の副腎皮質ホルモン剤投与とリツキシマブ 100 mg を 1 週間間隔で 4 回投与する治療を行ったところ、治療開始 6 ヵ月及び 12 ヵ月まで全例で奏効が持続[*4] し、約 70%が CR[*5] であり[29)]、36 ヵ月時点の無再発生存率は 76%であったことが報告されている[30)]。

【各報告における有効性の定義】

[*1] CR：溶血の検査所見を認めず、免疫抑制療法が実施されていない状態でヘモグロビン値が正常化している場合。

[*2] CR：直接クームス試験の陽性・陰性に関係なく、ヘモグロビン値が 11 g/dL（女性）または 12 g/dL（男性）以上で、溶血の徴候がなく、温式 AIHA に対する治療が 4 週間実施されておらず、輸血が行われていない場合。

[*3] PR：ヘモグロビン値がベースラインから 2 g/dL 増加し 10 g/dL 以上、プレドニゾン 10 mg/day 以下投与以外の治療を実施しておらず、輸血が行われていない場合。

*4 奏効持続：未治療でヘモグロビン値が 10 g/dL を維持している場合。
*5 CR：ヘモグロビン値が 12 g/dL を超え、溶血に関する指標が正常化した場合。

２）米国血液学会の冷式 AIHA に関する教育講演“Cold AIHA and the best treatment strategies”[31)]

本剤は、冷式 AIHA のうち CAD に対する第一選択治療薬として推奨されており、下記の記載がある。

CAD 治療の中心はリツキシマブである。リツキシマブは忍容性が高く、奏効率は 45%～60%である。完全奏効は稀である[32), 33)]。リツキシマブによる奏効までの期間中央値は約 1.5～3 ヵ月、寛解期間中央値は約 6 ヵ月である[32), 33)]。ほとんどの患者で、B 細胞回復に伴い、リツキシマブ投与から 1 年以内に再発する傾向が見られる[33)]。

リツキシマブ単剤の場合の効果は中程度で再発率が高いことから、リツキシマブはフルダラビン及びベンダムスチンと併用される。リツキシマブとフルダラビンの併用は、リツキシマブ単剤よりも有効性が高く、リツキシマブ単剤に治療抵抗性を示す症例でも奏効する可能性がある[34)]。しかし、フルダラビンの毒性は強く、非対照の前向き試験では、57%の症例が感染症を発症し、41%に grade 3～4 の血液毒性（14%に grade 4 の好中球減少症）が認められた[29)]。リツキシマブとベンダムスチンを併用した場合の全奏効率は約 70%で、副作用のプロファイルはフルダラビンの併用と比較し好ましい結果であった。

併存疾患を有する患者に対しては、第一選択治療法としてリツキシマブ単剤治療が推奨され、細胞傷害治療に耐えうる fit 患者に対しては、リツキシマブとベンダムスチンの併用療法が選択肢となる[35)]。初期治療で奏効しなかった患者や再発症状のある患者に対しては、第二選択治療法として補体阻害剤、ボルテゾミブ、あるいは副作用に耐えうる患者に対してはイブルチニブ、リツキシマブ＋フルダラビン併用療法が選択肢となる[35)]。

小児の冷式 AIHA は、成人に比べてその発現は稀である。大半の症例は感染症に続発し、肺炎マイコプラズマが最も一般的な原因である。小児の冷式 AIHA に対するリツキシマブ投与や補体を標的とした治療については検討されていない[36)]。

PCH に対する治療については支持療法が基本とされ、PCH は IgG 型自己抗体の産生を介して発症することから、副腎皮質ホルモン剤に反応する可能性があるとしている[36)]。（本剤に関する記述はない。）

＜日本におけるガイドライン等＞

学会より提出された要望書の記載通り。

（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

学会より提出された要望書の記載通り。

（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＞

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、抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用等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。自己抗体が関与する疾患においては、自己抗体産生 B 細胞を傷害、除去することで治療効果を発揮する。

AIHA は、赤血球膜上の抗原と反応する自己抗体が後天的に産生され、抗原抗体反応の結果、赤血球が傷害を受け、赤血球寿命が著しく短縮（溶血）することによって生じる免疫性溶血性貧血の総称である[1)]。自己抗体の出現につながる病因の詳細は不明であるが、温式 AIHA では抗赤血球自己抗体が体温近くである 37℃で、冷式 AIHA（CAD 及び PCH）の場合は体温以下の低温条件でそれぞれ自己赤血球と結合し、凝集、溶血、あるいは抗グロブリン血清の添加によって凝集を引き起こす[1)]。AIHA は抗体の性状のほか、臨床的表現型、好発年齢等、種々観点から異なる特徴を有する病態を包含するが、温式 AIHA、冷式 AIHA で自己抗体（温式抗体または冷式抗体）の出現は共通である。したがって、本剤による B 細胞傷害は温式抗体及び冷式抗体の産生を抑制し、AIHA に対する治療効果が期待される。

国内外の診療ガイドラインでは、第一選択治療薬である副腎皮質ホルモン剤に抵抗性を示す温式 AIHA に対する第二選択治療薬として、CAD に対しては第一選択治療薬として本剤がそれぞれ推奨されており[1), 20)]、国内外の文献報告、総説及びメタ・アナリシス等では、本剤の温式 AIHA 及び CAD に対する有効性及び安全性が報告されている。PCH については、現在ではわずかに小児の感染後性と成人の特発性病型を認めるにとどまっており[1)]、2000 年以降の国内報告では多くの症例が支持療法（安静、保温、輸液）により改善傾向を示したことが報告されている[37)]。PCH は温式 AIHA 及び CAD と比較して症例数が少なく、国内外の診療ガイドラインにおいてもその治療に関する記述は限られているが、その中で、症例数は限定されているものの、本剤が副腎皮質ホルモン剤で効果不十分の PCH に対して有効であったとの報告がある[21)]。成人・小児共に当該病型については今後も発現する可能性があると予測され、PCH に対する副腎皮質ホルモン剤治療に抵抗性を示す症例の治療として、本剤が使用される可能性が考えられる。

以上より、要望効能・効果について、病型を限定することなく、温式 AIHA、CAD 及び PCH を含む「広義の自己免疫性溶血性貧血（温式、冷式を含む）」と設定することは妥当と考える。

＜要望用法・用量について＞

AIHA に関する国内外の診療ガイドラインでは、温式 AIHA 及び CAD に対して要望された用法及び用量である「1 回あたり 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回投与」が推奨されている[1), 20)]。また、学会より提出された要望書に示されているとおり、国内外からの臨床試験の報告や症例報告においても、多くの場合に当該用法・用量が使用されており、有効性及び安全性が認められていることが報告されている。さらに、当該用法・用量は本剤の既承認である CD20 陽性の B 細胞性悪性リンパ腫及び免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患の範囲内であり、多発血管炎性肉芽腫症及び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、及び難治性ネフローゼ症候群（なお、ネフローゼ症候群では、1 回あたりの最大投与量を 500 mg までとしている）の用法・用量と同一であり、日本人における安全性情報の蓄積もある。

なお、免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患、難治性ネフローゼ症候群に対する本剤の当該用法・用量は小児への投与も想定されている。

したがって、当該用法・用量を要望用法・用量に設定することは妥当と考える。

＜臨床的位置づけについて＞

英国の診療ガイドラインにて、本剤は、第一選択治療薬である副腎皮質ホルモン剤に抵抗性を示す温式 AIHA に対する第二選択治療薬として、CAD に対しては第一選択治療薬としてそれぞれ推奨されており[20)]、現状では国内の診療ガイドラインにおいても本剤は英国の診療ガイドラインと同様の位置づけがなされている[1)]。なお、CAD に対しては、2022 年 6 月にスチムリマブ（販売名：エジャイモ点滴静注 1.1g）が国内で初めて「寒冷凝集素症」を効能・効果として承認された。スチムリマブは抗補体（C1s）モノクローナル抗体であり、古典的補体経路を阻害し、溶血を抑制する。今後の国内外の診療ガイドラインの改訂で CAD に対する治療選択肢としてスチムリマブが加わることも予想されるが、2 週間毎に投与を継続する必要がある点で本剤と異なる。また、米国血液学会では、高齢患者に対する第一選択治療薬として本剤の単剤療法を位置づけており、スチムリマブは第二選択治療薬と位置づけられ、虚血状態を悪化させることなく、重症の貧血に対する治療が必要な場合において、初期治療として検討される可能性がある[35)]。

PCH については支持療法（安静、保温、輸液）により自然回復する症例が多く、英国の診療ガイドラインにおいては重症または難治性の PCH に対して副腎皮質ホルモン剤治療を検討するよう示されている[20)]。一方、副腎皮質ホルモン剤治療に抵抗性を示す PCH に対して本剤が奏効したとの報告があることから[21)]、本剤は副腎皮質ホルモン剤治療に抵抗性を示す PCH 患者に対する治療選択肢の一つとして位置づけられることが想定される。

4．実施すべき試験の種類とその方法案

AIHA は、温式 AIHA と、CAD 及び PCH からなる冷式 AIHA に病型が大別され、自己抗体の出現を共通点とするが、抗体の性状、臨床的表現型、好発年齢等、疾患や患者において多様な特徴を有する病態を包含していることから、本剤の AIHA に対する有効性及び安全性は病型別に検証する必要があると考える。

令和 3 年度末の特定医療費（指定難病）受給者証所持者数における AIHA 患者数は 1,178 人であり [3)]、これより治療を要する AIHA 患者数を約 1,200 人とした場合、温式 AIHA、CAD 及び PCH のそれぞれの患者数は 1,080 人、96 人及び 24 人と算出され、特に希少な病型である CAD 及び PCH を対象とした国内臨床試験の実施は困難と考える。

また、温式 AIHA についても、本剤による治療の対象患者は副腎皮質ホルモン剤に抵抗性または副腎皮質ホルモン剤による治療に奏効した後の再発やステロイド依存性の温式 AIHA が想定され、臨床試験を実施するとした場合において被験対象例数はさらに減少する。このような状況の中、現在、国内では既存治療抵抗性の温式 AIHA を対象に 3 剤の新規薬剤による治験が行われており、これらの新規薬剤と本剤の被験対象は重複すると考えられる。したがって、開発対象となる患者数が限定されていることを考慮すると、治療薬の開発が競合することが考えられるため、温式 AIHA に対する他剤の開発状況を注視する必要があると考える。

なお、関連学会や専門医らの協力を得て、AIHA における本剤の使用について、一定期間または一定数に達するまでの使用実態を追跡し、有用性に関するデータを集積することは実行可能であると考える。

5．備考

＜その他＞

１）

6．参考文献一覧

1) 三谷絹子，自己免疫性溶血性貧血診療の参照ガイド　令和 1 年改訂版. 2020. 【要望-1】

2) 大野良之，溶血性貧血．平成 11 年度報告書（特定疾患治療研究事業未対象疾患の疫学像を把握するための調査研究班）［総括編］. pp.1-16. 【要望-2】

3) 大野良之，溶血性貧血．平成 11 年度報告書（特定疾患治療研究事業未対象疾患の疫学像を把握するための調査研究班）［資料編］. p.39. 【企業-1】

4) 令和 2 年患者調査（報告書非掲載_表 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&kikan=00450&tstat=000001031167&cycle=7&tclass1=000001166809&tclass2=000001166811&tclass3=000001166812&tclass4=000001

166814&stat_infid=000032212145&result_page=1&tclass5val= [Cited 2023 Apr 12] 【企業-2】
5) 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. Available from: https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/2023/02/koufu20221.pdf [Cited 2023 May 12] 【企業-3】
6) 臨床研究等提出・公開システム（疾患名「自己免疫性溶血性貧血」）. Available from: https://jrct.niph.go.jp/search?page=1 [Cited 2023 Apr 27] 【企業-4】
7) Murphy S, LoBuglio AF. Drug therapy of autoimmune hemolytic anemia. Semin Hematol 1976; 13(4): 323-334. 【要望-4】
8) 小峰光博, 自己免疫性溶血性貧血の長期予後：二つの症例集団の追跡調査成績. 平成 8 年度報告書（血液系疾患調査研究班特発性造血障害分科会）pp.64-66. 【要望-5】
9) Berentsen S, Ulvestad E, Langholm R, et al. Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients. Haematologica 2006; 91(4): 460-466. 【要望-8】
10) Randen U, Trøen G, Tierens A, et al. Primary cold agglutinin-associated lymphoproliferative disease: a B-cell lymphoma of the bone marrow distinct from lymphoplasmacytic lymphoma. Haematologica 2014; 99(3): 497-504. 【要望-6】
11) Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia 2022; 36(7): 1720-1748. 【要望-7】
12) Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, et al. Cold agglutinin disease revisited: a multinational, observational study of 232 patients. Blood 2020; 136(4): 480-488. 【要望-9】
13) Barcellini W, Fattizzo B, Zaninoni A, et al. Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients. Blood 2014; 124(19): 2930-2936. 【企業-5】
14) Lecouffe-Desprets M, Néel A, Graveleau J, et al. Venous thromboembolism related to warm autoimmune hemolytic anemia: a case-control study. Autoimmun Rev 2015; 14(11): 1023-1028. 【企業-6】
15) Yusuf HR, Hooper WC, Grosse SD, et al. Risk of venous thromboembolism occurrence among adults with selected autoimmune diseases: a study among a U.S. cohort of commercial insurance enrollees. Thromb Res 2015; 135(1): 50-57. 【企業-7】
16) Barcellini W, Zaninoni A, Fattizzo B, et al. Predictors of refractoriness to therapy and healthcare resource utilization in 378 patients with primary autoimmune hemolytic anemia from eight Italian reference centers. Am J Hematol 2018; 93(9): E243-E246. 【企業-8】
17) Audia S, Bach B, Samson M, et al. Venous thromboembolic events during warm autoimmune hemolytic anemia. PLoS One 2018; 13: e0207218. 【企業-9】

18) Broome CM, Cunningham JM, Mullins M, et al. Increased risk of thrombotic events in cold agglutinin disease: a 10-year retrospective analysis. Res Pract Thromb Haemost 2020; 4(4): 628-635. 【企業-10】
19) Hendrick AM. Auto-immune haemolytic anaemia--a high-risk disorder for thromboembolism? Hematology 2003; 8(1): 53-56. 【企業-11】
20) Hill QA, Stamps R, Masseyet E, et al. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. Br J Haematol 2017; 176(3): 395-411. 【要望-10】
21) Koppel A, Lim S, Osby M, et al: Rituximab as successful therapy in a patient with refractory paroxysmal cold hemoglobinuria. Transfusion 2007; 47(10):1902-1904. 【企業-12】
22) Local Coverage Determination (LCD): Off-label Use of Rituximab and Rituximab Biosimilars (A58582). Medicare Coverage Database. Available from: https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/article.aspx?articleid=58582&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 May 8] 【企業-13】
23) Fattizzo B, Motta I. Rise of the planet of rare anemias: An update on emerging treatment strategies. Front Med (Lausanne) 2023; 9:1097426. 【企業-14】
24) Argüello Marina M, López Rubio M, et al. Autoimmune haemolytic anaemia. Med Clin (Barc) 2023; 160(1): 30-38. 【企業-15】
25) Harrison's Principles of Internal Medicine 21st. pp.787-788. 【企業-16】
26) Kuter DJ. Warm autoimmune hemolytic anemia and the best treatment strategies. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2022; 2022(1): 105-113. 【企業-17】
27) Birgens H, Frederiksen H, Hasselbalch HC, et al. A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy versus glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia. Br J Haematol 2013; 163(3): 393-399. 【要望-15】
28) Michel M, Terriou L, Roudot-Thoraval F, et al. A randomized and doubleblind Controlled trial evaluating the safety and efficacy of rituximab for warm auto-immune hemolytic anemia in adults (the RAIHA study). Am J Hematol 2017; 92(1): 23-27. 【要望-31】
29) Barcellini W, Zaja F, Zaninoni A, et al. Low-dose rituximab in adult patients with idiopathic autoimmune Hemolytic anemia: Clinical efficacy and biologic studies. Blood 2012; 119(16): 3691-3697. 【要望-18】
30) Barcellini W, Zaja F, Zaninoni A, et al. Sustained response to low-dose rituximab in idiopathic autoimmune Hemolytic anemia. Eur J Haematol 2013; 91(6): 546-551. 【要望-37】
31) Despotovic JM, Kim TO. Cold AIHA and the best treatment strategies. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2022; 2022(1): 90-95. 【企業-18】

32) Schöllkopf C, Kjeldsen L, Bjerrum OW, et al. Rituximab in chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 20 patients. Leuk Lymphoma 2006; 47(2): 253-260. 【要望-23】
33) Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, et al. Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. Blood 2004; 103(8): 2925-2928. 【要望-22】
34) Berentsen S, Randen U, Vågan AM, et al. High response rate and durable remissions Following fludarabine and rituximab combination therapy for chronic cold agglutinin disease. Blood 2010; 116(17): 3180-3184. 【企業-19】
35) Berentsen S. How I treat cold agglutinin disease. Blood 2021; 137(10): 1295-1303. 【要望-25】
36) Teachey DT, Lambert MP. Diagnosis and management of autoimmune cytopenias in childhood. Pediatr Clin North Am 2013; 60(6): 1489-1511. 【企業-20】
37) 中原衣里菜, 谷ヶ﨑博, 菅野仁. 我が国の発作性寒冷ヘモグロビン尿症～文献的考察. 日本輸血細胞治療学会誌 2021; 67(6): 541-548. 【企業-21】