

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議  
 公知申請への該当性に係る報告書（案）  
 リツキシマブ（遺伝子組換え）  
 後天性血栓性血小板減少性紫斑病

## 1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	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	
要望者名	日本血液学会	
要望内容	効能・効果	血栓性血小板減少性紫斑病
	用法・用量	1回あたり 375 mg/m <sup>2</sup> を 1 週間間隔で計 4 回点滴静注
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	
備考		

## 2. 要望内容における医療上の必要性について

## (1) 適応疾病の重篤性についての該当性

血栓性血小板減少性紫斑病（thrombotic thrombocytopenic purpura、以下、「TTP」）は血栓性微小血管症に分類される代表的な疾患であり、血小板減少、溶血性貧血に加え、血小板血栓による脳梗塞や心筋梗塞等を合併する致死的な疾患であることから、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、「検討会議」）は「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。

## (2) 医療上の有用性についての該当性

欧米等6カ国において、リツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）はTTPの効能・効果では承認されていないが、後天性TTPに対する本薬の投与について米国では保険償還されており、英国及び本邦の診療ガイドラインでも推奨されていることから、検討会議は「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。

なお、要望効能・効果は「TTP」とされているが、本薬の作用機序や国内外の診療ガイドライン等を踏まえると、本要望における検討対象に先天性 TTP を含まないことが適切と考える。

### 3. 欧米等6カ国の承認状況等について

#### (1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 <sup>1)</sup>	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または米国における開発の有無）	1997年11月26日（初回承認、ろ胞性非ホジキンリンパ腫）
備考	要望内容に関する承認はない（2019年3月31日現在）。 ただし、米国の公的医療保険では血漿交換抵抗性の難治性TTPの治療 <sup>2)</sup> 、及びTTPに対する血漿交換との併用 <sup>3)</sup> がそれぞれ保険償還の対象とされている（2019年3月31日現在）。
2) 英国 <sup>4)</sup>	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または英国における開発の有無）	1998年6月2日（中央審査方式）（初回承認、ろ胞性非ホジキンリンパ腫）
備考	要望内容に関する承認はない（2019年3月31日現在）。
3) 独国 <sup>4)</sup>	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または独国における開発の有無）	1998年6月2日（中央審査方式）（初回承認、ろ胞性非ホジキンリンパ腫）
備考	要望内容に関する承認はない（2019年3月31日現在）。
4) 仏国 <sup>4)</sup>	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または仏国における開発の有無）	1998年6月2日（中央審査方式）（初回承認、ろ胞性非ホジキンリンパ腫）
備考	要望内容に関する承認はない（2019年3月31日現在）。
5) 加国 <sup>5)</sup>	
効能・効果	

用法・用量	
承認年月（または加国における開発の有無）	2000年5月17日（初回承認、ろ胞性非ホジキンリンパ腫）
備考	要望内容に関する承認はない（2019年3月31日現在）。
6) 豪州 <sup>6)</sup>	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または豪州における開発の有無）	1998年10月6日（初回承認、ろ胞性非ホジキンリンパ腫）
備考	要望内容に関する承認はない（2019年3月31日現在）。

## （2） 欧米等6カ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	なし
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	
2) 英国	
ガイドライン名	Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. <sup>7)</sup>
効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	1) 神経障害又は心血管障害を伴う急性後天性 TTP（推奨度 1B） 2) 難治性又は再発性の後天性 TTP（推奨度 1B）
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 375 mg/m <sup>2</sup> を 1 週間間隔で 4 回投与
ガイドラインの根拠論文	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ B J Haematol 2007;136:451-61.<sup>8)</sup></li> <li>・ Blood. 2005;106:1932-7.<sup>9)</sup></li> </ul>

	・ Blood 2011;118:1746-53. <sup>10)</sup>
備考	
3) 独国	
ガイドライン名	なし
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	
4) 仏国	
ガイドライン名	なし
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	
5) 加国	
ガイドライン名	なし
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	
6) 豪州	

ガイドライン名	なし
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	

#### 4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

要望内容について企業側で実施した海外臨床試験はない。

#### 5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

<海外における臨床試験等>

- 1) Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. (B J Haematol 2007;136 :451-61) <sup>8)</sup>

難治性<sup>注1)</sup> TTP 患者 (14 例) 又は再発性<sup>注2)</sup> TTP 患者 (11 例) を対象に非盲検非対照試験が実施された。ステロイドパルス (最初の 3 日間) 及び血漿交換 (血小板数が  $150 \times 10^9/L$  を超えるまで連日継続) 併用下で、本薬  $375 \text{ mg/m}^2$  が 1 週間間隔で 4 回投与された。4 回目の本薬投与後も、ADAMTS13 活性が基準値を下回る症例、又は抗 ADAMTS13-IgG 陽性の症例に対しては、本薬は 1 週間間隔で最大 8 回まで投与された。

全例が本薬投与開始後 1~3 週間時点で完全寛解<sup>注3)</sup> に達した。本薬投与開始後の経過観察期間 (中央値 (範囲) : 10 カ月 (1~33 カ月)) 中に再発は認められなかった。

安全性について、沈下性肺炎による死亡例が 1 例に認められたが、当該症例は僧帽弁狭窄症の合併により長期の人工呼吸管理がなされていた症例であった。有害事象として好酸球増加に伴う麻疹様そう痒性皮疹 (1 例) が認められた。

注 1) 血漿交換を 7 日連続で施行しても血小板数が正常化しない場合、又は標準治療を施行しても臨床症状が悪化した場合

注 2) 前回発症から 6 カ月以上の経過後に TTP の急性症状を発症した場合

注 3) 血小板数の正常化、TTP 臨床症状の消失、及び血漿交換の中止を全て満たす場合

- 2) Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient

thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases. (Blood. 2005; 106:1932-37) <sup>9)</sup>

急性期難治性<sup>注4)</sup> TTP 症例 (6 例) 及び寛解期 TTP 症例 (5 例) を対象とした非盲検非対照試験が実施された。

いずれの症例に対しても本薬 375 mg/m<sup>2</sup> が 1 週間間隔で 4 回投与された。難治性 TTP では血漿輸血は併用可能とされたが、血漿交換は本薬投与前に中止された。

難治性 TTP では本薬 4 回目投与 5~14 日後に全例が寛解<sup>注5)</sup> に達した。本薬 4 回目投与後の経過観察期間 (範囲: 6~11 カ月) 中は寛解が維持されていた。

本薬の副作用として、軽度の血圧上昇が 1 例で初回投与時に認められたが、本薬の投与速度を低下させることで管理可能であった。

注 4) (i) 微小血管障害性溶血性貧血及び血小板減少症 (<50×10<sup>9</sup>/L)、(ii) 抗 ADAMTS13 抗体陽性かつ ADAMTS13 活性が 5%以下、及び (iii) 少なくとも 3 週間の血漿交換で寛解に至っていないことを全て満たす症例

注 5) 臨床症状の改善、血小板数>150×10<sup>9</sup>/L、ヘモグロビン>12 g/dL

3) A phase-II sequential case-series study of all patients presenting to four plasma exchange centres with presumed relapsed/refractory thrombotic thrombocytopenic purpura treated with rituximab. (B J Haematol 2015;170 :208-17) <sup>11)</sup>

難治性<sup>注6)</sup> TTP 患者 (20 例) 又は再発性<sup>注7)</sup> TTP 患者 (20 例) を対象に、本薬の安全性及び有効性を評価する非盲検非対照試験が実施された。

本薬 375 mg/m<sup>2</sup> が 1 週間間隔で 4 回投与された。血漿交換は本薬投与終了後少なくとも 12 時間空けて実施することとされた。

有効性の主要評価項目である治療開始 8 週間後の完全寛解<sup>注8)</sup> 率は表 1 のとおりであった。また、生存率は表 2 のとおりであり、治療開始から 8 週後までに実施した血漿交換回数<sup>注9)</sup>の中央値 (四分位範囲) は難治性 TTP で 26 回 (21~38 回)、再発性 TTP で 11 回 (8~21 回) であった。

表 1 観察期間中の完全寛解率

		8 週時点	12 週時点	24 週時点	52 週時点
難治性 TTP	典型的 TTP <sup>1)</sup> (12 例)	63.6 (7/11)	72.7 (8/11)	63.6 (7/11)	88.9 (8/9)
	二次性 TMA <sup>2)</sup> (7 例)	100.0 (7/7)	100.0 (7/7)	100.0 (7/7)	100.0 (7/7)
再発性 TTP	典型的 TTP <sup>1)</sup> (10 例)	90.0 (9/10)	100.0 (10/10)	100.0 (10/10)	100.0 (10/10)
	二次性 TMA <sup>2)</sup> (9 例)	87.5 (7/8)	87.5 (7/8)	87.5 (7/8)	100.0 (8/8)

% (例数)

1) ADAMTS13 活性< 10%、抗 ADAMTS13 インヒビター> 50%

2) ADAMTS13 活性> 10%

表 2 観察期間中の生存率

		8 週時点	52 週時点
難治性 TTP	典型的 TTP (12 例) <sup>1)</sup>	91.7 (11/12)	81.8 (9/11)

	二次性 TMA (7 例) <sup>2)</sup>	100.0 (7/7)	100.0 (7/7)
	登録時の ADAMTS13 欠測例 (1 例)	0 (0)	0 (0)
再発性 TTP	典型的 TTP (10 例) <sup>1)</sup>	100.0 (10/10)	100.0 (9/9)
	二次性 TMA (9 例) <sup>2)</sup>	100.0 (9/9)	100.0 (8/8)
	登録時の ADAMTS13 欠測例 (1 例)	100.0 (1/1)	100.0 (1/1)

% (例数)

1) ADAMTS13 活性<10%、抗 ADAMTS13 インヒビター>50%

2) ADAMTS13 活性>10%

安全性について、治療開始 8 週間までに 12 件の有害事象が報告され、その内訳は軽度の一過性の感冒症状、蕁麻疹、悪心及び尿路感染症から、重度の真菌感染まで様々であった。また、敗血症に関連した死亡が 2 例に認められた。

注 6) 5~7 日連日の血漿交換を少なくとも 2 サイクル又は合計 14 回血漿交換を前治療として実施しても、血小板数<100×10<sup>9</sup>/L、LDH>1.5×基準値、末梢血中に破碎赤血球が存在し、腎機能の悪化又は他の原因がない精神神経症状の悪化を伴う症例

注 7) 血漿交換による治療が成功し、少なくとも 30 日間は治療なしで血小板数>125×10<sup>9</sup>/L、LDH<1.5×基準値であった症例で、新たに血小板数<100×10<sup>9</sup>/L 及び微小血管障害性溶血性貧血を認めた症例

注 8) 血小板数>150×10<sup>9</sup>/L、LDH<1.5×基準値、血漿交換の中止、及び精神神経症状の消失又は改善を全て満たす症例

#### 4) A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. (Blood 2011; 118 :1746-53) <sup>10)</sup>

急性期 TTP (初発 TTP 患者 34 例、再発性<sup>注 9)</sup> TTP 患者 6 例) を対象に、血漿交換及びステロイドに本薬を併用した場合の安全性及び有効性について、ヒストリカルコントロール (40 例) と比較する非盲検非対照試験が実施された。

ステロイド及び血漿交換の実施下で、本薬 375 mg/m<sup>2</sup> が 1 週間間隔で 4 回投与された。4 回目の本薬投与後も、ADAMTS13 活性が基準値を下回る症例、又は抗 ADAMTS13-IgG 陽性の症例に対しては、本薬は最大 8 回まで投与された。

有効性の主要評価項目である寛解<sup>注 10)</sup> までの血漿交換実施回数 (中央値 (範囲)) は本薬投与例で 16.5 回 (4~34 回)、ヒストリカルコントロールでは 18 回 (6~92 回) であった。

再発<sup>注 11)</sup> は、本薬投与例で 37 例中 4 例 (再発までの期間の中央値: 27 カ月)、ヒストリカルコントロールでは 38 例中 21 例 (再発までの期間の中央値: 18 カ月) に認められた。

安全性について、本薬治療中及び追跡調査最長 1 年の間に認められた有害事象は表 3 のとおりであった。

表 3 本薬治療中及び追跡調査最長 1 年の間に発現した有害事象

有害事象	発現件数
死亡	3 件
脳梗塞及び心臓疾患による死亡	1 件
心臓性の TTP による死亡	2 件
胸痛	
本薬投与中の胸痛	1 件
本薬投与後の胸痛	5 件 (1 件はトロポニン T>0.05)

本薬と関連のない胸痛	2 件
感染症	
本薬投与後の感染症（1 年後まで）	26 件
ウイルス感染	10 件
細菌感染	1 件（クロストリジウム・ディフィシル）
皮膚感染	4 件（黄色ブドウ球菌 2 件、真菌 1 件）
蜂巣炎	2 件
尿路感染	6 件（大腸菌 3 件（2 例）、腸球菌 1 件）
静注ラインによる感染	3 件
本薬投与前/本薬と関連のない感染	10 件（大腸菌 1 件、黄色ブドウ球菌）
神経症状	
一過性脳虚血発作	4 件（2 例）
手足のしびれ	4 件（3 例）
退院後のうつ病	3 件
試験薬と関連の無い感覚異常	5 件
頭痛	4 件
血液毒性	
好中球数減少（ $< 1.5 \times 10^9/L$ ）	3 件（一時的、偶発的、非感染性）
血小板数減少	1 件
血管障害	
深部静脈血栓症	1 件
血圧上昇	2 件
低血圧	2 件
その他の血管障害	2 件
生殖器障害	
本薬と関連のない自然流産	1 件
パートナーの自然流産	1 件
パートナーの死産	1 件
その他の有害事象	
本薬と関連のある関節痛	5 件
本薬と関連のある発疹	3 件
本薬と関連のある脱毛	2 件
38°C の発熱	3 件

注 9) 明確な定義なし。

注 10) 血小板数  $> 150 \times 10^9/L$  が 2 日以上継続。

注 11) 急性期エピソードからの退院 30 日後の血小板減少症（血小板数  $< 150 \times 10^9/L$ ）による再入院（症状の有無によらない）。

< 日本における臨床試験等 >

1) Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura refractory to conventional therapy. (Int J Hematol 2016; 104: 228-35) <sup>12)</sup>

難治性<sup>注 12)</sup> 又は再発性<sup>注 13)</sup> TTP 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を評価することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。血漿交換及びステロイドと併用して、本薬  $375 \text{ mg/m}^2$  が 1 週間間隔で 4 回投与された。

有効性の主要評価項目とされた本薬投与開始 4 週後の奏効<sup>注 14)</sup> 率は 33% (2/6 例、95%信頼区間: 4.3, 77.7%) であり、事前に設定された閾値 (95%信頼区間の下限値 30%) を下回った。しかしながら、治療開始 4 週間後には全例で血漿交換を中止した。また、血小板数は



本薬投与後から 6 例全例で増加し、治療開始後 4 週時点で 6 例中 5 例が血小板数 $>100 \times 10^9/L$ に上昇し、うち 2 例が奏効基準とした血小板数 $\geq 150 \times 10^9/L$ を満たした。残りの 1 例は本薬治療中にサイトメガロウイルス感染症を発現し、その治療に用いたガンシクロビルによる汎血球減少を呈したため、治療前より回復していたものの血小板数は  $64 \times 10^9/L$ にとどまった。さらに、臨床症状の改善は全例で認められ、血清ヘモグロビン値（中央値（範囲））は、治療前は 9.3 g/dL（7.3 - 10.6 g/dL）、治療後は 12.8 g/dL（10.5 - 13.8 g/dL）と、治療後に増加が認められた。

安全性について、6 例中 5 例に 36 件の有害事象が認められ、その内訳は表 4 のとおりであった。死亡例は認められなかった。

表 4 発現した有害事象

	軽度	中等度	重度
感染症			
カンジダ症	1	0	0
サイトメガロウイルス血症	0	0	1
トリコモナス症	1	0	0
ノカルジア症	0	1	0
菌血症	0	1	0
口腔ヘルペス	1	0	0
敗血症ショック	0	0	1
筋収縮	1	0	0
呼吸困難	1	0	0
蕁麻疹	1	0	0
血小板減少症	0	1	0

注 12) 血漿交換を 5 回繰り返しても血小板数 $\leq 50 \times 10^9/L$ 、又は TTP 診断時の ADAMTS13 インヒビター $\geq 2$  bethesda unit (BU)/mL を認める症例

注 13) 前回の発症から 30 日以上経過して再発を認める症例

注 14) 血小板数の正常化（ $\geq 150 \times 10^9/L$ ）、臨床症状の改善（貧血、精神神経症状改善）、血漿交換の中止の 3 項目を全て満たす場合

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

1) The role of rituximab in the management of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. (Blood 2015; 125: 1526-31)<sup>13)</sup>

2014 年 10 月 1 日に MEDLINE、EMBASE 等の 7 つのデータベースを用いて抽出した、本薬投与による TTP の治療に関する臨床試験の論文（英文）17 報についてレビューした。その結果、初発又は再発の急性期 TTP に対し、血漿交換及びステロイドに本薬を併用することにより、90%を超える患者が治療開始から 14~21 日以内に寛解に達した。また、再発までの期間を延長させる可能性があると考えられた。

難治性 TTP 患者に対し血漿交換及びステロイドと本薬を併用することにより、80%を超える患者で血小板数の増加が認められ、血小板数の増加が認められるまでの期間を短縮す

る可能性が示唆された。したがって、以下のように考えられる。

- ・ 急性期TTPの初回治療として、本薬は推奨される。本薬は寛解到達時間を短縮し、再発までの期間を延長させ得る。(グレード2C)
- ・ 急性期TTPに対して本薬を血漿交換及びステロイドに併用することを提案する(グレード2C)
- ・ 難治性(血漿交換及びステロイド治療抵抗性) TTPに対して、本薬は推奨される。(グレード1C)

\*グレード1：推奨度が高い, グレード2：推奨度が低い, C：エビデンスレベルが低い。

## 2) Efficacy of rituximab in acute refractory or chronic relapsing non-familial idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a systemic review with pooled data analysis. (J Thromb Thrombolysis 2012; 31: 347-59) <sup>14)</sup>

Medline、CINHAL 及び Cochrane library データベースにおいて、2002年3月～2011年6月に報告された中から、難治性又は再発性 TTP に関する報告を抽出し、31報(合計100例)について統合解析した。本薬の TTP に対する用法・用量は、1回 375 mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で投与するものであり、投与回数の中央値(範囲)は4回(1-8回)であった。そのうち72例で血漿交換又は血漿輸血、ステロイド、免疫抑制剤が併用された。なお、前治療として、77例に、血漿交換、ステロイド、免疫抑制剤、脾摘、アスピリン及び本薬による治療が行われていた。寛解率は98%(98/100例)であり、無効例は2%(2/100例)であった。治療後の観察期間中央値(範囲)(13カ月(1-97カ月))の時点で9%(9/100例)の症例に再発が認められた。本薬による血小板数の回復は、本薬投与開始後14日目(2-84日)から認められた。

安全性について、重篤な有害事象として心原性ショック(1例)、仙骨部膿瘍(1例)、横隔膜下膿瘍及び膿胸(1例)が報告された。

## 3) Thrombotic thrombocytopenic purpura. (Blood 2017; 129: 2836-46) <sup>15)</sup>

4つの後方視的試験において、TTP患者57例に、通常治療で奏効を得られなかった後に本薬が投与され(ほとんどは375 mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で4回)、89%(51/57例)で寛解が認められ、寛解は4週間未満で得られた。6例で効果が認められず、3例が死亡した。2つの前方視的試験では、難治性 TTP 又は再発性 TTP の47例が登録され、本薬 375 mg/m<sup>2</sup>が2週間から3週間以内に投与され、診断から1カ月以内に98%で寛解が認められた。最初の1年間の追跡で再発は認められなかったが、2年目以降では再発が認められた。2つの試験で、本薬に関連する重篤な有害事象は認められなかった。

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Harrison's Principles of International Medicine 19th Edition.<sup>16)</sup>

再発性 TTP 患者に対する本薬投与は有効な可能性がある」と記載されている。

2) Hematology Basic Principles and Practice 5th Edition.<sup>17)</sup>

本薬の使用の大半は血漿交換に抵抗性の TTP 患者に対して、本薬単独又は血漿交換との併用で実施されたと記載されている。

3) Williams Hematology 9th Edition.<sup>18)</sup>

血漿交換抵抗性 TTP 患者に対して本薬の投与 (375 mg/m<sup>2</sup>を週 1 回、4 週間投与) は有効であり、少なくとも 80%の患者において、本薬投与開始 1~3 週以内に寛解に達する。また、再発は稀であり、通常は 6 カ月~4 年後に再発するが、再発した患者の大半は再治療に反応すると記載されている。

4) Wintrobe's Clinical Hematology 13th Edition.<sup>19)</sup>

血漿交換抵抗性 TTP 患者に対する本薬投与により、約 70~90%の患者で寛解が見込まれる旨が記載されている。

<日本における教科書等>

1) よくわかる血栓・止血異常の診療<sup>20)</sup>

以下の内容が記載されている。

- ・ 本薬は後天性TTPの再発例を中心に症例報告程度であるが有効性が示されていた。
- ・ 血漿交換不応又は早期に再発した後天性TTPのうち、ADAMTS13インヒビターが急上昇している症例で本薬投与が有効であることが報告されている。

2) カラーテキスト 血液病学<sup>21)</sup>

以下の内容が記載されている。

- ・ 他の治療に抵抗性を示す難治性TTP症例に本薬を投与し、ADAMTS13活性の回復とインヒビターの低下が得られたとの報告がある。
- ・ 本薬375 mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で4回投与することで高い有効性が期待される。

(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) Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. (B J Haematol. 2012; 158: 323-35.)<sup>7)</sup>

以下の内容が記載されている。

- ・ 高死亡率と関連する神経障害又は心血管障害を伴う急性後天性TTPの入院時に、血漿交換及びステロイドとの併用で本薬の投与が考慮されるべきである（推奨度1B）
- ・ 難治性又は再発性の後天性TTPには本薬を投与すべきである（推奨度1B）
- ・ 難治性TTPに対して、血漿交換の頻度を増加し、かつ本薬を併用することを考慮すべきである（推奨度1B）。
- ・ 再発性TTPに対して、血漿交換の頻度の増加、及び／又は本薬投与は最も適した選択である（推奨度1B）。また、ADAMTS13活性が5%以下の患者について、本薬による治療を考慮すべきである。
- ・ 難治性及び再発性TTPに対して、本薬は、通常、375 mg/m<sup>2</sup> を1週間間隔で4回投与されている。

<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（TTP）診療ガイド 2017<sup>22)</sup>

後天性 TTP のうち、難治例、早期再発例について、以下の記載がなされている。

- ・ 血漿交換を5回以上行っても血小板数が5万/μL以上に回復しない場合、もしくは15万/μL以上に回復しても再度血小板数が5万/μL未満に低下した場合には、血漿交換に加えて本薬投与（用法・用量は本薬375 mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で4回投与）を考慮する（推奨度1B）。
- ・ 血漿交換によるADAMTS13の投与に反応してADAMTS13インヒビターが上昇している場合には血漿交換のみでは十分な効果が得られないことが多いため、本薬の併用が強く推奨される。
- ・ TTPに対する本薬の効果が明らかになるまでの期間は10～14日間であるので、その間も血漿交換が必要な場合がある。

## 6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

### （1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

現在、本邦において、後天性 TTP に対する開発は行われていない。

### （2）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について

<本邦における臨床使用実態>

本邦において本薬を成人の TTP に使用したことが確認できた症例報告等は 68 報あり、そのうちの大部分では、難治（血漿交換抵抗）例又は再発例に要望された用法・用量で本薬が投与され、血小板数の改善、精神症状の改善、血漿交換からの離脱等の有効性が確認された。また、これら 68 報の症例報告等のうち死亡が 5 例報告されており、その内訳は TTP の進行によると考察された症例が 4 例<sup>33)、46)、51)、64)</sup>、寛解維持を目的とした本薬投与 3 カ月後に徐々に LDH 上昇及び血小板数減少を認め、感染症を併発し死亡した症例が 1 例<sup>88)</sup> であっ

た。その他、本薬投与後の有害事象として、遅発性好中球減少症<sup>36)</sup>、多形滲出性紅斑<sup>53)</sup>、呼吸停止及び AV ブロック<sup>59)</sup>、尿路感染症<sup>64)</sup> が報告されていた。

## 7. 公知申請の妥当性について

### (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

海外で実施された、後天性 TTP を対象とした前方視的な臨床試験 (4 試験) のうち、3 試験<sup>8)、9)、11)</sup> では、主要評価項目とされた寛解が再発又は難治例のほぼ全例で得られ、観察期間中での再発が認められていない。他の 1 試験<sup>10)</sup> では、ヒストリカルコントロールと比べ主要評価項目とされた寛解までの血漿交換実施回数に差は認められなかったが、再発率は低かったことが報告されている。

また、これらの試験成績等に基づき、海外のガイドライン等で再発又は難治の後天性 TTP に対する本薬の投与が推奨されている。

国内で実施された、再発又は難治の後天性 TTP 患者を対象とした非盲検非対照試験では、主要評価項目である奏効率について事前に設定した閾値 (95%信頼区間の下限値 30%) を下回ったが、6 例中 5 例で血小板数の  $100 \times 10^9/L$  (うち 2 例は  $150 \times 10^9/L$ ) までの回復が認められ、全例で臨床症状 (貧血及び精神神経症状) の改善及び血漿交換の中止が認められており、本薬投与による一定の有効性が示唆されている。加えて、本邦における後天性 TTP に対する本薬の使用に関する多くの症例報告でも、本薬投与による血小板数の増加、臨床症状の回復等の有効性が報告されている。

以上より、国内外において、再発又は難治の後天性 TTP 患者を対象として、本薬の有効性が統計学的に検証された臨床試験はないものの、国内外の再発又は難治の後天性 TTP 患者を対象とした臨床試験の成績、国内における使用実態、及び国内外のガイドラインにおいて再発又は難治の後天性 TTP に対して本薬の使用が推奨されていることを踏まえ、検討会議は、日本人の再発又は難治の後天性 TTP 患者において本薬  $375 \text{ mg/m}^2$  を 1 週間間隔で、4 回投与する用法・用量での本薬の有効性は期待できるものとする。

### (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

#### 1) 国内外の臨床試験で認められた有害事象の状況 (5. (1) 及び 6. (2) 参照)

国内外の臨床試験で認められた有害事象は、ほとんどが既承認の効能・効果で使用した際にも発現することが知られている Infusion reaction に関連する事象や感染症に関連する事象であった。死亡例は 3 例に認められ、敗血症で死亡した 2 例は詳細不明<sup>11)</sup>、沈下性肺炎で死亡した 1 例は僧帽弁狭窄症合併にて長期の人工呼吸管理がなされていた症例<sup>8)</sup> であった。また、国内の症例報告等に記載のあった有害事象も既承認の効能・効果で使用した際にも発現することが知られている事象がほとんどであった。

## 2) 国内外の副作用報告の状況

製造販売業者が収集した TTP 患者に本薬を投与した際の外国副作用報告は 66 例 111 件であり（2018 年 3 月 31 日時点）、報告された副作用の内訳は表 5 のとおりであり、既承認の効能・効果で投与した際に発現することが知られている Infusion reaction、重篤な感染症、好中球数減少等に関連する事象があった。また、このうち、現在の使用上の注意にその発現に関連する記載がない事象も確認されたが、これらについては、原病の悪化と考えられる事象、詳細が不明な事象又は本薬以外の要因が記載されている事象等であることに加え、TTP での使用に際してのみ確認されている事象ではないと製造販売業者は考察している。

表 5 外国副作用報告の副作用の内訳

副作用名 [MedDRA PT (ver.20.1)]	件数
死亡※、脳血管発作、脳梗塞、脳浮腫	各 4
血栓症、痙攣	各 3
ADAMTS13 活性低下、トロポニン T 増加、ヘパリン起因性血小板減少症、胃腸出血、血栓性血小板減少性紫斑病、四肢麻痺、心内膜炎、脳出血※、肺感染※、肺水腫	各 2
うつ病、カポジ肉腫、ギラン・バレー症候群、そう痒症、てんかん、トリプターゼ増加、悪心、胃腸虚血、医療機器関連敗血症※、運動不能、横断性脊髄炎、可逆性後白質脳症症候群、過敏症、間質性肺疾患、気胸、記憶障害、急性呼吸不全、急性肺水腫、巨大結腸、強直性痙攣※、筋緊張、筋緊張低下、血圧上昇、血清病、血栓性微小血管症、血中カリウム減少、血中コレステロール増加、血中ブドウ糖変動、呼吸窮迫※、呼吸不全※、好中球減少性敗血症※、好中球数減少、好中球数増加、梗塞、高血圧、左室肥大、錯感覚、錯乱状態、子癇前症、失神、出血、循環虚脱、進行性多巣性白質脳症※、多発ニューロパチー、多発性筋炎、代謝性アシドーシス、点状出血、糖尿病、動脈解離、尿中血陽性、脳ヘルニア※、脳症、播種性血管内凝固、敗血症性ショック※、肺血栓症、皮膚テスト陽性、不眠症、浮腫、便失禁、歩行障害、末梢性ニューロパチー、末梢動脈塞栓性疾患、未熟分娩、免疫性血小板減少性紫斑病、薬物性肝障害、溶血性尿毒症症候群※、痙攣発作、脾臓障害	各 1

※ 死亡例

製造販売業者が収集した TTP 患者に本薬を投与した際の国内副作用報告は 7 件 8 例であり（2019 年 3 月 31 日時点）、報告された副作用の内訳は表 6 のとおりであり、発現した事象の種類はいずれも既承認の効能・効果でも発現が知られている事象であった。

表 6 国内副作用報告の副作用の内訳

副作用名 [MedDRA PT (ver.20.1)]	件数
好中球減少症※	2
白血球減少、好酸球数増加、血圧低下、多形紅斑、可逆性後白質脳症症候群、アナフィラキシー反応	各 1

※死亡例

上記 1) 及び 2) を踏まえると、検討会議は、既承認の効能・効果での本薬の投与時に特徴的に認められる Infusion reaction や感染症に関連する事象については後天性 TTP への投与に際しても認められており、十分な注意を要すると考える。また、後天性 TTP に対して本薬を投与した際に、現在の添付文書にはその発現に関する記載がない有害事象が、公表文献及び外国副作用報告で確認されたが、原病の悪化に伴い発現したと考えられる事象や詳細が不明な事象又は他の要因が指摘されている事象であること等を考慮すると、後天性 TTP 患者における本薬の投与に際し、既承認の効能・効果と比較して安全性上の懸念が高

まる可能性は低く、後天性 TTP 患者における本薬投与時の安全性は管理可能と判断した。

### (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

海外では、臨床試験において主として再発又は難治の後天性 TTP に対する本薬の一定の有効性が確認されており、再発又は難治の後天性 TTP への本薬の使用が推奨されているガイドラインもある。また、米国では本薬は TTP での使用が保険償還されている。

国内でも、主として再発又は難治例における血小板数の増加、貧血や精神神経症状等の改善、血漿交換の中止等の有効性が確認できる一定の使用実績が報告されており、国内ガイドラインで再発又は難治の後天性 TTP に対して本薬の投与が推奨されている。

また、TTP への本薬投与時の安全性は既承認の効能・効果での投与時と大きく異なるものではなく、既承認時と同様の注意喚起の下であれば管理可能であり、期待される有効性を考慮すると、本薬の安全性は本邦の医療現場において許容できるものとする。

以上より、検討会議は、再発又は難治の後天性 TTP に対する本薬の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断した。

## 8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

### (1) 効能・効果について

海外の臨床試験成績及び国内の使用実績から、主として再発又は難治の後天性 TTP 患者の治療における本薬の有用性が示唆されており、国内外の教科書及びガイドラインでは再発又は難治の後天性 TTP 患者への本薬の使用が推奨されていること等を踏まえると、検討会議は、以下のような効能・効果を設定するとともに、効能・効果に関連する注意に再発又は難治の場合にのみ使用を考慮する旨の注意喚起を行うことが妥当と判断した。

[効能・効果]

後天性血栓性血小板減少性紫斑病

### (2) 用法・用量について

要望された用法・用量は、海外の臨床試験成績及び国内の使用実績で有用性が示唆されており、国内外のガイドラインで推奨されている。

以上より、検討会議は、本薬の用法・用量を以下のように設定することが妥当と判断した。

[用法・用量]

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組み換え）として 1 回量 375 mg/m<sup>2</sup> を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。

## 9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

検討会議は、要望内容に関して不足しているエビデンスはないと判断した。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし。

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし。

## 10. 備考

なし。

## 11. 参考文献一覧

- 1) 米国リツキシマブ添付文書
- 2) CMS
- 3) DRUGDEX
- 4) 欧州リツキシマブ添付文書
- 5) 加国リツキシマブ添付文書
- 6) 豪州リツキシマブ添付文書
- 7) Scully M, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *B J Haematol.* 2012; 158: 323-35.
- 8) 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. *B J Haematol* 2007; 136: 451-61.
- 9) 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: 1932-7.
- 10) Scully M, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2011; 118: 1746-53.
- 11) Clark WF, et al. A phase-II sequential case-series study of all patients presenting to four plasma exchange centres with presumed relapsed/refractory thrombotic thrombocytopenic purpura treated with rituximab. *B J Haematol* 2015; 170: 208-17.
- 12) Miyakawa Y, et al. Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with acquired



- thrombotic thrombocytopenic purpura refractory to conventional therapy. *Int J Hematol.* 2016; 104: 228-35.
- 13) Lim W, et al. The role of rituximab in the management of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2015; 125: 1526-31.
  - 14) Tun NM, et al. Efficacy of rituximab in acute refractory or chronic relapsing non-familial idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a systemic review with pooled data analysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2012; 34: 347-59.
  - 15) Joly BS, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2017; 129: 2836-46.
  - 16) Kasper DL, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 19th Edition. McGraw-Hill Education; 2015. 1848.
  - 17) Hoffman R, et al. *Hematology Basic Principles and Practice* 5th Edition. Churchill Livingstone; 2008. 2104-7.
  - 18) Kaushansky K, et al. *Williams Hematology* 9th Edition. McGraw-Hill Education; 2016. 2256-57.
  - 19) Greer JP, et al. *Wintrobe's Clinical Hematology* 13th Edition. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2014. 1084-7.
  - 20) 金倉譲、他. よくわかる血栓・止血異常の診療. 中山書店; 2014. 160-3.
  - 21) 木崎昌弘. カラーテキスト 血液病学 第2版. 中外医学社; 2013. 630-4.
  - 22) 松本雅則, 他. 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 診療ガイド 2017. *臨床血液.* 2017; 58: 271-81.
  - 23) 金子朋広, 他. 血漿交換及び 2 回のリツキシマブ投与が有効であった難治性血栓性血小板減少性紫斑病の一例. *日本透析医学会雑誌.* 2018; 51: 728.
  - 24) 渡辺麗子, 他. 血漿交換にて対応困難であった血栓性血小板減少性紫斑病に対し Rituximab 投与が著効した一例. *日本透析医学会雑誌.* 2018; 51: 599.
  - 25) 児玉弘泰, 他. 難治性 TTP に対してリツキシマブが奏効した 1 例. *臨床血液.* 2016; 57: 2424.
  - 26) 石代優美香, 他. 後天性難治性血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) に対しリツキシマブ療法が奏功した 1 例. *日本臨床救急医学会雑誌.* 2018; 21: 370.
  - 27) 坂東遼, 他. リツキシマブが著効した難治性血栓性血小板減少性紫斑病. *倉敷中央病院年報.* 2018; 80: 167-71.
  - 28) 桑野公輔, 他. 覚醒剤使用歴のある患者に発症した難治性 TTP にリツキシマブが奏功した一例. *日本病院総合診療医学会雑誌.* 2018; 14: 227-8.
  - 29) 阿久津実彩, 他. Rituximab が奏功した難治性 TTP (thrombotic thrombocytopenic purpura) の 1 例. *千葉医学雑誌.* 2017; 93: 262-3.
  - 30) 鈴木瞭介, 他. 単純血漿交換に抵抗性でリツキシマブが奏功した血栓性血小板減少性紫斑病の一例. *日本腎臓学会誌.* 2017; 59: 863.
  - 31) 飯野宏允, 他. リツキシマブにより完全寛解に到達した難治性血栓性血小板減少性紫斑病. *臨床血液.* 2017; 58: 204-9.

- 32) 濱田奈保、他. 治療抵抗性の TTP に対してリツキシマブが有効であった 2 症例. 日本集中治療医学会学術集会. 2017; 44: DP-112-3.
- 33) 藪下知宏、他. 難治性血栓性血小板減少性紫斑病に対する Rituximab の使用経験. 神戸市立病院紀要. 2017; 55: 9-14.
- 34) 松原悦子、他. 再発時に rituximab が著効した高齢者の血栓性血小板減少性紫斑病. 臨床血液. 2016; 57: 869-72.
- 35) 藤井巳、他. 血漿交換に抵抗性の難治性 TTP に対し Rituximab が奏功した一例. 日赤医学. 2016; 68: 166.
- 36) 小川孔幸、他. リツキシマブによる遅発性好中球減少症を生じた後天性凝固異常症の検討. 日本血栓止血学会誌. 2016; 27: 292.
- 37) 飯野宏允、他. Inhibitor boosting にリツキシマブが著効した血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 症例. 日本血栓止血学会誌. 2016; 27: 244.
- 38) Kawano N, et al. 単一医療機関における血栓性血小板減少性紫斑病患者 3 例に対するリツキシマブ療法の臨床的効果. 日本輸血細胞治療学会誌. 2016; 62: 272.
- 39) 吉田圭志、他. 難治性血栓性血小板減少性紫斑病の 1 例. 日本医科大学医学会雑誌. 2015; 11: 236-7.
- 40) 海老澤有紀、他. 血漿交換・ステロイド大量療法に治療抵抗性を示した血栓性血小板減少性紫斑病に対してリツキシマブとシクロホスファミドの併用が奏功した 1 例. 日本透析医学会雑誌. 2015; 48: 593-7.
- 41) 岡崎雅樹、他. ADAMTS13 インヒビター陽性の血栓性血小板減少性紫斑病に対してリツキシマブを使用し寛解を得た 1 例. 日本腎臓学会誌. 2015; 57: 1161.
- 42) Fujino T, et al. リツキシマブにより治療された難治性 TTP の 1 症例で認めた抗 ADAMTS13 インヒビターブースティング. 臨床血液. 2015; 56: 1659.
- 43) 齋藤合、他. 多発性脳梗塞を初発症状としリツキシマブが有効であった超高齢難治性血栓性血小板減少性紫斑病の 1 例. 日本内科学会関東支部関東地方会. 2015; 616: 28.
- 44) 山根春那、他. 血漿交換療法及びステロイドパルス療法抵抗性でリツキシマブが奏効した難治性後天性 TTP の 1 例. 臨床血液. 2015; 56: 532.
- 45) 藤井敦子、他. 血漿交換に治療抵抗性の血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) に対しリツキシマブが奏功した一例. 日本透析医学会雑誌. 2015; 48: 454.
- 46) 滝本とも子、他. 治療に難渋した TTP の 1 例. 滋賀医学. 2015; 37: 146.
- 47) 九山直人、他. 当院において最近経験した TTP/HUS の 2 症例の検討. 国立病院総合医学会抄録集. 2014; 68: ROMBUN NO.P3-48-1.
- 48) 嘉松翔、他. 血栓性血小板減少性紫斑病治療に対する血漿交換とリツキシマブ併用療法の効果の検討. 日本集中治療医学会学術集会. 2014; 41: MP-1-4.
- 49) 池田守登、他. リツキシマブが著効した難治性血栓性血小板減少性紫斑病の一例. 沖縄医学会雑誌. 2014; 53: 15-8.
- 50) Yasuda Y, et al. 高力価 ADAMTS13 インヒビターを有する血栓性血小板減少性紫斑病に

- における血漿交換およびリツキシマブ治療後早期の再増悪. 天理医学紀要. 2014; 17: 25-33.
- 51) 迎純一、他. 血漿交換療法及びリツキシマブに抵抗性であった難治性後天性 TTP の一例. 臨床血液. 2014; 55: 1508.
- 52) Hira K, et al. 血漿交換とステロイドに抵抗性の TTP におけるリツキシマブ治療の奏効. 臨床血液. 2014; 55: 1508.
- 53) 部坂篤、他. 病態を改善させた Rituximab で多形滲出性紅斑を生じた難治性 TTP の 1 例. 日本腎臓学会誌. 2014; 56: 689.
- 54) 森岡健彦、他. リツキシマブが著効した血栓性血小板減少性紫斑病の 1 症例. 臨床血液. 2014; 55: 583.
- 55) 濱田祐己、他. 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) に対し、血漿交換療法 (PE)、Rituximab 導入にて寛解が得られた一症例. 日本透析医学会雑誌. 2014; 47: 746.
- 56) 鈴木秀幸、他. リツキシマブ療法を行った再発難治性血栓性血小板減少性紫斑病の 1 例. 陶生医報; 2014; 92: 89-92.
- 57) 萱島道德、他. 難治性血栓性血小板減少性紫斑病に対して血漿交換とリツキシマブの併用療法で救命し得た症例. 日本急性血液浄化学会雑誌. 2012; 3: 78-81.
- 58) 矢崎秀、他. 難治性血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 再発に対し Rituximab (RTX) が有効であった 1 例. 日本内科学会関東支部関東地方会. 2014; 603: 70.
- 59) 大沢朝翔、他. 血漿交換 (PE) による ADAMTS13 活性中和抗体 (inhibitor) 再上昇に Rituximab (RTX) が奏効した後天性血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の 1 例. 日本内科学会関東支部関東地方会. 2014; 601: 24.
- 60) 蓮池裕平、他. 治療に難渋した血栓性血小板減少性紫斑病の 1 例. 臨床血液. 2013; 54: 780-1.
- 61) Morishita T, et al. 超高力価 ADAMTS13 インヒビターを伴う難治性血栓性血小板減少性紫斑病におけるリツキシマブによる有効治療. 臨床血液. 2013; 54: 1098.
- 62) 岩崎淳、他. 低用量 rituximab が奏効した難治性血栓性血小板減少性紫斑病の 2 例. 臨床血液. 2013; 54: 237.
- 63) 石川聖子、他. 血漿交換 (PE)、ステロイド、Rituximab 投与にて寛解した血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の一例. 日本透析医学会雑誌. 2013; 46: 697.
- 64) 山之内純、他. rituximab を投与した難治性血栓性血小板減少性紫斑病の 3 症例. 臨床血液. 2013; 54: 205-9.
- 65) 吉井由美、他. リツキシマブが奏効した標準治療抵抗性血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の 1 例 —リツキシマブ投与のタイミングについての考察—. 日本内科学会雑誌. 2013; 102: 147-9.
- 66) 石元玲央、他. 血漿交換療法に抵抗性を示し、Rituximab が著効した血栓性血小板減少性紫斑病の 1 例. 日本救急医学会雑誌. 2012; 23: 625.
- 67) 渡邊智治、他. 血漿交換に治療抵抗を示し、Rituximab 導入にて寛解が得られた TTP の

- 一例. 日本透析医学会雑誌. 2012; 45: 640.
- 68) 萩原信太郎、他. 単純血漿交換抵抗性の血栓性血小板減少性紫斑病に対して Rituximab および二重濾過血漿交換が奏功した 1 症例. 日本集中治療医学会雑誌. 2012; 19: 223
- 69) 加藤誠司. 血漿交換療法後に ADAMTS13 インヒビター力価が上昇し,リツキサン投与が有効であった後天性 TTP 症例. Med Technol. 2011; 39: 1584-86.
- 70) Inada S, et al. ADAMTS13 活性の重度欠損を伴う後天性 TTP: 4 例の症例報告. 臨床血液. 2011; 52: 1275.
- 71) Kajiguchi T, et al. 連日の血漿交換に治療抵抗性を示す血栓性血小板減少性紫斑病患者に対するリツキシマブ. 臨床血液. 2011; 52: 1275.
- 72) 土手揚子、他. 治療抵抗性血栓性血小板減少性紫斑病に血漿交換とリツキシマブ併用療法が奏功した 1 例. 日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集. 2011; 55th: 525.
- 73) 鋪野紀好、他. 難治性の血栓性血小板減少性紫斑病に対して多剤併用化学療法が有効であった 2 症例. 日本集中治療医学会雑誌. 2010; 17: 513-18.
- 74) 安達美和、他. 治療抵抗性の血栓性血小板減少性紫斑病に対して Rituximab が奏功した一例. 臨床血液. 2010; 51: 1089.
- 75) 越野繭子、他. Rituximab が奏効した難治性血栓性血小板減少性紫斑病. 臨床血液. 2010; 51: 127-31.
- 76) 野田さや香、他. Rituximab が著効した血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の二例. 旭川赤十字病院医学雑誌. 2008; 22: 69-73.
- 77) 七條加奈、他. リツキシマブが奏効した血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の一例. 臨床血液. 2009; 50: 1202.
- 78) 那須紀好、他. 血漿交換に不応であった難治性血栓性血小板減少性紫斑病 (Thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP) の 3 例. 日本内科学会関東支部関東地方会. 2009; 562: 31.
- 79) 小杉瑞葉、他. 6. 当科における血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 症例の検討. 日本アフェシス学会. 2009; 28: 103.
- 80) 西口貴司、他. 血漿交換・ステロイドパルス療法に抵抗するもリツキシマブが奏効した TTP の一例. 臨床血液. 2008; 49: 1075.
- 81) 松尾崇史、他. 血栓性減少性紫斑病 (TTP) に対し血漿交換施行後に片麻痺がおき、血漿交換・リツキサン投与にて改善した 1 例. 日本救急医学会雑誌. 2008; 19: 722.
- 82) 綿貫樹里、他. Rituximab 投与後速やかに臨床症状の改善を認めた血栓性血小板減少性紫斑病の一例. 臨床血液. 2007; 48: 1050.
- 83) 関谷秀介、他. 血漿交換療法に治療抵抗性を示し、Rituximab の併用が奏功した特発性血小板減少性紫斑病 (TTP) の一例. 日本腎臓学会誌. 2007; 49: 617.
- 84) 金子仁臣、他. Rituximab と vincristine の併用が奏効した難治性血栓性血小板減少性紫斑病. 臨床血液. 2007; 48: 144-7.
- 85) Hong H、他. Rituximab 投与が奏効し、長期寛解を維持している血漿交換抵抗性重症血

栓性血小板減少性紫斑病. 臨床血液. 2006; 47: 1528-32.

- 86) 佐々木寛、他. 慢性再発性血栓性血小板減少性紫斑病に対し rituximab を投与し寛解を維持している 1 例. 日本小児血液学会雑誌. 2006; 20: 358.
- 87) 洪げん寿、他. rituximab 投与により寛解を得た治療抵抗性の重症 TTP の一症例. 臨床血液. 2006; 47: 143.
- 88) 小尾佳嗣、他. 長期寛解維持を目指し、慢性再発性 TTP (血栓性血小板減少性紫斑病) に対して、Rituximab を使用した症例. 日本腎臓学会誌. 2005; 47: 646.
- 89) 本間圭一郎、他. Rituximab が有効であった難治性血栓性血小板減少性紫斑病の一例. 臨床血液. 2005; 46: 899.
- 90) Kosugi S, et al. Rituximab Provided Long-term Remission in a Patient with Refractory Relapsing Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Int J Hematol. 2005; 81: 433-6.