

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）
 小児の慢性特発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 100 mg、リツキサン点滴静注 500 mg	
	会社名：全薬工業株式会社	
要望者名	日本小児血液・がん学会	
要望内容	効能・効果	小児の慢性特発性血小板減少性紫斑病
	用法・用量	1回あたり 375 mg/m ² を 1 週間間隔で計 4 回投与
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	
備考	小児に関する要望	

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

小児における慢性特発性血小板減少性紫斑病（以下、「ITP」）の病態は成人と同様であり、血小板数が一定以下に減少すると、頭蓋内出血等の重篤かつ致死的な出血症状が出現する場合もあることから、「この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」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

リツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、本邦において成人の慢性 ITP に係る効能・効果で承認されている。慢性 ITP に係る本薬の効能・効果は欧米等 6 カ国で承認されていないものの、米国及び欧州の診療ガイドラインにおいて成人及び小児の慢性 ITP に対する二次治療として本薬の投与が推奨されている。国内の診療ガイドラインにおいても、小児の慢性 ITP に対する二次治療として本薬の投与が推奨され、本薬の小児の慢性 ITP に対する使用実績も認められることから、小児の慢性 ITP の治療体系における本薬の位置付けは欧米と同様であると考え。以上より、「この薬が欧米等において標準的療法に位置付けられており、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。

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 : RITUXAN (rituximab) injection, for intravenous use (Genentech, Inc.) ¹⁾	
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)	
備考	要望内容に関する承認はない (2024年1月現在)
2) 英国 : MabThera 100 mg/500 mg concentrate for solution for infusion (Roche Registration GmbH) ²⁾	
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)	
備考	要望内容に関する承認はない (2024年1月現在)
3) 独国 : MabThera 100 mg/500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionlösung (Roche Registration GmbH) ³⁾	
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)	
備考	要望内容に関する承認はない (2024年1月現在)
4) 仏国 : MabThera 100 mg/500 mg solution à diluer pour perfusion (Roche Registration GmbH) ⁴⁾	
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)	
備考	要望内容に関する承認はない (2024年1月現在)
5) 加国 : RITUXAN (Hoffmann-La Roche Limited) ⁵⁾	
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）	
備考	要望内容に関する承認はない（2024年1月現在）
6) 豪州	
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）	
備考	要望内容に関する承認はない（2024年1月現在）

(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	<p>① Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia⁶⁾</p> <p>② American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia⁷⁾</p>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>① トロンボポエチン受容体アゴニスト（以下、「TPO-RA」）による治療が奏効しなかった小児の持続性／慢性ITP患者、特に青年女性に対しては、本薬の投与を考慮すべきである（エビデンスレベルⅢ、推奨グレードC）。小児の持続性／慢性ITP患者の治療は主にTPO-RA、本薬及びミコフェノール酸モフェチルにより行われている。</p> <p>② 生死に影響しない粘膜出血及び／又は健康関連の生活の質（以下、「HRQoL」）の低下が認められ、一次治療に反応しない小児のITPに対し、脾臓摘出（以下、「脾摘」）よりも本薬投与を推奨する（非常に確度の低い有効性のエビデンスに基づく条件的推奨）。</p>
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<p>① 375 mg/m²/週×4週間。</p> <p>② 記載なし。</p>
ガイドラインの根拠論文	<p>①</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Pediatr Blood Cancer 2012; 58: 221-5⁸⁾ ・ Br J Haematol 2009; 144: 552-8⁹⁾ ・ Pediatr Blood Cancer 2009; 52: 259-62¹⁰⁾ ・ J Intern Med 2009; 266: 484-91¹¹⁾

	<ul style="list-style-type: none"> • Blood 2012; 119: 5989-95 ¹²⁾ • J Pediatr 2017; 191: 225-31 ¹³⁾ <p>②</p> <ul style="list-style-type: none"> • PLoS One 2012; 7: e36698 ¹⁴⁾ • Eur Rev Med Pharmacol Sci 2015; 19: 2379-83 ¹⁵⁾ • Blood 2006; 107: 2639-42 ¹⁶⁾ • Pediatr Blood Cancer 2012; 58: 221-5 ⁸⁾
備考	米国の医薬品情報集である DRUGDEX ¹⁷⁾ 及び Center for Medicare and Medicaid Services (CMS) ^{18) ~21)} から、本薬の慢性 ITP での使用が保険償還されていると判断できる。
2) 英国	
ガイドライン名	米国の項に記載した①
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) 独国	
ガイドライン名	① Expert Report on Immune Thrombocytopenia: Current Diagnostics and Treatment - Recommendations from an Expert Group from Austria, Germany, and Switzerland. ²²⁾ ② 米国の項に記載した①
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	① 本薬は、ガイドライン及び専門家により、ITPに対する有効な治療選択肢（三次治療）として推奨されている。（小児・成人の区別なし）
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	① 375 mg/m ² ×4回、1000 mg×2回、100 mg×4回（小児・成人の区別なし）
ガイドラインの根拠論文	① 小児への推奨に関する根拠文献はなし。
備考	
4) 仏国	

ガイドライン名	米国の項に記載した①
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	米国の項に記載した①
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	米国の項に記載した①
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成績はない。

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) Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: assessment of rituximab treatment.

(J Pediatr 2005; 146: 217-21) ²³⁾

小児の慢性 ITP 患者^{注1)}を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験が実施された。

本薬の用法・用量は、375 mg/m²を1週間間隔で4回投与することとされた。2～19歳の24例が組み入れられ、全例に副腎皮質ステロイド、静注用免疫グロブリン(以下、「IVIG」)、抗D免疫グロブリン等の治療歴があり、うち4例で脾摘が行われていた。

有効性について、試験期間中、本薬投与後の血小板数のピーク値が150,000/μL超となった場合を完全奏効、50,000～150,000/μLとなった場合を部分奏効、30,000/μL超50,000/μL未満で20,000/μL超増加した場合を最小奏効、いずれにも当てはまらない場合を無反応と定義することとされた。その結果、完全奏効、部分奏効、最小奏効及び無反応の被験者数は、それぞれ15例、2例、2例及び5例であった。

安全性について、免疫グロブリン値減少6例、血清病(斑状丘疹状発疹・関節痛・微熱・倦怠感2例、関節痛1例)、蕁麻疹及び頭痛各3例、そう痒症、咽頭絞扼感、胸痛各1例が認められた。

注1) 6カ月以上持続し、血小板数30,000/μL未満の患者。

2) Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. (Blood 2006; 107: 2639-42) ¹⁶⁾

18カ月以上18歳以下で血小板数30,000/μL未満の重症、治療抵抗性の慢性ITP患者及びEvans症候群患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験が実施された。

本薬の用法・用量は、375 mg/m²を1週間間隔で計4回投与することとされた。2～18歳の38例が組み入れられ、そのうち36例(慢性ITP30例、Evans症候群6例)に本薬が投与された。本薬が投与された被験者のうち、75%(27/36例)が2つ以上の前治療に対して治療抵抗性(又は副作用により忍容性を示さない)であり、19%(7/36例)が脾摘を受けていた。

有効性について、本薬初回投与時をweek 1としたとき、week 9～week 12の4週間において血小板数が50,000/μL以上を達成した場合を有効と定義することとされた。その結果、有効と判定された被験者の割合は31%(11/36例)であった。

安全性について、重篤な有害事象の発現割合は17%(6/36例)であった。有害事象により本薬の投与を中止した被験者は3例(発熱・疲労・発疹、発熱・関節痛・腫脹・結膜充血・皮疹、注入に伴う低血圧)であった。47%の被験者で注入に関連する有害事象(悪寒、

発熱、呼吸症状等) が認められたが、いずれもグレード 1 又は 2 の軽微なものであった。

3) Evaluation of children with chronic immune thrombocytopenic purpura and Evans syndrome treated with rituximab. (Clin Appl Thromb Hemost 2013; 19: 663-7) ²⁴⁾

小児の慢性 ITP 患者^{注2)} 及び Evans 症候群患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験が実施された。

本薬の用法・用量は、 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で計 4 回投与することとされた。6～18 歳の 13 例 (小児の慢性 ITP 11 例、Evans 症候群 2 例) が組み入れられ、全例が前治療として 1 回以上 IVIG、副腎皮質ステロイド又は抗 D 免疫グロブリンを投与されていた。Evans 症候群の 1 例は脾摘を受けていた。

有効性について、本薬投与後に血小板数が $150,000/\mu\text{L}$ 超であった場合を完全奏効、 $50,000 \sim 150,000/\mu\text{L}$ であった場合を部分奏効、 $20,000 \sim 50,000/\mu\text{L}$ であった場合を最小奏効、 $20,000/\mu\text{L}$ 未満であった場合を無反応、 $50,000/\mu\text{L}$ を超えた状態が連続 7 日以上継続した場合を全奏効と定義することとされた。その結果、完全奏効及び部分奏効の被験者の割合は、それぞれ 15% (2/13 例) 及び 31% (4/13 例) であり、全奏効の被験者の割合は 46% であった。なお、13 例中 1 例は本薬を計 3 回投与した後に血小板数が $500,000/\mu\text{L}$ を超えたため、治療を中止した。

安全性について、有害事象は 1 例 (頻脈・高血圧) に認められた。

注 2) 12 カ月以上持続し、副腎皮質ステロイド、IVIG 又は抗 D 免疫グロブリンのうち 2 種類以上の治療歴を有し、本薬以外の全ての治療選択肢に対して抵抗性で血小板数 $20,000/\mu\text{L}$ 未満の患者。

4) Treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura with rituximab in children. (Indian J Pediatr 2009; 76: 1141-4) ²⁵⁾

小児の慢性 ITP 患者^{注3)} を対象に、本薬を投与したときの有効性及び安全性を検討する目的で非盲検非対照試験が実施された。

本薬の用法・用量は、 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で計 4～6 回投与することとされた。前治療として脾摘を受けた被験者はいなかった。

有効性について、本薬投与後に血小板数が $150,000/\mu\text{L}$ 以上であった場合を完全奏効、 $50,000 \sim 150,000/\mu\text{L}$ であった場合を部分奏効、 $30,000 \sim 50,000/\mu\text{L}$ であった場合を最小奏効、 $30,000/\mu\text{L}$ 未満であった場合を無反応と定義することとされた。その結果、完全奏効、部分奏効、最小奏効及び無反応の被験者の割合は、それぞれ 20% (2/10 例)、10% (1/10 例)、30% (3/10 例) 及び 40% (4/10 例) であった。完全奏効及び部分奏効の被験者は、観察期間中 (平均 40 カ月)、完全奏効又は部分奏効を維持していた。

安全性について、有害事象は 3 例 (そう痒等) に認められた。

注 3) 副腎皮質ステロイド、IVIG 及び抗 D 免疫グロブリンに不応で、血小板数 $30,000/\mu\text{L}$ 未満の患者。

5) One year follow-up of children and adolescents with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) treated with rituximab. (Pediatr Blood Cancer 2009; 52: 259-62) ¹⁰⁾

上記 2) の試験 (Blood 2006; 107: 2639-42¹⁶⁾) に組み入れられた 36 例 (慢性 ITP 30 例^{注 4)}、Evans 症候群 6 例^{注 5)}) を対象に、本薬投与後の有効性の維持及び安全性が検討された。

有効性について、上記 2) の試験で有効と判定された 11 例のうち、1 年以上の観察期間中、無治療で血小板数 150,000/ μ L 超を維持した被験者は 8 例であり、3 例では再発 (血小板数が 150,000/ μ L 超から減少し、治療が必要となった場合と定義) が認められた。

1 年間の観察期間中、無治療で血小板数が 150,000/ μ L を維持していた被験者 8 例では出血の重症度 (Blood 2006; 107: 2639-42¹⁶⁾) が低く、重度の出血症状は発現せず、中等度の出血症状が 3 例 (6 件) に認められた。安全性について、本薬投与 12 週以降、本薬に関連する有害事象は認められなかった。

注 4) Buchanan と Adix によって開発された基準 (J Pediatr 2002; 141: 683-8) によって ITP と診断された患者。

注 5) 直接抗グロブリン試験陽性の自己免疫性溶血性貧血を伴う ITP である患者。

<日本における臨床試験等>

1) Long-term follow-up of children with refractory immune thrombocytopenia treated with rituximab. (Int J Hematol 2014; 99: 429-36) ²⁶⁾

日本小児 ITP 研究会が行った全国アンケート調査及び日本小児血液・がん学会血小板小委員会の小児血液疾患に関する疾患登録事業において本薬投与が確認された 18 歳未満の 22 例の治療抵抗性 ITP 患者^{注 6)} を対象に、本薬の有効性の維持及び安全性について後方視的に検討された。

22 例全例が 1 回以上の IVIG 及び副腎皮質ステロイドによる治療歴を有し、本薬初回投与時の年齢は 0~17 歳であり、4 例が脾摘を受けていた。

本薬 375 mg/m² を 1 週間間隔で複数回投与された症例は 18 例であり、投与回数の内訳は、4 回が 15 例、3 回が 2 例、2 回が 1 例であった。また、本薬 375 mg/m² を単回投与された症例が 2 例、本薬 375 mg/m² を 4 週間間隔で 2 回投与された症例が 1 例、本薬 100 mg を 1 週間間隔で 4 回投与された症例が 1 例であった。

有効性について、本薬投与開始後に 4 週間、血小板数 100,000/ μ L 以上が持続した場合を完全奏効、血小板数 30,000~99,000/ μ L が持続した場合を部分奏効と定義することとされた。その結果、完全奏効及び部分奏効の被験者の割合は、それぞれ 41% (9/22 例) 及び 9% (2/22 例) であり、両者を合わせた全体の奏効割合は 50% (11/22 例) であった。奏効例における、治療開始 1 年後、2 年後及び 5 年後の完全奏効割合は、それぞれ 55%、36%及び 27%であった。

また、6 例で本薬による再治療が行われ、再治療の回数及びその内訳は 1 回が 4 例 (初回投与時に無反応だった 1 例を含む)、2 回が 1 例、3 回が 1 例であった。初回治療時に完全奏効又は部分奏効だった 5 例では、3 回再治療を行った 1 例の 3 回目の再治療時を除き、再治療時に完全奏効が得られた。初回治療時に無反応だった 1 例では、再治療時に本薬、

シクロホスファミド及びデキサメタゾンを用いた併用療法で、完全奏効が得られた。

安全性について、有害事象として、一過性の紅斑（2例）、発熱、頭痛、血清病及び間質性肺炎（各1例）が認められた。

注6) 1) 治療抵抗性、又は出血予防のため繰り返し既存治療が必要、2) IVIG及び副腎皮質ステロイドを用いた標準的治療を行っても血小板数 30,000/μL 超に到達しない、3) 重度の出血症状を呈する又は出血リスクのために、担当医が治療が必要と判断、の3つの基準を満たす患者。

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

代表的な公表文献の概略について、以下に示す。

1) Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. (Blood 2012; 119: 5989-95)¹²⁾

2009年6月までの公表文献6報で本薬が投与されたと報告された18歳未満のITP患者116例のうち、本薬投与後に奏効又は部分奏効^{注7)}が得られた66例を対象に追跡調査を行い、本薬の有効性及び安全性が検討された。

66例の患者の年齢は2～17歳で、全例が1種類の他の治療に抵抗性で、血小板数 30,000/μL 未満であった。本薬の用法・用量は、1回あたり 375 mg/m² を1週間間隔で計4回投与(54/66例)又は 375 mg/m² の単回投与(12/66例)であった。

有効性について、58% (38/66例)の患者で、本薬投与後から1年後まで血小板数 50,000/μL 以上が維持された。そのうち6例の患者で本薬投与後2年以内に再発が認められたが、2年以上及び5年以上にわたり血小板数 50,000/μL 維持された患者は、それぞれ20例及び6例だった。

注7) 本薬の初回治療後の血小板数 150,000/μL 超の場合を完全奏効、血小板数 50,000～150,000/μL の場合を部分奏効と定義。

2) Rituximab for children with immune thrombocytopenia: a systemic review. (PLoS One 2012; 7: e36698)¹⁴⁾

18歳未満のITP患者(血小板数 30,000/μL 未満、一次性及び二次性ITP)に本薬を投与した公表文献30報に基づくシステマティックレビューであり、以下のように記載されている。

- ・ 本薬の用法・用量は、用法・用量が報告された265例中84.5% (224例)で 375 mg/m² を1週間間隔で1～6回投与であり、投与回数及びその内訳は4回が66.0% (175/265例)、1回が8.3% (22/265例)、6回が3.8% (10/265例)、2回が2.6% (7/265例)、3回が2.3% (6/265例)、5回が1.5% (4/265例)であった。
- ・ 有効性について、本薬投与開始後から観察期間中に血小板数 100,000/μL 以上に到達した場合を完全奏効、血小板数 30,000/μL 以上かつベースラインから血小板数が2倍以上に達した場合を奏効と定義した。一次性的ITPの被験者のうち、完全奏効の患者の割合は39%、奏効の患者の割合は68%であり、奏効期間が報告されている62例に

おける奏効期間の中央値は 12.8 カ月であった。

- ・ 安全性について、本薬投与に伴う有害事象は 91 例に 108 件認められ、そのうち 91 件 (84.3%) が軽度から中等度であり、死亡は認められなかった。

3) Chronic immune thrombocytopenia in childhood. (Blood Coagul Fibrinolysis 2014; 25: 297-9)

27)

以下のように記載されている。

- ・ 慢性 ITP 患者を対象とした臨床試験又は適応外治療に関する論文において、本薬を含む抗 CD20 抗体薬が、従来の治療で効果を認めず、管理が困難な出血を認める血小板減少症に使用されていることが報告されている。
- ・ 本薬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、既に脾摘が実施されている場合であっても、本薬による治療は禁忌とはならないと考えられる。

4) Update on the management of immune thrombocytopenic purpura in children. (Curr Opin Hematol 2007; 14: 526-34) 28)

小児の持続性/慢性 ITP の治療について、以下のように記載されている。

- ・ 過去 3 年の非対照試験の結果から、本薬が小児の持続性 ITP において有用である可能性が示唆されている。
- ・ 本薬は、小児の慢性 ITP における免疫反応の調節不全の原因を特異的に標的とする新たな薬物の代表例である。
- ・ 本薬の 375 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ^{注 8)} を 1 週間間隔で計 4 回投与することにより、近年実施された 3 つの臨床試験では 30~40% の患者で一定期間の血小板数改善が認められた。
- ・ Wang ら ²³⁾ 及び Bennett ら ¹⁶⁾ が報告した試験で、最も注目すべき有害事象は約 10% で発現した可逆性の血清病であり、数カ月間の血中 B リンパ球の消失が予想されたにもかかわらず、成人に対する本薬投与時と同様に重篤な感染症は認められなかった。
- ・ 本薬の反復投与の必要性を検討した Taube ら ²⁹⁾ 及び Parodi ら ³⁰⁾ による非ランダム化試験では、それぞれ治療抵抗性 ITP の小児患者 22 例及び 19 例で本薬単回投与による短期間の有効性が報告されており、単回投与で効果が期待できる可能性がある。治療抵抗性又は慢性 ITP の小児患者における脾摘前後での本薬の有効性の違いに関する問題が提起されてきたが、系統的な検討は実施されていない。同様に、小児の慢性 ITP における本薬長期投与時の免疫レパトアに対する影響は不明である。

注 8) 375 mg/m^2 の誤記と考えられる。

5) Immune Thrombocytopenia in Children: Consensus and Controversies. (Indian Journal of Pediatrics 2020; 87: 150-7) ³¹⁾

以下のように記載されている。

- ・ 小児の ITP 患者に対して本薬が投与された 18 試験を対象としたシステマティックレビュー¹³⁾では、一次性 ITP に対する奏効（血小板数 30,000/ μ L 超の場合）が認められた患者の割合は約 65%であり、完全奏効（血小板数 100,000/ μ L 超の場合）が認められた患者の割合は約 40%であった。
- ・ 本薬の投与により、グレード 1 及び 2 の皮膚関連出血症状及び皮膚以外での出血症状、並びに HRQoL の有意な改善が示唆されている。しかし、効果が持続しないため¹²⁾、4 回の投与が必要であり、許容される程度ではあるが重大な有害事象が発現する。多くの試験では本薬 375 mg/m²を 1 週間間隔で投与されているが、いくつかの試験(大部分が成人)では費用と副作用を低減するため、より低用量である 100 mg/m²を 1 週間間隔で 4 回投与されている¹⁴⁾。ただし、用量が低いほど奏効期間は短い。
- ・ 短期間の本薬投与による治療の効果は有用で、良好な治療法になりえる。
- ・ B 型肝炎の再活性化のリスクがあるため、本薬投与前には B 型肝炎感染について確認する必要がある。

(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. ³²⁾

以下のように記載されている（小児・成人の区別なし）。

- ・ 本薬は ITP の治療薬として承認されていないが、脾摘やステロイドに反応しない患者に対して、広く適応外使用されている。大規模臨床試験における奏効率は 28~44%であった。

2) WINTROBE's CLINICAL HEMATOLOGY 14th EDITION. ³³⁾

以下のように記載されている（小児・成人の区別なし）。

- ・ 副腎ステロイドによる治療に不応の患者の選択肢として、本薬、TPO-RA、脾臓摘出術等がある。
- ・ 本薬やTPO-RAは、脾摘が失敗した患者やITPに対する一次治療に失敗した患者への二次治療として有効であるとされている。

3) Harrison's Principles of Internal Medicine 21st Edition. ³⁴⁾

以下のように記載されている（小児・成人の区別なし）。

- ・ 本薬は難治性のITPに対し有効性を示し、約30%の患者で長期の寛解が得られる。

<日本における教科書等>

1) 血液専門医テキスト 改訂第4版 ³⁵⁾

以下のように記載されている（小児・成人の区別なし）。

- ・ 本薬は375 mg/m²を週1回、4週間にわたり点滴静注する。再発時に本薬を再投与しても血小板の増加が期待できる。

(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) American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. (Blood Adv 2019; 3: 3829-66) ⁷⁾

以下のように記載されている。

- ・ 生死に影響しない粘膜出血及び／又はHRQoLの低下が認められ、一次治療に反応しない小児のITP患者に対し、脾摘よりも本薬投与を推奨する（非常に確度の低い有効性のエビデンスに基づく条件的推奨）。
- ・ 小児のITP患者での有効性について、脾摘及び本薬投与における寛解の割合はそれぞれ68.5%及び20%、持続的寛解の割合は76.7%及び47.0%であった。また、脾摘及び本薬投与における大出血の発現割合はそれぞれ6.3%及び6.7%であった。

- 2) Updated international consensus report on the investigation and management of primary immunethrombocytopenia. (Blood Adv 2019; 3: 3780-817) ⁶⁾

小児の持続性／慢性ITPの治療について、以下のように記載されている。

- ・ TPO-RAによる治療が奏効しなかった患者、特に青年女性に対しては、本薬の投与を考慮すべきである（エビデンスレベルⅢ、推奨グレードC）。
- ・ 小児の持続性／慢性ITP患者に対する治療は、主にTPO-RA、本薬及びミコフェノール酸モフェチルにより行われている。小児の持続性／慢性ITP患者の治療選択肢としてエビデンスが報告されている本薬の用法・用量は、375 mg/m²/週×4週間である。
- ・ 本薬はITP治療薬として承認されていない。しかしながら、本薬が小児の慢性ITPに対して有効性を示す可能性が報告されている。本薬の小児の慢性ITPでの奏効率^{注9)}は23～69%と報告されている（エビデンスレベルⅡb～Ⅲ）。本薬に反応した患者における1年以内の再発率は14～42%と報告により異なる（エビデンスレベルⅡb～Ⅲ）。これらの結果は成人と同様である（ただし、治療2年後の再発が成人では認められた一方、小児では認められなかった）。
- ・ 本薬とデキサメタゾンを用いた1報における初回奏効率は45%であり、60カ月後の再発率は40%であった（エビデンスレベルⅢ）。ITPの持続期間が24カ月未満の青年女性患者では、47%の患者が追加の治療なく長期寛解を維持した。
- ・ 本薬による治療では、低頻度の蕁麻疹様皮疹、頭痛、悪寒、発熱、IgGの異常値が認められるが、一般的に忍容性が高い。B細胞消失による長期毒性は報告されていない。

注9) 記載の根拠となった各文献で設定された時点で血小板数50,000/μLを達成した症例の割合。

3) Expert Report on Immune Thrombocytopenia:Current Diagnostics and Treatment - Recommendations from an Expert Group from Austria, Germany, and Switzerland. (Oncol Res Treat 2023; 46; 5-44) ²²⁾

以下のように記載されている（小児・成人の区別なし）。

- ・ 本薬は、ITPの三次治療薬の中で最もエビデンスに基づいている。本薬は多くの国で二次治療薬として提供されている。
- ・ 本薬は3カ国のうちいずれの国でもITP治療薬として承認されていないが、ガイドライン及び専門家により、有効な治療選択肢として推奨されている。
- ・ 文献により異なる用法・用量が推奨されているが（375 mg/m²×4回、1000 mg×2回、100 mg×4回等）、いずれかの用量が他の用量より明確に優れているかは明らかでない。
- ・ 小児は成人より幾分よく反応する。小児では主に最初の数年に再発するが、成人ではそれより後に再発する。
- ・ 女性及び女兒は、男性及び男児より反応がよいように見える。これは薬剤の血中濃度の性差による可能性がある。

<日本におけるガイドライン等>

1) 日本小児血液・がん学会 2022 年小児免疫性血小板減少症診療ガイドライン（日本小児血液・がん学会雑誌 2022; 59: 50-7) ³⁶⁾

以下のように記載されている。

- ・ 一次治療に反応不良であり、粘膜出血のある、又はHRQoLの低下したITP患者には、本薬を推奨する。投与量は375 mg/m²/週×4回を推奨する（推奨グレード1C）。
- ・ 一次治療に反応不良であり、粘膜出血のある、又はHRQoLの低下したITP患者には、脾摘に優先してTPO-RA、本薬の投与を推奨する（推奨グレード2C）。

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

本邦において、小児の ITP に対する本薬の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

要望内容に係る本薬の使用実態として、以下の内容が報告されている。

1) 本邦での臨床使用実態に関する文献報告 ^{37) ~46)}

小児の慢性 ITP に対する本薬の使用実態に関する情報が記載された報告は、表 1 のとおりであった。

表 1 : 小児の慢性 ITP における本邦での本薬の使用実態

文献番号	投与開始時の年齢	前治療	用法・用量	有効性	安全性
37	3 歳	記載なし(難治性)	375 mg/m ² /週×4 回×2 クール	1クール目:血小板数増加後、再発 2クール目:血小板数増加、寛解維持	記載なし
	12 歳	記載なし(難治性)	375 mg/m ² /週×4 回	血小板数増加、維持	血清病
	15 歳	記載なし(難治性)	375 mg/m ² /週×4 回(途中で血清病発生のため中止)	記載なし	血清病
38	8 歳	IVIG、PSL	375 mg/m ² 単回×2 クール	1クール目:血小板数増加、PSL 中止 本薬投与7カ月後に再発 2クール目:血小板数増加、PSL 中止	血清病(発熱、関節炎、発疹、倦怠感)
39	3 歳	IVIG、ステロイドパルス、CsA、ミゾリビン	375 mg/m ² /週×4 回	血小板数増加	記載なし
40	6 歳 7 カ月	PSL、mPSL、IVIG、脾摘	375 mg/m ² /週×4 回	PSL、mPSL、IVIG に対して不応の ITP に対して本薬を投与しても反応は見られなかった。	記載なし
41	5~16 歳の 11 例	脾摘等	375 mg/m ² /週×2~4 回	81%で血小板数増加	重篤な副作用なし
42	8 歳	IVIG、PSL	375 mg/m ² 単回×2 クール	1クール目:血小板数増加、5カ月後に再発 2クール目:寛解、PSL 中止	血清病(発熱、関節の腫脹・熱感・可動域制限、全身倦怠感、中毒疹様皮疹)
43	1~12 歳の 6 例 ^{注 10)}	IVIG、PSL、CNI、mPSL	375 mg/m ² /週×4 回(3例は2クール)	有効3例、無効3例	軽度の皮疹を除き、本薬に関連する有害事象なし
44	7 歳	PSL、ELT、ロミプロスチム、IVIG	375 mg/m ² /週×4 回	血小板数増加、PSL 中止(ELTは継続)	記載なし
45	2 歳	IVIG、PSL、mPSL、CsA、デキサメタゾン等	375 mg/m ² /週×4 回×2 クール	1クール目:血小板数増加 2クール目:記載なし	重篤な副作用なし
46	記載なし(発症時5歳)	PSL、mPSL、IVIG、脾摘	375 mg/m ² /週×4 回	記載なし	記載なし

PSL : プレドニゾロン、CsA : シクロスポリン、ELT : エルトロンボパグ オラミン、mPSL : メチルプレドニゾロン、CNI : カルシニューリンインヒビター
注 10) 発症から本薬投与までの期間が 6 カ月未満の症例は除外した。

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

海外臨床試験において、小児の慢性 ITP 患者における本薬の有効性が示唆されている (5. (1) 参照)。また、これらの試験成績等に基づき、海外の診療ガイドラインでは、小児の慢性 ITP に対し本薬の投与が推奨されている (5. (4) 参照)。

18 歳未満の日本人慢性 ITP 患者を対象とした後方視的検討の結果、本薬投与による一定

の血小板数反応とその維持が確認されている (5. (1) 参照)。また、当該検討結果及び海外の臨床試験に基づき、国内の診療ガイドラインでも小児の慢性 ITP に対して本薬の投与が推奨されている (5. (4) 参照)。加えて、本邦での臨床使用実態に関する公表文献から本薬の有効性が示唆されている (6. (2) 参照)。

以上の点に加え、慢性 ITP の病態及び治療方針に問題となるような国内外差が認められていないことを踏まえると、「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、日本人の小児の慢性 ITP 患者における本薬投与時の有効性は医学薬学上公知と判断する。

(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

開発要請を受けた企業は、以下のように説明している。

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

国内外の臨床試験等で認められた有害事象のほとんどは、既承認の効能・効果に対し投与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、アレルギーに関連する事象及び感染症に関連する事象であり、既知のリスクであった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象として、生命を脅かす出血 (8 例 ; 頭蓋内出血及び腹腔内出血各 3 例、消化管出血及び鼻出血各 1 例) が認められたとの報告⁴⁷⁾、及び入院を要する皮膚粘膜出血 (4 例) が認められたとの報告²⁶⁾ があるが、いずれの事象も本薬との因果関係は否定されている。

また、本邦での臨床使用実態に関する文献報告^{37)~46)}に記載のあった有害事象も既知の事象がほとんどであった。

2) 国内外の副作用報告の状況

本薬を 15 歳未満の小児の ITP 患者に投与した際の国内の副作用報告は 6 例 8 件であり (2023 年 5 月 17 日時点)、その内訳は表 2 のとおりであった。痙攣発作を除き、いずれも既知の事象であった。痙攣発作は、未知の事象ではあるものの、転帰は回復であり、本薬の再投与時には認められなかった。

表 2 : 国内副作用報告の内訳

副作用名 [MedDRA PT (ver.26.0)]	件数
発熱	3
注入に伴う反応	1
痙攣発作	1
血小板数減少	1
血清病	1
好中球減少	1

また、海外の副作用報告においても、2 件以上発現した副作用は血清病、血小板数減少及

び肺炎であった。その他の副作用も主にアレルギーに関する事象及び感染症に関連する事象であり、発現した事象や重症度の傾向は国内の副作用と変わらなかった。

以上より、検討会議は、以下のように判断する。

国内外で本薬を小児 ITP 患者に投与した結果から、小児の ITP 患者における新たなリスクは示唆されなかった。したがって、成人の慢性 ITP における本薬の安全性に問題となるような国内外差は認められていないことも踏まえると、成人に対する投与時と同様の管理がなされるのであれば、日本人の小児の慢性 ITP 患者における本薬の安全性に大きな問題はないと考える。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

本薬について、欧米等 6 カ国で成人及び小児の慢性 ITP に対して承認されていないが、国内外の診療ガイドライン等の記載内容及び国内の使用実態から、一次治療に反応不良な小児の慢性 ITP 患者において本薬を用いた治療が標準的に行われていると判断できる (5. (4) 及び 6. (2) 参照)。

有効性について、海外臨床試験の結果及び国内の後方視的検討の結果から、小児の慢性 ITP 患者に対して有効性が示唆されており、本邦での臨床使用実態に関する公表文献の結果を踏まえると、日本人の小児の慢性 ITP 患者における有効性も期待できる (7. (1) 参照)。

安全性について、国内外の臨床試験等の成績及び国内の製造販売後の情報を踏まえると、成人の慢性 ITP 患者に対する投与時と同様の管理がなされるのであれば、日本人の小児の慢性 ITP 患者に本薬を投与した際のリスクはベネフィットを上回らないと判断する (7. (2) 参照)。

以上より、検討会議は、小児の慢性 ITP に対する本薬の有用性は、医学薬学上公知であると判断する。

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

効能・効果及び効能・効果に関連する注意については、以下のような設定とすることが適当と検討会議は考える。

【効能・効果】(今回の要望に関連する部分のみ抜粋)

慢性特発性血小板減少性紫斑病

(変更なし)

【効能・効果に関連する注意】(今回の要望に関連する部分のみ抜粋)

5.6 他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合にのみ使用を考慮し、血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられ

る患者に使用すること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

(変更なし)

【設定の妥当性について】

小児の慢性 ITP 患者を対象とした海外の臨床試験及び国内の後方視的検討の結果に基づき (5. (1) 参照)、国内外の診療ガイドラインで小児の慢性 ITP への本薬の投与が推奨されていること (5. (4) 参照)、本邦での臨床使用実態に関する文献報告で小児の慢性 ITP 患者で本薬の投与による一定の血小板数反応とその維持が確認されていること (6. (2) 参照) から、要望効能・効果は妥当と判断する。

海外では一次治療又は二次治療に反応しない ITP に対して本薬が推奨されていることから (5. (4) 参照)、既承認の成人の慢性 ITP と同様に、効能・効果に関連する注意において、他の治療に効果不十分又は忍容性に問題がある場合、出血リスクが高いと考えられる場合に使用する旨注意喚起することが妥当と判断する。

(2) 用法・用量について

用法・用量及び用法・用量に関連する注意については、以下のように設定することが妥当と検討会議は考える。

【用法・用量】(下線部追記、取り消し線部削除) (今回の要望に関連する部分のみ抜粋)

〈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、慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

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。

【用法・用量に関連する使用上の注意】(今回の要望に関連する部分のみ抜粋)

(効能共通)

7.1 本剤投与時に頻発してあらわれる **infusion reaction** を軽減させるために、本剤投与の 30 分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。[1.2、7.8、11.1.1 参照]

7.2 注入速度に関連して血圧下降、気管支痙攣、血管浮腫等の症状が発現するので本剤の注入速度を守り、注入速度を上げる際は特に注意すること。症状が発現した場合は

注入速度を緩めるかもしくは中止する。重篤な症状の場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。また、投与を再開する場合は症状が完全に消失した後、中止時点の半分以下の注入速度で投与を開始する。[1.2、11.1.1 参照]

7.3 注入速度は以下のとおりとする。ただし、患者の状態により注入開始速度は適宜減速すること。

効能又は効果	投与時期	注入速度
<ul style="list-style-type: none"> ・慢性リンパ性白血病 ・免疫抑制状態下の 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（小児以外に用いる場合） ・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 ・イブリツモマブ チウキセタンの前投与 	初回投与	最初の 30 分は 50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後 30 分毎に 50mg/時ずつ上げて、最大 400mg/時まで上げることができる。
	2 回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後 30 分毎に 100mg/時ずつ上げて、最大 400mg/時まで上げることができる。 *第 58 回未承認薬適応外薬検討会議の資料より注入速度の項に関しては2023年12月改訂版添付文書に合わせ記載を修正した。

〈免疫抑制状態下の 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、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〉

7.4 再投与時の有効性及び安全性に関する情報は限られているため、本剤の再投与に関しては、実施の可否を慎重に検討すること。

(変更なし)

【設定の妥当性について】

海外の臨床試験において、本薬 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与した際の有効性及び安全性が示されている (5. (1) 参照)。また、国際的なコンセンサスレポート⁶⁾において、小児の持続性/慢性 ITP 患者の治療選択肢としてエビデンスが報告されている用法・用量は 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与である旨記載されていること等から (5. (4) 参照)、海外において本薬は当該用法・用量で標準的に用いられているものと考えられる。国内の後方視的検討において、完全奏効又は部分奏効が認められた 11 例のうち 7 例が本薬 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与されており、当該報告と海外の臨床試験に基づき、国内のガイドライン³⁶⁾でも同様の用法・用量が推奨されている。加えて、本邦での臨床使用実態に関する文献報告^{37)~46)}も踏まえれば、小児の慢性 ITP に対する用法・用量は、既承認の成人の慢性 ITP と同一とすることが妥当と判断する。

注入速度について、成人及び小児に適応を有する本邦の既承認の効能・効果（免疫抑制状態下の B 細胞性リンパ増殖性疾患及び既存治療で効果不十分なループス腎炎）において、

成人及び小児で投与速度は区別されておらず、これまでに小児特有の懸念は特段示唆されていないことから、成人の慢性 ITP と同様とすることが適切と考える。

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) 米国添付文書 : RITUXAN (rituximab) injection, for intravenous use (Genentech, Inc.)
- 2) 英国添付文書 : MabThera 100 mg/500 mg concentrate for solution for infusion (Roche Registration GmbH)
- 3) 独国添付文書 : MabThera 100 mg/500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionlösung (Roche Registration GmbH)
- 4) 仏国添付文書 : 100 mg/500 mg solution à diluer pour perfusion (Roche Registration GmbH)
- 5) 加国添付文書 : RITUXAN (Hoffmann-La Roche Limited)
- 6) Provan D, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019; 3: 3780-817.
- 7) Neunert C, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019; 3: 3829-66.
- 8) Grace RF, et al. Response to steroids predicts response to rituximab in pediatric chronic immune thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer*. 2012; 58: 221-5.
- 9) Parodi E, et al. Long-term follow-up analysis after rituximab therapy in children with refractory symptomatic ITP: identification of factors predictive of a sustained response. *Br J Haematol*

- 2009; 144: 552-8.
- 10) Mueller BU, et al. One year follow-up of children and adolescents with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) treated with rituximab. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 52: 259-62.
 - 11) Dierickx D, et al. Rituximab in auto-immune haemolytic anaemia and immune thrombocytopenic purpura: a Belgian retrospective multicentric study. *J Intern Med* 2009; 266: 484-91.
 - 12) Patel VL, et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2012; 119:5989-95.
 - 13) Oved JH, et al. Treatment of Children with Persistent and Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: 4 Infusions of Rituximab and Three 4-Day Cycles of Dexamethasone. *J Pediatr* 2017; 191: 225-31.
 - 14) Liang Y, et al. Rituximab for children with immune thrombocytopenia: a systematic review. *PLoS One*. 2012; 7: e36698.
 - 15) Dai WJ, et al. Efficacy of standard dose rituximab for refractory idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015; 19: 2379-83.
 - 16) Bennett CM, et al. Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2006; 107: 2639-42.
 - 17) COMPENDIA TRANSPARENCY TRACKING FORM (INDICATION: Immune thrombocytopenia, previously treated [pediatric]): <https://www.merative.com/micromedex-training-center/compendia>. (最終確認日2024年2月14日)
 - 18) Local Coverage Determination (LCD): Off-label Use of Rituximab and Rituximab Biosimilars (L38920). Medicare Coverage Database. 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> (最終確認日 2024 年 2 月 14 日)
 - 19) 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=13&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> (最終確認日 2024 年 2 月 14 日)
 - 20) Local Coverage Determination (LCD): Off-label Use of Rituximab and Rituximab Biosimilars (L35026). Medicare Coverage Database. Available from: <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/lcd.aspx?LCDId=35026> (最終確認日2024年2月14日)
 - 21) Local Coverage Determination (LCD): Immune Thrombocytopenia (ITP) Therapy (L38268). Medicare Coverage Database. Available from: <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/lcd.aspx?lcdid=38268&ver=8&bc=0> (最終確認日2024年2月14日)

- 22) Matzdorff A, et al. Expert Report on Immune Thrombocytopenia:Current Diagnostics and Treatment -Recommendations from an Expert Group from Austria, Germany, and Switzerland. *Oncol Res Treat* 2023; 46; 5-44.
- 23) Wang J, et al. Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: assessment of rituximab treatment. *J Pediatr.* 2005; 146: 217-21.
- 24) Gokcebay DG, et al. Evaluation of children with chronic immune thrombocytopenic purpura and Evans syndrome treated with rituximab. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2013; 19: 663-7.
- 25) Dogan M, et al. Treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura with rituximab. *Indian J Pediatr.* 2009; 76: 1141-4.
- 26) Matsubara K, et al. Long-term follow-up of children with refractory immune thrombocytopenia treated with rituximab. *Int J Hematol.* 2014; 99: 429-36.
- 27) Del Vecchio GC, et al. Chronic immune thrombocytopenia in childhood. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2014; 25: 297-9.
- 28) Tarantino MD, et al. Update on the management of immune thrombocytopenic purpura in children. *Curr Opin Hematol.* 2007; 14: 526-34.
- 29) Taube T, et al. Effect of a single dose of rituximab in chronic immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Haematologica.* 2005; 90: 281-3.
- 30) Parodi E, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) in children with chronic refractory symptomatic immune thrombocytopenic purpura: efficacy and safety of treatment. *Int J Hematol.* 2006; 84: 48-53.
- 31) Singh G, et al. Immune Thrombocytopenia in Children: Consensus and Controversies. *Indian Journal of Pediatrics.* 2020; 87: 150-7.
- 32) Goldman-Cecil Medicine. 25th Edition. Elsevier Health Science; 2015. p1163-4.
- 33) WINTROBE's CLINICAL HEMATOLOGY 14th EDITION. Wolters Kluwer; 2018. p1399-400.
- 34) Harrisonn' s Principles of Internal Medicine 21st Edition. McGraw-Hill Education; 2022. p906-7.
- 35) 血液専門医テキスト 改訂第4版. 日本血液学会（編）.南江堂; 2023. p410-3.
- 36) 石黒精、他. 日本小児血液・がん学会 2022年小児免疫性血小板減少症診療ガイドライン. 日本小児血液・がん学会雑誌 2022; 59: 50-7.
- 37) 大城登喜子、他. 小児難治性慢性ITPに対するリツキシマブ療法の有用性と問題点の検討. 日本小児科学会雑誌. 2016; 120: 1539-40.
- 38) Goto S, et al. Serum sickness with an elevated level of human anti-chimeric antibody following treatment with rituximab in a child with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol.* 2009; 89: 305-9.
- 39) 柴田真弓、他. 難治性慢性血小板減少に対し rituximab 投与を行った3例. 第51回日本小児血液学会. 2009; 305.

- 40) 寺尾陽子、他. 頭蓋内出血を合併した慢性型特発性血小板減少性紫斑病の二症例. 第 52 回日本小児血液学会・第 26 回日本小児がん学会・第 8 回日本小児がん看護学会・第 15 回財団法人がんと子供を守る会公開シンポジウムプログラム総会号. 2010; 352.
- 41) 中舘尚也、他. 本邦での Rituximab による難治性小児慢性 ITP の治療実態調査. 第 50 回日本小児血液学会・第 24 回日本小児がん学会・第 6 回日本小児がん看護研究会・第 5 回血友病看護研究会・第 13 回がんと子どもと家族を支援する公開シンポジウムプログラム総会号. 2008; 210.
- 42) 後藤晶子、他. 慢性 ITP に対する Rituximab の使用経験 ; 血清病を発症し HumanAnti-Chimeric Antibody (HACA) が上昇した 1 例. 第 49 回日本小児血液学会・第 23 回日本小児がん学会学術集会・第 5 回日本小児がん看護研究会・第 4 回血友病看護研究会・第 12 回財団法人がんと子どもと家族を支援する公開シンポジウムプログラム総会号. 2007; 324.
- 43) 岡田洋介、他. 当院における難治性免疫性血小板減少症に対するリツキシマブ療法の検討. 大阪母子医療センター雑誌 2020; 36: 19-25.
- 44) 渡邊力、他. 当院で経験した小児慢性免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP) の治療と予後経過. Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 2017; 22: 13-9.
- 45) 古波蔵都秋、他. リツキシマブが有効であった難治性慢性 ITP の 1 例. 日本小児科学会雑誌 2011; 115: 1969-70.
- 46) 米山浩志、他. Rituximab を投与した難治性慢性特発性血小板減少性紫斑病の一例. 日本小児血液学会雑誌 2006; 20: 549.
- 47) Ducassou S, et al. Second-line treatment trends and long-term outcomes of 392 children with chronic immune thrombocytopenic purpura: the French experience over the past 25 years. Br J Haematol 2020; 189: 931-42.