

# 資料 4 - 1

## 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）

#### 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：リツキサン注 10 mg/mL	
	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	慢性特発性血小板減少性紫斑病
	用法・用量	1回当たり 375 mg/m <sup>2</sup> を 1 週間間隔で 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）	特になし
備考	特になし	

### 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

慢性特発性血小板減少性紫斑病（以下、「ITP」）は血小板減少を来す自己免疫性疾患であり、血小板数が 10000～20000 / $\mu$ L 以下に低下した場合には出血事象の発現リスクが高まり、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、「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、「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」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

海外に慢性 ITP に関するリツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）の承認はないが、米国では、本薬を慢性 ITP に使用した場合に保険償還の対象とされている。The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia（以下、「米国血液学会ガイドライン」）<sup>1)</sup>には、副腎皮質ステロイド、静注免疫グロブリン（以下、「IVIG」）、脾臓摘出の少なくとも 1 つが無効な成人の慢性 ITP 患者に対して本薬を投与する旨の記載があり、International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia（以下、「国際 ITP 診療ガイドライン」）<sup>2)</sup>には、慢性 ITP に対する第 2 選択治療薬として本薬を要望用法・用量にて投与する旨記載されている。また、

国内ガイドライン<sup>3),4)</sup>には、本薬が副腎皮質ステロイド及び脾摘が無効な症例に対する治療薬として記載されている。以上より、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。

### 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>5)</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	慢性ITPに対する承認はない（2016年2月現在）。
2) 英国 <sup>6)</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	慢性ITPに対する承認はない（2016年2月現在）。
3) 独国 <sup>6)</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	慢性ITPに対する承認はない（2016年2月現在）。
4) 仏国 <sup>6)</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	慢性ITPに対する承認はない（2016年2月現在）。

5) 加国 <sup>7)</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	慢性ITPに対する承認はない（2016年2月現在）。
6) 豪州 <sup>8)</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	慢性ITPに対する承認はない（2016年2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	① 国際ITP診療ガイドライン <sup>2)</sup> ② 米国血液学会ガイドライン <sup>1)</sup>
効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	① 成人ITP患者に対する第2選択薬 ② 副腎皮質ステロイド、IVIG又は脾摘による1つの治療が無効で、出血リスクを有するITP患者で考慮される可能性がある
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 <sup>2</sup> /週で4回投与 ② 記載なし
ガイドラインの根拠論文	① <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Ann Intern Med. 2007; 146(1): 25-33.<sup>9)</sup></li> <li>・ Blood. 2002; 99(10): 3872-3873.<sup>10)</sup></li> <li>・ Br J Haematol. 2004; 125(2): 232-239.<sup>11)</sup></li> <li>・ Blood. 2008; 112(4): 999-1004.<sup>12)</sup></li> </ul> ② <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Ann Intern Med. 2007; 146(1): 25-33.<sup>9)</sup></li> <li>・ J Support Oncol. 2007; 5(4 suppl2): 82-84.<sup>13)</sup></li> <li>・ Eur J Haematol. 2008; 81(3): 165-169.<sup>14)</sup></li> </ul>
備考	公的医療保険の適用：Medicare
2) 英国	

ガイドライン名	① GUIDELINES FOR THE INVESTIGATION AND MANAGEMENT OF IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA IN ADULTS, CHILDREN AND IN PREGNANCY (以下、「英国血液学会ガイドライン」) <sup>15)</sup> ② 国際 ITP 診療ガイドライン <sup>2)</sup>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	① 第1選択治療及び第2選択治療が無効の成人 ITP 患者 (慢性の難治性 ITP) 他の治療が無効で、出血等の理由により確実に血小板数を増やす必要のある症例に有用な可能性がある。 ② 米国と同じ
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	① 2～5種類の治療に抵抗性の ITP に対して本薬の効果を評価した試験 <sup>16)</sup> では、375 mg/m <sup>2</sup> /週で4回投与された。 ② 米国と同じ
ガイドラインの根拠論文	① Blood. 2001; 98: 952-957. <sup>16)</sup> ② 米国と同じ
備考	公的医療保険の適用：不明
3) 独国	
ガイドライン名	Diagnostik und Therapie der Immunthrombozytopenie (以下、「独国血液・がん学会、独国輸血学会、独国統合血栓止血学会ガイドライン」) <sup>17)</sup>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	ITP (第2選択薬、第3選択薬)
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	375 mg/m <sup>2</sup> /週で4回投与
ガイドラインの根拠論文	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Blood 2008; 112: 999-1004.<sup>12)</sup></li> <li>・ Ann Intern Med 2007; 146: 25-33.<sup>9)</sup></li> <li>・ Eur J Haematol 2008;81: 165-169.<sup>14)</sup></li> <li>・ Ann Hematol 2006; 85: 400-406.<sup>18)</sup></li> </ul>
備考	公的医療保険の適用：不明
4) 仏国	
ガイドライン名	国際 ITP 診療ガイドライン <sup>2)</sup>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	米国と同じ
用法・用量	米国と同じ

(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	米国と同じ
備考	公的医療保険の適用：不明
5) 加国	
ガイドライン名	国際 ITP 診療ガイドライン <sup>2)</sup>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	米国と同じ
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	米国と同じ
ガイドラインの根拠論文	米国と同じ
備考	公的医療保険の適用：不明
6) 豪州	
ガイドライン名	国際 ITP 診療ガイドライン <sup>2)</sup>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	米国と同じ
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	米国と同じ
ガイドラインの根拠論文	米国と同じ
備考	公的医療保険の適用：不明

#### 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

2016年3月18日に、PubMed.gov (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)において、“rituximab”

及び”ITP or Idiopathic Thrombocytopenic Purpura or Immune Thrombocytopenia”をキーワードに文献を検索した結果、566 報が検索され、このうち、成人の慢性 ITP に対する有効性及び安全性に関する報告と考えられた報告は 46 報であった。

46 報のうち、国内外のガイドラインに引用された本要望の対象患者及び用法・用量の文献 7 報、本要望の対象患者及び用法・用量の前方視的試験又は前方視的検討に関する文献 9 報の合計 16 報について以下に示した。

<海外における臨床試験等>

1. 前方視的試験又は前方視的検討

- 1) Ghanima W et al. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015; 385(9978): 1653-1661.<sup>19)</sup>

脾摘の代替治療としての本薬の有効性を評価するため、ステロイド治療抵抗性の ITP 患者を対象にプラセボに対する本薬の優越性を検証する多施設共同プラセボ対照二重盲検試験が実施された。ステロイド治療抵抗性で脾摘を実施していない 18 歳以上の ITP 症例が対象とされ、第 2 選択薬として副腎皮質ステロイド以外の治療が行われた症例は除外された。症例は 1 : 1 で本薬群とプラセボ群に割り付けられ、本薬 375 mg/m<sup>2</sup> 又はプラセボを週に 1 回、4 回投与された。

112 例が登録され、治療を受けなかった 3 例を除く 109 例が解析対象とされた。ベースライン時の血小板数（中央値）は本薬群で  $26 \times 10^9$ （四分位範囲（以下、「IQR」）：6~ $27 \times 10^9$ ）/L、プラセボ群で  $21 \times 10^9$ （IQR：9~ $29 \times 10^9$ ）/L であった。

主要評価項目である 78 週（1.5 年）時の treatment failure 率（脾摘、又は治療開始から 12 週後以降に脾摘の実施の基準（血小板数  $20 \times 10^9$  /L 未満又は血小板数を維持するために副腎皮質ステロイドの増量を要する）に合致した被験者の割合）は本薬群の 58%、プラセボ群 68% であり、両群間に有意差は認められなかった。

副次的評価項目は、寛解率、寛解期間（寛解に達した症例の再発までの期間）とされた。Overall Response（以下、「OR」）は血小板数  $30 \times 10^9$  /L 超、Complete Response（以下、「CR」）は血小板数  $100 \times 10^9$  /L 超と定義された。Kaplan-Meier 法による 78 週時点の OR 率は本薬群 81%、プラセボ群 73%、CR 率は本薬群 58%、プラセボ群 50% であった。OR に達した症例の再発までの期間（中央値）は本薬群 36 週（IQR：13 週~未到達）、プラセボ群 7 週（IQR：5~69 週）であり、本薬群で有意に延長していた。CR に達した症例の再発までの期間は本薬群 76 週（IQR：31 週~未到達）、プラセボ群 49 週（IQR：20~95 週）であった。

死亡は 35 週時にプラセボの群 1 例（胃腸の大出血）のみに認められた。当該症例は治療不応例であった。感染症は本薬群 22 例及びプラセボ群 13 例で認められた。両群各 1 例に Grade 3 の感染症が認められ、本薬群は虫垂炎、プラセボ群は肺炎であった。

各群で5%以上に認められた有害事象及びGrade 3以上の有害事象は表1のとおりであった。

表1：有害事象

	本薬群 (55例)		プラセボ群 (54例)	
	Grade ≤2	Grade 3	Grade ≤2	Grade 3
貧血	2例 (4%)	0	3例 (6%)	0
発熱	4例 (7%)	0	2例 (4%)	0
インフルエンザ	8例 (15%)	0	4例 (7%)	0
気管支炎	4例 (7%)	0	2例 (4%)	0
上気道感染	3例 (5%)	0	2例 (4%)	0
頭痛	5例 (9%)	0	2例 (4%)	0
喉の炎症	8例 (15%)	0	1例 (2%)	0
咳	1例 (2%)	0	3例 (6%)	0
発疹	3例 (5%)	0	2例 (4%)	0
腹部痛	2例 (4%)	0	1例 (2%)	2例 (4%)
肺炎	0	1例 (2%)	0	1例 (2%)
虫垂炎	0	1例 (2%)	0	0
背部痛	0	1例 (2%)	1例 (2%)	1例 (2%)
卵巣嚢胞	0	0	0	1例 (2%)
骨盤痛	0	0	0	1例 (2%)

2) Zwaginga JJ et al. Multi-center randomized open label phase II trial on three rituximab dosing schemes in immune thrombocytopenia patients. *Haematologica*. 2015; 100(3): e90-e92.<sup>20)</sup>

再発又は難治性 ITP 症例に対する本薬の有効性及び安全性を評価するため、多施設共同無作為化オープンラベル第II相試験が実施された。18歳以上の再発又は難治性 ITP 症例 156 例は、本薬 375 mg/m<sup>2</sup> を1週間間隔で4回投与するA群、375 mg/m<sup>2</sup> を1週間間隔で2回投与するB群（15日で寛解が認められなかった場合、又は6週以内に寛解でなくなった場合には、本薬 375 mg/m<sup>2</sup> を1週間間隔で2回投与を追加）、750 mg/m<sup>2</sup> を1週間間隔で2回投与するC群に割り付けられた。156例のうち、不適格者が15例及び本薬治療に同意しなかった3例を除き、138例を対象として有効性が評価された。患者背景は、表2のとおりであった。

表2：患者背景

	A群 (46例)	B群 (43例)	C群 (49例)
本薬投与量	375 mg/m <sup>2</sup> ×4回	375 mg/m <sup>2</sup> ×2又は4回	750 mg/m <sup>2</sup> ×2回
脾摘症割合	2%	14%	10%
治療前血小板数 <sup>a</sup> (範囲)	14×10 <sup>9</sup> /L (3~36×10 <sup>9</sup> /L)	19×10 <sup>9</sup> /L (2~38×10 <sup>9</sup> /L)	15×10 <sup>9</sup> /L (1~30×10 <sup>9</sup> /L)

a：中央値

本薬の有効性について、CRは血小板数 150×10<sup>9</sup> /L以上、Partial Response（以下、「PR」）は血小板数 50×10<sup>9</sup> /L以上をそれぞれ2回確認した場合、Moderate Responseは血小板数が少なくとも治療前の2倍あり、30×10<sup>9</sup> /Lより多い場合と定義された。治療結果は、表3のとおりであった。

表 3 : 治療結果

	A 群 (46 例)	B 群 (43 例)	C 群 (49 例)
70 日間の最良結果			
Total responders : 例数 (%)	24 例 (52%)	20 例 (47%)	24 例 (49%)
CR : 例数 (%)	10 例 (22%)	7 例 (16%) (うち 5 例は 2 回投与後)	9 例 (18%)
PR : 例数 (%)	9 例 (20%)	8 (19%) (うち 2 例は 2 回投与後)	10 例 (20%)
Moderate Response : 例数 (%)	5 例 (11%)	5 (12%) (うち 1 例は 2 回投与後)	5 例 (10%)
寛解期間			
本薬治療から初回寛解までの日数中央値 (範囲)	22 (3~66) 日	21 (1~70) 日	16 (5~59) 日
14 日以内の寛解症例数 (%)	9 例 (20%)	7 例 (16%)	12 例 (24%)
Total responders の早期寛解割合	38%	35%	50%
本薬治療から最良寛解までの日数中央値 (範囲)	52 (7~223) 日	49 (1~364) 日	48 (14~183) 日
CR からの 2 年 DFS	89%	43%	76%
再発	10 例	11 例	11 例
初回寛解症例の 70 日以降の最良寛解			
最良寛解が CR	13 例	9 例	11 例
最良寛解が PR	9 例	8 例	12 例
最良寛解が Moderate Response	1 例	3 例	1 例
再発*	1 例	0 例	0 例

\*1 例は 70 日以内の寛解後再発した。DFS : 無再発生存率

安全性については、感染症は A 群 1 例 2 件、B 群 2 例 2 件、C 群 4 例 4 件に認められ、感染症以外の有害事象は A 群 12 例 15 件、B 群 7 例 9 件、C 群 14 例 18 件に認められ、各群の安全性結果は類似していた。22 例に 23 件の Grade 3 又は Grade 4 の有害事象が発現し、そのうち 10 例 10 件に重篤な有害事象が発現した。内訳は、A 群は Grade 3 の溶血性貧血及び血清病、B 群は Grade 4 の出血及び  $\beta$  ストレプトコッカス菌血症、Grade 3 の血清病、C 群は Grade 4 のアレルギー性反応 (発作、低血圧)、Grade 3 の腓骨骨折、皮膚反応、高血圧症及びスタフィロコッカス菌血症であった。なお、重篤な有害事象として報告されていないが、A 群で認められた Grade 4 の発作も重篤な有害事象と考えられた。B 群の 1 例 (83 歳) が治験薬投与開始から 3 年 5 カ月後に死亡したが、死因は不明であった。

3) Arnold DM et al. A pilot randomized trial of adjuvant rituximab or placebo for nonsplenectomized patients with immune thrombocytopenia. Blood. 2012; 119(6): 1356-1362.<sup>21)</sup>

本薬治療の有効性等を検討するため、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。18 歳から 80 歳までの脾摘のない新規又は再発性の ITP で、血小板数  $30 \times 10^9 / L$  以下の治療介入が必要とされる成人症例が対象とされ、副腎皮質ステロイドを主とした 8 週間の初期治療後に本薬  $375 \text{ mg/m}^2$  を 1 週間間隔で 4 回投与する本薬群と、プラセボを投与するプラセボ群に 1 : 1 で割り付けられた。

126 例が参加を検討し、そのうち 60 例が無作為化され、本薬群へ 33 例、プラセボ



群へ 27 例が割り付けられた。各群の患者背景は表 4 のとおりであった。

表 4：患者背景

	本薬群 (33 例)	プラセボ群 (27 例)
I TP 病期 症例数 (%)		
新規 I TP	17 例 (51.5%)	11 例 (40.7%)
再発 I TP	16 例 (48.5%)	16 例 (59.3%)
登録時血小板数 <sup>a</sup> (IQR)	15×10 <sup>9</sup> /L (4~23×10 <sup>9</sup> /L)	14×10 <sup>9</sup> /L (10~23×10 <sup>9</sup> /L)

a：中央値

有効性の主要評価項目である Treatment failure (血小板数 50×10<sup>9</sup> /L 未満、重度の出血 (ITP bleeding scale<sup>22</sup>)で Grade 2 と定義される出血) 又は血小板減少、出血、計画された侵襲的処置のための治療の実施) 率は、本薬群及びプラセボ群でそれぞれ 65.6%及び 80.8%であり、プラセボ群で高い傾向があったが、統計的に有意ではなかった (相対リスク：0.81、95%信頼区間 (以下、「95%CI」)：0.59, 1.11)。一方、試験期間を通じての血小板数の平均値は、本薬群及びプラセボ群でそれぞれ 131×10<sup>9</sup> /L 及び 96×10<sup>9</sup> /L であり、本薬群で有意に高かった。CD19 陽性細胞は本薬投与開始 1 カ月後には検出不可能なレベルにまで減少 (11.2%から 0.1%未満) し、6 カ月後から再検出された。

重篤な有害事象は本薬群で 2 件、プラセボ群で 1 件認められた。

- 4) Godeau B et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. Blood. 2008; 112(4): 999-1004.<sup>12)</sup> (国際 ITP 診療ガイドライン引用文献 85、独国血液・がん学会、独国輸血学会、独国統合血栓止血学会ガイドライン引用文献 93)

脾摘前の慢性 ITP 例に対する本薬の有効性及び安全性を評価するため、前方視的多施設共同オープンラベルシングルアーム第 II 相試験が実施された。

発症から半年以上経過し、少なくとも 1 回の治療歴を有するも血小板数が 30×10<sup>9</sup> /L 未満で、担当医が脾摘の対象と判断する ITP 症例が対象とされ、本薬 375 mg/m<sup>2</sup> が毎週 1 回、連続して 4 週間投与された。本薬投与の 2 週間前から副腎皮質ステロイドを除く他の ITP 治療薬を中止し、副腎皮質ステロイドについても本薬投与完了後は中止することとされた。65 例が登録され、選択基準により除外された 3 例と、本薬の投与前に中止された 2 例を除いた 60 例が解析対象とされた。患者背景は表 5 のとおりであった。

表 5：患者背景

項目	値
登録時血小板数 <sup>a</sup> (IQR)	14.0×10 <sup>9</sup> /L (7.0~19.5×10 <sup>9</sup> /L)
前治療回数 <sup>a</sup> (IQR)	2 回 (2~3.5 回)

a：中央値

有効性の評価において、血小板数が 50×10<sup>9</sup> /L 以上かつ治療前値の 2 倍以上に回復した場合が寛解と定義された。

主要評価項目である治療開始から1年時点における寛解率は、40% (95%CI:28, 52%) であり、寛解であった24例中18例は血小板数が  $150 \times 10^9 / L$  以上に達していた。寛解到達までの期間 (中央値) は4週間 (IQR: 3~7週間) であった。治療開始後2年時点においても、1年時点に寛解であった24例中20例が寛解を維持していた。無効の36例については、治療開始から2年間で25例が脾摘を受けていた。

有害事象は15例 (25%) に発現したが、いずれも軽微であり、重篤なものはなかった。2例以上に認められた有害事象は蕁麻疹 (5例)、発熱 (4例)、アレルギー性鼻炎、腹痛、上気道感染及び頭痛 (各2例) であった。8件の重篤な有害事象が認められたが、いずれも本薬との関連性は否定された。投与16カ月後に85歳の1例で死亡 (心筋梗塞) が認められたが、本薬との関連性は否定された。Infusion reaction として、蕁麻疹 (5例)、発熱 (4例)、頭痛 (2例)、一過性高血圧 (1例) が報告された。

5) Pasa S et al. The efficacy of rituximab in patients with splenectomized refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. J Thromb Thrombolysis. 2009; 27(3): 329-333.<sup>23)</sup>

難治性慢性 ITP 症例に対する本薬の効果を評価するため、前方視的解析が実施された。少なくとも2回の免疫抑制療法及び脾摘を行っている難治性 ITP 症例が対象とされ、本薬は  $375 \text{ mg/m}^2/\text{週}$  を4週連続で投与された。17例が登録され、患者背景は表6のとおりであった。

表6: 患者背景

項目	値
登録時血小板数 <sup>a</sup> (範囲)	$13.3 \times 10^9 / L$ ( $0.6 \sim 18.9 \times 10^9 / L$ )
前治療回数 <sup>a</sup> (範囲)	5回 (3~11回)
前治療	
プレドニゾン	17例
脾摘	17例
ビクリスチン	8例
IVIG	6例
アザチオプリン	5例
シクロホスファミド	5例

a: 中央値

有効性の評価において、血小板数が  $100 \times 10^9 / L$  以上を1週間間隔で2回確認した場合が CR、 $50 \sim 100 \times 10^9 / L$  の場合が PR、 $30 \sim 50 \times 10^9 / L$  の場合が Minimal Response、 $30 \times 10^9 / L$  未満の場合が No Response (以下、「NR」) と定義された。

6カ月間の追跡調査後の寛解率は82.3% (14例、CR 2例 (11.7%)、PR 8例 (47%)、Minimal Response 4例 (23.5%))、NR率は17.6% (3例) であった。

本薬初回投与時に6例で軽度又は中等度の infusion reaction (発熱、悪寒、非特異的な発疹、筋肉痛、頻脈) を発現したが、投与2回目以降には認められなかった。治療中止に至った重度の有害事象は認められなかった。

- 6) Alasfoor K et al. Rituximab in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Ann Hematol. 2009; 88(3): 239-243.<sup>24)</sup>

ITP 治療における本薬の有効性及び安全性を評価するため、前方視的試験が実施された。慢性又は重症 ITP 症例を対象として、本薬 375 mg/m<sup>2</sup>/週を 4 週間連続で投与された。

14 例が登録され、12 例が ITP、他の 2 例はエバンス症候群であった。5 例は脾摘を行っており、6 例は免疫抑制剤による前治療を行っていた。血小板数は 12 例が 10×10<sup>9</sup>/L 未満であった。観察期間（中央値）は 18 カ月（範囲：2～35 カ月）であった。

有効性の評価において、血小板数が 100×10<sup>9</sup>/L を超える場合を CR、50～100×10<sup>9</sup>/L の場合を PR、50×10<sup>9</sup>/L 未満で治療を必要としない場合を Minimal Response と定義された。

13 例（93%）が寛解し、CR は 11 例（79%）、PR は 2 例（14%）であった。寛解期間の中央値は 12.5 カ月（範囲：2～19 カ月）であった。寛解した 4 例に 5 回再発が認められたが、本薬による再治療を実施し、全例が再度 CR となった。

1 回目投与時に、3 例に一時的な息切れと胸部圧迫感が発現したが、投与速度の減速で消失した。本薬投与完了の 2 週間後に強直間代性発作が 1 例に発現したが、本薬との関連性は不明であった。本薬初回投与後に副腎皮質ステロイド及び病的肥満等による血小板増加と深部静脈血栓症が 1 例に認められた。また、治療期間中に点滴ライン感染による黄色ブドウ球菌敗血症が 1 例に認められた。

- 7) Garcia-Chavez J et al; Mexican Hematology Study Group. Rituximab therapy for chronic and refractory immune thrombocytopenic purpura: a long-term follow-up analysis. Ann Hematol. 2007; 86(12): 871-877.<sup>25)</sup>

慢性又は難治性の ITP 患者に対する本薬の長期反応性を評価するため、5 年間の前方視的試験が実施された。前治療にて寛解しなかった慢性又は難治性の ITP 症例を対象に、本薬 375 mg/m<sup>2</sup>/週が 4 週間連続で投与された。登録された 18 例全例に本薬が予定どおり投与され、解析対象とされた。登録時血小板数（中央値）は 12.5×10<sup>9</sup>/L（範囲：3.0～26.3×10<sup>9</sup>/L）、平均前治療回数は 5.5 回（範囲：3～8 回）であり、15 例（83%）は脾摘されていた。観察期間（中央値）は 26 カ月（範囲：12～59 カ月）であった。

有効性の評価において、血小板数が 100×10<sup>9</sup>/L 超の場合を CR、50×10<sup>9</sup>/L 超の場合を PR、30×10<sup>9</sup>/L 超の場合を Minimal Response と定義された。

CR が 5 例（28%）、PR が 5 例（28%）、Minimal Response が 4 例（22%）に認められ、OR 率は 78%であった。治療開始から寛解までの期間（中央値）は 14 週（範囲：4～32 週）であり、12 例（67%）は 6 カ月間寛解が維持されていた。

本薬の初回投与に関連する副作用（発熱、悪寒、呼吸器症状等）が 18 例中 8 例（43%）

に認められたが、本薬治療中に重度の有害事象は認めなかった。血液毒性や感染症は認められず、遅発性好中球減少症も認められなかった。

8) Giagounidis AA et al. Treatment of relapsed idiopathic thrombocytopenic purpura with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: a pilot study. *Eur J Haematol.* 2002; 69(2): 95-100.<sup>26)</sup>

再発 ITP 症例に対する本薬の効果を検討するための前方視的予備試験が実施された。血小板数  $20 \times 10^9 / L$  未満の再発 ITP 症例に本薬  $375 \text{ mg/m}^2$ /週で 4 週間投与された。12 例が登録され、11 例で前治療として脾摘が行われていた。観察期間（中央値）は 286 日（範囲：183～455 日）であった。

有効性の評価において、血小板数が正常値（ $150 \times 10^9 / L$  以上）の状態を 30 日間継続した場合は CR、 $30 \times 10^9 / L$  以上  $150 \times 10^9 / L$  未満の状態を 30 日間継続した場合は PR、 $30 \times 10^9 / L$  以上の状態を 10～30 日間継続した場合は Minor Response と定義され、本薬治療中に CR が認められた場合は、本薬を中止することとされた。OR 率は 75% で、CR は 5 例（41%）、PR は 2 例（17%）、Minor Response は 2 例（17%）であった。CR の 5 例中 4 例は 230～398 日間、CR を維持していた。CR の 1 例と Minor Response の 1 例はそれぞれ治療開始から 183 日後、21 日後に再発したが、いずれも本薬の再投与により CR となった。

重篤な有害事象は 1 件（髄膜炎菌性髄膜炎）認められたが、本薬との関連は否定された。本薬 2 回目投与後に 1 例で過剰な血小板増加（Grade 2）を認めたが、6 カ月後までに徐々に減少した。Infusion reaction の発現率は低く、4 例 8 件（発熱、悪寒、目眩、悪心、いずれも Grade 1）であった。

9) Saleh MN et al. A pilot study of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in patients with refractory immune thrombocytopenia. *Semin Oncol.* 2000; 27(6 Suppl 12): 99-103.<sup>27)</sup>

ITP 症例に対する本薬の安全性と有効性を評価するため、前方視的な予備的 I / II 相試験が実施された。治療抵抗性で、血小板数  $75 \times 10^9 / L$  未満の ITP 症例が対象とされ、本薬は 1 週間間隔で 4 回投与された。本薬の投与量は段階的に増量し、グループ 1 は 1 日目に  $50 \text{ mg/m}^2$ 、8、15、22 日目に  $150 \text{ mg/m}^2$  投与、グループ 2 は 1 日目に  $150 \text{ mg/m}^2$ 、8、15、22 日目に  $375 \text{ mg/m}^2$  投与、グループ 3 は  $375 \text{ mg/m}^2$  を 4 回投与することとされた。

13 例が登録され、グループ 1 に 3 例、グループ 2 に 3 例、グループ 3 に 7 例割り付けられ、12 例が治療を完了した。グループ 3 の 1 例は治療中のため、評価対象から除外された。13 例全例が前治療として副腎皮質ステロイドを使用しており、7 例は脾摘を行っていた。全例が 2 種類以上の前治療歴があり、4 例は 3 種類以上の前治療で寛解が得られていなかった。

有効性の評価において、少なくとも 4 週間無治療で血小板  $150 \times 10^9 / L$  超の場合は

CR、無治療で血小板数  $75 \times 10^9 / L$  超の場合又は副腎皮質ステロイドによる治療を継続している状態で血小板数  $100 \times 10^9 / L$  超を少なくとも 4 週間継続した場合は PR と定義された。グループ 2 の 2/3 例 (CR 1 例、PR 1 例) とグループ 3 の 1/7 例 (PR) で寛解が認められた。

3 分の 1 未満の症例に本薬に関連する infusion reaction (発熱、悪寒) が認められたが、投与速度を減速することにより改善した。治療中止に至る有害事象は認められなかった。

## 2. 後方視的検討等 (報告年順)

- 1) Medeot M et al. Rituximab therapy in adult patients with relapsed or refractory immune thrombocytopenic purpura: longterm follow-up results. Eur J Haematol. 2008; 81(3): 165-169.<sup>14)</sup>  
(米国血液学会ガイドライン引用文献 122、独国血液・がん学会、独国輸血学会、独国統合血栓止血学会ガイドライン引用文献 124)

再発又はステロイド治療抵抗性 ITP 症例に対する本薬の長期有効性及び安全性を評価するため、後方視的調査が実施された。1999 年 10 月から 2004 年 4 月に本薬  $375 \text{ mg/m}^2/\text{週}$  で 4 回投与され、治療後に少なくとも 36 カ月追跡した再発又はステロイド治療抵抗性 ITP 症例 26 例が対象とされた。本薬投与前の血小板数 (中央値) は  $19.5 \times 10^9 / L$  であり、前治療は、副腎皮質ステロイドが 26 例、免疫グロブリンが 9 例、アザチオプリン/シクロスポリン A (以下、「CyA」) が 4 例、脾摘が 4 例であった。

CR は血小板数  $100 \times 10^9 / L$  以上かつ副腎皮質ステロイド投与中止、PR は  $50 \times 10^9 / L$  以上かつ副腎皮質ステロイド投与中止と定義された。有効性に関する結果は表 7 のとおりであった。

表 7: 本薬投与後の有効性の結果

	症例数	観察期間中央値	効果持続症例数	再発例数	RFS 中央値	TFS 中央値
OR	18/26 例 (69%)	56.5 カ月	9/18 例 (50%)	9/18 例 (50%)	49 カ月	52.5 カ月
CR	14/26 例 (54%)	56.5 カ月	8/14 例 (57%)	6/14 例 (43%)	49.5 カ月	53 カ月
PR	4/26 例 (15%)	59.5 カ月	1/4 例 (25%)	3/4 例 (75%)	32.5 カ月	49 カ月

RFS: 無再発生存期間、TFS: 無治療生存期間

Grade 1 の infusion reaction が 1 例 (蕁麻疹、下痢、嘔吐) に認められたが治療は完了した。Grade 3 の血清病症候群が 1 例に認められたが、本薬投与を中止し、副腎皮質ステロイド投与により回復した。また、長期投与時 (治療完了 32 カ月後) に腹部帯状疱疹が 1 例認められた。

- 2) Patel V et al. Long-term follow-up of patients with immune thrombocytopenic purpura whose initial response to rituximab lasted a minimum of one year. J Support Oncol. 2007; 5(4 suppl2):

82-83.<sup>13)</sup> (米国血液学会ガイドライン引用文献 121)

慢性 ITP 症例 44 例 (小児 8 例を含む) に対して本薬 375 mg/m<sup>2</sup>/週を 4 回投与したときの長期有効性が後方視的に評価された。全例が血小板数は 30×10<sup>9</sup>/L 未満、前治療数は 2 回以上であり、20 例は脾摘が行われていた。追跡期間 (中央値) は 2.7 年であり、5.75 年時の寛解率は 63.6%であった。再発した患者 16 例のうち 13 例は 2.5 年以内に再発し、寛解した患者 28 例のうち 21 例が 2.5 年を超えて寛解を維持した。

重篤な感染症、悪性腫瘍の発現は認められなかった。

- 3) Peñalver FJ et al. Rituximab in the management of chronic immune thrombocytopenic purpura: an effective and safe therapeutic alternative in refractory patients. *Ann Hematol.* 2006; 85(6): 400-406.<sup>18)</sup> (独国血液・がん学会、独国輸血学会、独国統合血栓止血学会のガイドライン引用文献 126)

2001 年 4 月から 2004 年 3 月に本薬治療を受けた慢性 ITP 症例 89 例を対象に本薬の有効性を評価する目的で後方視的多施設共同研究が実施された。

89 例のうち、77 例は本薬 375 mg/m<sup>2</sup>/週を 4 回、12 例は 375 mg/m<sup>2</sup>/週を 1~6 回投与されていた。初期には血小板数が 10×10<sup>9</sup>/L 未満又は出血により、31 例が本薬と他の治療を併用された。併用治療として、副腎皮質ステロイドが 20 例、副腎皮質ステロイドと IVIG が 3 例、IVIG が 2 例、他の前治療が 6 例であった。

対象症例の血小板数 (中央値) は 8×10<sup>9</sup>/L (範囲: 1~30×10<sup>9</sup>/L)、前治療数 (中央値) は 5 回 (範囲: 2~13 回) で、前治療は副腎皮質ステロイド 98%、IVIG 88%、ダナゾール 36%、シクロホスファミド 26%、CyA 17%、抗 D 免疫グロブリン 15%であり、脾摘ありは 47 例 (53%) であった。

有効性の評価において、CR は血小板数が 100×10<sup>9</sup>/L を超える場合、PR は血小板数 50×10<sup>9</sup>/L から 100×10<sup>9</sup>/L の場合、Minimal Response は血小板数 30×10<sup>9</sup>/L から 50×10<sup>9</sup>/L の場合、NR は血小板数が 30×10<sup>9</sup>/L 未満の場合と定義された。

OR は 49 例 (55.1%) であり、CR は 41 例 (46%)、PR は 8 例 (9%) であった。追跡期間 (中央値) 9 カ月において 31 例 (35%) が OR を維持し、12 例が 1 年以上 OR を維持した。

安全性について、発熱が 2 例 (投与中)、一時的な皮膚発疹が 2 例に認められた。

- 4) Cooper N et al. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2004; 125(2): 232-239.<sup>11)</sup> (国際 ITP 診療ガイドライン引用文献 82)

慢性 ITP 成人症例 57 例を対象に本薬の有効性及び安全性を評価するための後方視的研究が実施された。57 例のうち、23 例は米国で 2000 年 10 月から 2001 年 10 月まで、34 例はイタリアで 1999 年 2 月から 2002 年 2 月までに登録された症例であり、本

薬 375 mg/m<sup>2</sup>/週を 4 回投与された。患者背景は、前治療数（中央値）は 3 回（範囲：2～8 回）、脾摘ありは 31 例であった。

有効性の評価において、CR は血小板数が 150×10<sup>9</sup>/L を超えることを 1 週間間隔で 2 回確認した場合、PR は血小板数が 50×10<sup>9</sup>/L から 150×10<sup>9</sup>/L までを 1 週間間隔で 2 回確認した場合と定義された。寛解期間は初回投与日から初回再発（血小板数 30×10<sup>9</sup>/L 未満）又は解析時までとされた。OR 率は 54%、CR は 18 例（32%）、PR は 13 例（23%）であった。CR の 18 例中 7 例は従来の治療を中断するのは倫理的に問題があるほど血小板数が低かったため重複治療が実施され、IVIG が 5 例、プレドニゾロンが 4 例で併用された。（中央値）72.5 週（範囲：24～165 週）において、CR の 18 例中 16 例が CR を維持した。16 例中 15 例は他の治療を行うことなく 1 年以上 CR を維持した。PR の 13 例中 11 例が再発し、再発までの期間（中央値）は 10 週間であった。

安全性について、本薬に関連する重症の有害事象は認められなかった。Grade 3 の気管支痙攣が 1 例に認められた。57 例中 33 例の 1 回目投与時に Grade 1 又は 2 の有害事象が認められた。プレドニゾロンの前投与を行った症例では副作用が少なかった（41% vs 73%）。重篤な感染症は認められず、感染症の増加も認めなかった。

5) Stasi R et al. Rituximab chimaeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001; 98(4): 952–957.<sup>16)</sup> (英国血液学会ガイドライン引用文献)

慢性 ITP 症例 25 例を対象に本薬 375 mg/m<sup>2</sup>/週を 4 回投与した場合の有効性及び安全性が後方視的に評価された。ベースライン時の血小板数（中央値）13×10<sup>9</sup>/L（範囲：3～25×10<sup>9</sup>/L）、前治療数 2～5 回、前治療の種類はプレドニゾロン 25 例、IVIG 25 例、脾摘 8 例、ビンクリスチン 5 例、シクロホスファミドパルス 4 例、ビタミン C 2 例、抗 Rh グロブリン 1 例であった。

CR は血小板数が 100×10<sup>9</sup>/L を超える上昇、PR は血小板数が 50×10<sup>9</sup>/L～100×10<sup>9</sup>/L までの上昇、Minor Response は血小板数が 50×10<sup>9</sup>/L 未満まで上昇し、治療の継続が必要ない場合、NR は血小板数の上昇が認められない場合又は血小板数が 50×10<sup>9</sup>/L を超える上昇が認められず治療の継続が必要な場合と定義された。寛解は少なくとも 6 カ月間持続した場合とされた。

OR 率は 52%、CR は 5 例（20%）、PR は 5 例（20%）、Minor Response は 3 例（12%）であり、7 例（CR/PR の 6 例及び Minor Response の 1 例）は観察期間中（治療終了後 6～27 カ月間）寛解を維持した。再発した 4 例は同量及び同スケジュールで本薬による治療を再度実施したところ、2 例が寛解し、そのうち 1 例は血小板数が 100×10<sup>9</sup>/L を超える状態を 8 カ月間維持した。

安全性について、18 例に 27 件の Grade 1 又は 2 の有害事象が認められ、その多くは 1 回目投与時であった。3 例でヘモグロビン値低下が認められた。治療後 1 年間に感染

症が 16 例に 19 件 (Grade 1 が 16 件、Grade 2 が 3 件) 発現した。

- 6) Stasi R et al. Variable patterns of response to rituximab treatment in adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2002; 99(10): 3872-3873.<sup>10)</sup> (国際 ITP 診療ガイドライン引用文献 81)

慢性 ITP 症例に対する本薬の第 II 相試験<sup>16)</sup>に追加登録された 7 例が報告された。全例に 2~6 回の前治療歴があり、3 例で脾摘が行われていた。本薬は 375 mg/m<sup>2</sup>/週を 4 週間連続で投与された。7 例中 6 例で血小板数が 50×10<sup>9</sup>/L 超に達し寛解を認め、うち 4 例は CR (血小板数 100×10<sup>9</sup>/L 超) であった。寛解を認めた 6 例のうち 5 例は、本薬投与期間中は血小板数の増加が認められなかったが、本薬最終投与の 2~5 週後に寛解となった。CR の 2 例は治療終了後 7~12 カ月間寛解を維持した。治療中に有害事象は認めなかった。

<日本における臨床試験等>

- 1) Miyakawa Y et al. Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with relapsed chronic immune thrombocytopenia refractory to conventional therapy. *Int J Hematol*. 2015; 102(6): 654-661.<sup>28)</sup>

日本人の再発及び治療抵抗性の慢性 ITP 症例に対する本薬の有効性及び安全性を検討するため、オープンラベル第 III 相試験が実施された。20 歳以上のステロイド抵抗性、脾摘無効又は脾摘の適応外であり、トロンボポエチン (以下、「TPO」) 受容体作動薬が無効又は適応外である日本人再発及び治療抵抗性の慢性 ITP 症例が対象とされ、本薬を 375 mg/m<sup>2</sup>/週を 4 週間連続投与された。26 例が登録され、全例が本薬の 4 回投与を完遂した。患者背景は表 8 のとおりであった。

表 8 : 患者背景

症例数	26 例
登録時血小板数中央値 (IQR)	22×10 <sup>9</sup> /L (17~24×10 <sup>9</sup> /L)
前治療回数中央値 (IQR)	2 回 (1~3 回)
前治療症例数 (%)	
脾摘	4 例 (15.4%)
ヘリコバクター・ピロリ除菌	9 例 (34.6%)
副腎皮質ステロイド	18 例 (69.2%)
IVIG	10 例 (38.5%)
TPO 受容体作動薬	7 例 (26.9%)

主要評価項目である治療開始後 24 週時点で寛解 (血小板数 50×10<sup>9</sup>/L 以上) した症例の割合は、30.8% (8/26 例、95%CI: 14.3, 51.8%) であり、事前に設定された閾値 (95%CI の下限値 20%) を下回った。寛解した 8 例については、治療開始 4 週時点で血小板数が 50×10<sup>9</sup>/L 以上となっており、観察期間を通して維持していた。

副次的評価項目のうち、治療開始後 24 週時点における血小板数 100×10<sup>9</sup>/L 以上で出血を伴わない症例の割合は 15.4% (4/26 例、95%CI : 4.4, 34.9%) であり、24 週時点



における血小板数  $30 \times 10^9 / L$  以上及び治療前の 2 倍以上で出血を伴わない症例の割合は 26.9% (7/26 例、95%CI : 11.6, 47.8%) であった。また、致死性出血のリスク回避に必要なとされる血小板数  $30 \times 10^9 / L$  以上に増加した症例の割合は、治療開始 24 週 (6 カ月) 時点で 26 例中 15 例 (57.7%) であった。血小板数の中央値は、治療開始前と比較して治療開始後から有意に増加し、治療開始 8 週間後には血小板数  $30 \times 10^9 / L$  以上に達し、治験終了までこの状態を維持していた。WHO 出血スケールについて、8 週間時点での Grade 1 以上の出血を示す症例の割合は、治療前と比較して有意に減少した (26.9% vs 57.7%)。

重篤な有害事象は、入院が 3 例に認められ (Grade 3 のウイルス感染 1 例、Grade 2 のウイルス感染 1 例、Grade 2 の月経過多 1 例)、いずれも治療により 1 週間以内に退院した。これら 3 件の事象はいずれも本薬との関連性を完全に否定することはできなかった。その他の 2 例以上に認められた有害事象は、上気道感染及び頭痛が各 3 例、下痢、腹部痛、不快感、及び咳が各 2 例に発現し、いずれも Grade 1 又は 2 であった。Infusion reaction は 8 例に認められ、2 例以上に認められた症状は発熱、口腔咽頭痛、頭痛、掻痒感、蕁麻疹及び過敏症 (いずれも Grade 1 又は 2) であった。本薬の中止を必要とする有害事象は認められず、死亡も認められなかった。

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

### <メタ・アナリシス>

- 1) Arnold DM et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. Ann Intern Med. 2007; 146(1): 25-33.<sup>9)</sup>

MEDLINE、EMBASE 等の医学文献データベースを用い、一定の基準で検索された本薬の ITP 患者に対する有効性報告 (計 19 報、313 例) 及び安全性報告 (計 29 報、306 例) を基にシステマティックレビューが実施された。本薬の投与量はほとんどの文献 (19 報中 16 報) で  $375 \text{ mg/m}^2/\text{週}$  の 4 回投与で、ほぼ全ての症例 (99.0%) が副腎皮質ステロイドの前治療を、50.5% が脾摘を受けていた。

有効性の基準は各論文で異なるが、比較的近似した基準で評価した報告を統合して解析すると、血小板数が  $150 \times 10^9 / L$  を超える CR 率は 46.3% (論文 13 報、計 191 例)、血小板数が  $50 \sim 150 \times 10^9 / L$  の PR 率は 24.0% (論文 16 報、計 284 例)、血小板数が  $50 \times 10^9 / L$  を超える OR 率は 62.5% (論文 19 報、計 313 例) であった。治療効果が発現するまでの期間 (中央値) は本薬の初回投与から 5.5 週間 (IQR : 3.0~6.6 週間)、効果持続期間 (中央値) は 10.5 カ月間 (IQR : 6.3~17.8 カ月) であった。本薬の有効性と患者背景の関係については、診断から本薬治療までの期間が短い例では OR 率が高いとの報告があるが、脾摘の有無、年齢、性別、前治療数、治療前血小板数は治療寛解率に影響を及ぼさなかった。

安全性については、306 例中 66 例 (21.6%) に軽微 (Grade 1~2) な有害事象が発現

し、そのうち 55 例は本薬投与時の infusion reaction であった。10 例 (3.7%) に重篤 (Grade 3~4) な有害事象が発現し、9 例 (2.9%) が死亡した。死亡理由については、本薬との因果関係は不明であった。

- 2) Auger S et al. Rituximab before splenectomy in adults with primary idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis. *Br J Haematol.* 2012; 158(3): 386-398.<sup>29)</sup>

脾摘前の症例に対する本薬の有効性について、医学文献データベースから検索された文献からメタ・アナリシスが実施された。キーワード検索から抽出された 364 報の文献のうち、症例数が 5 例以下の症例報告等、解析対象として適当でないと判断された文献を除外し、最終的に 19 報、計 368 例について統合解析が実施された。本薬の用法・用量はほとんどの文献で 375 mg/m<sup>2</sup>/週の 4 回投与であった。

本薬投与後脾摘をしていない 368 例における血小板数が 50×10<sup>9</sup>/L を超える OR 率は 57% (95%CI : 48, 65%) であり、本薬治療 1 年時点の 157 例に対する OR 率は 57% (95%CI : 35, 76%) であった。本薬投与後脾摘をしていない 346 例における血小板数が 100 又は 150×10<sup>9</sup>/L を超える CR 率は 41.5% (95%CI : 33, 50%) であり、本薬治療 1 年時点の 108 例に対する CR 率は 40% (95%CI : 31, 49%) であった。治療効果が発現するまでの平均期間は、解析した 36 例の結果では本薬投与から 6.34 週間 (95%CI : 2.83, 9.85 週間)、効果持続期間 (中央値) は 49 週間 (95%CI : 17, 60 週間) であった。

#### <Peer-reviewed journal の総説>

- 1) Ghanima W et al. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood.* 2012; 120(5): 960-969.<sup>30)</sup>

ステロイド治療が無効な ITP 症例に対して本薬は広範に使用されており、脾摘以外の治療と同程度の長期の CR (初回治療寛解率は 50~60%、寛解維持は 3~5 年で 20%) が得られる。追加的な有用性を得るため、デキサメタゾン (以下、「DEX」) との併用や維持療法が現在検討されている。なお、初回治療時に CR であった患者に再投与した場合、初回治療後に同程度の治療効果が得られるか不明である。

### (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) Harrison's Principles of Internal Medicine. 19<sup>th</sup> Edition<sup>31)</sup>

本薬は治療抵抗性の ITP に対して有効性が示されているが、長期的な寛解が得られる患者は約 30%である旨記載されている。

- 2) William's Hematology, 9th ed.<sup>32)</sup>

本薬投与 1 年後には ITP 患者の約 40~60%が寛解し、寛解した患者の 20~25%に長期的

な寛解をもたらす旨記載されている。

3) Wintrobe's Clinical Hematology, 13th ed.<sup>33)</sup>

副腎皮質ステロイド治療で寛解しない患者に対する治療法の1つとして本薬(375 mg/m<sup>2</sup>/週を4回投与)が記載されている。

<日本における教科書等>

1) 三輪血液病学 第3版<sup>34)</sup>

ITPの難治例(副腎皮質ステロイド、脾摘で血小板数を出血の危険の少ないレベルに維持できない例)に対する新しい治療法の1つとして記載されている。

#### (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ITP診療ガイドライン<sup>2)</sup>

- 本薬は、成人ITP患者に対する第2選択薬の1つとして位置付けられ、投与量は375 mg/m<sup>2</sup>/週で4回投与の試験が多い。
- 成人ITP患者の約60%が寛解し、約40%がCRを達成する。投与1～8週後に効果が認められ、寛解した患者の15～20%は3～5年間、効果が持続した。1年間以上CRを維持している症例の大部分は再発時の再投与で寛解する(エビデンスレベルII a～III : Evidence obtained from at least one well-designed controlled study without randomization～Evidence obtained from well-designed non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlated studies and case studies)。

2) 米国血液学会ガイドライン<sup>1)</sup>

副腎皮質ステロイド、IVIg、又は脾摘のうちの1つが無効で、出血のリスクのある症例に本薬の投与が考慮される旨記載がある(推奨度:suggest、エビデンスレベル:2C(2: lower degree of confidence that the desirable outcomes outweigh undesirable outcomes、C: evidence derived from RCTs with serious flaws, weaker observational studies, or indirect evidence.))。

3) 英国血液学会ガイドライン<sup>15)</sup>

- 第1選択治療及び第2選択治療で無効の成人ITP症例に対する治療の選択肢の1つに本薬が含まれ、出血等の理由により確実に血小板数を増やす必要のある症例に有用かもしれない。
- 本薬は、2～5種類の治療に抵抗性のITP症例25例を対象とした試験で、375 mg/m<sup>2</sup>/週で4回投与された。

- 4) 独国血液学会・がん学会、独国輸血学会、独国統合血栓止血学会ガイドライン<sup>17)</sup>
- 脾摘の代替又は脾摘の延期のための第2選択治療、及び脾摘後の第3選択治療として、本薬が記載されている。
  - 脾摘の代替又は脾摘の延期のための第2選択治療として、本薬は無作為化比較試験のデータがないことに留意すべきである。
  - 脾摘後の第3選択治療としては、本薬により、慢性ITP患者の30～50%に12カ月以上の長期寛解が得られている。標準的な用法・用量は、375 mg/m<sup>2</sup>/週1回で4週間投与する。

<日本におけるガイドライン等>

1) 成人ITP治療ガイドライン(2004年度)<sup>3)</sup>

第2選択治療(副腎皮質ステロイド治療や脾摘効果が不十分の症例、脾摘の了解が得られない症例、第1選択治療が選択されにくい症例)の1つとして、本薬(375 mg/m<sup>2</sup>/週1回で4週間投与)が記載されている。

2) 成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド2012年版<sup>4)</sup>

第3選択治療(第1選択治療及び第2選択治療が無効の症例、脾摘の了解が得られない又は合併症により脾摘が困難な症例、副腎皮質ステロイド不耐容症例)の1つとして、本薬(375 mg/m<sup>2</sup>/週1回で4週間投与)が記載されている(エビデンスレベルIV～V)。

## 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、慢性ITP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

<日本における臨床試験等>

「5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」に記載した。

<日本における臨床使用実態>

2016年3月15日に独立行政法人科学技術振興機構が提供するJDream IIIで「リツキサン、リツキシマブ、rituximab 又は Rituxan」、かつ「ITP 又は特発性血小板減少性紫斑病」をキーワードに検索した結果、開発要望書に記載のない報告は255報であった。これらの報告及び開発要望書に記載されている報告で成人の慢性ITPに関連する報告が22報あり、そのうち要望内容と同一の対象患者(慢性ITP)に対して、要望内容と同一の用法・用量が使

用された症例報告は 10 報で、全て慢性 ITP に対する複数の治療が無効であった症例についての報告 (表 9) であった。これらの報告における大部分の症例で血小板数の増加等の有効性が確認され、有害事象について記載のある報告において安全性に関する特段の問題は認められなかった<sup>35), 36), 37), 38), 39), 40), 41), 42), 43), 44)</sup>。

表 9：報告毎の対象患者

参考文献番号	対象患者
35)	プレドニゾロン、ヘリコバクター・ピロリ除菌療法、IVIG、脾摘、ダナゾール、アザチオプリン、CyA により、効果が認められなかった患者
36)、37)	プレドニゾロン又はプレドニゾロン、ヘリコバクター・ピロリ除菌療法で改善していたが、その後の再燃時に、プレドニゾロン、ヘリコバクター・ピロリ除菌療法を併用しても、効果が認められなかった患者
38)	プレドニゾロン、IVIG、脾摘、ビンクリスチン、セファランチン、ヘリコバクター・ピロリ除菌療法、DEX パルス療法、ダナゾール、ダブソン、CyA、コルヒチン、シクロホスファミドにより治療したが、それぞれ一時的な寛解が得られるのみで、再発を繰り返した患者
39)	プレドニゾロン、アザチオプリン、DEX 大量療法、IVIG、脾摘を行うも効果は不十分かつ一過性であった患者
40)	IVIG、副腎皮質ステロイド、CyA 治療に反応不良で、脾摘を実施しても血小板数の改善が認められなかった患者
41)-症例 1	プレドニゾロン、脾摘、アザチオプリン、ビンクリスチン、ヘリコバクター・ピロリ除菌療法により、効果が認められなかった患者
41)-症例 2	プレドニゾロン、脾摘、IVIG、ヘリコバクター・ピロリ除菌療法により、効果が認められなかった患者
42)	プレドニゾロン、メチルプレドニゾロンパルス療法、IVIG、脾摘及び副脾の摘出など様々な治療を長期にわたり実施しても、効果が認められなかった患者
43)	IVIG、ステロイドパルス療法、ビンクリスチン及びロミプロスチムによる治療によっても深刻な血小板数減少が継続した患者
44)	プレドニゾロン、エルトロンボバグ、IVIG 及び脾摘により、無効であった患者

## 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

海外においては、慢性 ITP 患者に対し本薬 375 mg/m<sup>2</sup>/週を 4 回投与したときの有効性を検討したプラセボ対照比較試験が 2 試験 (Ghanima, et al. の報告<sup>19)</sup>、Arnold, et al. の報告<sup>21)</sup>) 実施されている。両試験共に主要評価項目とした treatment failure 率について、プラセボ群と本薬群との間に有意な差は認められなかったが、本薬群で低い傾向であったこと、OR (血小板数 30×10<sup>9</sup> /L 超) に達した症例の再発までの期間は、プラセボ群 (7 週間) に対して本薬群 (36 週間) で有意に延長したこと<sup>19)</sup>、試験期間中の血小板数の平均値は本薬群で有意に高かったこと<sup>21)</sup>が報告されている。

また、海外の前方視的試験<sup>12)</sup>及び後方視的解析等<sup>10), 11), 13), 14), 16), 18)</sup>に加えて、メタ・アナリシス<sup>9)</sup>において、血小板数が一定の水準に到達・維持されている症例が一定割合得られた結果も踏まえて、海外ガイドラインでは、エビデンスレベルは高くはないものの、二又は三次治療として考慮される治療選択肢の 1 つとして本薬が位置付けられ、米国では保険償還されている。

国内で実施された臨床試験<sup>28)</sup>においては、主要評価項目について事前に設定した閾値（95%CIの下限値が20%）を下回ったものの、血小板数が $5 \times 10^9 / L$ 以上になった症例の割合は30.8%（8/26例、95%CI：14.3, 51.8%）、致死的な出血のリスク回避に必要とされる血小板数 $3 \times 10^9 / L$ 以上まで回復した症例の割合は57.7%であり、本薬によって、一定の血小板数の増加効果が示されたことが報告されている。また、三次治療以降の難治性慢性ITP患者に本薬 $375 \text{ mg/m}^2/\text{週}$ で4回投与した複数の症例報告からも、国内使用実態下において、一定の血小板数の増加が得られていることが報告されている<sup>35), 36), 37), 38), 39), 40), 41), 42), 43), 44)</sup>。

以上より、国内外において慢性ITP患者に対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、国内外で実施された再発又は難治例の慢性ITP患者を対象とした臨床試験等の報告、国内での再発又は難治例の慢性ITP患者における使用実態、さらに国内外のガイドラインにおいても慢性ITPに対する二又は三次治療として考慮される治療選択肢の1つとして本薬が位置付けられていることから、検討会議は、日本人慢性ITP患者においても、 $375 \text{ mg/m}^2/\text{週}$ を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考える。

## （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

海外における比較臨床試験<sup>19), 21)</sup>では、プラセボ群と比較して、本薬群で感染症やGrade 3、4の有害事象の発現割合が高い傾向が認められたが、いずれの有害事象も既承認の他の適応症でも認められる副作用であった。また、国内臨床試験で認められた主な有害事象も海外の報告における事象と同様であり、いずれもGrade 1又は2の軽微なものであった。Infusion reactionの発現率は海外の報告<sup>11), 12), 14), 18), 23), 24), 25), 26), 45), 46), 47), 48)</sup>では2～58%、国内臨床試験<sup>28)</sup>では31%に認められたが、本薬の初回投与時の発現が多く、ほとんどの事象が軽微であった。感染症は、海外の報告11報<sup>11), 13), 14), 16), 18), 24), 25), 45), 49), 50), 51)</sup>の429例のうち26例、国内臨床試験<sup>28)</sup>では26例中5例（重篤なウイルス感染症2例、上気道感染3例）、国内の症例報告では、細菌感染1例<sup>35)</sup>が報告されている。さらに、海外の報告において、進行性多巣性白質脳症が1例<sup>53)</sup>、過剰な血小板数増加（本薬2回投与後に血小板数が $1021 \times 10^9 / L$ に増加）が1例<sup>29)</sup>報告されている。なお、海外の報告<sup>12), 45), 46), 47), 51), 53)</sup>において、死亡が17例認められているが、本薬投与との関連性が疑われる事象はなく、国内の報告においては、死亡例は認められていない。

なお、国内において、CD20陽性のB細胞性非ホジキン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に対して $375 \text{ mg/m}^2$ を1週間間隔で8回投与の用法・用量が、ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に対しては $375 \text{ mg/m}^2$ を1週間間隔で4回投与する用法・用量が承認されており、既に日本人において多くの投与経験がある。

以上を踏まえると、慢性ITP患者における本薬の投与に際し、既承認の他の適応症と比較し、安全性上の懸念が高まるおそれはないと考えるが、本薬の特徴的な有害事象である

infusion reaction や感染症に十分注意する等、既承認の他の適応症への投与時と同様の注意喚起を行う必要があると考える。また、本薬投与により、過剰な血小板数の増加が認められる可能性も否定できないことから、血小板数について、定期的な観察を行う必要があると考えるものの、慢性 ITP の診療について十分な知識及び経験のある医師の下で使用されるのであれば、日本人慢性 ITP 患者における本薬投与時の安全性は許容可能と判断した。

### (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

本薬は、海外の臨床試験<sup>19), 21)</sup>から一定の有効性が確認され、海外のガイドライン<sup>1), 2), 15), 17)</sup>において慢性 ITP に対する二又は三次治療として考慮される治療選択肢の 1 つに位置付けられている。また、米国では保険償還されている。

国内のガイドライン<sup>4)</sup>においても、海外の臨床試験成績に基づき、副腎皮質ステロイド投与及び脾摘が無効な場合の治療選択肢の 1 つに位置付けられている。また、国内でも複数の慢性 ITP に対する本薬の使用実態が、主として副腎皮質ステロイド及び脾摘等の他の治療が無効の症例において報告されており、本薬の投与により血小板数が増加する効果が示され、安全性についても特段の懸念は示されていない。

以上より、検討会議は、本薬は国内外において慢性 ITP に対し副腎皮質ステロイドや脾摘等の他の治療が無効な場合等に考慮される選択肢の 1 つとして一定の使用実態があるものと考えられること、上述の試験成績、文献報告等から、本要望内容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

国内外の使用実態として、主に治療抵抗性又は再発性の慢性 ITP 症例を対象に本薬を投与した成績が多く報告されており、一定の水準に到達する血小板数の増加効果が認められている。

国内のガイドラインでは、本薬は副腎皮質ステロイド及び脾摘による効果が認められなかった治療抵抗性又は再発例に対する治療選択肢の 1 つとして記載されており、海外のガイドラインでも副腎皮質ステロイド及び脾摘が無効な場合、あるいは脾摘の代替として、考慮される治療選択肢の 1 つと位置付けられている。

以上より、国内外のガイドラインの記載状況及び使用実態から、検討会議は、本薬の効能・効果は、「慢性特発性血小板減少性紫斑病」とすることが妥当と判断する。

なお、国内外のガイドラインにおける本薬の臨床的位置付けや類薬の添付文書の記載状況から、「効能・効果に関連する使用上の注意」に、以下のような注意喚起を行う必要があると判断した。

[効能・効果に関連する使用上の注意]

- ・慢性特発性血小板減少性紫斑病に用いる場合は、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すること。
- ・慢性特発性血小板減少性紫斑病に用いる場合は、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場合に使用すること。

## (2) 用法・用量について

国内外のガイドラインでは、用法・用量は「1回当たり 375 mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で4回投与」が推奨されている。また、国内外の報告では、概ね1回当たり本薬 375 mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で4回投与という用法・用量で投与され、血小板数が増加する効果が認められ、安全性についても特段の懸念は示されていない。

以上より、検討会議は、本薬の用法・用量は、「通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 375 mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で4回点滴静注する。」とすることが妥当と判断する。

## 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

特になし

## (3) その他、製造販売後における留意点について

7. (2) に示したとおり、慢性 ITP 患者に対して本薬を投与するときには、慢性 ITP の診療に対して、十分な知識及び経験のある医師の下で使用することとした上で、infusion reaction や感染症等の有害事象に対して既承認の効能・効果と同様に注意喚起する必要があると考える。また、慢性 ITP 患者に本薬を投与することにより、過剰な血小板数の増加が認められる可能性も否定できないことから、血小板数の推移については、定期的に観察する必要がある旨注意喚起することが必要と考える。

以上を踏まえ、添付文書には、以下のような記載を行うことが必要と判断する。

[警告]

- ・本剤の投与は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器腫瘍、自己免疫疾患、ネフローゼ症候群及び慢性特発性血小板減少性紫斑病の治療、並びに腎移植あるい



は肝移植に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

(下線部今回追加)

[重要な基本的注意]

- 慢性特発性血小板減少性紫斑病に用いる場合、血小板数の過剰増加があらわれたとの報告があるため、血小板数を定期的に測定し、異常が認められた場合は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

## 10. 備考

特になし

## 11. 参考文献一覧

1)	Neunert C, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. <i>Blood</i> . 2011; 117(16): 4190-4207.
2)	Provan D, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. <i>Blood</i> . 2010; 115(2): 168-186.
3)	厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業血液凝固異常症に関する調査研究班(班長 池田康夫). 免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP) における治療ガイドライン(案)の提案ーヘリコバクタピロリ菌除菌療法の成績を踏まえてー. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 血液凝固異常症に関する調査研究 平成16年度総括・分担研究報告書. 2005; 53-69.
4)	藤村欣吾、他. 成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2012 年版. <i>臨床血液</i> . 2012; 53(4): 433-442.
5)	米国リツキシマブ添付文書
6)	欧州リツキシマブ添付文書
7)	加国リツキシマブ添付文書
8)	豪州リツキシマブ添付文書
9)	Arnold DM, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. <i>Ann Intern Med</i> . 2007; 146(1): 25-33.
10)	Stasi R, et al. Variable patterns of response to rituximab treatment in adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. <i>Blood</i> . 2002; 99(10): 3872-3873.
11)	Cooper N, et al. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. <i>Br J Haematol</i> . 2004;

	125(2): 232-239.
12)	Godeau B, et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. <i>Blood</i> .2008; 112(4): 999-1004.
13)	Patel V, et al. Long-term follow-up of patients with immune thrombocytopenic purpura whose initial response to rituximab lasted a minimum of one year. <i>J Support Oncol</i> . 2007; 5(4 suppl2): 82-84.
14)	Medeot M, et al. Rituximab therapy in adult patients with relapsed or refractory immune thrombocytopenic purpura: long-term follow-up results. <i>Eur J Haematol</i> . 2008; 81(3): 165-169.
15)	British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. GUIDELINES FOR THE INVESTIGATION AND MANAGEMENT OF IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA IN ADULTS, CHILDREN AND IN PREGNANCY. <i>Br J Haematol</i> . 2003; 120(4): 574-596.
16)	Stasi R, et al. Rituximab chimaeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. <i>Blood</i> . 2001; 98(4): 952-957.
17)	Matzdorffa A, et al. Diagnostik und Therapie der Immunthrombozytopenie. Empfehlungen einer gemeinsamen Expertengruppe der DGHO, DGTI und GTH. <i>Onkologie</i> 2010; 33(suppl 3): 2-20.
18)	Peñalver FJ, et al. Rituximab in the management of chronic immune thrombocytopenic purpura: an effective and safe therapeutic alternative in refractory patients. <i>Ann Hematol</i> 2006; 85(6): 400-406.
19)	Ghanima W, et al. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Lancet</i> . 2015; 385(9978): 1653-1661.
20)	Zwaginga JJ, et al. Multi-center randomized open label phase II trial on three rituximab dosing schemes in immune thrombocytopenia patients. <i>Haematologica</i> . 2015; 100(3): e90-e92.
21)	Arnold DM, et al. A pilot randomized trial of adjuvant rituximab or placebo for nonsplenectomized patients with immune thrombocytopenia. <i>Blood</i> . 2012; 119(6): 1356-1362.
22)	Page LK, et al. The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score: assessment of bleeding in patients with ITP. <i>Br J Haematol</i> . 2007; 138(2): 245-248.
23)	Pasa S, et al. The efficacy of rituximab in patients with splenectomized refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. <i>J Thromb Thrombolysis</i> . 2009; 27(3): 329-333.
24)	Alasfoor K, et al. Rituximab in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). <i>Ann Hematol</i> . 2009; 88(3): 239-243.
25)	Garcia-Chavez J, et al. Mexican Hematology Study Group. Rituximab therapy for chronic and refractory immune thrombocytopenic purpura: a long-term follow-up analysis. <i>Ann Hematol</i> .

	2007; 86(12): 871-877.
26)	Giagounidis AA, et al. Treatment of relapsed idiopathic thrombocytopenic purpura with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: a pilot study. <i>Eur J Haematol.</i> 2002; 69(2): 95-100.
27)	Saleh MN, et al. A pilot study of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in patients with refractory immune thrombocytopenia. <i>Semin Oncol.</i> 2000; 27(6 Suppl 12): 99-103.
28)	Miyakawa Y, et al. Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with relapsed chronic immune thrombocytopenia refractory to conventional therapy. <i>Int J Hematol.</i> 2015; 102(6): 654-661.
29)	Auger S, et al. Rituximab before splenectomy in adults with primary idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis. <i>Br J Haematol.</i> 2012; 158(3): 386-398.
30)	Ghanima W, et al. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. <i>Blood.</i> 2012; 120(5): 960-969.
31)	Dennis L. Kasper, et al. <i>Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th Edition Part 7 Oncology and Hematology, Chapter 140 Disorders of Platelets and Vessel Wall</i>
32)	Kaushansky K, et al. <i>Williams Hematology. 9th ed. The McGraw-Hill Companies; 2016.</i>
33)	John P. Greer, et al. <i>Wintrobe's Clinical Hematology 13th ed. Wolters Kluwer Lippincott Williams &amp; Wilkins Health; 2014.</i>
34)	浅野茂隆、他. 三輪血液病学第3版. 文光堂; 2006.
35)	棚井千春、他. Rituximab が有効であった難治性特発性血小板減少性紫斑病. <i>臨床血液.</i> 2004; 45(11): 1181-1186.
36)	宮崎拓也、他. リツキシマブが奏効した高齢者特発性血小板減少性紫斑病の1例. 第531回 日本内科学会関東地方会. 2005; 531st: 22.
37)	宮崎拓也、他. Rituximab が奏効した高齢者特発性血小板減少性紫斑病. <i>Biotherapy.</i> 2006; 20(3): 319-322.
38)	金子仁臣、他. 極めて難治の自己免疫性血液疾患に対するリツキシマブ治療. <i>血液フロンティア.</i> 2007; 17(12): 94(1856)-99(1861).
39)	馬場順子、他. 16. リツキササン無効でエンドキササン大量+サイクロスポリンが有効であった抗リン脂質抗体強陽性の難治性ITP例. <i>臨床血液.</i> 2007; 48(2): 155-156.
40)	柴田真弓、他. 難治性慢性血小板減少症に対しRituximab投与を行った3例. 第51回日本小児血液学会. 2009: 305.
41)	Hangaishi A, et al. Rituximab therapy for refractory immune thrombocytopenic purpura in elder patients. <i>Int J Hematol.</i> 2010; 91(2): 336-337.
42)	小林寿美子、他. Rituximabにより寛解を来たし正常出産が可能であった難治性ITPの一例. <i>臨床血液.</i> 2010; 51(9): 1155.
43)	Okazuka K, et al. Successful treatment of severe newly diagnosed immune thrombocytopenia involving an alveolar hemorrhage with combination therapy consisting of Romiplostim,

	Rituximab and Vincristine. Intern Med. 2013; 52(11): 1239-1242.
44)	新井康祐、他. ステロイド、エルトロンボパグ、脾摘が無効な ITP にリツキシマブが著効し長期寛解を維持している 1 例. 臨床血液 2015; 56(11): 2360.
45)	Červinek L, et al. Efficacy of rituximab in primary immune thrombocytopenia: an analysis of adult pretreated patients from everyday hematological practice. Int J Hematol. 2012; 96(5): 594-599.
46)	Aleem A, et al. Rituximab in immune thrombocytopenia: transient responses, low rate of sustained remissions and poor response to further therapy in refractory patients. Int J Hematol. 2010; 92(2): 283-288.
47)	Brændstrup P, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adult refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. Am J Hematol. 2005; 78(4): 275-280.
48)	Delgado J, et al. Anti-CD20 monoclonal antibody therapy in refractory immune thrombocytopenic purpura. Haematologica. 2002; 87(2): 215-216.
49)	Fianchi L, et al. Severe infectious complications in a patient treated with rituximab for idiopathic thrombocytopenic purpura. Ann Hematol. 2007; 86(3): 225-226.
50)	Bussel JB, et al. Rituximab and three dexamethasone cycles provide responses similar to splenectomy in women and those with immune thrombocytopenia of less than two years duration. Haematologica. 2014; 99(7): 1264-1271.
51)	Moulis G, et al. Rituximab versus splenectomy in persistent or chronic adult primary immune thrombocytopenia: an adjusted comparison of mortality and morbidity. Am J Hematol. 2014; 89(1): 41-46.
52)	Carson KR, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. Blood. 2009; 113(20): 4834-4840.
53)	Mahévas M, et al. Efficacy and safety of rituximab given at 1,000 mg on days 1 and 15 compared to the standard regimen to treat adult immune thrombocytopenia. Am J Hematol. 2013; 88(10): 858-861.