

(別添様式 1-1)

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名；日本血液学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名；) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名；)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	リツキシマブ（遺伝子組換え）
	販売名	リツキサン注 10 mg/mL
	会社名	全薬工業株式会社
	国内関連学会	(選定理由)
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	血栓性血小板減少性紫斑病
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	1回あたり 375 mg/m ² を1週間間隔で計4回点滴静注。
	備考	(特記事項等)
<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)		
希少疾病用医薬品の該当性 (推定対	500人未満 本邦において血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura ; TTP) は指定難病であり (指定難病 64)、難病情報センターの Web サイトに情報が公開されている (http://www.nanbyou.or.jp/entry/87)。それ	

<p>象患者数、推定方法についても記載する。)</p>	<p>によると、TTP の年間発症率は人口 100 万人当たり 4 人 (0.0004%) と推計されており、日本の人口を 127,000,000 人とした場合の患者数は約 500 人と推定される。</p> <p>TTP は指定難病であることから、特定医療費 (指定難病) 受給者証所持者数から患者数の推定が可能であり、平成 27 年度末時点における TTP の受給者所持者数は全国で 125 人と報告されている¹⁾。</p> <p>また TTP は、ICD-10 において「血栓性微小血管症」、「先天性血栓性血小板減少性紫斑病」と共に M31.1「血栓性微小血管障害」に分類され、厚生労働省平成 26 年患者調査によれば M31.1「血栓性微小血管障害」の推計患者数は約 100 人と報告されている²⁾。</p> <p>したがって、これらのデータから推測される本邦における TTP の患者数は 500 人未満であり、年間あたりの医療機関受診者数は 100 人程度と考えられる。</p> <p>TTP 治療の主体は、血漿交換と副腎皮質ステロイドである。TTP 治療の血漿交換には、新鮮凍結血漿 (fresh frozen plasma, FFP) を用いる必要がある。これらの治療法に対して抵抗性を示す難治例や、再発例がリツキシマブの適応例と考えられる。</p>
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p> <p>(効能又は効果)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 2. 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患 3. ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 4. 難治性のネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合) 5. 慢性特発性血小板減少性紫斑病 6. ABO 血液型不適合の腎移植・肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制 7. インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液及びイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液投与の前投与 <p>※ CD : cluster of differentiation</p> <p>(用法及び用量)</p> <p><CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合></p> <p>通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせ</p>

	<p>て、1 サイクルあたり 1 回投与する。維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m² を点滴静注する。投与間隔は 8 週間を目安とし、最大投与回数は 12 回とする。</p> <p><免疫抑制状態下の CD20 陽性 B 細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合> 通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。</p> <p><ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎及び慢性特発性血小板減少性紫斑病に用いる場合> 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。</p> <p><難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）に用いる場合> 通常、リツキシマブ（遺伝子組み換え）として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。ただし、1 回あたりの最大投与量は 500 mg までとする。</p> <p><ABO 血液型不適合腎移植・肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に用いる場合> 通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m² を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。</p> <p><インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与に用いる場合> 通常成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 250 mg/m² を 1 回、点滴静注する。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 （該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当す</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/> 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</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>（上記の基準に該当すると考えた根拠）</p> <p>血栓性血小板減少性紫斑病（thrombotic thrombocytopenic purpura ; TTP）は血栓性微小血管症（TMA）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、血小板血栓による臓器機能障害（脳卒中、心筋梗塞等）を合併する³⁾。未治療では、発症から 2 週間以内に 90%が死亡する致死的な疾患である。</p> <p>TTP の病型分類は先天性と後天性に分けられる。先天性 TTP は</p>

る場合は、最も適切な1つにチェックする。)

ADAMTS13 遺伝子異常によるものであり、Upshaw-Schulman 症候群が代表的である。後天性 TTP は原発性と二次性に分けられ、そのうち原因不明のものを原発性 TTP、薬剤（チクロピジン、シクロスポリン等）や膠原病（SLE 等）に起因するものを二次性 TTP と分類している。先天性 TTP（常染色体劣勢遺伝形式）の国内患者数は約 50 名と少なく、TTP の 95% は後天性 TTP である 4)。

後天性 TTP は ADAMTS13 に対するインヒビター（自己抗体）産生による ADAMTS13 活性の低下が原因であり、国内の治療ガイド^{5),6)}では、インヒビターの除去と ADAMTS13 の補充を目的とした血漿交換療法を第一選択としている（推奨度 1A）。その際ステロイド（プレドニゾロン）もしくはステロイドパルス療法の併用が一般的である（推奨度 1B）。これらの治療法に対して抵抗性を示す難治例や再発例が約 3 割存在するが、免疫抑制剤は保険適用外であることから治療法の制限が大きい。難治性 TTP の一表現型として、血漿交換後に IgG 型の ADAMTS13 インヒビター力価が急上昇する症例においては、通常血漿交換療法やステロイドパルス療法の併用もほとんど効果を示さないと報告されている^{7),8)}。

TTP は、無治療であれば致死率 90% 以上の予後不良な疾患であるが、1990 年以降に血漿交換が導入され、致死率は 20% 程度に低下した⁹⁾。しかしながら上述の通り、ステロイドや血漿交換が奏効しない難治性が存在するほか、寛解となっても 1 年以内に 30% の症例が再発すると言われている¹⁰⁾。

以上より、TTP は「ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当すると判断した。

2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
- ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる

（上記の基準に該当すると考えた根拠）

後天性 TTP に対する治療戦略は国内と海外でほぼ一致しており、血漿交換療法が第一選択と位置付けられ、血漿交換と併用してステロイド（プレドニゾロン）又はステロイドパルス療法が実施される⁴⁾。しかし、血漿交換及びステロイド療法に対して抵抗性を示す難治例や再発例等が 30% 程度存在することが知られており、抗がん剤に分類され毒性が強いシクロホスファミド（アルキル化薬）とビンクリスチン（微小管阻害薬）、免疫抑制薬のシクロスポリン等が使用されるが、すべて適応症ではなく有効性を示す高いエビ

デンスは得られていない^{3), 4)}。

これまでに数々の難治性又は再発性 TTP を対象としたリツキシマブによる治療が報告され、近年その数は増加しつつある。また国内においては、厚生労働科学研究費による医師主導治験が実施されており、その有用性が報告されている¹¹⁾。

本剤は、遺伝子組換え技術により創製されたマウス（可変部領域）とヒト（定常部領域）のキメラ型の抗 CD20 モノクローナル抗体（IgG1κ）であり、ヒト成熟 B 細胞の細胞表面に発現している CD20 に特異的に結合し、補体依存性細胞傷害作用（CDC）、抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用（ADCC）及びアポトーシス誘導による直接的な細胞傷害作用などの作用メカニズムにより、標的細胞である CD20 陽性 B 細胞を傷害する。

TTP においては B 細胞由来の抗体産生細胞から産生される IgG 型 ADAMTS13 インヒビターが原因と考えられることから、本剤による B 細胞傷害は IgG 型 ADAMTS13 インヒビターの産生を抑制し、その適応は血漿交換に対して治療抵抗性である症例や慢性的に再発を繰り返す症例のみならず、血漿交換によって ADAMTS13 インヒビターが上昇する症例に対しても有効であると考えられている⁴⁾。

本剤は、国内の臨床ガイドライン^{5), 6)}において、難治例及び早期再発例に対して推奨されており、血漿交換との併用により本剤 375mg/m²、週 1 回、4 週間投与が示されている（1B）。ADAMTS13 インヒビターが上昇している場合（ADAMTS13 inhibitor boosting）には、血漿交換のみでは十分な効果が得られないため本剤との併用が強く推奨されている。海外のガイドライン¹²⁾では、死亡率が高い神経障害や心血管障害を有する急性特発性 TTP に対して、入院時に血漿交換とステロイド剤と併用して本剤投与が推奨されており（1B）、また、難治性又は再発性の免疫介在性 TTP に対して本剤投与が推奨されており（1B）、通常の本剤の用法・用量が本剤 375mg/m²、週 1 回、4 週間投与であることが示されている。

また、米国では保険償還されており、CMS.gov, Medicare Coverage Database で、“For the treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) for patients who do not respond to plasmapheresis.” (L33746, L35026) に対する保険償還が確認できる。具体的な用法・用量は示されていないが、保険償還の根拠となっている文献では、再発性又は難治性の TTP に対する 375mg/m²、週 1 回、1～8 回投与が報告されている¹³⁾。なお、本剤が投与された症例では、本剤投与前に血漿交換、ステロイド、細胞傷害性薬剤及び免疫グロブリンが投与されていた。さらに、米国の Compendium の 1 つである DRUGDEX に、“Thrombotic thrombocytopenic purpura, in combination with plasma exchange” との

	<p>記載がある。その中で、具体的な用法・用量の記載はないが、保険償還の根拠となっている文献^{14), 15)}があり、1つ目の文献では血漿交換及びステロイドに不応例のTTP患者へ使用した文献で、本剤375mg/m²をday 0、day 3、day 7及びday 14に合計4回投与¹⁴⁾、2つ目の文献では初発又は再発性TTPに対して血漿交換とステロイドに併用して本剤375mg/m²を週1回、4回投与していた(本剤初回投与が入院又は診断の3日以内)¹⁵⁾。</p> <p>以上より、本剤は、国内外で主に第一選択となる血漿交換やステロイドに治療抵抗性(難治性)を示す場合や再発を認めたTTPに対する治療で使用されており、また、重症例やADAMTS13 inhibitor boostingを認める患者では治療初期の段階でも本剤投与が考慮されると考えられる。本剤の治療上の位置付け、本剤の用法・用量及び本剤の作用機序を踏まえ、TTPに対するリツキシマブの使用は「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。</p>
追加のエビデンス(使用実態調査を含む)収集への協力	<p><input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可</p> <p>(必ずいずれかをチェックする。)</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等6か国での承認内容]		
	欧米各国での承認内容(要望内容に関連する箇所を下線)		
	米国	販売名(企業名)	
		効能・効果	
用法・用量			
備考			
英国	販売名(企業名)		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		

	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪州	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
欧米等 6 か国での標準的使用状況 （欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	米国	ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
備考	保険償還あり。CMS.gov, Medicare Coverage Database では血漿交換抵抗性の難治性 TTP 患者が対象であるが、DRUGDEX では血漿交換による治療が実施されている TTP 患者が対象である。 ① CMS.gov, Medicare Coverage Database		

		<p>“For the treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) for patients who do not respond to plasmapheresis.”(L33746、L35026)</p> <p>② DRUGDEX</p> <p>“Thrombotic thrombocytopenic purpura, in combination with plasma exchange”</p>
英国	ガイドライン名	Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. ¹²⁾
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>1) 神経障害・心血管障害を伴う急性 TTP (推奨度 1B)</p> <p>2) 難治性又は再発性 TTP (推奨度 1B)</p>
	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 ² を 1 週間間隔で 4 回投与
	ガイドラインの根拠論文	<p>1. Scully, et al. Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. <i>British Journal of Haematology</i> 2007;136(3):451-461.¹⁶⁾</p> <p>2. Scully, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. <i>Blood</i> 2011;118(7):1746-1753.¹⁵⁾</p> <p>3. Bresin, et al. Rituximab as pre-emptive treatment in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura and evidence of anti-ADAMTS13 autoantibodies. <i>Thrombosis and Haemostasis</i> 2009;101(2):233-238.¹⁷⁾</p> <p>4. Fakhouri F, et al. Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases. <i>Blood</i>. 2005;106(6):1932-1937.¹⁸⁾</p>
	備考	

	独国	ガイドラ イン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関 連のある記 載箇所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関 連のある記 載箇所)	
		ガイドラ インの根拠 論文	
		備考	
	仏国	ガイドラ イン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関 連のある記 載箇所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関 連のある記 載箇所)	
		ガイドラ インの根拠 論文	
		備考	
	加国	ガイドラ イン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関 連のある記 載箇所)	
		用法・用量 (または効 能・効果に関 連のある記 載箇所)	
		ガイドラ インの根拠 論文	

		備考	
	豪州	ガイドラ イン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関 連のある記 載箇所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関 連のある記 載箇所)	
		ガイドラ インの根拠 論文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

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

国内外における本剤の血栓性血小板減少性紫斑病に対する臨床試験の実施状況について調査するため、2017年7月時点のPubMedデータベースにおいて“rituximab or rituxan (商品名)”及び“thrombotic thrombocytopenic purpura or TTP”及び“study or trial”のキーワードで検索をかけ、後天性 TTP に対するリツキシマブの前向き研究に関する英文報告を抽出した。

<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-13.¹⁶⁾ (英国ガイドライン引用文献 1)

英国の3施設において、急性難治性 TTP 又は急性再発性 TTP と診断された患者 25 例を対象にステロイドパルス（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）に併用し、リツキシマブの1回あたり 375 mg/m^2 を1週間間隔で4回投与した。なお、急性難治性 TTP 患者のうち4例はビンクリスチン、デフィプロタイド、長期間の経口プレドニゾロンによる治療歴を有し、急性再発性 TTP 患者のうち9例はビンクリスチン、シクロスポリン、デフィプロタイド、シクロホスファミドによる治療歴を有していた。

急性難治性 TTP は、血漿交換を7日連続で施行するも血小板数が正常化しない、又は臨床症状の悪化を認める場合とし、急性再発性 TTP は前回発症から6カ月以上

の経過後に TTP の急性症状を発症した場合とした。寛解は、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とした。

急性難治性 TTP 14 例、急性再発性 TTP 11 例の計 25 例が登録され、25 例全例がリツキシマブ投与開始から 1~3 週間時点で完全寛解に達し、再発が認められた症例はなかった。1 例では TTP は改善したが僧帽弁狭窄症合併にて長期の人工呼吸下にあり、沈下性肺炎を発症して死亡した。また、リツキシマブ投与に関連し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が 1 例に認められ、4 回目のリツキシマブ投与終了から 1 週間後発現したが、外用ステロイド剤と抗ヒスタミン剤治療により 4 週間後に回復した。

難治性 TTP 群の 13 例に ADAMTS13 インヒビター及び／又は抗 ADAMTS13-IgG 陽性を認め、うち 12 例は ADAMTS13 活性が 5%未満であったが、リツキシマブ投与後にはインヒビター陽性の全例が陰性に転じ、ADAMTS13 活性も 90% (中央値、範囲：29-109%) に回復した。

急性再発性 TTP 群では、11 例全例で ADAMTS13 インヒビター及び／又は抗 ADAMTS13-IgG 陽性を認め、9 例で ADAMTS13 活性が 5%未満であったが、リツキシマブ治療後は 11 例全例でインヒビターの陰性化を認め、ADAMTS13 活性も 75% (中央値、範囲：68-94%) に回復した。

リツキシマブ治療開始からの経過観察中央値 10 カ月 (範囲：1-33 カ月) 時点で、再発は認められていない。

2) A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura.¹⁵⁾ (英国ガイドライン引用文献 2)

本試験は、TTP の治療として血漿交換療法にリツキシマブを併用した場合の有効性について、リツキシマブを投与していないヒストリカルコントロール群 (40 例) との比較試験であり、南東イングランドを含む TTP スタディ・グループにより実施された多施設共同非盲検化試験である。TTP の急性期症状を呈する症例に対し、ステロイド併用下にて血小板数 $>150 \times 10^9/L$ が 2 日連続で達成されるまで血漿交換を実施した。なお、ステロイドは 1 日あたりメチルプレドニゾン 1 g を入院開始から 3 日間点滴静注する等、標準的なプロトコルで投与した。リツキシマブ群 (初発 TTP 患者 34 例、再発性 TTP 患者 6 例) ではこの治療内容に加え、リツキシマブ 375 mg/m² を 1 週間間隔で計 4 回点滴静注した。

有効性の主要評価項目は寛解までの血漿交換実施回数とし、安全性の主要評価項目は投与時のアレルギー反応、免疫グロブリン値、及び 12 カ月観察時点での感染症発現頻度とした。

寛解は、血小板数 $>150 \times 10^9/L$ が 2 日以上継続することと定義し、再発は、急性エ

ピソードからの退院後 30 日までの、新たな臨床所見を伴う／伴わない血小板数 $<150 \times 10^9/L$ による再入院とした。増悪は、退院後 30 日以内の血小板減少症の発現と定義している。

有効性の主要評価項目である寛解までの血漿交換実施回数の中央値は、リツキシマブ群で 16.5 回 (範囲: 4-34 回)、コントロール群では 18 回 (範囲: 6-92 回) であり、2 群間に有意差はなかった ($P=0.5$) が、人種差の関与が示唆され、リツキシマブ群における白人とそれ以外の人種での寛解までの血漿交換の平均回数は、それぞれ 14 回、21 回と、白人で有意に回数が少なかった ($P=0.0095$)。

リツキシマブ群では、リツキシマブ投与前の ADAMTS13 活性は 5%未満(中央値、範囲: 0-32%)、抗 ADAMTS13-IgG 陽性 (中央値: 40%、範囲: 6-162%) を認めたが、2 回目のリツキシマブ投与前には抗 ADAMTS13-IgG は減少を認め、ADAMTS13 活性も 15% (中央値) まで回復した。一方コントロール群では、登録時の ADAMTS13 活性はリツキシマブ群と同様に 5%未満であったが、寛解時の ADAMTS13 活性は 12%と標準値を下回った。

再発はコントロール群の 38 例中 21 例(再発までの期間中央値: 18 カ月)で認められたのに対し、リツキシマブ群では 37 例中 4 例(再発までの期間中央値: 27 カ月)であった。

リツキシマブ投与の安全性については、投与中のアレルギー反応として軽度の胸部痛とトロポニン T 上昇が各々 1 症例に認められた。1 年の観察期間中では、一部の症例で軽度の関節痛が認められたが、鎮痛剤で対応可能であった。なお、リツキシマブ投与による感染症発現頻度及び有害事象発現頻度の増加は認められなかった。血清免疫グロブリンについては、IgM 基準値を下回る症例が数例報告されたが、感染症の増加に繋がるものは認められなかった。

以上より、本疾患に対する血漿交換及びステロイド併用時の、週 1 回のリツキシマブ投与に関する安全性と有用性及び忍容性が示された。

3) Rituximab as pre-emptive treatment in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura and evidence of anti-ADAMTS13 autoantibodies.¹⁷⁾ (英国ガイドライン引用文献 3)

TTP の再発は高い死亡率や高度の身体障害を伴うことから、ADAMTS13 活性が低い、又は抗 ADAMTS13 抗体の陽性例については再発予防が重要であると考えられ、リツキシマブによる再発予防治療の有用性について検討された。

対象は、(i) 過去少なくとも 1 回の急性発症 TTP 罹患、(ii) 最後の血漿交換から 30 日以上経過した現時点で寛解状態にある症例 (血小板数 $>150 \times 10^9/L$ 、ヘモグロビン $>12 \text{ g/dL}$ 、LDH $<460 \text{ IU/L}$ 、臨床症状を認めない)、(iii) 抗 ADAMTS13 抗体陽性で ADAMTS13 活性が著明に低下 ($<6\%$) している症例とした。

再発予防治療としてリツキシマブの1回あたり 375 mg/m²を1週間間隔で4回投与し、その後少なくとも3カ月毎に観察した。なお、登録された患者は、アスピリン、アザチオプリン、ステロイド、シクロスポリン、シクロフォスファミド、デフィブロタイド、免疫グロブリン静注、血漿交換、リツキシマブ、脾摘、ビンクリスチン、ビンブラスチンによる治療歴を有していた。

本試験には5例(再発性 TTP 患者4例、初発 TTP 患者1例)が登録され、全例において治療後3カ月時点で抗 ADAMTS13 抗体の消失と ADAMTS13 活性の上昇(15-75%)を認めた。2例に TTP 再発を認めたが(1例は治療後51カ月時、1例は治療後13カ月時)、3例は再発を認めることなく観察継続中である(それぞれ6カ月、24カ月、29カ月)。以上より、リツキシマブの再発予防治療は有効と考えられ、ADAMTS13 インヒビターや ADAMTS13 活性の定期的モニタリングとあわせて考慮されるべきである。

4) Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases.¹⁸⁾ (英国ガイドライン引用文献4)

本試験は、急性期難治性 TTP 症例及び寛解期 TTP 症例を対象として仏国の4施設にて実施された。急性期難治性 TTP 症例は、(i) 臨床症状を認める、(ii) 抗 ADAMTS13 抗体陽性かつ ADAMTS13 活性が5%以下、(iii) 3週間の血漿交換療法においても寛解に至っていない症例とした。寛解期 TTP 症例は、(i) 少なくとも過去に2回の急性発症歴を有すること、(ii) 過去の発症時に血液以外の臨床症状を呈していたこと、(iii) 現在、抗 ADAMTS13 抗体陽性かつ ADAMTS13 活性が5%以下(正常範囲: 50-150%)の状態である症例とした。なお、全例において血漿交換と併用したビンクリスチン、脾摘、免疫グロブリン静注、リツキシマブ、シクロスポリンによる治療歴を有していた。

急性期難治性 TTP として5例、寛解期 TTP として6例が登録され、どちらの群もリツキシマブの 375 mg/m²を1週間間隔で4回投与した。急性期難治性 TTP では血漿輸注は可としたが、血漿交換はリツキシマブ投与前に中止した。

結果として、急性期難治性 TTP 例ではリツキシマブの4回目投与から5~14日後に全例で寛解(臨床症状の改善、血小板数>150×10⁹/L、ヘモグロビン>12 g/dL)に至った。ADAMTS13 活性も早ければリツキシマブ治療8週後に回復した。

寛解期 TTP 例では、リツキシマブ最終投与から7~24週後に、全例において ADAMTS13 インヒビターの消失と ADAMTS13 活性の上昇(範囲: 29-75%)を認めた。

治療後の経過観察期間(範囲: 6-11カ月)において、いずれの群においても臨床的再発は認めなかった。

リツキシマブに関連する副作用として、リツキシマブ初回投与時の軽度の血圧上昇が1例に認められたが、リツキシマブの投与速度を低下させることでコントロール可能であった。

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

- 5) 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.¹⁹⁾

【目的】

難治性／再発性の成人 TTP 患者を対象に、リツキシマブ治療の安全性と生存率を評価する。

【方法】

試験は、2008年から2012年に Canadian Apheresis グループの4施設にて実施し、患者1人あたりの試験期間は登録から12カ月間とした。リツキシマブは375 mg/m²を1週間間隔で計4回(Week 1, 2, 3, 4)投与した。血漿交換はリツキシマブ投与終了後少なくとも12時間空けて実施した。

有効性の主要評価項目は治療開始8週間後の完全寛解率とし、完全寛解は、(i) 血小板数 $>150 \times 10^9/L$ 、(ii) LDH $<1.5 \times$ 基準値、(iii) 血漿交換の中止、(iv) 精神神経症状の消失又は改善の4項目全てを満たすことと定義した。また、再発頻度や生存率、TTP 特異的なパラメーター推移、安全性、血液毒性についても検討した。

【結果】

登録された難治性／再発性 TTP 患者40例(各20例)中、38例(各19例)に対しADAMTS13関連検査が実施された。再発性 TTP 患者10例、難治性 TTP 患者13例が典型的な TTP (ADAMTS13 活性10%未満)であり、それ以外は二次性 TMA (ADAMTS13 活性10%以上)と診断された。

有効性の主要評価項目である治療開始8週後の完全寛解率は、難治性 TTP では63.6%であったが、難治性の二次性 TMA 及び再発性 TTP 群ではそれぞれ100.0%、90.0%であった。

リツキシマブ治療開始から52週後の生存率は、難治性 TTP 患者で81.8%であったのに対し、難治性の二次性 TMA 及び再発性 TTP 群では100%であった。

CD20 陽性 B 細胞数は、治療開始8週後と12週後の時点では全例で3%未満まで減少したが、24週後には難治性 TTP 患者2例が、52週後には8例で3%を超える回復を認めた。また再発性 TTP 患者についても、治療開始24週後に3例、52週後には17例で3%を超える回復を認めた。血小板数、LDH 値、及びヘモグロビン値は難

治性及び再発性症例で改善を認めたが、回復速度は再発性 TTP でより遅かった。治療開始から 8 週間までに実施した血漿交換回数の中央値は、難治性 TTP 群で 26 回（範囲：21-38 回）であったのに対し、再発性 TTP 群で 11 回（範囲：8-21 回）であり、難治性 TTP と比較して有意に少なかった（ $P < 0.001$ ）。生存率は難治性 TTP 患者で 15%（95% CI：5-36%）、再発性 TTP 患者では 0%（95% CI：0-16%）であった。

難治性 9 例ではリツキシマブ投与の際に血漿交換を実施しており、これらの症例は ADAMTS13 活性が正常値にもかかわらず試験期間を通じて血漿交換から離脱することはなかった。そのうち難治性の二次性 TMA 2 例ではリツキシマブにより血液学的及び神経学的な改善を認めたが、腎機能の改善は認められなかった。

一方、リツキシマブの安全性について、治療開始 8 週間までに発現した計 12 件の有害事象としては、一過性の感冒症状、蕁麻疹、悪心、尿路感染症が軽度の事象として報告されており、真菌感染が重度の有害事象として報告されている。また重篤な有害事象として、敗血症に関連した死亡を 2 件認めた。

以上の結果から、再発性 TTP と一部の難治性 TTP に対する血漿交換とリツキシマブの併用療法による、高い寛解率と生存率が示唆された。

6) Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center.¹⁴⁾

2012 年にフランスのグループから、後天性 TTP に対する初期治療として血漿交換とステロイド治療を行い、初期治療不応例にリツキシマブを投与した研究が報告されている。

本研究は、12 施設が参加した前向き研究であり、登録された 21 例は溶血性貧血及び血小板減少を伴い、全例で ADAMTS13 活性が 10%未満まで著減していた。

血漿交換とステロイド治療で効果不十分な症例にリツキシマブを投与した。リツキシマブの投与量は 375 mg/m^2 であり、最初の 3 回は 1 週間以内に投与し、4 回目はその 1 週間後に、即ち 2 週間に 4 回リツキシマブを投与した。

なお、対照群として過去のリツキシマブ非投与例と比較した。対照群（53 例）では血漿交換、または血漿交換と併用したビンクリスチン、シクロホスファミドによる治療が行われていた。

結果として、血小板数は血漿交換開始後 35 日までに 21 例全例で正常化し、寛解に至るまでの血漿交換量は対照群と比較して差がなかったものの、寛解に至るまでの期間は中央値 12 日と有意に短縮した。また、リツキシマブ群で 1 年以上の追跡が可能であった 19 例中 3 例で再発を認めた（それぞれ 20 カ月、2 年、3 年後）。1 年を超える長期的な再発率において 2 群間に有意差はなかったが（ $P=0.68$ ）、リツキシマブ

群では投与後 1 年以内の再発は認めなかったが、対照群では 53 例中 5 例で再発を認めた (p=0.34)。

さらに、ADAMTS13 活性とインヒビター抗体価の推移について、リツキシマブ投与群では、対照群に比較して治療後の ADAMTS13 活性が有意に高く、インヒビター抗体価が有意に低下することが示唆された。

難治性 TTP 患者の 1 例で初回リツキシマブ投与から 8 日後に著明な B 細胞数減少を確認したにもかかわらず、難治性 TTP に関連した死亡を認めた。なお、リツキシマブに関連する重度の副作用は認められず、低ガンマグロブリン血症、追跡期間中の重篤な感染症は認めなかった。

7) Rituximab in the treatment of relapsed thrombotic thrombocytopenic purpura.²⁰⁾

再発性 TTP 患者 5 例に対し、リツキシマブ 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与した。5 例の背景は、年齢 37 歳 (中央値、範囲: 27-70 歳)、全例において血漿交換とステロイドの併用による治療歴を有しており、リツキシマブによる治療開始までの血漿交換の回数は 59 回 (中央値、範囲: 11-159 回)、血小板数は 48×10⁹/L (中央値、範囲: 23-110×10⁹/L) であった。なお、血漿交換とステロイドの併用治療に加え、4 例で脾摘、3 例でビンクリスチン及びアスピリン、2 例でアザチオプリンによる治療歴を有していた。

結果として、5 例全例に完全寛解が認められ、寛解までの期間はリツキシマブ投与開始から 5 週後 (中央値、範囲: 3-9 週) であった。治療前に ADAMTS13 インヒビターが陽性であった 4 例は、治療後に 4 例とも陰性に転じた。治療後の経過観察 15 カ月 (中央値) の段階で 5 例とも寛解状態を維持している。

<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.¹¹⁾ (ICH-GCP 準拠の第 II 相医師主導治験)

【目的】

難治性又は再発性 TTP 患者を対象に、リツキシマブ治療の有効性及び安全性を評価する。なお、本治験における難治性 TTP は血漿交換を 5 回繰り返すも血小板数が 50×10⁹/L 以下、又は TTP 診断時の ADAMTS13 インヒビターが 2 bethesda unit (BU)/mL 以上、再発性 TTP は前回の発症から 30 日以上経過して再発を認める例とした。

【方法】

本試験は、厚生労働科学研究「難治性疾患克服研究事業」の一環として、難治性又

は再発性の TTP 症例を対象として 2014 年に実施された ICH-GCP 準拠のシングルアーム、オープンラベルの多施設共同試験である。

難治性又は再発性 TTP 症例に対し、リツキシマブの 1 回あたり 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で計 4 回 (Week 0, 1, 2, 3) 投与した。有効性の主要評価項目は治療開始 4 週間後 (Week 4) の奏効率とし、奏効は (i) 血小板数の正常化 ($\geq 150 \times 10^9/\text{L}$)、(ii) 臨床症状の改善 (貧血、精神神経症状改善)、(iii) 血漿交換の中止の 3 項目を全て満たすことと定義した。

また、血中 B 細胞数、T 細胞数の推移、血小板数のベースラインからの変化率 (%)、ADAMTS13 インヒビター力価の推移、ADAMTS13 活性の推移についても検討した。安全性評価項目は有害事象及び投与関連毒性の発現とした。

【結果】

合計 7 例が登録されたが、1 例が抗 HBc 抗原陽性のため事後不適格となり、6 例が規定のリツキシマブ治療を受けた。6 例とも血漿交換とステロイドに難治性を示した (難治性 TTP)。

血小板数はリツキシマブ投与後から 6 例全例で増加を認め、治療開始後 4 週時点では 6 例中 5 例が血小板数 $>100 \times 10^9/\text{L}$ に上昇し、うち 2 例が奏効基準とした血小板数 $\geq 150 \times 10^9/\text{L}$ を満たした。残りの 1 例はリツキシマブ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 $64 \times 10^9/\text{L}$ にとどまった。6 例全体での血小板数の推移は、ベースラインの $22 \times 10^9/\text{L}$ (中央値、範囲: $10\text{-}136 \times 10^9/\text{L}$) から、有効性評価ポイントの治療開始後 4 週時点では $136 \times 10^9/\text{L}$ (中央値、範囲: $64\text{-}201 \times 10^9/\text{L}$) と著明に上昇した (図 1、表 1)。

治療前に ADAMTS13 インヒビターが陽性であった例は、リツキシマブ治療後に全例で陰性となり (図 2、表 1)、ADAMTS13 活性も治療前 3.4% (中央値、範囲: $0\text{-}61.0\%$) から治療後は 77.3% (中央値、範囲: $2.6\text{-}105.9\%$) と有意に上昇した (図 3、表 1)。

臨床症状の改善も全例で認められ、血清ヘモグロビン値は治療前 9.3 g/dL (中央値、範囲 $7.3\text{-}10.6 \text{ g/dL}$) から治療後 12.8 g/dL (中央値、範囲: $10.5\text{-}13.8 \text{ g/dL}$) と有意に増加し (表 1)、コマスケール評価による意識障害の改善も認められ、治療開始 4 週間後には全例で血漿交換の中止が可能であった。

奏効率については、2 例のみが血小板数 $>150 \times 10^9/\text{L}$ を達成したため 2/6 例の 33.3% (95%CI: $4.3\text{-}77.7\%$) であり、両側 95%信頼区間下限値は 4.3%と目標とした閾値有効率 30%を下回った。なお、80%の症例で血小板数が $100 > 10^9/\text{L}$ となり、臨床的に有効性を認めた。

安全性については、6 例中 5 例に 36 件の有害事象が認められたが、ほとんどが軽度から中等度であった。重症の事象としては、1 例に発現したサイトメガロウイルス

血症と敗血性ショックの重複発現であったが、ガンシクロビルにより寛解している。本治験において死亡例は認めなかった。

以上の結果から、有効性の主要評価項目は達成しなかったものの、全例で血小板数の回復、臨床症状の改善、血漿交換の中止が認められ、リツキシマブの難治性 TTP に対する臨床的有効性が示唆された。また、安全性においても治験中止に至るような有害事象も認められなかったことから、TTP に対するリツキシマブの有用性が確認された。

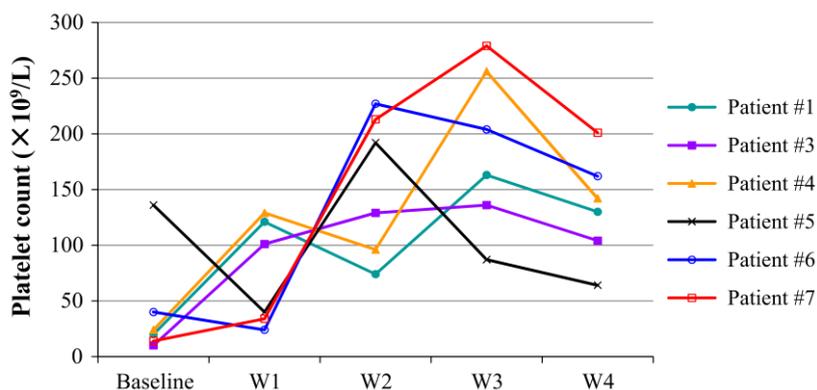


図 1：血小板数の推移

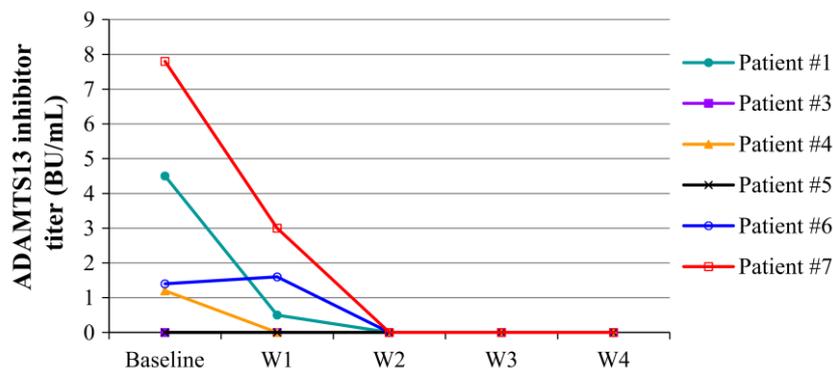


図 2：ADAMTS13 インヒビター力価の推移

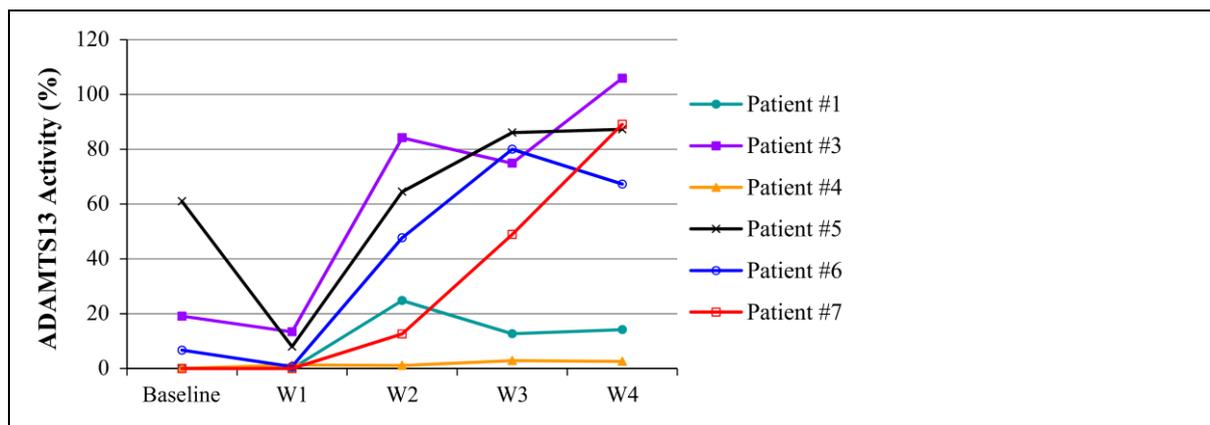


図 3 : ADAMTS13 活性の推移

表 1

	Baseline	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4
血小板数($\times 10^9/L$)	22 (10-136)	71 (24-129)	161* (74-227)	184 (87-279)	136 (64-201)
ヘモグロビン(g/dL)	9.3 (7.3-10.6)	10.1 (7.5-12.1)	11.2* (8.4-11.9)	12.3* (10.9-12.9)	12.8* (10.5-13.8)
ADAMTS13 活性(%)	3.4 (0-61.0)	1.0 (0-13.4)	36.3* (1.1-84.2)	54.5* (2.9-86.1)	77.3 (2.6-105.9)
ADAMTS13 インヒビター (BU/mL)	1.3 (0-7.8)	0 (0-3.0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)

中央値 (範囲)。* $P < 0.05$ vs baseline (Wilcoxon's signed rank sum test)

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

2016年11月までに報告された研究を対象に、PubMed データベースにおいて、“thrombotic thrombocytopenic purpura or TTP”及び“review or meta-analysis”のキーワードで検索をかけ、editorial な論文を除いた自己免疫性 TTP に対するリツキシマブの使用に関する英文の総説を抽出した。

1) Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura beyond therapeutic plasma exchange.²¹⁾

TTP 患者に対するリツキシマブの有効性は、既存の初期治療で効果不十分 (TTP の増悪又は再燃が認められる、即ち、臨床兆候が改善しない及び/又は4日間の集中的治療にもかかわらず血小板数がベースラインの2倍まで回復しない) の急性期 TTP を対象とした臨床試験で初めて報告された。これらの試験ではリツキシマブを血漿交換に続き投与している。これらの試験は非ランダム化非対照の後方視的試験であったために多くの交絡因子を含んでいたが、リツキシマブが急性期 TTP に対し寛解をもたらし、更なる研究を必要とする薬剤であることが示唆されている。

これまでに、10例を超える標準治療抵抗性の成人 TTP 患者を対象としたリツキシマブ治療に関する試験は 5 報（後方視的試験：3 報、前方視的試験：2 報）得られている。

3 報の後方視的試験では標準治療抵抗性 39 例について報告されており、リツキシマブの用法・用量は統一されていない（ほとんどの症例で 375 mg/m²を週 1 回、数週間継続）。39 例中 35 例がリツキシマブ投与後 7～41 日以内に寛解に達し、4 例では治療が奏効せず、1 例は死亡した。2 例は再発したもののリツキシマブの再投与により再び寛解が認められた。

2007 年に Scully らにより報告された前方視的試験では、25 例（難治性 14 例、再発性 11 例）に対してリツキシマブ（375 mg/m²を 1 週間間隔で 4 回）が投与された。全例において中央値 11 日（範囲：7-21 日）で寛解に達し、観察期間中央値 10 カ月（範囲：1-33 カ月）時点で再発が認められた症例はなかった。リツキシマブ投与から 3 カ月後には、21 例において ADAMTS13 活性が正常となり、23 例で ADAMTS13 インヒビターが消失した。

また、2012 年には本レビューの報告者らが血漿交換不応性 TTP 患者を対象としたリツキシマブ治療の有効性評価を目的とした前方視的試験を実施している。血漿交換によりリツキシマブの多くが血中から排除されてしまうことを考慮し、患者は実験的に短期間（day 1, 4, 8, 15）に 4 回のリツキシマブ投与を受けた。血漿交換による効果不十分と判断された日を day 1 として、リツキシマブは血漿交換の直後に投与開始した。リツキシマブは寛解維持までの期間を有意に短縮し、また 35 日以内に血小板数が正常値まで回復した患者の割合は、ヒストリカルコントロール群で 78%であったのに対し、本試験では全例であった。リツキシマブ投与から 1 年以内の再発は認められなかったものの、1 年を超えた後には再発が認められた。リツキシマブは末梢血中の B 細胞をすみやかに枯渇し、ADAMTS13 活性の回復と ADAMTS13 インヒビターの消失をもたらした。なお、以上 2 試験においてリツキシマブに関連する重篤な副作用は認められなかった。

リツキシマブについて、標準治療抵抗性の TTP 患者を対象に使用すべきか、全ての後天性 TTP 患者に対する第一選択治療薬と位置付けるべきかについては未だ結論は得られていない。2011 年に英国の研究グループは後天性急性 TTP 患者 40 例を対象とした phase II 試験を実施し、血漿交換併用におけるリツキシマブ（375 mg/m²を 1 週間間隔で 4 回投与）の第一選択治療薬としての有効性を評価している。本試験における血小板数回復までの時間中央値は 12 日間であり、ICU での処置が必要な極度の重度例を除き、患者の入院期間はヒストリカルコントロール群に比べ、リツキシマブ投与群で短縮した。再発はヒストリカルコントロール群の 57%（再発までの期間中央値：18 カ月）で認められたのに対し、リツキシマブ群では 10%（再発までの期間中央値：27 カ月）にとどまった。これらの結果から、リツキシマブは ADAMTS13 活性の回復を維持し、ADAMTS13 インヒビターを消失させる薬剤であることが示唆

された。また、リツキシマブ投与による安全面での問題は認められず、本試験はリツキシマブを後天性 TTP 患者に対する第一選択治療薬として位置付ける結果となった。

これらの報告より、現在リツキシマブはその奏効率の高さから既存治療抵抗性の急性期 TTP 患者に対する治療として日常的に使用が推奨されている状況であるが、一方で TTP 患者の 50%は血漿交換とステロイドを用いた標準治療が奏効するとの報告もあり、日常的な血漿交換／ステロイド療法にリツキシマブを併用した際の治療効果については未だ解明されていない点も残る。

2) The role of rituximab in the management of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura.²²⁾

【方法】

TTP に対するリツキシマブの有効性について治療の種類を以下の 3 つに分け、レビューを行った。

- (1) 急性期における血漿交換及びステロイドとの併用
- (2) 難治性 TTP (初期治療としての血漿交換及びステロイド治療抵抗性) に対する治療
- (3) 重度の ADAMTS13 活性低下無症候性 TTP に対する予防投与

文献の調査は 2014 年 10 月 1 日に MEDLINE、EMBASE、Cochrane Database of Systematic Reviews、Current Contents、Web of Science、Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature database、及び PubMed の計 7 つのデータベースを対象として実施した。これらのデータベースの中から MeSH 用語又は”thrombotic thrombocytopenic purpura”かつ”rituximab (又は Rituxan、MabThera、Zytux)”のキーワードにて TTP に対するリツキシマブ治療について報告されている文献を検索した。

次に、TTP に対して 1 回以上のリツキシマブ投与が実施された英文報告による試験／研究のうち、TTP に対する初期治療又は難治性 TTP 治療を実施した症例、又は ADAMTS13 活性低下無症候性 TTP で 1 つ以上の臨床兆候が認められた症例を対象とし、文献を抽出した。なお、TTP と他の疾患を合併した 1 例の症例報告は除外した。エビデンスのグレードには GRADE システムを使用した。

【結果】

データベース検索により得られた 258 報と 1 報の追加資料から、今回のレビューの選択基準を満たす 17 報が解析対象として該当した。

TTP の初期治療におけるリツキシマブ治療

初回再発 TTP に対する、血漿交換及びステロイド療法にリツキシマブを併用した初期治療について、3 報で報告されている。

一例として 2006 年から 2009 年に Scully らにより報告された前方視的試験では、リツキシマブ未治療の TTP 患者 40 例（再発 9 例）をヒストリカルコントロールとし、初期治療患者 40 例（再発 6 例）を対象に血漿交換及びステロイド療法と併用したリツキシマブ治療（ 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回投与）が実施された。ヒストリカルコントロールと比較し、リツキシマブ群（ICU 治療が行われた 15 例を除く）では入院期間が 7 日間短縮した。寛解率はリツキシマブ群で 93%、ヒストリカルコントロール群で 95%を認め、再発についてはヒストリカルコントロール群で 55%であったのに対し、リツキシマブ群では 11%であった。

3 報を総合して、急性 TTP 患者に対する初期治療においては、血漿交換及びステロイド療法とリツキシマブ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 日以内に寛解に到達した。リツキシマブは TTP の再発頻度を低下させ得る。

難治性 TTP におけるリツキシマブ治療

難治性又は再発 TTP に対するリツキシマブ治療について、7 報で報告されている。

一例として 2000 年から 2005 年に Froissart らによって報告された前方視的試験では、リツキシマブ未治療の TTP 患者 53 例をヒストリカルコントロールとし、難治性 TTP（4 日間の血漿交換にもかかわらず、血小板数が 2 倍未満の増加にとどまる）21 例に対してリツキシマブ治療（ 375 mg/m^2 を day 1, 3, 7, 14 に投与）が実施された。35 日以内に血小板数が正常値となった患者の割合は、ヒストリカルコントロール群で 78%であったのに対し、リツキシマブ群の全例で回復が認められた（ $P < 0.02$ ）。また、血小板数が正常値に至るまでの時間はヒストリカルコントロール群に比べ、リツキシマブ群で有意に短縮した（ $P = 0.03$ ）。1 年時及び長期での再発率に両群で有意差は認められなかったものの、リツキシマブにより再発までの期間が延長する可能性が見出された。

7 報を総合して、難治性 TTP 患者に対し血漿交換及びステロイド療法とリツキシマブ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、血小板数に奏効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。リツキシマブ投与により再発頻度が低下する可能性も示唆されたが、短期的な再発を延長するのみであり、長期的にはコントロール群と同等である可能性も示唆される。

ADAMTS13 低活性無症候性 TTP におけるリツキシマブ治療

急性 TTP 回復後に発症した、重度の ADAMTS13 低活性（ADAMTS13 活性 10% 未満）無症候性 TTP に対するリツキシマブ治療について、8 報で報告されている。

一例として 2014 年に Hie らによって報告された横断的研究では、リツキシマブ治療無しで寛解した ADAMTS13 低活性無症候性 TTP 患者 18 例をコントロールとし、ADAMTS13 低活性無症候性 TTP 患者 30 例に対してリツキシマブ治療が実施された。観察期間中央値がリツキシマブ群とコントロール群でそれぞれ 36 カ月、60 カ月という状況において、無再発生存期間はコントロール群に比べリツキシマブ群で延長

した ($P=0.049$)。リツキシマブ群の約 30%はリツキシマブの追加投与を受け、その他の患者では免疫抑制剤及び/又は脾摘による追加治療、6 カ月ごとの定期的なリツキシマブ維持投与を実施した。リツキシマブの複数回投与にもかかわらず、4 例では ADAMTS13 活性が維持されなかった。

全体として、予防的なリツキシマブ投与により再発頻度が低下する可能性が示唆されたが、観察期間がリツキシマブ群に比べコントロール群で長かったために再発が生じやすいという背景もある。複数回に及ぶリツキシマブ治療にもかかわらず ADAMTS13 活性が維持されない患者も認められる。

本レビューの結果、TTP に対するリツキシマブ治療を下表の通り結論付ける。

治療の種類	GRADE によるエビデンスの質と推奨レベルの評価*	解説
TTP の初期治療	2C	リツキシマブは、TTP の初期治療に対して推奨される。リツキシマブ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。
難治性 TTP に対する治療	1C	リツキシマブは、難治性 TTP に対して推奨される。難治性 TTP に対する血漿交換及びステロイド療法と併用したリツキシマブ治療は有効と考えられる。
臨床的寛解時における重度の ADAMTS13 低活性患者に対する治療	1C	臨床的寛解にある重度の ADAMTS13 低活性患者に対し、リツキシマブの投与は推奨されない。無再発生存期間に対するリツキシマブの効果は大きくない ($P=0.049$)。これまでの報告ではリツキシマブ投与群では複数の追加治療が実施されており、リツキシマブ単剤の効果は不明である。TTP 寛解後の ADAMTS13 活性の自然経過は解明されておらず、無症候性 TTP 患者に対するリツキシマブ治療の有効性を示すエビデンス確立が求められる。

*Grade 1 : 推奨度が高い grade 2 : 推奨度が低い grade C : エビデンスレベルが低い

3) Efficacy of rituximab in acute refractory or chronic relapsing non-familial idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a systemic review with pooled data analysis.²³⁾

Medline, CINHAL 及び Cochrane library データベースについて、“rituximab”及び“thrombotic”のキーワードにて文献を検索した。2002 年 3 月～2011 年 6 月に報告された 179 件の中から、家族性 TTP や二次性 TTP 及びリツキシマブの予防的な投与を除き、後天性の難治性又は再発性 TTP に関する報告を抽出し、31 報から合計 100 例について統合解析した。リツキシマブの TTP に対する用法・用量は、全例で

1回あたり 375 mg/m²を1週間間隔での投与であり、投与回数の中央値は4回（範囲：1-8回）であった。そのうち72例で血漿交換やステロイド、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、アスピリン及びリツキシマブ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例) であった。治療後の観察期間13カ月（中央値、範囲：1-97カ月）の時点で9%の症例に再発が認められている。リツキシマブ治療による血小板数の回復は、リツキシマブ治療開始後14日目（範囲：2-84日）から認められる。リツキシマブが無効であった2例はADAMTS13インヒビターによるADAMTS13活性の持続的低下を認め、後治療として実施した脾摘、ビンクリスチン、シクロホスファミドも無効であった。

安全性については、重篤な有害事象として1例に心原性ショック、1例に仙骨部膿瘍、1例に横隔膜下膿瘍及び膿胸が認められた以外、特記すべき安全性の懸念は認められなかった。

これらの結果より、リツキシマブは急性難治性TTP、又は再発性TTPの治療において有用であると判断される。

4) Relapsing or refractory idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: the role of rituximab.²⁴⁾

PubMed及びMedlineにて、thrombocytopenic、thrombotic、purpura、ADAMTS13、hemolytic、uremic、及びsyndrome、refractory、relapsing、plasma exchange、rituximab、monoclonal、anti-CD20、antibodyのキーワードで文献を検索し、2002年10月から2009年10月の間に報告された25報、合計118例について統合解析した。

118例中の76例（64%）が難治性TTPで、42例（36%）が再発性TTPであった。リツキシマブの有効性について、難治性TTPでは観察期間10～24カ月で67/76例（88%）が寛解に達していたのに対し、再発性TTPでは観察期間10～45.5カ月で42/42例（100%）が完全寛解に至っていた。多くの報告において、リツキシマブは血漿交換又は免疫抑制剤と併用で使用されている。Fankouriらが報告した急性難治例に関する研究論文によると、リツキシマブ投与前後における血漿交換の施行数は、それぞれ13回、9回と報告されている。

118例中21例（18%）はリツキシマブの375 mg/m²/週の2、3回投与後に寛解に達しているが、17例（14%）では寛解到達まで8回投与が必要であった。

安全性については、1例において投与開始から6時間後に急性呼吸不全及び心原性ショックが発現した以外、リツキシマブの投与中、投与後のいずれにおいても懸念される有害事象は報告されていない。

以上の結果より、リツキシマブは TTP の治療に有用であると考えられ、特に 7～14 日の血漿交換でも寛解に至らない例に対して考慮されるべき治療手段である。リツキシマブの TTP に対する至適用法・用量については検討されていないが、標準的に使用されている 1 回あたり 375 mg/m² の週 1 回 4 回投与は有効で安全であると考察される。

5) Rituximab in the treatment of autoimmune haematological disorders.²⁵⁾

リツキシマブの自己免疫性血液疾患 (ITP、AIHA、acquired haemophilia、TTP) に対する有用性検討にあたり、PubMed にて、“rituximab” と ITP、AIHA、acquired haemophilia、TTP のキーワードで 2007 年 12 月までに報告された論文について統合解析した。

TTP については 14 報計 75 例が検討の対象となり、それぞれの論文報告における有効性の評価基準が一様でないが、75 例中 59 例 (79%) で完全寛解が得られており、無効は 2 例のみであった。

2 報の前向き研究の 36 例では全例が完全寛解に至っており、1 例で 3 年間寛解が持続するなど、多くの症例で 1 年以上の寛解が持続している。

小規模の後ろ向き研究では、標準治療にリツキシマブを併用した場合、標準治療のみに比較して、再発までの期間が有意に延長している (中央値: 45.8 カ月 vs 0.9 カ月、 $P=0.0025$)。

リツキシマブ治療開始から効果発現までの時間は、1 週間以内から 13 週と幅がある。1 例では治療開始後 12 時間以内に意識障害の改善を認めている。

リツキシマブは ADAMTS13 活性の低下例のみならず、標準域内の症例にも有効である。これより TTP 治療におけるリツキシマブの作用メカニズムは、B 細胞枯渇による抗 ADAMTS13 抗体の産生抑制以外の関与が示唆されるほか、リツキシマブにより過剰なサイトカイン産生が抑制され、血中の VWF マルチマー濃度が正常化するとの報告もある。

TTP に対するリツキシマブの用法・用量は、多くの報告で 1 回あたり 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回使用している。症例によっては、1、2 回投与後に症状改善を認めるが、4 回以上の投与が必要になる症例も報告されている。なお、74 例は血漿交換やステロイド、免疫抑制剤、アスピリン、ジピリダモール、デフィブロタイド、ビンクリスチン、シクロフォスファミド、脾摘、免疫グロブリン静注及びリツキシマブによる治療歴を有していた。

リツキシマブの初回治療が有効であった場合、TTP 再発時のリツキシマブ再投与は有効である。1 例では、リツキシマブ再投与後、寛解維持療法として 2 カ月に 1 回のペースでリツキシマブを 1 年間継続投与し、寛解を維持している。

多くの症例が血漿交換との併用でリツキシマブ治療を受けている。リツキシマブと血漿交換施行の時間間隔についての十分な検討はないが、リツキシマブの半減期が4.4日であることを考慮した場合、リツキシマブ投与から少なくとも72時間空けて血漿交換を実施すべしとの提言があるが、24時間のインターバルで十分とする報告もある。リツキシマブによるCD20⁺細胞への作用速度解析等から、リツキシマブ投与から血漿交換までのインターバルとして、24~36時間が適当とする報告もある。

安全性については、リツキシマブ投与に伴うアレルギー反応は往々にして軽微である。唯一報告されている重篤な有害事象は、難治性TTP患者(20歳、女性)に生じた心室性の心原性ショックであるが、後に回復している。

血漿交換の導入によりTTPの死亡率は1/3に減少したとされているが、未だにTTPの約25%は致死性である。血漿交換に併用してステロイドや免疫抑制剤が併用されるが、これらの治療に抵抗性を示す例や、再発を繰り返すTTPに対する治療手段としてリツキシマブは有効であると考察される。

(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 International Medicine 19th Edition.²⁶⁾

再発性TTP患者に対する脾摘、副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤、ボルテゾミブ、リツキシマブによる治療効果が報告されているとの記載がある。

2) Hematology Basic Principles and Practice 5th Edition.²⁷⁾

本書では、TTPに対する血漿交換とリツキシマブの併用による有用性が小規模試験の結果から示唆されていること、頻回再発型TTPに対するリツキシマブの有効性について多くの報告があることが述べられている。特に血漿交換不応性のTTP患者、再発性TTP患者に対して、リツキシマブ単独又は血漿交換との併用での実施が大半であり、リツキシマブがADAMTS13インヒビター活性を低下させ、再発抑制をもたらす可能性について記載されている。

3) Williams Hematology 9th Edition.²⁸⁾

血漿交換療法不応性TTP患者に対してリツキシマブは有効であり、少なくとも80%の患者において、治療開始1週から3週以内に完全寛解(ADAMTS13活性が標準域、かつADAMTS13インヒビター消失)に達し、また再発は稀であり、多くの患者でリツキシマブ投与後6カ月から4年程度は再発が抑制されると記載されている。

さらに、TTP診断後早期から血漿交換と併用したリツキシマブ投与を行うことで、治療に反応するまでの時間が短縮し、また再発頻度が低下する可能性があると言及している。標準治療抵抗性又は重度のADAMTS13活性低下患者に対する予防的なリツキシマブ投与により、再発が抑制され得るとの記載もある。

4) Wintrobe's Clinical Hematology 13th Edition.²⁹⁾

血漿交換療法不応性 TTP 患者に対するリツキシマブ投与により、約 70～90%の患者で寛解が見込まれ、また、重度の ADAMTS13 活性低下患者や TTP 寛解患者に対する早期再発リスクを低下させる可能性がある」と記載されている。リツキシマブの効果は 1.5 年程度（中央値）継続し、再投与については ADAMTS13 活性が持続的に減少しはじめた頃に考慮され得ると記載されている。

5) Platelets 2nd Edition.³⁰⁾

本書では、血漿交換に加え、ADAMTS13 インヒビターの産生抑制目的で、高用量のグルココルチコイドとリツキシマブの併用療法、又はリツキシマブとシクロホスファミドの併用療法、又は脾摘が有効であると記載されている。

<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³¹⁾

リツキシマブは後天性 TTP の再発例を中心に有効性が示されており、最近では急性期にリツキシマブを使用することで再発率が低下することが多数例で報告されているとの記載がある。また、血漿交換不応例もしくは早期に再発し ADAMTS13 インヒビターが急上昇している (ADAMTS13 inhibitor boosting) 症例に対し、リツキシマブ投与が有効であるとも記載されている。

2) カラーテキスト 血液病学³²⁾

標準治療抵抗性の難治性 TTP に対するリツキシマブ投与により、ADAMTS13 活性の回復と ADAMTS13 インヒビター低下が認められたと記載されている。最近では治療早期からリツキシマブを併用することで入院期間の短縮と再発減少が得られたと報告されている。用法・用量については、リツキシマブ 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で計 4 回投与が有効であるとしている。

3) EBM 血管疾患の治療 2013-2014³³⁾

自己抗体による ADAMTS13 活性が著しく低下した血漿交換療法抵抗性 TTP や頻回再発型 TTP に対し、リツキシマブ投与が有効であると記載されている。また Scully らの試験結果¹⁵⁾から、難治性 TTP だけでなく TTP の急性期に対しリツキシマブを使用することで再発が抑制され得ることについても言及している。

(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) 英国血液学標準化委員会のガイドライン¹²⁾

本ガイドラインは、医療従事者に対し、血栓性微小血管障害症について最新の実践的な指導ガイドラインを提供することを目的としている。

その中で、難治性 TTP に対しては、血漿交換 (plasma exchange ; PEX) の頻度

を増加し、かつリツキシマブを併用する治療が推奨されている（推奨度 1B）。また、再発症例に対しては、PEX の頻度を増加し、かつ／又はリツキシマブを投与する治療が推奨されている（推奨度 1B）。

<日本におけるガイドライン等>

1) TTP 治療ガイド（第二版）⁵⁾

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「血液凝固異常症に関する研究班」による TTP 治療ガイド（第二版）では、血漿交換を 5 回以上行っても血小板数が 5 万/ μ L 以上に回復しない場合、もしくは 15 万/ μ L 以上に回復しても再度血小板数が 5 万/ μ L 未満に低下した場合には、血漿交換に加えてリツキシマブ投与（用法・用量はリツキシマブ 375 mg/ m^2 を 1 週間間隔で 4 回点滴静注）を考慮するよう推奨している（推奨度 1B）。

その際、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こと（ADAMTS13 inhibitor boosting）が予想され、その場合には血漿交換が有効ではないことから、リツキシマブ治療が強く推奨されている。なお、TTP に対するリツキシマブの効果が明らかになるまでの期間は 10 日～14 日間であることから、その間も血漿交換が必要な場合があると述べられている。

2) 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）診療ガイド 2017⁶⁾

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「血液凝固異常症に関する調査研究班」による TTP 診療ガイド 2017 においても、難治例及び早期再発例に対する治療として、血漿交換を 5 回以上行っても血小板数が 5 万/ μ L 以上に回復しない場合、もしくは 15 万/ μ L 以上に回復しても再度血小板数が 5 万/ μ L 未満に低下した場合には、血漿交換に加えてリツキシマブ投与（リツキシマブ 375 mg/ m^2 を 1 週間間隔で 4 回点滴静注）を考慮するよう推奨している（推奨度 1B）。

特に、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（ADAMTS13 inhibitor boosting）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、リツキシマブ治療が強く推奨されている。なお、TTP に対するリツキシマブの効果が明らかになるまでの期間は 10 日～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と記載されている。

（5）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

独立行政法人 科学技術振興機構が提供する J Dream III において、“rituximab + rituxan”及び“thrombotic thrombocytopenic purpura + TTP”又は“リツキシマブ+リツキサン”及び“血栓性血小板減少性紫斑病”のキーワードで検索をかけ（2017 年 7 月）、本邦における本剤の TTP に対する使用報告を調査した。その結果 348 件がヒットし、この中から総説レビュー記事、二次性 TTP、重複症例と思われる報告を除いた結果、70 件の報告

が得られており、下表にその結果を示す。なお、これらの報告はほとんどが学会要旨集や症例報告であり、巻末の参考文献には記載していない（引用資料は提出）。

本邦における本剤の TTP に対する使用報告一覧(70 件)

No.	標題	疾患	前治療	用法・用量	併用療法	有効性・安全性
1	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(7):869-872.)	再発性 TTP1 例	血漿交換・ステロイドパルス療法 (mPSL 1g を 3 日間)・ステロイド(PSL)	375 mg/m ² を 1 週間間隔で、計 4 回投与	血漿交換・ステロイドパルス療法・ステロイド	本剤投与後、血小板数は 10×10 ⁴ /μL 以上を維持した。初発時から寛解までの血漿交換回数が 19 回であったのに対し、本剤投与を行った再発時の血漿交換回数は 12 回であった。また、初発時はステロイド漸減に伴い寛解から 7 カ月後に再発したが、再発時は寛解到達から 1 年以上にわたって無病生存しており、PSL を含む加療はすべて中止可能となった。
2	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(1):166.)	血漿交換治療抵抗性 TTP1 例	血漿交換・ステロイドパルス療法 (mPSL)	投与量不明 1 週間間隔で 4 回投与	詳細不明	本剤投与開始から 1 週間後より、神経学的異常や血液データの劇的な改善を認め、以後再燃を認めていない。
3	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(2):292.)	後天性 TTP4 例	詳細不明	詳細不明	詳細不明	AHA(4 例)、AH13(2 例)、TTP(4 例)の 10 例中 4 例で遅発性好中球減少症が発現した。全例において、感染症の合併は認められなかった。
4	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(2):244.)	TTP1 例	血漿交換・ステロイドパルス療法	詳細不明	詳細不明	血漿交換及びステロイドパルス療法により、ADAMTS13 インヒビターは検出感度以下となったが、Inhibitor boosting を疑いステロイドパルス及び本剤を投与し、本剤投与後、ADAMTS13 活性の上昇及び ADAMTS13 インヒビター力価の低下を認め、再寛解に至った。4 カ月後には、ステロイド投与を終了し、発症後 5 カ月時点で再燃を認めていない。
5	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(2):272.)	難治性 TTP3 例	詳細不明	375 mg/m ² を 1 週間間隔で、計 4 回または 8 回投与	血漿交換	本剤投与後、全例で ADAMTS13 活性の上昇及び ADAMTS13 インヒビターの消失を認め、1 例では本剤投与後血漿交換を行うことなく寛解に至った(寛解までの血漿交換回数は、それぞれ 0 回、7 回、12 回)。本剤投与から 3 週間以内には、臨床症状は改善し、血小板数は 50×10 ⁴ /μL 以上に回復し、再発を認めていない。
6	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(4):236-237.)	難治性 TTP1 例	血漿交換・ステロイドパルス療法	詳細不明	血漿交換(20 日間連日、以降週 3 回施行を継続)	本剤投与後、第 20 病日まで血漿交換を行い ADAMTS13 インヒビター減少を認めた。来院時の血小板数は 1.2×10 ⁴ /μL であったが、第 45 病日から 3.0×10 ⁴ /μL 以上を維持し、第 51 病日に 5.0×10 ⁴ /μL 以上を確認し、血漿交換を中止した。

本邦における本剤の TTP に対する使用報告一覧(70 件) (続き)

No.	標題	疾患	前治療	用法・用量	併用療法	有効性・安全性
7	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(10):593-597.)	血漿交換・ステロイドパルス療法に対する治療抵抗性の TTP1 例	血漿交換・ステロイドパルス療法(mPSL)・ステロイド(PSL)	500 mg を 1 週間間隔で、計 4 回投与	血漿交換(週 3 回)・ステロイド(PSL)・シクロホスファミドパルス療法(500 mg/週)	本剤とシクロホスファミドによる併用治療により、ADAMTS13 活性の上昇及び ADAMTS13 インヒビター力価の減少、血小板数の上昇を認めた。その後、血漿交換を中止し、本剤を 4 週間、シクロホスファミドを 3 週間継続したところで血小板数が $12.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ と安定したため、ステロイド内服のみで治療継続した。
8	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(6):1161.)	血漿交換・ステロイドパルス療法不応性の TTP1 例	血漿交換・ステロイドパルス療法・ステロイド(高用量 PSL)	375 mg/m ² を計 8 回投与	血漿交換・ステロイド(高用量 PSL)	本剤投与後、血小板数は上昇し、ADAMTS13 インヒビターは陰転化した。報告時時点で PSL を 5 mg/日以下まで減量しているが、TTP の再燃を認めていない。
9	リツキシマブが奏功した、安定期小児 SLE 患者に発症した血漿交換抵抗性 TTP の一例 (日本腎臓学会誌.2015;57(6):991.)	血漿交換抵抗性の TTP1 例	血漿交換	投与量不明 2 回投与(2 回投与は初回投与の 6 日後)	血漿交換	本剤投与後、血小板数は上昇し、ADAMTS13 インヒビターは陰性化した。血漿交換は本剤投与から 16 日後に中止した。
10	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(9):1659.)	血漿交換抵抗性の TTP1 例	血漿交換・ステロイドパルス療法(mPSL 1 g/body)	375 mg/m ² を 1 週間間隔で、計 4 回投与	血漿交換・ステロイド(mPSL 1 g/body)	本剤投与後、ADAMTS13 インヒビターは陰性化し、ステロイドが漸減できた。以後 1 年以上、再発を認めていない。
11	ADAMTS13 活性著減を示す原発性後天性 TTP 247 例の患者の特性と転帰 (臨床血液.2015;56(9):1423.)	原発性後天性 TTP 247 例の 36% に本剤を含む免疫抑制剤を投与	全例中 94% に血漿交換、82% にステロイド投与	詳細不明	詳細不明	30 日生存率は免疫抑制剤非投与群が 79% であったのに対し、投与群で 96% と有意差を認めた($p < 0.05$)。

本邦における本剤の TTP に対する使用報告一覧(70 件) (続き)

No.	標題	疾患	前治療	用法・用量	併用療法	有効性・安全性
12	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;616th:28.)	難治性・再発性 TTP1 例	血漿交換・ステロイド	500 mg を 1 週間間隔で、計 4 回投与	血漿交換	6 回の血漿交換及び 4 回の本剤投与後に寛解を認め、以後 6 か月間再発を認めていない。
13	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(5):532.)	血漿交換・ステロイドパルス療法治療抵抗性 TTP1 例	血漿交換・ステロイドパルス療法	375 mg/m ² を 1 週間間隔で投与 投与回数不明	血漿交換・ステロイドパルス療法	本剤投与後、血小板数及び ADAMTS13 活性の正常化、ADAMTS13 インヒビターの陰性化を認めた。本剤の投与中止後及び血漿交換中止後も再燃を認めていない。
14	リツキシマブが奏効した小児血栓性血小板減少性紫斑病の 1 例 (日本小児血液・がん学会雑誌.2015;52(1):32-35.)	難治性 TTP1 例	血漿交換・ステロイドパルス療法 (mPSL 1000 mg を 3 日間投与)・ステロイド(PSL 1.5/ mg/kg/日から漸減)	375 mg/m ² を 1 週間間隔で、計 4 回投与	血漿交換・ステロイド(PSL)	本剤投与後、血小板数は 0.5×10 ⁴ /μL から 20×10 ⁴ /μL に、ヘモグロビン数は 7 g/dL から 13 g/dL に回復した。また、ADAMTS13 活性の上昇及び ADAMTS13 インヒビターの消失、精神神経症状の改善を認めたため、血漿交換 15 回及び 4 回の本剤投与後、治療を終了した。以後 TTP 症状を認めず、退院後 4 年間再燃なく寛解を維持している。
15	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(s1):454.)	血漿交換治療抵抗性の TTP1 例	血漿交換・ステロイドパルス療法	詳細不明	血漿交換・ステロイド	本剤投与後、徐々に神経症状が改善し、血小板数及び溶血所見も改善傾向を示した。血漿交換は計 11 回で中止し、ステロイドの減量が可能となった。
16	治療に難渋した TTP の 1 例 (滋賀医学.2015;37:146.)	難治性の TTP1 例	血漿交換・ステロイドパルス療法	375 mg/m ² を 1 週間間隔で、計 2 回投与	詳細不明	本剤を投与したが、明らかな有効性は認められず、ADAMTS13 インヒビターは上昇した。 血栓塞栓による意識レベルの低下や頭部 CT で多発脳梗塞を認め、全身状態の悪化をきたし、TTP 診断後 18 日目に死亡。
17	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;68th:ROMBUN NO.P3-48-1.)	血漿交換・ステロイド治療抵抗性 TTP/HUS 疑いの 1 例	血漿交換・ステロイド	詳細不明	詳細不明	血小板数の増加を認めなかった。

本邦における本剤の TTP に対する使用報告一覧(70 件) (続き)

No.	標題	疾患	前治療	用法・用量	併用療法	有効性・安全性
18	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.)	難治性 TTP2 例	血漿交換	詳細不明	血漿交換	リツキシマブ非投与群と比較して、投与群は順調に血漿交換から離脱できた。
19	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(2):15-18.)	難治性 TTP1 例	FFP 投与・血漿交換・ステロイドパルス療法(mPSL 1000 mg/日)	375 mg/m ² を1週間間隔で、計4回投与	血漿交換・ステロイド(PSL 1 mg/kg)	本剤投与後、血小板数は速やかに上昇し、正常範囲に至った。
20	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(42737)25-33.)	初発 TTP3 例 (4 例中 3 例に本剤投与)	血漿交換・ステロイド	375 mg/m ² を、1週間間隔で、計4回投与	血漿交換・ステロイド(症例1及び3は標準用量、症例2は高用量)・ビンクリスチン(症例1)	症例1：血漿交換、本剤、ビンクリスチンによる治療後、徐々に臨床症状及び精神症状の回復を認め、インヒビター陽性であったが ADAMTS13 活性を認めた。 症例2：血漿交換8回及び本剤4回投与後に、神経認知状態が改善し、血小板数、LDH 及び ADAMTS13 活性が正常化した。 症例3：臨床症状は徐々に回復したが、臨床検査値は再燃を示し血漿交換を追加で実施した後に、臨床検査値の改善を認めた。
21	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(9):1508.)	血漿交換抵抗性の TTP1 例	血漿交換・ステロイド	375 mg/m ² を1週間間隔投与 投与回数不明	血漿交換	本症例は、本剤と血漿交換の併用療法に対して抵抗性を示した。 本剤投与翌日(第17病日)に痙攣重積発作のために人工呼吸管理となり、検査所見の改善も認めず、第29病日に多臓器不全のため死亡。
22	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(9):1508.)	難治性 TTP1 例	血漿交換・ステロイド	375 mg/m ² を、1週間間隔で、計4回投与	詳細不明	本剤初回投与から15日後に寛解を認めた。以後5カ月以上、再発を認めていない。
23	血栓性血小板減少性紫斑病の再発に対してリツキシマブが奏功した1例 (日本小児科学会雑誌.2014;118(9):1386.)	再発 TTP1 例	詳細不明	詳細不明	詳細不明	詳細不明

本邦における本剤の TTP に対する使用報告一覧(70 件) (続き)

No.	標題	疾患	前治療	用法・用量	併用療法	有効性・安全性
24	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(6):689.)	治療不応性 TTP1 例	血漿交換(連日)・ステロイド(PSL)	詳細不明	詳細不明	本剤投与後、血小板数は 34.3 万/ μ L まで回復した。本剤投与と同時期に、多形滲出性紅斑を認めたが、血漿交換とステロイドハーフパルス療法によって改善した。
25	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(5):583.)	難治性/治療抵抗性 TTP1 例	血漿交換・ステロイドパルス療法	375 mg/m ² を 1 週間間隔で、計 4 回投与	詳細不明	本剤投与後、ADAMTS13 活性(31.7%)及び抗 ADAMTS13 抗体価(0.5 BU/mL 未満)、血小板数(5.0×10 ⁴ / μ L 以上)は速やかに改善した。退院から 2 カ月経過後、再発を認めていない。
26	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(s1):746.)	治療抵抗性の TTP1 例	血漿交換・ステロイドパルス療法 (mPSL)・ステロイド(PSL)	詳細不明	血漿交換	本剤投与後、一度は寛解に至ったものの、再燃を認めたため、血漿交換を計 4 回施行した。その後、寛解を認めた。
27	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;(29):89-92.)	血漿交換不応性の再発・難治性 TTP1 例	血漿交換(連日施行)	375 mg/m ² を投与、初発時は計 4 回投与、再発時は初回治療時と同量を投与	初発時： 血漿交換 再発時： 血漿交換・ステロイド治療	本剤投与後、速やかに血小板数の上昇及び破碎赤血球の消失、精神症状の改善を認めた。投与 5 日後には、ADAMTS13 活性は 33%、ADAMTS13 インヒビターは検出感度以下となり、4 回投与後に寛解を認めた。 2 年後に再発したが、治療開始時から本剤の投与を実施した結果、寛解となり、初発時と比較して血漿交換回数が減少した。
28	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(1):78-81.)	難治性 TTP1 例	血漿交換・ステロイドパルス療法 (PSL 1000 mg/日)、ステロイド (PSL 50 mg)	600 mg/m ² を 1 週間間隔で、計 3 回投与	血漿交換・ステロイド(PSL 50 mg 投与、以後 mPSL 80 mg、再び PSL を 40mg 投与)	本剤投与前の ADAMTS13 活性は 0.5%未満、ADAMTS13 インヒビターは 4.8 BU/mL、血小板数は 0.7×10 ⁴ / μ L であったが、本剤 2 回投与後には ADAMTS13 インヒビターは 0.7 BU/mL に低下した。3 回投与後には ADAMTS13 活性は 45%、血小板数は 11.4×10 ⁴ / μ L となり、寛解を認めた。
29	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;603rd:70.)	難治性 TTP の再発 1 例	血漿交換・ステロイドパルス療法・ステロイド	375 mg/m ² を 1 週間間隔で、計 4 回投与	血漿交換・ステロイドパルス療法	本剤投与後、血小板が増加し、以降安定した状態が続いた為、血漿交換は計 11 回で中止し、第 31 病日に退院した。退院後 3 カ月間、ADAMTS13 活性は 3%未満で推移しており、再発を認めていない。

本邦における本剤の TTP に対する使用報告一覧(70 件) (続き)

No.	標題	疾患	前治療	用法・用量	併用療法	有効性・安全性
30	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;601st:24.)	後天性 TTP1 例	血漿交換	詳細不明	血漿交換・ステロイド(mPSL 100 mg)・シクロホスファミド	本剤 3 回投与後、血小板数が増加し、 $17.1 \times 10^4/\mu\text{L}$ となった時点で血漿交換を中止した。以降 mPSL を漸減したが、再燃を認めていない。 なお、本剤投与から 4 日後に呼吸停止、8 日後に 3 度 AV ブロックを合併した。
31	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(8):780-781.)	Inhibitor boosting を認めた TTP1 例	血漿交換(連日)	1 週間間隔で投与 投与量、投与回数不明	血漿交換(連日)・ステロイドパルス療法	本剤投与から 2 日後に、急激な意識低下及び眼振、痙攣を認めしたが、連日の血漿交換とステロイドパルス療法に加え、本剤の投与継続により意識レベルの改善と血小板数の回復を認めた。
32	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(9):1098.)	難治性 TTP1 例	血漿交換・ステロイド(PSL 1 mg/kg)	$375 \text{ mg}/\text{m}^2$ を 1 週間間隔で、計 4 回投与	詳細不明	本剤投与後、ADAMTS13 インヒビターは速やかに低下し、投与から 7 日後には $1.1 \text{ BU}/\text{mL}$ まで減少した。投与後 90 日時点で再発を認めていない。
33	新鮮凍結血漿 (FFP) とアルブミン (Alb) 併用による血漿交換 (PE) およびリツキシマブ投与が有効であった難治性 TTP の 1 例 (日本小児腎不全学会雑誌.2013;33:190-192.)	難治性 TTP1 例	血漿交換・FFP 投与(5 日間連日)	$375 \text{ mg}/\text{m}^2$ を 1 週間間隔で、計 4 回投与	血漿交換・FFP 投与(5 日間連日)	本剤投与後、溶血所見の改善及び血小板数の上昇を認めた。ADAMTS13 活性は上昇し、ADAMTS13 インヒビターは検出感度以下を維持したため、退院となった。発症後約 11 カ月間、再発を認めていない。 合併症は認められていない。
34	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(2):237.)	難治性 TTP2 例	血漿交換・ステロイド治療	$100 \text{ mg}/\text{m}^2$ を投与 投与回数不明	詳細不明	本剤投与後、寛解に至り、報告時時点で増悪傾向を認めず、寛解を維持している。

本邦における本剤の TTP に対する使用報告一覧(70 件) (続き)

No.	標題	疾患	前治療	用法・用量	併用療法	有効性・安全性
35	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(s1):697.)	後天性 TTP1 例	血漿交換・ステロイド(mPSL 500 mg を 3 日間、以後 1 mg/kg/日)	詳細不明	詳細不明	本剤投与後、血小板数は $12.3 \times 10^4/\mu\text{L}$ まで回復し、ADAMTS13 インヒビターは陰転化した。以後血漿交換を中止したが、寛解を維持した。
36	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(2):205-209.)	難治性 TTP3 例	症例 1 : 血漿交換(3 日間連日、以後隔日)・ステロイド(mPSL 125 mg を 3 日間投与、以後 PSL 50 mg、40 mg を 7 日ずつ投与) 症例 2 : 血漿交換(5 日間連日、以後隔日)・ステロイド(mPSL 500 mg を 3 日間投与、以後 PSL40 mg 投与) 症例 3 : 血漿交換(5 日間連日、以後隔日)・ステロイド(mPSL 1 g を 3 日間投与、以後 PSL40 mg を投与)	症例 1 : 375 mg/m ² を 1 週間間隔で、計 4 回投与 症例 2 : 375 mg/m ² を 計 2 回投与 症例 3 : 375 mg/m ² を 1 週間間隔で、計 4 回投与	症例 1 : 血漿交換(隔日)・ステロイド(PSL 30 mg から漸減) 症例 2 : 血漿交換・ステロイド (PSL 40 mg) 症例 3 : 血漿交換・ステロイド (PSL 40mg から漸減)	症例 1 : 本剤投与後、ADAMTS13 インヒビターは消失し、血小板数は $0.4 \times 10^4/\mu\text{L}$ から $10.7 \times 10^4/\mu\text{L}$ まで増加したが、本剤投与が晩期であった為、中枢神経の後遺症が残存した。 症例 2 : 本剤投与の翌日に痙攣が発現し、投与から 8 日後に脳出血により死亡した。死亡時点で検査所見の改善は見られなかった。 なお、本剤投与後に脳出血は本剤等の関連はないと考えられている。 症例 3 : 投与開始から 2 週間後より、臨床症状、検査値共に改善し、発症後 12 カ月経過後も寛解を維持している。 なお、本症例では尿路感染症の合併が認められた。

本邦における本剤の TTP に対する使用報告一覧(70 件) (続き)

No.	標題	疾患	前治療	用法・用量	併用療法	有効性・安全性
37	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(1):147-149.)	治療抵抗性の TTP1 例	血漿交換・ステロイドパルス療法・ステロイド(PSL 1 mg/日を 3 日間投与)	375 mg/m ² を計 2 回投与	血漿交換・ステロイド(PSL 1 mg/日を 3 日間投与、以後 PSL 1.5 mg/kg から漸減)・シクロスポリン	本剤投与後、徐々に意識状態及び溶血所見の改善、血小板数の増加、LDH 値の低下を認めた。ADAMTS13 活性は上昇し、ADAMTS13 インヒビターは低下を認め、第 30 病日に血漿交換を中止した。第 31 病日には ADAMTS13 インヒビターは 0.6 BU/mL まで低下したため、ステロイドを漸減中止した。以後 18 カ月間、寛解を維持している。
38	後天性 TTP に対して Rituximab 投与が奏効した 13 歳女児の 1 例 (日本小児血液・がん学会学術集会・日本小児がん看護学会・がんの子供を守る会 公開シンポジウムプログラム・総会号.2012;54th-10th-17th:378.)	難治性の TTP1 例	血漿交換(5 日間連日)・ステロイドパルス療法(mPSL)	375 mg/m ² を 1 週間間隔で、計 4 回投与	血漿交換	本剤投与開始から 3 週間後より、血小板数の上昇及び溶血所見の改善を認めた。発症から 3 カ月経過後、寛解を維持している。
39	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(10):625.)	難治性の TTP1 例	血漿交換・ステロイドパルス療法	詳細不明	血漿交換・ステロイドパルス療法	本剤投与後、血小板数は上昇傾向を認めた。血漿交換中止後に、寛解に至った。
40	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(s1):640.)	血漿交換治療抵抗性の TTP1 例	血漿交換・ステロイド(mPSL)	800 mg を 1 週間間隔で、計 4 回投与	血漿交換	本剤投与後、血漿交換回数を漸減するも悪化せず、ADAMTS13 活性の上昇及び ADAMTS13 インヒビターの低下が認められた。以後再燃を認めなかった。
41	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)	治療抵抗性の TTP1 例	血漿交換(計 9 回)・ステロイド	375 mg/m ² を 1 週間間隔で、計 4 回投与	二重ろ過血漿交換(計 6 回)	本剤投与後、血小板は 1.4×10 ⁴ /μL から 18.8×10 ⁴ /μL まで上昇し、ヘモグロビンは 9.9 g/dL、破碎赤血球は 1.3%を示した。ADAMTS13 活性は 48.7%、ADAMTS13 インヒビターは 0.5 BU/mL 未満まで改善した。

本邦における本剤の TTP に対する使用報告一覧(70 件) (続き)

No.	標題	疾患	前治療	用法・用量	併用療法	有効性・安全性
42	ADAMTS13 活性をモニタリング、Rituximab 投与が奏効した後天性 TTP の 1 女児例 (日本小児科学会雑誌.2012;116(2):308.)	後天性 TTP1 例	血漿交換・ステロイドパルス療法	375 mg/m ² を 1 週間間隔で、計 4 回投与	詳細不明	本剤投与後、ADAMTS13 活性は上昇を認め、報告時時点で再燃を認めていない。
43	血漿交換療法後に ADAMTS13 インヒビター力価が上昇し、リツキシマブ投与が有効であった後天性 TTP 症例 (Med Technol.2011;39(13):1584-1586.)	難治性の TTP1 例	血漿交換・ステロイドパルス療法	375 mg/m ² を計 4 回投与	血漿交換・ステロイドパルス療法(mPSL 500 mg から漸減、PSL 50 mg から漸減)	本剤投与後、ADAMTS13 活性は 7.4%、ADAMTS13 インヒビターは 0.5 BU/mL 未満まで改善した。計 4 回の本剤投与及びステロイドパルス療法により、寛解となった。
44	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 14 歳女子例 (日本小児科学会雑誌. 2011;115(10):1604.)	難治性の TTP1 例	血漿交換・ステロイドパルス療法	詳細不明	詳細不明	本剤投与後、検査値の改善を認め、正常化した。
45	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(9):1275.)	特発性後天性 TTP3 例・二次性 TTP1 例のうち 2 例	詳細不明	375 mg/m ² を 1 週間間隔で、計 4 回投与	血漿交換・ステロイドパルス療法・ビンクリスチン(1.0 mg/m ²)	本剤を投与した 2 例を含む 4 例の追跡期間は 17.2 カ月であり、全生存率は 75%であった。
46	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(9):1275.)	血漿交換治療抵抗性の TTP1 例	血漿交換・ステロイドパルス療法 (mPSL)	投与量不明 1 週間間隔で、計 4 回投与	詳細不明	本剤投与開始翌日から ADAMTS13 活性が検出され、急速に臨床が改善し、本剤投与 5 日後に ADAMTS13 インヒビターは検出限界以下を示した。本剤 4 回投与後に退院し、報告時時点で再燃及び感染症を認めていない。
47	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-20th:525.)	治療抵抗性の TTP1 例	血漿交換	詳細不明	血漿交換	本剤投与後、ADAMTS13 インヒビターは速やかに低下し、臨床症状の改善を認めた。

本邦における本剤の TTP に対する使用報告一覧(70 件) (続き)

No.	標題	疾患	前治療	用法・用量	併用療法	有効性・安全性
48	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(4)513-518.)	難治性 TTP2 例	症例 1 : 血漿交換 症例 2 : 血漿交換	症例 1 : 700 mg/日を 6 回投与した。 症例 2 : 700 mg/日を 3 回投与した	症例 1 : 血漿交換・透 析・ステロイ ドパルス療法 (mPSL 1000 mg/日を 3 日 間投与)・ビン クリスチン(2 mg/日を 2 日 間投与)・シク ロホスファミ ド(700 mg/日 を 1 日間投 与)・CHOP 療法 症例 2 : 血漿交換	症例 1 : 本剤投与による病態の改善は認められなかった。CHOP 療法による治療後、LDH 値の低下及び血小板数の回復を認めた。以降、再発せず寛解に至った。 症例 2 : 本剤投与による病態の改善は認められなかった。COP 療法による治療後、LDH 値の低下及び血小板数の増加を認めた。以後再燃を認めなかった。
49	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(9):1089.)	治療抵抗性の TTP1 例	血漿交換・ステロイドパルス療法 (mPSL 1000 mg/日)	375 mg/m ² を 1 週間間隔で、計 4 回投与	詳細不明	本剤初回投与 2 日目には、意識障害の改善及び血小板数の増加を認め、投与 12 日目には血小板数及び LDH 値は正常値を示した。報告時点で、ADAMTS13 活性値は正常であり、ADAMTS13 インヒビターは検出感度以下を維持していた。
50	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(2):127-131.)	難治性 TTP1 例	血漿交換・ステロイドパルス療法	375 mg/m ² を 1 週間間隔で、計 4 回投与	詳細不明	本剤投与から 5 日後に、血小板数は 4.9×10 ⁴ /μL まで増加し、意識障害が改善傾向を認めたため、血漿交換の中止及びステロイドの漸減が可能となった。投与から 15 日後には、血小板数は 15×10 ⁴ /μL を超え、微小管性溶血性貧血の所見も消失した。ADAMTS13 活性は 14%まで増加し、ADAMTS13 インヒビターは 1.1 BU/mL まで低下し、寛解が認められた。

本邦における本剤の TTP に対する使用報告一覧(70 件) (続き)

No.	標題	疾患	前治療	用法・用量	併用療法	有効性・安全性
51	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.)	難治性 TTP2 例	症例 1、症例 2 ともに、血漿交換・ステロイド(PSL)	症例 1、症例 2 ともに、375 mg/m ² を計 4 回投与	症例 1、症例 2 ともに、血漿交換・ステロイド(PSL 漸減)	症例 1: 投与開始から 5 日後より、血小板数は上昇し始め、1 週間後にはほぼ正常値を示したため、ステロイドを漸減したが、再発を認めなかった。 症例 2: 投与開始から 3 日後より、血小板数は上昇に転じた。血漿交換を中止し、ステロイドを漸減したが、再発なく経過している。 両症例において、本剤による治療後、ADAMTS13 活性は正常値に復し、ADAMTS13 インヒビターは検出感度以下を示した。なお、本剤に起因する重篤な副作用は認められなかった。
52	慢性再発性血栓性血小板減少性紫斑病の 1 例 —リツキシマブ投与後の CD20 陽性細胞数の変動— (日本小児血液学会雑誌. 2009;23(5,6):366-370.)	慢性再発性 TTP1 例	血漿交換・FFP の輸注・ステロイド(PSL 60 mg/日から漸減)・ビンクリスチン(1 mg/回、計 5 回)・IVIg(25 g/回、計 4 回)・シクロスポリン(250 mg/日から漸減)	375 mg/m ² を 1 週間間隔で、計 4 回投与	血漿交換・シクロスポリン(200 mg/日から漸減)・ミゾリビン(50 mg/日)	本剤投与後 2 年 2 カ月間、無治療であったが、臨床症状の再燃や血小板数の減少を認めず、寛解が維持されていた。その後再燃を認めシクロスポリンで寛解。 本剤初回投与中に呼吸性喘鳴が発現したが、硫酸サルブタモールの吸入により速やかに改善した。
53	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(9):1202.)	難治性の TTP1 例	血漿交換・FFP の輸注・ステロイド・ステロイドパルス療法・シクロスポリン	投与量不明 1 週間間隔で、計 4 回投与	詳細不明	初回投与後、血小板数は増加し、ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 インヒビターも徐々に改善した。4 回投与終了後も改善を維持し、意識は清明となった。

本邦における本剤の TTP に対する使用報告一覧(70 件) (続き)

No.	標題	疾患	前治療	用法・用量	併用療法	有効性・安全性
54	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;562nd:31.)	難治性 TTP3 例	症例 1: 血漿交換・ステロイドパルス療法 症例 2、3: 詳細不明	詳細不明	症例 1: 詳細不明 症例 2: 血漿交換・ステロイド (mPSL)・ビンクリスチン・シクロホスファミド 症例 3: 血漿交換	症例 1: 本剤投与後、寛解が得られた。 症例 2: 本剤と併用療法による病勢の改善は認められなかった。 症例 3: 本剤投与後、病勢の改善が認められなかった。 (症例 2、3 は、本邦使用報告 No.52 と重複の可能性有)
55	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 (日本アフェレンス学会.2009;28(1):103.)	難治性 TTP2 例	詳細不明	詳細不明	詳細不明	本剤を含む免疫抑制剤の投与により、病勢の改善が認められた。
56	早期の Rituximab 投与が奏功した血栓性血小板減少性紫斑病の小児例 (臨床血液.2008;49(9):1216.)	血漿交換抵抗性の TTP1 例	ステロイド・IVIG・ビンクリスチン	187 mg/m ² を 1 回投与、その後、375 mg/m ² を 1 週間間隔で計 3 回投与	血漿交換(3 日間連日)	本剤投与開始後、血液検査及び臨床症状は速やかに改善傾向を認め、追加の血漿交換は必要としなかった。発症時の ADAMTS13 活性は 0.5%以下、ADAMTS13 インヒビターは 2.1 BU/mL であったが、本剤 2 回投与後にはそれぞれ 46.1%、0.2 BU/mL となった。
57	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(9):1075.)	治療抵抗性の TTP1 例	血漿交換・FFP の輸注・ステロイドパルス療法	投与量不明 1 週間間隔で、計 4 回投与	血漿交換(本剤投与から 2 日間休止し、その間血漿大量輸注を行った。以後連日施行)・ステロイド	本剤投与後、ADAMTS13 活性は 18.9%、ADAMTS13 インヒビターは 0.5 BU/mL 以下となり、4 回投与後には徐々に改善した。血小板数は第 17 病日以降増加した。第 21 病日には血漿交換の中止し、ステロイドのも漸減し、寛解に至った。

本邦における本剤の TTP に対する使用報告一覧(70 件) (続き)

No.	標題	疾患	前治療	用法・用量	併用療法	有効性・安全性
58	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(8):722.)	TTP1 例	血漿交換	詳細不明	詳細不明	神経症状の改善に有効であることが示唆された。 (本邦使用報告 No.62 と重複の可能性有)
59	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(9):1091.)	血漿交換不応性の TTP1 例	血漿交換・パルス療法を含むステロイド(連日)	375 mg/m ² を 1 週間間隔で、計 4 回投与	詳細不明	初回投与翌日には、血小板数が 1.5×10 ⁴ /μL から 4.4 ×10 ⁴ /μL まで上昇した。4 回投与後、血小板数は 20 ×10 ⁴ /μL 台に回復し、精神症状も改善した。
60	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(6):617.)	血漿交換治療抵抗性の TTP 1 例	血漿交換・ステロイド	375 mg/m ² を投与 投与回数不明	血漿交換	本剤投与から 6 日後より、血小板数の増加及び貧血改善を認め、精神神経症状は軽快した。
61	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(2):144-147.)	難治性 TTP1 例	血漿交換(連日)・ステロイドパルス療法(mPSL 500 mg を 3 日間投与、以後漸減)	375 mg/m ² を 1 週間間隔で、計 4 回投与	血漿交換・ステロイドパルス療法(mPSL)・ステロイド (PSL 60 mg から漸減)・ビンクリスチン(2 mg を 1 週間隔で、計 2 回投与)	本剤投与から 1 カ月後には、血小板数は 15×10 ⁴ /μL となり、3 カ月後には 24.8×10 ⁴ /μL となった。また、投与開始 1 カ月後には ADAMTS13 活性の改善及び ADAMTS13 インヒビターの減少を認め、治療開始から 9 カ月経過後、ステロイド投与で完全寛解を維持している。
62	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(12):1528-1532.)	血漿交換抵抗性の重症 TTP1 例	FFP・ステロイド療法パルス療法 (mPSL)	375 mg/m ² を 1 週間間隔で、4 回投与 以後維持療法を実施 (計 7 回投与)	FFP(3~5 日間隔)	3 回投与後、血小板の増加、LDH 及びビリルビンの低下、精神神経症状の消失を認め、4 サイクル終了後には臨床的寛解に至った。ADAMTS13 活性は 8%まで上昇し、ADAMTS13 インヒビターは消失を認めた。以後無治療で再発を認めず、第 420 病日の ADAMTS13 活性は 70%と正常域に達した。

本邦における本剤の TTP に対する使用報告一覧(70 件) (続き)

No.	標題	疾患	前治療	用法・用量	併用療法	有効性・安全性
63	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(5):358.)	慢性再発性の TTP1 例	血漿交換・FFP の輸注・ステロイド・IVIg・ビンクリスチン・シクロスポリン	375 mg/m ² を 1 週間間隔で、計 4 回投与	詳細不明	本剤投与後 12 カ月経過し寛解を維持している。
64	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(2):143.)	治療抵抗性の重症 TTP1 例	血漿交換	投与量不明 1 週間間隔で、計 7 回投与	血漿交換	発症後 15 カ月目まで再燃を認めていない。 (本邦使用報告 No.62 と重複の可能性有)
65	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(6):646.)	慢性再発性 TTP1 例	血漿交換・ステロイド・抗血小板薬・ビンクリスチン・脾摘	375 mg/m ² を 1 週間間隔で、計 4 回投与	詳細不明	脾摘後、速やかに血小板数は回復したが、長期的な寛解維持を目的として本剤を投与し、5 カ月間血漿交換を行わずに寛解を維持した。しかし、本剤投与から 3 カ月後より、徐々に LDH の上昇と血小板数の減少を認め、感染症を併発し死亡した(死亡時の LDH は 746 IU/L、血小板数は 6.9×10 ⁴ /μL であった)。
66	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(8):899.)	血漿交換不応性の難治性 TTP1 例	血漿交換・ステロイド(PSL 60 mg)	投与量不明 1 週間間隔で、計 2 回投与	血漿交換	本剤投与後、速やかに臨床症状及び検査所見は改善した。血漿交換の中止を可能とし、寛解を認めた。
67	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(3):204-209.)	難治性 TTP1 例	血漿交換・ステロイドパルス療法(mPSL 1 g を 3 日間投与、以後 PSL 60 mg)	375 mg/m ² を 1 週間間隔で、計 4 回投与	血漿交換・ステロイドパルス療法(mPSL 1 g/日を 3 日間投与、以後 PSL 60 mg/日から漸減)	本剤投与後、血小板数の増加及び ADAMTS13 活性の上昇、ADAMTS13 インヒビターの低下を認めたため、血漿交換を中止し、寛解に至った。以後ステロイドを漸減及び中止したが、発症から 15 カ月間、再燃を認めていない(別の難治性 TTP5 例に関する報告も含まれており、375 mg/m ² を 1 週間間隔で 4 回投与し、CR を認めた)。

本邦における本剤の TTP に対する使用報告一覧(70 件) (続き)

No.	標題	疾患	前治療	用法・用量	併用療法	有効性・安全性
68	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.)	治療抵抗性の TTP2 例	血漿交換・ステロイドパルス療法 (mPSL 1000 mg を 3 日間投与)	600 mg/回を 1 週間間隔で、計 7 回(症例 1)又は 5 回投与(症例 2)	血漿交換・ステロイドパルス療法	症例 1: 本剤初回投与から 5 日後に、血小板数が増加に転じた。2 回投与後には ADAMTS13 インヒビターが陰転化し、ADAMTS13 活性は 35.6%まで上昇した。初回投与から 2 年間、再発を認めていない。 症例 2: 本剤初回投与 10 日後に、血小板数が増加に転じ、4 回投与後には ADAMTS13 インヒビターが陰転化し、ADAMTS13 活性は 14.6%まで上昇した。初回投与から 3 カ月経過後、再発を認めていない。 両症例において、本剤による明らかな副作用の発現は認められなかった。
69	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.)	難治性 TTP2 例	症例 1: 血漿交換・ステロイド(PSL 1 mg/kg/日) 症例 2: 血漿交換・ステロイド(mPSL 1 mg/kg から 2 mg/kg に増量)	症例 1: 375 mg/m ² を 1 週間間隔で、計 4 回投与 症例 2: 375 mg/m ² を 1 回投与	症例 1: 血漿交換・ステロイド (PSL 1 mg/kg/日から漸減) 症例 2: 血漿交換・ステロイドパルス療法 (mPSL 500 mg/日)	症例 1: 本剤投与終了後、血漿交換を中止し、ステロイドを漸減、中止した。以後 2 年間、再発を認めていない。 なお、本剤投与に伴う infusion reaction や長期的な易感染性を背景とした感染症等、重篤な副作用は認められなかった。 症例 2: 本剤投与後も血小板数は 2.0×10 ⁴ μL 以下で推移し、溶血所見及び意識障害が進行した。第 14 病日に原疾患増悪により、死亡。
70	短報 自己免疫性血栓止血性疾患に対するリツキシマブ療法後の遅発性好中球減少症・単施設における解析 (臨床血液.2017;28(1):42-46.)	TTP4 例 (ステロイド不応・不耐容、再発・再燃のいずれかの事由でステロイド単独治療が困難)	ステロイドパルス療法(mPSL)・ステロイド(PSL)	375 mg/m ² を 1 週間間隔で、計 4 回	血漿交換(2 例、残り 2 例は不明)	AHA (5 例)、AH13 (2 例)及び TTP (4 例)の 11 例中 10 例で寛解。 TTP の 4 例中 2 例で遅発性好中球減少症が発現した。

【略語一覧】 FFP : 新鮮凍結血漿、PSL : プレドニゾロン、mPSL : メチルプレドニゾロン、IVIg : 免疫グロブリン静注療法

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 難治性又は再発性の TTP

後天性 TTP に対する治療戦略は国内外ではほぼ一致しており、TTP に対する第一選択として行われる治療法は血漿交換であり、多くの症例でステロイドもしくはステロイドパルス療法が併用される^{4), 34)}。

英国血液学会が 2012 年に発表した診療ガイドラインによれば、後天性 TTP は致死性の疾患であることから診断後速やかに血漿交換を開始することが推奨されている。しかしながら、血漿交換及びステロイド療法に対して抵抗性を示す難治例や血漿交換による治療で寛解に達しても再発する例が約 3~5 割存在することが知られており、これらの症例に対してリツキシマブによる治療が強く推奨されている²⁵⁾。また、Clark¹⁹⁾らの臨床第 II 相試験では、難治性又は再発性 TTP に対する血漿交換とリツキシマブ治療による高い寛解率と生存率が報告されており、Coppo²¹⁾や Lim²²⁾の報告でも、難治性 TTP に対する本剤の有効性が報告されている。

国内ガイドラインにおいても、後天性 TTP の難治例や早期再発例に対して、血漿交換に加えてリツキシマブ投与を考慮するよう推奨しており、ADAMTS13 inhibitor boosting 症例に対しては強く推奨している^{5), 6)}。また、国内で実施された「血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) に対するリツキシマブの第 II 相医師主導治験」では、難治性 TTP に対する臨床的有効性が報告されている。

以上より、本剤を難治性又は再発性の TTP 患者に治療目的で投与することは妥当と考えられる。

<要望用法・用量について>

1) 1 回あたり 375 mg/m² を 1 週間間隔で計 4 回点滴静注

上述の「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の「(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況」、「(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況」において示した通り、海外での本剤投与に関する報告のほとんどで「本剤 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与」が採用されている。また、国内ガイドラインでも「本剤 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与」が推奨されており^{5), 6)}、国内で実施された「血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) に対するリツキシマブの第 II 相医師主導治験」でも「本剤 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与」が採用された¹¹⁾。

なお、本剤 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与を超えて投与した報告は、Tsai³⁵⁾の最高 8 回投与、Froissart^{14), 21), 22)}らの 2 週間に 4 回投与であった。

以上より、難治性又は再発性の TTP 患者に対して「本剤 1 回あたり 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与」することは妥当と考える。

<臨床的位置づけについて>

本剤は、国内外の TTP 治療に関するガイドラインで示されている通り、再発又は難治性の TTP 患者における治療薬として強く推奨されている。本剤は抗 CD20 モノクローナル抗体であり、標的細胞である CD20 陽性 B 細胞を傷害する。TTP においては B 細胞由来の抗体産生細胞から産生される IgG 型 ADAMTS13 インヒビターが原因と考えられることから、その適応は血漿交換に対して治療抵抗性である症例や慢性的に再発を繰り返す症例に対して有効であると考えられる。

国内外の治療ガイドラインにおける本剤の位置づけ及び本剤の作用機序を踏まえ、本剤は難治性又は再発性 TTP の治療選択肢の一つとして有用であると考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

厚生労働科学研究「難治性疾患克服研究事業」の一環として、「血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) に対するリツキシマブの第 II 相医師主導治験」が実施され、2015 年 3 月に治験が終了している。現時点において、実施すべき試験はないと考える。

5. 備考

<その他>

上述の通り、再発又は難治性 TTP に対するリツキシマブ治療については有効性及び安全性が認められており、国内外のガイドラインにおいても推奨されていることから、「未承認薬・適応外薬の要望」においても要望されている通り、早期承認にむけて公知申請の可能性をご検討頂きたく存じます。

6. 参考文献一覧

- 1) 難病情報センター 特定医療費 (指定難病) 受給者証所得者数. Available from: <http://www.nanbyou.or.jp/entry/5354>[Cited 2017 July 4].
- 2) 厚生労働省大臣官房統計情報部 平成 26 年 患者調査 (疾病分類編). Available from: <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/10syobyu/dl/h26syobyu.pdf> [Cited 2017 July 4].
- 3) 松本雅則, 他. TMA の診断と治療. 臨床血液. 2015;56(10):2092-2099.
- 4) 森下英理子. 細血管障害性溶血性貧血の診断と治療. 臨床血液. 2015;56(7):795-806.
- 5) TTP 治療ガイド (第二版): 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 血液凝固異常症等に関する研究班(主任研究者 村田 満). <http://ketsuekigyoko.org/pdf/ttp-guide.pdf>
- 6) 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 診療ガイド 2017: 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 血液凝固異常症等に関する研究班 TTP グループ. 臨床血液. 2017;58(4):271-281.
- 7) Isonishi A, et al. Anti-ADAMTS13 inhibitor boosting with plasma exchange in acquired TTP: Characterization of inhibitors and efficient treatment with rituximab [abstract]. 23rd congress of ISTH 2011 (Kyoto). Abstract P-WE-475.
- 8) 松本雅則. 後天性凝固異常症の病態と診療 後天性 TTP. Thrombosis Medicine

- 2016;6(2):130-136.
- 9) 松本雅則. TTP の検査と治療 ADAMTS13 検査の意義. 機器・試薬. 2011;34(3):251-256.
 - 10) 難病情報センター 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)(指定難病 64). Available from: <http://www.nanbyou.or.jp/entry/87>[Cited 2017 July 4].
 - 11) 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(2):228-35.
 - 12) Scully M, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *British Journal of Haematology.* 2012;158(3):323-335.
 - 13) Heidel F, et al. Addition of rituximab to standard therapy improves response rate and progression-free survival in relapsed or refractory thrombotic thrombocytopenic purpura and autoimmune haemolytic anaemia. *Thromb Haemost.* 2007;97(2):228-233.
 - 14) Froissart A, et al. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Crit Care Med.* 2012;40(1):104-111.
 - 15) 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(7):1746-1753.
 - 16) Scully M, et al. Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. *British Journal of Haematology.* 2007;136(3):451-461.
 - 17) Bresin E, et al. Rituximab as pre-emptive treatment in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura and evidence of anti-ADAMTS13 autoantibodies. *Thrombosis and Haemostasis.* 2009;101(2):233-238.
 - 18) Fakhouri F, et al. Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases. *Blood.* 2005;106(6):1932-1937.
 - 19) Clark W F, 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. *British Journal of Haematology.* 2015;170(2):208-217.
 - 20) Reddy P S, et al. Rituximab in the treatment of relapsed thrombotic thrombocytopenic purpura. *Annals of Hematology.* 2005;84(4):232-235.
 - 21) Coppo P, et al. Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura beyond therapeutic plasma exchange. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015;637-643.
 - 22) Lim W, et al. The role of rituximab in the management of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2015;125(10):1526-1531.

- 23) Tun N M, et al. Efficacy of rituximab in acute refractory or chronic relapsing non-familial idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a systemic review with pooled data analysis. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2012;34(3):347-359.
- 24) Caramazza D, et al. Relapsing or refractory idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: the role of rituximab. *Transfusion*. 2010;50(12):2753-2760.
- 25) Garvey B. Rituximab in the treatment of autoimmune haematological disorders. *British Journal of Haematology*. 2008;141(2):149-169.
- 26) Longo D L., et al. *Harrison's principle of internal medicine 19th Edition*
- 27) Hoffman R, et al. *Hematology Basic Principles and Practice 5th Edition*
- 28) Kaushansky K, et al. *Williams Hematology 9th Edition*
- 29) Greer J P, et al. *Wintrobe's Clinical Hematology 13th Edition*
- 30) Michelson A D, et al. *Platelets 2nd Edition*
- 31) 金倉讓, 他 編. よくわかる血栓・止血異常の診療
- 32) 木崎昌弘, 他 編. カラーテキスト 血液病学
- 33) 金倉讓, 他 編. EBM 血管疾患の治療 2013-2014
- 34) Asai H, et al. 標準治療抵抗性の血栓性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブ投与のタイミングについての考察. *JJAAM* 2015;26(6):152-159.
- 35) Tsai H M, et al. Long-Term Remission of Refractory Thrombotic Thrombocytopenic Purpura after Rituximab Therapy. *Blood*. 2002;100:684a.