

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	全薬工業株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-46
	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 10mg/mL
	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 〔当該企業の外国法人の欧米等 6 カ国いずれかの国における承認取得〕 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された 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 (要望された 用法・用量に ついて記載す る。)	1 回あたり 375mg/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。)

<p>希少疾病用医薬品の該当性（推定対象患者数、推定方法についても記載する。）</p>	<p>約 500 人 <推定方法> 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 人とした場合の年間発症患者数は約 500 人と推定され、当該 Web サイト〔診断・治療指針（医療従事者向け）〕において「患者数（研究班による）年間約 500 人発症（推計）」と記載がある^{企業見解-1}。</p> <p>また、特定医療費（指定難病）受給者証所持者数から患者数を予測した場合、平成 28 年度末時点における TTP の受給者証所持者数は全国で 154 人と報告されており^{企業見解-2}、厚生労働省平成 26 年患者調査では、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^{企業見解-3}。</p> <p>以上より、本邦における TTP の患者数は 500 人未満と推定される。</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p><input type="checkbox"/>現在開発中 { <input type="checkbox"/>治験実施中 <input type="checkbox"/>承認審査中 }</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>現在開発していない { <input type="checkbox"/>承認済み <input checked="" type="checkbox"/>国内開発中止 <input type="checkbox"/>国内開発なし }</p> <p>（特記事項等） 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 希少難治性疾患に対する新たな医薬品等医療技術の実用化に関する研究（ステップ 2）により、「血栓性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブの医師主導治験（治験実施計画書番号：Rituximab-TTP）」（JMA-IIA00160）が医師主導治験として実施され、平成 26 年 12 月に治験が終了した^{企業見解-4}。</p> <p>本試験の主要評価項目を満たさなかったが、治験薬投与により血栓性血小板減少性紫斑病の治療に必須の血漿交換療法を中止できる程度の血小板数の有意な上昇が認められ、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、血栓性血小板減少性紫斑病に対する治験薬の有用性が確認できた。</p>

<p>意思 企業として の開発の</p>	<p><input type="checkbox"/>あり <input checked="" type="checkbox"/>なし</p> <p>(開発が困難とする場合、その特段の理由)</p> <p>海外において、リツキシマブ（以下、本剤）の血栓性血小板減少性紫斑病（以下、TTP）に対する製造販売元企業による開発は行われていない。</p> <p>また、日本においては医師主導治験が実施され、すでに治験が終了していることから、さらに開発を行う予定はない。</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、分類した根拠について記載する。）</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（致命的な疾患）</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><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</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^{企業見解-5)}。TTP の病型分類は先天性と後天性に分けられ、先天性 TTP は ADAMTS13 遺伝子異常によるものであり、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が原発性 TTP とされ、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 と分類される。TTP の 95% は後天性 TTP と報告されている^{企業見解-6)}。</p> <p>後天性 TTP の原因は、ADAMTS13 に対するインヒビター (自己抗体) 産生による ADAMTS13 活性の低下である。</p> <p>TTP は、未治療の場合、発症から 2 週間以内に 90% が死亡するが、血漿交換とステロイド剤による治療で奏効を認める患者がいる。一方、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^{企業見解-1)}。</p> <p>TTP は、血小板血栓により、脳出血や心筋梗塞等の重篤な症状を認め、致命的な疾患であり、また、治療抵抗性を示す患者が 30% いることも考慮し、「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。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p>

	<p>□エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>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、インヒビター除去と ADAMTS13 補充を目的に治療が行われる。</p> <p>後天性 TTP に対する治療戦略は国内と海外ではほぼ一致しており、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 (プレドニゾン) 又はステロイドパルス療法が実施される^{企業見解-6), 7), 8), 9)}。</p> <p>血漿交換とステロイドの治療に対して抵抗性を示す難治例や再発例に対しては、免疫抑制剤等が選択肢の 1 つになるが^{企業見解-6), 7), 8), 9)}、有効性を示すエビデンスは明らかではない^{企業見解-5), 6)}。</p> <p>本剤については、近年、TTP に対する有用性が報告されており、国内外のガイドラインにも記載がある。</p> <p>国内の臨床ガイドライン^{企業見解-7), 8)}において、難治例及び早期再発例に対する血漿交換との併用により本剤 375mg/m²、週 1 回、4 週間投与が推奨されている (強い推奨、Grade 1B)。ADAMTS13 インヒビターが上昇している場合 (ADAMTS13 inhibitor boosting) には、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^{企業見解-9)}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 TTP に対して本剤投与が推奨されている (1B)。海外のガイドラインに示されている本剤の用法・用量は、本剤 375mg/m²、週 1 回、4 週間投与であり、国内の臨床ガイドラインと同じである。</p> <p>本剤は、B 細胞の表面に発現する CD20 抗原に対するモノクローナル抗体であり、TTP においては IgG 型 ADAMTS13 インヒビター産生の経路である B 細胞から形質細胞への分化を抑制することで、IgG 型 ADAMTS13 インヒビターの産生を抑制すると考えられる。本剤の標的抗原はヒトが有する一般的な抗原であり、国内外において作用機序が異なるものではないと考える。</p> <p>以上より、TTP に対する本剤の適応は、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ふまえ、国内外ではほぼ同一であると考えられ、「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>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

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。)	<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	未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2)) (要望番号 IV-46) から追加・補足無し。
	英国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2)) (要望番号 IV-46) から追加・補足無し。
	独国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2)) (要望番号 IV-46) から追加・補足無し。
	仏国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2)) (要望番号 IV-46) から追加・補足無し。
	加国	販売名 (企業名)	
効能・効果			
用法・用量			
備考		未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2)) (要望番号 IV-46) から追加・補足無し。	
豪州	販売名 (企業名)		

		効能・効果		
		用法・用量		
		備考	未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（１）（２））（要望番号 IV-46）から追加・補足無し。	
<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 <u>（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。）</u></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	未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（１）（２）） （要望番号 IV-46）から追加・補足無し。	
	英国	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	未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（１）（２）） （要望番号 IV-46）から追加・補足無し。	
	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	未承認薬・適応外薬の要望(募集対象(1)(2)) (要望番号 IV-46) から追加・補足無し。
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	未承認薬・適応外薬の要望(募集対象(1)(2)) (要望番号 IV-46) から追加・補足無し。
加国		ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	未承認薬・適応外薬の要望(募集対象(1)(2)) (要望番号 IV-46) から追加・補足無し。
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	未承認薬・適応外薬の要望(募集対象(1)(2)) (要望番号 IV-46) から追加・補足無し。

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(thrombotic thrombocytopenic purpura ; TTP)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12月4日時点の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し、未承認薬・適応外薬の要望(募集対象(1)(2))(要望番号 IV-46)で示された報告を除き、本開発要望に関連すると考えられた後天性TTPに対する本剤の前向き比較試験(対照: historical control)に関する報告1報を追加する。

<海外における臨床試験等>

- 1) Efficacy of a rituximab regimen based on B cell depletion in thrombotic thrombocytopenic purpura with suboptimal response to standard treatment: Results of a phase II, multicenter noncomparative study. 企業見解-10)

フランスにおいて実施された前方視的多施設共同単一アーム臨床第II相試験(NCT00907751)の結果が報告されている。

血漿交換で奏効が得られない患者に対して、血漿交換に併用して本剤375mg/m²を4日以内に2回投与し、初回投与から14日目に末梢血B細胞が検出(末梢血リンパ球が1%以上)された場合、初回投与から15日目に3回目を投与した。主要評価項目は、初回血漿交換から血小板回復までの期間とした。

The French TMA Reference Centerに登録された387例中、疾患の再燃を認めた24例〔初発TTP(*de novo* TTP)が21例、TTPの既往がある症例が3例〕が

登録され、過去に実施された本剤 375mg/m² を 4 回投与する試験の結果 (historical control) 企業見解-11) と比較された。

本剤を 2 回投与した症例が 14 例、3 回投与した症例が 10 例であった。

主要評価項目である初回血漿交換から血小板回復までの期間は本試験と historical control で同様であり (log-rank test, p=0.82)、30 日時点の寛解率 (本試験 95% vs. historical control 90%、p=0.99)、本剤治療開始から寛解までの期間 (本試験 10.2±9.1 日 vs. historical control 11.5±6.7 日、p=0.27)、寛解までの血漿交換実施回数中央値 [本試験 14 回 (IQR 12-22) vs. historical control 14 回 (IQR 10.2-18.5)、p=0.65]、寛解まで投与した血漿量中央値 (本試験 1031±498mL/kg vs. historical control 891±402mL/kg、p=0.15) でも差はなかった。本剤治療後の疾患の悪化は、本試験の 1 例 (4.1%) 及び historical control の 2 例 (9%) で認められ、死亡例は、本試験が 3 例 (12.5%)、historical control が 1 例 (4.5%) であった。

診断から 1 ヶ月後の ADAMTS13 活性について、本試験では 14 例中 8 例 (60%) で正常に回復したが、1 例で非常に低値を示し、3 ヶ月時点では 11 例中全例で正常値を示した。Historical control では、正常値に回復した症例の割合が、1 ヶ月時点で 70% (14/20 例)、3 ヶ月時点で 95% (18/19 例) であった。

安全性について、感染症が増加する傾向は認めず、本剤と関連があると考えられる事象として、まれに皮膚症状、胸痛、下肢の痛みが認められたが、対症療法で回復した。1 例で併存疾患によると考えられる一過性の虚血発作を認めた。低ガンマグロブリン血症は認めなかった。

<日本における臨床試験等[※]>

未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2)) (要望番号 IV-46) から追加・補足無し。

※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

2017 年 12 月 12 日に、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し、後天性 TTP に対する総説で、本剤使用に関する記載がある英文総説 4 報を追加する。

- 1) Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. (Blood. 2017; 130(10):1181-1188.) 企業見解-12)

抗 ADAMTS13 抗体の抑制

血漿交換とグルココルチコイドによる治療は、後天性 TTP の急性期患者に対して実施されるが、この治療では、抗 ADAMTS13 抗体産生細胞を確実に除去することができないため、再発が頻繁に認められる。一方、本剤は、

ADAMTS13 特異的 B 細胞を効果的に傷害し、短寿命の形質細胞 (short-lived plasma cell) への分化を抑制することで、自己抗体産生を抑制する。本剤を第一選択薬として先行して使用するか、血漿交換に抵抗性を示す患者に使用するかについて、本剤治療では治療効果発現までの期間が短くなり、再発頻度が低下することが認められている⁷³⁻⁷⁷。本剤は、通常、 $375\text{mg}/\text{m}^2$ を週1回、4週間投与されるが、短い期間で3回投与する治療でも有効かつ効率的と考えられる (NCT00907751)^{74,78}。TTP における適正な用法・用量は不明であるが、B 細胞低下に関するモニタリングが、適切な治療効果を確認するために有用であると考えられる⁷⁸。低用量 ($100\text{mg}/\text{m}^2$) で効果が認められた患者がおり、後天性 TTP に対して低用量の本剤と血漿交換を併用した予備試験が進行中である (NCT01554514)^{79,80}。低用量と通常量による治療を比較した臨床試験は有用であると考えられる。

まれに本剤抵抗性の患者が認められ、その原因として、抗 ADAMTS13 抗体を産生する長寿命の形質細胞 (long-lived plasma cell) が維持されていることが考えられる。形質細胞は通常の免疫抑制治療に抵抗性を示すが、多発性骨髄腫に対する治療に感受性を示すと考えられる。ボルテゾミブは、サルベージ療法として TTP 患者 12 例以上に使用され有効であったことが報告されている⁸¹⁻⁸³。B 細胞性腫瘍又は多発性骨髄腫に対して開発された薬剤は、自己免疫疾患に対して検討されており、いくつかの薬剤は難治性 TTP 治療に応用可能と考えられる。

再発の予測と抑制

後天性 TTP 患者における重大な懸念は、予想困難で致死的な再発のリスクが続くことである。再発のほとんどは、1 年目から 2 年目に認められるが、TTP 発現から 10 年又は 20 年で発現することもある⁵⁵。再発は、通常、再発又は持続的かつ重度の ADAMTS13 の欠乏と関連しており、寛解中に ADAMTS13 をモニタリングし、低下が認められた場合には予防的治療を考慮することが示唆されている。

無症候性の ADAMTS13 の欠乏が発現した場合、無症候性患者に対する治療の実施について慎重に検討する。後天性 TTP に対しては、本剤と血漿交換による即時の治療により ADAMTS13 欠乏の抑制又は悪化を遅らせることができ、再発のリスクも低減できる^{73,74,76,77}。後天性で重度の ADAMTS13 欠乏を認める無症候性患者への本剤投与でも再発のリスクが低減できることが示されている⁷⁵。再発を抑制することは、再発に伴う入院、死亡や慢性の神経・認知障害のリスクを回避することにつながる。しかし、無症候性患者では再発を認めず、本剤は無症候性患者に対して有益ではなく、infusion reaction (点滴時のアレルギー様反応)、B 型肝炎の再燃、進行性多巣性白質脳症 (PML) の様なまれな有害事象の発現リスクが生じる。

これらのリスクの比較に関するデータは限られている。例えば、ADAMTS13

欠乏の悪化が 50%の患者で 2 年以内に認められ³⁶、本剤による予防的治療により再発を 50%抑制するとした場合、1 回の再発を抑制するために必要な治療は、最低 4 回である。一方、本剤の最も重篤な合併症発現リスクとして、PML では HIV や悪性腫瘍ではない自己免疫疾患患者での発現頻度は 1/25000⁹⁶ 又は 1/500000⁹⁷ と推定され、PML を 1 例認めるためには少なくとも 25000 例の患者が必要であることが想定される。この概算より、本剤による予防的治療は、有害事象発現のリスクを考慮しても、費用対効果が高いことが示唆されるが、最終的な結論を得るためには、適切な臨床試験の実施が必要である。

2) Thrombotic thrombocytopenic purpura. (Blood. 2017;129(21):2836-2846.) 企業見解-13)

治療

第一選択治療 (Frontline treatment)

リツキシマブ

ヒト化抗 CD20 モノクローナル抗体である本剤は、TTP に対する通常治療で奏効を得られなかった患者 (疾患の悪化又は難治性) に対して、血漿交換と併用して、初めて使用された^{82,88,89}。4 つの後方視的試験において、TTP 患者 57 例に、通常治療で奏効を得られなかった後に本剤が投与され (ほとんどは 375mg/m² を週 1 回、4 週間投与)⁹⁰⁻⁹³、57 例中 51 例 (89%) で寛解を認め、寛解は 4 週間未満で得られた。6 例で効果を認めず、3 例が死亡した。2 つの前方視的試験^{82,94} では、難治性又は再発性の 47 例が登録され、本剤 375mg/m² を 2 週間から 3 週間以内に投与し、診断から 1 ヶ月以内に 98% で寛解を認めた (表 2 及び 3)。最初の 1 年間の追跡で再発を認めなかったが、2 年以降では再発を認めた。2 つの試験で、本剤に関連する重大な有害事象は認めなかった。

後天性 TTP における本剤の適応について、急性期での使用については議論の余地がある。本剤は、TTP に対する標準的治療で効果が認められない患者に対して血漿交換と併用して使用された (難治性又は疾患の悪化を認めた患者に対する治療)。しかし、本剤と血漿交換の併用療法での奏効率は高く、TTP の疾患管理の観点から、信頼性の高い治療で、より早期に投与される傾向にある。イギリスのグループの 2011 年の報告⁸⁹ では、本剤を含む第一選択治療では、本剤を使用しない歴史的対照群と比較し、入院期間が短く、治療後の再発が少ないことが示されている (表 2 及び 3)。再発の低下及び無再発期間の延長については、フランスの TMA Reference Center Network⁸² や米国 the Oklahoma TTP registry^{93,95} からも報告されている。よって、本剤を含む第一選択治療は合理的な治療であるが、後天性 TTP 患者の 50% は標準的治療で奏効することから、過剰な治療となる可能性がある⁹⁶。本剤が、予後不良の、より重篤な TTP (脳及び/又は心臓に病変を認める高齢者等) の予後を改善するかについて、さらなる検討が必要である^{45,76}。

重篤な疾患の管理

本剤は、不応性の TTP に対する治療において、初期 2 週間の効果が期待できない可能性がある。本剤の効果は 27 日目に発現するとの報告がある⁸²。難治性で生命の危険がある TTP に対する最良の治療方針についてはコンセンサスが得られていない¹⁰⁶。標準的な血漿交換及びプレドニゾン治療で効果が認められない場合、最近では順次治療強度が上げられ、本剤の追加、1 日 2 回の血漿交換（1 セッションあたり 1.5 倍量の血漿を使用）、抗がん剤であるシクロホスファミド（保険適応外）やボルテゾミブ（保険適応外）が用いられ、重篤例には脾摘も考慮され、重篤例にもかかわらず、有効性が認められている^{107,108}。

再発予防

再発により、患者は、死亡、血漿交換の合併症及び集中治療室への入院のリスクにさらされる。TTP における再発の抑制は、重要な治療目標である。

後天性 TTP の寛解中で、重度かつ持続的な ADAMTS13 欠乏や ADAMTS13 の定期的モニタリングが 10%未満⁷⁹の患者に対する予防的治療として、本剤投与の有効性を評価することは合理的である。

このような状況下において、本剤は、末梢血 B 細胞を枯渇させることで、抗 ADAMTS13 抗体の産生を抑制して ADAMTS13 活性を回復させ、TTP 再発頻度を顕著に低下させる。しかし、30%の患者では ADAMTS13 活性の回復が維持されず、ADAMTS13 活性を維持するために、本剤の追加投与が必要である。本剤の頻回投与により、感染症や長期間の合併症発現の懸念はあるが、これまでに報告された本剤の有害事象は極めて少ない⁷⁹。脾摘でも再発が有意に低下することが報告されている^{110,111}。脾摘と本剤の再発抑制効果の比較は、さらに検討する価値がある。

（以下、省略）

- 3) Thrombotic thrombocytopenic purpura. (Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17020. doi: 10.1038/nrdp.2017.20.) 企業見解-14)

管理 (Management)

生物学的薬剤による治療

本剤は、ヒト化抗 CD20 モノクローナル抗体であり、CD20 陽性 B 細胞性腫瘍に対する薬剤として開発され、TTP 治療では、通常治療で奏効が得られなかった患者（連日血漿交換実施中又は血漿交換終了後 30 日以内に血小板減少の再発・再燃、又は難治性で定義される疾患の悪化を認める場合）に対して、抗 ADAMTS13 抗体の産生抑制を目的に、初めて使用された¹⁵⁴⁻¹⁶⁰。これらの患者に対しては、連日血漿交換を継続したうえで血漿交換後に本剤を定期的に投与し、その用法・用量はほとんどの場合、週 1 回、4 週間投与であった（表 2）。本剤は急速かつ確実に末梢血 B 細胞を枯渇させ、抗 ADAMTS13 抗体を効果的

に除去し、ADAMTS13 活性を高率に回復させた。さらに、2つの前方視的試験では、本剤を第一選択薬として使用したことが報告されており^{158,161}、再発頻度を低減させ、無再発期間を延長するため¹⁵⁸⁻¹⁶⁰、血漿交換と本剤との併用を第一選択治療として、全ての後天性 TTP を治療することが示唆されているが、議論の余地もある。過剰な治療を防ぐため、少なくとも急性の後天性 TTP 患者の 50%は、標準的血漿交換単独又はコルチコステロイドの追加で効果が認められることを考慮すべきである。

生活の質 (QOL, Quality of Life)

再発

(抜粋)

一部の患者では、ADAMTS13 活性が正常に回復し再発を認めないが、最大 60%の患者では、寛解期間中に重度の ADAMTS13 欠乏を認め、1 回以上の再発を認める。The French TMA Reference Center Network は、後天性 TTP 患者 30 例に対して、寛解期間中に本剤による予防治療を実施した結果を報告した¹⁸⁹。本剤は、再発の頻度を低減させ、有害事象は最小限であった。しかし、約 1/3 の患者は、ADAMTS13 活性を検出できる値に維持するために本剤の追加投与が必要であり、16%の患者では、他の免疫調節薬の投与及び/又は脾摘が必要であった¹⁸⁹。それでも、頻回及び/又は重篤な後天性 TTP を発現した寛解期間中の患者に対して、本剤による予防治療の実施を考慮すべきである¹⁸⁹。

- 4) Treatment of autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura in the more severe forms. (Transfus Apher Sci. 2017;56(1):52-56.) 企業見解-15)

2. 治療

2.1. 第一選択治療

2.1.3 リツキシマブ

ヒト化抗 CD20 モノクローナル抗体である本剤は、TTP に対する通常治療で奏効を得られなかった患者 (疾患の悪化又は難治性) に対して、血漿交換と併用して、初めて使用された。4つの後方視的試験において、TTP 患者 57 例に、通常治療で奏効を得られなかった後に本剤が投与された (ほとんどは 375mg/m² を週 1 回、4 週間投与) (表 1) [5-8]。57 例中 51 例 (89%) で寛解を認め、寛解は 4 週間未満で得られた。6 例で効果を認めず、3 例が死亡した。3つの前方視的試験[9-11]では、標準的治療で効果が得られなかった 71 例が登録され、本剤 375mg/m² を 2 週間から 3 週間以内に投与され、診断から 1 ヶ月以内に 98% で寛解を認めた (表 1)。最初の 1 年間の追跡で再発を認めなかったが、2 年以降では再発を認めた。いずれの試験でも、本剤に関連する重大な有害事象は認めなかった。最近では、B 細胞の低下に基づく本剤投与レジメンが、本剤の 2 回~3 回投与と同様の成績であることが示されている [11]。

後天性 TTP 患者において、本剤を標準的治療で効果を認めなかった患者に使用するか、第一選択治療として使用するかについては、議論の余地がある。

イギリスのグループの 2011 年の報告[12]では、本剤を含む第一選択治療では、本剤を使用しない歴史的対照群と比較し、入院期間が短く、治療後の再発が少ないことが示されている（表 1）。再発の低下及び無再発期間の延長については、フランスの TMA Reference Center Network [10]や米国の the Oklahoma TTP registry [8]からも報告されており、後天性 TTP 患者に対しては本剤と血漿交換の併用療法を先行して使用することが示唆される[13]。

2.1.4 その他の免疫調節薬

本剤が使用されるようになる前は難治性 TTP に対して、主に抗がん剤ビンクリスチンが使用されていた。56 報の 105 例に関する論文レビューにおいて、二次治療又はサルベージ療法としてビンクリスチンを投与した患者の 73%で安定した寛解が認められている。現在、後天性 TTP に対しては、通常本剤が使用されている。免疫抑制剤シクロスポリン A は、難治性 TTP 及び血漿交換との併用での第一選択治療において有効であるとの報告がある[4, 14]。臨床的効果は、ADAMTS13 活性と抗 ADAMTS13 抗体の抑制に関連している。しかし、最近のランダム化試験では、ステロイドがシクロスポリン A と比較し、血清中の抗 ADAMTS13 抗体を有意に低下させることで ADAMTS13 活性を改善すると報告されていることから、治療上の役割については疑問が残る。

2.2 重篤な疾患の管理

本剤は、不応性の TTP に対する治療において、初期 2 週間の効果が期待できない可能性がある。本剤の効果は 27 日目に発現するとの報告がある。難治性で生命の危険がある TTP に対する最良の治療方針についてはコンセンサスが得られていない。標準的な血漿交換及びプレドニゾン治療で効果が認められない場合、最近では順次治療強度が上げられ、本剤を追加した後に 1 日 2 回の血漿交換（図 1）、シクロホスファミドパルス、ボルテゾミブが用いられ、重篤例には脾摘も考慮され、重篤例にもかかわらず、有効性が認められている[4, 18]。

2.4 再発予防

後天性 TTP の 40%において、1 回以上の再発を認める[2]。抗 ADAMTS13 抗体の持続的な存在又は再産生が原因となり、重度の ADAMTS13 活性の欠乏の結果、再発が起こる。再発により、患者は、死亡、血漿交換の合併症及び集中治療室への入院のリスクにさらされる。TTP における再発の抑制は、重要な治療目標である。

後天性 TTP の寛解中で、重度かつ持続的な ADAMTS13 欠乏を認める患者に対する予防的治療として、本剤投与の有効性を評価することは合理的である。

このような状況下において、本剤は、末梢血 B 細胞を枯渇させることで、抗 ADAMTS13 抗体の産生を抑制して ADAMTS13 活性を回復させ、TTP 再発頻度を顕著に低下させる。しかし、30%の患者では ADAMTS13 活性の回復が維持されず、ADAMTS13 活性を維持するために、本剤の追加投与が必要である。本剤の頻回投与により、感染症や長期間の合併症発現の懸念はあるが、これまでに報告された本剤の有害事象は極めて少ない。

しかし、持続的かつ重度の自己免疫性の ADAMTS13 欠乏患者に対する本剤の予防的投与は、合理的な適応と考える。この治療のため、重度の ADAMTS13 活性の欠乏による再発が予想される患者を早期に同定するため、ADAMTS13 活性測定頻度を多くしている（当該施設では3ヵ月に1回）[19]。脾摘でも再発が有意に低下することが報告されており[20,21]、本剤の代替治療として示すことができる。脾摘と本剤の再発抑制効果の比較は、さらに検討する価値がある。

（以下、省略）

（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＞

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））（要望番号 IV-46）から追加・補足無し。

＜日本における教科書等＞

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））（要望番号 IV-46）から追加・補足無し。

（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＞

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））（要望番号 IV-46）から追加・補足無し。

＜日本におけるガイドライン等＞

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））（要望番号 IV-46）から追加・補足無し。

（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し（2017年12月12日）、未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））（要望番号 IV-46）で示された報告を除き、本開発要望に関連すると考えられた以下の2報を追加する。

No. ^{*1}	71
表題	単純血漿交換に抵抗性でリツキシマブが奏功した血栓性血小板減少性紫斑病の一例（日本腎臓学会誌. 2017;59(6):863.） 企業見解-16)
疾患	単純血漿交換に抵抗性の TTP (inhibitor boosting を想定)
前治療	ステロイドパルス、単純血漿交換
用法・用量	投与量不明、週 1 回、4 回投与
併用療法	ステロイドパルス
有効性・安全性	血小板数の回復を認め、軽快。
No. ^{*1}	72
表題	Rituximab Provided Long-term Remission in a Patient with Refractory Relapsing Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (Int J Hematol. 2005;81(5):433-436.) 企業見解-17)
疾患	難治性の再発 TTP の 1 例
前治療	血漿交換、ステロイド、抗凝固薬、ビンクリスチン、脾摘
用法・用量	375 mg/m ² を 1 週間間隔で、計 4 回投与
併用療法	血漿交換 (1 回)、血漿投与 (4 回)
有効性・安全性	治療後、血小板数が 20 万/μL より低下することはなく、7 ヶ月以上、疾患の徴候を認めていない。本剤治療後に、ADAMTS13 インヒビターの消失と ADAMTS13 の活性を認めた。

*1 未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））（要望番号 IV-46）の「（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」に示した「本邦における本剤の TTP に対する使用報告一覧(70 件)」からの続き番号。

*2 未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））（要望番号 IV-46）の「（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」、「本邦における本剤の TTP に対する使用報告一覧(70 件)」を下記に再掲。

本邦における本剤の TTP に対する使用報告一覧(70 件) [未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2)) (要望番号 IV-46) の再掲]

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.) <small>企業見解-18)</small>	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 万/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.) <small>企業見解-19)</small>	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.) <small>企業見解-20)</small>	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.) <small>企業見解-21)</small>	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.) <small>企業見解-22)</small>	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 万/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.) <small>企業見解-23)</small>	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 万/μL であったが、第 45 病日から 3.0 万/μL 以上を維持し、第 51 病日に 5.0 万/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) [未承認薬・適応外薬の要望(募集対象(1)(2))(要望番号 IV-46)の再掲](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.) <small>企業見解-24)</small>	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12万/μL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.) <small>企業見解-25)</small>	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.) <small>企業見解-26)</small>	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.) <small>企業見解-27)</small>	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.) <small>企業見解-28)</small>	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) [未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2)) (要望番号 IV-46) の再掲] (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.) <small>企業見解-29)</small>	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 カ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.) <small>企業見解-30)</small>	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.) <small>企業見解-31)</small>	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 万/μL から 20 万/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.) <small>企業見解-32)</small>	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.) <small>企業見解-33)</small>	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.) <small>企業見解-34)</small>	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) [未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2)) (要望番号 IV-46) の再掲] (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.) <small>企業見解-35)</small>	難治性 TTP2 例	血漿交換	詳細不明	血漿交換	本剤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.) <small>企業見解-36)</small>	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.) <small>企業見解-37)</small>	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.) <small>企業見解-38)</small>	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.) <small>企業見解-39)</small>	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.) <small>企業見解-40)</small>	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) [未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2)) (要望番号 IV-46) の再掲] (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.) <small>企業見解-41)</small>	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.) <small>企業見解-42)</small>	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 万/ 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.) <small>企業見解-43)</small>	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.) <small>企業見解-44)</small>	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.) <small>企業見解-45)</small>	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 万/ 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 万/ 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.) <small>企業見解-46)</small>	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) [未承認薬・適応外薬の要望(募集対象(1)(2))(要望番号 IV-46)の再掲](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.) <small>企業見解-47)</small>	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 万/ μ 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.) <small>企業見解-48)</small>	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	超高力価 ADAMTS13 インヒビターを伴う難治性血栓性血小板減少性紫斑病におけるリツキシマブによる有効治療 (臨床血液.2013;54(9):1098.) <small>企業見解-49)</small>	難治性 TTP1 例	血漿交換・ステロイド(PSL 1 mg/kg)	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 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 BU/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 (A1b) 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 の女児例 (日本小児腎不全学会雑誌.2013;33:190-192.) <small>企業見解-50)</small>	難治性 TTP1 例	血漿交換・FFP 投与(5 日間連日)	375 mg/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.) <small>企業見解-51)</small>	難治性 TTP2 例	血漿交換・ステロイド治療	100 mg/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) [未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2)) (要望番号 IV-46) の再掲] (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.) <small>企業見解-52)</small>	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 万/ μ 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.) <small>企業見解-53)</small>	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 万/ μ L から 10.7 万/ μ 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) [未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2)) (要望番号 IV-46) の再掲] (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.) ^{企業見解-54)}	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.) ^{企業見解-55)}	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.) ^{企業見解-56)}	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.) ^{企業見解-57)}	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) ^{企業見解-58)}	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 万/μL から 18.8 万/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) [未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2)) (要望番号 IV-46) の再掲] (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.) 企業見解-59)	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、リツキサンの投与が有効であった後天性 TTP 症例 (Med Technol.2011;39(13):1584-1586.) 企業見解-60)	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.) 企業見解-61)	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.) 企業見解-62)	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.) 企業見解-63)	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、急速に臨床上が改善し、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.) 企業見解-64)	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) [未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2)) (要望番号 IV-46) の再掲] (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.) <small>企業見解-65)</small>	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.) <small>企業見解-66)</small>	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.) <small>企業見解-67)</small>	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 万/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 万/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) [未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2)) (要望番号 IV-46) の再掲] (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.) <small>企業見解-68)</small>	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.) <small>企業見解-69)</small>	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)・ミゾリピン (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気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.) <small>企業見解-70)</small>	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) [未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2)) (要望番号 IV-46) の再掲] (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.) ^{企業見解-71)}	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.) ^{企業見解-72)}	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.) ^{企業見解-73)}	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.) ^{企業見解-74)}	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) [未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2)) (要望番号 IV-46) の再掲] (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.) <small>企業見解-75)</small>	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.) <small>企業見解-76)</small>	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 万/μL から 4.4 万/μL まで上昇した。4 回投与後、血小板数は 20 万/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.) <small>企業見解-77)</small>	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.) <small>企業見解-78)</small>	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 万/μL となり、3 カ月後には 24.8 万/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.) <small>企業見解-79)</small>	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) [未承認薬・適応外薬の要望(募集対象(1)(2))(要望番号 IV-46)の再掲](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.) <small>企業見解-80)</small>	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.) <small>企業見解-81)</small>	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.) <small>企業見解-82)</small>	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 万/ μ L 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.) <small>企業見解-83)</small>	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.) <small>企業見解-84)</small>	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) [未承認薬・適応外薬の要望(募集対象(1)(2))(要望番号 IV-46)の再掲](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.) <small>企業見解-85)</small>	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.) <small>企業見解-86)</small>	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 万/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.) <small>企業見解-87)</small>	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>

以下に示す1)～6)の内容から、要望効能・効果を「血栓性血小板減少性紫斑病」とすることは妥当であると考ええる。

- 1) 未承認薬・適応外薬の要望(募集対象(1)(2))(要望番号:IV-46)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」の7報^{企業見解-11), 88), 89), 90), 91), 92), 93)}では、初期治療不応のTTP患者^{企業見解-11)}、急性難治性TTP又は急性再発性TTP患者^{企業見解-89)}、初発TTP又は再発性TTP患者^{企業見解-88), 90)}、急性期難治性TTP症例及び寛解期TTP患者^{企業見解-91)}、難治又は再発性TTP患者^{企業見解-92)}、再発性TTP患者^{企業見解-93)}を対象としており、それぞれの報告(再発予防治療目的の報告が1報^{企業見解-90)} 企業見解-11), 88), 89), 91), 92), 93)で有効性が確認されている。
- 2) 未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解(募集対象(1)(2))の3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に追加した報告(1報)^{企業見解-10)}では、血漿交換で奏効が得られない患者に対して本剤が血漿交換と併用で投与されており、有効性が認められ、本剤を使用したhistorical controlと同様の成績であったことが示されている。
- 3) 国内では、国内患者を対象とした「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」^{企業見解-4)}で難治性又は再発性TTP患者を対象に試験が実施され、有効性の主要評価項目は達成しなかったが、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ている。
- 4) 「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の「(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」において報告された70報及び未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解(募集対象(1)(2))で追加した2報(No.71, 72)^{企業見解-16), 17)}の合計72報において、7報(No.3^{企業見解-20)}、11^{企業見解-28)}、20^{企業見解-37)}、30^{企業見解-47)}、35^{企業見解-52)}、42^{企業見解-59)}及び45^{企業見解-62)}を除き、63報が再発、難治性、治療抵抗性及び治療不応性TTP患者を対象にした報告であり、2報(No.4^{企業見解-21)}及び31^{企業見解-48)}がInhibitor boostingの患者を対象とした報告であった。治療成績について、安全性に関する報告(No.3^{企業見解-20)}が1報、本剤で有効性を認めなかったとする報告が7報[No.16^{企業見解-33)}、17^{企業見解-34)}、21^{企業見解-38)}、36(3例中1例が無効)^{企業見解-53)}、48^{企業見解-65)}、54(3例中2例が無効)^{企業見解-71)}、69(2例中1例が無効)^{企業見解-86)}]、詳細不明が1報(No.23)^{企業見解-40)}認められたが、その他の報告(前述の9報を除く63報)では有効性が認められている。
- 5) 後天性TTPに対する治療戦略は国内外でほぼ一致していると考えられる。英国のガイドライン^{企業見解-9)}では、「神経障害・心血管障害を伴う急性TTP」及び「難治性又は再発性TTP」に対して推奨されており、国内ガイドラインでは、後天性TTPの難治例及び早期再発例に対して、血漿交換に加えて本剤投与を考慮することが

推奨されており、ADAMTS13 inhibitor boosting 症例への本剤使用について強く推奨されている^{企業見解-7), 8)}。

6) 最近の総説では^{企業見解-12), 13), 14), 15)}、本剤を第一選択治療 (Frontline treatment) で使用すること、再発予防に有用であることが示唆されている。

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、また、英国ガイドラインで「神経障害・心血管障害を伴う急性 TTP」に対して推奨されており、国内ガイドラインにおいて難治例及び早期再発例に対して推奨されているが、海外の報告^{企業見解-88), 90)}及び国内の報告 (No.20)^{企業見解-37)}、最近の総説^{企業見解--12), 13), 14), 15)}から初発例に対する報告もあるため、要望効能・効果を「血栓性血小板減少性紫斑病」とすることは妥当であると考ええる。

<要望用法・用量について>

以下に示す 1) ~ 6) の内容から、要望用法・用量を「1 回あたり 375mg/m² を 1 週間間隔で計 4 回点滴静注」とすることは妥当であると考ええる。

- 1) 国内外のガイドライン^{企業見解-7), 8), 9)}では、「375 mg/m²/回、週 1 回、4 回点滴静注」が示されている。
- 2) 未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2)) (要望番号: IV-46) 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」の 7 報中 5 報^{企業見解-88), 89), 91), 92), 93)}で「375 mg/m²/回、週 1 回、4 回点滴静注」が使用されていた (残りの 2 報のうち、1 報は予防投与、1 報は 375 mg/m²/回を 2 週間で 4 回点滴静注)。それぞれの報告^{企業見解-88), 89), 91), 92), 93)}で有効性が確認されており、安全性については、軽度の胸部痛、トロポニン T 上昇、観察期間中に軽度の関節痛を認め、本剤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との報告^{企業見解-88)}、軽度の血圧上昇の報告^{企業見解-91)}、軽度の一過性の感冒症状、蕁麻疹、悪心、尿路感染症、重度の真菌感染、敗血症に関連した死亡 (2/40 例) を認めたとの報告^{企業見解-92)}がある。
- 3) 未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解 (募集対象 (1) (2)) の 3 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に追加した報告 (1 報)^{企業見解-10)}では、血漿交換に併用して本剤 375mg/m² を 4 日以内に 2 回投与し、末梢血 B 細胞が検出 (末梢血リンパ球が 1%以上) された場合、初回投与から 15 日目に 3 回目を投与しており、有効性は「375 mg/m²/回、週 1 回、4 回点滴静注」と同様であったことが報告されている。
- 4) 国内では、国内患者を対象とした「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」^{企業見解-4)}では、「375 mg/m²/回、週 1 回、4 回点滴静注」により検討された。有効性の主要評価項目は達成しなかったが、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ている。

- 5) 「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の「(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」及び未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解 (募集対象 (1) (2)) で追加した 2 報 (No.71、72) ^{企業見解-16), 17)} の合計 72 報においても、「375 mg/m²/回、週 1 回、4 回点滴静注」で投与された報告が多数確認された (「本邦における本剤の TTP に対する使用報告一覧」の No.1、2、5、10、14、19、20、22、25、27、29、32、33、36、38、41、42、45、49、50、52、59、61、63、65、67、69 及び 70、並びに追加報告の 72) ^{企業見解-17), 18), 19), 22), 27), 31), 36), 37), 39), 42), 44), 46), 49), 50), 53), 55), 58), 59), 62), 66), 67), 69), 76), 78), 80), 82), 84), 86), 87)}。本邦における本剤の TTP に対する使用報告でも、「375 mg/m²/回、週 1 回、4 回点滴静注」で投与した場合の本剤の有用性が認められたことが多数報告されている (「本邦における本剤の TTP に対する使用報告一覧」の No.1、2、5、10、14、19、20、22、25、27、29、32、33、36、38、41、42、49、50、52、59、61、63、67、69 及び 70、並びに追加報告の 72) ^{企業見解-17), 18), 19), 22), 27), 31), 36), 37), 39), 42), 44), 46), 49), 50), 53), 55), 58), 59), 66), 67), 69), 76), 78), 80), 84), 86), 87)}。安全性については、「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」^{企業見解-4)} では、死亡例及び治験中止に至る有害事象は認められず、本邦における本剤の TTP に対する使用報告では、尿路感染症 (No.36 ^{企業見解-53)})、遅発性好中球減少症 (No.70 ^{企業見解-87)}) が報告されているが、既知の有害事象であった。
- 6) なお、「本剤 1 回あたり 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与」以外の投与方法についても報告^{企業見解-10), 11)}があり、有効性が認められている。

以上より、「本剤 1 回あたり 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与」により難治性又は再発性の TTP 患者に対して有効性が期待でき、また、安全性については、従来どおり感染症等の発現に注意する必要があると考えるが、用法・用量として「本剤 1 回あたり 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与」を使用することは妥当と考える。

なお、「本剤 1 回あたり 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与」とそれ以外の用法・用量とで、いずれの用法・用量が優れているか直接比較した結果がないことから、現状においては、「本剤 1 回あたり 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与」が用法・用量として妥当であると考えられる。

< 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^{企業見解-7), 8), 9)}で、再発又は難治性の TTP 患者に対する治療薬として推奨されており、本剤の作用機序である B 細胞傷害により、IgG 型 ADAMTS13 インヒビターの産生抑制が期待できることから、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。

なお、最近では、第一選択薬としての使用や再発予防目的で使用することも示唆されている。

国内外の治療ガイドラインにおける本剤の位置づけ、本剤の作用機序、現状におけ

る公表論文や総説を踏まえ、本剤は 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

本剤については、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、「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」^{企業見解-4)}が実施され、2015 年 3 月に治験が終了した。

有効性の主要評価項目は達成しなかったが、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、本剤の難治性 TTP に対する臨床的有効性が示唆されていると考える。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、本剤の TTP に対する有用性が期待できる結果であったと考える。

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>

なし

6. 参考文献一覧

- 企業見解-1 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 6 4) . Available from: <http://www.nanbyou.or.jp/entry/87> [Cited 2017 Dec 14]
- 企業見解-2 難病情報センター 平成 28 年度末現在 特定医療費 (指定難病) 受給者証所持者数, 対象疾患・都道府県別. Available from: http://www.nanbyou.or.jp/upload_files/kouhu20172.pdf [Cited 2017 Dec 12]
- 企業見解-3 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/10syoubu/dl/h26syobyu.pdf> [Cited 2017 Dec 12].
- 企業見解-4 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.
- 企業見解-5 松本雅則, 他. TMA の診断と治療. 臨床血液. 2015;56(10):2092-2099.
- 企業見解-6 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.
- 企業見解-7 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>
- 企業見解-8 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.
- 企業見解-9 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.
- 企業見解-10 Benhamou Y, Paintaud G, Azoulay E, et al. Efficacy of a rituximab regimen based on B cell depletion in thrombotic thrombocytopenic purpura with suboptimal response to standard treatment: Results of a phase II, multicenter noncomparative study. *Am J Hematol*. 2016;91(12):1246-1251.
- 企業見解-11 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.
- 企業見解-12 Sadler JE. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017;130(10):1181-1188.
- 企業見解-13 Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017 May 25;129(21):2836-2846.
- 企業見解-14 Kremer Hovinga JA, Coppo P, Lämmle B, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17020. doi: 10.1038/nrdp.2017.20.
- 企業見解-15 Coppo P; French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. Treatment of autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura in the more severe forms. *Transfus Apher Sci*. 2017;56(1):52-56.
- 企業見解-16 鈴木瞭介 他. 単純血漿交換に抵抗性でリツキシマブが奏功した血栓性血小板減少性紫斑病の一例. *日本腎臓学会誌*. 2017;59(6):863.
- 企業見解-17 Kosugi S, Matsumoto M, Ohtani Y, et al. Rituximab provided long-term remission in a patient with refractory relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol*. 2005 Jun;81(5):433-436.
- 企業見解-18 松原悦子 他. 再発時に rituximab が著効した高齢者の血栓性血小板減少性紫斑病. *臨床血液*. 2016;57(7):869-872.
- 企業見解-19 藤井巳加 他. 血漿交換に抵抗性の難治性 TTP に対し Rituximab が奏功した一例. *日赤医学*. 2016;68(1):166.
- 企業見解-20 小川孔幸 他. リツキシマブによる遅発性好中球減少症を生じた後天性凝固異常症の検討. *日本血栓止血学会誌*. 2016;27(2):292.
- 企業見解-21 飯野宏允 他. Inhibitor boosting にリツキシマブが著効した血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)症例. *日本血栓止血学会誌*. 2016;27(2):244.
- 企業見解-22 KAWANO Noriaki, et al. Clinical impact of rituximab treatment for 3 patients with TTP at a single institution. *日本輸血細胞治療学会誌*. 2016;62(2):272.
- 企業見解-23 吉田圭志 他. 難治性血栓性血小板減少性紫斑病の 1 例. *日本医科大学医学雑誌*. 2015;11(4):236-237.
- 企業見解-24 海老澤有紀 他. 血漿交換・ステロイド大量療法に治療抵抗性を示した血栓性血小板減少性紫斑病に対してリツキシマブとシクロホスファミドの併用が奏功した 1 例. *日本透析医学会雑誌*. 2015;48(10):593-597.
- 企業見解-25 岡崎雅樹 他. ADAMTS13 インヒビター陽性の血栓性血小板減少性紫斑

- 病に対してリツキシマブを使用し寛解を得た 1 例. 日本腎臓学会誌. 2015;57(6):1161.
- 企業見解-26 濱田陸 他. 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.
- 企業見解-27 FUJINO Takahiro, et al. Anti-ADAMTS13 inhibitor boosting presented in a case of refractory TTP, treated with rituximab. 臨床血液. 2015;56(9):1659.
- 企業見解-28 Yumi Yoshii, et al. Characteristics and outcomes in 247 patients with ADAMTS13 activity-deficient primary acquired TTP. 臨床血液. 2015;56(9):1423.
- 企業見解-29 齋藤合 他. 多発性脳梗塞を初発症状としリツキシマブが有効であった超高齢難治性血栓性血小板減少性紫斑病の 1 例. 日本内科学会関東支部関東地方会. 2015;616th:28.
- 企業見解-30 山根春那 他. 血漿交換療法及びステロイドパルス療法抵抗性でリツキシマブが奏効した難治性後天性 TTP の 1 例. 臨床血液. 2015;56(5):532.
- 企業見解-31 森永信吾 他. 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.
- 企業見解-32 藤井敦子 他. 血漿交換に治療抵抗性の血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)に対しリツキシマブが奏功した一例. 日本透析医学会雑誌. 2015;48(s1):454.
- 企業見解-33 滝本とも子 他. 治療に難渋した TTP の 1 例. 滋賀医学. 2015;37:146.
- 企業見解-34 九山直人 他. 当院において最近経験した TTP/HUS の 2 症例の検討. 国立病院総合医学会抄録集. 2014;68th: ROMBUN NO.P3-48-1.
- 企業見解-35 嘉松翔 他. 血栓性血小板減少性紫斑病治療に対する血漿交換とリツキシマブ併用療法の効果の検討. 日本集中治療医学会学術集会. 2014;41st:MP-1-4.
- 企業見解-36 池田守登 他. リツキシマブが著効した難治性血栓性血小板減少性紫斑病の一例. 沖縄医学会雑誌. 2014;53(2):15-18.
- 企業見解-37 YASUDA Yuto, et al. Re-exacerbation of thrombotic thrombocytopenic purpura shortly after initial response to plasma exchange and rituximab in patients with high anti-ADAMTS13 inhibitor titers. 天理医学紀要. 2014;17:25-33.
- 企業見解-38 迎純一 他. 血漿交換療法及びリツキシマブに抵抗性であった難治性後天性 TTP の一例. 臨床血液. 2014;55(9):1508.
- 企業見解-39 HIRA Kouta, et al. Successful treatment with rituximab in TTP which is resistant to plasma exchange and steroids. 臨床血液. 2014;55(9):1508.
- 企業見解-40 久野高大 他. 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.
- 企業見解-41 部坂篤 他. 病態を改善させた Rituximab で多形滲出性紅斑を生じた難治性 TTP の 1 例. 日本腎臓学会誌. 2014;56(6):689.

- 企業見解-42 森岡健彦 他. リツキシマブが著効した血栓性血小板減少性紫斑病の1症例. 臨床血液. 2014;55(5):583.
- 企業見解-43 濱田祐己 他. 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) に対し、血漿交換療法 (PE)、Rituximab 導入にて寛解が得られた一症例. 日本透析医学会雑誌. 2014;47(s1):746.
- 企業見解-44 鈴木秀幸 他. リツキシマブ療法を行った再発難治性血栓性血小板減少性紫斑病の1例. 陶生医報. 2014;(29):89-92.
- 企業見解-45 萱島道德 他. 難治性血栓性血小板減少性紫斑病に対して血漿交換とリツキシマブの併用療法で救命し得た症例. 日本急性血液浄化学会雑誌. 2012;3(1):78-81.
- 企業見解-46 矢崎秀 他. 難治性血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 再発に対し Rituximab (RTX) が有効であった1例. 日本内科学会関東支部関東地方会. 2014;603rd:70.
- 企業見解-47 大沢朝翔 他. 血漿交換 (PE) による ADAMTS13 活性中和抗体 (inhibitor) 再上昇に Rituximab (RTX) が奏効した後天性血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の1例. 日本内科学会関東支部関東地方会. 2014;601st:24.
- 企業見解-48 蓮池裕平 他. 治療に難渋した血栓性血小板減少性紫斑病の1例. 臨床血液. 2013;54(8):780-781.
- 企業見解-49 MORISHITA Takanobu, et al. Successful treatment with rituximab in refractory TTP with very high titer of ADAMTS13 inhibitors. 臨床血液. 2013;54(9):1098.
- 企業見解-50 上原正嗣 他. 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 の女児例. 日本小児腎不全学会雑誌. 2013;33:190-192.
- 企業見解-51 岩崎淳 他. 低用量 rituximab が奏効した難治性血栓性血小板減少性紫斑病の2例. 臨床血液. 2013;54(2):237.
- 企業見解-52 石川聖子 他. 血漿交換 (PE)、ステロイド、Rituximab 投与にて寛解した血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の一例. 日本透析医学会雑誌. 2013;46(s1):697.
- 企業見解-53 山之内純 他. rituximab を投与した難治性血栓性血小板減少性紫斑病の3症例. 臨床血液. 2013;54(2):205-209.
- 企業見解-54 吉井由美 他. リツキシマブが奏効した標準治療抵抗性血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の1例—リツキシマブ投与のタイミングについての考察—. 日本内科学会雑誌. 2013;102(1):147-149.
- 企業見解-55 緒方公平 他. 後天性血栓性血小板減少性紫斑病 (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.

- 企業見解-56 石元玲央 他. 血漿交換療法に抵抗性を示し、Rituximab が著効した血栓性血小板減少性紫斑病の 1 例. 日本救急医学会雑誌. 2012;23(10):625.
- 企業見解-57 渡邊智治 他. 血漿交換に治療抵抗を示し、Rituximab 導入にて寛解が得られた TTP の一例. 日本透析医学会雑誌. 2012;45(s1):640.
- 企業見解-58 萩原信太郎 他. 単純血漿交換抵抗性の血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 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
- 企業見解-59 山田佳世 他. 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.
- 企業見解-60 加藤誠司. 血漿交換療法後に ADAMTS13 インヒビター力価が上昇し、リツキシマン投与が有効であった後天性 TTP 症例. Med Technol. 2011;39(13):1584-1586.
- 企業見解-61 岡田拓巳 他. リツキシマブが奏効した血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の 14 歳女子例. 日本小児科学会雑誌. 2011;115(10):1604.
- 企業見解-62 INADA Shinya, et al. Acquired TTP with severe deficiency of ADAMTS 13 activity: report of four cases. 臨床血液. 2011;52(9):1275.
- 企業見解-63 KAJIGUCHI Tomohiro, et al. Rituximab in a patient with daily plasma exchange-refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. 臨床血液. 2011;52(9):1275.
- 企業見解-64 土手揚子 他. 治療抵抗性血栓性血小板減少性紫斑病に血漿交換とリツキシマブ併用療法が奏功した 1 例. 日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集. 2011;55th-20th:525.
- 企業見解-65 鋪野紀好 他. 難治性の血栓性血小板減少性紫斑病に対して多剤併用化学療法が有効であった 2 症例. 日本集中治療医学会雑誌. 2010;17(4):513-518.
- 企業見解-66 安達美和 他. 治療抵抗性の血栓性血小板減少性紫斑病に対して Rituximab が奏功した一例. 臨床血液. 2010;51(9):1089.
- 企業見解-67 越野繭子 他. Rituximab が奏効した難治性血栓性血小板減少性紫斑病. 臨床血液. 2010;51(2):127-131.
- 企業見解-68 野田さや香 他. Rituximab が著効した血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の二例. 旭川赤十字病院医学雑誌. 2008;22:69-73.
- 企業見解-69 星野顕宏 他. 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.
- 企業見解-70 七條加奈 他. リツキシマブが奏効した血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の一例. 臨床血液. 2009;50(9):1202.
- 企業見解-71 那須紀好 他. 血漿交換に不応であった難治性血栓性血小板減少性紫斑病 (Thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP) の 3 例. 日本内科学会関東支部関東地方会. 2009;56nd:31.

- 企業見解-72 小杉瑞葉 他. 6.当科における血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)症例の検討. 日本アフェレンス学会雑誌. 2009;28(1):103.
- 企業見解-73 東浦壮志 他. 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.
- 企業見解-74 西口貴司 他. 血漿交換・ステロイドパルス療法に抵抗するもリツキシマブが奏効した TTP の一例. 臨床血液. 2008;49(9):1075.
- 企業見解-75 松尾崇史 他. 血栓性減少性紫斑病 (TTP) に対し血漿交換施行後に片麻痺がおき、血漿交換・リツキサ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.
- 企業見解-76 綿貫樹里 他. Rituximab 投与後速やかに臨床症状の改善を認めた血栓性血小板減少性紫斑病の一例. 臨床血液.2007;48(9):1091.
- 企業見解-77 関谷秀介 他. 血漿交換療法に治療抵抗性を示し、Rituximab の併用が奏功した特発性血小板減少性紫斑病 (TTP) の一例. 日本腎臓学会誌. 2007;49(6):617.
- 企業見解-78 金子仁臣 他. Rituximab と vincristine の併用が奏効した難治性血栓性血小板減少性紫斑病. 臨床血液. 2007;48(2):144-147.
- 企業見解-79 洪鉉寿 他. Rituximab 投与が奏効し、長期寛解を維持している血漿交換抵抗性重症血栓性血小板減少性紫斑病. 臨床血液. 2006;47(12):1528-1532.
- 企業見解-80 佐々木寛 他. 慢性再発性血栓性血小板減少性紫斑病に対し rituximab を投与し寛解を維持している 1 例. 日本小児血液学会雑誌. 2006;20(5):358.
- 企業見解-81 洪鉉寿 他. rituximab 投与により寛解を得た治療抵抗性の重症 TTP の一症例. 臨床血液. 2006;47(2):143.
- 企業見解-82 小尾佳嗣 他. 長期寛解維持を目指し、慢性再発性 TTP(血栓性血小板減少性紫斑病)に対して,Rituximab を使用した症例. 日本腎臓学会誌. 2005;47(6):646.
- 企業見解-83 本間圭一郎 他. Rituximab が有効であった難治性血栓性血小板減少性紫斑病の一例. 臨床血液. 2005;46(8):899.
- 企業見解-84 飯野宏允 他. リツキシマブにより完全寛解に到達した難治性血栓性血小板減少性紫斑病. 臨床血液. 2017;58(3):204-209.
- 企業見解-85 濱田奈保 他. 治療抵抗性の TTP に対してリツキシマブが有効であった 2 症例. 日本集中治療医学会学術集会. 2017;44:DP112-3.
- 企業見解-86 藪下知宏 他. 難治性血栓性血小板減少性紫斑病に対する Rituximab の使用経験. 神戸市立病院紀要. 2017;55:9-14.
- 企業見解-87 小川孔幸 他. 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.
- 企業見解-88 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.

- 企業見解-89 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.
- 企業見解-90 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.
- 企業見解-91 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.
- 企業見解-92 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.
- 企業見解-93 Reddy P S, et al. Rituximab in the treatment of relapsed thrombotic thrombocytopenic purpura. *Annals of Hematology*. 2005;84(4):232-235.