

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

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	III-①-74
	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 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 <input checked="" type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B (ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。) にて実施され、結果がまとめられたもの <input type="checkbox"/> 上記以外のもの
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。)	慢性特発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回当たり 375 mg/m ² を 1週間間隔で 4回投与
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
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	約 <u>24,956</u> 人 <推定方法>	

<p>いても記載する。)</p>	<p>日本において、特発性血小板減少性紫斑病は厚生労働省の特定疾患治療研究事業対象疾患に認定されており、特定疾患医療受給者証交付件数に基づいて患者数推計が可能である。難病情報センターが公表している平成 25 年度の特定疾患医療受給者証交付件数は 24,956 件である (http://www.nanbyou.or.jp/entry/1356)。</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) <input type="checkbox"/> 現在開発していない <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input type="checkbox"/> 国内開発なし) (特記事項等) <p>日本医師会治験促進センターの治験推進研究事業により、「慢性特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) に対するリツキシマブの有効性と安全性の検討を目的とした第Ⅲ相オープンラベル試験 (KCCR-D001 試験)」(JMA-IIA00070) が医師主導治験として実施され、平成 25 年 10 月に治験終了している。</p> </p>
<p>企業としての開発の意思</p>	<p> <input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) <p>海外において、リツキシマブ (以下、本剤) の慢性特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) に対する製造販売元企業による開発は行われていない。 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更に開発を行う予定はない。</p> </p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p> <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input checked="" 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 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) <p>特発性血小板減少性紫斑症 (ITP) は、血小板膜蛋白に対する自己抗体産生の結果、主として脾臓における網内系細胞での血小板の破壊が亢進し、血小板減少をきたす自己免疫性疾患であり、厚生労働省の特定疾患治療研究事業対象疾患 (特定疾患) に認定されている^{企業文献 1)}。 ITP の臨床症状は、主として皮下出血 (点状出血または紫斑) であり、口腔内出血、鼻出血、下血、血尿、頭蓋内出血などの重篤な出血症状のほか^{企業文献 1)}、</p> </p>

<p>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>脳内出血を含む深部出血により死にいたる場合もある。血小板数が 30,000/μL 以下の症例では、健常人と比べて死亡率が約 4 倍との報告がある^{企業文献 2)}。</p> <p>以上より、ITP は、疾患の進行に伴い死にいたる場合もあることから、「イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると考える。</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><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>ITP に対する治療戦略は海外と国内ではほぼ一致しており、第一選択治療として副腎皮質ホルモン剤、第二選択治療として脾臓摘出が推奨されている。海外ガイドラインでは^{企業文献 3)-6)}、リツキシマブは第一、第二選択治療が無効な場合の第三選択治療として、又は、第二選択治療として脾臓摘出の代替として推奨されている。</p> <p>国内のガイドラインでは^{企業文献 7),8)}、リツキシマブを第一、第二選択治療が無効な場合の第三治療選択肢として推奨している。</p> <p>本剤は、B 細胞表面に発現する CD20 抗原を標的としたキメラ型の抗 CD20 モノクローナル抗体 (IgG1κ) であり、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) などにより、B 細胞を傷害する。</p> <p>ITP においては、抗血小板抗体産生 B 細胞がリツキシマブにより傷害される結果として、抗血小板抗体量が低下し、血小板数が増加するものと推測されている^{企業文献 9)}。</p> <p>以上より、国内外のガイドラインにおける本剤の位置づけ、推奨状況、及び本剤の作用機序を踏まえ、「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」に該当すると考える。</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

<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>	<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</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>RITUXAN® (Genentech Inc.)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>MabThera 100 mg concentrate for solution for infusion (Roche Registration Limited)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">独国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>MabThera 100 mg concentrate for solution for infusion (Roche Registration Limited)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">仏国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>MabThera 100 mg concentrate for solution for infusion (Roche Registration Limited)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">加国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>RITUXAN® (Hoffmann-La Roche Ltd.)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">豪州</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>MABTHERA® (Roche Products Pty Limited)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </table>		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)	RITUXAN® (Genentech Inc.)	効能・効果	承認なし	用法・用量		備考		英国	販売名 (企業名)	MabThera 100 mg concentrate for solution for infusion (Roche Registration Limited)	効能・効果	承認なし	用法・用量		備考		独国	販売名 (企業名)	MabThera 100 mg concentrate for solution for infusion (Roche Registration Limited)	効能・効果	承認なし	用法・用量		備考		仏国	販売名 (企業名)	MabThera 100 mg concentrate for solution for infusion (Roche Registration Limited)	効能・効果	承認なし	用法・用量		備考		加国	販売名 (企業名)	RITUXAN® (Hoffmann-La Roche Ltd.)	効能・効果	承認なし	用法・用量		備考		豪州	販売名 (企業名)	MABTHERA® (Roche Products Pty Limited)	効能・効果	承認なし	用法・用量		備考	
	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)	RITUXAN® (Genentech Inc.)																																																								
	効能・効果	承認なし																																																								
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
英国	販売名 (企業名)	MabThera 100 mg concentrate for solution for infusion (Roche Registration Limited)																																																								
	効能・効果	承認なし																																																								
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
独国	販売名 (企業名)	MabThera 100 mg concentrate for solution for infusion (Roche Registration Limited)																																																								
	効能・効果	承認なし																																																								
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
仏国	販売名 (企業名)	MabThera 100 mg concentrate for solution for infusion (Roche Registration Limited)																																																								
	効能・効果	承認なし																																																								
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
加国	販売名 (企業名)	RITUXAN® (Hoffmann-La Roche Ltd.)																																																								
	効能・効果	承認なし																																																								
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
豪州	販売名 (企業名)	MABTHERA® (Roche Products Pty Limited)																																																								
	効能・効果	承認なし																																																								
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
<p>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</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>米国 <input checked="" type="checkbox"/>英国 <input checked="" type="checkbox"/>独国 <input checked="" type="checkbox"/>仏国 <input checked="" type="checkbox"/>加国 <input checked="" type="checkbox"/>豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="2">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)</td> </tr> <tr> <td>米国</td> <td>ガイドライン名</td> <td>① International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia (国際 ITP 診療ガイ</td> </tr> </table>		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	① International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia (国際 ITP 診療ガイ																																																			
	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	① International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia (国際 ITP 診療ガイ																																																								

チェックし、 該当国の標準 的使用内容を 記載する。）		<p>ドライン) 企業文献 3)</p> <p>② The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia (米国血液学会ガイドライン) 企業文献 4)</p>
	<p>効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)</p>	<p>① <u>Second-line treatment options for adult ITP patients</u></p> <p>② <u>Treatment of patients who are unresponsive to or relapse after initial corticosteroid therapy</u> <u>Rituximab may be considered for patients at risk of bleeding who have failed one line of therapy such as corticosteroids, IVIg, or splenectomy (grade 2C).</u></p>
	<p>用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)</p>	<p>① Recommended treatment strategy <u>Rituximab 375 mg/m² weekly ×4 (lower doses may also be effective)</u></p> <p>② 記載なし。</p>
	<p>ガイドライン の根拠論文</p>	<p>①</p> <p>15. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. Blood. 1996;88(1):3-40. 企業文献 10)</p> <p>16. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. Br J Haematol. 2003;120(4):574-596. 企業文献 5)</p> <p>80. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. Ann Intern Med. 2007;146(1):25-33. 企業文献 11)</p> <p>81. Stasi R, Stipa E, Forte V, Meo P, Amadori S. Variable patterns of response to rituximab treatment in adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood. 2002;99(10):3872-3873. 企業文献 12)</p> <p>82. Cooper N, Stasi R, Cunningham-Rundles S,</p>

			<p>et al. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. <i>Br J Haematol.</i> 2004;125(2):232-239. 企業文献¹³⁾</p> <p>83. Godeau B, Porcher R, Fain O, et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. <i>Blood.</i>2008;112(4): 999-1004. 企業文献¹⁴⁾</p> <p>84. Provan D, Butler T, Evangelista ML, et al. Activity and safety profile of low-dose rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias in adults. <i>Haematologica.</i> 2007;92(12):1695-1698. 企業文献¹⁵⁾</p> <p>85. Zaja F, Battista ML, Pirrotta MT, et al. Lower dose rituximab is active in adults patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. <i>Haematologica.</i> 2008;93(6):930-933. 企業文献¹⁶⁾</p> <p>86. Fianchi L, Rossi E, Murri R, et al. Severe infectious complications in a patient treated with rituximab for idiopathic thrombocytopenic purpura. <i>Ann Hematol.</i> 2007;86(3):225-226. 企業文献¹⁷⁾</p> <p>87. Carson KR, Evens AM, Richey EA, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. <i>Blood.</i> 2009;113(20): 4834-4840. 企業文献¹⁸⁾</p> <p>88. Federal Drug Administration. FDA warning. http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyNewsletter/ucm115974.htm#RituximabmarketedasRituxan: ProgressiveMultifocalLeukoencephalopathyPML. Accessed December 14, 2009. (引用資料の添付は省</p>
--	--	--	---

		略) ② 41. Carson KR, Evens AM, Richey EA, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. <i>Blood</i> . 2009;113(20):4834-4840. <small>企業文献 18)</small> 120. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. <i>Ann Intern Med</i> . 2007;146(1):25-33. <small>企業文献 11)</small> 121. Patel V, Mihatov N, Cooper N, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Bussel JB. Long-term follow-up of patients with immune thrombocytopenic purpura whose initial response to rituximab lasted a minimum of one year. <i>J Support Oncol</i> . 2007;5(4 suppl2):82-84. <small>企業文献 19)</small> 122. Medeot M, Zaja F, Vianelli N, et al. Rituximab therapy in adult patients with relapsed or refractory immune thrombocytopenic purpura: longterm follow-up results. <i>Eur J Haematol</i> . 2008;81(3):165-169. <small>企業文献 20)</small> 123 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) and Common Toxicity Criteria (CTC). http://evs.nci.nih.gov/ftp1.CTCAE/About.html . Accessed October 11, 2010. (引用資料の添付は省略)
	備考	公的医療保険の適用：Medicare
英国	ガイドライン名	① GUIDELINES FOR THE INVESTIGATION AND MANAGEMENT OF IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA IN ADULTS, CHILDREN AND IN PREGNANCY (英国血液学会ガイドライン) <small>企業文献 5)</small> ② International consensus report on the

		investigation and management of primary immune thrombocytopenia (国際 ITP 診療ガイドライン) 企業文献 ³⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	① ADULT PATIENTS FAILING FIRST AND SECOND LINE THERAPIES – CHRONIC REFRACTORY ITP <u>Recommendation for therapy in adults failing first and second line therapies: Campath-1H and rituximab are agents that may be of value for patients in whom there is no response to other therapies and in whom there is a definite requirement to elevate the platelet count (e.g. active bleeding).</u> Mycophenolate mofetil appears to be effective in some patients with severe refractory ITP but larger studies are required to confirm its efficacy and safety. In terms of the risk: benefit ratio, treatments with interferon-a, protein A columns, plasmapheresis and liposomal doxorubicin are not recommended. ② <u>Second-line treatment options for adult ITP patients</u>	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	① Patients failing first and second line therapies Anti-CD20 antibody. Rituximab (chimaeric anti-CD20 monoclonal antibody) has been evaluated in a single study (Stasi et al, 2001) in which 25 patients with ITP resistant to 2–5 therapeutic options were treated with <u>375 mg/m² rituximab weekly for 4 weeks</u> . Five patients showed a complete response and a partial response was seen in a further five. In seven patients the responses were sustained for over 6 months. There was a suggestion that younger patients showed better response rates. ② Recommended treatment strategy <u>Rituximab 375 mg/m² weekly ×4 (lower doses may also be effective)</u>	
ガイドラインの根拠論文	① Stasi R, Pagano A, Stipa E and Amadori S.	

			<p>Rituximab chimaeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. <i>Blood</i>. 2001;98:952-957. 企業文献 21)</p> <p>②</p> <p>15. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. <i>Blood</i>. 1996;88(1):3-40. 企業文献 10)</p> <p>16. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. <i>Br J Haematol</i>. 2003;120(4):574-596. 企業文献 5)</p> <p>80. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. <i>Ann Intern Med</i>. 2007;146(1):25-33. 企業文献 11)</p> <p>81. Stasi R, Stipa E, Forte V, Meo P, Amadori S. Variable patterns of response to rituximab treatment in adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. <i>Blood</i>. 2002;99(10):3872-3873. 企業文献 12)</p> <p>82. Cooper N, Stasi R, Cunningham-Rundles S, et al. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. <i>Br J Haematol</i>. 2004;125(2):232-239. 企業文献 13)</p> <p>83. Godeau B, Porcher R, Fain O, et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. <i>Blood</i>. 2008;112(4): 999-1004. 企業文献 14)</p> <p>84. Provan D, Butler T, Evangelista ML, et al.</p>
--	--	--	--

		<p>Activity and safety profile of low-dose rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias in adults. <i>Haematologica</i>. 2007;92(12):1695-1698. <small>企業文献¹⁵⁾</small></p> <p>85. Zaja F, Battista ML, Pirrotta MT, et al. Lower dose rituximab is active in adults patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. <i>Haematologica</i>. 2008;93(6):930-933. <small>企業文献¹⁶⁾</small></p> <p>86. Fianchi L, Rossi E, Murri R, et al. Severe infectious complications in a patient treated with rituximab for idiopathic thrombocytopenic purpura. <i>Ann Hematol</i>. 2007;86(3):225-226. <small>企業文献¹⁷⁾</small></p> <p>87. Carson KR, Evens AM, Richey EA, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. <i>Blood</i>. 2009;113(20):4834-4840. <small>企業文献¹⁸⁾</small></p> <p>88. Federal Drug Administration. FDA warning. http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyNewsletter/Ucm115974.htm#RituximabmarketedasRituxan:ProgressiveMultifocalLeukoencephalopathyPML. Accessed December 14, 2009. (引用資料の添付は省略)</p>
	備考	公的医療保険の適用：不明。
独国	ガイドライン名	Diagnostik und Therapie der Immnthrombozytopenie <small>企業文献⁶⁾</small> (免疫性血小板減少性紫斑病の診断と治療) (独国血液・がん学会、独国輸血学会、独国統合血栓止血学会のガイドライン)
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	Tab. 6. Therapiesequenz bei ITP (ITP 治療選択順序) 2 nd -Line Rituximab (第2 選択薬 リツキシマブ) 3 rd -Line Rituximab (第3 選択薬 リツキシマブ)
	用法・用量 (または用	Tab. 8. Häufig eingesetzte Medikamente und

		<p>法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>Dosierungen bei ITP (ITP に対する標準的投与量)</p> <p>Rituximab^a 375 mg/m² 1 × pro Woche i.v. für 4 Wochen (375mg/m² を週 1 回静注、4 週間投与)</p> <p>^a Keine arzneimittelrechtliche Zulassung zur Behandlung der ITP in der Bundesrepublik. Bei nicht zugelassenen Therapien sollte vorher eine ausführliche Patientenaufklärung erfolgen und in der Krankenakte dokumentiert werden. (連邦共和国において、ITP 治療に対する承認はない。治療法が承認されていない場合には、患者に対して詳細な説明を行った後に治療を行い、カルテに記録する。)</p>
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>		<p>91 Cooper N, Evangelista ML, Amadori S, Stasi R. Should rituximab be used before or after splenectomy in patients with immune thrombocytopenic purpura. <i>Curr Opin Hematol</i> 2007;14:642-646. <small>企業文献 22)</small></p> <p>92 Dabak V, Hanbal AI, Kuriakose P. Can rituximab replace splenectomy in immune thrombocytopenic purpura (ITP)? <i>Blood</i> 2007;110(suppl 1, part 1):393a, abstr 1306. <small>企業文献 23)</small></p> <p>93 Godeau B, Porcher R, Fain O, et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura – results of a prospective multicenter phase 2 study. <i>Blood</i> 2008;112:999-1004. <small>企業文献 14)</small></p> <p>123 Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. <i>Ann Intern Med</i> 2007;146:25–33. <small>企業文献 11)</small></p> <p>124 Medeot M, Zaja F, Vianelli N, et al. Rituximab therapy in adult patients with relapsed or refractory ITP: long term followup results. <i>Eur J Haematol</i> 2008;81:165–169. <small>企業文献 20)</small></p>

		<p>125 Parodi E, Rivetti E, Amendola G, et al. Long-term follow-up analysis after rituximab therapy in children with refractory symptomatic ITP: identification of factors predictive of a sustained response. <i>Br J Haematol</i> 2009;144:552–558. (小児に関する報告のため添付せず。)</p> <p>126 Penalver FJ, Jiménez-Yuste V, Almagro M, et al. Rituximab in the management of chronic immune thrombocytopenic purpura: an effective and safe therapeutic alternative in refractory patients. <i>Ann Hematol</i> 2006;85:400–406. <small>企業文献 24)</small></p> <p>127 El-Najjar I, Rule SAJ, Nokes TCJ. A fixed, low dose of anti-CD20 antibody (rituximab) is an effective treatment for patients with chronic immune thrombocytopenia. <i>Br J Haematol</i> 2006; 133(suppl 1):79, abstr 196. <small>企業文献 25)</small></p> <p>128 Provan D, Butler T, Evangelista ML, Amadori S, Newland AC, Stasi R. Activity and safety profile of low-dose rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias in adults. <i>Haematologica</i> 2007;92:1695–1698. <small>企業文献 15)</small></p> <p>129 Provan D, Newland AC, Amadori S, Stasi R: Rituximab in the treatment of autoimmune haematological disorders. <i>Br J Haematol</i> 2008;143:294. <small>企業文献 26)</small> (Correspondence)</p> <p>130 Carson KR, Evens AM, Richey EA, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIVnegative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. <i>Blood</i> 2009;113:4834–4840. <small>企業文献 18)</small></p> <p>131 Fleischmann RM: Progressive multifocal leukoencephalopathy following rituximab treatment in a patient with rheumatoid Arthritis <i>Rheum</i> 2009;60:3225–3228. <small>企業文献 27)</small></p>
	備考	
仏国	ガイドライ	International consensus report on the investigation

		<p>ン名</p>	<p>and management of primary immune thrombocytopenia (国際 ITP 診療ガイドライン) 企業文献 3)</p>
		<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p><u>Second-line treatment options for adult ITP patients</u></p>
		<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>Recommended treatment strategy <u>Rituximab 375 mg/m² weekly ×4 (lower doses may also be effective)</u></p>
		<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>15. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. Blood. 1996;88(1):3-40. 企業文献 10)</p> <p>16. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. Br J Haematol. 2003;120(4):574-596. 企業文献 5)</p> <p>80. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. Ann Intern Med. 2007;146(1):25-33. 企業文献 11)</p> <p>81. Stasi R, Stipa E, Forte V, Meo P, Amadori S. Variable patterns of response to rituximab treatment in adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood. 2002;99(10):3872-3873. 企業文献 12)</p> <p>82. Cooper N, Stasi R, Cunningham-Rundles S, et al. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. Br J Haematol. 2004;125(2):232-239. 企業文献 13)</p> <p>83. Godeau B, Porcher R, Fain O, et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a</p>

		<p>prospective multicenter phase 2 study. Blood. 2008;112(4):999-1004. <small>企業文献 14)</small></p> <p>84. Provan D, Butler T, Evangelista ML, et al. Activity and safety profile of low-dose rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias in adults. Haematologica. 2007;92(12):1695-1698. <small>企業文献 15)</small></p> <p>85. Zaja F, Battista ML, Pirrotta MT, et al. Lower dose rituximab is active in adults patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Haematologica. 2008;93(6):930-933. <small>企業文献 16)</small></p> <p>86. Fianchi L, Rossi E, Murri R, et al. Severe infectious complications in a patient treated with rituximab for idiopathic thrombocytopenic purpura. Ann Hematol. 2007;86(3):225-226. <small>企業文献 17)</small></p> <p>87. Carson KR, Evens AM, Richey EA, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. Blood. 2009;113(20):4834-4840. <small>企業文献 18)</small></p> <p>88. Federal Drug Administration. FDA warning. http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyNewsletter/ucm115974.htm#RituximabmarketedasRituxan:ProgressiveMultifocalLeukoencephalopathyPML. Accessed December 14, 2009. (引用資料の添付は省略)</p>
	備考	公的医療保険の適用：不明。
加国	ガイドライン名	International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia (国際 ITP 診療ガイドライン) <small>企業文献 3)</small>
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<u>Second-line treatment options for adult ITP patients</u>

		<p>用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)</p>	<p>Recommended treatment strategy <u>Rituximab 375 mg/m² weekly ×4 (lower doses may also be effective)</u></p>
		<p>ガイドライ ンの根拠論 文</p>	<p>15. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. <i>Blood</i>. 1996;88(1):3-40. <small>企業文献 10)</small></p> <p>16. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. <i>Br J Haematol</i>. 2003;120(4):574-596. <small>企業文献 5)</small></p> <p>80. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. <i>Ann Intern Med</i>. 2007;146(1):25-33. <small>企業文献 11)</small></p> <p>81. Stasi R, Stipa E, Forte V, Meo P, Amadori S. Variable patterns of response to rituximab treatment in adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. <i>Blood</i>. 2002;99(10):3872-3873. <small>企業文献 12)</small></p> <p>82. Cooper N, Stasi R, Cunningham-Rundles S, et al. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. <i>Br J Haematol</i>. 2004;125(2):232-239. <small>企業文献 13)</small></p> <p>83. Godeau B, Porcher R, Fain O, et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. <i>Blood</i>. 2008;112(4):999-1004. <small>企業文献 14)</small></p> <p>84. Provan D, Butler T, Evangelista ML, et al. Activity and safety profile of low-dose rituximab for the treatment of autoimmune</p>

		<p>cytopenias in adults. Haematologica. 2007;92(12):1695-1698. <small>企業文献 15)</small></p> <p>85. Zaja F, Battista ML, Pirrotta MT, et al. Lower dose rituximab is active in adults patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Haematologica. 2008;93(6):930-933. <small>企業文献 16)</small></p> <p>86. Fianchi L, Rossi E, Murri R, et al. Severe infectious complications in a patient treated with rituximab for idiopathic thrombocytopenic purpura. Ann Hematol. 2007;86(3):225-226. <small>企業文献 17)</small></p> <p>87. Carson KR, Evens AM, Richey EA, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. Blood. 2009;113(20):4834-4840. <small>企業文献 18)</small></p> <p>88. Federal Drug Administration. FDA warning. http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyNewsletter/ucm115974.htm#RituximabmarketedasRituxan:ProgressiveMultifocalLeukoencephalopathyPML. Accessed December 14, 2009. (引用資料の添付は省略)</p>
	備考	公的医療保険の適用：不明。
豪州	ガイドライン名	International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia (国際 ITP 診療ガイドライン) <small>企業文献 3)</small>
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<u>Second-line treatment options for adult ITP patients</u>
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	Recommended treatment strategy <u>Rituximab 375 mg/m² weekly ×4 (lower doses may also be effective)</u>

		<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>15. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. <i>Blood</i>. 1996;88(1):3-40. <small>企業文献 10)</small></p> <p>16. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. <i>Br J Haematol</i>. 2003;120(4):574-596. <small>企業文献 5)</small></p> <p>80. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. <i>Ann Intern Med</i>. 2007;146(1):25-33. <small>企業文献 11)</small></p> <p>81. Stasi R, Stipa E, Forte V, Meo P, Amadori S. Variable patterns of response to rituximab treatment in adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. <i>Blood</i>. 2002;99(10):3872-3873. <small>企業文献 12)</small></p> <p>82. Cooper N, Stasi R, Cunningham-Rundles S, et al. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. <i>Br J Haematol</i>. 2004;125(2):232-239. <small>企業文献 13)</small></p> <p>83. Godeau B, Porcher R, Fain O, et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. <i>Blood</i>. 2008;112(4):999-1004. <small>企業文献 14)</small></p> <p>84. Provan D, Butler T, Evangelista ML, et al. Activity and safety profile of low-dose rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias in adults. <i>Haematologica</i>. 2007;92(12):1695-1698. <small>企業文献 15)</small></p> <p>85. Zaja F, Battista ML, Pirrotta MT, et al. Lower dose rituximab is active in adults patients with idiopathic thrombocytopenic purpura.</p>
--	--	--------------------	---

		<p>Haematologica. 2008;93(6):930-933. <small>企業文献 16)</small></p> <p>86. Fianchi L, Rossi E, Murri R, et al. Severe infectious complications in a patient treated with rituximab for idiopathic thrombocytopenic purpura. Ann Hematol. 2007;86(3):225-226. <small>企業文献 17)</small></p> <p>87. Carson KR, Evens AM, Richey EA, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. Blood. 2009;113(20):4834-4840. <small>企業文献 18)</small></p> <p>88. Federal Drug Administration. FDA warning. http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyNewsletter/ucm115974.htm#RituximabmarketedasRituxan:ProgressiveMultifocalLeukoencephalopathyPML. Accessed December 14, 2009. (引用資料の添付は省略)</p>
	備考	公的医療保険の適用：不明。

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>

- 1) 2015年1月6日に、PubMed.gov (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) において、“rituximab”及び”ITP or Idiopathic Thrombocytopenic Purpura or Immune Thrombocytopenia”をキーワードに文献を検索した結果、517報を得た。この中より、英語で記載がない文献、総説 (Review)、新規発症例、主に小児 ITP に関する報告であると考えられた文献、電子ジャーナルでアクセス制限がある文献を除き、本剤の ITP に対する有効性及び安全性に関する報告であると考えられた 39 報を得た。
- 2) 39 報のうち、未承認薬・適応外薬の要望にて示されていた 5 報 企業文献 14),28)-31) については、本項への記載を省略した。
- 3) 次に、ガイドラインに引用されていた文献で、39 報に含まれていない学会要旨の 2 報 企業文献 23),25)、及び、重篤な有害事象に関する報告の 2 報 企業文献 18),27) を本項に追加した。
- 4) 以上より、前方視的試験又は前方視的検討に関する 10 報、後方視的検討に関する 16 報、及び症例報告に関する 12 報（重篤な有害事象に関する報告の 2 報 企業文献 18),27) を含む）の合計 38 報について以下に示した。

<海外における臨床試験等>

1) 前方視的試験又は前方視的検討 (報告年順)

No	患者	治療法	有効性	安全性
1. 企業 文献 32)	<ul style="list-style-type: none"> 成人 ITP (n=41) または小児 ITP (n=26 で血小板数$<40 \times 10^3/\mu\text{L}$ の 67 例。 女性：男性=37：30 ITP 罹患期間中央値 13 ヶ月 (1-286 ヶ月) 全治療回数中央値 2 回 (0-7 回) 	<p>リツキシマブとデキサメタゾンの併用</p> <p>リツキシマブ: 1 回 $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ を一週間間隔で 4 回投与</p> <p>デキサメタゾン: 1 回 $28 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{day}$ (最大 $40 \text{ mg}/\text{body}/\text{day}$) の 4 日連続投与を 1 サイクルとして、2 週間間隔で計 3 サイクル繰り返す。</p>	<ul style="list-style-type: none"> 治療開始から 8 週後、67 例中 37 例 (55%) が CR、12 例 (18%) が PR であった。 その後の経過観察期間も含めると、CR 到達例は 43 例 (64%)、PR 到達例は 7 例 (10%) であった。これら 50 例の有効例における PR 到達までの期間中央値は 64 日 (43-139)、CR 到達時間の中央値は 70 日 (43-525) であった。 67 例全例における、治療開始から 67 ヶ月時の無治療状態での奏効維持率は 47% であった。 多変量解析の結果から、長期の寛解維持にかかわる因子として罹患期間 2 年以内、女性が検出された。 	<ul style="list-style-type: none"> ほとんどが軽度～中等度であり重篤な有害事象の発現は認めなかった。 最も頻発したものは不眠 (n=10)、胃腸障害 (悪心、下痢、消化不良) (n=10)、筋痛 (n=10)、および頭痛 (n=5) であった。 3 例に血清病が発現しリツキシマブの治療中止に至った。2 例が大腸炎症状 (発熱、下痢、腹部痛) を発現したが 2～3 週間後に回復した。1 例がリツキシマブ最終投与後に肺炎を発現した。
2. 企業 文献 33)	<ul style="list-style-type: none"> 初回治療抵抗性、慢性 ITP 又は再発性 ITP (但し再発回数 2 回以下) の 122 症例 年齢中央値 48.5 歳 (19～85) 女性 57%、男性 43% 治療抵抗性 3%、慢性 ITP 38%、再発 ITP 59% ITP 罹患期間中央値 24.8 ヶ月 (1.2～470) 血小板数中央値 $16 \times 10^3/\mu\text{L}$ (1～149) 脾摘の有無：あり 19%、なし 81% 	<p>$1,000 \text{ mg}/\text{m}^2$ を 2 週間空けて 2 回</p>	<ul style="list-style-type: none"> 完全寛解 (血小板数 $>150 \times 10^3/\mu\text{L}$) 9.3% 部分寛解 (血小板数 $>50 \times 10^3/\mu\text{L}$) 34.3% 最小寛解 (血小板数 $>30 \times 10^3/\mu\text{L}$) 17.6% 	<ul style="list-style-type: none"> 評価対象 122 例中 68 例 (56%) に 167 件の有害事象を認めた この 167 件中 151 件 (90%) は軽度～中等度の事象であった。 重篤な有害事象で試験薬との関連性が疑われた事象が 4 件あった (硬膜下血腫、硬膜下血腫の悪化、ニューモシスチス肺炎、発熱性好中球減少)。
3.	<ul style="list-style-type: none"> 仏国におけるプロスペクティブなレジストリー試験で 248 例の成人 	<p>$375 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{週}$ $\times 4$ 回：173 例</p>	<ul style="list-style-type: none"> 152 例 (61%) が有効であり、有効 	<ul style="list-style-type: none"> 44 例 (19%) に 87 件の有害事象

<p>企業 文献 34)</p>	<p>ITP 症例を解析</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 診断時の年齢 51 歳±20 ・ 女性/男性：159/89 ・ 診断時の血小板数中央値 $18 \times 10^3/\mu\text{L}$ (6~41) ・ ITP 罹患期間 <ul style="list-style-type: none"> 1 年未満：102 例 (41%) 1 年以上：146 例 (59%) ・ 前治療回数中央値 3 回 (2~4) ・ 前治療の種類 <ul style="list-style-type: none"> ステロイド 240 例 (97%) IVIg 175 例 (71%) 脾臓摘出 25 例 (10%) 	<p>(70%)</p> <p>1,000 mg/m²を 2 週間空けて 2 回：72 例 (29%)</p>	<p>到達までの期間 中央値は 2 ヶ月 であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 追跡期間中央値 24 ヶ月 (12~30) において 96 例 (39%) が寛解を 持続していた (76 例が完全寛解、20 例が部分寛解)。 	<p>が認められ、うち 66 件がリツキシ マブとの因果関 係が疑われた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ リツキシマブとの 関連性が疑われ た有害事象で最 も多かったもの は輸注時反応で あり、38 例 (15%) に 49 件認められ た。 ・ 輸注時反応の 49 件中 46 件はグレ ード 1 で、グレ ード 3 は 3 件のみ (血圧低下、呼吸 困難、血清病) で あった。 ・ 感染症が 7 例 (3%) に 11 件認 められており、発 現率は 2.3 件/100 患者年であった。
<p>4. 企業 文献 35)</p>	<p>本報告は新規症例を対象とした報告 であるが、プロスペクティブな大規 模比較試験であることから記載す る。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 血小板数 $\leq 25 \times 10^3/\mu\text{L}$、又は血小 板数 $\leq 50 \times 10^3/\mu\text{L}$ で出血症状を有 する例について、デキサメタゾン 単剤 vs. リツキシマブ+デキサメ タゾン併用を比較した。 ・ デキサメタゾン単剤群 (62 例) <ul style="list-style-type: none"> - 年齢中央値 51 歳 (36-63) - 女性 36 例 (58%) - 血小板数 $13 \times 10^3/\mu\text{L}$ (6-20) ・ リツキシマブ+デキサメタゾン併用 群 (71 例) <ul style="list-style-type: none"> - 年齢中央値 58 歳 (41-70) - 女性 34 例 (48%) - 血小板数 $14 \times 10^3/\mu\text{L}$ (8-23) 	<p>デキサメタゾン単剤群： 40mg/body/day ×4 日間連続</p> <p>リツキシマブ +デキサメタ ゾン併用群： デキサメタゾ ンの 40mg/day ×4 日間連続 +リツキシマ ブの 375mg/m² を 1 週間間隔 で 4 回</p> <p>なお、試験途 中で両群にお ける治療抵抗 例については デキサメタゾ ンを 1~4 週間 隔で計 6 コ ースまで繰返 し可能とした。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 主要評価項目と した治療開始から 6 ヵ月後の有効率 (CR+PR) は、デ キサメタゾン単 剤群の 37% に対 し、リツキシマブ +デキサメタゾ ン併用群で 58% と有意に高かつ た (P=0.02)。 ・ 治療開始から 12 ヶ月後の有効症 例の割合は、デ キサメタゾン単 剤群の 33% に対 し、リツキシマブ +デキサメタゾ ン併用群で 53% と有意に高かつ た (P<0.05)。 ・ 有効例について、 救援治療が必要 となるまでの期 間は、デキサメ タゾン単剤群の 7.4 ヶ月に対し、 リツキシマブ+ デキサメタゾン 併用群では 48 ヵ 月の観察時点 でも中央値に達 していない。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 有害事象の発現に 両群で差はなく、 いずれも既知の 事象であり、ほと んどの有害事象 は軽微であった。 ・ 主たる有害事象 は、疲労、目眩、 頭痛、胃炎であ った。 ・ 重篤な有害事象 は、単剤群で 9 件、併用群で 16 件報告された ・ 感染症は単剤群で 9 件、併用群で 11 件報告された。 ・ 主たる感染症は上 気道炎、局所感 染、口腔カンジ ダ、肺炎、尿路感 染、陰部ヘルペ スであった。 ・ 死亡が 4 例に認め られているが、い ずれも治療との 関連性は否定さ れている。

<p>5 企業 文献 16), 36)</p>	<ul style="list-style-type: none"> 再発又は治療抵抗性 ITP 患者 48 例 年齢中央値 41 歳 (16~74) 女性 : 30 例 ITP 罹病期間中央値 16 ヶ月 (2~451) 血小板数中央値 $29 \times 10^3/\mu\text{L}$ (2~114) 前治療 <ul style="list-style-type: none"> 初回治療が 25 例、2 回目目が 14 例、3 回目目が 6 例、4 回以上が 3 例 ステロイド剤 48 例 高用量 IVIG 18 例 リツキシマブ 3 例 脾摘 3 例 AZA/CsA 6/1 例 VCR と CPA 1 例 <p>(イタリア、第 II 相試験、国際 ITP 診療ガイドライン引用文献 85)</p>	<p>100mg/m²/週 ×4 回</p>	<ul style="list-style-type: none"> 全寛解率 (ステロイド剤治療中止) 60.5% CR (ステロイド剤治療中止) 39.5% PR (ステロイド剤治療中止) 21% 	<ul style="list-style-type: none"> 忍容性が認められた。 2 例において、1 回目投与中に軽度の悪寒を認められた。 1 例が間質性肺炎 (抗生物質抵抗性、ステロイド剤で奏効) を発現した (本剤投与完了 1 ヶ月後)。
<p>6 企業 文献 37)</p>	<ul style="list-style-type: none"> 脾摘に治療抵抗性を示した慢性 ITP 患者 17 例 年齢中央値 37 歳 (24~66) 女性 : 11 例 ITP 罹病期間中央値 19 ヶ月 (9~41) 血小板数中央値 $9.6 \times 10^3/\mu\text{L}$ (2.1~17.3) 前治療 <ul style="list-style-type: none"> 前治療数中央値 5 (3~11) プレドニゾン 17 例 脾摘 17 例 高用量 IVIG 6 例 VCR/AZA/CPA 8/5/5 例 <p>(トルコ)</p>	<p>375mg/m²/週 ×4 回</p>	<p>6 ヶ月間の追跡期間後の有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> 全寛解率 82% CR 11.7% PR 47% MR 23.5% 	<ul style="list-style-type: none"> 6 例が軽微又は中等度の IRR (発熱、悪寒、非特異的な発疹、筋肉痛、頻脈) を発現。 治療中止にいたる重症の有害事象は認めなかった。
<p>7 企業 文献 38)</p>	<ul style="list-style-type: none"> 慢性又は重症 ITP 患者 14 例 (ITP 12 例、エバンス症候群 2 例) 平均年齢 35.6 歳 年齢中央値 34.5 歳 (12-72 歳) 女性 5 例 ITP 罹病期間 1~133 ヶ月 血小板数 $10 \times 10^3/\mu\text{L}$ 未満 (12 例/14 例) 前治療 <ul style="list-style-type: none"> ステロイド剤 14 例 IVIG 8 例 免疫抑制剤 6 例 脾摘 5 例 <p>(クウェート)</p>	<p>375mg/m²/週 ×4 回</p>	<ul style="list-style-type: none"> 全寛解率 93% CR 79% PR 14% 追跡期間中央値 18 ヶ月 (2~35) 寛解期間中央値 12.5 ヶ月 (2~19) 再治療 <ul style="list-style-type: none"> 1 回 3 例 (CR3 例) 2 回 1 例 (2 回とも CR) 	<ul style="list-style-type: none"> 1 回目投与時、3 例に一時的な息切れと胸部圧迫感が発現。投与速度の減速で消失。 本剤との関連性が不明な発作が 1 例に発現 (本剤投与完了 2 週間後)。 ステロイド剤及び病的肥満等による血小板増加と深部静脈血栓症が 1 例 (本剤初回投与後発現)、点滴ライン感染による黄色ブドウ球菌敗血症が 1 例に発現

				(治療期間中)。
8 企業 文献 39)	<ul style="list-style-type: none"> 慢性又は治療抵抗性の ITP 患者 18 例 年齢中央値 43.5 歳 (17-70 歳) 女性 17 例 ITP 罹病期間 不明 血小板数中央値 $12.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ (3.0 ~26.3) 前治療 前治療中央値 5.5 (3~8) プレドニゾン 17 例 脾摘 15 例 AZA/VCR/danazol 15/9/18 例 (メキシコ) 	375mg/m ² /週 ×4 回	<ul style="list-style-type: none"> 全寛解率 78% CR 28% PR 28% MR 22% 治療開始から寛解までの期間中央値 14 週間 (4 ~32)。 6 ヶ月間の寛解が維持された症例割合 67% 	<ul style="list-style-type: none"> 本剤治療中、重症の有害事象は認めなかった。
9 企業 文献 40)	<ul style="list-style-type: none"> 再発 ITP 患者 12 例 年齢 28~71 歳 女性 7 例 ITP 罹病期間 不明 血小板数 $20 \times 10^3/\mu\text{L}$ 未満 前治療 ステロイド剤 12 例 脾摘 11 例 IVIg 6 例 化学療法 6 例 (ドイツ、予備試験) 	375mg/m ² /週 ×4 回	<ul style="list-style-type: none"> 全寛解率 (MR 以上) 75% CR (正常値、効果が 30 日間継続) 41% PR ($150 \sim >30 \times 10^3/\mu\text{L}$、効果が 30 日間継続) 17% MR ($>30 \times 10^3/\mu\text{L}$、効果が 10~30 日間継続) 17% 2 例に対して再治療が行われ、2 例とも CR。 	<ul style="list-style-type: none"> 1 例に過剰な血小板増加を認めた (本剤 2 回投与、grade 2)。 4 例に、8 件の grade 1 の IRR (発熱、悪寒、めまい、悪心) を認めた。 1 例に髄膜炎菌性髄膜炎を認めた (本剤との関連性はなし)。
10 企業 文献 41)	<ul style="list-style-type: none"> 治療抵抗性 ITP 患者 13 例 年齢 21~77 歳 女性 8 例 ITP 罹病期間 不明 血小板数 $4 \sim 57 \times 10^3/\mu\text{L}$ 前治療が 2 種類以上 4 例が 3 種類以上の治療で寛解が得られない ステロイド剤 13 例 脾摘 7 例 (米国、第 I/II 相試験) 	<ul style="list-style-type: none"> グループ 1 3 例 50mg (day1) / 150mg (day8, 15, 22) /m² グループ 2 3 例 150 (day1)/ 375mg (day8, 15, 22) /m² グループ 3 7 例 375mg/m² / 週×4 回 	<ul style="list-style-type: none"> CR 1 例 (グループ 2) PR 2 例 (グループ 2 に 1 例、グループ 3 に 1 例) 	<ul style="list-style-type: none"> 3 分の 1 未満の症例に本剤に関連する IRR (発熱、悪寒) が認められた。減速により改善。 治療中止にいたる毒性は認めなかった。

別途記載がない場合、CR (完全寛解) は血小板数 $>100 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、PR (部分寛解) は血小板数が $100 \sim >50 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、MR (最小寛解) は $50 \sim >30 \times 10^3/\mu\text{L}$ 。

略語: CR, 完全寛解; PR, 部分寛解; MR, 最小寛解; AZA, azathioprine; VCR, vincristine; IVIG, intravenous immunoglobulin; CPA, cyclophosphamide; IRR, infusion related reaction; CsA, cyclosporine-A.

2) 後方視的検討 (報告年順)

No	患者	治療法	有効性	安全性
1 企業 文献	<ul style="list-style-type: none"> 持続性又は慢性原発性 ITP 患者 105 例 本剤投与 43 例、脾摘 62 例 	375mg/m ² /週 ×4 回、又は 脾摘	<ul style="list-style-type: none"> (本剤投与 vs. 脾摘) 3 ヶ月時点 CR (血小板数 	記載なし。

42)	<p>(本剤投与 vs. 脾摘)</p> <ul style="list-style-type: none"> 平均年齢 66.5 歳 vs. 38.5 歳 女性 19 例 vs. 47 例 ITP 罹病期間中央値 0.6 年 vs. 1.3 年 平均血小板数 $17.7 \times 10^3/\mu\text{L}$ vs. $26.2 \times 10^3/\mu\text{L}$ 出血 65.1% vs. 54.8% 前治療 <ul style="list-style-type: none"> ステロイド剤 100% vs. 100% IVIg 60.5 % vs. 48.4% VBL/VCR 13.9% vs. 1.6% Hydroxychloroquine 7.0% vs. 3.2% Dapsone 4.6% vs. 6.4% Danasol 23.3% vs. 8.1% CsA 2.3% vs. 0 TPO 作動薬 4.6% vs 1.6% <p>(フランス)</p>		<p>$100 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以上を 1 週間間隔で 2 回確認、出血なし、ITP に対する他治療なし) 39.5% vs. 82.8% (p<0.0001)</p> <ul style="list-style-type: none"> 寛解 (血小板数 $30 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以上を 1 週間間隔で 2 回確認、出血なし、ITP に対する他治療なし) 69.8% vs. 91.4% (p=0.005) <p>12 ヶ月時点</p> <ul style="list-style-type: none"> CR (血小板数 $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以上を 1 週間間隔で 2 回確認、出血なし、ITP に対する他治療なし) 35.9% vs. 81.0% (p<0.0001) 寛解 (血小板数 $30 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以上を 1 週間間隔で 2 回確認、出血なし、ITP に対する他治療なし) 59.0% vs. 87.9% (p=0.001) <ul style="list-style-type: none"> 平均追跡期間 3.0 年 vs. 8.4 年 出血又は感染症による死亡又は入院 14 例 vs. 11 例 死亡例 8 例 vs. 2 例 (p<0.0001) <p>Propensity score による補正後、両群で差は認めなかった。</p> <ul style="list-style-type: none"> 寛解例の平均寛解期間 20.1 ヶ月 vs 81.0 ヶ月 	
2 企業文献 43)	<ul style="list-style-type: none"> 既治療 ITP 患者 107 例 375mg/m² 投与例 61 例、1000mg 投与例 46 例 (375mg/m² 投与 vs. 1000mg 投与) 平均年齢 55.4 歳 vs. 58.4 歳 ITP 診断平均年齢 51.6 歳 vs. 54.8 歳 女性 39 例 vs. 31 例 血小板数中央値 $10 \times 10^3/\mu\text{L}$ vs. $14.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ 全身性の出血 53% vs. 67% Bleeding Score 4.0 vs. 4.0 前治療 <ul style="list-style-type: none"> 未治療 18% vs. 17% 	<p>375mg/m² 投与</p> <p>375mg/m²/週 × 4 回</p> <p>1000mg 投与</p> <p>1000mg を day 1 及び day 15 に投与</p>	<p>(375mg/m² 投与 vs. 1000mg 投与)</p> <p>3 ヶ月時点</p> <ul style="list-style-type: none"> CR 33% vs. 43% 寛解 (血小板数 $30 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以上、かつ治療前から 2 倍以上増加、救援療法なし) 21% vs. 17% <p>1 年時点</p> <ul style="list-style-type: none"> CR 28% vs. 41% 寛解 (血小板数 $30 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以上、か 	<ul style="list-style-type: none"> 1 例 (375mg/m² 投与) が、誤嚥性肺炎で死亡した。本剤との関連性はありそうにない。 投与方法による安全性プロファイルの相違はなかった。 本剤投与に関連する重症の有害事象はなかった。 2 例で低ガンマグロブリン血症を

	<p>持続性 26% vs. 26%</p> <p>慢性 56% vs. 57%</p> <p>前治療中央値 2 vs. 2</p> <p>ステロイド剤 100% vs. 100%</p> <p>IVIG 49% vs. 46%</p> <p>Dapsone 21% vs. 15%</p> <p>VCR 8% vs. 4%</p> <p>脾摘 16% vs. 7%</p> <p>(フランス)</p>		<p>つ治療前から2倍以上増加、救援療法なし) 8% vs. 9%</p> <p>最終観察時点</p> <ul style="list-style-type: none"> CR 26% vs. 48% 寛解 (血小板数 $30 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以上、かつ治療前から2倍以上増加、救援療法なし) 5% vs. 7% 	<p>認めた。</p> <ul style="list-style-type: none"> 2例で、市中感染の肺炎を認めた。 1例 ($375\text{mg}/\text{m}^2$ 投与) で、本剤投与33ヵ月後に水疱性類天疱瘡を認めた。
3 企業 文献 44)	<ul style="list-style-type: none"> 原発性 ITP 患者のうち慢性 ITP 患者 96 例 年齢中央値 55 歳 (21~84) 女性 52 例 ITP 罹病期間 72 ヶ月 (10~624) 血小板数中央値 $14.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ (0.5~39) 前治療 前治療数中央値 3 (1~10) 脾摘 47% <p>(チェコ共和国)</p>	<p>$375\text{mg}/\text{m}^2/\text{週} \times 4$ 回</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤単剤 18% 本剤+ステロイド剤 57% 本剤+ステロイド剤+CsA 22% 本剤+CsA 3% 	<p>6 ヶ月時点 CR 39%、PR 28%</p> <p>12 ヶ月時点 CR 37%、PR 28%</p>	<p>(急性 ITP18 例を含む 114 例の結果)</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤投与に関連する軽微な輸注関連副作用が 6 例 (5.2%) に認められた。 治療中又は治療直後に認められた有害事象は、grade 3 の好中球減少症が 1 例、grade 2 の上気道感染が 2 例であった。 本剤投与後 1 年間に死亡は認めなかった。追跡期間中に CR の 2 例で死亡を認めた (心筋梗塞、気管支肺炎)。
4 企業 文献 45)	<ul style="list-style-type: none"> 原発性、二次性 ITP 患者 40 例 [原発性 29 例、二次性 11 例] 年齢中央値 56 歳 (20~87) 女性 10 例 ITP 罹病期間 12 ヶ月未満 41.5%、12 ヶ月~5 年 27.5%、5 年超 31% 血小板数中央値 $24 \times 10^3/\mu\text{L}$ (5~90) 前治療 ステロイド剤 100% IVIG 100% Disilone 30%、Danazol 8% 脾摘 15% 免疫抑制剤 10% <p>(フランス)</p>	<ul style="list-style-type: none"> $375\text{mg}/\text{m}^2/\text{週} \times 4$ 回 (30 例) 1000mg を 2 週間間隔で 2 回投与 (10 例) 	<ul style="list-style-type: none"> 全寛解率 (血小板数 $30 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以上、かつ治療前から2倍以上増加) 71.8% CR 56.4% 寛解までの期間中央値 20 日 (1~78) 6 ヶ月後の評価が可能な症例の寛解率 45.5% 12 例に対して本剤の再治療を実施 <ul style="list-style-type: none"> 初回治療から再投与までの期間中央値 255 日 (48~545) 再投与量中央値 1,130mg (500~2,800) 再投与の全寛解率 83%、CR 67% 	<ul style="list-style-type: none"> 脾摘を実施した患者に本剤投与後 12 日で術後敗血症が発現し死亡した。 2 例に重症の感染症 (菌血症及び/又は入院) を認めた。 1 例に、再投与時の本剤 1 回目時に重症の低血圧を認め、本剤の投与を中止した。
5 企業 文献 46)	<ul style="list-style-type: none"> 再発、治療抵抗性、原発性、二次性 ITP 患者 57 例 (標準量 vs. 低用量) 患者数 32 例 vs. 25 例 	<p>標準量 $375\text{mg}/\text{m}^2/\text{週} \times 4$ 回 低用量</p>	<p>(標準量 vs. 低用量)</p> <ul style="list-style-type: none"> 全寛解率 (血小板数 $30 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以上、かつ治療前から2倍以上 	<p>短期間の毒性 標準量 血清病 2 例</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ・年齢中央値 51 歳 vs. 43 歳 ・原発性 ITP 75% vs. 88% ・ITP 罹病期間中央値 31 カ月 vs. 24 カ月 ・血小板数中央値 $18 \times 10^3/\mu\text{L}$ vs. $32 \times 10^3/\mu\text{L}$ ・前治療 <ul style="list-style-type: none"> 1 種類 100% vs. 100% 2 種類 44% vs. 48% 3 種類 3% vs. 12% ステロイド剤 100% vs. 100% IVIG 31% vs. 52% AZA/CsA 12.5% vs. 12% 脾摘 6% vs. 4% <p>(イタリア)</p>	100mg/週 ×4 回	<p>増加、出血傾向を認めない) 66% vs. 52%</p> <ul style="list-style-type: none"> ・CR (血小板数 $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以上、出血傾向を認めない) 50% vs. 28% ・寛解までの期間中央値 10.5 日 vs. 30 日 ・CR までの期間中央値 40 日 vs. 30 日 ・追跡期間中央値 82 カ月 vs. 44 カ月 ・寛解期間中央値 26.5 カ月 vs. 22 カ月 ・推定 4 年無イベント生存率 35% vs. 23% 	<p>低用量</p> <p>間質性肺炎 1 例 (投与完了 1 カ月後)</p> <p>長期間の毒性</p> <p>腹部帯状疱疹 2 例</p> <p>悪性腫瘍 4 例</p> <p>標準量</p> <p>異型乳管過形成、管状腺腫</p> <p>低用量</p> <p>肺癌、虫垂カルシノイド</p>
6 企業 文献 20)	<p>再発、治療抵抗性 ITP 患者 26 例</p> <ul style="list-style-type: none"> ・年齢中央値 55 歳 (18~76) ・女性: 21 例 ・ITP 罹病期間中央値 34.5 カ月 ・血小板数中央値 $19.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ ・前治療 <ul style="list-style-type: none"> ステロイド剤 26 例 免疫グロブリン 9 例 AZA/CsA 4 例 脾摘 4 例 <p>(イタリア、米国血液学会ガイドライン引用文献 122)</p>	375mg/m ² /週 ×4 回	<ul style="list-style-type: none"> ・全寛解率 69% ・CR (血小板数 $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以上、ステロイド剤投与中止) 54% ・PR (血小板数 $50 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以上、ステロイド剤投与中止) 15% ・追跡期間中央値 全例 56.5 カ月、CR 56.5 カ月、PR 59.5 カ月 ・無増悪生存期間中央値 全例 49 カ月、CR 49.5 カ月、PR 32.5 カ月 ・無治療生存期間中央値 全例 52.5 カ月、CR 53 カ月、PR 49 カ月 	<p>短期毒性</p> <p>Grade 1 の IRR が 1 例 (蕁麻疹、下痢、嘔吐) に認められたが治療を完了し、1 例に grade 3 の血清病症候群が認められ (2 回目投与直後)、本剤投与を中止し、ステロイド剤にて回復した。</p> <p>長期毒性</p> <p>1 例に腹部帯状疱疹が認められた (治療完了 32 カ月後)。</p>
7 企業 文献 47)	<ul style="list-style-type: none"> ・治療抵抗性 ITP 患者 24 例 ・年齢中央値 33 歳 (14~70) ・女性 16 例 ・ITP 罹病期間中央値 36 カ月 (1~240) ・血小板数中央値 $13 \times 10^3/\mu\text{L}$ (3~37) ・前治療 <ul style="list-style-type: none"> 前治療数中央値 3 (1~8) ステロイド剤 100% IVIG 67% 脾摘 46% 他の治療 50% <p>(サウジアラビア)</p>	375mg/m ² /週 ×4 回	<ul style="list-style-type: none"> ・CR 45% ・PR (MR を含む) 21% ・寛解までの期間中央値 3 週間 (1~20) ・寛解期間中央値 13 週間 (1 週間~55 カ月) ・6 カ月時点の寛解率 34.5% ・12 カ月時点の寛解率 24% 	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤に関連する有害事象は軽微であった。 ・7 例で軽微な IRR を認めた (一時的な低血圧、動悸、発熱、皮膚発疹)。 ・3 例で死亡が認められたが本剤との関連性は認められなかった (合併症関連の腎不全が 1 例、CLL 関連 ITP 患者における CLL 増悪が 2 例)。
8 企業	<ul style="list-style-type: none"> ・再発、治療抵抗性 ITP 患者 14 例 	375mg/m ² /週 ×2~4 回	<ul style="list-style-type: none"> ・全寛解率 64% ・CR 50% 	記載なし。

文献 48)	<ul style="list-style-type: none"> ・年齢中央値 67 歳 (16~84) ・女性 9 例 ・ITP 罹病期間中央値 21 ヲ月 (1~480) ・血小板数中央値 不明 ・前治療 前治療数中央値 3 (1~7) ステロイド剤 100% IVIG 64% 脾摘 29% 他の治療 36% (ドイツ) 		<ul style="list-style-type: none"> ・ PR 14% ・寛解までの期間中央値 2 週間 (1~4) ・寛解期間中央値 8 週間 (2~156) ・サルベージ療法開始までの期間中央値 11 週間 (3~64) 	
9 企業 文献 19)	<ul style="list-style-type: none"> ・再発、治療抵抗性 ITP 患者 44 例 (小児患者 8 例を含む) ・年齢中央値 32 歳 (10~78) ・女性 28 例 ・ITP 罹病期間中央値 4.25 年 (1 ヲ月~36 年) ・血小板数中央値 $30 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 未満 ・前治療 前治療数 2 以上 脾摘 20 例 (米国、英国、イタリア米国血液学会ガイドライン引用文献 121) 	$375\text{mg}/\text{m}^2/\text{週} \times 4$ 回	<ul style="list-style-type: none"> ・追跡期間中央値 2.7 年 ・5.75 年時の寛解率 63.6% ・2.5 年以内に 16 例中 13 例が再発。 ・28 例中 21 例で、2.5 年を超えて寛解を維持。 	重篤な感染症、悪性腫瘍の発現は認めなかった。
10 企業 文献 15)	<ul style="list-style-type: none"> ・自己免疫性血球減少症の 11 例中治療抵抗性 ITP 患者 7 例 ・年齢 20 歳~58 歳 ・女性 5 例 ・ITP 罹病期間 8~60 ヲ月 ・血小板数中央値 $13 \times 10^3 / \mu\text{L}$ (3~22) ・前治療 ステロイド剤 100% IVIG 86% その他、免疫抑制剤、抗 D 抗体。 (イタリア、英国、国際 ITP 診療ガイドライン引用文献 84) 	$100\text{mg}/\text{週} \times 4$ 回 ・6 例でプレドニゾンを併用、1 例で MMF を併用。	<ul style="list-style-type: none"> ・ CR (血小板数 $> 150 \times 10^3 / \mu\text{L}$ を超え、2 回確認) 57% ・寛解期間 6~14 ヲ月 +。 	<ul style="list-style-type: none"> ・忍容性が認められた。 ・IRR 及び感染症は認めなかった。 ・1 年後までに軽微な上気道感染症 (grade 1) が寛解例に認められた。
11 企業 文献 23)	<ul style="list-style-type: none"> ・ITP 患者 29 例 (第 2 選択薬として本剤を投与) (米国、独国血液・がん学会、独国輸血学会、独国統合血栓止血学会のガイドラインの引用文献 92) 	・ $375\text{mg}/\text{m}^2/\text{週} \times 4$ 回	<ul style="list-style-type: none"> ・寛解率 69% ・ CR (血小板数 $> 150 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 超) 18 例 (62%) ・ PR (血小板数 $50 \sim 150 \times 10^3 / \mu\text{L}$) 2 例 (7%) ・寛解までの期間 (平均) 5 週間 	記載なし。
12 企業 文献 24)	<ul style="list-style-type: none"> ・慢性 ITP 患者 89 例 ・年齢中央値 56 歳 (4~98) ・女性 51 例 ・ITP 罹病期間中央値 31 ヲ月 (1~305) ・血小板数中央値 $8 \times 10^3 / \mu\text{L}$ (1~30) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ $375\text{mg}/\text{m}^2/\text{週} \times 4$ 回 (77 例) ・ $375\text{mg}/\text{m}^2/\text{週} \times 1 \sim 6$ 回 (12 例) 	<ul style="list-style-type: none"> ・全寛解率 55.1% ・ CR 46% ・ PR 9% ・追跡期間中央値 9 ヲ月において 35%の症例が寛解を維持。12 例が 1 年以上寛解を 	<ul style="list-style-type: none"> ・忍容性が認められた。 ・直接の副作用として発熱が 2 例 (投与中)、一時的な皮膚発疹が 2 例に認められた。

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 前治療 前治療数中央値 5 (2~13) ステロイド剤 98% IVIg 88% 脾摘 47 例 (53%) (スペイン) 		維持。	
13 企業 文献 49)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 慢性 ITP 患者への再投与 9 例 ・ 平均年齢 52 歳、年齢中央値 53 歳 (27~74) ・ 女性 8 例 ・ 初回治療前の平均 ITP 罹病期間 4 年、ITP 罹病期間中央値 3 年 (10 カ月~10 年) ・ リツキシマブ投与までの罹病期間 10 カ月~120 カ月 ・ 前治療 脾摘 6 例 (米国、文献レビュー) 	・ 375mg/m ² /週×4 回	・ 再投与時の効果 CR 6 例	記載なし。

<p>14 企業 文献 50)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・治療抵抗性 ITP 患者 35 例 ・平均年齢 53 歳 (17~82) ・女性 18 例 ・平均 ITP 罹病期間 49 ヶ月 (1~288) ・平均血小板数 $14 \times 10^3/\mu\text{L}$ (1~49) ・前治療 <ul style="list-style-type: none"> ステロイド剤 35 例 高用量 IVIG 25 例 脾摘 16 例 AZA 16 例 Dapsone 6 例 CsA 6 例 Danazol 4 例 デキサメタゾン 3 例 ビンカルカロイド 3 例 CPA 2 例 インターフェロンアルファ 1 例 アスコルビン酸 1 例 ヘリコバクターピロリ除菌 1 例 <p>(デンマーク)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ $375\text{mg}/\text{m}^2/\text{週} \times 4$ 回 (29 例) ・ $500\text{mg}/\text{回}/\text{週} \times 4$ 回 (6 例) ・プレドニゾン及び免疫抑制剤を併用 	<ul style="list-style-type: none"> ・全寛解率 44% ・CR 18% ・PR 15% ・MR (血小板数上昇、血小板数 $< 50 \times 10^3/\mu\text{L}$) 10% ・CR 又は PR 例の寛解期間中央値 47 週 	<ul style="list-style-type: none"> ・4 例において 1 回投与時に中等度の事象が発現 (一時的なめまい、頻脈、低血圧、紅潮)。2 例において、1 回目投与時に副作用で治療を中止。1 例は重症のアナフィラキシー様反応 (低血圧、呼吸困難)。 ・5 例において、投与後中等度の副作用が発現し、3 例は 1 回目投与後の発現 (焦燥感、指及び足の腫脹、非特異的な発疹) であった。 ・他の 1 例において、足の痙攣 (1 回目投与後) と下痢 (2 回目投与後) が認められた。 ・1 例で、1 回目投与後に重症の筋肉痛と足の腫脹が発現し、その後の治療を中止した。 ・2 例が死亡。重症の慢性肺障害を合併していた 1 例は呼吸障害で死亡、重症の慢性閉塞性肺疾患を合併していた 1 例は肺炎で死亡。
<p>15 企業 文献 13)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・慢性 ITP 患者 57 例 ・年齢中央値 46.0 歳 (21~79) ・女性 39 例 ・ITP 罹病期間中央値 34.0 ヶ月 (3~360) ・血小板数中央値 不明 ・前治療 <ul style="list-style-type: none"> 前治療数中央値 3.0 (2~8) 脾摘 31 例 <p>(米国、イタリア、国際 ITP 診療ガイドライン引用文献 82)</p>	<p><u>$375\text{mg}/\text{m}^2/\text{週} \times 4$ 回 (IVIG 併用が 5 例、プレドニゾン併用が 4 例)</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> ・全寛解率 54% ・CR (血小板 $> 150 \times 10^3/\mu\text{L}$、1 週間間隔で 2 回確認) 32% ・PR (血小板 $150 \sim 50 \times 10^3/\mu\text{L}$、1 週間間隔で 2 回確認) 23% ・効果発現までの期間中央値 3.5 週 (1~19) ・追跡期間中央値 72.5 週 (24~165) において、CR の 18 例中 16 例が寛解を維持。15 例は他の治療を行うことなく、1 年以上寛解を維持。 	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤に関連する重症の有害事象は認めなかった。 ・Grade 3 の気管支痙攣が 1 例に認められた。 ・57 例中 33 例の 1 回目投与時に、grade 1 又は 2 の事象が認められた。プレドニゾンの前投与を行った患者では副作用が少なかった ($p < 0.05$)。 ・重篤な感染症、感染症の増加は認めなかった。
<p>16</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・慢性 ITP 患者 25 例 	<p><u>$375\text{mg}/\text{m}^2/\text{週}$</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> ・全寛解率 52% 	<ul style="list-style-type: none"> ・18 例において、

企業 文献 21)	<ul style="list-style-type: none"> ・年齢中央値 46 歳 (22~74) ・女性 16 例 ・ITP 罹病期間中央値 22 カ月 (9~56) ・血小板数中央値 $13 \times 10^3/\mu\text{L}$ (3~25) ・前治療 <ul style="list-style-type: none"> 前治療数 2~5 プレドニゾン 25 例 IVIg 25 例 脾摘 8 例 VCR/CPA 5/4 例 <p>(イタリア、英国血液学会ガイドライン引用文献)</p>	×4 回	<ul style="list-style-type: none"> ・CR 5 例 ・PR 5 例 ・MR 3 例 ・7 例について、寛解が 6 カ月以上継続。 	<p>27 件の grade1 又は 2 の有害事象が認められ、その多くは 1 回目投与時であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・3 例でヘモグロビン値低下が認められた。 ・治療後 1 年間に、grade 1 の感染症が 16 例に 19 件発現した。
-----------------	---	------	---	--

3) 症例報告 (症例数が多い順)

No	患者	治療法	有効性	安全性
1 企業 文献 51)	治療抵抗性 ITP 患者 11 例 <ul style="list-style-type: none"> ・平均年齢 50 歳 ・女性 6 例 <p>(アイルランド)</p>	375mg/m ² /週 ×4 回	6 カ月時点 <ul style="list-style-type: none"> ・血小板数 $50 \times 10^3/\mu\text{L}$ を超える症例が 6 例。 ・血小板数 $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ を超える症例が 3 例。 	記載なし。
2 企業 文献 25)	ITP 患者 11 例 (第 3 選択薬としての検討) <ul style="list-style-type: none"> ・年齢中央値 70 歳 ・女性 5 例 ・血小板数 $17 \times 10^3/\mu\text{L}$ (2~52) ・前治療 <ul style="list-style-type: none"> ステロイド剤 10 例 IVIg 7 例 <p>(英国、独国血液・がん学会、独国輸血学会、独国統合血栓止血学会のガイドラインの引用文献 127)</p>	100mg/週×4 回 <ul style="list-style-type: none"> ・5 例で併用療法を実施。4 例で PSL 併用。 	<ul style="list-style-type: none"> ・寛解率 91% ・血小板数 $50 \times 10^3/\mu\text{L}$ を超える症例 (PR) が 2 例 (18%)。 ・血小板数 $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ を超える症例 (CR) が 3 例 (27%)。 ・血小板数の増加を認めるが $50 \times 10^3/\mu\text{L}$ 未満の症例 (MR) が 5 例 (45%)。 ・2 年後に 1 例に再投与を行い寛解。 	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤に関連する重要な毒性は認めなかった。
3 企業 文献 52)	治療抵抗性 ITP 患者 4 例 <ul style="list-style-type: none"> ・年齢 37~77 歳 ・女性 2 例 ・ITP 罹病期間 8~204 カ月 ・血小板数 $10 \times 10^3/\mu\text{L}$ 未満 ・前治療数 3~8 <p>(ギリシャ)</p>	375mg/m ² /週 ×4~6 回	<ul style="list-style-type: none"> ・CR が 3 例。 ・寛解期間が、4 カ月、16 カ月+、11 カ月+。 	<ul style="list-style-type: none"> ・忍容性が確認された。 ・1 例に、治療終了 2 カ月及び 4 カ月後に 2 件の重症な感染症が認められた (肺炎、肝膿瘍) (本剤との関連性に関する記載なし)。
4 企業 文献 53)	治療抵抗性 ITP 患者 6 例 <ul style="list-style-type: none"> ・年齢 30~70 歳 ・女性 4 例 ・ITP 罹病期間 5~36 カ月 ・血小板数中央値 $1~6 \times 10^3/\mu\text{L}$ ・前治療 <ul style="list-style-type: none"> ステロイド剤、デキサメタゾン、VCR、VBL、CPA、コル 	375mg/m ² /週 ×4~8 回	<ul style="list-style-type: none"> ・寛解例が 5 例。 ・1 例に対して再投与し寛解。 	記載なし。

	ヒチン、抗 D 抗体、danazol、脾摘。 (米国)			
5 企業 文献 54)	治療抵抗性 ITP 患者 4 例 ・年齢 37～55 歳 ・女性 4 例 ・ITP 罹病期間 1～8 年 ・血小板数 不明 ・前治療 ステロイド剤 100% IVIG 100% AZA 75% 脾摘 75% その他化学療法 (スペイン)	375mg/m ² /週 ×3～4 回	・CR が 1 例 ・PR 0	・1 例に軽度の IRR が認められた。
6 企業 文献 12)	慢性、治療抵抗性 ITP 患者 7 例 ・年齢中央値 40 歳 (20～66) ・女性 6 例 ・ITP 罹病期間 10 カ月～84 カ月 ・血小板数 1～19×10 ³ /μL ・前治療 前治療数 2～6 プレドニゾン 100% IVIG 100% 脾摘 43% その他、デキサメタゾン、抗 D 抗体、VCR (イタリア、国際 ITP 診療ガイド ライン引用文献 81)	375mg/m ² /週 ×4 回。 5 例でプレ ドニゾロン を併用。	・6 例で血小板数が 50 ×10 ³ /μL を超えた。 ・CR4 例 ・PR2 例	・治療中に有害事象 は認めなかった。
7 企業 文献 55)	治療抵抗性 ITP 患者 2 例 ・年齢 29 歳、36 歳 ・女性 2 例 ・ITP 罹病期間 3 年目 (36 歳) ・血小板数 30×10 ³ /μL 未満 (29 歳) ・前治療 ステロイド剤、IVIG、CPA、 抗 D 抗体、脾摘 (米国)	29 歳患者 200mg/m ² / 週×4 回 36 歳患者 375mg/m ² / 週×4 回	29 歳患者 ・寛解 ・2 週間以内に血小板 数が 100×10 ³ /μL を超え、4 回投与後 に 200×10 ³ /μL を 超えた。 36 歳患者 ・寛解 ・直近 7 週間の血小 板数が 150× 10 ³ /μL を超えた。	記載なし。

別途記載がない場合、CR (完全寛解) は血小板数>100×10³/μL、PR (部分寛解) は血小板数が 100～>50 小 10³/μL、MR (最小寛解) は 50～>30×10³/μL。

略語：CR, 完全寛解; PR, 部分寛解; MR, 最小寛解; PSL, prednisone/plednisolone; AZA, azathioprine; VCR, vincristine; IVIG, intravenous immunoglobulin; CPA, cyclophosphamide; IRR, infusion related reaction; CsA, cyclosporine-A.

その他、1 例ごとの症例報告が 3 報あり (企業文献 56)-58)、375mg/m²/週を 4 回～10 回投与し、いずれも血小板数の回復等有効性、及び忍容性が報告されている。

また、本剤投与後に発現した重篤な有害事象に関する報告がある。

重篤な感染症の発現について (企業文献 17)、高用量デキサメタゾン、及びプレドニゾンによる治療後に本剤 375mg/m²を週 1 回、4 回投与した患者で、本剤最終投与から 2 週間

後に発熱及び咳等で入院し、呼吸障害を発現し、肺炎マイコプラズマ及び *Aspergillus niger* が検出された症例についての報告がある。当該症例は抗真菌薬投与により回復した（国際 ITP 診療ガイドライン引用文献 86）。

また、自己免疫疾患に対する本剤投与により進行性多巣性白質脳症が発現したことが報告されている（独国血液・がん学会、独国輸血学会、独国統合血栓止血学会のガイドライン引用文献 131）^{企業文献 27)}。本剤投与後に認められた進行性多巣性白質脳症に関する報告の中で、ITP の 1 例（全 57 例中）が含まれていた^{企業文献 18)}。当該症例では、先行治療として、ステロイド剤、ダナゾール、静注免疫グロブリン、アザチオプリン、ロミプロスチムが投与されていた（国際 ITP 診療ガイドライン引用文献 87）。

<日本における臨床試験等* >

- 1) 「慢性特発性血小板減少性紫斑病（ITP）に対するリツキシマブの有効性と安全性の検討を目的とした第Ⅲ相オープンラベル試験（KCCR-D001 試験）」（JMA-IIA00070）^{企業文献 59)}

治療抵抗性の ITP に対するリツキシマブの有効性と安全性の検討を目的とした多施設共同、オープンラベルによる医師主導の臨床第Ⅲ相試験が、慶応義塾大学医学部血液内科 宮川義隆 医師（現 埼玉医科大学医学部総合診療内科 教授）を治験調整医師として実施されている。

なお、本治験は、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（Good Clinical Practice : GCP）」及びその他の関連する規制要件を遵守して実施された。

被検対象は、血小板数が 30,000/ μ L 以下で、①ステロイドが効果不十分もしくは忍容性がない患者、②脾臓摘出が無効もしくは手術適応にならない患者、③トロンボポエチン作動薬が効果不十分、忍容性が無い、もしくは投与対象として不適切と判断される治療抵抗性の例とした。

リツキシマブは 1 回当たり 375mg/m² を 1 週間間隔で計 4 回投与した。主要評価項目は、リツキシマブ投与開始 24 週後の血小板数が 50,000/ μ L を達成した症例の割合（有効率）とした。

海外における臨床試験成績を参考に、期待有効率を 50%、閾値有効率を 20%とした。有効率の両側 95%信頼区間の下限が閾値有効率 20%を超える確率（検出力）が 80%以上となる最小の症例数は 19 例と計算され、途中脱落例や登録後の事後不適格例を考慮し、登録目標を 24 例とした。

結果として計 26 例が登録された。本治験の実施期間は、2011 年 10 月 31 日（最初の被験者の同意取得）から 2013 年 7 月 4 日（最後の被験者の最終観察日）である。26 例の全例に規定の治験薬投与が完了しており、解析対象とした。

被験者の背景を表 1-1 に示した。

表 1-1

	解析対象例数
--	--------

		N = 26
性別(女性) ¹		23/26 (88.5%)
年齢(歳) ²		39.7 ± 13.0 (23, 69)
体重(kg) ²		56.5 ± 9.7 (37.9, 73.1)
ITP罹病期間(年) ³		5.9 (1.9, 11.2)
出血症状(WHO bleeding scale)		
Grade0 ¹		11/26 (42.3%)
Grade1 ¹		14/26 (53.8%)
Grade2 ¹		1/26 (3.8%)
ベースライン血小板数(10 ⁴ /μL) ³		2.2 (1.7, 2.4)
ベースラインCD3定量値(/μL) ³		1035.5 (798, 1588)
ベースラインCD19定量値(/μL) ³		97 (63, 147)
ベースラインCD20定量値(/μL) ³		91.5 (59, 145)
脾臓摘出(実施) ¹		4/26 (15.4%)
<i>H. pylori</i> の除菌(実施) ¹		9/26 (34.6%)
合併症(あり) ¹		21/26 (80.8%)
ITPの前治療薬		
副腎皮質ステロイド(使用) ¹		18/26 (69.2%)
免疫グロブリン大量療法(使用) ¹		10/26 (38.5%)
トロンボポエチン受容体作動薬(使用) ¹		7/26 (26.9%)
ITPの前治療数 ³		2 (1, 3)

¹ 例数(%). ² 平均値±標準偏差(最小値, 最大値). ³ 中央値(25%点, 75%点)

(有効性)

主要評価項目であるリツキシマブ投与開始から24週後の血小板数 >50,000/μLを達成した症例の割合(有効率)を表1-2に示した。有効率は30.8%(8/26例)、有効率の両側95%信頼区間は14.3%~51.8%で、その下限は閾値有効率(20%)を上回らなかった。しかしながら、本治験の対象集団である治療抵抗性ITP患者におけるromiplostimの第III相試験でのプラセボ群の有効率はほぼ0%であることから、事前に設定した有効性の基準は満たさなかったが、本治験の結果(有効率30.8%及びその信頼下限14.3%)はリツキシマブが一定の臨床的な有効性を有することが示された。

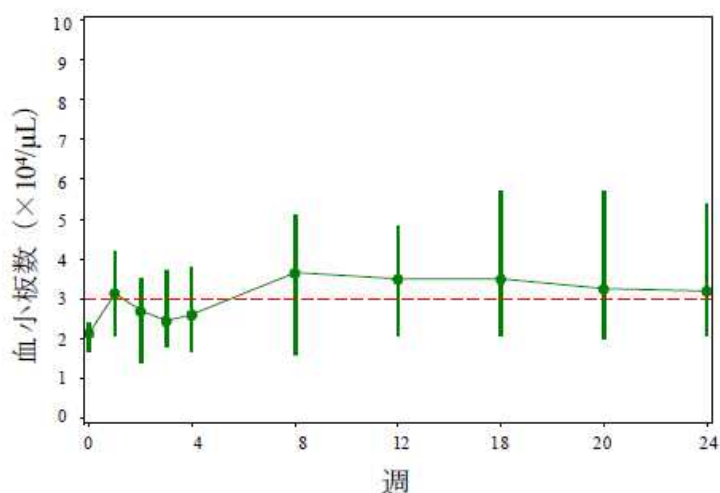
表1-2: 主要評価項目-24週後の血小板数 >50,000/μLを達成した症例の割合(有効率)

解析対症例数(N=26)		
有効例数	有効例の割合(%)	有効例の割合の両側95%信頼区間
8	30.8	(14.3, 51.8)

致死性出血リスクの回避のためには、血小板数 >30,000/μLを維持する必要があるとされているが、本治験例の15/26例(57.7%)、脾臓摘出歴を有する被験者4例のうち3例(75.0%)、トロンボポエチン受容体作動薬の使用経験がある被験者7例のうち5例(71.4%)で治験薬投与開始24週後の血小板数が30,000/μL以上に達した。これより、治療抵抗性の慢性ITP被験者に対して臨床的意義のある血小板数の改善がもたらされたと考える。

血小板数の実測値(中央値)は、リツキシマブ治療開始1週時以降の全ての時点でベースラインと比較して増加している(図1-1)。

図1-1: 血小板数の中央値の推移(幅は25%点および75%点)



副次的評価項目である、①治験薬投与開始12週、16週、20週、24週後に測定した血小板数が少なくとも3回以上、50,000/μL以上に達した被験者の割合は26.9%(表1-2)、同様に100,000/μL以上に達した被験者の割合は15.4%(表1-3)、治験薬投与開始24週後の血小板数が100,000/μL以上に達し、かつ出血がない被験者の割合は15.4%(表1-4)、血小板数が30,000/μL以上かつベースラインの2倍以上で出血がない被験者の割合は26.9%であった(表1-5)。治験薬投与開始12週、16週、20週後に測定した血小板数がいずれも50,000/μL以上に達した被験者の割合は15.4%であった(表1-6)。

なお、併用が許可されたITP治療薬を減量できた被験者の割合は、ITP治療薬を併用しなかった被験者(5例)を含めた解析では3.8%であった。また、WHO bleeding scaleに基づく出血あり(スコアが1以上)の被験者の割合は、ベースラインと比較して、全ての時点で数値的に低下した。

表1-2: 治験薬投与開始12週、16週、20週、24週後に測定した血小板数が少なくとも3回以上、>50,000/μLに達した被験者の割合

解析対象例数 N = 26		
達成例数	割合(%)	割合(%)の両側95%信頼区間
7	26.9	(11.6, 47.8)

表1-3: 治験薬投与開始12週、16週、20週、24週後に測定した血小板数が少なくとも3回以上、>100,000/μLに達した被験者の割合

FAS解析対象例数 N = 26		
達成例数	割合(%)	割合(%)の両側95%信頼区間

4	15.4	(4.4, 34.9)
---	------	-------------

表1-4: 治療薬投与開始24週後の血小板数が100,000/ μ L以上に達し、かつ出血がない被験者の割合

FAS解析対象例数 N = 26		
達成例数	割合 (%)	割合 (%) の両側95%信頼区間
4	15.4	(4.4, 34.9)

表1-5: 治療薬投与開始24週後の血小板数が30,000/ μ L以上かつベースラインの2倍以上で出血がない被験者の割合

解析対象例数 N = 26		
達成例数	割合 (%)	割合 (%) の両側95%信頼区間
7	26.9	(11.6, 47.8)

表1-6: 治験薬投与開始12週、16週、20週後に測定した血小板数がいずれも50,000/ μ L以上に到達した被験者の割合

FAS解析対象例数 N = 26		
達成例数	割合 (%)	割合 (%) の両側95%信頼区間
4	15.4	(4.4, 34.9)

サブグループ解析の結果、ITPの罹病期間が中央値未満のグループ、ベースライン時のITPの併用薬なしのグループ及びITPの前治療数が3未満のグループは、他のグループと比較して有効率及び血小板数のベースラインからの変化率が高かった。

以上を要約すると、有効性の主要評価項目及び副次評価項目において本剤の一貫した有効性が示され、治療抵抗性の慢性ITP患者の臨床的な改善に本剤が有意に寄与することが示唆された。

(安全性)

有害事象の概要を表1-7に示した。

治験薬を投与された被験者26例のうち、有害事象は20例 (76.9%) に78件、治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (副作用) は17例 (65.4%) に57件発現した。

死亡例はなかった。重篤な有害事象の発現は3例3件 (ウイルス感染2例2件及び月経過多1例1件) であり、治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

Infusion reaction (輸注時反応) は8例に18件みられた。

表1-7 有害事象の概要: 安全性の解析対象集団解析対象例数N=26

	発現例数	発現件数	発現率(95%信頼区間)(%)

有害事象	20	78	76.9(56.4, 91.0)
重篤な有害事象	3	3	11.5(2.4, 30.2)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0.0(0.0, 13.2)
副作用	17	57	65.4(44.3, 82.8)
重篤な副作用(薬物有害反応)	3	3	11.5(2.4, 30.2)
治験薬の投与中止に至った副作用	0	0	0.0(0.0, 13.2)
Infusion reaction(輸注時反応)	8	18	30.8(14.3, 51.8)

副作用（薬物有害反応）のうち、infusion reactionの症状と重症度を表1-8に示した。ほとんどのinfusion reactionがGrade 1と判定され、Grade 2と判定されたものは気管狭窄（1例）のみであり、Grade3以上と判定されたものはなかった。

また、infusion reaction以外の副作用についてその種類と重症度を表1-9に示した。Grade 3の副作用はウイルス感染の1例のみであり、Grade 2と判定された副作用は頭痛（3例）、下痢、上腹部痛、ウイルス感染、皮膚感染、特発性血小板減少性紫斑病、アレルギー性鼻炎、月経過多、そう痒症及びアレルギー性皮膚炎（各1例）であった。Grade4及びGrade5と判定された副作用はなかった。

表1-8 Infusion reactionとして集計された有害事象の発現状況(N=26)

有害事象	発現例数			発現率(%)
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	
胃腸障害	1	0	0	
悪心	1	0	0	3.8
一般・全身障害および投与部位の状態	2	0	0	
発熱	2	0	0	7.7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	1	0	
気管狭窄	0	1	0	3.8
口腔咽頭痛	2	0	0	7.7
口腔咽頭不快感	1	0	0	3.8
息詰まり感	1	0	0	3.8
神経系障害	3	0	0	
口の錯感覚	1	0	0	3.8
頭痛	2	0	0	7.7
皮膚および皮下組織障害	5	0	0	
そう痒症	2	0	0	7.7
紅斑	1	0	0	3.8
蕁麻疹	2	0	0	7.7
免疫系障害	2	0	0	
過敏症	2	0	0	7.7

表1-9: 程度別の副作用(infusion reactionを除く)の発現例数(N=26)

副作用名	グレード1	グレード2	グレード3
胃腸障害	4	2	0
下痢	1	1	0

上腹部痛	0	1	0
腹痛	2	0	0
嘔吐	1	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	6	0	0
異常感	1	0	0
顔面浮腫	1	0	0
倦怠感	2	0	0
注射部位反応	1	0	0
発熱	1	0	0
感染症および寄生虫症	4	2	1
ウイルス感染	0	1	1
上気道感染	3	0	0
髄膜炎	1	0	0
皮膚感染	0	1	0
筋骨格系および結合組織障害	1	0	0
関節痛	1	0	0
血液およびリンパ系障害	0	1	0
特発性血小板減少性紫斑病	0	1	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	1	0
アレルギー性鼻炎	0	1	0
咳嗽	2	0	0
口腔咽頭不快感	1	0	0
鼻出血	1	0	0
神経系障害	2	3	0
感覚鈍麻	1	0	0
知覚過敏	1	0	0
頭痛	0	3	0
生殖系および乳房障害	1	1	0
月経過多	0	1	0
月経困難症	1	0	0
精神障害	1	0	0
不眠症	1	0	0
代謝および栄養障害	1	0	0
高尿酸血症	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	1	2	0
そう痒症	0	1	0
アレルギー性皮膚炎	0	1	0
接触性皮膚炎	1	0	0
臨床検査	1	0	0
血中尿素増加	1	0	0

(考察)

リツキシマブは他の治療手段による血小板数の改善がみられない病状の重い治療抵抗性ITP患者集団の約30%において治験薬投与開始24週後の血小板数を50,000/ μ L以上に増加させ、50%以上の被験者において致死的出血を回避できるレベルである30,000/ μ L

以上に増加させた。Romiplostimの第III相試験の成績より、治療抵抗性のITP患者におけるプラセボ群の有効性はほぼ0%であることから、リツキシマブは臨床的な有効性を持ち、患者の予後を有意に改善するものであると考えられた。安全性に関しても特段の問題はなかった。

また、海外では約10年前から難治性ITPを対象に広く処方されているリツキシマブの本効能が日本で承認されれば、国内の適応外使用の問題が解決されるとともに治療手段の重要な選択肢の一つとなり、患者の負担軽減が期待できるものと考えられる。

※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

2006年以降に公表された peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等で、開発要望書に記載されていない以下の7報について示す。

- 1) Ghanima W, Godeau B, Cines DB and Bussel JB. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. Blood. 2012;120(5):960-969.^{企業文献⁶⁰⁾}

ITPの第1選択としてのステロイド治療が無効な例に対する、第2選択としての脾臓摘出、リツキシマブ、トロンボポエチン作動薬について、それぞれの利点と欠点を考察している。リツキシマブについて下記の記載がある。

治療方法の選択と選択にあたっての要件

リツキシマブ

利点 リツキシマブによる治療は、治癒の可能性があり、相対的に安全で、リンパ腫治療で使用されていることから血液専門医が熟知しているため、魅力的な薬剤である。375mg/m²の週1回×4回投与で、44%の患者で完全寛解が得られている。ある試験では、リツキシマブ治療を行った40%の患者で、脾臓の実施を2年間延期できたとしている。完全寛解が得られた患者では、通常、1年以上の寛解状態が継続し、部分寛解の患者では、6ヵ月以内に再発がみられている。成人患者では、リツキシマブ単剤治療の場合、治療後2年～5年で完全寛解率は約20%に減少する。長期的寛解を維持するためには、1～3サイクルの高用量デキサメタゾン併用するか、リツキシマブ維持療法が有用と考えられる。初回投与時の輸注時反応は、抗CD20抗体が結合したB細胞のマクロファージによる傷害、又は直接のB細胞傷害により発現するが、通常、投与速度を減速し、メチルプレドニゾロン静注(100～1000mg)、ジフェンヒドラミン静注(25mg～50mg)及びアセトアミノフェンのプレメディケーションにより予防できる。

問題点 毒性としては、初回投与時にみられる輸注時反応、主に小児にみられる血清病(5～10%)、及び、極めてまれではあるが、劇症B型肝炎、進行性多巣性白質

脳症（主に、リツキシマブと強力な化学療法との併用による極度の免疫抑制状態で発現している）、遅発性好中球減少症（リツキシマブと化学療法の併用時に多くみられる）低ガンマグロブリン血症、その他の特異体質反応である。T 細胞と B 細胞レパートリーの変調、及び特異抗原に対する反応性の低下の懸念が、ITP とは別の疾患の患者及び動物モデルで報告されているが、臨床上の意義は不明である。B 細胞回復までの 4～6 ヶ月間は、免疫反応性が減弱することから、肺炎球菌ワクチンのような予防接種はリツキシマブ投与前に行うことが必要であり、特に脾摘が予定される患者においては重要である。このような安全性に関する懸念が存在するものの、1990 年代から悪性腫瘍や自己免疫疾患の様々な疾患に対し、100 万人以上の患者に投与されており、重篤な長期毒性の発現は限られている。

追加の考察 大規模ランダム化比較試験がないことから、リツキシマブは、FDA 及び EMA より ITP に対する承認は取得していないが、多くの国で ITP に対する治療が保険償還されている。症例研究ではあるが、リツキシマブの長期的観察に関するデータは議論の余地があり、リツキシマブの長期追跡期間は 3～5 年であるのに対し、脾摘の場合は 5～20 年である。リツキシマブの用法・用量は経験的所見によるところが大きく、低用量投与（例 100mg）でも同等の効果が得られるが、短期的有用性が遅延する。末梢血 B 細胞の枯渇以外に、リツキシマブの用量や投与回数を選択に利用可能な作用機序及び治療効果はない。少数患者において、複数回投与が効果的であることが報告されている。議論のある情報ではあるが、ITP 診断からリツキシマブ投与までの期間が短い場合には、より効果的であることが示唆されており、検討の余地がある。リツキシマブと高用量デキサメタゾンとの併用により治療成績が向上する可能性がある。未治療 ITP 患者を対象としたある試験では、高用量デキサメタゾン 1 サイクルとその後のリツキシマブ投与により、6 ヶ月時点の完全寛解と部分寛解を併せた寛解率が 63%であり、このうちの 15%～25%が 20 ヶ月時までに再発が認められたと報告している。また、42 例の既治療患者を対象とした別の試験では、高用量デキサメタゾン 3 サイクルとリツキシマブの併用により、完全寛解と部分寛解を併せた寛解率が 71%であり、57%で長期的寛解が得られている。

要約

リツキシマブは、今日、広範に使用されており、相対的に安全であると考えられる。脾摘で得られる長期間の完全寛解と同様の効果が得られており、この長期寛解は他の薬剤では得られない。しかしながら、標準的 4 回投与後の長期の効果は多少期待外れであり、デキサメタゾンとの併用や維持療法により追加的な有用性が期待でき、現在検討中である。

表 2 脾摘、トロンボポエチン受容体作動薬及びリツキシマブの比較（抜粋）

治療	抗 CD20 抗体 リツキシマブ
効果及び寛解	治癒可能な治療と考える。初回治療寛解率は 50%～60%、寛解維持は 3～5 年で 20%、再投与では、完全寛解患者において、初回

	治療後に認めた治療効果が得られるが、効果の予測はできない。
安全性	輸注関連の副作用（悪寒、発熱、呼吸困難）、好中球減少。可能性がある有害事象：感染症の発現及びウイルス再活性化のリスク上昇、低ガンマグロブリン血症、血清病（特に小児）、多巣性白質脳症（PML）。
禁忌	活動性のB型肝炎ウイルス、臨床的に重要なアレルギー（抗CD20抗体による血清病発現の既往、抗マウス抗体の存在を含む）、妊娠授乳婦
治療法、追跡	週1回、4週間静注。効果により全血算を実施。
ASH2011 ガイドライン推奨 Grade	ITPに対する承認はなく、適応外使用のみ。 ASH：ステロイド治療で効果が認められない場合の2C（2：目的とする効果が意図しない効果を上回るが（逆も同様）信頼性が低い、C：根拠が、不備な点があるランダム化試験、脆弱な観察試験又は間接的な根拠に基づく。）

治療法選択に影響する要因

健康保険当局による制限

欧州の多くの国における公的保険制度では、トロンボポエチン受容体作動薬及びリツキシマブの使用が制限されている。脾摘を実施した患者、又は脾摘が禁忌の患者において、許可申請後に治療費が償還される状況にあるが、多くの国で急速に自由化されている。

治療法の選択

（抜粋）

脾摘の有効性が期待できない、及び外科的手術が禁忌とならないITP患者の多くに対して脾摘を推奨することは非常に困難である。脾摘は、ステロイド剤で効果が認められなかった後の治療として推奨されるが、脾摘実施の前に、診断後1年以上待機させるかということについては議論の余地がある。一般的に、国際的コンセンサスの推奨に従い、患者の治療経過及び患者の意向を基に、前述の要件を考慮し、時にリツキシマブ（寛解率は低い、治癒の可能性が中等度）又はトロンボポエチン受容体作動薬（寛解率は高い、治癒の可能性が低い）により治療する傾向にある。この問題は、症例報告で示された患者に対して著者がどの様に助言し、反応したかがよい事例となる。

助言

二次性ITPの原因を除外し、出血リスクの評価に基づき治療を進める。セカンドライン治療の対象となる患者は、その臨床的経過についてITPの初診所見と一致しており、ステロイド剤への反応性や二次性ITPの可能性に関する新たな証拠がないことを考慮する。4人のそれぞれの著者は、血小板数が20,000/ μ L未満で出血が認められる場合には、無治療観察ではなく治療による介入を推奨している。低用量又は隔日のステロイド剤投与の寛解率は低いことを考慮し、3つの異なる治療が提案され、それは、(1) リツキシマブの通常投与量による週1回4週間投与、(2)リツキシマブの週1回4週間投与と高用量デキサメタゾンの併用療法、(3)一定期間（例6ヵ月間）

のトロンボポエチン受容体作動薬投与、である。疾患が継続しており、セカンドライン治療の対象となる患者において、初回治療の選択肢として脾摘を選択する著者はいなかった。トロンボポエチン受容体作動薬投与は、リツキシマブによる治療で効果が認められない場合に推奨され、またリツキシマブはトロンボポエチン受容体作動薬で効果が認められなかった場合、又は患者が治癒の可能性がある治療を望んだ場合に推奨される。全ての著者は、脾摘は、1年間で効果が認められなかった場合に脾摘を考慮すべきとしている。

- 2) Psaila B and Bussel JB. Refractory immune thrombocytopenic purpura: current strategies for investigation and management. Br J Haematol. 2008;143(1):16-26. 企業文献⁶¹⁾

難治性 ITP に対する治療選択肢

リツキシマブ

リツキシマブは、抗 CD20 モノクローナル抗体であり、B 細胞の一時的な枯渇を誘導し、当初非ホジキンリンパ腫治療薬として導入された。現在、治療抵抗性 ITP 患者に対しても効果的であり、相対的に安全な治療法と考えられている。リツキシマブ治療を行った ITP 患者 313 例を対象とした大規模なシステマティックレビューにおいて、血小板数の改善 ($50 \times 10^9/L$ 以上) が認められた患者割合は 62.5%であった。完全寛解 ($150 \times 10^9/L$ 超) は 46.3%の患者で認められ、部分寛解 ($50-150 \times 10^9/L$) は 24%であった (Arnold et al. 2007 年)。文献要旨で確認可能な予備データでは、初回治療後に完全寛解が得られた患者の 1/3 が 1 年以上寛解を維持し、そのうちの約半数がさらに 5 年以上の効果を維持している (Cooper et al. 2004 年、Patal et al. 2006 年)。リツキシマブ投与には輸注関連副作用が伴うが、管理可能である。死亡を含む重篤な有害事象が確認されているが (Arnold et al. 2007 年、Cooper et al. 2007 年)、それらの多くは、明らかにリツキシマブとの関連性がなく、複数の合併症を有するハイリスクな患者で発現している。これらには、B 型肝炎ウイルスキャリア及びリツキシマブと多剤併用療法による治療を行った全身性エリテマトーデス患者を含む。脾摘とリツキシマブの有効性及び安全性データを比較したレビューでは、寛解率及び寛解期間ともに、リツキシマブ治療後で低かった (Cooper et al. 2007 年)。脾摘を行った患者と脾摘を行っていない患者の間で、リツキシマブの寛解率に有意な差はなかったが、ITP の罹病期間が長い患者 (10~15 年) で、他の患者と比較し、寛解率が低かった (Cooper et al. 2007 年)。

ITP におけるリツキシマブの効果発現に関する新しい概念として、血小板増加を伴う寛解例において、B 細胞枯渇と並行し、T 細胞分画の重要な変化が起こり、非寛解例ではこの減少が認められなかったことが示されている (Stasi et al. 2007 年)。著者は、リツキシマブで効果が認められない患者では、異常な少クローン性 T 細胞の蓄積が、B 細胞の同時刺激に依存しなくなると推測している。

重要な注意点は、ITP に対するリツキシマブ投与の最適な用法・用量が、公式に確立していないことである。標準的な $375\text{mg}/\text{m}^2$ の 4 回投与より低用量 ($100\text{mg}/\text{週}$ の 4 週

間投与)でも ITP に対する効果が認められており、より良好な副作用プロファイルに加え低コストであると考えられる。(El-Najjar et al. 2006 年、Provan et al. 2007 年)。用法・用量に関するさらなる試験及び低用量の効果に関する試験が必要である。

再投与について、当初リツキシマブで効果が認められ再発した患者の 75%で再度効果が認められた (Cooper et al. 2007 年)。治療を繰り返すことによる免疫学的毒性は、完全には明らかになっていない。

3) Current Options for the Treatment of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. Arnold DM and Kelton JG. Semin Hematol 2007;44(suppl 5):S12-S23. 企業文献⁶²⁾

リツキシマブ

リツキシマブ (Rituxan: Genentech, South San Francisco, CA) は、マウス/ヒトのキメラ型抗 CD20 モノクローナル抗体であり、非ホジキンリンパ腫及び関節リウマチに対する適応がある。Fab フラグメントが B 細胞表面の CD20 に結合し、補体依存性細胞傷害作用、及び FcR 依存性の細胞介在性細胞傷害作用により B 細胞傷害を誘導する。ITP においては、リツキシマブが血小板に対する自己抗体を産生する CD20 陽性 B 細胞を枯渇し、リツキシマブ結合 B 細胞が細網内皮系ブロックを誘導する可能性がある。

成人 ITP を対象としたシステマティックレビューにおいて、リツキシマブは完全寛解 (血小板数 $150 \times 10^9/L$ 超) 43.6% (95%CI 29.5~57.7%)、及び全寛解率 (血小板数 $50 \times 10^9/L$ 超) 62.5% (95%CI 52.6~72.5%) と関連していた。脾摘を実施していない平均罹病期間 4.8 年の成人 ITP 患者において、リツキシマブ治療後、60 例中 24 例 (40%、95%CI 28~52%) で血小板数が $50 \times 10^9/L$ を超え、1 年以上効果が持続した。Cooper らは、リツキシマブ治療後、57 例中 16 例 (28.1%) で、血小板数に基づく完全寛解が 1 年以上持続し、ITP 罹病期間が長い患者 (15 年超) で効果が得られにくいことを報告している。リツキシマブにより良好な寛解が得られた 31 例の長期追跡において、2.5 年後に 17 例 (54.8%) で効果が維持されていた。

これらのデータは、ITP に対して早期にリツキシマブを投与することが、治療抵抗性移行時まで治療を待つよりも、より有用であることを示唆している。最近の試験で裏付けられた根拠では、リツキシマブによる血小板数増加は、T 細胞異常の正常化に伴うものであり、T 細胞の増殖が B 細胞の同時刺激に依存する疾患の初期段階の治療が効果的であることを示唆している。さらに、メタ・アナリシスにおける小児に対する初回治療としての IVIG、又はステロイド剤によるサブグループ解析では、IVIG で慢性 ITP となる患者が少なかった。リツキシマブは、同様の免疫修飾効果を有すると考えられる。

リツキシマブの成績は、小児では有望ではない。慢性 ITP 小児患者 36 例を対象とした前方視的単一アーム試験では、血小板数 $50 \times 10^9/L$ が 4 週間連続して確認した患者が 11 例 (30.6%) であり、2 例 (6%) で血清病を発現した。

リツキシマブは、通常忍容性が高いが、輸注関連副作用である悪寒、血圧変動、呼吸器疾患が、ITP 患者の約 20%に認められる。リンパ腫患者では、リツキシマブ投

与により、細菌感染の頻度がわずかに増加するが、自己免疫疾患患者よりリスクは低いと考えられる。しかし、2006年に、米国食品医薬品局は、JCウイルス再活性化によるまれな疾患である進行性多巣性白質脳症により2例が死亡した報告を受けて、安全性に関する警告を発出した。安全性に関する懸念は、Arnoldらによるレビューでも提起されており、治療を行った306例中9例(2.9%)で死亡が確認されているが、ほとんどの症例で関連性は確認されていない。

以上を要約すると、リツキシマブで治療した患者の60%で血小板数に関する効果が認められ、この患者のうち20%の患者が長期間効果を維持したが、自己免疫疾患の患者に対するリツキシマブの長期効果は明らかになっていない。再発又は治療抵抗性ITP患者で、脾摘後にリツキシマブを使用しているが、脾摘前の効果について検討中である。

- 4) Godeau B, Provan D and Bussel J. Immune thrombocytopenic purpura in adults. *Curr Opin Hematol* 2007;14:535-556. 企業文献⁶³⁾

脾摘で効果が認められなかった患者の治療

リツキシマブ

ランダム化又は非ランダム化比較試験の成績はないが、治療抵抗性ITP治療でのリツキシマブ使用は増加している。これは、相対的に安全であり、免疫抑制のリスクが低いことによる。Arnoldらは、15歳を超える成人患者に対してリツキシマブを投与した公表論文(1997~2004年)に基づくシステマティックレビューを報告している。彼らは、有効性については19報(313例)、安全性については29報(306例)を適格な文献として選択した。効果は、血小板数が $50 \times 10^9/L$ を超える場合と定義し、寛解率は62%であった。効果は、初回投与から、3週間から8週間で確認された。また、この効果は、2ヵ月から48ヵ月持続した。時間的経過からリツキシマブと関連がある9例の死亡が認められ、3例は致死的な出血、1例は手術後の致死的な肺血栓であった。これらの報告は、主要な有害事象の散発的な報告の追加であり、リツキシマブが安全であるという一般的な仮説に懸念を生じさせる。文献の後方視的解析では、当初リツキシマブによる効果を認めた後に再発した患者に対してリツキシマブ再投与が行われ、再度効果が認められ、通常、完全寛解、又は初回効果と同様又は長期の効果が認められている。対照的に、初回治療にリツキシマブ治療抵抗性を示す患者に対するリツキシマブ再投与は、効果が認められず、リツキシマブとシクロホスファミドを併用した場合でも同様であった。これらのデータから、リツキシマブは、治療抵抗性ITPの成人患者に対する治療薬として有望であるが、患者の治療歴が多様であること、追跡データが不足していること、出版バイアスを考慮した場合、公表論文から結論を導き出すことは困難である。リツキシマブが、治療が必要な患者、及びステロイド剤や脾摘で効果が得られなかった患者に対する第1選択薬と考えられるかは不明である。さらに、リツキシマブのITPに対する用法・用量は、リンパ増殖性疾患の投与スケジュールを採用しており、ITPに適切な用法・用量は確立していない。

リツキシマブが脾摘の代替治療となるかは、議論の余地がある。多施設共同の前方視的オープンラベル試験において、60例の脾摘未実施患者が登録され、リツキシマブ投与1年後の効果が40%の患者で認められた。さらに複数の試験で確認される必要はあるが、この結果は、リツキシマブが脾摘前の治療方法として考慮でき、特に脾摘が医学的に高リスクの患者や、脾摘を望まない患者に対する治療法として考慮されることを示唆している。

要約

(3) ランダム化試験結果が報告されていないが、リツキシマブは、第1選択薬やダナゾールで効果が得られない治療抵抗性 ITP の治療において使用される、単剤で最も効果的で、毒性が最も少ない薬剤である。脾摘が医学的に高リスクの患者や、脾摘を望まない患者に対して、リツキシマブの使用を考慮すべきである。

- 5) Andemariam B and James Bussel J. New therapies for immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol* 2007;14:427-431. 企業文献 64)

リツキシマブ：抗体治療

リツキシマブは、遺伝子組換えのマウス/ヒトキメラ型抗 CD20 モノクローナル抗体で、マウス抗 CD20 モノクローナル抗体から開発された。この薬剤は、補体依存性細胞傷害作用及び細胞介在性細胞傷害作用を介在する。マウス抗 CD20 モノクローナル抗体をカニクイザルに投与した場合、末梢血、リンパ節及び骨髄で 90%以上の B 細胞が枯渇した。リツキシマブは 1997 年に米国食品医薬品局により、再発又は治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫に対して承認され、悪性腫瘍治療に対して承認され初めてのモノクローナル抗体であった。

ITP に対して使用する合理的理由は、自己反応性の抗血小板抗体を産生する B 細胞クローンの枯渇の可能性を有することによる。リツキシマブの有効性に関する初期の報告は、治療抵抗性（先行治療数中央値が 3）を示す慢性 ITP の成人患者で示された。リツキシマブは、悪性リンパ腫で用いられる 375mg/m² 静注を、1 週間間隔で 4 週間投与する用法・用量で投与された。治療抵抗性 ITP 患者の 40%で、部分寛解以上の効果が認められ、28%で効果が 6 ヶ月以上持続した。効果のピークは治療終了 4 週間後であった。有効性に有意に関連する患者背景は認められなかった。毒性は軽微であり、輸注関連副作用のみであった。治療中の感染症発現の報告はなく、治療終了 1 年後までに報告された感染症があったが、これらは軽微で自己限定的であり、呼吸器感染症が大部分を占めリツキシマブ投与との関連性はないと判断された。この試験は、慢性 ITP 治療におけるリツキシマブの役割を明確に示した初めての試験である。その後の試験において、成人の寛解率が 75%、小児の寛解率が 63%であることが確認され、初期試験結果が裏付けられた。

より最近では、より規模が大きいの ITP に対するリツキシマブの前方視的試験結果が公表されている。Bennett らは、先行治療数中央値 4 回にも治療抵抗性の重症慢性 ITP 小児患者 36 例による前方視的、多施設共同オープンラベル第 I/II 相試験を実施

した。3例（2例は血清病、1例は輸注関連の低血圧）を除く全例で週1回4週間投与を完了し、当該治療法の忍容性が示された。31%の症例が、主要評価項目である血小板数 $50 \times 10^9/L$ 以上の4週間維持を達成した。重症の有害事象は、17%の症例で報告され、出血による入院及び1例で水痘治療が行われた。興味深いことに、治療効果とエバンス症候群が有意に関連する傾向にあった。全体的に、この試験結果は、リツキシマブが小児、及び青年期の治療抵抗性 ITP 患者におけるリツキシマブ使用を支持しており、患者の5~10%で血清病が発現し、毒性発現について注意深い観察が必要であること確認した。

過去10年間の、慢性ITPに対するリツキシマブに関する多数の症例報告や症例検討、及び少数の前方視的試験にもかかわらず、CD20阻害による効果を予測する患者背景因子は確認されていない。スペインで行われた治療抵抗性ITPに対するリツキシマブの多施設共同の後方視的試験では、慢性の治療抵抗性ITP患者89例がリツキシマブで治療され、有効性について検討が行われた。リツキシマブ治療と全寛解率の低下に関連する患者背景は、①脾摘が実施されている、②先行治療数が3を超える、③ITPの長期罹病期間（10年超）であった。これらの結果は、病勢コントロールが容易で疾患が進行していない患者において、リツキシマブがより効果的であることを示唆している。さらに、前方視的な多施設共同第II相試験では、リツキシマブが安全で、治療抵抗性ITPの40%において脾摘の代替治療となることが示され、リツキシマブ治療はITP治療アルゴリズムの初期段階で考慮されることを示唆している。

また、スペインの試験で注目すべきは、リツキシマブの投与が1回のみであった患者でも、完全寛解が得られたことであり、他のグループでも過去に同様の傾向が確認されている。治療抵抗性ITP患者5例に対してリツキシマブ単回投与を検討した、小規模の症例検討が2006年の米国血液学会で報告され、その結果は有望であった。5例全例がリツキシマブ $375\text{mg}/\text{m}^2$ 単回投与で効果が得られ、3例については1年以上、効果が持続した。これら12ヵ月以上の初回効果は、大部分の症例で、長期寛解（5年超）の予測因子である。これらの予備報告は有望であり、リツキシマブの安全性及び適切な用法・用量、最近公表されたメタアナリシスにより強固に支持された見解を明らかにするため、大規模な前方視的ランダム化試験の実施が必要である。

- 6) Cooper N, Evangelista ML, Amadori S, Stasi R. Should rituximab be used before or after splenectomy in patients with immune thrombocytopenic purpura. Curr Opin Hematol 2007;14:642-646.企業文献 22) (独国血液・がん学会、独国輸血学会、独国統合血栓止血学会のガイドラインの引用文献 91)

リツキシマブによる治療が行われる最適な時期が、脾摘前か脾摘後に効果が認められなかった場合のいずれかを議論した。慢性ITP患者において、本剤と脾摘を直接比較した試験はない。本剤治療により、初期寛解は約60%の患者で認められ、脾摘の治療歴により効果に有意な差はなかった。長期完全寛解は15%~20%で認められ、本剤

に関連する有害事象は、通常、軽微又は中等度であり、感染症の発現は低かった。長期間の安全性については情報が不足している。死亡例は、本剤治療を行った ITP 患者の 2.9%に報告されているが、本剤の関連性については不明である。

本剤治療後の寛解率及び寛解期間は、脾摘後と比較し低い又は短い、本剤治療の副作用は少なく、臨床試験以外で、慢性 ITP に対する第 2 選択薬としてリツキシマブが脾摘の代替となることを支持する根拠は不十分である。現時点において、脾摘前の免疫療法は、脾摘に対して高リスクの患者又は外科的処置を望まない患者にのみ推奨される。

7) Bussel J. Treatment of Immune Thrombocytopenic Purpura in Adults. *Semin Hematol* 2006;43(suppl 5):S3-S10. 企業文献 65)

リツキシマブは、再発又は治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性の CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する適用を有する抗 CD20 モノクローナル抗体で、慢性 ITP を含め、最近になり自己免疫疾患に対する臨床試験が実施されている。アポトーシス、細胞介在性細胞傷害作用 (ADCC)、補体依存性細胞傷害作用 (CDC) を含む、いくつかの相補的作用を通して、リツキシマブは *in vitro* で選択的に B 細胞を傷害し、*in vivo* で B 細胞枯渇を示した。本剤投与患者の B 細胞数回復は、治療完了後 6 ヶ月から 12 ヶ月に認められた。

血小板数 $30 \times 10^9/L$ 未満の脾摘実施患者及び脾摘未実施患者 57 例を対象とした最近の試験で、リツキシマブの安全性と治療の有用性について評価が行われた。標準的投与量である $375 \text{mg}/\text{m}^2$ を週 1 回、4 週間投与された 18 例が完全寛解 (血小板数 $150 \times 10^9/L$ 超)、13 例が部分寛解 (血小板数 $50 \sim 150 \times 10^9/L$) の計 31 例 (55%) で効果が認められた。過去に脾摘を実施した 32 例では、16 例 (50%) で効果が認められ、9 例が完全寛解、7 例が部分寛解であった。脾摘を実施していない 25 例では、15 例 (60%) で効果が認められ、9 例が完全寛解であった。血小板数に関する効果の発現時期が重要であった。リツキシマブの効果が認められた 31 例中 29 例では、血小板の増加 ($50 \times 10^9/L$) が初回投与から 9 週目までに認められ、完全寛解 18 例のうち 12 例では、 $150 \times 10^9/L$ を超える増加は 9 週目までに達成された。文献公表時、18 例中 16 例が完全寛解を維持しており、15 例は初回投与から 1 年以上効果を維持していた。さらに、部分寛解の 13 例では、2 例の効果が 22 ヶ月間及び 36 ヶ月間維持された。完全寛解及び部分寛解例の寛解期間を図 2 (省略) に示す。興味深いことに、26 週時点における非寛解例の末梢血 B 細胞数は、寛解例と比較し有意に高かった。これらの結果は、B 細胞枯渇の程度が効果発現に重要である可能性を示唆している。

この試験では、重症の有害事象を発現した患者はなく、全例が試験を完了した。最も多かった有害事象は、リツキシマブ初回投与時の grade 1 又は 2 の輸注時反応であった。これらの反応は、一時的な発熱、悪寒及び発疹であり、57 例中 32 例 (58%) で認められた。Grade 3 の事象は 1 件 (気管支痙攣) のみが報告された。全体的に、免疫グロブリン値 (IgM 及び IgG) の変化はなく、1 例で IgG 値が正常値から正常値下限未満まで低下した ($8.2 \text{g}/\text{L}$ から $7.44 \text{g}/\text{L}$)。重篤な感染症及び重篤な血清病は、こ

の試験では認めなかった。対照的に、血清病の報告は、ITP 治療を行った小児で確認されている。

治療抵抗性患者においてリツキシマブによる有望な効果維持が示されているが、50%未満の寛解率及び治療後の再発が認められており、非寛解例に対して高用量のリツキシマブを投与した場合の有用性やリツキシマブと化学療法の併用療法による有用性について探索する新たな試験が実施されている。実施中の試験では、2倍量のリツキシマブを投与する群と、リツキシマブとシクロホスファミド、ビンクリスチン及びプレドニゾン (R-CVP) の群を比較している。対象患者は、先行する試験で標準的投与量である $375\text{mg}/\text{m}^2$ が投与され、効果を認めない又は効果が認められたが再発した ITP 患者とし、高用量リツキシマブ ($750\text{mg}/\text{m}^2$) を週 1 回、4 週間投与する群と、リツキシマブ標準的投与量 ($375\text{mg}/\text{m}^2$) に CVP 療法を併用する群にランダム化した。予備結果は、初回リツキシマブ治療で効果が得られなかった患者に対する治療法としては、有望ではないことを示唆している。

(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) 追加事項なし。

<日本における教科書等>

1) 追加事項なし。

(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>

1) 国際 ITP 診療ガイドライン

International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia (Provan D, et al. Blood. 2010;115:168-186. 著者の所属施設の国：英国、カナダ、米国、豪州、フランス、スイス、イタリア、スペイン) 企業文献³⁾

Table 5. Second-line treatment options for adult ITP patients

Recommended treatment strategy	Approximate response rate	Approximate time to response	Toxicities	Duration of sustained response
<u>Rituximab $375\text{mg}/\text{m}^2$ weekly $\times 4$ (lower doses may also be effective)</u>	<u>60% of patients; complete response in 40% of patients</u>	<u>1-8 wk</u>	<u>Low rate, usually mild-to-moderate first-infusion fever/chills, rash, or scratchiness in throat. More severe reactions include serum sickness and (very rarely) bronchospasm, anaphylaxis, pulmonary embolism, retinal artery</u>	<u>Sustained response $> 3-5$ y in 15%-20% of responders. Responders may require retreatment months to years later</u>

			<u>thrombosis, infection, and development of fulminant hepatitis via reactivation of hepatitis B. Rare cases of progressive multifocal leukoencephalopathy.</u>	
--	--	--	---	--

Second-line treatment options for adult ITP patients

Rituximab. Several publications have reported the use of rituximab in ITP patients since previous consensus documents were issued^{15,16} and suggest that about 60% of patients respond, with approximately 40% achieving complete response.⁸⁰ Responses generally occur after 1 to 2 weeks to 6 to 8 weeks^{81,82} and last from 2 months in partial responders to 5 years or longer in 15% to 20% of initially treated patients.⁸⁰ Most patients with a durable (1 year) complete response will respond to repeat treatment if they relapse (evidence level IIa-III).

After 2 years of observation in a prospective, open-label, single-arm phase 2 trial, 33% of patients had a platelet count of $50 \times 10^9/L$ or higher and 40% had a platelet count of $30 \times 10^9/L$ or higher without any additional treatment.⁸³ Although the studies presented used rituximab doses of 375 mg/m^2 , lower doses (100 mg IV weekly for 4 weeks) may also be effective, although associated with a longer time to response.⁸⁴ At the current time the standard dose of rituximab for ITP patients is unknown, and, due to the potential toxicity and expense of the agent, future studies are required to identify the optimal dose. High response rates have recently been reported for a combination of rituximab with high-dose dexamethasone as initial therapy.⁸⁵

Rituximab is contraindicated in patients with evidence of active hepatitis B infection (eg, positive hepatitis B/C core antibody). Adverse events associated with rituximab are usually mild or moderate, with a low incidence of infections.^{82,86} There are also reports of more than 50 cases of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with rituximab treatment in patients with lymphoma and more recently a limited number of patients with SLE and ITP.^{87,88} Hence, additional long-term safety data are required. These cases tend to occur in patients who are heavily immunosuppressed and on combination treatments.

Prevention of infection after splenectomy. Splenectomized patients are at lifelong risk for uncontrolled infection with a poor outcome from *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, and *Haemophilus influenzae*.^{116,117}

Patients are usually given prophylactic polyvalent pneumococcal, meningococcal C conjugate, and H influenzae b (Hib) vaccines at least 4 weeks before (preferably) or 2 weeks after splenectomy and revaccinated according to the country-specific recommendations (evidence level IV).^{118,119} In patients who have received rituximab in the previous 6 months, vaccinations may not be effective. Vaccination for these patients should be readdressed once B-cell recovery has occurred.

In some studies, asplenic patients were given long-term antibiotic prophylaxis (phenoxymethylpenicillin 250-500 mg twice a day or equivalent, or erythromycin 500 mg twice a day).¹²⁰ However, the benefit of lifelong antibiotic prophylaxis is unproven^{121,122} and the risk of late infection is quite low, and therefore no consensus has been reached.¹²³

A practical policy is for splenectomized patients to have a home supply of antibiotics (eg, penicillin VK, erythromycin, or levofloxacin) for use in case of a febrile illness. Patients should be educated about the risk of postsplenectomy infection, including the need to go to the emergency department if fever higher than 101°F (38°C) occurs. In addition, cards should be carried to alert physicians that the patient is asplenic; some patients may wish to wear alert bracelets or pendants (grade C recommendation, evidence level IV).

Thrombocytopenia in pregnancy

Presentation of thrombocytopenia during pregnancy

Recommended treatment options for the management of ITP in pregnancy

Primary treatment options for maternal ITP are similar to those of other adult ITP patients (supplemental Document 8, Recommendation Box 9). Corticosteroids and IVIg are the first-line treatments for maternal ITP.¹⁴³ The limited evidence for the use of IV anti-D,^{147,148} splenectomy, and azathioprine¹⁴⁹⁻¹⁵¹ is presented in the subsections that follow. Vinca alkaloids, rituximab, danazol, TPO-receptor agonists, and most immunosuppressive drugs (other than azathioprine) should not be used during pregnancy because of possible teratogenicity.

Reference

80. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med*. 2007;146(1):25-33. 企業文献 11)
81. Stasi R, Stipa E, Forte V, Meo P, Amadori S. Variable patterns of response to rituximab treatment in adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2002;99(10):3872-3873. 企業文献 12)
82. Cooper N, Stasi R, Cunningham-Rundles S, et al. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2004;125(2):232-239. 企業文献 13)
83. Godeau B, Porcher R, Fain O, et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood*. 2008;112(4):999-1004. 企業文献 14)
84. Provan D, Butler T, Evangelista ML, et al. Activity and safety profile of low-dose rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias in adults. *Haematologica*. 2007;92(12):1695-1698. 企業文献 15)
85. Zaja F, Battista ML, Pirrotta MT, et al. Lower dose rituximab is active in adults patients

- with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2008;93(6):930-933. 企業文献 16)
86. Fianchi L, Rossi E, Murri R, et al. Severe infectious complications in a patient treated with rituximab for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol*. 2007;86(3):225-226. 企業文献 17)
87. Carson KR, Evens AM, Richey EA, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood*. 2009;113(20): 4834-4840. 企業文献 18)
88. Federal Drug Administration. FDAwarning. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyNewsletter/ucm115974.htm#RituximabmarketedasRituxan>: ProgressiveMultifocalLeukoencephalopathyPML. Accessed December 14, 2009.

2) 米国血液学会ガイドライン

The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia (Neunert C, et al. *Blood*. 2011;117:4190-4207. 米国) 企業文献 4)

Table 1. Summary of recommendations

Treatment of patients who are unresponsive to or relapse after initial corticosteroid therapy

4.4. B. We suggest:

- Rituximab may be considered for patients at risk of bleeding who have failed one line of therapy such as corticosteroids, IVIg, or splenectomy (grade 2C).

4.4 Treatment of patients who are unresponsive to or relapse after initial corticosteroid therapy

Question: What is the most appropriate next therapy?

New since the 1996 ASH guideline is the extensive use of rituximab in the management of adult patients with ITP who have failed one or more lines of therapy and who have undergone (in many cases) unsuccessful splenectomy. This experience has been summarized in the systematic review by Arnold et al¹²⁰ The pooled estimate of overall platelet count response in 313 patients from 19 eligible reports was 62.5% (95% CI 52.6-72.5%).¹²⁰ Rituximab responses can be enduring, although the rate of durable response at 1 year may be as low as 30%.¹²¹ The rate of long-term responses, in excess of 1 year, has been reported to be between 18% and 35%, but not all of those who relapse require treatment.^{121,122} Arnold and colleagues evaluated safety outcomes in 306 patients, of whom 10 (3.3%) had severe or life-threatening complications after rituximab treatment. Nine patients (2.9%) died. Thus 19 of 306 patients had grade 3, 4, or 5 toxicity as defined by the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events.^{120,123}

Progressive multifocal leukoencephalopathy has recently emerged as a complication of rituximab treatment; reports suggest this complication is rare in patients with ITP treated with rituximab.⁴¹

4.4. B. We suggest:

- Thrombopoietin receptor agonists may be considered for patients at risk of bleeding who have failed one line of therapy such as corticosteroids or IVIg and who have not had splenectomy (grade 2C).
- Rituximab may be considered for patients at risk of bleeding who have failed one line of therapy such as corticosteroids, IVIg, or splenectomy (grade 2C).

Reference

41. Carson KR, Evens AM, Richey EA, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood*. 2009;113(20):4834-4840. 企業文献 18)
120. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med*. 2007;146(1):25-33. 企業文献 11)
121. Patel V, Mihatov N, Cooper N, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Bussel JB. Long-term follow-up of patients with immune thrombocytopenic purpura whose initial response to rituximab lasted a minimum of one year. *J Support Oncol*. 2007;5(4 suppl 2):82-84, 2007. 企業文献 19)
122. Medeot M, Zaja F, Vianelli N, et al. Rituximab therapy in adult patients with relapsed or refractory immune thrombocytopenic purpura: longterm follow-up results. *Eur J Haematol*. 2008; 81(3):165-169. 企業文献 20)
123. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) and Common Toxicity Criteria (CTC). <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>. Accessed October 11, 2010.

3) 英国血液学会ガイドライン

GUIDELINES FOR THE INVESTIGATION AND MANAGEMENT OF IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA IN ADULTS, CHILDREN AND IN PREGNANCY (British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. *Br J Haematol*. 2003;120:574-596. (英国) 企業文献 5)

ADULT PATIENTS FAILING FIRST AND SECOND LINE THERAPIES – CHRONIC REFRACTORY ITP

Anti-CD20 antibody. Rituximab (chimaeric anti-CD20 monoclonal antibody) has been evaluated in a single study (Stasi et al, 2001) in which 25 patients with ITP resistant to 2–5 therapeutic options were treated with 375 mg/m² rituximab weekly for 4 weeks. Five patients showed a complete response and a partial response was seen in a further five. In seven patients the responses were sustained for over 6 months. There was a suggestion that younger patients showed better response rates.

Recommendation for therapy in adults failing first and second line therapies:

Campath-1H and rituximab are agents that may be of value for patients in whom there is no response to other therapies and in whom there is a definite requirement to elevate the platelet count (e.g. active bleeding). Mycophenolate mofetil appears to be effective in some patients with severe refractory ITP but larger studies are required to confirm its efficacy and safety. In terms of the risk: benefit ratio, treatments with interferon- α , protein A columns, plasmapheresis and liposomal doxorubicin are not recommended.

REFERENCES

Stasi, R, Pagano, A, Stipa, E. & Amadori, S. (2001) Rituximab chimaeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 98(4),952–957. 企業文献 21)

- 4) 独国血液・がん学会、独国輸血学会、独国統合血栓止血学会のガイドライン 企業文献 6)
Medikamentöse Therapien in der 2nd-Line als Alternative zur Splenektomie oder um eine Splenektomie aufzuschieben

(抜粋)

Auch Rituximab wurde bisher häufig als «Splenektomie aufschiebende » Therapie eingesetzt [91–93], ohne dafür zugelassen zu sein. Es ist die Meinung der Panelmitglieder, dass bei klinischer Blutungsneigung eine medikamentöse 2nd-Line-Therapie mit Romiplostim, Eltrombopag oder Rituximab mit dem Patienten besprochen werden sollte, auch mit dem Ziel, eine Splenektomie aufzuschieben (s.o.). Dabei ist zu berücksichtigen, dass für Romiplostim und Eltrombopag randomisierte Phase-III-Studiendaten vorliegen [94, 95], während dies für eine 2nd-Line-Therapie mit Rituximab bisher nicht der Fall ist. Bei der Abwägung Rituximab oder TRAs der Splenektomie vorzuziehen, sollten die Patienten darauf hingewiesen werden, dass sich die Erfahrung mit diesen Therapien im Vergleich zur Splenektomie auf kleinere Patientenzahlen und einen noch relativ kurzen Beobachtungszeitraum beschränken, so dass möglicherweise bisher nicht alle Nebenwirkungen bekannt sind.

脾摘の代替又は脾摘延期のための、第2選択薬

(抜粋)

時にリツキシマブは、脾摘を回避する治療として用いられる[91–93]。リツキシマブは外来でも投与される。パネルメンバーの意見として、脾摘を回避する目的で、臨床出血傾向に対する第2選択薬としてロミプロスチム、エルトロンボパグまたはリツキシマブを使用する場合には、患者と相談する必要がある。なお、ロミプロスチムとエルトロンボパグについては、ランダム化臨床第III相試験データがあるが[94, 95]、第2選択薬としてのリツキシマブについてはこのようなデータがないことを留意すべきである。リツキシマブ又はトロンボポエチン受容体作動薬治療、脾摘について検討

する際、リツキシマブ又はトロンボポエチン受容体作動薬の治療は、脾摘と比較し、少ない患者数及び短い観察期間の経験しかなく、全ての副作用を把握していないことを患者に説明すべきである。

3rd-Line-Therapie nach Splenektomie

Rituximab

Rituximab ist in keinem Land der Welt zur Behandlung der ITP zugelassen, dennoch wird es in Fachkreisen als eine etablierte Therapie bei chronischer ITP betrachtet. Auch in der Bundesrepublik werden zahlreiche ITP-Patienten trotz fehlender Zulassung mit Rituximab behandelt. Deshalb soll im Folgenden auf diese Therapie eingegangen werden.

Rituximab erreicht bei ca. 30–50% der chronischen ITP-Patienten langfristige – definiert als über 12 Monate anhaltende – Remissionen [93, 123–126].

Die übliche Dosis liegt bei 375 mg/m² 1 × pro Woche für 4 aufeinanderfolgende Wochen. Es ist bisher nicht geklärt, ob niedrigere Dosen gleich wirksam sind [127–129].

Die Behandlung mit Rituximab ist in der Regel gut verträglich. Es wurden aber auch ernste Nebenwirkungen berichtet, insbesondere Infektionen [123, 130, 131]. Es muss offen bleiben, inwieweit diese auf Rituximab oder die immunsuppressive Vor- und Begleittherapie zurückzuführen waren.

脾摘後の第3 選択薬

リツキシマブ

リツキシマブの ITP 治療について、世界のどの国においても承認されていないが、慢性 ITP に対する確立された治療法として専門医により考えられている。

連邦共和国において、ITP に対する治療に対してリツキシマブは承認されていないが、多くの患者に対して、リツキシマブ治療が行われている。

リツキシマブ治療により、慢性 ITP 患者の 30~50%に 12 ヶ月以上の長期寛解が得られる [93, 123–126]。

標準的な用法・用量は、375mg/m²を週 1 回、4 週間投与する。標準的な用法・用量より低用量の場合の効果については不明である [127–129]。

リツキシマブ治療において忍容性が認められている。なお、重篤な有害事象として感染症の発現が報告されている [123, 130, 131]。これが、リツキシマブ、前治療又は併用療法の免疫抑制に関連するのか議論の余地がある。

文献

91 Cooper N, Evangelista ML, Amadori S, Stasi R. Should rituximab be used before or after splenectomy in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol* 2007;14:642-646. 企業文献 22)

92 Dabak V, Hanbal AI, Kuriakose P. Can rituximab replace splenectomy in immune thrombocytopenic purpura (ITP)? *Blood* 2007;110(suppl 1, part 1):393a, abstr 1306. 企業文献 23)

- 93 Godeau B, Porcher R, Fain O, et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura - results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* 2008;112:999-1004. 企業文献 14)
- 123 Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2007;146:25-33. 企業文献 11)
- 124 Medeot M, Zaja F, Vianelli N, et al. Rituximab therapy in adult patients with relapsed or refractory ITP: long term followup results. *Eur J Haematol* 2008;81:165-169. 企業文献 20)
- 125 Parodi E, Rivetti E, Amendola G, et al. Long-term follow-up analysis after rituximab therapy in children with refractory symptomatic ITP: identification of factors predictive of a sustained response. *Br J Haematol* 2009;144:552-558. (小児に関する報告のため添付せず。)
- 126 Penalver FJ, Jiménez-Yuste V, Almagro M, et al. Rituximab in the management of chronic immune thrombocytopenic purpura: an effective and safe therapeutic alternative in refractory patients. *Ann Hematol* 2006;85:400-406. 企業文献 24)
- 127 El-Najjar I, Rule SAJ, Nokes TCJ. A fixed, low dose of anti-CD20 antibody (rituximab) is an effective treatment for patients with chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2006; 133(suppl 1):79, abstr 196. 企業文献 25)
- 128 Provan D, Butler T, Evangelista ML, Amadori S, Newland AC, Stasi R. Activity and safety profile of low-dose rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias in adults. *Haematologica* 2007;92:1695-1698. 企業文献 15)
- 129 Provan D, Newland AC, Amadori S, Stasi R: Rituximab in the treatment of autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol* 2008;143:294. 企業文献 26)(Correspondence)
- 130 Carson KR, Evens AM, Richey EA, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIVnegative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood* 2009;113:4834-4840. 企業文献 18)
- 131 Fleischmann RM. Progressive multifocal leukoencephalopathy following rituximab treatment in a patient with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:3225-3228. 企業文献 27)

<日本におけるガイドライン等>

1) 成人 ITP 治療ガイドライン (2004 年度) 企業文献 7)

Second line 治療

対象：

- ・副腎皮質ステロイド治療や脾摘効果が不十分の症例（無反応例、あるいはレベル 3)
- ・脾摘の了解が得られない症例
- ・first line の薬物治療が選択されにくい症例

治療目標：

レベル 1：血小板数正常化

レベル 2：維持療法中止あるいは維持療法にて血小板数を 3 万以上に維持する。

レベル 3：維持療法中止あるいは維持療法にて出血傾向軽減（血小板数は 3 万以下）

この場合の維持療法は副腎皮質ステロイド或いは当該薬物療法の維持量を示す。

Second line 治療に当たって以下の点に留意する

- ・ **Second line** 治療法はいずれもエビデンスレベル IV、V である事。
- ・ これらの薬剤はすべて ITP に対し保険適応となっていない。
- ・ それぞれ特有の副作用が知られており注意を払う必要がある。
- ・ これらの治療は 1~2 クール、或いは 1.5 カ月~2 カ月行い効果が無ければ中止し他の治療法を選択する。
- ・ 以下の **Second line** 治療を 2~3 試みた後、無効であればプレドニン維持量（5~10mg/day）のみで経過観察する選択肢もある。

* ダナゾール（ボンゾール）：100~400mg/day 経口

* デキサメタゾン大量療法（デカドロン）：40mg/day 4 日間 経口或いは静注

* ステロイドパルス療法（ソルメドロール）：500~1000mg/day 3 日間 点滴静注、以後漸減

* シクロスポリン（サンデュミン、ネオーラル）：4~6mg/kg/day 経口 血中濃度を 200ng/ml 前後にコントロールする量を用いる

* サイクロフォスファミド（エンドキサン）：50~100mg/day 経口

* アザチオプリン（イムラン）：50~100mg/day 経口

* Rituximab（リツキシマン）：375mg/m² 点滴静注 週 1 回 4 週間

等から適宜選択する。

2) 成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2012 年版^{企業文献 8)}

表 2 ITP 治療及び使用薬剤一覧

Third line 治療 脾摘無効例、脾摘回避例

トロンボポエチン受容体作動薬（推奨度 1B）

ダナゾール*

アザチオプリン*

シクロホスファミド*

ビンカアルカロイド緩速点滴静注療法*

デキサメタゾン大量療法*

ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾン）*

シクロスポリン療法*

リツキシマブ*

*は現時点で本邦において保険適用がない薬剤

(3) **Third line** 治療：各種薬物療法（表 2）

対象

- ・ First line 治療及び Second line 治療が無効 (NR) の症例
- ・ 脾摘の了解が得られない症例もしくは合併症により脾摘が困難な症例。
- ・ 副腎皮質ステロイド不耐容症例

治療概念

多くは難治性 ITP 症例が対象となる。

難治性 ITP については定義の問題があり、その頻度については各報告によってまちまちで 5~30%とされている。本研究班の調査では、副腎皮質ステロイド療法、あるいは脾摘療法、その他の治療にも反応せず 2 万以下の血小板減少が 6 ヶ月以上続く症例と定義すると、ITP の約 5%が難治症例と推計された²⁴⁾。

Third line の治療に使用される薬剤の多くは (表 2)、健康保険未収載あるいは治験段階の薬剤が多く、特異な副作用が出現する可能性がある。中にはエビデンスレベルが低いものもあり、1~2 クール後、あるいは 1~2 ヶ月で効果と副作用を評価し、効果がなければ他の薬剤を選択する。

さらに Third line の治療を 2~3 種類試みた後、無効であれば副腎皮質ステロイド維持量 (プレドニゾン換算 5~10mg/day) のみで経過観察する場合もある。

③ リツキシマブ療法^{32~36)} (保険適用外)

CD20 陽性 B リンパ球に対するヒトマウスキメラ抗体で、主として B 細胞を傷害し抗体産生を低下させる目的で使用される。

リツキシマブ 375mg/m²を週 1 回、4 週間点滴静注する。

ITP においては 1998 年の症例報告以来各国で散発的に成人の治療抵抗性 ITP に使用されているが、この内評価可能な 19 報告、313 例についてレビューされた³³⁾。それによると血小板数 5 万/μL 以上に増加した症例は 62.5%、この内完全寛解は 46.3%に認められている。治療効果は 4~6 週にかけて現れ、15~20%は部分寛解が 2 ヶ月から 5 年以上にわたって認められている。平均血小板増加反応期間は 10.5 ヶ月で、10.5%が再発している。一般に完全寛解症例は再発が少ないのに対し、部分寛解例は再発が多く、ITP としての罹病期間の長い症例 (15 年以上) では反応が悪い傾向にある。

一方、脾摘の適応がある血小板数 2 万/μL 以下の難治症例に、脾摘を行わずリツキシマブを用いた前方視的研究では、本剤のみの治療で 1 年後 40% (24/60 例)、2 年後 33% (20/60 症例) の症例が、血小板数 3 万以上かつ治療前値の 2 倍以上を維持している³⁵⁾。

副作用として軽微なものが 306 例中 66 例 (21.6%) に、生命にかかわる重篤例 (grade 3~4) が 10 例 (3.7%) に、9 例 (2.9%) が死亡 (grade 5) している。死因の多くは ITP 治療に起因した肺感染症による呼吸不全や出血であるが、治療に近い症例も多いので、副作用に対する対策を考慮した上で今後使用する価値があると考えられる³³⁾。B 型肝炎ウイルス既感染症例、キャリアなどすでにウイルス感染症があきらかな症例には、劇症肝炎の発症につながる危険性があり、原則禁忌である。

最近リツキシマブ療法を受けた悪性リンパ腫、全身性エリテマトーデスなどで、50例以上の進行性多巣性白質脳症（PML）の報告がなされた。シクロホスファミドなど強力な免疫抑制療法を併用すると本症の発症リスクが高まる懸念があり、今後長期の経過観察が必要である³⁶⁾。

本邦では、難治例を対象に保険適用外で使用され、治療効果が認められているが、まとまった研究報告はない。本剤の難治性 ITP に対する有効性、安全性を明らかにする目的で、本邦では現在医師主導型の臨床試験が進行中で、その結果が待たれている。

文献

- 32) Cooper N, Stasi R, Cunningham-Rundles S, et al. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. Br J Haematol. 2004;125(2):232-239. 企業文献 13)
- 33) Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. Ann Intern Med. 2007;146(1):25-33. 企業文献 11)
- 34) Peñalver FJ, Jiménez-Yuste V, Almagro M, et al. Rituximab in the management of chronic immune thrombocytopenic purpura: an effective and safe therapeutic alternative in refractory patients. Ann Hematol. 2006;85(6):400-406. 企業文献 24)
- 35) Godeau B, Porcher R, Fain O, et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. Blood. 2008;112(4):999-1004. 企業文献 14)
- 36) Carson KR, Evens AM, Richey EA, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. Blood. 2009;113(20): 4834-4840. 企業文献 18)

(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

1) 症例報告				
No	患者	治療法	有効性	安全性
1 <small>企業文献 66)</small>	治療抵抗性 ITP ・年齢 80 歳、女性 ・ITP 罹病期間 47 年 ・血小板数 $3 \times 10^3/\mu\text{L}$ ・前治療 プレドニゾロン、脾摘、AZA、へ	$375\text{mg}/\text{m}^2/\text{週}$ $\times 4$ 回	・初回投与から 3 週間後の血小板数は $16 \times 10^3/\mu\text{L}$ に回復。 ・しかしなが、2 カ月後の血小板数は	記載なし。

	リコバクターピロリ除菌		10×10 ³ /μL に低下。	
2 企業 文献 67)	治療抵抗性 ITP ・ 年齢 75 歳、男性 ・ ITP 罹病期間 33 年 ・ 血小板数 20×10 ³ /μL 未満 ・ 前治療 プレドニゾロン、脾摘、IVIG、 ヘリコバクターピロリ除菌	375mg/m ² /週 ×4 回	・ 直近 3 ヶ月間の血小板数は 20×10 ³ /μL。	記載なし。
3 企業 文献 68)	治療抵抗性 ITP ・ 年齢 30 歳、女性 ・ 10 歳代に ITP 発症 ・ 前治療 プレドニゾロン、メチルプレド ニゾロンパルス、脾摘、IVIG ・ 血小板数 10×10 ³ /μL 以下で推移 ・ 結婚を機に挙児希望があり、リツキシマブ治療を選択	375mg/m ² /週 ×4 回を計 2 サイクル	・ リツキシマブ治療 4 ヶ月間の血小板数は 200×10 ³ /μL に到達。 ・ しかしながら血小板数はその後徐々に低下。 ・ 2 サイクル投与後に血小板数は再度上昇し、200×10 ³ /μL を維持。 ・ 1 年 6 が月後に出産。 ・ 出産後も血小板数は 250×10 ³ /μL を維持。	児への影響は認められていない。

略語：AZA, azathioprine; IVIG, intravenous immunoglobulin.

(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) 本剤の治療対象患者について

ITP に対する治療戦略は海外と国内でほぼ一致しており、第一選択治療として副腎皮質ホルモン剤、第二選択治療として脾臓摘出が推奨されている。

国内ガイドライン^{企業文献 7), 8)}では、ITP の確定診断後に、ヘリコバクターピロリ菌が陽性の場合、除菌が行われ、血小板数が 2 万/μL 以下又は重篤な出血症状や紫斑、点状出血、粘膜出血が認められる場合には、副腎皮質ホルモン剤による治療が開始される (first line 治療)。副腎皮質ステロイド剤による治療で効果が認められなかった場合には、脾摘が考慮され (second line 治療)、脾摘で効果が認められない場合や脾摘が適用とならない場合には、トロンボポエチン受容体作動薬やその他の免疫抑制剤や化学療法剤による治療が考慮される (third line 治療)。

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」及び「(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況」において示したとおり、本剤投与に関する報告のほとんどが、副腎皮質ホルモン剤による治療や脾摘が行われた患者、又はその他の免疫抑制剤や化学療法剤による治療が行われた患者における再発又は効果が認められなかった場合での使用であり、本剤は third line 治療の位置づけにあるこ

とは国内外の専門医のコンセンサスであると考ええる。

脾摘は侵襲性を伴う不可逆的な処置であることから、脾摘前に本剤治療を実施することが検討されている。本剤投与に関する報告の多くは脾摘例を対象としているが、Godeau らの臨床第 II 相試験^{企業文献 14)}では（開発要望書にて報告済み）脾摘前の難治性 ITP 患者に本剤治療を行い 40%が有効であったことが報告されており、Moulis らの後方視的解析^{企業文献 42)}では、本剤と脾摘の効果を比較した場合、患者背景や追跡期間の相違を補正した場合、2つの治療手段で差がないことが報告されている。さらに、Ghanima らの総説^{企業文献 60)}では脾摘の前に本剤治療を考慮することについての記載があることから、本剤は脾摘の前に投与される可能性もあり、second line 治療としての位置づけも可能であるとも考えられる。

以上より、本剤を再発又は治療抵抗性の ITP 患者に治療目的で投与することは妥当と考えられる。

2) 慢性 ITP について

ITP に関連する語句、定義及び効果判定基準の統一を図った Rodeghiero らの報告^{企業文献 67)}では、診断から 12 ヶ月以上の場合「慢性」ITP とすることが示されている。本剤の治療対象患者は、副腎皮質ステロイド剤（first line 治療）により効果が認められず、脾摘の適用が考慮される患者であると考えられ、本剤治療が行われる時期は、診断から 12 ヶ月以上が経過した後であると考ええる。

実際、「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」、＜海外における臨床試験等＞1) 前方視的試験又は前方視的検討の項に記載した報告の中で、本剤投与例の罹病期間中央値が明らかな Zaja ら^{企業文献 16), 36)}及び Pasa ら^{企業文献 37)}の報告では、それぞれ 16 ヶ月（2～451 ヶ月）と 19 ヶ月（9～41 ヶ月）であり、報告によりばらつきはあるものの、本剤の投与対象は慢性 ITP 患者になると推定されることから、効能効果を慢性 ITP とすることは妥当であると考ええる。

なお、Gudbrandsdottir らの報告では^{企業文献 35)}、新規症例に対するデキサメゾン治療にリツキシマブを併用した場合、デキサメゾン単剤と比較して奏効率が高く、奏効期間も長かった事が報告されており、新規症例に対する使用を制限するものではない。

3) 本剤は「慢性特発性血小板減少性紫斑病」を対象として、希少疾病用医薬品に指定されている。また、ITP 治療の third line 治療に位置づけられるトロンボポエチン受容体作動薬について、国内の効能・効果が「慢性特発性血小板減少性紫斑病」となっている。

4) 国内において、慢性特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) に対するリツキシマブの有効性と安全性の検討を目的とした第 III 相オープンラベル試験が実施されている。

以上 1) から 4) より、要望効能・効果は「慢性特発性血小板減少性紫斑病」が妥当であると考ええる。

<要望用法・用量について>

1) 用法・用量について

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」の項に記載した報告のほとんどで「本剤 375mg/m²を週 1 回、4 週間投与」が採用されている。また、国内で実施された「慢性特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) に対するリツキシマブの有効性と安全性の検討を目的とした第Ⅲ相オープンラベル試験」でも「本剤 375mg/m²を週 1 回、4 週間投与」が採用された。さらに、Ghanima らの総説^{企業文献 60)}及びガイドライン^{企業文献 3),5)-8)}でも「本剤 375mg/m²を週 1 回、4 週間投与」が推奨されている。

本剤 375mg/m²を週 1 回、4 週間投与を超えて投与した報告は、Penalver ら^{企業文献 24)}、Arena^{企業文献 58)}及び Lalayanni^{企業文献 52)}らの最高 6 回投与、Naranag ら^{企業文献 53)}の最高 8 回投与、Routy ら^{企業文献 56)}の 10 回投与であった。

本剤を 375mg/m²以外の用量で投与した報告は、Provan ら^{企業文献 15)}、EL-Najjar ら^{企業文献 25)}、及び Zaja ら^{企業文献 16),36),46)}の 100mg を週 1 回、4 週間投与、Patel ら^{企業文献 54)}の 200mg/m²を週 1 回で、4 週間投与、Brædstrup ら^{企業文献 50)}の 500mg を週 1 回、4 週間投与、Tram ら^{企業文献 33)}、Mahevas ら^{企業文献 42)}及び Brah ら^{企業文献 45)}の 1000mg を 2 週間隔で 2 回投与であった。なお、Saleh らが実施した用法・用量設定のための臨床第 I/II 相試験では^{企業文献 41)}、50mg (day1) /150mg (day8, 15, 22) /m² が 3 例に、150 (day1) / 375mg (day8, 15, 22) /m² が 3 例に投与された。

2) ITP 患者に対する本剤の再投与について

「本剤 375mg/m²を週 1 回、4 週間投与」による再投与に関する報告がある。

EL-Najjar ら^{企業文献 25)}は、2 年後に本剤を再投与し寛解を得たこと、Alasfoor らは^{企業文献 38)}、で再投与を 1 回行った 3 例及び 2 回再投与を行った 1 例について、いずれも CR を得たことを報告している。Khellaf らのレジストリー研究の報告では^{企業文献 34)}、11 例に再投与が行われ評価可能 9 例中 8 例が有効であったこと、2 例が 3 回以上の再投与 (再々投与以上) を受けているが投与の度に有効であったことを報告している。Giagnounidis らは^{企業文献 40)}、2 例に対して再投与を行い、いずれも CR であったことを報告している。Brah らの報告では^{企業文献 45)}、12 例に再投与が行われ、再投与時の完全寛解率が 83%、完全寛解が 67%であったこと、Naranag らは^{企業文献 53)}、1 例に再投与を行い、寛解を得たことを報告している。

また、Perrotta らは^{企業文献 49)}、慢性 ITP 患者に対する再投与について後方視的解析を行い、9 例中 6 例で完全寛解が得られたことを報告している。

3) 有効性について

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」において示した報告の有効性について、血小板数増加に関する成績は以下のとおりである。

これらの報告、及び上述の、「(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況」及び「(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況」か

ら、慢性 ITP 患者に対して本剤 375mg/m² を週 1 回、4 週間投与した場合の有効性が期待できる。

① 前方視的試験又は前方視的検討

- i) 全寛解率（血小板数が 50×10³/μL）が 93%～60.5%、完全寛解率（血小板数が 100×10³/μL を超える）が 11.7%～79%。企業文献 16),34),36)-39)
- ii) 全寛解率（血小板数が 30×10³/μL を超える）が 75%、完全寛解率（血小板数が正常値）が 41%。企業文献 40)

② 後方視的検討

- i) Moulis らの脾摘と本剤投与の比較において企業文献 42)、本剤 375mg/m² を週 1 回、4 週間投与した際の、3 ヶ月時点の寛解率が 69.8%、完全寛解率が 39.5%、12 ヶ月時点の寛解率が 59.0%、完全寛解率が 35.9%であったことを報告している。また、Červinek らの報告では企業文献 44)、6 ヶ月時点の寛解率が 67%、完全寛解率が 39%、12 ヶ月時点の寛解率が 65%、完全寛解率が 37%であった。
- ii) Patel らは企業文献 19)、375mg/m² を週 1 回、4 週間投与した際の 5.75 年時の寛解率が 63.6%であることを報告している。
- iii) 375mg/m² を週 1 回、4 週間投与による治療が行われ、効果判定基準がほぼ同様であると考えられた報告企業文献 20),21),24),47),48)の寛解率は、52%～69%、完全寛解率は 20%～54%であった。
- iv) Zaja らは企業文献 46)、375mg/m² を週 1 回、4 週間投与した患者と 100mg を週 1 回、4 週間投与した患者を比較し、「375mg/m² を週 1 回、4 週間投与」において寛解率が高かったことを報告した（全寛解率 66% vs. 52%、完全寛解率 50% vs. 28%）。また Provan らは企業文献 15)、100mg を週 1 回、4 週間投与した場合の完全寛解率（血小板数が 150×10³/μL を超える）が 57%であったことを報告している。
- v) Mahevas らは企業文献 43)、375mg/m² を週 1 回、4 週間投与した患者と 1000mg を 2 週間隔で 2 回投与した患者を比較し、1000mg の 2 回投与で完全寛解率が高かったことを報告した（3 ヶ月時点の完全寛解率 33% vs. 43%、1 年時点の完全寛解率 28% vs. 41%、最終観察時点の完全寛解率 26% vs. 48%）。

③ 症例報告

- i) Kelly らの報告では企業文献 51)、375mg/m² を週 1 回、4 週間投与した場合、6 ヶ月時点の評価で、血小板数が 50×10³/μL を超える症例が 6 例（55%）、100×10³/μL を超える症例が 3 例（27%）であり、Stasi らの報告では企業文献 12)、6 例（86%）で血小板数が 50×10³/μL を超え、完全寛解は 4 例（57%）であった。
- ii) El-Najjar らの報告では企業文献 25)、100mg を週 1 回、4 週間投与した場合の完全寛解が 27%、部分寛解が 18%であったことを報告している。
- iii) 本剤 375mg/m² を週 1 回、4～8 回投与した Lalayanni の報告では企業文献 52)、完

全寛解が3例（75%）であり、Narangの報告では^{企業文献 53)}、5例（83%）が寛解例であった。

4) 安全性について

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」の項に示した報告における主な安全性情報を以下に示す。

① 前方視的試験又は前方視的検討

i) 輸注関連反応（infusion-related reactions, IRR）

Zajaらの報告では^{企業文献 16),36)}、本剤初回投与時に2例（4.2%）に軽度の悪寒を認めている。Khellafらのレジストリー研究の報告では^{企業文献 34)}、15%の症例に49件の輸注関連反応を認めたものの、46件はグレード1の軽微なものであり、グレード3は3件（血圧低下、呼吸困難、血清病）のみであったことを報告している。Pasaらの報告では^{企業文献 37)}、6例（35%）で軽微又は中等度のIRR（発熱、悪寒、非特異的な発疹、筋肉痛、頻脈）を認めた。Alasfoorらは^{企業文献 37)}、本剤初回投与時、3例（21%）に一時的な息切れと胸部圧迫感の発現し投与速度の減速で消失したことを報告した。Giagounidisらは^{企業文献 40)}、4例（33%）に8件のIRR発現（grade 1の発熱、悪寒、めまい、悪心）、Salehらは^{企業文献 41)}、3分の1未満の症例にIRR（発熱、悪寒）を認め、投与速度の減速により改善したことを報告している。Khellafらのレジストリー研究の報告では^{企業文献 34)}、感染症の発現率は2.3件/100患者年であったことを報告している。

ii) その他の安全性情報

Zajaらの報告^{企業文献 16),36)}の1例において、本剤投与完了1ヵ月後に、抗生物質抵抗性でステロイド剤により奏効した間質性肺炎が発現した（本剤との関連性に関する記載なし）。

また、Alasfoorらは^{企業文献 38)}、本剤投与完了2週間後に本剤との関連性が不明な発作の発現（1例）と、本剤初回投与後に、ステロイド剤及び肥満によると考えられる血小板増加と深部静脈血栓症の1例、治療期間中に発現した、点滴ライン感染による黄色ブドウ球菌敗血症の1例を報告している。

Giagounidisらは^{企業文献 40)}、本剤2回投与後に血小板増加（grade 2）を発現した1例と、1例に本剤との関連性がない髄膜炎菌性髄膜炎を認めたことを報告している。

② 後方視的検討

i) 死亡

- Mahevasらは^{企業文献 43)}、1例が誤嚥性肺炎で死亡したことを報告している。本剤との関連性は「ありそうにない」と判断されている。
- Červinekらは^{企業文献 44)}、本剤投与後1年間に死亡は認めなかったこと、追跡期間中にCRの2例で死亡を認めた（心筋梗塞、気管支肺炎）ことを報告している。

- Aleem らは企業文献⁴⁷⁾、3例で死亡が認められたが本剤との関連性は認められなかったことを報告している（合併症関連の腎不全が1例、CLL 関連 ITP 患者における CLL 増悪が2例）。
- Brændstrup らは企業文献⁵⁰⁾、本剤投与6日後に呼吸不全で死亡した1例（71歳、重症の慢性肺疾患を合併）と、リツキシマブ治療完了13週間後に肺炎で死亡した1例（73歳、重症の慢性閉塞性肺疾患を合併）について報告している。

ii) 輸注関連反応（infusion-related reactions, IRR）

- Červinek らの報告企業文献⁴⁴⁾：6例（5.2%）に軽微な IRR が発現。
- Brah らの報告企業文献⁴⁵⁾：1例が、再投与の1回目投与時に重症の低血圧により本剤投与を中止。
- Medeot らの報告企業文献²⁰⁾：1例に grade 1 の IRR が（蕁麻疹、下痢、嘔吐）発現し、もう1例で grade 3 の血清病様候群が認められ（2回目投与直後）、本剤投与を中止し、ステロイド剤にて回復。
- Aleem らの報告企業文献⁴⁷⁾：7例に軽微な IRR（一時的な低血圧、動悸、発熱、皮膚発疹）が発現。
- Penalver らの報告企業文献²⁴⁾：発熱が2例（投与中）、一時的な皮膚発疹が2例に発現。
- Brændstrup らの報告企業文献⁵⁰⁾：4例において1回投与時に中等度の事象が発現（一時的なめまい、頻脈、低血圧、紅潮）。2例において、1回目投与中又は1回目投与後の副作用により治療を中止。このうち1例は重症のアナフィラキシー様反応（低血圧、呼吸困難）であった。5例において、投与後中等度の副作用が発現し、3例は1回目投与後の発現（焦燥感、指及び足の腫脹、非特異的な発疹）であった。他の1例において、足の痙攣（1回目投与後）と下痢（2回目投与後）が認められた。1例で、1回目投与後に重症の筋肉痛と足の腫脹が発現し、その後の投与を中止した。
- Cooper らの報告企業文献¹³⁾：57例中33例の1回目投与時に、grade 1 又は2の事象が認められた。Grade 3 の気管支痙攣が1例に認められた。
- Stasi らの報告企業文献²¹⁾：18例において、27件の grade 1 又は2の有害事象が認められ、その多くは1回目投与時であった。

iii) 感染症等

- Mahevas らの報告は企業文献⁴³⁾：2例で、市中感染の肺炎を認めた。
- Červinek らの報告企業文献⁴⁴⁾：治療中又は治療直後に認められた有害事象は、grade 3 の好中球減少症が1例、grade 2 の上気道感染が2例であったことを報告している。
- Brah らの報告企業文献⁴⁵⁾：2例に重症の感染症（菌血症及び/又は入院）を認めたことを報告している。
- Zaja らの報告企業文献⁴⁶⁾：追跡期間中に腹部帯状疱疹が2例に発現したこと

を報告している。

- Medeot らの報告^{企業文献 20)}：追跡期間中に腹部帯状疱疹が 1 例に発現したことを報告している（治療完了 32 ヶ月後）。
- Provan らの報告^{企業文献 15)}：治療後 1 年間に軽微な上気道感染症（grade 1）が寛解例に認められたことを報告している。
- Stasi らの報告^{企業文献 21)}：治療後 1 年間に、grade 1 の感染症が 16 例に 19 件発現したことを報告している。

iv) その他の安全性情報

- Mahevas らの報告^{企業文献 43)}：2 例で低ガンマグロブリン血症を認めたこと、1 例で、本剤投与 33 ヶ月後に水疱性類天疱瘡を認めたことを報告している。
- Zaja らの報告^{企業文献 46)}：標準量（375mg/m²）と低用量（100mg/回）の比較を行い、短期間の毒性（治療前から 6 週間後まで）と長期間の毒性（追跡期間）についてまとめている。短期間の毒性として、標準量では血清病が 2 例、低用量では間質性肺炎が 1 例（投与完了 1 ヶ月後）に認められ、長期間の毒性として、腹部帯状疱疹が 2 例（再掲）、悪性腫瘍が 4 例（標準量：異型乳管過形成（投与完了 8 年後）、管状腺腫（投与完了 6 年後）、低用量：肺癌（投与完了 1 年後）、虫垂カルシノイド（投与完了 1 年後））。
- Stasi らの報告^{企業文献 21)}：3 例でヘモグロビン値低下が認められた。

③ 症例報告

Lalayanni らは^{企業文献 52)}、1 例について治療終了 2 ヶ月後及び 4 ヶ月後に肺炎と肝膿瘍を認めたことを報告している（本剤との関連性に関する記載なし）。Delgado らは^{企業文献 54)}、1 例に輸注関連反応（IRR）が発現したことを報告している。また、Fianchi らは^{企業文献 17)}、重篤な感染症の発現について報告しており（肺炎マイコプラズマ及び *Aspergillus niger*）、Carson らは、本剤治療を行った患者 57 例で発現した進行性多巣性白質脳症（ITP）に関する調査の中で、ITP 患者 1 例で発現した PML について報告している。

これらの報告、及び「(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況」の項、「(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況」の項に記載の報告内容から、慢性 ITP 患者に対して本剤 375mg/m²を週 1 回、4 週間投与した場合、ITP の原疾患に関連する有害事象を除き、新たな安全性に関する懸念は示されていないと考えられることから、従来から注意が必要とされている、本剤投与時の輸注関連反応（infusion-related reactions）、B 細胞傷害作用による重篤な感染症の発現や再活性化（B 型肝炎の再活性化、進行性多巣性白質脳症等）に十分な注意を払うことで、慢性 ITP に対しても投与は可能であると考えられる。

以上 1) から 4) より、「慢性特発性血小板減少性紫斑病」患者に対して「本剤 375mg/m²を週 1 回、4 週間投与」することは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、慢性 ITP 患者において、国内外の ITP 治療に関するガイドライン^{企業文献 3)-8)}で示されているとおり、副腎皮質ホルモン剤（first line 治療）で効果が認められない又は不耐容の患者、脾摘（second line 治療）で効果が認められない患者、脾摘が禁忌の患者又は脾摘を希望しない患者における治療薬として、また、ITP に対する他の薬剤でトロンボポエチン受容体作動薬、免疫抑制剤又は化学療法剤で効果が認められない場合や不耐容の場合にも投与されると考えられる。本剤は CD20 に対するモノクローナル抗体製剤であり本質的に IgG1 と同質である。従って、妊娠を希望する症例においては他剤と比較して比較的安全であると考えられる。

また、本剤治療により効果が認められた患者で、治療後再発を認めた患者に対しては、本剤再投与により再度寛解導入が可能であると考えられる。

よって、本剤は慢性の再発・治療抵抗性 ITP 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

1) 日本医師会治験促進センターの治験推進研究事業により、「慢性特発性血小板減少性紫斑病（ITP）に対するリツキシマブの有効性と安全性の検討を目的とした第Ⅲ相オープンラベル試験（KCCR-D001 試験）」（JMA-IIA00070）が、医師主導治験として実施され、平成 25 年 10 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>

上述のとおり、慢性 ITP 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とおり、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

企業文献1) 難病情報センター. 特発性血小板減少性紫斑病(公費対象). Available from: <http://www.nanbyou.or.jp/entry/303> [cited on March 3, 2014]

企業文献2) 宮川義隆. 特発性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブ治療. 血液・腫瘍科.2010;61(6):714-718.

企業文献3) Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood. 2010;115(2):168-186.

企業文献4) Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011

- evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117(16):4190-4207
- 企業文献5) British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. GUIDELINES FOR THE INVESTIGATION AND MANAGEMENT OF IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA IN ADULTS, CHILDREN AND IN PREGNANCY. *Br J Haematol*. 2003;120(4):574-596.
- 企業文献6) Matzdorffa A , Giagounidis A, Greinacher A, et al. Diagnostik und Therapie der Immuntrombozytopenie. Empfehlungen einer gemeinsamen Expertengruppe der DGHO, DGTI und GTH. *Onkologie* 2010;33(suppl 3):2-20.
- 企業文献7) 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業血液凝固異常症に関する調査研究班（班長 池田康夫）. 免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP) における治療ガイドライン (案) の提案ーヘリコバクタピロリ菌除菌療法の成績を踏まえてー. 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 血液凝固異常症に関する調査研究 平成 16 年度総括・分担研究報告書. 2005; 53-69.
- 企業文献8) 藤村欣吾, 宮川義隆, 倉田義之他. 成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2012 年版. *臨床血液*. 2012; 53(4): 433-442.
- 企業文献9) 富山佳昭. 自己免疫性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブ療法. *血液内科*. 2012; 65(6): 832-837.
- 企業文献10) George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*. 1996;88(1):3-40.
- 企業文献11) Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med*. 2007;146(1):25-33.
- 企業文献12) Stasi R, Stipa E, Forte V, Meo P, Amadori S. Variable patterns of response to rituximab treatment in adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2002;99(10):3872-3873.
- 企業文献13) Cooper N, Stasi R, Cunningham-Rundles S, et al. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2004;125(2):232-239.
- 企業文献14) Godeau B, Porcher R, Fain O, et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood*. 2008;112(4):999-1004.
- 企業文献15) Provan D, Butler T, Evangelista ML, et al. Activity and safety profile of low-dose rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias in adults. *Haematologica*. 2007;92(12):1695-1698.
- 企業文献16) Zaja F, Battista ML, Pirrotta MT, et al. Lower dose rituximab is active in adults patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2008;93(6):930-933.

- 企業文献17) Fianchi L, Rossi E, Murri R, et al. Severe infectious complications in a patient treated with rituximab for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol.* 2007;86(3):225-226.
- 企業文献18) Carson KR, Evens AM, Richey EA, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood.* 2009;113(20): 4834-4840.
- 企業文献19) Patel V, Mihatov N, Cooper N, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Bussel JB. Long-term follow-up of patients with immune thrombocytopenic purpura whose initial response to rituximab lasted a minimum of one year. *J Support Oncol.* 2007;5(4 suppl2):82-83.
- 企業文献20) Medeot M, Zaja F, Vianelli N, et al. Rituximab therapy in adult patients with relapsed or refractory immune thrombocytopenic purpura: longterm follow-up results. *Eur J Haematol.* 2008;81(3):165-169.
- 企業文献21) Stasi R, Pagano A, Stipa E and Amadori S. Rituximab chimaeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2001;98(4):952-957.
- 企業文献22) Cooper N, Evangelista ML, Amadori S, Stasi R. Should rituximab be used before or after splenectomy in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol* 2007;14:642-646.
- 企業文献23) Dabak V, Hanbal AI, Kuriakose P. Can rituximab replace splenectomy in immune thrombocytopenic purpura (ITP)? *Blood* 2007;110(suppl 1, part 1):393a, abstr 1306.
- 企業文献24) Peñalver FJ, Jiménez-Yuste V, Almagro M, et al. Rituximab in the management of chronic immune thrombocytopenic purpura: an effective and safe therapeutic alternative in refractory patients. *Ann Hematol.* 2006;85(6):400-406.
- 企業文献25) El-Najjar I, Rule SAJ, Nokes TCJ. A fixed, low dose of anti-CD20 antibody (rituximab) is an effective treatment for patients with chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2006; 133(suppl 1):79, abstr 196.
- 企業文献26) Provan D, Newland AC, Amadori S, Stasi R: Rituximab in the treatment of autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol* 2008;143:294.
- 企業文献27) Fleischmann RM: Progressive multifocal leukoencephalopathy following rituximab treatment in a patient with rheumatoid Arthritis *Rheum* 2009;60:3225-3228.
- 企業文献28) Arnold DM, Heddle NM, Carruthers J, et al. A pilot randomized trial of adjuvant rituximab or placebo for nonsplenectomized patients with immune thrombocytopenia. *Blood.* 2012;119(6):1356-1362.
- 企業文献29) Li Z, Mou W, Lu G, et al. Low-dose rituximab combined with short-term glucocorticoids up-regulates Treg cell levels in patients with immune thrombocytopenia. *Int J Hematol.* 2011;93(1):91-98.

- 企業文献30) Zaja F, Baccarani M, Mazza P, et al. Dexamethasone plus rituximab yields higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115(14):2755-2762.
- 企業文献31) Hasan A, Michel M, Patel V, et al. Repeated courses of rituximab in chronic ITP: Three different regimens. *Am J Hematol*. 2009;84(10):661-665.
- 企業文献32) Bussel JB, Lee CS, Seery C, et al. Rituximab and three dexamethasone cycles provide responses similar to splenectomy in women and those with immune thrombocytopenia of less than two years duration. *Haematologica*. 2014;99(7):1264-1271.
- 企業文献33) Tran H, Brighton T, Grigg A, et al. A multi-centre, single-arm, open-label study evaluating the safety and efficacy of fixed dose rituximab in patients with refractory, relapsed or chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (R-ITP1000 study). *Br. J. Haematol*. 2014;167:243-251.
- 企業文献34) Khellaf M, Charles-Nelso A, Fain O, et al. safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia: results from a prospective registry including 248 patients. *Blood* 2014;124(22):3228-3236.
- 企業文献35) Gudbrandsdottir S, Birgens HS, Frederiksen H, et al. Rituximab and dexamethasone vs dexamethasone monotherapy in newly diagnosed patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2013;121(11):1976-1981.
- 企業文献36) Zaja F, Vianelli N, Volpetti S, et al. Low-dose rituximab in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2010;85(4):329-334.
- 企業文献37) Pasa S, Altintas A, Cil T, Danis R, Ayyildiz O. The efficacy of rituximab in patients with splenectomized refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis*. 2009;27(3):329-333.
- 企業文献38) Alasfoor K, Alrasheed M, Alsayegh F, Mousa SA. Rituximab in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Ann Hematol*. 2009;88(3):239-243.
- 企業文献39) Garcia-Chavez J, Majluf-Cruz A, Montiel-Cervantes L, Esparza MG, Vela-Ojeda J; Mexican Hematology Study Group. Rituximab therapy for chronic and refractory immune thrombocytopenic purpura: a long-term follow-up analysis. *Ann Hematol*. 2007;86(12):871-877.
- 企業文献40) Giagounidis AA, Anhuf J, Schneider P, et al. Treatment of relapsed idiopathic thrombocytopenic purpura with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: a pilot study. *Eur J Haematol*. 2002;69(2):95-100.
- 企業文献41) Saleh MN, Gutheil J, Moore M, et al. A pilot study of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in patients with refractory immune thrombocytopenia. *Semin Oncol*. 2000;27(6 Suppl 12):99-103.
- 企業文献42) Moulis G, Sailler L, Sommet A, Lapeyre-Mestre M, Derumeaux H, Adoue D. Rituximab versus splenectomy in persistent or chronic adult primary immune thrombocytopenia: an adjusted comparison of mortality and morbidity. *Am J*

Hematol. 2014;89(1):41-46.

- 企業文献43) Mahévas M, Ebbo M, Audia S, et al. Efficacy and safety of rituximab given at 1,000 mg on days 1 and 15 compared to the standard regimen to treat adult immune thrombocytopenia. *Am J Hematol.* 2013;88(10):858-861.
- 企業文献44) Červinek L, Černá O, Čaniga M, et al. Efficacy of rituximab in primary immune thrombocytopenia: an analysis of adult pretreated patients from everyday hematological practice. *Int J Hematol.* 2012;96(5):594-599.
- 企業文献45) Brah S, Chiche L, Fanciullino R, et al. Efficacy of rituximab in immune thrombocytopenic purpura: a retrospective survey. *Ann Hematol.* 2012;91(2):279-285.
- 企業文献46) Zaja F, Volpetti S, Chiozzotto M, et al. Long-term follow-up analysis after rituximab salvage therapy in adult patients with immune thrombocytopenia. *Am J Hematol.* 2012;87(9):886-889.
- 企業文献47) Aleem A, Alaskar AS, Algahtani F, Rather M, Almahayni MH, Al-Momen A. Rituximab in immune thrombocytopenia: transient responses, low rate of sustained remissions and poor response to further therapy in refractory patients. *Int J Hematol.* 2010;92(2):283-288.
- 企業文献48) Schweizer C, Reu FJ, Ho AD, Hensel M. Low rate of long-lasting remissions after successful treatment of immune thrombocytopenic purpura with rituximab. *Ann Hematol.* 2007;86(10):711-717.
- 企業文献49) Perrotta AL. Re-treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura with rituximab: literature review. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2006;12(1):97-100.
- 企業文献50) Brændstrup P, Bjerrum OW, Nielsen OJ, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adult refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 2005;78(4):275-280.
- 企業文献51) Kelly K, Gleeson M, Murphy PT. Slow responses to standard dose rituximab in immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica.* 2009;94(3):443-444.
- 企業文献52) Lalayanni C, Stavroyianni N, Saloum R, Tsompanakou A, Anagnostopoulos A. Rituximab is effective for selected patients with chronic steroid-refractory immune thrombocytopenic purpura. *Hematology.* 2004;9(4):287-289.
- 企業文献53) Narang M, Penner JA, Williams D. Refractory autoimmune thrombocytopenic purpura: responses to treatment with a recombinant antibody to lymphocyte membrane antigen CD20 (rituximab). *Am J Hematol.* 2003;74(4):263-267.
- 企業文献54) Delgado J, Bustos JG, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F. Anti-CD20 monoclonal antibody therapy in refractory immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica.* 2002;87(2):215-216.
- 企業文献55) Patel K, Berman J, Ferber A, Caro J. Refractory autoimmune thrombocytopenic purpura treatment with Rituximab. *Am J Hematol.* 2001;67(1):59-60.
- 企業文献56) Routy B, Boulassel MR, Spurll GM, Warner MN, Routy JP. Multiple cycles of rituximab therapy in chronic refractory immune thrombocytopenia: a case report

with a 10-year follow-up. *Am J Ther.* 2013;20(2):219-222.

- 企業文献57) Clausen MR, Segel E, Brandsborg M, d'Amore F. Very long-term remission induced by short-term rituximab monotherapy in a patient with heavily pretreated, chronic immune thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol.* 2011;86(3):256-259.
- 企業文献58) D'Arena G, Luigiavigliotti M, Coccaro M, et al. Late and long-lasting response in an adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura after extended course of rituximab. *Leuk Lymphoma.* 2003;44(3):561-562.
- 企業文献59) Miyakawa Y, Katsutani S, Yano T, et al. Rituximab As Second-Line Treatment For Chronic Immune Thrombocytopenia: Investigator-Initiated Clinical Trial In Japan. *Blood.* 2013;122, (21):abst 3554.
- 企業文献60) Ghanima W, Godeau B, Cines DB, Bussel JB. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood.* 2012;120(5):960-969.
- 企業文献61) Psaila B, Bussel JB. Refractory immune thrombocytopenic purpura: current strategies for investigation and management. *Br J Haematol.* 2008;143(1):16-26.
- 企業文献62) Arnold DM, Kelton JG. Current options for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol.* 2007;44(4 Suppl 5):S12-23.
- 企業文献63) Godeau B, Provan D, Bussel J. Immune thrombocytopenic purpura in adults. *Curr Opin Hematol.* 2007;14(5):535-556.
- 企業文献64) Andemariam B, Bussel J. New therapies for immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol.* 2007;14(5):427-431.
- 企業文献65) Bussel J. Treatment of immune thrombocytopenic purpura in adults. *Semin Hematol.* 2006;43(3 Suppl 5):S3-10.
- 企業文献66) Hangaishi A, Takahashi T, Masuda A, Okada S, Kandabashi K, Kurokawa M. Rituximab therapy for refractory immune thrombocytopenic purpura in elder patients. *Int J Hematol.* 2010;91(2):336-337.
- 企業文献67) Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood.* 2009;113(11):2386-2393.
- 企業文献68) 小林 寿美子、蔵 良政、澤田 海彦、他. Rituximab により寛解を来たし正常出産が可能であった難治性 ITP の一例. *臨床血液* 2010;51(9):1155.