

(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-①-75
	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 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 checked="" 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。)	小児の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 375mg/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。)	■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人</u> <推定方法>	

いても記載する。)	但し、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）全体（小児および成人）としての患者数。本邦において ITP 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となっている。
現在の国内の開発状況	<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 checked="" 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 checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし ） （特記事項等）
企業としての開発の意思	<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） 海外においてリツキシマブ（以下、本剤）の成人および/または小児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、日本においては成人の慢性特発性血小板減少性紫斑病（ITP）に対する医師主導治験が終了しており、現在その結果を精査中である。
「医療上の必要性に係る基準への」	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） <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） 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)} 、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/ μ L 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)} 。 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

<p>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>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</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>
----------------------------------	--

エックし、該 当国の承認内 容を記載す る。)	欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）	
	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
	豪国	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

欧米等 6 か 国での標準 的使用状況 （欧米等 6 か 国で要望内容 に関する承認 がない適応外 薬についての み、該当国に チェックし、 該当国の標準 的使用内容を 記載する。）	■米国 ■英国 ■独国 ■仏国 ■加国 ■豪州 [欧米等 6 か国での標準的使用内容]	
	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所に下線）	
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 診療ガイドライン）企業文献 ³⁾ 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>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>Treatment Option in children with persistent or chronic ITP</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Rituximab has been used with success in children with chronic refractory ITP (evidence levels IIa and IIb). Overall, the response rate ($>50 \times 10^9/L$ platelet count) is between 31% and 68%. In all case series, rituximab was well tolerated with the exception of serum sickness.</u> <p>② <u>2.1 Appropriate second-line treatment for pediatric ITP.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Rituximab be considered for children or adolescents with ITP who have significant on-going bleeding despite treatment with IVIg, anti-D, or conventional doses of corticosteroids (grade 2C).</u> • <u>Rituximab may also be considered as an alternative to splenectomy in children and adolescents with chronic ITP or in patients who do not respond favorably to splenectomy (grade 2C).</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>① Recommended treatment strategy <u>Rituximab 100mg or 375 mg/m²/wk for 4 wk</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>203)Wang J, Wiley JM, Luddy R, et al. Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: assessment of rituximab treatment. J Pediatr. 2005;146(2):217-221. 企業文献 10)</p> <p>204)Benett CM, Rogers ZR, Kinnamon DD, et al. Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. Blood. 2006;107(7):2639-2642. 企業文献 11)</p> <p>205)Parodi E, Nobili B, Perrotta S, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) in children with chronic refractory symptomatic immune</p>	

		<p>thrombocytopenic purpura: efficacy and safety of treatment. <i>Int J Hematol</i>. 2006;84(1):48-53. <small>企業文献 12)</small></p> <p>②</p> <p>35. Bennett CM, Rogers ZR, Kinnamon DD, et al. Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. <i>Blood</i>. 2006;107(7):2639-2642. <small>企業文献 11)</small></p> <p>36. Mueller BU, Bennett CM, Feldman HA, et al. One year follow-up of children and adolescents with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) treated with rituximab. <i>Pediatr Blood Cancer</i>. 2009;52(2):259-262. <small>企業文献 13)</small></p> <p>37. Wang J, Wiley JM, Luddy R, et al. Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: assessment of rituximab treatment. <i>J Pediatr</i>. 2005;146(2):217-221. <small>企業文献 10)</small></p> <p>38. Taube T, von Stackelberg A, Schulte-Overberg U, et al. Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: assessment of rituximab treatment [letter]. <i>J Pediatr</i>. 2006;148(3):423 <small>企業文献 14)</small></p> <p>39. Rao A, Kelly M, Musselman M, et al. Safety, efficacy, and immune reconstitution after rituximab therapy in pediatric patients with chronic or refractory hematologic autoimmune cytopenias. <i>Pediatr Blood Cancer</i>. 2008;50(4):822-825. <small>企業文献 15)</small></p> <p>40. 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 sustained response. <i>Br J Haematol</i>. 2009;144(4):552-558 <small>企業文献 16)</small></p>
	備考	
英国	ガイドライン名	① International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia (国際 ITP 診療ガイド)

		<p>ドライン) 企業文献 3)</p> <p>② Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and pregnancy. Br J Haematol 2003;120:574-596. 企業文献 5)</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>Treatment Option in children with persistent or chronic ITP</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>Rituximab has been used with success in children with chronic refractory ITP (evidence levels IIa and IIb). Overall, the response rate (>50×10⁹/L platelet count) is between 31% and 68%. In all case series, rituximab was well tolerated with the exception of serum sickness.</u> <p>② 成人 ITP について記載あるが、小児 ITP に対する記載無し</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 <u>Rituximab 100mg or 375 mg/m²/wk for 4 wk</u></p> <p>② 記載無し</p>
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>203)Wang J, Wiley JM, Luddy R, et al. Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: assessment of rituximab treatment. J Pediatr. 2005;146(2):217-221. 企業文献 10)</p> <p>204)Benett CM, Rogers ZR, Kinnamon DD, et al. Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. Blood. 2006;107(7):2639-2642. 企業文献 11)</p> <p>205)Parodi E, Nobili B, Perrotta S, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) in children with chronic refractory symptomatic immune thrombocytopenic purpura: efficacy and safety of treatment. Int J Hematol. 2006;84(1):48-53. 企業文献 12)</p>
	<p>備考</p>	
独国	<p>ガイドライン名</p>	<p>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)</p>
	<p>効能・効果 (または効能・</p>	<p><u>Treatment Option in children with persistent or</u></p>

		効果に関連のある記載箇所)	<p><u>chronic ITP</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Rituximab has been used with success in children with chronic refractory ITP (evidence levels IIa and IIb). Overall, the response rate ($>50 \times 10^9/L$ platelet count) is between 31% and 68%. In all case series, rituximab was well tolerated with the exception of serum sickness.</u>
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<u>Rituximab 100mg or 375 mg/m²/wk for 4 wk</u>
		ガイドラインの根拠論文	<p>203)Wang J, Wiley JM, Luddy R, et al. Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: assessment of rituximab treatment. J Pediatr. 2005;146(2):217-221. <small>企業文献 10)</small></p> <p>204)Benett CM, Rogers ZR, Kinnamon DD, et al. Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. Blood. 2006;107(7):2639-2642. <small>企業文献 11)</small></p> <p>205)Parodi E, Nobili B, Perrotta S, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) in children with chronic refractory symptomatic immune thrombocytopenic purpura: efficacy and safety of treatment. Int J Hematol. 2006;84(1):48-53. <small>企業文献 12)</small></p>
		備考	
	仏国	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)	<p><u>Treatment Option in children with persistent or chronic ITP</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Rituximab has been used with success in children with chronic refractory ITP (evidence levels IIa and IIb). Overall, the response rate ($>50 \times 10^9/L$ platelet count) is between 31% and 68%. In all case series, rituximab was well tolerated with the exception of serum sickness.</u>
		用法・用量 (または用法・	<u>Rituximab 100mg or 375 mg/m²/wk for 4 wk</u>

	用量に関連のある記載箇所)	
	ガイドラインの根拠論文	203)Wang J, Wiley JM, Luddy R, et al. Chronic immune thrombocytopenic purpra in children: assessment of rituximab treatment. J Pediatr. 2005;146(2):217-221. <small>企業文献 10)</small> 204)Benett CM, Rogers ZR, Kinnamon DD, et al. Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. Blood. 2006;107(7):2639-2642. <small>企業文献 11)</small> 205)Parodi E, Nobili B, Perrotta S, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) in children with chronic refractory symptomatic immune thrombocytopenic purpra: efficacy and safety of treatment. Int J Hematl. 2006;84(1):48-53. <small>企業文献 12)</small>
	備考	
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>Treatment Option in children with persistent or chronic ITP</u> ・ <u>Rituximab has been used with success in children with chronic refractory ITP (evidence levels IIa and IIb). Overall, the response rate ($>50 \times 10^9/L$ platelet count) is between 31% and 68%. In all case series, rituximab was well tolerated with the exception of serum sickness.</u>
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<u>Rituximab 100mg or 375 mg/m²/wk for 4 wk</u>
	ガイドラインの根拠論文	203)Wang J, Wiley JM, Luddy R, et al. Chronic immune thrombocytopenic purpra in children: assessment of rituximab treatment. J Pediatr. 2005;146(2):217-221. <small>企業文献 10)</small> 204)Benett CM, Rogers ZR, Kinnamon DD, et al.

		<p>Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. Blood. 2006;107(7):2639-2642. <small>企業文献 11)</small></p> <p>205)Parodi E, Nobili B, Perrotta S, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) in children with chronic refractory symptomatic immune thrombocytopenic purpura: efficacy and safety of treatment. Int J Hematl. 2006;84(1):48-53. <small>企業文献 12)</small></p>
	備考	
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>
	<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>Treatment Option in children with persistent or chronic ITP</u></p> <p>・ <u>Rituximab has been used with success in children with chronic refractory ITP (evidence levels IIa and IIb). Overall, the response rate ($>50 \times 10^9/L$ platelet count) is between 31% and 68%. In all case series, rituximab was well tolerated with the exception of serum sickness.</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>	<u>Rituximab 100mg or 375 mg/m²/wk for 4 wk</u>
	ガイドラインの根拠論文	<p>203)Wang J, Wiley JM, Luddy R, et al. Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: assessment of rituximab treatment. J Pediatr. 2005;146(2):217-221. <small>企業文献 10)</small></p> <p>204)Benett CM, Rogers ZR, Kinnamon DD, et al. Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. Blood. 2006;107(7):2639-2642. <small>企業文献 11)</small></p> <p>205)Parodi E, Nobili B, Perrotta S, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) in children</p>

		with chronic refractory symptomatic immune thrombocytopenic purpura: efficacy and safety of treatment. Int J Hematol. 2006;84(1):48-53. <small>企業文献 12)</small>
	備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

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

2015年1月6日に、国外における本剤の小児の血小板減少性紫斑病に対する報告について調査するため、Pub Medにおいて“Rituximab” AND “Idiopathic thrombocytopenic purpura or Immune thrombocytopenia” AND “childhood + children + pediatric”のキーワードで検索した結果、120報を得た。この中から、英語で記載がない文献、総説（Review）、5例以下の症例報告、成人ITPが主対象であるもの、初回報告のフォローアップ、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11報を得た。この中から、米国血液学会ガイドラインで引用あるフォローアップ文献1件を加えた計12件）について以下に要約した（尚、学会要望書中に既に記載のある報告についても、海外ガイドラインへの記載があるため本報告にまとめている）。

<海外における臨床試験等>

No.	被験対象	用法用量	有効性	安全性
1. <small>企業 文献 10)</small>	<ul style="list-style-type: none"> ・小児慢性ITPの24例 ・年齢2-19歳 ・血小板数$<30 \times 10^3/\mu\text{L}$ ・全例にステロイド、またはIVIgの治療歴あり ・4例に脾摘あり <p>(国際ITP診療ガイドライン引用文献203)</p> <p>(米国血液学会ガイドライン引用文献37)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・$375\text{mg}/\text{m}^2/\text{回}/\text{週} \times 4$回 	<ul style="list-style-type: none"> ・血小板数 $>150 \times 10^3/\mu\text{L}$ を CR、$50 \sim 150 \times 10^3/\mu\text{L}$ を PR とした。また、$<50 \times 10^3/\mu\text{L}$ であるが、$>20 \times 10^3/\mu\text{L}$ 上昇による $>30 \times 10^3/\mu\text{L}$ を MR とした。 ・CR: 15/24 例 (63%) ・PR: 2/24 例 ・MR: 2/24 例 ・Kaplan-Meier 曲線による 50% 無再発期間は 15 ヶ月 	<ul style="list-style-type: none"> ・約 40% に輸注時反応を認めたが、リツキシマブ投与減速、抗ヒスタミン剤・解熱鎮痛剤の追加投与で対応可能であった ・血清病が 3 例に認められた

<p>2. 企業文献 11)</p>	<p>・小児 ITP および Evans 症候群の 36 例 (ITP 30 例、Evans 6 例) ・年齢中央値: 11.2 歳 (2.6~18.3 歳) ・前治療回数中央値: 4 回 (2-8) ・7 例に脾摘あり</p> <p>(国際 ITP 診療ガイドライン引用文献 204)</p> <p>(米国血液学会ガイドライン引用文献 35)</p>	<p>・375mg/m²/回/週 × 4 回</p>	<p>・有効の定義: 血小板数 >50×10³/μL を 4 週間連続して達成した場合 ・36 例中 11 例 (31%) が有効基準を満たした</p>	<p>・6 例に重篤な有害事象を認め、そのうち 3 例はリツキシマブの投与が中止された (血清病 2 例、輸注時反応としての 2 の血圧低下 1 例)。 ・47% に輸注時反応を認めたが、いずれもグレード 1、2 であった。</p>
<p>3. 企業文献 12)</p>	<p>・19 例の小児 ITP に対するレトロスペクティブ研究 ・診断時年齢の中央値: 7 歳 (3-16) ・全例がステロイド or IVIg による治療歴あり ・4 例に脾摘あり ・全例が血小板数 < 20×10³/μL で出血症状を有する</p> <p>(国際 ITP 診療ガイドライン引用文献 205)</p>	<p>・375mg/m²/回/週 × 2 回: 2 例 ・375mg/m²/回/週 × 3 回: 2 例 ・375mg/m²/回/週 × 4 回: 12 例 ・375mg/m²/回/週 × 5 回: 3 例</p>	<p>・血小板数 ≥ 50×10³/μL を少なくとも 7 日間持続した場合を有効とした。 ・有効率は 13/19 (68%) であった ・有効例の全例で血小板数 > 150×10³/μL を達成した。 ・有効の基準とした血小板数 > 50×10³/μL 到達期間の中央値は、治療開始から 3 日 (2-120 日) であった。 ・有効例の 6 例が治療開始から中央値 4.5 ヶ月後 (3-8 ヶ月) に再発したが、残りの 7 例は治療開始から 33 ヶ月 (14-43 ヶ月) 経過時点で有効を継続している。</p>	<p>・19 例中 5 例に有害事象を認めた (皮疹 3 例、発熱/悪寒 2 例) が、いずれも軽微で一過性であった。</p>
<p>4. 企業文献 13)</p>	<p>本報告は上記 2 企業文献 11) の 1 年フォローアップに関する論文である</p> <p>(米国血液学会ガイドライン引用文献 36)</p>		<p>・リツキシマブ初回治療に対し、36 例中 11 例 (31%) が有効基準を満たした。 ・1 年間の観察期間中、3 例が再発した。 ・また、当初無効例と評価されていた 3 例が、ステロイド、及び IVIg の</p>	<p>遅発性の毒性発現はなかった</p>

			追加投与により新たに有効性の基準を満たし、1年後時点においてステロイド休薬状態で有効を維持している。 ・25例のリツキシマブ無効例のうち、5例が脾摘を受けた。	
5. 企業 文献 15)	<ul style="list-style-type: none"> ・ ITP の 19 例を含む小児の自己免疫性血球減少 28 例 ・ 4 回投与例 罹患期間中央値: 6 ヵ月 (1-24 ヵ月) 年齢範囲: 3-18 歳 ・ 6 回投与例 罹患期間中央値: 19 ヵ月 (12-48 ヵ月) 年齢範囲: 8-14 歳 <p>(米国血液学会ガイドライン引用文献 39)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 375mg/m²/回/週 × 4 回 ・ 3 回投与後に有効性を認めない場合は、750mg/m²/回/週に dose up してさらに 3 回投与 (計 6 回投与) 	<p>以下に ITP 例のみ報告</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 血小板数 $\geq 75 \times 10^3/\mu\text{L}$ を CR、30~75 $\times 10^3/\mu\text{L}$ を PR、これ以外を NR ・ 4 回投与例 CR/PR/NR=10/1/2 ・ 6 回投与例 CR/PR/NR=0/4/2 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 輸注時反応が 1 回目投与時に 40%、2 回目以降の投与時に 48% の頻度で発現したが、すべて軽微であり、呼吸器系症状、発熱、筋肉痛等であった。 ・ 感染症の発現はなかった。
6. 企業 文献 16)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 49 例の小児 ITP ・ 全例が既存治療 (ステロイド、IVIg、anti-D) に抵抗性 ・ 年齢 1-18 歳 <p>(米国血液学会ガイドライン引用文献 40)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 375mg/m²/回/週 × 4 回: 35 例 (72%) ・ 375mg/m²/回/週 × 2 回: 6 例 (12%) ・ 375mg/m²/回/週 × 3 回: 4 例 (8%) ・ 375mg/m²/回/週 × 5 回: 3 例 (6%) ・ 375mg/m²/回/週 × 6 回: 1 例 (2%) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 血小板数 $\geq 150 \times 10^3/\mu\text{L}$ を CR、50~150 $\times 10^3/\mu\text{L}$ を PR ・ CR: 26 例 (53%) ・ PR: 8 例 (16%) ・ 全奏効率 CR+PR: 69% ・ 奏効例 34 例中 13 例が 4 ヵ目 (中央値) に再発 ・ 36 ヵ月時における無再発割合は 60% ・ 奏効例においては罹患期間が短かった (19 ヶ月 vs 30 ヶ月期、p=0.01)。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 9/49 例に軽微な有害事象が発現 (皮疹 4 件、頭痛 2 件、悪寒を伴った頭痛 1 件、発熱 2 件) ・ 感染症や遅延性の有害事象の発現はなかった。
7 企業 文献 17)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18 例の小児 ITP ・ 年齢平均 4.28 歳 (範囲: 4-17) 	375mg/m ² /回/週 × 4 回	<ul style="list-style-type: none"> ・ 血小板数 $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{L}$ を CR、50~100 $\times 10^3/\mu\text{L}$ を PR、30~50 $\times 10^3/\mu\text{L}$ を MR ・ 治療開始 4 週後の CR=4/18 例 (33.3%) ・ 治療から 36 ヶ月後の全奏効率は 22.2% 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 副作用の発現は認めなかった

8. 企業 文献 18)	<ul style="list-style-type: none"> ・12例の小児 ITP ・血小板数中央値: $8 \times 10^3/\mu\text{L}$ (2-28) ・ITP 診断時の年齢中央値: 6歳 (4-14) ・ITP 罹患期間中央値: 38ヵ月 (14-98) ・全例がステロイド or IVIg の治療歴を有す 	<ul style="list-style-type: none"> ・ $375\text{mg}/\text{m}^2/\text{回}/\text{週} \times 4$ 回 	<ul style="list-style-type: none"> ・血小板数 $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{L}$ を CR とし、$30 \sim 100 \times 10^3/\mu\text{L}$ を有効とした ・CR: 6/12 例 (50%) ・有効: 4/12 例 (33.3%) ・無効: 2/12 例 (16.7%) ・奏効期間中央値: 12ヵ月 (6-22) ・持続的寛解を示す例は、一時的な寛解を示す例に比較して罹患期間が短く、発症の早期段階でのリツキシマブ治療介入が推奨される。 	有害事象は軽微で可逆的であった。
9. 企業 文献 19)	<ul style="list-style-type: none"> ・ITP の 11 例、Evans 症候群の 2 例、計 13 例 ・平均年齢 11.2 歳 (範囲: 6-18) ・血小板数 $3.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ (1-20) ・前治療回数 5 回 (1-10) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ $375\text{mg}/\text{m}^2/\text{回}/\text{週} \times 4$ 回 	<ul style="list-style-type: none"> ・血小板数 $\geq 150 \times 10^3/\mu\text{L}$ を CR、$50 \sim 150 \times 10^3/\mu\text{L}$ を PR ・CR: 2 例 ・PR: 4 例 ・CR + PR : 6/13 例 (46%) 	<ul style="list-style-type: none"> ・1 例に軽微の輸注時反応 (一過性の頻脈と血圧低下) が発現したが、抗ヒスタミン剤とステロイドで回復
10. 企業 文献 20)	北米 (米国、カナダ) 16 施設が参加した小児慢性 ITP のレジストリー試験 (登録基準) <ul style="list-style-type: none"> ・診断時年齢が 0.5-18 歳 ・6ヵ月以上の罹患期間 	記載なし	<ul style="list-style-type: none"> ・合計 565 例 (2 次性を含む) のうち、80 例がリツキシマブ投与例 ・80 例中 51 例 (63.8%) が有効 (有効定義: リツキシマブ治療開始から 16 週以内に血小板数 $\geq 50 \times 10^3/\mu\text{L}$ を達成) ・リツキシマブ治療が選択された症例の特徴として、血小板数がより低下している例 (中央値で $14 \times 10^3/\mu\text{L}$) や出血症状を有している例であった。 	記載無し
11. 企業 文献 21)	<ul style="list-style-type: none"> ・前治療 (ステロイド、IVIg、Anti-D) 無効の 10 例 ・平均年齢 6.95 ± 3.72 歳 (範囲: 3-13 歳) ・全例に脾摘なし ・男/女 = 6/4 例 	<ul style="list-style-type: none"> ・ $375\text{mg}/\text{m}^2/\text{回}/\text{週} \times 4$ 回 ~ 6 回 	<ul style="list-style-type: none"> ・血小板数 $\geq 150 \times 10^3/\mu\text{L}$ を CR、$50 \sim 150 \times 10^3/\mu\text{L}$ を PR、$30 \sim 50 \times 10^3/\mu\text{L}$ を MR、これ以外を NR とした ・CR: 2 例 (20%) ・PR: 1 例 (10%) ・MR: 3 例 (30%) 	<ul style="list-style-type: none"> ・3 例にリツキシマブ投与中に軽微の搔痒を認めたが、これ以外に有害事象の発現なし。 ・治療後の感染症発現も認めなか

	<ul style="list-style-type: none"> ・治療前血小板数の中央値：$7.2 \times 10^3/\mu\text{L}$(範囲：2-11) 		<ul style="list-style-type: none"> ・NR：4例(40%) 	<ul style="list-style-type: none"> った。
12. 企業文献 22)	<ul style="list-style-type: none"> ・22例の小児 ITP ・全例が血小板数 $<30 \times 10^3/\mu\text{L}$ の状態を 12 ヶ月以上持続している慢性 ITP ・診断時の年齢中央値：5.7 歳(2.5～15.2) ・罹患期間中央値：44 ヶ月(14-103) ・治療前の血小板数の中央値：$5 \times 10^3/\mu\text{L}$(2-27) ・全例がステロイド or IVIg の治療歴を有し、2 例に脾摘あり 	<ul style="list-style-type: none"> ・$375\text{mg}/\text{m}^2/\text{回}/\text{週} \times 1$ 回 	<ul style="list-style-type: none"> ・血小板数 $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{L}$ を CR とし、$30 \sim 100 \times 10^3/\mu\text{L}$ を PR、これ以外を NR とした ・CR：7/22 例 ・PR：6/22 例 ・NR：9/22 例 ・ITP 診断時の年齢が高い例が低い例に比較して有効例が多かった。 	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性に関する記述なし。

CR: complete response、PR: partial response、MR: moderate response、NR: nonresponse

2) 安全性に関する症例報告 (血清病を発現した症例報告) 企業文献 23)

ステロイド依存性の ITP の 8 歳の少年に対し、ステロイドに併用してリツキシマブの $375\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 回投与 (2006 年 5 月) したところ、血小板数の回復を認めステロイドの中止に至った。その後 5 ヶ月は寛解状態を維持していたが、2006 年 12 月に再発 (血小板数 $40 \times 10^3/\mu\text{L}$)、ステロイド治療の再開により血小板数の回復を認めた。2007 年 3 月にリツキシマブ $375 \text{mg}/\text{m}^2$ の追加投与 (2 回目) を行い、その 7 日後にステロイド投与を中止した。ステロイド中止から 3 日後 (リツキシマブ 2 回目投与から 10 日後) に、発熱 ($38 \sim 39^\circ\text{C}$) および重度の関節痛 (膝関節の熱間、腫脹、可動域制限) を呈し、CRP 上昇等の炎症反応を認めた。感染性関節炎を疑うも菌培養陰性であり、非ステロイド性抗炎症剤にて徐々に症状改善した

リツキシマブの 2 回目投与から 21 日後、疲労感および全身の斑点状丘疹と、血中に抗リツキシマブ抗体を認め ($244 \text{ng}/\text{mL}$)、リツキシマブ投与に伴う血清病と診断した。本症状は経口ステロイド (プレドニゾロン $80\text{mg}/\text{day}$) にて回復した。

<日本における臨床試験等※>

1) 日本小児血液・がん学会におけるレジストリー研究 企業文献 24)

日本小児血液・がん学会による、小児 ITP に対するリツキシマブ使用実態に関するサーベイランスにおいて計 22 例を 13 の施設から集積している。

レジストリー研究の登録基準：

- 1) 治療抵抗性又は出血症状の治療のため既存治療の継続が余儀ない症例

2) IVIG、ステロイドなどの標準治療においても血小板数 $\geq 30 \times 10^3/\mu\text{L}$ に到達しない例

3) 出血症状を呈する又は出血のリスクに対する治療が必要とされる症例

なお、本データ収集においてはあらかじめ被験者から文書にて同意を取得している。

被験者の背景:

集積された被験者背景の概略は、①ITP の診断年齢の中央値:4.2 歳(範囲:0.25-11.6 歳)、②ITP の診断からリツキシマブ治療介入までの期間の中央値:18.5 ヶ月(範囲:2~120 ヶ月)、③4 例は皮膚粘膜出血のため繰り返しの入院が必要であった。④全例が 1 回以上の IVIG およびステロイド治療を受けており、4 例が脾摘術を受けていた

リツキシマブの用法用量:

22 例中 16 例がリツキシマブの 1 回当たり 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回投与を受けていた。14 歳の 1 例が 100 mg に減量して、また 2 例が 2 回投与、別の 2 例が 3 回投与を、1 例が 4 週間間隔で 2 回の投与を受けている。

有効性評価:

完全寛解(CR)、部分寛解(PR)の定義をそれぞれ血小板数 $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、 $30 \sim 99 \times 10^3/\mu\text{L}$ とし、いずれもリツキシマブ治療開始から規定の血小板数を 4 週間持続した場合とした。

CR は 9 例(41%)で、PR は 2 例(9%)で、両者を合わせた全体の奏効率は 11/22 例の 50%であった(95%CI:29-71%)。

奏効例 11 例における 8 例が治療開始後 2~26 ヶ月後に再発した。治療開始後 1 年、2 年、5 年後の CR 持続率は、それぞれ 55、33、27%であった。

6 例がリツキシマブの再投与を複数回受けており(4 例が 1 回の再投与、1 例が 2 回の再投与、1 例が 3 回の再投与)、再投与時には初回治療時と同様の治療効果が得られている。

安全性評価:

22 例に対し、再投与を含め延べ 31 コースのリツキシマブ治療が施されている。観察された有害事象としては、一過性の紅斑(2 例)、発熱(1 例)、頭痛(1 例)がリツキシマブ投与中もしくは投与翌日に認められている。その他、血清病が再投与時に(1 例)、間質性肺炎が治療後 2 ヶ月後に(1 例)認められているが、いずれもグレード 1、2 の軽微なものであり、問題なく回復している。

※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

1) 学会要望書に下記追記

Rituximab for children with immune thrombocytopenia: a systemic review

企業文献 25)

PUBMED, EMBASE, Cochrane Library、米国血液学会の電子データベース等から小児 ITP (年齢 18 歳以下、血小板数 $< 30 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 、特発性および続発性) に関する報告を検索した。症例数 5 例以下の報告や、成人と小児の分別が困難な報告を除き、30 報告について安全性検討に、18 報告について有効性検討の対象とした。

有効性については、血小板数 $\geq 100 \times 10^3 / \mu\text{L}$ を CR (完全寛解)、血小板数 $\geq 30 \times 10^3 / \mu\text{L}$ を寛解とした。

- ・リツキシマブの用法用量は 265 例で報告があり、 $375\text{mg}/\text{m}^2/\text{回}/\text{週}$ を 1 回～6 回が 224 例 (84.5%) を占め、4 回投与が 175 例 (66.0%) で最も多く、次いで 1 回投与が 22 例 (8.3%)、6 回投与が 10 例 (3.8%)、2 回投与が 7 例 (2.6%)、3 回投与が 6 例 (2.3%)、5 回投与が 4 例 (1.5%) であった。
- ・特発性 ITP に対する有効性については 14 報の計 312 例について評価可能であり、寛解率は 68%、完全寛解率は 39% であった。奏効までの期間は 3.0 週、奏効期間は 12.8 ヶ月であったが、56.5% の例が観察終了時点で寛解を維持したままである。
- ・2 次性 ITP については 4 報から 29 例について評価可能であり、寛解率は Evans 症候群で 64.7%、全身性エリテマトーデスで 100%、自己免疫性リンパ球増殖症候群で 100% であった。
- ・安全性については、208 例中 91 例に 108 件の有害事象が発現している。この 108 件のうち、91 件 (84.3%) はグレード 1, 2 の軽微なものであり、種類としては掻痒、皮疹、発熱などであった。7 例がリツキシマブ 1 回目 or 2 回目投与後に血清病 (持続性の発熱、皮疹、関節痛、疲労感) を発現し、うち 3 例は重篤であった。4 例に感染症が発現しており、2 例が水痘、1 例が肺炎、1 例がエンテロウイルス脳脊髄炎であった。

(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) 学会要望書に下記追記

米国血液学会の Education Book (Hematology, The Education Program) 企業文献 26)

Childhood immune thrombocytopenia: role of rituximab, recombinant thrombopoietin, and other new therapeutics.

Treatment options for nonresponders and/or patients with chronic ITP

If a child has persistent severe bleeding symptoms that have not responded to conventional-dose corticosteroids, IVIg, or anti-D or has had persistent and marked thrombocytopenia for longer than 6-12 months, other considerations are necessary. The initial step is to ensure that the diagnosis is correct.¹⁰ Table 1 shows alternative causes of thrombocytopenia that may not respond to traditional first-line ITP therapy. Second, treating physicians need to determine whether the severity of symptoms warrants aggressive therapy. Unlike adults with ITP, many children with chronic disease will not have major bleeding symptoms and will likely recover

within an additional 12-24 months. Therefore, continued observation may be the only therapy indicated. The dilemma for pediatric hematologists is to determine the best second-line therapy for the symptomatic children, with the goals being increase of platelet count, resolution of bleeding, and increased quality of life. The available treatments take into consideration all possible mechanisms for thrombocytopenia in ITP. The primary cause for thrombocytopenia is immune destruction of platelets in the reticuloendothelial system, and splenectomy is a proven modality to achieve a long-term improvement of platelet count.¹¹ However, other approaches have been shown in small numbers of children to suppress either B-cell or T-cell dysfunction and the resultant antiplatelet Ab production.¹² The best-studied medication is rituximab, as described further below (see “Rituximab”). Finally, platelet production is decreased in the BM of patients with ITP, likely due to Abs against megakaryocytes.^{10,11,13} This supports the use of thrombopoietin (TPO) receptor agonists, as described more fully in a later section. These next sections will discuss the mechanism of action and the risks and benefits of these modalities.

Rituximab

Mechanism of action

Rituximab depletes B cells by binding to the CD20 antigen surface markers. By removing the autoreactive B-cell clones, autoimmunity can be eradicated.²¹ In addition, rituximab has been shown to increase numbers of T-regulatory cells and prevent the activity of Th1-autoreactive cells specifically against GPIIb/IIIa.¹² Although it is not FDA approved for the treatment of ITP, we have more than 5 years of experience in the use of rituximab as a second-line option and numerous additional reports of its safety and efficacy in malignant and rheumatologic diseases.

Efficacy

There are no randomized trials for rituximab in children with ITP, but in 4 cohort studies and 10 case reports, there is evidence that children with chronic ITP have an overall response rate of 61%.²¹ The first long-term follow-up study for both adults and children with ITP described an initial response rate of approximately 60%.²² In children, nearly 60% of the initial responders maintained platelet counts $> 50 \times 10^9/L$ for longer than 1 year and had a greater than 80% chance of maintaining the response at 2 years. An estimated 26% of children will have a 5-year durable response. One theory for the lack of sustained response to rituximab is the persistence of autoreactive B cells in the germinal centers and the BM.¹² In addition, the majority of plasma cells are preserved in patients receiving anti-CD20 Ab therapy.¹²

The good initial response rate of 68% (33%-100%) in children with primary ITP was confirmed by Liang et al in a systematic review of children only.²³ Patients with secondary ITP had an even better response at 64%-100%. The median time to response was 3 weeks, with a median duration of response of 12.8 months. Liang et al pointed out that there is no “standard” dose for rituximab in children. Although the most frequently administered dose remains 375 mg/m² for 4 consecutive weeks, there are small series of children who had similar response rates with a single dose of 375 mg/m² or after lower doses regimens of 100 mg/dose for 4 weeks.^{23,24} Because late relapses are possible after achieving remission with rituximab, ongoing follow-up is necessary.²² Repeated doses of rituximab can be considered for relapsed

patients.

Several studies have investigated predictors of response to rituximab. Patel et al determined that age, sex, prior duration of ITP, and previous response to therapy did not predict response to rituximab.²² Although previous splenectomy did not affect the overall response rates, those who had undergone the procedure tended to relapse earlier. Children with only partial responses to alternative therapies initially relapsed more frequently after rituximab than those with complete responses.²² The most recent publication by Grace et al found in a multivariate analysis that previous response to corticosteroids and history of secondary ITP predicted better response.²⁵ Those investigators theorized that there is an overlapping biology of response between glucocorticoids and rituximab in how they target both the B-cell and T-cell arms of the immune system.

Although there are no randomized trials comparing rituximab with splenectomy for long-term treatment of ITP, 2 randomized trials explored rituximab use in adults before splenectomy. The first study comparing rituximab + dexamethasone to dexamethasone alone for newly diagnosed ITP demonstrated a higher rate of sustained responses in those receiving rituximab.²⁶ The second trial compared rituximab with placebo in patients nonresponsive to first-line therapy. Interestingly, the placebo-controlled study demonstrated no statistical difference in rate of treatment failures, and the overall response rates for both groups was still close to the expected 60%.²⁷ These trials and a recent meta-analysis of adults who received rituximab before splenectomy suggest that surgery could be delayed and maybe avoided altogether for patients likely to go into remission.²⁸

Safety

The most common adverse reaction to rituximab occurs at the first infusion, after which fever, serum sickness, and hypotension have been reported. Serum sickness occurs more frequently in children than adults and slowing the infusion and premedication with antihistamines or corticosteroids may minimize these side effects.²¹ The severity of reactions decreases with subsequent doses.^{17,21,22-23}

Infection is a concern after administration of any immunosuppressive agent. During the 3-6 months before reconstitution of B cells, there have been reports in children of pneumonia, varicella, meningoencephalitis, and reactivation of hepatitis C.²³ Because most plasma cells do not have CD20 on their surface, humoral immunity should be spared and production of Igs maintained after rituximab administration. However, there is a concern for hypogammaglobulinemia, particularly after repeated treatments, which has been reported in 1 child and 2 adults.^{22,23} Due to the risk of hypogammaglobulinemia, it is recommended to check baseline Igs before administration of rituximab and then yearly. If levels are abnormal, supplemental IVIg is indicated.²² Because the majority of vaccinations are given to young children, it is important to consider how administration of rituximab will affect their immunogenicity. Some experts recommend that vaccines be given before rituximab or delayed until the B cells have recovered.²¹

Neutropenia, progressive multifocal leukoencephalopathy, hematologic malignancies, and acute respiratory distress syndrome have also been described with rituximab use.²¹ Most reports of toxicity are not in ITP patients, but in older adults and in young children with autoimmune hemolytic anemia, combined variable immunodeficiency, and other disorders requiring additional immunosuppressive agents.

<日本における教科書等>

1) 追記なし

(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) 追記なし

<日本におけるガイドライン等>

1) 追記なし

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

1) 1例の症例報告^{企業文献 27)}

3歳女児。生後10カ月にITP発症。IVIg、PSL、mPSLパルスを行うも反応性乏しく難治性ITPとなる。その後シクロスポリンを開始し、歯肉出血や血小板数 $<10 \times 10^3/\mu\text{L}$ の際にはIVIgや大量DEX等を使用した。2歳時に急性硬膜下血腫を認め、リツキシマブの $375\text{mg}/\text{m}^2$ を1週間間隔で4回投与を1クールとし、これまで2回クール施行した。1クール終了後は血小板数 $>10 \times 10^3/\mu\text{L}$ の状態を6カ月間維持できた。

2) 3例の症例報告^{企業文献 28)}

(1 例目)

2歳8カ月時に四肢の点状出血を認め、PAIgG陽性でありITPと診断。IVIgの効果が一時的であり、その後ステロイドパルス、シクロスポリン、ミゾリピン、セファランチン投与するも治療抵抗性であり、ベースラインの血小板数は $2,000 \sim 4,000/\mu\text{L}$ と極めて低値であり、日常生活における大量出血が危惧されたため発症6カ月でリツキシマブが投与された。

リツキシマブの用法用量は1回当たり $375\text{mg}/\text{m}^2$ を1週間間隔で4回投与した。投与時の血小板数は $2,000/\mu\text{L}$ であったが、5ヶ月後に $20,000/\mu\text{L}$ 、10ヶ月後に $72,000/\mu\text{L}$ となった。その後15カ月目からPSLを漸減して17カ月目に中止したが、報告時点で血小板数は低値を維持している。感染症などの副作用は認められていない。

(2 例目)

6歳時にITPを発症、大量IVIg、PSLで加療するも反応不良であった。17歳時に卵巣出血をきたし、脾臓摘出を行った。しかしながら、脾摘後も血小板数は $10,000/\mu\text{L}$ を前後し、発症から180カ月後にリツキシマブ投与を行った。

リツキシマブの用法用量は $375\text{mg}/\text{m}^2$ を一週間間隔で4回投与した。投与開始時の血小板数は $13,000/\mu\text{L}$ であったが、4ヶ月後に $90,000/\mu\text{L}$ と上昇した。8ヶ月後に $7,000/\mu\text{L}$ と低下したことからシクロスポリンを追加したところ再び血小板数の回復を認めた。その後PSLを漸減しても血小板数 $50,000/\mu\text{L}$ を維持している。リツキシマブ投与に伴う副作用は、第1回目投与時に発現した息苦しさのみであった。

(3 例目)

9歳男児。B前駆型リンパ芽球性リンパ腫に対する治療のためHLA一致非血縁ドナーより同種骨髄移植を行った。その後、全身型慢性GVHDを発症し、PAIgG陽性の2次性ITPを発症した。発症後3カ月後にPSL、MMFを併用しながらリツキシマブの $375\text{mg}/\text{m}^2$ を1週間間隔で4回投与した。リツキシマブ投与に伴う副作用は認められず、投与時に $6,000/\mu\text{L}$ であった血小板数は3ヶ月後に $45,000/\mu\text{L}$ へと上昇、12ヶ月後には正常値へと回復した。

(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>

小児期の特発性血小板減少性紫斑病は、その約80%が6カ月以内に治癒する急性型

とされており^{企業文献 29)}、慢性 ITP とするのは妥当と判断される

<要望用法・用量について>

国内外報告における ITP 治療に対する本剤使用の部分が、本剤の 1 回当たり 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与しており、有効性と安全性が確認されている。

本用法用量は、既に①B 細胞悪性リンパ腫、②ANCA 関連血管炎、③免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患、④難治性のネフローゼ症候群に対して承認されている。

また、小児期発症の難治性のネフローゼ症候群を対象とした医師主導による国内治験において本用法用量を用いており（但し、1 回当たりの最大投与量は 500 mg/body としている）、安全性と有効性が確認されている^{企業文献 30)}。

<臨床的位置づけについて>

小児 ITP はその約 80%が 6 ヶ月以内に治癒する急性型である。血小板減少が遷延して慢性型と診断される小児においても、数年内に血小板数が正常化ないしは増加して出血症状から解放される割合が高いとされている。このようなことから、血小板数が減少しても出血症状を認めない場合には無治療観察が選択される例も多い。

国内の小児 ITP 治療ガイドラインでは、血小板数が 10,000/ μ L 未満の重大出血リスクの高い例や、血小板数が 30,000/ μ L で粘膜出血と伴う例を治療の対象と位置付けており、ステロイドや静注免疫グロブリンが推奨されている。

国内外における報告では、本剤の治療はこれらの既存治療（ステロイド、静注免疫グロブリン）が効果不十分な場合や不寛容の例が対象となっており、本剤の臨床上的位置付けもこれに準ずると考える

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 前述の通り、小児期の特発性血小板減少性紫斑病はその約 80%が 6 ヶ月以内に治癒する急性型である。血小板減少が遷延して慢性型と診断される場合においても、出血症状を認めない場合には無治療観察が選択される例も多い。

本剤の臨床的位置付けとして、既存治療が効果不十分、又は不寛容の例に対する使用が考慮されるが、小児 ITP の患者数、特に治療が必要とされる慢性型の小児 ITP で、このような既存治療抵抗性を示す患者数は極端に少なく、治験実施は困難であると判断される。

本剤は B 細胞表面に局限する CD20 に対するモノクローナル抗体製剤であり、ヒト免疫グロブリン IgG と同質である。本剤に期待する薬効は、抗原・抗体反応を介した B 細胞の傷害であり、自己反応性 B 細胞など病原性 B 細胞を除去することにある。

ITP とは異なる疾患ではあるが、既に小児期発症の難治性ネフローゼ症候群を対象とした治験において、本剤の小児に対する寛容性と有効性が検討されている。本治験では、本剤投与後に末梢血 B 細胞の減少と尿蛋白の減少が認められ、また本剤投与に伴う輸注

時反応などの有害事象の発現も許容範囲にあったことが確認されている。

以上および国内外の報告から判断し、本剤は小児 ITP に対しても有効で忍容性も高いと判断され、公知申請が妥当と考える。

5. 備考

<その他>

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 Immunthrombozytopenie. 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) Wang J, Wiley JM, Luddy R, et al. Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: assessment of rituximab treatment. J Pediatr. 2005; 146: 217-221.
- 企業文献11) Bennett CM, Rogers ZR, Kinamon DD, et al.: Prospective phase 1/2 study

of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2006; 107: 2639-2642.

- 企業文献12) Parodi E, Nobili B, Perrotta S, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) in children with chronic refractory immune thrombocytopenic purpura: efficacy and safety of treatment. *Int J Hematol*. 2006;84:48-53.
- 企業文献13) Mueller BU, Bennett CM, Feldman HA, et al. One year follow-up of children and adolescents with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) treated with rituximab. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(2):259-262.
- 企業文献14) Taube T, von Stackelberg A, Schulte-Overberg U, et al. Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: assessment of rituximab treatment [letter]. *J Pediatr*. 2006;148(3):423
- 企業文献15) Rao A, Kelly M, Musselman M, et al. Safety, efficacy, and immune reconstitution after rituximab therapy in pediatric patients with chronic or refractory hematologic autoimmune cytopenias. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50:822-825.
- 企業文献16) 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*. 2008;144:552-558.
- 企業文献17) Ansari Sh, Rostami T, Yousefian S, et al. Rituximab efficacy in the treatment of children with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Hem Oncol*. 2014;31:555-562.
- 企業文献18) Citak EC, Citak FE. Treatment results of children with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) treated with rituximab. *J Tropical Pediatr*. 2011;57(1):71-72.
- 企業文献19) Gokcebay DG, Travil B, Fettah A, et al., Evaluation of children with chronic immune thrombocytopenic purpura and evans syndrome treated with rituximab. *Clin Appl Thromb Hem*. 2012;19(6):663-667.
- 企業文献20) Grace RF, Bennett CM, Ritchey AK, et al. Response to steroids predicts response to rituximab in pediatric chronic immune thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58:221-225.
- 企業文献21) Dogan M, Oner AF, Acikgoz M, et al. Treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura with rituximab. *Indian J Pediatr*. 2009;76(11):1141-1144.
- 企業文献22) Taube T, Schmid H, Reinhard H, et al. Effect of a single dose of rituximab in chronic immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Haematologica*. 2005;90(2):281-283.
- 企業文献23) Goto S, Goto H, Tanoshima R, et al. Serum sickness with an elevated level of human anti-chimeric antibody following treatment with rituximab in a child with

- chronic immune thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol*. 2009;89:305-309.
- 企業文献24) Matsubara K, Takahashi Y, Hayakawa A, et al. Long-term follow-up of children with refractory immune thrombocytopenia treated with rituximab. *Int J hematol*. 2014;99:429-436.
- 企業文献25) Liang Y, Zhang L, Gao J, et al. Rituximab for children with immune thrombocytopenia: a systemic review. *Plos One*. 2012;7(5):e36698.
- 企業文献26) Journeycake JM. Childhood immune thrombocytopenia: role of rituximab, recombinant thrombopoietin, and other new therapeutics. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:444-449.
- 企業文献27) 古波蔵都秋、飯田展弘、糸洲倫江、他。リツキシマブが有効であった難治性慢性 ITP の一例。日本小児科学会雑誌。2011;115(12):1969-1670
- 企業文献28) 柴田真弓、今村俊彦、古田路子、他。難治性免疫性血小板減少症に対し rituximab 投与を行った 3 症例。日本小児血液・がん学会雑誌。2012;49(1/2):128-132.
- 企業文献29) 藤原 康司. 小児 ITP に対する治療ガイドラインの現状とその検証. *臨床血液*. 2004;45(6):428-435.
- 企業文献30) Ijima K, Sako M, Nozu K, et al. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapseing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;384:1273-1281.