

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-①-78
	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。)	ループス腎症
	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、又は1回当たり 1,000 mg/body を2週間空けて2回投与 (Day 1, Day 15)
	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 30,000 人 <推定方法>	

<p>いても記載する。)</p>	<p>ループス腎症は SLE (全身性エリテマトーデス) の約 50%に発現する臓器病変である。本邦において SLE 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。平成 23 年の SLE 特定疾患医療受給者証交付件数は 59,553 件と報告されている。SLE の 50~60%が経過中 10 年以内に腎症を発症するとされており^{企業文献¹⁾}、罹患率 50%として約 30,000 人と推定した。</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p><input type="checkbox"/> 現在開発中 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない <input type="checkbox"/> 承認済み <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発中止 <input type="checkbox"/> 国内開発なし)</p> <p>(特記事項等) 先行して実施中であった米国における本剤の SLE (腎症以外) およびループス腎症を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、主要評価項目の達成率にプラセボ群との統計的有意差をもった優位性が見出すことが出来なかったことから、国内における SLE 対象治験も中止した。</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</p> <p>(開発が<u>困難</u>とする場合、その<u>特段の理由</u>)</p> <p>米国における本剤のループス腎症を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤の奏効率はプラセボ群に比較して高かったが (全奏効率 57% vs 46%)、統計的有意差は認められていない。本試験デザインにてこの奏効率の差を統計的有意をもって証明するためには各群 300 例規模の試験が必要であり、国内での実施は困難である。また、これに代わる妥当な試験デザインの考案も困難である。</p>
<p>「医療上の必要性に係る</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>ループス腎炎は、全身性エリテマトーデス (SLE) に合併する糸球体腎炎であり、SLE の予後を左右する重要な臓器合併症の 1 つである。</p> <p>ループス腎症の特徴は、臨床的には無症候性蛋白尿・血尿、急性腎炎症候群、慢性腎炎症候群、急速進行性腎炎症候群、ネフローゼ症候群など、原発性糸球体腎炎のあらゆるタイプに相当する臨床像をとりうる。</p>

<p>基準」への該当性（該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。）</p>	<p>治療の主体はステロイド剤、ステロイド剤と免疫抑制剤の併用であるが、これらの治療に抵抗し再燃を繰り返しながら腎不全の状態に進行していく難治性の例がみられる。</p> <p>SLE と診断から 1 年以内の臨床症状と生命予後の検討では、腎症や溶血性貧血を呈する例で生存率が低いことが報告されている^{企業文献 2)}。</p> <p>以上より、ループス腎症は「ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当すると判断した。</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>ループス腎症の治療戦略は欧米と日本で違いは無く、腎生検による ISN/RPS 分類の病理分類に基づいて選択される。</p> <p>ほぼ正常とされる Class I と主たる変化がメサンギウム領域に留まる Class II では一般的に予後が良く、特別な治療を必要としない場合もあるが、蛋白尿が持続する場合や血清学的な異常を認める場合には、ステロイド剤単剤による治療が行われる。Class III および Class IV の重症な増殖性腎炎では、ステロイドパルス療法などの大量ステロイド、又はステロイドと免疫抑制剤を併用した積極的治療が必要とされている。膜性腎炎の Class V では、中等量ステロイドで治療を開始し、反応が認められればその後漸減するが、ステロイドに対する反応性が低い場合には免疫抑制剤を併用する。進行した硬化性ループス腎症の Class VI の場合は腎移植を考慮する。</p> <p>Class III/IV/V において、大量ステロイド、或いはステロイド剤と免疫抑制剤による治療効果が不十分である場合の治療手段として、本剤（リツキシマブ）が選択される状況である。</p>
<p>備考</p>	

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、該当国にチェックし、該当国の標準)</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 type="checkbox"/>加国 <input 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 rowspan="2">米国</td> <td>ガイドライン名</td> <td>American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis <small>企業文献¹⁾</small></td> </tr> <tr> <td>効能・効果 (または効能・効果に関連のあ)</td> <td>Class III/IVの寛解導入療法において、ステロイド+ (ミコフェノール酸モフェチル: MMF or シクロホスファミド: CYC) による 6 ヶ月の治療</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	American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis <small>企業文献¹⁾</small>	効能・効果 (または効能・効果に関連のあ)	Class III/IVの寛解導入療法において、ステロイド+ (ミコフェノール酸モフェチル: MMF or シクロホスファミド: CYC) による 6 ヶ月の治療																																																	
	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	American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis <small>企業文献¹⁾</small>																																																								
	効能・効果 (または効能・効果に関連のあ)	Class III/IVの寛解導入療法において、ステロイド+ (ミコフェノール酸モフェチル: MMF or シクロホスファミド: CYC) による 6 ヶ月の治療																																																								

<p>的使用内容を記載する。)</p>	<p>る記載箇所)</p>	<p>が奏功しなかった場合、ステロイドパルス療法（3日間）併用とともに、CYCをMMFへ、またはMMFをCYCへ変更を推奨する（level C）。<u>ループス腎炎が6ヶ月の寛解導入療法後も改善しない、あるいは増悪する場合、CYCとMMFの両者とも奏功しない場合などはリツキシマブ使用の投与も考慮する（level C）。</u></p> <p><u>リツキシマブについての前向き比較試験では、MMF+ステロイド治療に、リツキシマブを上乗せした群とプラセボ上乗せ群との間にける1年後の有効率に差はなかったが、リツキシマブのオープン・ラベル試験では有効であったことが報告されている。</u></p> <p>寛解導入療法としてステロイド+（CYC or MMF）を3ヶ月継続したのにもかかわらず腎炎が増悪する場合は、他の治療法への変更を推奨する（level C）。MMF+カルシニューリン阻害剤、MMF+リツキシマブが試験中であるが、寛解導入療法が奏功しなかった患者に対して考慮するに値するが、現時点で強いエビデンスはない。</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>記載なし</p>	
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Jonsdottir T et al. Rheumatology (Oxford) 2010;49:1502-1504. <small>企業文献³⁾</small> • Terria B, et al. Arthritis Rheum 2010;62:2458-2466. <small>企業文献⁴⁾</small> • Merrill JT, et al. Arthritis Rheum 2010;62:222-233. <small>企業文献⁵⁾</small> • Rovin BH, et al. J Am Soc Nephrol 2009;20:406A. <small>企業文献⁶⁾</small> 	
	<p>備考</p>	<p>保険償還あり</p>	
	<p>英国</p>	<p>ガイドライン名</p>	<p>Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplantation Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendation for the management of adult and paediatric lupus nephritis <small>企業文献⁷⁾</small></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>初回治療 Class III/IVに対する初回治療として、ミコフェノール酸（MPA）の3g/日、又はシクロホスファミド（CY）の少量（0.5～1 g/m²/月, i.v.）をステロイド剤と併用して6ヵ月間継続する。 予後不良因子を有する例（急速進行性腎炎、持続性の尿沈渣、fibrinoid necrosisを有する例）では、CYを増量する（0.75～1 mg/m²/月, i.v.を6ヵ月、又は2～2.5 mg/kg/日, p.o.を3ヵ月）。</p>	

		<p>難治性病態 6 ヶ月間の初期治療により、30～40%の例で2年以内に完全寛解に至るとされている。 <u>治療開始から3～4 ヶ月たっても改善しない例や、6～12 ヶ月たっても部分寛解に至らない例、2年たっても完全寛解に至らない例、または有害事象等による治療継続困難例については、薬剤を変更する（MPA→CY、CY→MPA）。又はリツキシマブの単剤投与、又は追加投与を考慮する。</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>	記載なし
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Diaz-Lagares C, et al. Autoimmun Rev 2012;11:357-64. <small>企業文献 8)</small> • Ramos-Casals M, et al. Clin Rev Allergy Immunol 2011;40:159-69. <small>企業文献 9)</small>
	備考	
独国	ガイドライン名	英国と同じ
	<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	
	<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	欧州リウマチ学会、欧州腎臓学会、欧州透析移植学会の合同によるガイドラインであり、欧州全域で支持されると考える。
仏国	ガイドライン名	英国と同じ
	<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	
	<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	欧州リウマチ学会、欧州腎臓学会、欧州透析移植学会の合同によるガイドラインであり、欧州

			全域で支持されると考える。
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

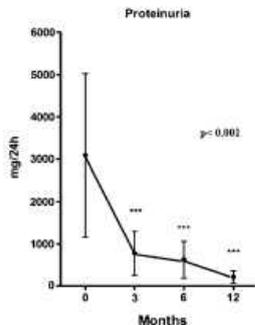
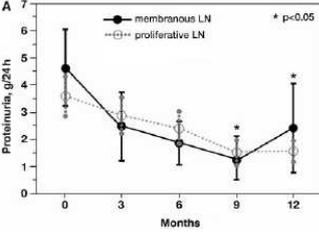
<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

<海外における臨床試験等>

1) 2015年1月6日に、PubMed.gov (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) において、“rituximab”及び“Lupus nephritis”をキーワードに文献を検索した結果、207報を得た。この中より、英語で記載がない文献、総説 (Review)、全身性エリテマトーデスに関する内容であるがループス腎症に対して個別に集計されていない文献、5例以下の症例報告、電子ジャーナルでアクセス制限がある文献、既に学会要望に参照されている文献を除いた10件について以下に示した。

(年代順)

	対象	リツキシマブの用法用量	有効性	安全性
1. 企業文献 10)	<ul style="list-style-type: none"> • 50例 • 腎生検でclass III /IV/V • 平均年齢 45歳 • 治療前 Upr 4,2g/日 (1.7-8.9) 	<ul style="list-style-type: none"> • 1回当たり1,000 mg/bodyを2回 (day1, day15) • メチルプレドニゾン 0.5g を2回 (day1, day15) • MMF を連日投与 	<ul style="list-style-type: none"> • CR : Upr <0.5g/日、Scr <15% from ベースライン • PR : Upr の>50%改善で <3.0g/day、Scr <15% from ベースライン • 観察期間中央値 37週 (4-200)時点における全体的有効率 (CR+PR) は 45/50 (90%) • CR=36/50例 (72%) at 36週 (観察期間中央値) • PR=9/50例 (18%) at 32週 (観察期間中央値) • 11例に再燃が認められ、再燃までの期間中央値は 65.1週であった。 	<ul style="list-style-type: none"> • 9/50 (18%) に重篤な有害事象が認められた。この内の 5例は感染症であった。1例がメチルプレドニゾンとリツキシマブ併用の寛解導入治療後に糖尿病を発症した。 • 2例が死亡した。1例は 61歳の女性で、治療後 31ヶ月後に死亡した。死因は末梢血管の手術時の合併症とされている。2例目は 71歳の女性で、治療後 28ヶ月後に原因不明により自宅で死亡した。

<p>2 企業 文献 11)</p>	<ul style="list-style-type: none"> 韓国における多施設共同のレトロスペクティブ研究 39 例の SLE を対象とし、17 例 (43.6%) が LN、血液疾患 13 例 (33.3%)、関節炎 3 例 (7.8%)、筋炎 3 例 (7.8%)、血管炎 2 例 (5.1%)、腸炎 1 例 (2.6%) 全例が 1 剤以上の全治療歴がある治療抵抗性の例 LN 例における Upr=5.1 ± 2.9g/日 	<ul style="list-style-type: none"> リツキシマブの 500 mg を 2 回: 23 例 (59%) 1000 mg を 2 回: 4 例 (10.3%) 375mg/m² を 4 回 : 5 例 (12.8%) 500 mg を 1 回: 3 例 (7.7%) その他 4 例 (10.2%) 免疫抑制剤は継続して使用 	<ul style="list-style-type: none"> LN 例の有効性基準 (CR) Upr <0.5g/日,尿沈渣の沈静化、eGFR の安定化 (PR) 上記検査項目の >50 改善 LN 例の治療開始から 6 ヶ月後の有効率: CR=0、PR=11(64.7%)。 LN を含む全例における評価は、疾患活動性 (SLEDAI) スコアが治療前の 10.8±7.1 から 6 ヶ月後 6.7±4.0、12 ヶ月後 5.5±3.6、36 ヶ月後 6.2±4.3 へと改善した。 	<ul style="list-style-type: none"> 有害事象が 7/39 例 (17.9%) に発現した。 4 例に軽微の輸注時反応が発現した (皮疹、筋肉痛) が、重篤なものはない。 治療後 3 例に感染症が発現し (肺炎、結核、膿腫)、1 例が臀部の多巣性の膿腫により死亡した。
<p>3. 企業 文献 12)</p>	<ul style="list-style-type: none"> 多臓器病変を有する SLE の 8 例、うち、LN は 5 例 (class IV or V) 	<ul style="list-style-type: none"> 1 回当たり 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与、これを 1 サイクルとし、最後のリツキシマブ投与から 1 ヶ月後に次サイクルを開始、計 3 サイクル繰返す。 ステロイドパルス、エンドキサンパルスを併用 	<ul style="list-style-type: none"> LN の 5 例全例に、治療開始から 3 ヶ月後から尿蛋白の有意 ($p<0.001$) な減少を認めた。  <ul style="list-style-type: none"> 疾患活動性 (SLEDAI) スコアも、治療前 17.3 から 12 ヶ月後には 3.1 に改善した 	<p>記載無し</p>
<p>4 企業 文献 3)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Class III/IV/V の計 43 例の LN Class III/IV : 28 例、Class V : 15 例 (欧州ガイドラインの引用文献 61) 	<ul style="list-style-type: none"> リツキシマブ 1 回当たり 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与、または 1 回当たり 100 mg を 2 週間空けて 2 回 CYC 500 ~ 1000 mg を 3 週間空けて 2 回+ 	<ul style="list-style-type: none"> Upr は治療開始から 9 月後、12 ヶ月後に有意な低下を認めた。 	<ul style="list-style-type: none"> 記載なし

		<p>静注メチルプレドニゾロン</p> <p><u>250mgを3週間空けて2回</u></p>		
5. 企業文献 13)	<ul style="list-style-type: none"> •10 例の腎生検による class III/IVの LN •全例が MMF 又は AZA 治療中に再燃 (Upr > 3.1g/日 ±1.3) 	<ul style="list-style-type: none"> •1 回当たり 375 mg/m²を1週間間隔で4回。 •MMF およびステロイド併用 	<ul style="list-style-type: none"> •CR: Upr <0.5g/日、Scr、尿沈渣の正常化 •PR: 上記検査項目の>50%改善 •CR=7 例、PR=1 例 •抗 DNA 抗体価の低下、血清補体価の上昇も認められた。 	<ul style="list-style-type: none"> •感染症の発現は無かった。
6. 企業文献 14)	<ul style="list-style-type: none"> •20 例の LN •12 例は少なくとも1回以上の再発歴あり •18 例が少なくとも1剤の免疫抑制剤による治療中 	<ul style="list-style-type: none"> •1 回当たり 375 mg/m²を1週間間隔で4回。 •治療中の免疫抑制剤は継続使用 	<ul style="list-style-type: none"> •CR: Upr <0.5g/日、eGFR の>50%改善、血尿の消失 •PR: Upr の>50%改善、eGFR の安定化、 •観察期間中央値 22 ヶ月 (10-51) における CR=7/20、PR=5/20. •腎生検で class IVと確認された15例については CR=5、PR=5であった。 •黒人や治療1ヶ月後に B 細胞が枯渇していない例では有効性が低かった 	<ul style="list-style-type: none"> •輸注時反応が3例に認められた (頭痛2例、悪心1例) •フォローアップ中、2例に重篤な感染症を認めた。いずれも無効例で透析に至った例であった (敗血症1例、敗血性関節炎1例) •4例に軽度の好中球減少を認めた (治療後 2-18 ヶ月に発現)
7. 企業文献 15)	<ul style="list-style-type: none"> •リツキシマブ単剤 (n=9)とリツキシマブ+CYC の併用 (n=10)の比較試験 •WHO class III/IV •Upr ≥1.5 g/day •Scr ≤35g/L 	<ul style="list-style-type: none"> •リツキシマブ単剤 リツキシマブ 1,000 mg/回を2回 (day 1, 15) •併用群 リツキシマブ 1,000 mg/回を2回 (day 1, 15) CYC 750mgを1回 (day 1) •両群ともステロイドの併用あり (ステロイドは後に漸減) 	<ul style="list-style-type: none"> • SLICC Renal Activity Score で評価 [Upr : 0.5-1g/日 (3点)、1-3g/日 (5点)、>3g/日 (11点)。尿沈渣: 赤血球 >10/hpf (3点)、白血球 >10/hpf (1点) •CR: 評価時スコアが0 •PR: 評価時スコアがベースラインより改善するも0に達しない場合。 •主要評価とする48週後における全体的改善率は、CRが4例(21%)、PRが11例(%)であった。(単剤)CR=2, PR=6 (併用)CR=2, PR=5 	<ul style="list-style-type: none"> •重篤な有害事象として併用群の1例に肺胞出血があった(8週時点) •感染症が頻発したが、2例を除いて軽微であった。 •2例の重篤な感染症は、併用群の無効例で透析中に膿瘍を認めた。もう一例は単剤群のPR例でカリニ肺炎をめている
8. 企	<ul style="list-style-type: none"> •18 例の class III/IV/Vの LN 	<ul style="list-style-type: none"> •1 回当たり 1000mg を day 	<ul style="list-style-type: none"> •LN の有効性評価 (CR) Upr <0.5g/日、Scr の 	<ul style="list-style-type: none"> •3 例(16.7%)が4件による感染症

業 文 献 16)	<ul style="list-style-type: none"> 全例が CYC などの免疫抑制療法に不応性 	<ul style="list-style-type: none"> 1, day 15 の 2 回投与 必要に応じて 500mg の静注メチルプレドニゾロンを併用 リツキシマブ投与後、MMF を開始し、経口ステロイドを漸減 	<p>正常化 (PR) Upr の >50% 改善で Scr の安定化。</p> <ul style="list-style-type: none"> 治療開始後 12 ヶ月時点において、18 例中 6 例 (33.3%) が CR、6 例 (33.3%) が PR。 	<p>で入院した (1 例がカテーテル部の蜂巣炎、1 例が原疾患による心外膜液貯留で入院した後に尿性敗血症を発現、同症例は LN 以外の SLE 症状に対してステロイド増量時に肺感染症を発現。1 例が帯状疱疹)</p>
9 企 業 文 献 17)	<ul style="list-style-type: none"> 7 例の LN 全例女性で平均年齢 30 歳 (19-43) 全例が CYC を含む既存治療抵抗性 腎生検にて WHO class III/IV を確認 	<ul style="list-style-type: none"> 1 回当たり 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回。 静注ステロイドおよび静注 CYC 併用 	<ul style="list-style-type: none"> 治療開始から 6 ヶ月後に評価 CR: Scr 正常化、尿沈渣の鎮静、Upr < 0.5g/日 PR: 上記検査治の ≥ 50% 改善 CR=3/7 例、PR=1/7 例。 他の 3 例も改善を認めたが有効性基準に達しなかった。1 例無効。 疾患活動性 (SLEDAI) スコアも治療前 15 から治療後 3 へと低下 6/7 例でステロイドの減量が可能 無効 1 例を除き、腎病理学的にも改善を認めた。 	<ul style="list-style-type: none"> 有害事象が 4/7 例に認められた (帯状疱疹が 1 例、尿路感染が 1 例、発熱性好中球減少が 1 例、光線過敏症が 1 例)
10 企 業 文 献 18)	<ul style="list-style-type: none"> 22 例の class III/IV の LN 全例が全治療歴を有した既存治療抵抗性 全例にステロイドを含む 1 剤以上の免疫抑制薬による治療中 	<ul style="list-style-type: none"> 0.5~1.0g/body を 2 回 (day1, day15) 治療中の免疫抑制剤は継続使用 	<ul style="list-style-type: none"> CR: Upr < 0.5g/日、Scr の正常化、尿沈渣の消失 PR: 上記検査項目の >40% 改善 CR=5/22 例 PR=7/22 例 	<ul style="list-style-type: none"> 重篤な有害事象が 1 例により死亡した (ヒストプラズマ症、肺胞出血)。本症例は糖尿病を併発しており、ステロイドの他に 3 剤の免疫抑制剤を併用していた

LN: Lupus Nephritis、CR: Complete Remission、PR: Partial Remission、Scr: 血清クレアチニン、Upr: 蛋白尿、CYC: cyclophosphamide、MMF: mycophenolate mofetil、AZA: azathioprine

<日本における臨床試験等※>

1) 要望書の記載に追加すべき報告なし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

1)

要望書に記載の報告に下記 1 報告を追加

Off-label use of rituximab in systemic lupus erythematosus: a systemic review 企業文献
19)

Medline, Embase, Cochrane library 等からリツキシマブの SLE (ループス腎症に限らない) に関する報告を検索し、総説や論説を除く計 29 の論文についてメタ・アナリシスを行った。

リツキシマブの用法用量は、悪性リンパ腫における 1 回当たり 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与する方法、もしくは関節リウマチにおける 1 回当たり 1,000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回投与する方法がほとんどであった。

疾患活動性スコア (SLEDA、BILAG) の改善は、悪性リンパ腫における用法用量が関節リウマチの用法用量より優位であったが、試験デザインの影響が大きいとも考察される。これらの用法用量を上回って投与している試験もあったが、B 細胞の枯渇や寛解率において差は認められない。いずれの用法用量でも疾患再燃に先立って B 細胞数の回復を認めている。

非コントロール試験における 29 報、456 例の統合解析では、リツキシマブは中枢神経系、ループス腎症を含む多くの SLE 症状の改善に有効であると判断される。SLEDAI 疾患活動性スコアのリツキシマブ投与前のベースライン平均値は 14.8 であったが、治療後に 5.4 へと有意に低下しており ($p < 0.001$)、同様に BILAG 疾患活動性スコアも 14.7 から 7.0 へと低下している ($p = 0.001$)。しかしながら、2 つの大規模比較試験では、リツキシマブ群のプラセボ群に対する優位性に統計的有意差が認められていない。

ループス腎症に対する小規模のオープン試験の計 96 例の統合解析では、完全寛解が 26 例 (27%)、部分寛解が 37 例 (39%) であった。

安全性については、リツキシマブ群における有害事象の頻度はプラセボ群ほぼ同等であり、リツキシマブ群で多く発現している有害事象は、好中球減少 (12.3% vs 4.2%)、好中球減少 (5.5% vs 1.4%)、および低血圧 (11% vs 4.2%) であった。リツキシマブに伴う輸注時反応は概して軽微である。2006 年に JC ウイルスの再活性化による進行性多巣性白質脳症の発現に関する安全性レターが発行されているが、免疫抑制療法全般に注意が必要である。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) 要望書の記載に追加すべき報告なし

<日本における教科書等>

1) 要望書の記載に追加すべき報告なし

(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) 要望書の記載に追加すべき報告なし

<日本におけるガイドライン等>

1) 要望書の記載に追加すべき報告なし

(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)

(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>

国内外の報告や総説などから、リツキシマブによる SLE 疾患活動性の低下が認められており、ループス腎症に限らず SLE 疾患活動性の制御に有用であると判断される。

SLE において腎症は生命予後の不良因子の 1 つとして知られていることから、本要望は妥当なものと判断される。なお、海外学会のガイドラインでは既存治療抵抗性のループス腎症に限定されており、難治性のループス腎症とするのが妥当と判断される。

<要望用法・用量について>

SLE を含む自己免疫疾患においては、何らかの原因により自己反応性を獲得した B 細胞（自己反応性 B 細胞）が病因の 1 つであると考えられており、本剤による B 細胞枯渇療法が有効とされている。従って、本剤の SLE に対する用法用量は十分な B 細胞枯渇をもたらす用法用量である必要がある。本剤の 1 回あたり $375\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 週間間隔で 4 回投与する用法用量は、既に本邦で悪性リンパ腫に対する用法用量として承認となっており、国内外の試験において長期の B 細胞枯渇が認められており、また安全性も確認されている。また、本剤の 1 回あたり $1,000\text{mg}/\text{body}$ を 2 週間空けて 2 回投与する用法用量は、海外で関節リウマチに承認となっている用法用量であるが、国内における臨床試験^{企業文献 20), 21)}でも B 細胞の枯渇と安全性が確認されており、要望内容は妥当と判断される。

<臨床的位置づけについて>

前述の通り、腎症を呈する SLE では生命予後が不良であり、積極的治療介入が必要であ

る。国内外の報告では、既存治療で十分な病勢コントロールが出来ない症例や、忍容性に問題がある症例に対して本剤が使用されており、海外ガイドラインもこの位置付けでの推奨があることから、既存治療抵抗性の難治性に対する位置付けが妥当と判断される。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 前述の通り、米国において本剤のループス腎症に対する臨床試験が実施されたが統計的有意差をもつての優位性は認められていない。試験デザインが問題であるとの専門家の見解であるが、これに代わる妥当な試験デザインも提唱されていない。

一方で、ループス腎症は予後不良であり、海外ガイドラインでは既に推奨されている。国内の少数例によるオープン試験からの解析でも、国内症例に対する有効性が期待されることから、公知申請による早期承認が妥当と考える。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

- 企業文献1) Hahn BH, et al.: American College of Rheumatology Guideline for Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis. *Arthritis Care Res* 2012;64:797-808.
- 企業文献2) Kasitanon N, et al. Predictors of survival in systemic lupus erythematosus. *Medicine*. 2006;85(3):147-156.
- 企業文献3) Jonsdottir T, et al. Clinical improvements in proliferative vs membranous lupus nephritis following B-cell depletion: pooled data from two cohorts. *Rheumatology*. 2010;49:1502-1504.
- 企業文献4) Terrier B, Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus; results from 136 patients from the French Autoimmunity and Rituximab registry. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2458-2466.
- 企業文献5) Merrill JT, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62:222-233.
- 企業文献6) Rovin B, et al. Effects of rituximab (RTX) on anti-dsDNA and C3 levels and relationship to response; results from LUNAR trial (abstract). *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:406A. (当該文献と同一内容の別の学会要旨を添付: Furie R, et al. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(Suppl3): 550)
- 企業文献7) Bertsias GK, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association

(EULAR/ERA-EDTA) recommendations for management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1771-1782

企業文献8) Diaz-lagares C, et al. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy proven lupus nephritis: pooled data from European cohorts. *Autoimmun rev.* 2012;11:357-364.

企業文献9) Ramos-Casals M, et al. Rituximab therapy in lupus nephritis: current clinical evidence. *Clin rev Allergy Immunol.* 2011;40:159-169.

企業文献10) Condon MB, et al. prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroid. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1280-1286.

企業文献11) Bang SY, et al, Multicenter retrospective analysis of the effectiveness and safety of rituximab in Korean patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Autoimmune Diseases.* Volume, Article ID 565039.

企業文献12) Roccatello D, et al. Intensive short-term treatment with rituximab, cyclophosphamide and methylprednisolone pulses induces remission in severe case of SLE with nephritis and avoids further immunosuppressive maintenance therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:3987-3992.

企業文献13) Boletis J, et al. Rituximab and mycophenolate mofetil for relapsing proliferative lupus nephritis: a long-term prospective study. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:2157-2160.

企業文献14) Melander C, et al. Rituximab in severe lupus nephritis: early B-cell depletion affects long-term renal outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:579-587.

企業文献15) Li ED, et al. Is combination rituximab with cyclophosphamide better than rituximab alone in the treatment of lupus nephritis? *Rheumatology* 2009;48:892-898.

企業文献16) Pepper R, et al. rituximab is an effective treatment for lupus nephritis and allows a reduction in maintenance steroids. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:3717-3723.

企業文献17) Gunnarsson I, et al. Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:1263-1272.

企業文献18) Vinga-Perez M, et al. Clinical and immunological effects of rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study. *Arthritis Res Therapy.* 2006;8:R83

企業文献19) Murray E, et al. Off-label use of rituximab in systemic lupus erythematosus: a systemic review. *Clin Rheumatol.* 2010;29:707-716.

企業文献20) Tanaka Y, et al. A multicenter phase I/II trial of rituximab for refractory lupus erythematosus. *Mod Rheumatol* 2007;17:191-7.

企業文献21) Tanaka Y, et al. Efficacy of rituximab in patients with refractory lupus

nephritis: a post-hoc analysis from phase II trial in Japanese. *Arthritis Rheum* 2013;65(S10):S253.