

# 資料 4 - 2

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議  
公知申請への該当性に係る報告書（案）  
リツキシマブ（遺伝子組換え）  
ウェゲナー肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎

## 1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	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	
	会社名：全薬工業株式会社	
要望者名	日本リウマチ学会	
要望内容	効能・効果	ウェゲナー肉芽腫症（WG）、顕微鏡的多発血管炎（MPA）
	用法・用量	1回当たり 375mg/m <sup>2</sup> を 1週間間隔で 4回投与
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	特になし
備考	特になし	

## 2. 要望内容における医療上の必要性について

### （1）適応疾病の重篤性についての該当性

血管炎症候群は、罹患する血管サイズに基づき、大型血管炎、中型血管炎、小型血管炎に分類される。小型血管炎のうち、免疫複合体の関与しない、ウェゲナー肉芽腫症（WG）、顕微鏡的多発血管炎（MPA）、チャージ・ストラウス症候群（CSS、アレルギー性肉芽腫性血管炎とも呼ばれる）の3疾患は、抗好中球細胞質抗体（anti-neutrophil cytoplasmic antibody; ANCA）という共通の疾患標識抗体を有することから、ANCA 関連血管炎と総称される。ANCA は、主として好中球細胞質のアズール顆粒球中の抗原を認識する自己抗体であり、プロテインアーゼ 3（PR3）に対する抗体の PR3-ANCA、ミエロペルオキシダーゼ（MPO）に対する抗体の MPO-ANCA がある<sup>1)</sup>。

ANCA 関連血管炎は希少かつ原因不明の難治疾患であり、本邦では厚生労働省特定疾患に指定されている。平成 21 年度の医療受給者証の交付件数は、WG で約 1,600 人、MPA で約 7,000 人（ただし結節性多発動脈炎を含む）と報告されている。

### ① ウェゲナー肉芽腫症（WG、現在は Granulomatosis with polyangiitis; GPA と改名）

WG は、①上気道、肺及び腎の巨細胞を伴う壊死性肉芽腫性炎、②免疫グロブリンを伴わない壊死性半月体形成腎炎、③小・細動脈の壊死性肉芽腫性血管炎の 3 つの組織所見を特徴

とする。また、WG の疾患標識抗体として PR3-ANCA が高頻度に認められる<sup>2)</sup>。

症状は、95%の患者に上気道病変がみられ、しばしば副鼻腔の疼痛や後鼻漏、膿性、血性鼻汁等がみられる。肺病変は 85～90%の患者にみられ、咳、喀血、呼吸困難、無気肺、肺浸潤陰影等などがみられる。腎病変は 77%の患者にみられ、その多くは急速進行性糸球体腎炎症候群を呈するので、適切な治療が行われない限り急速進行性の腎不全に至る<sup>3)</sup>。

治療は、シクロホスファミドと糖質コルチコイドの併用で 90%の患者で寛解導入が可能とされているが、再発も多い。再発例の予後は悪く、全身の多臓器障害を伴う重症の WG では、積極的治療介入を行わない場合には 2 年後に 90%の患者が死亡するとされている<sup>4)</sup>。

## ② 顕微鏡的多発血管炎 (MPA)

MPA は、細動脈・毛細血管・後毛細血管細動脈の壊死、血管周囲の炎症性細胞浸潤の組織所見を特徴とする。また、MPA の疾患標識抗体として MPO-ANCA が高頻度に認められる<sup>2)</sup>。

症状は、発熱、全身倦怠感、体重減少等の全身性炎症症状とともに、関節痛、筋痛、皮疹（紫斑、皮膚潰瘍等）、手足のしびれや麻痺（末梢神経障害）等がみられる。腎臓の障害は初期には無症状であるが、尿検査で尿潜血反応陽性、蛋白尿、腎機能悪化、高血圧がみられる<sup>4)</sup>。79%の患者に糸球体腎炎がみられ、急速進行性の様相を呈して腎不全に陥ることもある<sup>3)</sup>。その他、心不全、脳出血・脳梗塞、腹痛、下血等がみられる<sup>4)</sup>。

治療は、寛解導入療法と寛解維持療法がある。寛解導入療法は、血管炎の活動性を完全に抑制する治療で、腎臓や肺等の重要臓器に血管炎による障害がみられる場合、大量の糖質コルチコイドとシクロホスファミドが併用される。さらに重症な場合は血漿交換療法も併用される。以上のように治療方針は確立しているものの、予後は悪く、発症後 6 ヶ月以内に 30%が死亡し、1 年以内の死亡率は 45%と報告されている<sup>4)</sup>。

以上より、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）は、WG 及び MPA は「ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」に該当すると判断した。

### (2) 医療上の有用性についての該当性

難治性の WG に対してリツキシマブが有効であったことが 2001 年に報告されて以降<sup>5)</sup>、ANCA 関連血管炎に対する新たな治療戦略としてリツキシマブによる B 細胞標的治療が着目され<sup>6)</sup>、WG 及び MPA 患者に対するリツキシマブの使用について報告されるようになった<sup>7-9)</sup>。

上記のような使用実態を踏まえ、米国において医師主導治験として WG 及び MPA 患者を対象としたシクロホスファミドとの無作為化比較試験（RAVE 試験、当該試験の概略は「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項参照。）が実施され、リツキシマブはシクロホスファミドに劣らず有効であり、安全性に関しても許容可能との結果が得られたことから<sup>10)</sup>、当該試験成績に基づき、米国で 2011 年 4 月に、カナダで 2012 年 1 月に、WG

及び MPA に対する適応で承認された。

欧州リウマチ学会 (EULAR) 等が作成した治療ガイドラインでは<sup>11),12)</sup>、重症の ANCA 関連血管炎に対する寛解導入療法として糖質コルチコイドとシクロホスファミドの併用が、寛解維持療法として糖質コルチコイドとアザチオプリン又はメトトレキサート等との併用が推奨されており、糖質コルチコイドとシクロホスファミドを併用しても寛解導入が困難な症例、再発を繰り返す症例、又はこれらの薬剤が禁忌である症例に対しては、リツキシマブの使用を考慮するよう推奨されている。また、本邦の ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン<sup>2)</sup>においても同様に、難治性 ANCA 関連血管炎に対してリツキシマブの使用が推奨されている。

以上より、リツキシマブは、米国及びカナダにおいて要望内容の適応が承認されており、国内外のガイドラインにおいて既存治療 (糖質コルチコイドやシクロホスファミド) による寛解導入が困難な場合、再発を繰り返す場合、又はシクロホスファミドの使用禁忌の症例に対する治療薬として位置付けられていることから、検討会議は、「ウ 欧米において標準的療法に位置付けられており、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」と判断した。

### 3. 欧米等 6 カ国の承認状況等について

#### (1) 欧米等 6 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 <sup>13)</sup>	
効能・効果	<p><b>1 非ホジキンリンパ腫 (NHL)</b></p> <p>リツキシマブ (リツキシマブ) は、以下の患者の治療に使用される。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>再発又は治療抵抗性、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する単剤療法。</li> <li>未治療のろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対して、初回化学療法との併用による治療、及び、リツキシマブ併用化学療法で完全奏効又は部分奏効した患者に対する単剤維持療法。</li> <li>非進行期 (安定状態を含む) の低悪性度、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する初回 CVP (シクロホスファミド、ビンクリスチン及びプレドニゾン) 療法後の単剤療法。</li> <li>未治療のび慢性大細胞型 B 細胞性、CD20 陽性 NHL に対する、CHOP (シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾン) 又はアントラサイクリンを含む化学療法との併用療法。</li> </ul> <p><b>2 慢性リンパ性白血病 (CLL)</b></p> <p>リツキシマブとフルダラビン及びシクロホスファミド (FC) の併用による、未治療及び既治療の CD20 陽性 CLL に対する治療。</p> <p><b>3 関節リウマチ (RA)</b></p> <p>リツキシマブとメトトレキサートの併用による、少なくとも 1 剤以上の抗 TNF 製剤の効果が不十分な中等度～重症の活動性関節リウマチを有する成人患者の治療。</p>

	<p><b>4 ウェゲナー肉芽腫症 (WG) 及び顕微鏡的多発血管炎 (MPA)</b>  <u>リツキサンと糖質コルチコイドの併用による、ウェゲナー肉芽腫症 (WG) 及び顕微鏡的多発血管炎 (MPA) に罹患している成人患者の治療。</u>          注) 要望内容に係る部分は下線</p>
<p>用法・用量</p>	<p><b>2.1 投与方法</b></p> <p>静脈内へ、<b>push</b> や <b>bolus</b> での投与はしないこと。</p> <p>各回の投与前にプレメディケーションを実施すること。投薬は静脈内への輸注のみとすること。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 初回投与 : 50mg/hr で点滴静注を開始する。投与に関連した毒性が発現しない場合、30分毎に 50mg/hr ずつ最大 400mg/hr まで注入速度を上げる。</li> <li>・ 2回目以降の投与 : 100mg/hr で点滴静注を開始する。投与に関連した毒性が発現しない場合は、30分毎に 100mg/hr ずつ最大 400mg/hr まで注入速度を上げる。</li> </ul> <p>未治療のろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL 及びび慢性大細胞型 B 細胞性、CD20 陽性 NHL (DLBCL) 患者に対する投与</p> <p>第 1 サイクルでグレード 3 又はグレード 4 の infusion reaction を認めない場合には、グルココルチコイドを含む化学療法の第 2 サイクルにおいて、90 分間点滴静注により投与できる。</p> <p>投与開始速度として、投与量の 20% を初期 30 分間で点滴静注し、その後 60 分間で残りの薬剤 (投与量の 80% に相当) を点滴静注する。第 2 サイクルで 90 分間点滴静注の忍容性が確認された場合には、第 3 サイクル以降の残りの治療サイクルで (第 6 サイクル又は第 8 サイクルまで)、90 分間点滴静注を用いることができる。</p> <p>治療にあたり注意が必要な循環器系の疾患を有する患者、又は第 2 サイクル開始前の末梢血リンパ球数が <math>5,000/\text{mm}^3</math> 以上の患者については、90 分間点滴静注を用いるべきではない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Infusion reaction が出現した場合、投与を中止するか注入速度を減速する。症状が改善したら、減速又は中止前の 1/2 の注入速度で投与を続ける。</li> </ul> <p><b>2.2 非ホジキンリンパ腫 (NHL) への推奨投与量</b></p> <p>推奨投与量は <math>375\text{mg}/\text{m}^2</math> で、以下のスケジュールにより静脈内投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 再発又は治療抵抗性、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する投与 1 週間に 1 回投与を、4 回又は 8 回繰り返す。</li> <li>・ 再発又は治療抵抗性、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する再投与 1 週間に 1 回投与を、4 回繰り返す。</li> <li>・ 未治療のろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する投与 化学療法の各サイクル 1 日目に投与し、最大 8 回繰り返す。リツキサン</li> </ul>

	<p>併用化学療法に完全奏効又は部分奏効した患者に対しては、その8週後よりリツキサン単剤による維持療法を開始し、8週毎に12回繰り返す。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <b>初回 CVP 療法後の非進行期の低悪性度、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する投与</b> 6~8 サイクルの CVP 療法完了後、6 ヶ月毎に週 1 回 4 週間投与する。最大投与回数は 16 回とする。</li> <li>・ <b>び慢性大細胞型、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する投与</b> 化学療法の各サイクル 1 日目に投与し、最大 8 回投与とする。</li> </ul> <p><b>2.3 慢性リンパ性白血病 (CLL) への推奨投与量</b></p> <p>推奨投与量 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ FC 化学療法開始前日に 375mg/m<sup>2</sup> を投与し、その後の 2-6 サイクルは各サイクルの初日 (day 1) に 500mg/m<sup>2</sup> を投与する (28 日毎)。</li> </ul> <p><b>2.4 Zevalin<sup>®</sup>療法に使用する場合の推奨投与量</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Indium-111-(In-111-) Zevalin 及び Yttrium-90- (Y-90-) Zevalin を投与する 4 時間以内に 250mg/m<sup>2</sup> を投与する。</li> <li>・ リツキサンと In-111-Zevalin の投与は、リツキサンと Y-90-Zevalin の投与の 7~9 日前に行う。</li> <li>・ Zevalin の治療レジメンに関しては Zevalin の処方情報全文を参照のこと。</li> </ul> <p><b>2.5 関節リウマチ (RA) に使用する場合の推奨投与量</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 1,000mg を 2 週間の間隔を開けて 2 回静脈内投与する。</li> <li>・ Infusion reaction の発現頻度を減らし、重篤度を軽減するため、メチルプレドニゾン 100mg 又は相当量の糖質コルチコイドを、各投与の 30 分前に静注することが推奨される。</li> <li>・ 2 回投与後の再投与は、24 週毎、又は臨床評価に基づいて投与可能だが、16 週間より早期に投与してはならない。</li> <li>・ リツキサンはメトトレキサートと併用して投与する。</li> </ul> <p><b>2.6 ウェゲナー肉芽腫症 (WG) 及び顕微鏡的多発血管炎 (MPA) に使用する場合の推奨用量</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>リツキサン 375mg/m<sup>2</sup> を週 1 回、4 回投与する。</u></li> <li>・ <u>重篤な血管炎症状に対する治療においては、メチルプレドニゾン 1,000mg/日に相当する糖質コルチコイドを 1 日目から 3 日間静脈内投与し、引き続きプレドニゾン 1mg/kg/day を経口投与 (80mg/day を超えず、臨床的必要性により漸減) することが推奨される。このレジメンはリツキサン投与開始と同時に又はリツキサン投与開始前 14 日以内に始め、リツキサン投与期間中及びリツキサンの 4 週間投与終了後も継続する。</u></li> <li>・ <u>4 週間投与後の再投与について、安全性と有効性は確立していない。</u></li> </ul> <p><b>2.7 推奨される併用療法</b></p> <p>各投与前にアセトアミノフェンと抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションを行うこと。90 分間点滴静注を用いる患者では、化学療法を構成するグルココルチコイドを、本剤の点滴静注前に投与する。</p>
--	--

	<p>RA 患者では、各投与 30 分前に、メチルプレドニゾロン 100mg の静注又は相当量の糖質コルチコイドの投与が推奨される。</p> <p><u>WG 及び MPA 患者では、糖質コルチコイドをリツキサンの併用して投与する。</u></p> <p>CLL 患者では、投与中及び投与終了後 12 ヶ月間、適宜、ニューモシスティス肺炎及びヘルペスウイルスに対する予防的処置が推奨される。</p> <p><u>ニューモシスティス肺炎に対する予防的処置は、WG 及び MPA 患者にも、リツキサン投与中及びリツキサン最終投与後 6 ヶ月間以上継続することが推奨される。</u></p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
承認年月(または米国における開発の有無)	<p>1997 年 11 月 26 日 (初回承認、ろ胞性非ホジキンリンパ腫)</p> <p><u>2011 年 4 月 19 日 (WG、MPA)</u></p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
備考	
2) 英国 <sup>14)</sup>	
効能・効果	<p>マブセラ (リツキシマブ) は、成人患者において、以下の適応症に使用される。</p> <p><b>非ホジキンリンパ腫 (NHL)</b></p> <p>化学療法との併用で、未治療の臨床病期 III-IV のろ胞性リンパ腫患者に対する治療。</p> <p>寛解導入療法に効果を示したろ胞性リンパ腫患者に対する維持療法。</p> <p>マブセラ単剤投与として、化学療法抵抗性又は化学療法後に 2 回以上の再発を認めた臨床病期 III-IV のろ胞性リンパ腫患者に対する治療。</p> <p>CHOP との併用療法において、CD20 陽性のび慢性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対する治療。</p> <p><b>慢性リンパ性白血病 (CLL)</b></p> <p>マブセラと化学療法との併用で、未治療及び再発/治療抵抗性の慢性リンパ性白血病患者に対する治療。過去にマブセラを含むモノクローナル抗体による治療歴がある患者、又はマブセラと化学療法の併用療法に抵抗性を示した患者に関する有効性と安全性については、データが限られている。</p> <p><b>関節リウマチ</b></p> <p>マブセラとメトトレキサートの併用で、1 剤以上の抗 TNF 製剤を含む抗リウマチ薬 (DMARDs) で効果不十分又は忍容性がない重症の活動性関節リウマチを有する成人患者に対する治療。</p> <p>マブセラとメトトレキサートの併用療法により、関節破壊の進行を遅らせる効果があることが X 線診断により示され、また、身体機能改善効果も示されている。</p>
用法・用量	<p><b>非ホジキンリンパ腫</b></p> <p><b>治療中の投与量調整</b></p> <p>マブセラ投与量の減量は推奨しない。マブセラを化学療法と併用して使用</p>

	<p>する場合、化学療法剤には標準的な減量法が適用可能である。</p> <p><b>ろ胞性非ホジキンリンパ腫</b></p> <p><b>併用療法</b></p> <p>化学療法との併用により、未治療又は再発／治療抵抗性のろ胞性リンパ腫患者を対象に寛解導入療法を行う場合のマブセラの推奨投与量：375mg/m<sup>2</sup>（体表面積）/サイクルで、最大8サイクル繰り返す。</p> <p>マブセラは各治療サイクルの1日目に、必要に応じて、化学療法に用いられる糖質コルチコイドの静脈内投与後に投与する。</p> <p><b>維持療法</b></p> <p><b>未治療ろ胞性リンパ腫</b></p> <p>寛解導入療法に効果を示した未治療のろ胞性リンパ腫患者を対象とした維持療法でのマブセラの推奨投与量：375mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を2ヵ月毎に（寛解導入療法のマブセラ最終投与から2ヵ月後に開始）、疾患の増悪を認めるまで、又は最大2年間継続する。</p> <p><b>再発又は治療抵抗性ろ胞性リンパ腫</b></p> <p>寛解導入療法に効果を示した再発又は治療抵抗性のろ胞性リンパ腫患者を対象とした維持療法でのマブセラの推奨投与量：375mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を3ヵ月毎に（寛解導入療法のマブセラ最終投与から3ヵ月後に開始）疾患の増悪を認めるまで、又は最大2年間継続する。</p> <p><b>単剤療法</b></p> <p><b>再発又は治療抵抗性ろ胞性リンパ腫</b></p> <p>化学療法抵抗性又は化学療法後に2回以上の再発を認めた臨床病期III-IVの成人ろ胞性リンパ腫患者を対象とした寛解導入療法でのマブセラ単剤治療の推奨投与量：375mg/m<sup>2</sup>（体表面積）の静脈内投与を、週1回、4週間行う。</p> <p>再発又は治療抵抗性のろ胞性リンパ腫に対する先行治療で、マブセラ単剤で効果を示した患者にマブセラの再投与を行う場合のマブセラ単剤治療の推奨投与量：375mg/m<sup>2</sup>（体表面積）の静脈内投与を、週1回、4週間行う。</p> <p><b>び慢性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫</b></p> <p>マブセラは CHOP 化学療法と併用する。マブセラの推奨投与量は体表面積あたり 375mg/m<sup>2</sup>（体表面積）であり、化学療法による各治療サイクルの day1 において、CHOP を構成する糖質コルチコイドの静脈内投与後に投与を行い、これを8サイクル繰り返す。び慢性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした治療において、CHOP 以外の化学療法を併用した場合、マブセラの安全性と有効性は確立されていない。</p> <p><b>慢性リンパ性白血病（CLL）</b></p> <p>CLL 患者においては、腫瘍崩壊症候群のリスクを減らすため、治療開始48時間前に、十分なハイドレーション及び尿酸生成阻害剤の投与による予防的処置の開始を推奨する。CLL 患者のリンパ球数が 25×10<sup>9</sup>/L を超える場合</p>
--	--

	<p>は、急性の infusion reaction 及び／又はサイトカイン放出症候群の発現率を減らし重篤度を軽減させるため、マブセラ投与直前にプレドニゾン／プレドニゾン 100mg の静脈内投与を行う。</p> <p>未治療及び再発又は治療抵抗性 CLL 患者に対して、化学療法併用におけるマブセラの推奨投与量は、第 1 サイクルでは day 0 に 375mg/m<sup>2</sup> (体表面積)、第 2 サイクル以降は day1 に 500mg/m<sup>2</sup> (体表面積) で、合計 6 サイクル行う。化学療法はマブセラ投与後に施行する。</p> <p><b>関節リウマチ</b></p> <p>マブセラの治療を受けた患者には各投与時に患者カードを渡す。</p> <p>Infusion reaction の発現率を減らし、重篤度を軽減するために、マブセラ投与の 30 分前までにメチルプレドニゾン 100mg の静脈内投与を完了する。鎮痛剤/解熱剤 (パラセタモール等) 及び抗ヒスタミン剤 (ジフェンヒドラミン等) によるプレメディケーションを、マブセラ投与分に行う。</p> <p>マブセラ治療コースは、1,000mg の静脈内投与 2 回で構成する。マブセラの推奨投与量は 1,000mg であり、2 週間間隔で 2 回目の点滴静注を行う。</p> <p>2 回投与後に治療を施行する場合は、前回の投与を起点として 24 週間後に判断する。疾患活動性の残存を認めた場合に再投与を行い、それ以外の場合には疾患活動性が再燃するまで再投与を行わない。</p> <p>これまで得られているデータから、マブセラによる臨床的効果は、通常最初の投与から 16~24 週の間に見ることが示されている。この期間内に治療効果が認められなかった患者については、継続治療の実施を慎重に検討する。</p> <p><b>各コースの初回投与</b></p> <p>投与開始時の推奨注入速度を 50mg/hr として 30 分間投与し、その後、30 分毎に 50mg/hr ずつ、最大 400mg/hr まで注入速度を上げる。</p> <p><b>各コースの 2 回目投与</b></p> <p>2 回目以降の投与では、100mg/hr で投与を開始することができ、その後 30 分毎に 100mg/hr ずつ、最大 400mg/hr まで注入速度を上げることができる。</p>
承認年月(または英国における開発の有無)	1998 年 6 月 2 日 (初回承認、ろ胞性非ホジキンリンパ腫) 要望内容の効能・効果については、承認されていない [EMA に対して承認申請中] (2012 年 5 月 1 日現在)。
備考	
3) 独国	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	英国と同じ
承認年月(または独国における開発の有無)	1998 年 6 月 2 日 (初回承認、ろ胞性非ホジキンリンパ腫) 要望内容の効能・効果については、承認されていない [EMA に対して承認申請中] (2012 年 5 月 1 日現在)。
備考	
4) 仏国	

効能・効果	英国と同じ
用法・用量	英国と同じ
承認年月(または仏国における開発の有無)	1998年6月2日(初回承認、ろ胞性非ホジキンリンパ腫) 要望内容の効能・効果については、承認されていない〔EMA に対して承認申請中〕(2012年5月1日現在)。
備考	
5) 加国 <sup>15)</sup>	
効能・効果	<p><b>非ホジキンリンパ腫 (NHL)</b></p> <p>リツキサン (リツキシマブ) は以下の治療に使用される。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・再発又は治療抵抗性、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する治療。</li> <li>・CD20 陽性のび慢性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 (DLBCL) に対する、CHOP 療法との併用療法。</li> <li>・未治療、臨床病期Ⅲ/Ⅳのろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する、CVP 療法との併用療法。</li> <li>・CHOP 又は CHOP とリツキサン併用療法による寛解導入療法で効果が得られたろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に対する維持療法。</li> <li>・未治療、進行期、高腫瘍量のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者において、CHOP 療法とリツキサンとの併用療法又は CVP とリツキサンとの併用療法による寛解導入療法で効果が得られた患者に対するリツキサン単剤による維持療法。</li> </ul> <p><b>慢性リンパ性白血病 (CLL)</b></p> <p>リツキサンは以下の治療に使用される。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・未治療又は既治療の B 細胞性慢性リンパ性白血病 (B-CLL) で Binet 分類 B 又は C の患者に対するフルダラビン及びシクロホスファミドとの併用療法。</li> </ul> <p>CLL に対するリツキサンの使用は、無増悪生存期間の改善を根拠として行われている。全生存期間に関する有用性は、未治療又は既治療 CLL 患者において認められていない。R-FC 療法 (リツキサン、フルダラビン及びシクロホスファミド) による治療歴がある患者に対する R-FC 療法の治療効果は検討されていない。</p> <p><b>高齢者 (65 歳以上)</b> : CLL において、探索的なサブグループ解析により、高齢者への使用が、有効性及び安全性の差に関連していることが示されている。</p> <p><b>関節リウマチ (RA)</b></p> <p>成人患者に対するリツキサンとメトトレキサートの併用療法は以下の治療に使用される。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・中等度～重症の活動性関節リウマチを有し、少なくとも 1 剤以上の抗 TNF 製剤による治療で効果が不十分又は忍容性が認められない成人患者における疾患の兆候及び症状の緩和。</li> </ul>

	<p>リツキサンの併用療法で、関節破壊の進行を遅らせる効果が X 線診断により示されている。</p> <p><b><u>多発性血管炎を伴う肉芽腫 (GPA/WG) 及び顕微鏡的多発血管炎 (MPA)</u></b></p> <p><u>リツキサンと糖質コルチコイドの併用による、重症の活動性多発性血管炎を伴う肉芽腫 (GPA/WG) 及び顕微鏡的多発血管炎 (MPA) に罹患している成人患者に対する寛解導入治療。</u></p> <p><u>血管炎に関する最新の治療ガイドラインを参照すること。</u></p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
<p>用法・用量</p>	<p><b>非ホジキンリンパ腫</b></p> <p><b>投与量</b></p> <p><b>低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫:</b></p> <p>プレメディケーション</p> <p>解熱/鎮痛剤 (アセトアミノフェン等) 及び抗ヒスタミン剤 (ジフェンヒドラミン等) を用いたプレメディケーションは、リツキサン投与前に必ず行う。</p> <p>糖質コルチコイドを含む化学療法とリツキサンを併用しない場合は、糖質コルチコイドによるプレメディケーションを考慮する。</p> <p>初回治療</p> <p>リツキサンの単剤投与における推奨投与量は <math>375\text{mg}/\text{m}^2</math> とし、週 1 回の静脈内投与を 4 回繰り返す (day 1、8、15 及び 22)。</p> <p>CVP 療法との併用におけるリツキサンの推奨投与量は <math>375\text{mg}/\text{m}^2</math> とし、8 サイクル繰り返す (1 サイクルは 21 日毎)。化学療法の day 1 において、CVP 療法の糖質コルチコイドの静注内投与後に、リツキサンを静脈内投与する。</p> <p>維持療法</p> <p>未治療、進行期、高腫瘍量のろ胞性リンパ腫において、寛解導入療法で完全奏効又は部分奏効した患者に対するリツキサン維持療法の推奨投与量は <math>375\text{mg}/\text{m}^2</math> とする。リツキサン維持療法は、化学療法と併用されるリツキサンの投与完了から 8 週後に開始する。リツキサン単剤を 8 週間毎に最大 12 回 (2 年間) 投与する。</p> <p>寛解導入療法で効果が認められた再発又は治療抵抗性の患者に対するリツキサンの推奨投与量は、<math>375\text{mg}/\text{m}^2</math> を 3 ヶ月毎に投与し、疾患の増悪を認めるまで又は最大 2 年間継続する。</p> <p><b>び慢性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫:</b></p> <p>プレメディケーション</p> <p>解熱/鎮痛剤 (アセトアミノフェン等) 及び抗ヒスタミン剤 (ジフェンヒドラミン等) を用いたプレメディケーションは、リツキサン投与前に必ず行う。</p> <p>糖質コルチコイドを含む化学療法とリツキサンを併用しない場合は、糖質コルチコイドによるプレメディケーションを考慮する。</p>

リツキサンは CHOP 療法と併用する。リツキサンの推奨投与量は  $375\text{mg}/\text{m}^2$  とし、化学療法の day 1 において、CHOP 療法の糖質コルチコイドの静脈内投与後に、リツキサンを投与する。リツキサン投与後に、CHOP 療法の他の薬剤（シクロホスファミド、ドキシソルビシン及びビンクリスチン）を投与する。

**慢性リンパ性白血病:**

**プレメディケーション**

解熱／鎮痛剤（アセトアミノフェン等）及び抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）を用いたプレメディケーションは、リツキサン投与前に必ず行う。

糖質コルチコイドを含む化学療法とリツキサンを併用しない場合は、糖質コルチコイドによるプレメディケーションを考慮する。

未治療及び既治療患者に対する化学療法との併用におけるリツキサンの推奨投与量は、第 1 サイクルでは  $375\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を day1 に投与し、第 2 サイクル以降は  $500\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を day1 に投与する。合計 6 サイクル繰り返す。リツキサン投与後に、化学療法を開始する。

CLL 患者においては、腫瘍崩壊症候群のリスクを減らすため、治療開始 48 時間前に、十分なハイドレーションと尿酸生成阻害剤（アロプリノール等）の投与による予防的処置の開始を推奨する。CLL 患者のリンパ球数が  $25 \times 10^9/\text{L}$  を超える場合は、急性の infusion reaction 及び／又はサイトカイン放出症候群の発現率を減らし重篤度を軽減させるために、リツキサンの投与直前にメチルプレドニゾロンの静脈内投与を推奨する。ML17102 試験において、リツキサン投与前にメチルプレドニゾロン 80mg 相当量（100mg プレドニゾン静注）を投与した。ML17102 試験において、R-FC 群の 74% の症例で糖質コルチコイドが 1 回以上投与され、27% の症例では 2 回以上投与が行われた。

**治療中の投与量調整**

リツキサン投与量の減量は推奨しないが、ML17102 試験の 47% の CLL 症例において、投与延期及び／又は減速が必要であり、17% の症例では初回投与を 2 日に分割した。リツキサンを CHOP 療法と併用する場合、化学療法剤については標準的な減量法が適用可能である。リツキサンを維持療法で投与する場合、標準的方法に則り、重篤な有害事象が発現した症例の治療を延期する。

**Zevalin®(イブリツモマブ チウキセタン)療法に使用する場合**

リツキサンは、ゼヴァリン治療レジメンに必要な薬剤であり、リツキサンを 2 回投与する。リツキサンの初回投与は  $250\text{mg}/\text{m}^2$  の単回投与であり、2 回目投与の 7～9 日前に投与する。第 2 回目投与はリツキサン  $250\text{mg}/\text{m}^2$  とし、 $^{90}\text{Y}$ -イブリツモマブ チウキセタンの投与前 4 時間以内に投与する。ゼヴァリンの処方情報全文について、ゼヴァリンの製品モノグラフを参照すること。

**投与方法**

静脈内へ push や bolus での投与はしないこと。

リツキサンを、糖質コルチコイドを含む化学療法と併用しない場合は、糖質コルチコイドによるプレメディケーションを考慮すること。プレメディケーションが infusion reaction を減弱する可能性がある。ML17102 試験において、ほとんどの CLL 症例に対し、各サイクル投与前にメチルプレドニゾン 80mg 相当量 (100mg プレドニゾン静注) を投与した。

**初回投与** : リツキサン希釈溶液は、50mg/hr で静脈内投与を開始する。リツキサンは、他の薬剤で希釈したり、他の薬剤と混ぜたりしないこと。過敏反応又は infusion reaction を認めない場合、30 分毎に 50mg/hr ずつ最大 400mg/hr まで注入速度を上げる。過敏反応又は infusion reaction を発現した場合、注入速度を一時的に減速するか投与を中止する。症状が改善した後、減速又は中止前の 1/2 の注入速度で投与を継続できる。

**2 回目以降の投与** : 100mg/hr で投与を開始でき、忍容性がある場合には、30 分毎に 100mg/hr ずつ最大 400mg/hr まで注入速度を上げることができる。

**投与できなかった場合**

投与できなかった場合や投与が遅延される場合、それらの投与を省略すべきではなく、予め規定した治療サイクル数及び治療間隔を遵守するよう、専門医の判断により、後日投与すべきである。

**関節リウマチ****プレメディケーション**

解熱/鎮痛剤 (アセトアミノフェン等) 及び抗ヒスタミン剤 (ジフェンヒドラミン等) を用いたプレメディケーションは、リツキサン投与前に必ず行う。

Infusion reaction の発生頻度を減らし、重篤度を軽減させるため糖質コルチコイドによるプレメディケーションを行う。リツキサン投与の 30 分前までにメチルプレドニゾン 100mg 静注を完了する。

**投与量**

リツキサンによる治療コースは、1,000mg の点滴静注 2 回で構成する。リツキサンの推奨投与量は 1,000mg であり、2 週間間隔で 2 回目の点滴静注を行う。

**RA 患者に対する再治療**

再治療の必要性については、残存病変又は DAS28-ESR2.6 (treatment to remission) を超えるレベルの疾患活動性の悪化を基に、先行治療後 24 週間かけて評価を行う。

先行治療の 16 週間以内にリツキサンによる再治療は行わない。

**投与方法**

**各コースの初回投与** : 投与開始時の推奨注入速度を 50mg/hr として 30 分間投与し、その後 30 分毎に 50mg/hr ずつ、最大 400mg/hr まで注入速度を上

	<p>げることができる。</p> <p><b>各コースの2回目投与</b> : 2回目投与の場合、100mg/hr で投与を開始することができ、その後 30 分毎に 100mg/hr ずつ、最大 400mg/hr まで注入速度を上げることができる。</p> <p><b>多発性血管炎を伴う肉芽腫 (GPA/WG) 及び顕微鏡的多発血管炎 (MPA)</b></p> <p><u>GPA/WG 又は MPA 治療におけるリツキサンの推奨投与量は、375mg/m<sup>2</sup> (体表面積) とし、週 1 回の静脈内投与を 4 回繰り返す。</u></p> <p><u>重篤な血管炎症状に対する治療においては、メチルプレドニゾロン 1,000mg/日に相当する糖質コルチコイドを 1 日目から 3 日間静脈内投与し、引き続きプレドニゾン 1mg/kg/day を経口投与 (80mg/day を超えず、臨床的必要性により漸減) することが推奨される。このレジメンはリツキサン投与開始と同時に又はリツキサン投与開始前 14 日以内に始め、リツキサン投与期間中及びリツキサンの 4 週間投与終了後も継続する。</u></p> <p><u>4 週間投与後の再投与について、安全性と有効性は確立していない。</u></p> <p><b>投与方法</b></p> <p>初回投与 :</p> <p>投与開始時の推奨注入速度を 50mg/hr として 30 分間投与し、その後 30 分毎に 50mg/hr ずつ、最大 400mg/hr まで注入速度を上げることができる。</p> <p>2 回目以降の投与 :</p> <p>2 回目以降の投与の場合、100mg/hr で投与を開始することができ、その後 30 分毎に 100mg/hr ずつ、最大 400mg/hr まで注入速度を上げることができる。</p> <p><u>GPA/WG 及び MPA 患者において、リツキサン投与中及びリツキサン投与後にニューモシスティス肺炎に対する予防的処置の実施が推奨される。</u></p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
承認年月 (または加国における開発の有無)	<p>2000 年 5 月 17 日 (初回承認、ろ胞性非ホジキンリンパ腫)</p> <p><u>2012 年 1 月 25 日 (WG、MPA)</u></p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
備考	
6) 豪州 <sup>16)</sup>	
効能・効果	<p><b>非ホジキンリンパ腫</b></p> <p>マブセラ<sup>®</sup>は、下記疾患を有する患者の治療に使用される。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ CD20 陽性、未治療、臨床病期 III/IV のろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫。</li> <li>・ CD20 陽性、再発又は治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫。</li> <li>・ CD20 陽性、び慢性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する化学療法との併用療法。</li> </ul> <p><b>慢性リンパ性白血病</b></p>

	<p>化学療法との併用による CD20 陽性の慢性リンパ性白血病患者の治療</p> <p><b>関節リウマチ</b></p> <p>マブセラとメトトレキサートとの併用で、少なくとも 1 剤以上の抗 TNF 製剤で効果不十分又は忍容性がない重症かつ活動性の関節リウマチを有する成人患者の治療</p> <p>*マブセラは、メトトレキサートとの併用により、構造的関節破壊の進行を遅らせることが X 線診断により確認されている。</p>
<p>用法・用量</p>	<p><b>非ホジキンリンパ腫</b></p> <p>パラセタモール等の鎮痛剤/解熱剤及びジフェンヒドラミン等の抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションを、マブセラ投与の 30 分から 60 分前に行う。糖質コルチコイドを含む化学療法とマブセラを併用しない場合は、糖質コルチコイドによるプレメディケーションを考慮する。</p> <p><b>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</b></p> <p>マブセラ単剤治療における推奨投与量は <math>375\text{mg}/\text{m}^2</math> とし、週 1 回静脈内投与を 4 回繰り返す。</p> <p>CHOP 化学療法と併用する場合のマブセラの推奨投与量は、<math>375\text{mg}/\text{m}^2</math> とし、化学療法の各サイクルの day 1 に投与する (6 サイクル)。</p> <p><b>未治療、臨床病期 III/IV のろ胞性非ホジキンリンパ腫</b></p> <p>化学療法との併用におけるマブセラの推奨投与量は <math>375\text{mg}/\text{m}^2</math> とし、化学療法の各サイクルの day 1 に投与する。寛解導入療法は、最大 8 サイクル繰り返す。</p> <p>マブセラは化学療法の施行前に投与する。Infusion reaction が発現した場合、化学療法開始までに回復しなければならない。</p> <p><b>維持療法</b></p> <p>寛解導入療法で効果が認められた患者に対してマブセラの維持療法を行うことができる。<math>375\text{mg}/\text{m}^2</math> (体表面積) を 3 ヶ月毎投与し、疾患の増悪を認めるまで、又は最大 2 年間継続する。</p> <p><b>び慢性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫</b></p> <p>CHOP 療法との併用におけるマブセラの推奨投与量は <math>375\text{mg}/\text{m}^2</math> とし、化学療法の各サイクルの day 1 に静脈内投与し、最大 8 サイクル繰り返す。</p> <p><b>慢性リンパ性白血病</b></p> <p>パラセタモール等の鎮痛剤/解熱剤及びジフェンヒドラミン等の抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションを、マブセラ投与の 30 分から 60 分前に行う。糖質コルチコイドを含む化学療法とマブセラを併用しない場合は、糖質コルチコイドによるプレメディケーションを考慮する。</p> <p>化学療法との併用におけるマブセラの推奨投与量は、第 1 サイクルでは <math>375\text{mg}/\text{m}^2</math> を day1 に投与し、第 2 サイクル以降は <math>500\text{mg}/\text{m}^2</math> を day1 に投与する。合計 6 サイクル繰り返す。マブセラ投与後に、化学療法を開始する。</p> <p>CLL 患者においては、腫瘍崩壊症候群のリスクを減らすため、治療開始 48</p>

時間前に、十分なハイドレーションと尿酸生成阻害剤の投与による予防的処置の開始を推奨する。CLL 患者のリンパ球数が  $25 \times 10^9 / L$  を超える場合は、急性の infusion reaction 及び／又はサイトカイン放出症候群の発現率を減らし、重篤度を軽減させるために、マブセラの投与直前にプレドニゾン／プレドニゾロン 100mg の静脈内投与を行う。

#### 治療中の投与量調整

マブセラ投与量の減量は推奨しない。マブセラを化学療法と併用して使用する場合、化学療法剤では標準的な減量法が適用可能である。

**初回投与:** 投与開始時の推奨注入速度は 50mg/h とする。過敏症状や infusion reaction が発現しない場合、30 分毎に 50mg/h ずつ、最大 400mg/h まで注入速度を上げる。過敏症状や infusion reaction が発現した場合、一時的に注入速度を減速するか投与を中止する。症状が改善した後、減速又は中止前の 1/2 の投与速度で投与を継続できる。

**2 回目以降の投与:** 2 回目以降のマブセラ投与は、100mg/h で開始することができ、その後、30 分毎に 100mg/h ずつ、最大 400mg/h まで注入速度を上げることができる。

#### 関節リウマチ

パラセタモール等の鎮痛剤/解熱剤及びジフェンヒドラミン等の抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションを、マブセラ投与の 30 分から 60 分前に行う。Infusion reaction の発生頻度を減らし、重篤度を軽減させるため糖質コルチコイドによるプレメディケーションを行う。マブセラ投与の 30 分前までにメチルプレドニゾロン 100mg 静注を完了する。

マブセラによる治療コースは、1,000mg の点滴静注 2 回で構成する。マブセラの推奨投与量は 1,000mg であり、2 週間間隔で 2 回目の点滴静注を行う。

マブセラの治療では、患者に対して、忍容性が認められた投与量のメトトレキサートを併用する。最小有効量は確立していない。

マブセラ治療期間中、糖質コルチコイド、サリチル酸、非ステロイド抗炎症剤、又は鎮痛剤による治療を継続する。

疾患活動性は定期的に評価する。疾患の兆候及び症状により再治療を行うことができる。臨床試験では、初回治療の第 1 回目投与の 16 週間以内にマブセラによる再治療を実施した症例はない。治療間隔は多様であり、多くの患者は先行治療コースの 6~12 ヶ月後に再治療を受けていた。一部の患者では、頻繁な再治療が必要なかった。再治療の有効性及び安全性については、初回治療と同様であった。

ヒト抗キメラ抗体 (HACA) は、マブセラ初回治療コース後に一部の患者で発現した。HACA の存在は、初回治療コース後の第 2 回目投与後に発現する infusion reaction 又はアレルギー反応の悪化に関連する可能性がある。さらに、HACA を発現した 1 例について、再治療コース時に B 細胞減少が認められなかった。マブセラの再治療コースを開始する前に、マブセラ治療のベネフィットとリスクのバランスについて慎重に検討すること。再治

	<p>療を行う場合は、16週間より短い間隔で投与してはならないこと考慮する。</p> <p><b>各コースの初回投与：</b></p> <p>投与開始時の注入速度を 50mg/h として 30 分間投与し、その後 30 分毎に 50mg/h ずつ、最大 400mg/h まで注入速度を上げることができる。</p> <p><b>各コースの2回目投与：</b></p> <p>2 回目投与の場合 100mg/h で投与を開始することができ、その後 30 分毎に 100mg/h ずつ、最大 400mg/h まで注入速度を上げることができる。</p>
承認年月(または豪州における開発の有無)	<p>1998 年 10 月 6 日 (初回承認、ろ胞性非ホジキンリンパ腫)</p> <p>要望内容の効能・効果については、承認されていない〔承認申請中〕(2012 年 5 月 1 日現在)。</p>
備考	

#### 4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

企業により実施された海外臨床試験はない。

#### 5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

<海外における報告>

海外におけるリツキシマブの ANCA 関連血管炎に対する報告を調査するにあたり、PubMed にて検索式：Rituximab AND (vasculitis or ANCA or Wegener’s granulomatosis or Microscopic polyangiitis or Churg-Strauss syndrome)で一次検索を行い、Randomized Controlled Trial で絞り込みをかけた結果、以下の無作為化比較試験 2 報が確認された(検索実施日：2012 年 4 月 9 日)。その他、主要なコホート研究及び症例報告を表 3 にまとめた。

1) シクロホスファミドを比較対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験(以下、RAVE 試験)(N Engl J Med 2010;363:221-232)<sup>10)</sup>

WG 及び MPA 患者(初発例又は再燃例)を対象(目標症例数 200 例)にリツキシマブの有効性及び安全性を検討することを目的として、シクロホスファミドを対照とした多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

寛解導入期間(6 ヶ月間)：両群とも、ステロイド療法として静注メチルプレドニゾン(1,000mg/body)を最大 3 回投与後、経口プレドニゾン(1mg/kg、連日)を投与することと設定された。寛解例においては、経口プレドニゾンの投与量を被験薬投与開始 1 ヶ月後までに 40mg/日に減量することとされ、医師の判断により 2 週間間隔で、症状に応じて漸減すること(30mg/日、20mg/日、15mg/日、10mg/日、7.5mg/日、5mg/日、2.5mg/日、0mg/日)と設定され(漸減期間は 20 週間)、再燃時には、プレドニゾンの投与を再開することと設定された。

ステロイド療法として静注メチルプレドニゾロン（1,000mg/body）を1～3回投与後、リツキシマブ群では、1回当たりリツキシマブ 375mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で4回投与することと設定された。シクロホスファミド群では、シクロホスファミド 2mg/kg/日（腎機能障害の程度に応じて調整）を経口投与することと設定され、投与開始後3～6ヵ月の間に寛解が認められた場合、シクロホスファミド群ではアザチオプリン（2mg/kg、連日）に切り替えることと設定された。

維持投与期間（7～18ヵ月）：シクロホスファミド群では、アザチオプリン 2mg/kg/日を経口投与することと設定され、リツキシマブ群では、プラセボを経口投与することと設定された。

197例（リツキシマブ群：99例、シクロホスファミド群：98例）が無作為化され、ITT集団とされた。

主要評価項目は、完全寛解（治療開始から6ヵ月後のBVAS/WGスコア（バーミンガム血管炎活動性スコア<BVAS>をWG向けに改訂した評価スコア）が0、かつ無作為化後6ヵ月までに経口プレドニゾロンの投与中止）の達成割合とされ、非劣性マージンは-20%と設定された。

主要評価項目である完全寛解達成割合は、リツキシマブ群及びシクロホスファミド群でそれぞれ64%（63/99例）及び53%（52/98例）であり、群間差 [95.1%信頼区間] は11% [-3.2, 24.3] %であり、95.1%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン（-20%）を上回り、リツキシマブのシクロホスファミドに対する非劣性が示された。

安全性については、6ヵ月までの有害事象発現件数、重篤な有害事象発現件数、治療関連と判断された有害事象発現件数、及び治療関連有害事象の発現例数について、偏りは認められなかった（表1）。また、事前にプロトコルで規定された有害事象 [死亡（原因を問わない）、悪性腫瘍、白血球減少症（グレード2以上）又は血小板減少症（グレード3以上）、感染症（グレード3以上）、薬剤起因の出血性膀胱炎、静脈血栓塞栓、脳血管障害、入院、治療継続を断念せざるを得ない投与時反応] が1件以上発現した症例の割合は、リツキシマブ群22%（22/99例）、シクロホスファミド群33%（32/98例）であった。

表1：安全性（6ヵ月間）

有害事象	リツキシマブ (99例)	シクロホスファミド (98例)
全有害事象の発現件数	1035	1016
グレード3以上又は重篤な有害事象件数	79	78
グレード3以上又は重篤な有害事象で治療関連と判断された件数	58	53
治療関連と判断された有害事象が1件以上発現した症例の割合 (%)	(29%)	(29%)
治療中止に至ったグレード3以上又は重篤な有害事象の件数	6	8
プロトコルにて規定された有害事象*の発現件数	31	33
規定された有害事象*の発現例数 (%)	22 (22%)	32 (33%)
規定された有害事象*の発現件数 (%)		
死亡	1 (1%)	2 (2%)
悪性腫瘍	1 (1%)	1 (1%)
白血球減少症 (グレード2以上)	3 (3%)	10 (10%)
血小板減少症 (グレード3以上)	3 (3%)	1 (1%)
感染症 (グレード3以上)	7 (7%)	7 (7%)
出血性膀胱炎	1 (1%)	1 (1%)

静脈血栓	6 (6%)	9 (9%)
脳血管障害	0	0
入院 (原疾患 or 治療に起因する入院)	8 (8%)	2 (2%)
infusion reaction (投薬中止に至ったもの)	1 (1%)	0

\*: 死亡 (理由は問わない)、悪性腫瘍、白血球減少症 (グレード2以上) 又は血小板減少症 (グレード2以上)、感染症 (グレード3以上)、薬剤由来の膀胱炎、静脈血栓、脳卒中、入院、治療継続を困難にする infusion reaction。有害事象の重症度はCTCAE version 3を用いて判定。

2) シクロホスファミドを比較対照とした非盲検無作為化並行群間比較試験 (以下、RITUXVAS 試験) (N Engl J Med 2010;363:211-220) <sup>17)</sup>

WG、MPA 及び腎限局型血管炎患者 (初発例) を対象 (目標症例数 44 例、リツキシマブ群 33 例、シクロホスファミド群 11 例) にリツキシマブの有効性及び安全性を検討することを目的として、シクロホスファミドを対照とした多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

両群とも、ステロイド療法として静注メチルプレドニゾロン (1,000mg/body) を単回投与後、経口糖質コルチコイド (1mg/kg/日) を投与することと設定された。経口糖質コルチコイドの投与量は被験薬投与開始 6 ヶ月後までに 5mg/日 を目標に漸減すること (1mg/kg/日<0w>、0.75mg/kg/日<1w>、0.5mg/kg/日<2w>、0.4mg/kg/日<3w>、0.33mg/kg/日<6w>、0.25mg/kg/日<8w>、12.5mg/日<16w>、10mg/日<20w>、7.5mg/日<24w>、5mg/日<28w>) と設定された。リツキシマブ群では、リツキシマブ 375mg/m<sup>2</sup> を 1 週間間隔で 4 回投与し、初回及び 3 回目投与時にシクロホスファミド 15mg/kg を投与することと設定された。シクロホスファミド群では、シクロホスファミド 15mg/kg を 2 週間毎に 3 回投与後、3 週間間隔で寛解に至るまで 6~10 回 (3~6 ヶ月間) 投与することと設定された。寛解導入後は経口アザチオプリン (2mg/kg/日) を投与することと設定された (リツキシマブ群におけるアザチオプリンによる寛解維持は実施していない)。再燃時には、リツキシマブ又はシクロホスファミドの投与が許容された。

44 例 (リツキシマブ群 : 33 例、シクロホスファミド群 : 11 例) が無作為化され、ITT 集団とされた。

主要評価項目は無作為化後 12 ヶ月時の寛解維持 (6 ヶ月時で BVAS スコアが 0 であり、6 ヶ月間の寛解維持) の割合及び重篤な有害事象 (グレード 3 以上<CTCAE version 3.0>) の発現率と設定された。

主要評価項目である投与開始後 12 ヶ月時の寛解維持達成割合は、リツキシマブ群で 76% (25/33 例)、シクロホスファミド群で 82% (9/11 例) であった。重篤な有害事象発現率は、リツキシマブ群で 42% (14/33 例) 31 件、シクロホスファミド群で 36% (4/11 例) 12 件であり、リツキシマブ群で 1.00/人・年、コントロール群で 1.10/人・年であった。

安全性について、死亡はリツキシマブ群で 6/33 例 (18%)、シクロホスファミド群で 2/11 例 (18%) に認められた。感染症は、リツキシマブ群で 12/33 例 (36%)、シクロホスファミド群で 3/11 例 (27%) に認められ、リツキシマブ群で 0.66/人・年、シクロホスファミド群で 0.60/人・年であった (表 2)。

表 2：安全性

有害事象 <sup>*1</sup>	リツキシマブ群 (33 例)	シクロホスファミド群 (11 例)
全グレード (1~5) <sup>*2</sup>	25 例 (76%)	7 例 (64%)
グレード 1 又は 2	21 例 (64%)	6 例 (55%)
グレード 3, 4 又は 5	14 例 (42%)	4 例 (36%)
重篤な事象	16 例 (48%)	4 例 (36%)
入院を必要とする事象又は死亡につながるおそれのある事象	12 例 (36%)	4 例 (36%)
腫瘍	2 例 <sup>*3</sup> (6%)	0
死亡	6 例 (18%)	2 例 (18%)
感染症	3 例 (9%)	1 例 (9%)
心疾患	1 例 (3%)	1 例 (9%)
末期腎不全の合併症	2 例 (6%)	0
タイプ別事象		
重篤な感染症	6 例 (18%)	2 例 (18%)
全ての感染症	12 例 (36%)	3 例 (27%)
全ての infusion reaction	2 例 (6%)	0
血液学的事象		
貧血	2 例 (6%)	2 例 (18%)
好中球減少症	2 例 (6%)	1 例 (9%)
血小板減少症	1 例 (3%)	0
低免疫グロブリン血症	1 例 (3%)	0

\*1: 死亡と腫瘍の発現については、最終観察時点までの集計。その他の事象は、12 ヶ月時点の集計。

\*2: 有害事象の重症度は CTCAE version 3 を用いて判定。

\*3: 71 歳女性においてメラノーマ発現 (9 ヶ月時点)、60 歳女性において乳癌発現 (14 ヶ月時点)。

3) その他の報告 (コホート研究)

その他のコホート研究及び症例報告について、ANCA 関連血管炎 (WG 及び MPA) に関する報告を表 3 に示す。

表 3

文献	疾患	試験目的 試験手法	用法・用量	有効性	安全性
18	WG 8 例、MPA 2 例、いずれも既存治療抵抗性。	プロスペクティブ試験	375mg/m <sup>2</sup> /週 × 4 回。	6 ヶ月時点で、10 例中 9 例が完全寛解、1 例が部分寛解。 6 ヶ月時点で 8 例がプレドニゾン投与中止可能となった。 再発した 3 例中全例にリツキシマブが再投与され、再寛解した。	1 例にリツキシマブ初回投与時に軽微な infusion reaction が認められた。
19	WG 5 例、MPA 5 例、CSS 1 例、いずれも治療抵抗性  (上記の 11 例に、SLE 11 例を含めた計 22 例の報告)。	プロスペクティブ試験	375mg/m <sup>2</sup> /週 × 4 回。  (再投与) 1,000mg/body/2 週間隔 × 2 回。	11 例中 9 例が完全寛解、1 例が部分寛解。 寛解維持期間 16.5 ヶ月 (中央値)。 プレドニゾン及び免疫抑制剤の中止又は減量が可能となった。 再発した 6 例中 5 例にリツキシマブが再投与され、全例が再寛解した。	(SLE 11 例を含めた報告) 主な有害事象は軽度又は中等度の infusion reaction 及び感染症であった。 Infusion reaction は、糖質コルチコイド又は抗ヒスタミン剤でコントロール可能であった。 重篤な感染症が 4/22 例に認められ、いずれも免疫抑制剤の併用例であった。
7、20	WG 10 例、MPA 1 例、いずれも治療抵抗性。	レトロスペクティブ試験	375mg/m <sup>2</sup> /週 × 4 回。	6 ヶ月以内に、11 例全例が完全寛解、8 例が ANCA 陰性。 全例で糖質コルチコイドの漸減が可能となった。 再発した 2 例中全例にリツキシマブが再投与され、再寛解した。	8/11 例に軽微な有害事象が発現した。 Infusion reaction は、1 例で咽頭浮腫を発現し、その後に多発性関節痛を発現した。また、1 例が目眩を発現した。

				ANCAが上昇した4例にリツキシマブが再投与され、寛解維持した。	
21	WG 46 例、MPA 10 例、CCS 5 例、不明 4 例、いずれも治療抵抗性。	レトロスペクティブ試験	1,000mg/body/2 週間隔×2 回 (32 例)。  375mg/m <sup>2</sup> /週×4 回 (26 例)。  その他 (7 例)。	完全寛解率 : 75% 部分寛解率 : 23% プレドニゾン減量又は免疫抑制剤中止 (62%、37/60 例) が可能となった。 再発例 27 例、寛解維持目的に 6 例、効果の改善目的に 5 例にリツキシマブが再投与され、84%の症例で寛解又は寛解維持した。	死亡が 2 例 (理由不明、原疾患由来の肺線維症) に認められた。 重篤な有害事象は 25 例 45 件が発現し、重篤な感染症が 16 件発現している。重篤な infusion reaction はなかった。
22	WG 7 例、MPA 2 例、いずれも再発又は治療抵抗性。	症例報告	375mg/m <sup>2</sup> /週×4 回 (1 例)。  500mg/回/週×4 回 (5 例)。  500mg/回/週×2 回 (3 例)。	6 ヶ月時点で、完全寛解 8 例、部分寛解が 1 例。 BVAS スコア及び臨床症状の改善、プレドニゾン減量が可能となった。	重篤な有害事象は認めなかった。観察期間中に 2 例が気道感染を発現した。
23	WG 13 例、MPA 1 例、CCS 1 例、いずれも再発又は治療抵抗性。	症例報告	375mg/m <sup>2</sup> /週×4 回。	完全寛解 6 例、部分寛解 8 例。 BVAS スコア及び CRP が改善した。 再発した 3 例中 2 例にリツキシマブが再投与され、再寛解した。	死亡が 2 例 (肺炎、B 型肝炎ウイルス再活性化後の腎不全) に認められた。 2 例で一過性の白血球減少が発現し、いずれも免疫抑制剤の併用例であった。
24	WG 14 例、MPA 1 例、CSS 1 例、いずれも再発又は治療抵抗性。	症例報告	375 mg/m <sup>2</sup> /週×4 回 (5 例)。  500mg/body/2 週間隔×2 回 (5 例)。  1,000mg/body/2 週間隔×2 回 (6 例)。	6 ヶ月時点で、完全寛解 12 例、部分寛解 3 例。1 例は観察期間中に死亡した。 再発した 6 例中 4 例にリツキシマブが再投与され、完全寛解 3 例、部分寛解 1 例であった。	死亡は 1 例 (敗血症) に認められた。 7 例に有害事象が認められ、2 例に B 型肝炎ウイルス再活性化を認めた。また、サルモネラ感染症、侵襲性真菌感染症、サイトメガロウイルス感染症を各 1 例に認めた。
25	WG 10 例、いずれも治療抵抗性。	プロスペクティブ試験	375mg/m <sup>2</sup> / 週 × 4 回。	3 ヶ月以内に 10 例全例が完全寛解。6 例が ANCA 陰性。 プレドニゾン減量が可能となった。 再発した 1 例にリツキシマブが再投与され、再寛解した。	2 例で帯状疱疹と神経障害を発現、その後 1 例がインフルエンザを発症。5 例で上気道感染を発現したが抗生物質で軽快。再投与 1 例で 1 回目投与時に悪寒と呼吸困難を訴えたが規定の投与は完了。
26	WG 8 例、いずれも治療抵抗性。	プロスペクティブ試験	375mg/m <sup>2</sup> / 週 × 4 回。	リツキシマブ最終投与 4 週後に、8 例中 2 例が完全寛解、1 例が部分寛解、3 例が活動性に変化なし、2 例が悪化した。	忍容性が認められた。
27	WG 8 例、いずれも再発又は治療抵抗性。	レトロスペクティブ試験	375mg/m <sup>2</sup> /週×4 回 (7 例)。 その後、維持療法として 375mg/m <sup>2</sup> /4~6 ヶ月間隔。  1,000mg/body/2 週間隔×2 回 (1 例)	6 ヶ月時点で完全寛解が 3 例、部分寛解が 3 例。	1 例に infusion reaction (蕁麻疹) が発現した。
28	WG 6 例、いずれも治療抵抗性。	レトロスペクティブ試験	375mg/m <sup>2</sup> / 週 × 4 回。	6 ヶ月時点で、6 例中 5 例が完全寛解、1 例が部分寛解。 糖質コルチコイドの減量が可能となった。 再発した 1 例にリツキシマブが再投与され、再寛解した。	忍容性が認められた。 追跡期間中に敗血症性関節炎 1 例、気道感染症 2 例が発現した。
29	WG 10 例、いずれも治療抵抗性	レトロスペクティブ試験	1,000mg/body/2 週間隔×2 回。	7 ヶ月以内に、10 例全例が完全寛解、このうち 4 例は 12	重篤な有害事象は認めなかった。

	の眼病変を有する。	験		ヵ月以上寛解維持した。 全例で糖質コルチコイド及び免疫抑制剤の減量が可能となった。 ANCAが再上昇した1例に再発防止目的でリツキシマブが再投与され、寛解維持した。	
30	WG 59 例、いずれも既存治療抵抗性	レトロスペクティブ試験	375mg/m <sup>2</sup> /週 × 4 回。	7例が完全寛解を含む39例が改善した。20 例 (26.7%) に病勢の進行が認められた。	重篤な有害事象（入院が必要、薬剤の静注投与、生命の危機又は死亡に該当する場合）が 28.9%に発現した。肺炎の発現が多かった (14.5%)。

<国内における報告>

なし

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

### 1) Peer-reviewed journal のレビュー

非盲検試験、プロスペクティブ試験、レトロスペクティブ試験、症例報告等を総合的に評価し、リツキシマブは肺毛細血管炎や壊死性糸球体腎炎等の WG の血管炎性疾患の治療に有効であること<sup>31)</sup>、シクロホスファミド等の既存治療抵抗性の例に対しても有効であること、及びリツキシマブ投与により免疫抑制剤及び糖質コルチコイドの減量が可能であることが報告されている<sup>32)</sup>。

### 2) メタ・アナリシス報告

#### ① Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. (Rheumatology 2012;51:634-643)<sup>33)</sup>

論文・発表要旨をレビューし、エビデンスレベルに応じた評価を行い、ANCA 関連血管炎の治療に当たる医療スタッフ、製薬企業、規制当局らへのリツキシマブの指針が作成されている。主なものを以下に示す。

- ・ リツキシマブは新規症例に対する寛解導入においてシクロホスファミドと同様の有効性が示されており、シクロホスファミドの使用を控えたい症例に対して推奨される。
- ・ リツキシマブは難治例、再発例に対しても有効であり、既存治療が有効でない場合の治療法として推奨される。
- ・ リツキシマブは頭部、頸部の難治性 WG に有効であり、既存治療が有効でない場合の治療手段として推奨される。
- ・ リツキシマブの一般的な用法・用量である 1 回当たり 375mg/m<sup>2</sup> を 1 週間間隔で 4 回投与する用法・用量、又は 1 回当たり 1,000mg/body を 2 週間間隔で 2 回投与する用法・用量との間において、寛解導入の有効性は同様であるが、これらの 2 つの用法・用量の有効

性及び安全性が比較検討された臨床試験成績は報告されておらず、いずれの用法・用量も推奨されている。

- ・ リツキシマブによる寛解導入後の再発に対し、リツキシマブの再投与が推奨される。
- ・ 病勢の早期コントロールに当たり、リツキシマブによる初回投与時にステロイドパルス又は経口糖質コルチコイドの併用は有用である。
- ・ ANCA 関連血管炎に対してリツキシマブを使用した場合、重篤な感染症の発現頻度が増加することを示す明確なエビデンスはない。その他の有害事象の発現頻度も他の疾患に対する治療時と同様である。
- ・ 進行性多巣性白質脳症（PML）の発現が、B 細胞性悪性リンパ腫や骨髄移植を受けた例において報告されているが、抗癌剤や免疫抑制剤が併用されており、リツキシマブ、併用の免疫抑制剤、原疾患のいずれに関連があるかの評価は困難である。全身性エリテマトーデス（SLE）患者 2 例及び関節リウマチ患者 1 例でも PML の報告があるが、ANCA 関連血管炎患者での報告はない。
- ・ リツキシマブ治療後にワクチンの効果が減弱することが知られているが、既に成立している免疫応答は減弱しない。
- ・ リツキシマブ投与に伴い最も頻発する有害事象は **infusion reaction** であり、インフルエンザ様症状や呼吸困難を発現する（ANCA 関連血管炎患者では約 41%に発現）。

### 3) その他のレビュー

#### ① 血管炎症候群の分子標的と制御-膠原病-病態への新たなアプローチと治療展開- 最新医学 2010;65: 51-58.<sup>1)</sup>

欧州リウマチ学会のガイドラインが推奨する ANCA 関連血管炎の標準的治療プロトコルとして、寛解導入を目的とした糖質コルチコイドとシクロホスファミドの併用療法及び寛解維持を目的とした経口免疫抑制剤について言及された上で、これらの標準的治療の無効例に対する治療として、リツキシマブを始め、免疫抑制剤（15-デオキシスパーガリン、ミコフェノール酸モフェチル）や生物製剤（抗胸腺細胞グロブリン、インフリキシマブ）が記載されている。

#### ② 治療における免疫抑制剤の最近の話題-血管炎と腎障害 腎と透析 2010;68(1):100-103.<sup>34)</sup>

ANCA 関連血管炎に対するシクロホスファミドの有用性について過去の欧米における臨床試験成績が引用されており、その他の薬剤として生物製剤のエタネルセプト、インフリキシマブ及びリツキシマブについて記載されている。エタネルセプト、インフリキシマブ等の抗 TNF 製剤については、有効性評価においてプラセボとの差が認められなかったことや有害事象等の点で課題が残るとされている一方、リツキシマブについては、難治性 WG に対し、リツキシマブとプレドニゾン併用による非盲検試験の結果について言及され、高い寛解導入割合と長期の寛解維持、再発時のリツキシマブ再投与で再寛解が得られること等から、治療効果が期待できると記載されている。

### (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) Harrison's principle of internal medicine 18<sup>th</sup> Edition (2011)<sup>35)</sup> Part 15 : Disorders of the joints and adjacent tissues Chapter 326 : The vasculitis syndromes

欧米で実施された重症の WG 又は MPA 患者を対象としたリツキシマブとシクロホスファミドの無作為化比較試験 (RAVE 試験及び RITUXVAS 試験) の結果について言及され、リツキシマブとシクロホスファミドの有効性は同様であったが、再発例に限定すると、リツキシマブ群はシクロホスファミド群に比べ有意に優れていたと記載されている。また、リツキシマブについて、シクロホスファミドのような膀胱への毒性及び不妊への懸念がなく、リツキシマブ投与に伴う重篤な有害事象は、infusion reaction や皮膚粘膜症状であり、また、極めて稀ではあるが PML の報告があると記載されている。

<日本における教科書等>

調査した範囲でなし

### (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) 欧州リウマチ学会のガイドライン<sup>11)</sup>

小型血管炎及び中型血管炎における寛解導入療法として、糖質コルチコイドとシクロホスファミドの併用療法を第一選択として推奨されており、これらの標準的治療で寛解に至らない又は寛解導入後も頻回に再燃を反復する症例に対する治療選択肢のひとつとして、リツキシマブの使用 (375mg/m<sup>2</sup>を週に1回、計4回投与) が推奨されており、5つの非盲検臨床試験の集計結果として、46例中42例に寛解が得られた (寛解率91%) 旨が報告されている。

- 2) 英国リウマチ学会のガイドライン<sup>12)</sup>

リツキシマブによる B 細胞除去療法は、治療抵抗性や難治例、又は既存治療が禁忌である場合の治療手段として考慮するに値すると報告されている。リツキシマブは再発性の血管炎に対して継続的な寛解をもたらし、感染症リスクが増大することなく、また、併用する免疫抑制剤や糖質コルチコイドの減量又は中止を可能になることが報告されている。

<日本におけるガイドライン等>

- 1) ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン 2011 年 (厚生労働省難治性疾患克服研究事業)<sup>2)</sup>

ANCA 関連血管炎の再発例に対して、欧米で実施されたリツキシマブとシクロホスファミドの比較試験 (RAVE 試験及び RITUXVAS 試験) に言及され、リツキシマブが有用であったことが報告されている。また、ANCA 関連血管炎の難治例に対して、B 細胞を枯渇させるリ

ツキシマブは、寛解導入及び寛解維持が期待できる新たな治療法である<sup>18)</sup>と記載されている。リツキシマブを投与することで、感染症のリスクが増大することなく、免疫抑制剤の中止や糖質コルチコイドの減量及び中止が可能であると記載されている。なお、再発例及び難治例に対して、これまでに実施された5つの非盲検試験<sup>18),20),22),25),27)</sup>では、46例中42例(91%)で6ヵ月以内に寛解に達したことが記載されている。

## 6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

### (1) 要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

国内開発なし。

### (2) 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について

「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、本邦での臨床試験成績は報告がないが、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）分担研究2試験、及びリツキシマブを投与した使用実態が報告されている。

#### 1) 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）ANCA 関連血管炎のわが国における治療法の確立のための多施設共同前向き臨床研究<sup>36),37)</sup>

厚労省特定疾患の診断基準を満たすWG又はMPAの患者を対象とし、選択基準：①シクロホスファミドを用いた治療を6ヵ月以上施行しても寛解導入が困難な患者、②寛解導入されたが1年以内に再燃し、再びシクロホスファミドの治療が必要な患者、③副作用等でシクロホスファミドの投与が困難な患者と設定された。リツキシマブ375mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で計4回投与し、これを1サイクルとし、プレドニゾロンの0.5～1mg/kgを併用し、治療開始から8週間後までに20mg/日以下になるよう漸減を行い、以後可能な限り漸減することと設定された。主要評価項目は6ヵ月後及び12ヵ月後の完全寛解(BVAS/WG=0)とされ、副次的評価項目は、有害事象(随時)、QOL(SF-36、0、6、12ヵ月時)、BVAS/WG VDI(0、3、6、9、12ヵ月)と設定された。

2006年4月から12月までに5施設から計7例(WG5例、MPA1例及びCSS1例)が登録されたが、同年12月に、米国でリツキシマブ投与歴を有するSLEにおける進行性多巣性白質脳症(PML)発現例の報告があり、本試験における安全性検討委員会の勧告を受け、臨床試験が中止された。既に投与された症例については患者の再同意を得て追跡調査を行われた。

有効性については、末梢血B細胞(CD19陽性)の速やかな消失とともに半数以上の患者で短期的な有効性が認められた。3例で再燃が認められたが、いずれもリツキシマブ投与よりも長期に経過していた。

有害事象として、日和見感染による死亡1例、網膜血管の血栓症によると考えられる視力障害1例を認めている。同症例はその後の経過で前立腺癌を合併した。また、HBs抗原陰性HBs抗体陽性患者にB型肝炎ウイルスの再活性化によるde novo肝炎の発症が認められた。さらに、HBc抗体陽性患者より肝癌の発生が認められた。また再燃が認められた3例のうち1

例で WG の再発による気道閉塞が原因で死亡した。

2) Wegener 肉芽腫症による難治性眼窩内肉芽腫に対するリツキシマブの有用性に関する研究<sup>38)</sup>

厚労省特定疾患の診断基準を満たす、眼窩内肉芽腫を合併した WG 患者を対象とし、選択基準はシクロホスファミド効果不十分又は禁忌の患者と設定された。3 例が登録され、いずれもシクロホスファミド間欠静注療法 (IVCY) による治療経過中に視力障害が認められており、1 例はインフリキシマブが投与されたが視力障害が増悪した。

プレドニゾロン 0.5~1mg/kg への増量とともにリツキシマブ 375mg/m<sup>2</sup> の点滴静注を 1 週毎に計 4 回投与したところ、リツキシマブ投与 4 週以内に 3 例ともに眼窩内肉芽腫による視力障害、眼痛、眼窩 CT の改善が認められた。肺内肉芽腫性病変を合併した 2 例で、咳嗽や画像所見の消失が認められた。治療開始後 7~9 ヶ月経過時点においても、3 例とも末梢血 CD19 陽性細胞数は 0.1% 以下に維持され、眼病変を含む WG の再燃は認められなかった。

3) 国内での WG 患者に対する寛解導入を目的としたリツキシマブの症例報告 (表 4)

表 4

症例	リツキシマブの用法・用量	安全性	有効性	文献番号
WG 15 歳、女性	375mg/m <sup>2</sup> /回を 1 週間間隔で計 4 回。	—	気管支びらん及び肺結節が消失。投与 6 ヶ月後に CD19 陽性 B 細胞が回復し始め、PR3-ANCA が増加した。鼻出血を伴う再燃を認めたため、リツキシマブを再投与し、寛解状態に至る。	39
WG 35 歳、女性	375mg/m <sup>2</sup> /回を 1 週間間隔で計 4 回。	—	眼窩内肉芽腫が消失、肥厚性硬膜炎が軽減。	39
WG 55 歳、女性	375mg/m <sup>2</sup> /回を 4 週間間隔で計 2 回。	易感染性による気管支炎を併発。	咽頭部腫脹の改善。PR3-ANCA 陰性。投与 11 ヶ月後に PR3-ANCA が増加し始めたため、リツキシマブを再投与し、以後、再燃は認められていない。	40
WG (MPA) 63 歳、男性	500mg/回を 1 週間間隔で計 4 回。	—	炎症反応は軽快。投与から約 1 年後、炎症反応の再上昇を認めたため、リツキシマブ再投与。以後、1 年間隔でリツキシマブの維持療法を施行し、経過は良好。	41

4) 国内でのリツキシマブの ANCA 関連血管炎 (WG 及び MPA) の使用報告 (表 5)

国内の使用実態について、独立行政法人 科学技術振興機構が提供する JDeram II から検索 (検索実施日: 2012 年 4 月 11 日) された報告を中心に、関連学会の要旨集等に基づき調査し、計 45 例の使用報告が得られた。

なお、この 45 例には、上記 1)、2) の 2 つの厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 分担研究、及び 3) に記載した使用報告の症例も含まれている。

表 5

症例	リツキシマブの用法・用量	予後	文献
1   WG 30 歳、男性	375mg/m <sup>2</sup> ×4 回。	結節影が縮小傾向。	42
2   WG	シクロホスファミド減量による	不明。	43

	35 歳、男性	再燃時に 375mg/m <sup>2</sup> ×4 回。		
3	WG 55 歳、女性	再燃時に 375mg/m <sup>2</sup> ×2 回（4 週間隔）。併用療法：ステロイドパルス。	咽頭部腫脹の改善。PR3-ANCA 及び CRP 陰性化。	40、44
4	WG/CSS 14 歳、女性	下気道病変増悪後に 375mg/m <sup>2</sup> ×4 回。併用療法：IVCY。	肺病変の改善。	39、45、46、47
5	WG 35 歳、女性	右眼窩内肉芽腫増悪後に 375mg/m <sup>2</sup> ×4 回。	経過観察中。	39、45、46、47、48、49
6	WG 21 歳、女性	不明。	眼痛、視力障害、眼球運動の速やかな改善、眼窩内腫瘍の縮小。眼窩内腫瘍以外の病態も改善。	50 (症例 9 と同一症例の可能性有り)
7	WG 50 歳、女性	不明。	眼痛、視力障害、眼球運動の速やかな改善、眼窩内腫瘍の縮小。眼窩内腫瘍以外の病態も改善。	50 (症例 10 と同一症例の可能性有り)
8	WG 62 歳、男性	不明。	眼痛、視力障害、眼球運動の速やかな改善、眼窩内腫瘍の縮小。眼窩内腫瘍以外の病態も改善。	50 (症例 11 と同一症例の可能性有り)
9	WG 22 歳、女性	375mg/m <sup>2</sup> /週×4 回。併用療法：プレドニゾン増量。	投与 4 週間以内に眼窩内肉芽腫による視力障害、眼痛、眼窩 CT 所見の改善。肺病変について咳嗽、画像所見の消失。治療開始後 7~9 ヶ月経過時点で再燃は認められなかった。	38 (症例 6 と同一症例の可能性有り)
10	WG 50 歳、女性	375mg/m <sup>2</sup> /週×4 回。併用療法：プレドニゾン増量。	投与 4 週間以内に眼窩内肉芽腫による視力障害、眼痛、眼窩 CT 所見の消失。肺病変は咳嗽、画像所見の消失を認めた。治療開始後 7~9 ヶ月経過時点で再燃は認められなかった。	38 (症例 7 と同一症例の可能性有り)
11	WG 63 歳、男性	375mg/m <sup>2</sup> /週×4 回併用療法：プレドニゾン増量。	投与 4 週間以内に眼窩内肉芽腫による視力障害、眼痛、眼窩 CT 所見の消失。治療開始後 7~9 ヶ月経過時点で再燃は認められなかった。	38 (症例 8 と同一症例の可能性有り)
12	WG 21 歳、女性	シクロホスファミド抵抗性を確認後に 375mg/m <sup>2</sup> /週×4 回投与。	投与 1 週間頃より右外眼角部腫瘍縮小傾向、疼痛、難聴、咳嗽等の臨床症状及び画像所見が急速に改善。眼窩腫瘍の縮小、右肺野末梢壁の空洞性病変の消失。BVAS の改善。	51、52
13	WG 年齢不明 性別不明	375mg/m <sup>2</sup> /週×4 回。	改善。	53
14	WG 64 歳、女性	2 回目の再発時に投与（投与量不明）。	長期寛解を維持。肺病変は改善し、再発せず。	54、55
15	WG 27 歳、男性	再燃時に投与（投与量不明）。	左眼症状は軽快傾向。	56
16	WG 58 歳、男性	375mg/m <sup>2</sup> 。併用療法：3 サイクルの白血球除去とアザチオプリン追加。	改善。	57
17	WG 49 歳、女性	ステロイドパルス、プレドニゾン+メトトレキサート増量後の頭痛再燃時に 375mg/m <sup>2</sup> /週×4 回投与。	頭痛及び PR3-ANCA 値は改善。投与開始後 5 ヶ月時点で再燃は認められなかった。	58
18   20	WG (3 例) 年齢不明 性別不明	不明。	全例で肉芽腫の縮小、BVAS 及び PR3-ANCA の低下。全例で投与後半年~1 年で再燃し、2 例に再投与し、1 例は再燃なし、もう 1 例は糖質コルチコイド中等量以下で治療可能。	59
21	WG 62 歳、男性	375mg/m <sup>2</sup> /週×4 回投与。	効果：改善 転帰：部分寛解	37
22	WG 50 歳、女性	375mg/m <sup>2</sup> /週×4 回投与。	効果：改善 転帰：寛解	37
23	WG 39 歳、男性	375mg/m <sup>2</sup> /週×4 回投与。	効果：軽快 転帰：死亡	37
24	WG 34 歳、女性	375mg/m <sup>2</sup> /週×4 回投与。	効果：無効 転帰：不変	37
25	WG 71 歳、女性	375mg/m <sup>2</sup> /週×4 回投与。	効果：軽快 転帰：寛解	37
26	WG 35 歳、男性	シクロホスファミド中止後に 3 回投与（投与量不明）。	視神経管周囲の硬膜肥厚の改善。頭痛の消失。	60
27	WG	375mg/m <sup>2</sup> /週×2 回。	2 日後に解熱。速やかに呼吸機能と画像上の	61、62

	67歳、男性		肺病変の改善。	
28	WG 70歳代、男性	ミコフェノール酸モフェチル中止後に500mg/週×4回。 併用療法：ステロイドパルス。	臨床症状改善。頭部腫瘍径の縮小。	63
29   32	WG 平均53歳 (35-64歳) 男性2例 女性2例	375mg/m <sup>2</sup> /週×4回。 併用療法：糖質コルチコイド増量。	眼窩内腫瘍の縮小1例。肺多発結節影の縮小2例。	64
33	WG 42歳、男性	600mg×4回。	投与後にPSL漸減、アザチオプリンが投与されたが、球後視神経炎再発により、メチルプレドニゾンパルスを施行し、改善後にIVCY再開。以後再発なし。	65
34	WG 31歳、女性	670mg×4回。 併用療法：プレドニゾン、メトトレキサート。	結節病変の消失。投与4ヵ月後にメトトレキサート中止したところ、増悪。	66
35	WG 22歳、男性	200mg/日×1回 併用療法：シクロホスファミド、アザチオプリン。	PR3-ANCA陰性。その後再燃なし。	67
36	ANCA 51歳、女性	不明。 併用療法：シクロホスファミド。	腎機能は次第に改善。	68
37	MPA 年齢不明 性別不明	375mg/m <sup>2</sup> を1又は2週間おきに2～4回投与（自己免疫疾患6例に対する報告）。	改善傾向を示したが、重篤な感染症を合併。	69
38	MPA 78歳、女性	再燃時に投与（投与量不明）。	改善なし。	70
39	MPA 70歳、女性	下肢の浮腫と腎機能障害が再発後に375mg/m <sup>2</sup> /週×4回投与。 併用療法：プレドニゾン	腎機能障害の改善。帯状疱疹、尿路感染症を併発し、血球貪食症候群を発症。 転帰：死亡（全身状態悪化）	71、72
40	MPA 57歳、男性	500mg×1回。 併用療法：ステロイドパルス、免疫グロブリン、シクロホスファミド。	転帰：死亡（消化管出血による出血性ショック）。	73
41	MPA 59歳、女性	血漿交換の中止が困難となった後に、150mg/m <sup>2</sup> （200mg）×1回投与。	血小板上昇、破碎赤血球消失、溶血指標の改善。血漿交換の中止が可能。完全寛解。	74
42	WG (MPA) 63歳、男性	500mg/週×4回。 （以降1年間隔で投与、報告までに計3回実施。）	炎症反応の軽快。	41
43	MPA 70歳、女性	375mg/m <sup>2</sup> /週×4回。	効果：改善 転帰：死亡	37
44	ANCA関連腎炎 70歳、男性	4週投与（投与量不明）。	白血球数減少、好中球回復。完全寛解。	75
45	ANCA関連血管炎の疑い (MPO-ANCA陽性) 29歳、男性	血栓性微小血管症と診断時、血漿交換後に投与（投与量不明）。	呼吸状態、貧血・血小板減少の改善。	76

## 7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

海外では、無作為化比較試験（RAVE試験及びRITUXVAS試験）において、リツキシマブはWG及びMPAに対する寛解導入療法としてシクロホスファミドに劣らず有効であることが示され、複数の非盲検試験、症例検討においてもWG及びMPAに対してリツキシマブが

有効であることが報告されている。これらの報告を踏まえ、総説、教科書及びガイドラインにおいて **WG** 及び **MPA** に対するリツキシマブの使用が推奨されており、米国及びカナダでは既に承認され、欧州及びオーストラリアでは承認申請中の状況にある。本邦においては、**WG** 及び **MPA** の患者数が非常に少ないため比較試験成績等は得られていないが、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）の分担研究及び複数の症例報告において、リツキシマブが **WG** 及び **MPA** に対して有効であると報告されている。また、本邦の ANCA 関連血管炎の診療ガイドラインにおいて、リツキシマブの使用が推奨されている。

以上より、検討会議は、日本人 **WG** 及び **MPA** 患者におけるリツキシマブの有効性は医学薬学上公知であると判断可能と考える。

## （２）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

海外臨床試験、国内の症例報告等において認められた有害事象は、免疫抑制作用を有する生物製剤で認められる有害事象と同様に、感染症（肺炎、ウイルス感染等）、**infusion reaction** 等であり、また、既承認の適応症（**B** 細胞性非ホジキンリンパ腫）における安全性プロファイルと同様の傾向であった。**B** 細胞性非ホジキンリンパ腫患者におけるリツキシマブの安全性プロファイルについて、日本人と外国人で異なる傾向は認められていない。また、欧米では、リツキシマブは関節リウマチに対しても承認されているが、**B** 細胞性悪性リンパ腫患者と関節リウマチ患者においても、安全性プロファイルは類似しており、リツキシマブの安全性プロファイルについて、疾患による大きな相違は示唆されていない。

さらに、海外臨床試験（**RAVE** 試験及び **RITUXVAS** 試験）及び国内の症例報告における **WG** 及び **MPA** に対するリツキシマブの用法・用量は  $375\text{mg}/\text{m}^2/\text{週}$  を 4 回投与であり、本邦における **B** 細胞性悪性リンパ腫に対する承認用法・用量（ $375\text{mg}/\text{m}^2/\text{週}$  を 8 回投与）の範囲内であり、本邦における **B** 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する臨床試験、製造販売後の使用成績調査等から、日本人における  $375\text{mg}/\text{m}^2/\text{週}$  を 8 回投与までのリツキシマブの安全性は許容可能であることが確認されている。

なお、リツキシマブ投与歴を有する **B** 細胞性悪性リンパ腫患者、**SLE** 患者、関節リウマチ患者等において稀ではあるが **PML** の発現が報告されている。現時点までにリツキシマブ投与歴を有する **WG** 及び **MPA** 患者で **PML** 発現例は報告されていないものの、原疾患にかかわらず発現リスクを有すると考えられることから、**WG** 及び **MPA** 患者においても十分な留意が必要と考える。

以上より、検討会議は、日本人 **WG** 及び **MPA** 患者におけるリツキシマブの安全性に、既承認の適応症と比べて新たな問題はないと考えられることから、既承認の適応症（**B** 細胞性非ホジキンリンパ腫）と同様に、リツキシマブの使用が可能な医療施設及び医師を、**infusion reaction** の発現等の緊急時に十分に対応できる医療施設、**WG** 及び **MPA** の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師と限定した上で、従来同様に十分な安全対策を講じることを前提に、日本人 **WG** 及び **MPA** 患者におけるリツキシマブの安全性は許容可能であると考えられる。

### (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

検討会議は、上記(1)及び(2)より、日本人WG及びMPA患者におけるリツキシマブの有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断可能と考える。

## 8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

### (1) 効能・効果について

効能・効果については、以下のように設定することが適当と検討会議は考える。

【効能・効果】(要望内容に関連する部分のみ抜粋)

ウェゲナー肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎

【設定の妥当性について】

初発例又は再発例のWG及びMPA患者を対象に実施された海外における無作為化比較試験(RAVE試験及びRITUXVAS試験)において、リツキシマブの有効性及び安全性が確認されていることから、効能・効果は、「ウェゲナー肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎」とすることが適当であると判断した。

なお、国内外の使用実態では、シクロホスファミド等の既存治療に効果不十分な患者に使用されている例が多く、国内外のガイドラインにおいても、WG及びMPAの難治例又は重症例において、シクロホスファミド等の強力な免疫抑制剤に治療抵抗性となった場合や副作用等による使用禁忌の例にリツキシマブが主たる治療方法として推奨されていることを踏まえ、効能・効果に関連する使用上の注意において、既存治療で効果不十分な場合、既存治療が使用禁忌の場合、再発を繰り返す場合にリツキシマブの使用を考慮する旨を記載することが適当であると考える。

### (2) 用法・用量について

用法・用量については、以下の記載とすることが適当と検討会議は考える。

【用法・用量】(要望内容に関連する部分のみ抜粋)

通常成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量 $375\text{mg}/\text{m}^2$ を1週間間隔で4回点滴静注する。

【設定の妥当性について】

$375\text{mg}/\text{m}^2/\text{週}$ を4回投与の用法・用量で実施された海外における無作為化比較試験(RAVE試験及びRITUXVAS試験)でWG及びMPAに対するリツキシマブの有効性及び安全性が確認されていること、また、国内の研究及び使用実態においても同じ用法・用量が使用されていることから、WG及びMPAに対しては当該用法・用量が適当であると判断した。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

「5 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、リツキシマブのWG及びMPAに対する有効性及び安全性に関する一定のエビデンスが得られていると考える。

したがって、現時点で、追加すべき試験又は調査はないと考える。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- 1) 尾崎承一. 血管炎症候群の分子標的と制御 -膠原病-病態への新たなアプローチと治療展開-. 最新医学. 2010; 65: 51-58.
- 2) 尾崎承一、榎野博史、松尾清一 編. ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業, 2011
- 3) ハリソン内科学-第2版
- 4) 2006-2007 年度合同研究班報告: ダイジェスト版 血管炎症候群の診療ガイドライン. Circulation Journal. 2008; 72(Suppl. IV): 1319-1346. Available from: [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2008\\_ozaki\\_d.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2008_ozaki_d.pdf)[cited June 29, 2011]
- 5) Specks U, et al. Response of Wegener's granulomatosis to anti-CD20 chimeric monoclonal antibody therapy. Arthritis Rheum. 2001;44:2836-2840.
- 6) Langford CA. Wegener's granulomatosis: current and upcoming therapies. Arthritis Res Ther. 2003;5(4):180-191
- 7) Keogh K A, Wylam ME, Specks U. Rituximab-A potential mechanism-based therapy for treatment of refractory ANCA-associated vasculitis. Kidney Blood Press Res. 2003; 26:293.
- 8) Eriksson P. Short-term outcome and safety on 5 patient with ANCA-positive vasculitis treated with rituximab. Kidney Blood Press Res. 2003; 26:294.

- 9) Jayne DRW, et al. B-cell depletion with rituximab for refractory vasculitis *Kidney Blood Press Res* 2003; 26:294.
- 10) Stone JH, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010; 363: 221-232.
- 11) Mukhtyar C, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68: 310-317.
- 12) Lapraik C, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology*. 2007; 46: 1-11.
- 13) 米国リツキシマブ添付文書. Food and Drug Administration. Rituxan, Label and Approval History, Action date 10/19/2012, Supplement Number #5367. Food and Drug Administration. Available from: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/103705s5367s5388lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/103705s5367s5388lbl.pdf) [Cited 2012 November 16]
- 14) 欧州リツキシマブ製品情報. European Medicines Agency. Mabthera, rituximab, Product Information. 20/12/2010 MabThera -EMA/H/C/000165 -II/0070/G. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000165/WC500025821.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf) [Cited 2012 April 11]
- 15) 加国リツキシマブ製品情報. Health Canada. RITUXAN, product monograph. Available from: <http://webprod3.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/info.do?lang=eng&code=65597> [Cited 2012 April 11]
- 16) 豪国リツキシマブ添付文書. Australian Government, Department of Health and Ageing Therapeutic Goods Administration. Rituximab, Product and Consumer Medicine Information. Available from: <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2010-PI-04141-3> [Cited 2012 April 11]
- 17) Jones RB, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med*. 2010; 363: 211-220.
- 18) Stasi R, et al. Long-term observation of patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with rituximab. *Rheumatology*. 2006; 45: 1432-1436.
- 19) Smith KGC, et al. Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2006; 54: 2970-2982.
- 20) Keogh KA, et al. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 262-268.
- 21) Jones RB, et al. A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2009; 60: 2156-2168.
- 22) Eriksson P. Nine patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis successfully treated with rituximab. *J Intern Med*. 2005; 257:540-548.
- 23) Lovric S, et al. Rituximab as rescue therapy in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a single-centre experience with 15 patients. *Nephrol Dial transplant*. 2009; 24: 179-185.

- 24) Wendt M, et al. Rituximab in relapsing or refractory ANCA-associated vasculitis: a case series of 16 patients. *Scand J Rheumatol* 2012; 41:116-119.
- 25) Keogh KA, et al. Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173: 180-187.
- 26) Aries PM, et al. Lack of efficacy of rituximab in Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65: 853-858.
- 27) Brihaya B, et al. Adjunction of rituximab to steroids and immunosuppressants for refractory/relapsing Wegener's granulomatosis: a study on 8 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(Suppl. 44):S23-S27.
- 28) Henes JC, et al. Rituximab for treatment-resistant extensive Wegener's granulomatosis-additive effects of a maintenance treatment with leflunomide. *Clin Rheumatol*. 2007; 26: 1711-1715.
- 29) Taylor SR, et al. Rituximab is effective in the treatment of refractory ophthalmic Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 2009; 60: 1540-1547.
- 30) Holle JU, et al. Rituximab for refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): comparison of efficacy in granulomatous versus vasculitic manifestations. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:327-333.
- 31) Chung SA, Seo P. Advances in the use of biologic agents for the treatment of systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2009; 21(1): 3-9.
- 32) Bosch X, et al. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *JAMA*. 2007; 298: 655-669.
- 33) Guerry M-JCJ, et al. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology*. 2012;51:634-643.
- 34) 高鳥志乃、蓑田清次. 治療における免疫抑制薬の最近の話題-血管炎と腎障害. *腎と透析*. 2010; 68(1): 100-103.
- 35) Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL and Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18<sup>th</sup> ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2011. p. 2791-2794.
- 36) 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）ANCA 関連血管炎のわが国における治療法の確立のための多施設共同前向き臨床研究. 平成 22 年度総括・分担研究報告書. p.42-47.
- 37) 尾崎承一, 他. 難治性症例に対する新たな治療法. ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン. 厚生労働省 難治性疾患克服研究事業 ANCA 関連血管炎のわが国における治療法の確立のための多施設共同前向き臨床研究班, 難治性血管炎に関する調査研究班, 進行性腎障害に関する調査研究班. 2011; p.73-86.
- 38) 山田秀裕. Wegener 肉芽腫症による難治性眼窩内肉芽腫に対するリツキシマブの有用性に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）2006 年度分担研究報告書, 104-110.
- 39) Naoto Tamura, et al. Two cases of refractory Wegener's granulomatosis successfully treated with rituximab. *Internal Medicine*. 2007; 46: 409-414.
- 40) 南 留美、他. 多彩な臨床症状を呈し rituximab が奏効した Wegener 肉芽腫症の 1 例. 日本

- 臨床免疫学会誌. 2007; 30: 133-138.
- 41) 寶來 吉朗, 他. リツキシマブ療法が奏効した Wegener 肉芽腫症の 1 例. 日本臨床免疫学会誌. 2010; 33: 105-110.
  - 42) 高橋伸幸, 他. リツキシマブが有効であった再発性 Wegener 肉芽腫症の一例. 第 49 回日本リウマチ学会総会・学術集会 / 第 14 回国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集. 2005; p.177.
  - 43) 速水芳仁, 他. Rituximab を使用した難治性 Wegener 肉芽腫症の 1 例. 第 50 回日本リウマチ学会総会・学術集会 / 第 15 回国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集. 2006; p.339.
  - 44) 南留美, 他. 多彩な臨床症状を呈し rituximab が奏効した Wegener 肉芽腫症の 1 例. 第 50 回日本リウマチ学会総会・学術集会 / 第 15 回国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集. 2006; p.339.
  - 45) 平島美賀, 他. リツキシマブを投与した難治性ウェゲナー肉芽腫症の 2 症例. 第 50 回日本リウマチ学会総会・学術集会 / 第 15 回国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集. 2006; p.339.
  - 46) 松平蘭, 他. リツキシマブが有効であった難治性 Wegener 肉芽腫症の二症例. 関東リウマチ. 2007; 40: 164-175.
  - 47) 鈴木絢子, 他. 治療抵抗性 Wegener 肉芽腫症の 3 例. 東京内科医会会誌. 2009; 24(3): 187-190.
  - 48) 松平蘭, 他. リツキシマブが有効であった肥厚性硬膜炎および右眼窩内肉芽腫を認めた難治性 Wegener 肉芽腫症の 1 例. 日本内科学会雑誌. 2007; 96(7): 1464-1466.
  - 49) 松平蘭, 他. Rituximab が有効であった難治性の肥厚性硬膜炎と右眼窩内肉芽腫を認めた Wegener 肉芽腫 (WG) の 1 例. 第 534 回日本内科学会関東地方会抄録集. 2006; p.20.
  - 50) 島田恵子, 他. Wegener 肉芽腫症による治療抵抗性の眼窩内肉芽腫に rituximab が有効であった三例. 日本臨床免疫学会会誌. 2006; 29(4): 284.
  - 51) 伊東宏, 他. Cyclophosphamide 抵抗性 Wegener 肉芽腫症 (WG) に Rituximab が有効であった一例. 関東リウマチ. 2007; 40: 156-163.
  - 52) Seido Ooka, et al. Treatment of refractory retrobulbar granuloma with rituximab in a patient with ANCA-negative Wegener's granulomatosis: a case report. Mod Rheumatol. 2009;19(1):80-83,
  - 53) 東光久, 他. 自己免疫疾患、慢性 GVHD 7 例に対する Rituximab (RTX) の効果. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会 / 第 16 回国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集. 2007; p.336.
  - 54) 長谷川均, 他. 生物学的製剤による難治性膠原病疾患の治療. 日本内科学会雑誌. 2009; 98(Suppl) :201.
  - 55) 河野政志, 他. 難治性再発性ウェゲナー肉芽腫症 (WG) に対する抗 CD20 抗体療法第 19 回日本リウマチ学会中国・四国支部学術集会. 2008; p.34.
  - 56) 若新英史, 他. 眼窩腫瘍で再燃した Wegener 肉芽腫症の一症例. 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会 / 第 18 回国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集. 2009; p.321.
  - 57) 磯田健太郎, 他. リツキシマブ (RTX) が有効であった難治性ウェゲナー肉芽腫症の 1 例. 第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会 / 第 19 回国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集. 2010; p.677.
  - 58) 渡部理恵, 他. 難治な経過を呈し rituximab が奏効した Wegener 肉芽腫症関連肥厚性硬膜炎の 40 歳代女性例. 臨床神経学. 2010; 50(6): 437.

- 59) 松平蘭, 他. 難治性ウェゲナー肉芽腫症に対するリツキシマブの長期治療効果. 第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会 / 第 19 回国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集. 2010; p.542.
- 60) 大石裕子, 他. 視野障害を呈した Wegener 肉芽腫症の一例. 関東リウマチ. 2010; 44: 48-54.
- 61) 石崎淳, 他. 抗 CD20 抗体リツキシマブが著効した致死的肺胞出血合併 Wegener 肉芽腫 (WG) 症例のリンパ球表面抗原の変化. 日本臨床免疫学会会誌. 2011; 34(4): 314.
- 62) 石崎淳, 他. 抗 CD20 抗体リツキシマブにより救命し得た治療抵抗性の肺胞出血を伴った Wegener 肉芽腫症の 1 症例. 第 42 回九州リウマチ学会学術集会抄録集. 2011; p.77.
- 63) 大石大輔, 他. リツキシマブが有効であった腹膜透析患者における頭蓋内病変を合併した Wegener 肉芽腫症の 1 例. 日本透析医学会雑誌. 2011; 44(Suppl.1): 528.
- 64) 櫻井則之, 他. Rituximab を投与した難治性 Wegener 肉芽腫症 4 例の臨床的検討. 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会 / 第 20 回国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集. 2011; p.376.
- 65) 木村佳貴, 他. 大脳に結節性病変を有し、球後視神経炎の再発を繰り返す難治性 granulomatosis with polyangitis (GPA) の一例. 第 22 回日本リウマチ学会関東支部学術集会抄録集. 2011; p.62.
- 66) 北垣内みえ, 他. インフリキシマブが奏効した難治性再発性 Wegener 肉芽腫症の一例. 関東リウマチ. 2011; 44: 55-61.
- 67) 米山舞, 他. 再発難治性の Wegener 肉芽腫症に対し、集学的免疫抑制療法により病勢のコントロールが可能となった一例. 第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会 / 第 21 回国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集. 2012; p.539.
- 68) 河島昌典, 他. SLE と ANCA 関連血管炎の合併例. アレルギー. 2008; 57: 1513.
- 69) 有沼良幸, 他. 当科における自己免疫疾患に対するリツキシマブの使用経験. 第 50 回日本リウマチ学会総会・学術集会 / 第 15 回国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集. 2006; p.341.
- 70) 松下裕一, 他. エタネルセプトが寛解維持に有効であった、肥厚性硬膜炎を呈した顕微鏡的多発血管炎の 1 例. 第 19 回日本リウマチ学会中国・四国支部学術集会抄録集. 2008; p.37.
- 71) 外丸詩野, 他. リツキシマブ投与後に日和見感染症を併発して死亡した顕微鏡的多発血管炎の 1 例. 脈管学. 2008; 46(5): 494
- 72) 外丸詩野, 他. リツキシマブ投与後に日和見感染症を併発して死亡した顕微鏡的多発血管炎の 1 例. 北海道医学雑誌. 2009; 84(1): 62.
- 73) 和倉大輔, 他. 消化管潰瘍で発症し、急速進行性腎炎と多発肺結節を伴った治療抵抗性 ANCA 関連血管炎の 1 例. 日本臨床免疫学会会誌. 2010; 33(1): 31-36.
- 74) Yukari Asamiya, et al. Successful Treatment with Rituximab in a Patient with TTP Secondary to Severe ANCA-Associated Vasculitis. Internal Medicine. 2010; 49(15): 1587-1591.
- 75) 前川出, 他. Rituximab が奏効した ANCA 陽性腎炎合併慢性リンパ性白血病の一例. 臨床血液. 2003; 44(8): 889.
- 76) 能木場宏彦, 他. びまん性肺胞出血をきたした MPO-ANCA 陽性強皮症の一例. 第 40 回日本腎臓学会東部学術大会抄録集. 2010; p.723.