

スクリーニング時、24 週目、及び 52 週目に関節の X 線検査を実施し、関節破壊進行抑制を Genant-modified total Sharp score (mTSS) 用いてを評価した。主要評価は 52 週目における mTSS とし、併せて ACR 反応率、EULAR response についても評価した。

(結果)

計 755 例が登録され、748 例において有効性/安全性評価が、715 例において X 線所見による関節破壊の検討が可能であった。ほとんどの症例が再投与を受け (80~84%、再投与率について各群間の差なし)、再投与例の約 80%は 30 週目までに再投与を受けた。有効性を表 15 に示したが、主要評価項目である 52 週時における Genant-modified total Sharp score (mTSS) の変化量は、プラセボ群に比較してリツキシマブ 1,000mg 群において有意に低値を示し、関節破壊進行の抑制が示された。リツキシマブ 500mg 群においても、関節破壊の抑制効果は認められるが、プラセボ群との比較において有意な差は認められなかった。リツキシマブ群における関節破壊抑制効果は 24 週時においても確認されている。

また、関節破壊進行の抑制に加え、症状改善 (ACR 反応率)、臨床的改善 (EULAR response, DAS28-ESR)、QOL の改善も認められた。

表 15

	プラセボ + MTX (N=232)	リツキシマブ (500mg×2) + MTX (N=239)	リツキシマブ (1000mg×2) + MTX (N=239)
関節破壊 24 週時			
mTSS 変化量	0.701	0.580	0.328 *
% pts with no progression	59%	63%	70% *
52 週時			
mTSS 変化量	1.079	0.646	0.359 **
% pts with no progression	53%	58%	64% *
疾患活動性 (52 週時)			
ACR20	64%	77% *	80% ***
ACR50	42%	59% ***	65% ***
ACR70	25%	42% ***	47% ***
ACR90	9%	17% *	16% *
EULAR good response	18%	39% ***	42% ***
DAS28-ESR 変化量	-2.06	-3.05 ***	-3.21 ***
QOL 改善			
HAQ-DI 変化量	-0.628	-0.905 ***	-0.916 ***

*p<0.05, **p<0.001, ***p<0.0001 vs プラセボ

安全性については、プラセボ群、リツキシマブ 500mg 群、リツキシマブ 1,000mg における有害事象の発現率は、それぞれ 81%、76%、79%であり、このうち重篤な有害事象は、それぞれ 10%、9%、10%であった。重篤な感染症の発現率は、プラセボ群、

リツキシマブ 500mg 群、リツキシマブ 1,000mg 群、それぞれ 5%、2%、3%であり、各群間において差がなかった。

試験継続が困難であった有害事象は、関節リウマチの悪化（プラセボ群の 5 例）、輸注時反応（リツキシマブ 500mg 群の 1 例、リツキシマブ 1,000mg 群の 3 例）であった。死亡例が 3 例（肺炎 2 例、脳梗塞 1 例）に認められたが、いずれもプラセボ群であった。

リツキシマブ投与に伴う輸注時反応の主なものは、咽頭違和感、痒、皮疹および発熱であり、リツキシマブ 1,000mg 群の第 1 回目投与時に頻発したが、2 回目以降の投与時の発現頻度はリツキシマブ 500mg 群と差が無かった。

以上より、リツキシマブは疾患活動性の改善のみならず、関節破壊の進展抑制にも有用であると考察される。

6) リツキシマブの繰返し投与による安全性と有効性を検討した二重盲検比較臨床試験⁶⁾

Rubbert-Roth A, et al. Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: results of a Phase III randomized study (MIRROR). *Rheumatology* 2010;49:1683-1693.

(対象と方法)

メトトレキサート (MTX) 10~25mg/週の一定量を 12 週間継続するも活動性（腫脹関節数 \geq 8 及び圧痛関節数 \geq 8、及び CRP \geq 6mg/L または ESR \geq 28mm/時）を呈する RA 患者を対象とし、下記の 3 群に割り付けた（表 16）。MTX は試験開始前の用量を継続した。

表 16

	1 コース目	2 コース目
グループ 1	リツキシマブ 500mg \times 2 回	リツキシマブ 500mg \times 2 回
グループ 2	リツキシマブ 500mg \times 2 回	リツキシマブ 1,000mg \times 2 回
グループ 3	リツキシマブ 1,000mg \times 2 回	リツキシマブ 1,000mg \times 2 回

各コースともリツキシマブの投与は 2 週間間隔で 2 回（Day1, Day 15）点滴静注した。2 コース目の投与は 1 コース目開始から 24 週後に行い、主要評価項目は 1 コース開始から 48 週時（2 コース開始から 24 週時）の ACR 反応率とし、副次的評価項目として 48 週時 EULAR response、DAS28 評価とした。

(結果)

主要評価項目の 48 週時の ACR 反応率を表 17 に、副次的評価項目を表 18 に示した。ACR 反応率は、グループ 3 がグループ 1、2 に比較して反応率が高い傾向を示したが、有意差は認められなかった。一方 EULAR response では、グループ 3 がグループ 1、2 に比較して有意に改善率が高かった。

表 17：48 週時の ACR 反応率

	グループ 1 リツキシマブ 500mg/500mg (n=134)	グループ 2 リツキシマブ 500mg/1,000mg (n=119)	グループ 3 リツキシマブ 1,000mg/1,000mg (n=93)
ACR20	64%	64%	72%
ACR50	39%	39%	48%
ACR70	20%	19%	23%

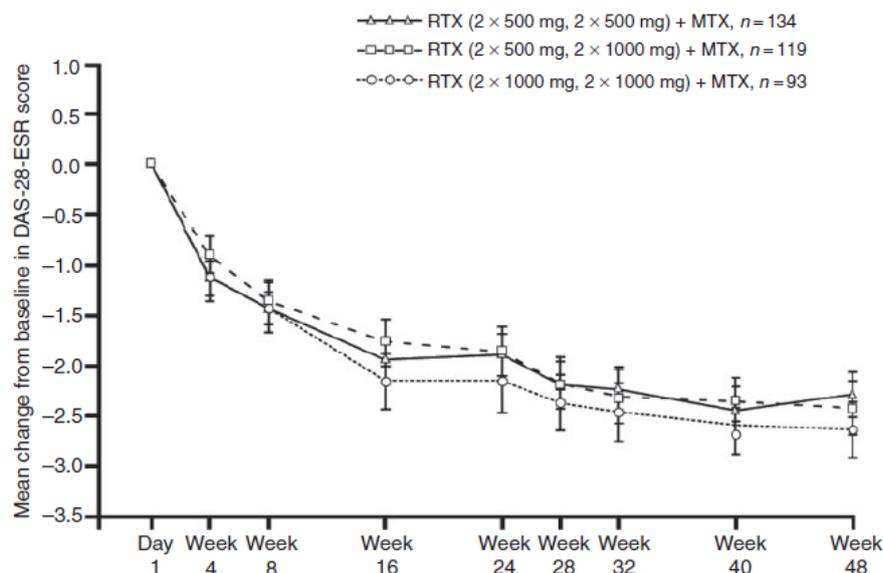
表 18：48 週時 EULAR response、DAS28 評価

	グループ 1 リツキシマブ 500mg/500mg (n=134)	グループ 2 リツキシマブ 500mg/1,000mg (n=119)	グループ 3 リツキシマブ 1,000mg/1,000mg (n=93)
EULAR response 中等度以上改善	73%	72%	89%*
DAS28 低疾患活動性 寛解	23% 9%	17% 13%	27% 19%

*P<0.05 vs グループ 1 (リツキシマブ 500mg/500mg)

DAS28-ESR を指標とする疾患活動性の推移を図 1 に示したが、いずれの試験群でも 48 週を通じて疾患活動性の持続的低下が認められた。

図 1



安全性について表 19 に示したが、主たる有害事象の種類は、鼻咽頭炎、上気道感染、輸注時反応であった。輸注時反応の種類としては、咽頭浮腫、気管支攣縮、紅潮、血圧低下、咽頭部違和感、掻痒、発熱等であり、1 コース目で発現率が高く 2 コース目には減少した。感染症は約 60%の例で発現しており、上気道炎、下気道炎、尿路感染であ

った。日和見感染は認められなかった。尚、有害事象の発現傾向に試験群間の差は認められなかった。

表 19

	グループ 1 リツキシマブ 500mg/500mg (n=134)	グループ 2 リツキシマブ 500mg/1,000mg (n=119)	グループ 3 リツキシマブ 1,000mg/1,000mg (n=93)
全有害事象 n(%)	121(90)	106(89)	85(91)
重篤な有害事象 n(%)	15(11)	21(18)	16(17)
輸注時反応 n(%)			
第 1 コース目			
全輸注時反応	44(33)	27(23)	25(27)
重篤な輸注時反応	4 (3)	0 (0)	0 (0)
第 2 コース目			
全輸注時反応	22(18)	16(15)	17(19)
重篤な輸注時反応	0 (0)	1(<1)	0 (0)
感染症 n(%)			
全感染症	75(56)	73(61)	60(65)
重篤な感染症	4 (3)	4 (3)	2 (2)

<日本における臨床試験等>

1) なし

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

1) Cochrane review

Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews (Review). Singh JA, et al. Publication: Issue 4, 2010.

Cochrane review では、関節リウマチ治療に用いられる生物学的製剤（アバタセプトーCTLA4-Ig、アダリムマブー抗 TNF 製剤、アナキンラーIL-1R アンタゴニスト、エタネルセプトー抗 TNF 製剤、インフリキシマブー抗 TNF 製剤、およびリツキシマブー抗 CD20 抗体の 6 種類）について有効性、安全性の比較目的にて Chochrane Library のレビューを行った。

有効性評価を、各薬剤のプラセボに対する ACR50（米国リウマチ学会基準における臨床症状の 50%改善）達成率で比較した場合、アナキンラ（抗 IL-1 受容体アンタゴニスト）有効性に劣っている以外、いずれの生物学的製剤もほぼ同等の有効性を有していると判断された（表 1-1）。

安全性については、有害事象による被験薬の投与中止率を指標として評価した場合、アダリムマブ、アナキンラ、インフリキシマブで中止率が高かったが、他の薬剤の中止率は低かった（表 1-2）。

表 1-1

	オッズ比 (95%CI) *	評価論文数
アバタセプト	2.98 (1.79-4.97)	6
アダリムマブ	3.70 (2.40-5.70)	8
アナキンラ	1.68 (0.83-3.41)	3
エタネルセプト	4.97 (2.70-9.13)	4
インフリキシマブ	2.92 (1.37-6.24)	3
リツキシマブ	4.10 (2.02-8.33)	3

*各薬剤群のプラセボ群に対する ACR50 達成率のオッズ比

表 1-2

	オッズ比 (95%CI) *	評価論文数
アバタセプト	1.24 (0.88-1.76)	6
アダリムマブ	1.54 (1.12-2.12)	8
アナキンラ	1.67 (1.22-2.29)	5
エタネルセプト	0.82 (0.56-1.19)	4
インフリキシマブ	2.21 (1.28-3.82)	3
リツキシマブ	1.39 (0.65-2.76)	3

*各薬剤群のプラセボ群に対する投与中止率のオッズ比

2) Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. Buch MH, et al. Ann Rheum Dis 2011;70:909-920 ⁷⁾

欧米のリウマチ専門医、臨床試験に参加した患者の代表ら一堂に会し、MEDLINE, EMBASE 及び COCHRANE データベースより抽出してきたリツキシマブの有効性、安全性に関する報告について総合的に評価し、リツキシマブを用いた関節リウマチ治療における有効性、安全性、使用に当たっての留意点をまとめている。

カテゴリーIa： システマティックレビュー又はメタ・アナリシス

カテゴリーIb： 無作為化比較試験

カテゴリーIIa： 非無作為化試験

カテゴリーIIb： その他の準実験的研究

カテゴリーIII： 症例集積研究、症例報告、横断研究

カテゴリーIV： 専門家委員会や有識者意見

B 細胞は形質細胞の前駆細胞としてのみならず、(自己)抗体産生、(自己)抗原提示やサイトカイン産生等を介して自己免疫疾患の発症と維持に重要な役割を果たしている。リツキシマブは B 細胞表面の CD20 分子を標的とし、B 細胞を ADCC や CDC、アポトーシス誘導を介して B 細胞を傷害することで、自己免疫疾患の改善に導く。CD20 は pre-B からメモリー B 細胞に発現し、幹細胞やプラズマ細胞には発現していない。リツキシマブにより末梢血中の B 細胞は枯渇状態となるが、骨髄や滑膜組織における B 細

胞消失は部分的である。リツキシマブ投与による B 細胞枯渇の後、未熟 B 細胞から成る新たな B 細胞集団が再構築される。B 細胞の再構築と共に病状の再発を認める例もいるが、持続的寛解を認める例もあり、この点については今後更なる検討が必要である。

欧米においては、リツキシマブは抗 TNF 治療抵抗性の関節リウマチに対して効能効果を有しており、既に 100,000 人に使用されている。1 コース当たりの用法用量は、リツキシマブ 1 回当たり 1,000mg を 2 週間空けて計 2 回投与する。リツキシマブは、単剤よりもメトトレキサート (MTX) との併用で臨床的有用性が高く (カテゴリー Ia)、奏功例においては、1 コースの治療で通常 6 ヶ月以上改善効果が持続する (カテゴリー Ib)。また、関節破壊の進展抑制についても 2 年間持続ことが報告されている (カテゴリー Ib)。

リツキシマブは自己抗体 (リウマチ因子 (RF)、抗 CCP 抗体) 陰性例に比較し、陽性例においてより効果が高く、治療対象の選択において有用な指標となる (カテゴリー Ia)。MTX 治療抵抗性の関節リウマチを対象とした 2 つの無作為化比較試験の統合分析の結果を表 2-1 に示したが、MTX 未治療例や、抗 TNF 治療無効例を対象とした試験においても、自己抗体陰性例に比較し、陽性例に対する治療効果が高い。

表 2-1: MTX 治療抵抗性の関節リウマチを対象とした 2 つの無作為化比較試験の統合分析

	Week 24		Week 48	
	自己抗体(+)	自己抗体(-)	自己抗体(+)	自己抗体(-)
ACR 反応率 (n)	514	106	506	101
ACR20 (%)	62.3*	50.9	71.7	51.5
ACR50 (%)	32.7*	19.8	44.9**	22.8
ACR70 (%)	12.1	5.7	20.9*	6.9
EULAR outcome (n)	507	105	496	101
EULAR response (%)	74.8*	62.9	84.3*	72.3
DAS28 平均低下度	-1.97**	-1.50	-2.48***	-1.72

*p<0.05, **p<0.001, ***p<0.0001 vs 自己抗体(-)

疾患活動性が高い例 (DAS28 >3.2) については、生物学的製剤による治療介入が勧められるが、臨床試験では抗 TNF 治療無効との判断から 4~8 週間以内にリツキシマブ治療が開始されている。リツキシマブ投与による肝炎ウイルスの再活性化が悪性リンパ腫において報告されていることから、リツキシマブによる治療開始に先立ち HBV, HCV の検査が勧められる。しかしながら、関節リウマチに対するリツキシマブ投与により肝炎ウイルスの再活性化が生じたとの報告は今のところ 1 件のみである。

抗 TNF 治療においては、活動性結核および潜在性結核感染のスクリーニングが必須とされているが、リツキシマブの臨床試験では活動性結核の検査のみが実施されている。悪性リンパ腫における所見では、リツキシマブ投与により結核の発現率が増加したとの報告はない。

リツキシマブの投与量については、抗 TNF 治療効果不十分例に対する用法用量として 1 回当たり 1,000mg/body を Day 1 と Day 15 の計 2 回投与が承認となっている。本用法用量において、臨床症状、身体機能の改善に加え、X 線所見による関節破壊の進展抑制が確認されている。その後、MTX を含む疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) 治療

抵抗例を対象に、リツキシマブの1回当たり500mg/bodyの計2回投与が検討されているが、臨床的改善効果は低用量(500 mg×2回)と高用量(1,000 mg×2回)との間ではほぼ同等である(カテゴリーIb)。X線所見による関節破壊の進展についても、低用量と高用量とではほぼ同等の進展抑制効果が得られているが、高用量ではプラセボとの比較において統計的有意差をもって関節破壊の進展抑制が認められている。

リツキシマブの投与に当たっては、リツキシマブ投与時の輸注時反応(infusion reaction)の頻度および重篤度の軽減のため、リツキシマブ投与の前に100mg/bodyの静注メチルプレドニゾロンによるプレメディケーションが推奨される(カテゴリーIb)。このプレメディケーションはリツキシマブの第1回目投与時に特に重要である。臨床試験では、解熱鎮痛剤や抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションが施行されているが、抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションの必要性についての意義は不明である。

リツキシマブによる治療効果発現は、抗TNF製剤と比較してやや緩慢であり、通常は治療開始から少なくとも16週内に効果発現が期待される(カテゴリーIa)。一方、リツキシマブによるB細胞枯渇は急激に生じる(カテゴリーIa)。臨床的寛解に至らない例(DAS28 \geq 2.6)や疾患活動性が残存する例についてはリツキシマブによる再投与を考慮するが、再投与は24週目以降に考慮する(カテゴリーIV)。リツキシマブの再投与に関しては、症状再発時に投与、または定期的維持療法(例えば6ヶ月毎)などを含め、まだ十分に検討されていない。

安全性については、主たる有害事象はリツキシマブ投与時の輸注時反応であり、第1回目投与時に頻発し(ステロイドによるプレメディケーションを行った場合で30~35%の例に発現)、2回目投与時には減少する(カテゴリーIa)。輸注時反応はの重篤度は、ほとんどは軽度~中等度であり、治療介入(解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤、気管支拡張剤、ステロイドなどの投与)を必要とするものは稀であり、リツキシマブ投与を断念せざるを得ない輸注時反応も極めて稀(<1%)である。輸注時反応は静注ステロイドによるプレメディケーションで予防可能である(カテゴリーIa)。

感染症については、悪性リンパ腫における所見では、帯状疱疹、日和見感染を含め、リツキシマブによる感染症リスクの増加は認められていない(カテゴリーIIb)。関節リウマチを対象とした長期安全性観察において、帯状疱疹の発現が2%の症例(0.98 events/100 patient-year)に発現しているが、この発現率は抗TNF製剤と同等である(1.11 events/100 patients-year)。関節リウマチを対象とした2つの臨床試験において、プラセボ群に比較してリツキシマブ1,000mg×2回投与群に重篤な感染症発現率が高い傾向を示しているが(日和見感染はなし)、最近の3つの無作為化比較試験を組み込んだメタ・アナリシスでは、プラセボ群と比較してリツキシマブ群における感染症リスクの増加は認められていない。リツキシマブによる関節リウマチを対象とした9つの試験の統合解析より、発現率 \geq 2%の感染症について表2-2に示した。

リツキシマブの投与を受けた関節リウマチ症例のうち6例に進行性多巣性白質脳症(PML)の発現が報告されており、発現リスクは1:20,000と概算される。(参考:乾癬に対するefalizumabでは1:400の発現リスク、多発性硬化症に対するnatalizumabでは1:1,000の発現リスク)。これらPML発症の関節リウマチ例では、1例を除き、長期罹病歴に伴う長期の免疫抑制治療歴を有していた(1例については早期の関節リウマチで

MTX 治療歴を有していなかった)。現時点では、PML 発症のリスクファクターは同定されておらず、リスクは低いものの今後の観察は継続されるべきである。

表 2-2：プラセボ群との比較による 6 ヶ月の間に発現した有害事象件数・感染症の種類

	プラセボ+MTX (n=570)	リツキシマブ+ MTX (n=877)
何らかの有害事象*の発現例数 (%)	223 (39.1)	353 (40.3)
発現率 \geq 2%の感染症		
鼻咽頭炎	43 (7.5)	63 (7.2)
上気道炎	37 (6.5)	64 (7.3)
尿路感染	31 (5.4)	31 (3.5)
気管支炎	19 (3.3)	27 (3.1)
副鼻腔炎	20 (3.5)	25 (2.9)
胃腸炎	14 (2.5)	12 (1.4)
咽頭炎	12 (2.1)	11 (1.3)
重篤な感染症の発現例数 (%)	9 (1.6)	15 (1.7)
肺炎	2 (0.4)	2 (0.2)
胃腸炎	2 (0.4)	1 (0.1)
腎盂腎炎	0	3 (0.3)
気道感染	2 (0.4)	0
細菌性膿瘍	1 (0.2)	0
腸管膿瘍	1 (0.2)	0
気管支炎	0	1 (0.1)
気管支肺炎	1 (0.2)	0
蜂巣炎	0	1 (0.1)
壊疽性蜂巣炎	0	1 (0.1)

*輸注時反応を含む

(まとめ)

Points to Consider for treatment with rituximab

1. 適応

- ・ 抗 TNF 製剤で効果不十分（又は抗 TNF 製剤に不認容）の関節リウマチで、少なくとも中等度の疾患活動性を有する症例
- ・ 抗 TNF 製剤が禁忌（例えばリンパ腫併発の例など）で、メトトレキサート等の疾患修飾性抗リウマチ薬の効果が不十分な症例

2. 禁忌

- ・ リツキシマブに対する過敏性を有する例
- ・ 活動性の感染症や心不全合併例
- ・ 妊婦

3. 治療前のスクリーニング

- ・ 罹患歴、身体検査、理学的検査、臨床検査
- ・ 免疫グロブリン値
- ・ B 型肝炎（C 型肝炎についても考慮）
- ・ ワクチン投与の必要性（必要と判断された場合にはリツキシマブ治療前に施行）

4. 用法用量、併用薬

- ・ 1回当たり 1,000mg/body を 2週間空けて 2回（承認用法用量）
- ・ 1回当たり 500mg/body を 2週間空けて 2回投与する場合でも、(1,000mg×2回と)同様の臨床的・機能的・画像診断上の改善が期待される（但し、抗 TNF 製剤未治療例を対象としたデータであり、抗 TNF 治療抵抗性を対象とした場合のデータは無い）
- ・ 各リツキシマブ投与前に、静注ステロイド 100mg によるプレメディケーションを行う
- ・ メトトレキサートの併用がより効果的であり、他の疾患修飾性抗リウマチ薬との併用もおそらく有効である。

5. 効果判定基準

- ・ バリデートされた指標を用いること
- ・ 最小的有効性基準は DAS28 における 1.2 以上の減少量（又は他の評価方法による同等基準）
- ・ 寛解目標 (DAS28<2.6、simplified disease activity index: SDAI \leq 3.3、又は clinical disease activity index: CDAI \leq 2.8)、又は低疾患活動性 (DAS28 \leq 3.2、SDAI \leq 11、又は CDAI \leq 10) を目指す
- ・ 機能的改善、QOL の改善は、通常 16 週内に達成する

6. 再投与

- ・ 先行するリツキシマブ治療の有効例について、先行治療から 16 週以降の評価で疾患活動性が残存、或いは再燃例に実施する。
- ・ 残存する疾患活動性 (DAS28 \geq 3.2、SDAI>3.3、又は CDAI>2.8)
- ・ 再燃 (DAS28 の 0.6 以上の増加)

7. 有害事象

- ・ 輸注時反応 (Infusion reaction) : 第 1 回目投与時に 30~50% の例で発現、2 回目投与時には発現率減少
- ・ 重篤な輸注時反応の発現は稀
- ・ 感染症の発現率は、特に血中 IgG 値が低下する例において、プラセボ群と比較して若干高くなる
- ・ PML の発現報告あり (~1:20,000)

3) Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic disease, 2010. Furst DE, et al. Ann Rheum Dis 2011;70:i2-i36.⁹⁾

各地域（欧州、米国、南米、豪州、アジア）のリウマチ学専門家が集い、関節リウマチ治療に使用される各生物学的製剤（リツキシマブを含め計 6 剤）の安全性・有効性に関する最近の報告についてシステマティックレビュー/メタ・アナリシスを行った。リツキシマブについての特記事項は下記の通りである。

- ・ リツキシマブは米国 FDA、欧州 EMEA から TNF α 阻害剤効果不十分で中等～高度の疾患活動性を有する関節リウマチに対して承認が得られている (カテゴリー A 及び D)。TNF α 阻害剤が適さない場合の代替としても有用である (カテゴリー D)。リツ

キシマブによる臨床症状の改善効果は、疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）治療効果不十分例、及び TNF α 阻害剤効果不十分例のいずれを対象とした場合でも、自己抗体陽性（RF、抗 CCP 抗体）の例においては自己抗体陰性例に比較して高い（カテゴリーC、D）。

- ・ リツキシマブの臨床試験では、1回当たり 500mg \times 2回、又は 1,000mg \times 2回の2用量が用いられている。ACR 反応率評価では、どちらの用量でも有効性に大差ないが、レントゲン所見による関節破壊の進展抑制においては、高用量（1,000mg \times 2回）の方が低用量（500mg \times 2回）より効果が高い（カテゴリーA）。リツキシマブはメトトレキサート（MTX）、又は他の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）との併用使用、又はリツキシマブ単独で使用される（カテゴリーA、D）。
- ・ 臨床試験では、リツキシマブによる治療効果の発現は、治療開始から 8~16 週に表れる（カテゴリーA、D）。リツキシマブ奏功例へのリツキシマブ再投与は同様に有効であり（カテゴリーC、D）、オープンラベルによるリツキシマブ継続投与試験では 6 年間寛解を維持している（カテゴリーD）。リツキシマブ再投与を受けた例のほとんどは前回のリツキシマブ投与から 24 週以降に再投与を受けているが、リツキシマブの 6 ヶ月毎の定期的治療継続は、疾患活動性が再上昇した際に投与する **ondemand treatment** に比較し、リツキシマブ投与に伴う有害事象発現率が低く有効と考えられる（カテゴリーB）。リツキシマブ無効例へのリツキシマブ再投与については議論の余地あり（カテゴリーC）。
- ・ レトロスペクティブ解析および 2,500 例の観察的試験の結果、ある TNF 阻害剤が効果不十分であった場合、他の TNF 阻害剤への切り替えに比較し、リツキシマブへの切り替えの方がより有効性が高かった。ランダム化試験では、リツキシマブによる臨床的改善効果はリツキシマブ単独に比較してリツキシマブと MTX の併用使用で高かった（カテゴリーA）。リツキシマブ関節破壊進展の抑制効果については、MTX の治療歴を有さない例や抗 TNF 治療効果不十分のどちらにおいても認められており（カテゴリーA）、リツキシマブ 1,000mg \times 2回と MTX の併用は、MTX 単独に比較して 1 年後の関節破壊が有意に抑制されていた（カテゴリーB）。
- ・ リツキシマブによる悪性リンパ腫治療にて、B 型肝炎ウイルスの再活性化による死亡例が認められており、B 型肝炎罹患例へのリツキシマブ投与は通常では禁忌である。C 型肝炎例については、C 型肝炎ウイルス関連の寒冷凝集素血症性血管炎に対するリツキシマブ投与の有効性が報告されている（カテゴリーA、D）が、C 型肝炎陽性例の関節リウマチへの使用報告はない。
- ・ 通常、抗 TNF 製剤による治療に先立ち、結核（活動性結核および潜在性結核）のスクリーニングが必須とされる。リツキシマブの抗 TNF 治療効果不十分例を対象とした臨床試験では、活動性結核の例について除外されている。悪性リンパ腫においてはリツキシマブによる結核の発現率の上昇は認められていないが、結核のスクリーニングの必要性を否定する十分なデータはない。

- 抗 TNF 製剤および他の生物学的製剤と同様に、リツキシマブにおいても重篤な細菌感染のリスク上昇が懸念される。リツキシマブ継続投与試験において、合計 9 回の繰り返し治療が施行されているが、重篤な感染症の発現件数の増加はみとめられていない (カテゴリーA、D)。リツキシマブの投与により、血中 IgM, IgA, IgG の低下が認められるが、IgM 低下例における重篤な感染症発現の増加は認められていない (カテゴリーB)。リツキシマブの繰り返し投与により血中 IgG が正常値下限を下回った例において、感染症の発現件数が増加しているが (カテゴリーC)、リツキシマブの継続投与のオープン試験において、IgG が正常値範囲内であった例における感染症発現の増加は認められていない。一方、リツキシマブ投与前から血中 IgM, IgA が正常値下限を下回っている例においては感染症への注意が必要である (カテゴリーC)。リツキシマブと抗 TNF 製剤 (アダリムマブ or エタネルセプト) の併用療法に関する試験においては、試験期間 6 ヶ月の間で感染症の発現増加は認められなかった (カテゴリーC)。
- リツキシマブの有害事象の主たるものは、リツキシマブ投与に伴う輸注時反応である。この輸注時反応は、リツキシマブ第 1 回目投与時に頻発し (~35%の発現率)、2 回目投与時には減少する (5~10%)。静注ステロイドによるプレメディケーションは、輸注時反応の発現率低下、重篤度軽減に有効である (カテゴリーA、C、D)。
- リツキシマブ投与を受けたリウマチ性疾患の患者で進行性多巣性白質脳症 (PML) の発現例が報告されているが、リツキシマブと PML 発症の因果関係については不明である。
- リツキシマブ投与後、肺炎球菌等に対する免疫応答の減弱が報告されている。また、リツキシマブ投与後にインフルエンザワクチンに対する抗体価の減少が認められている (しかしながら、低値ではあるが 6~10 ヶ月間抗体価は持続)。リツキシマブ治療を受けるに当たっては、必要に応じて各年毎に予防的ワクチンの接種が推奨される (カテゴリーB)。

カテゴリーA：少なくとも1つ以上のランダム化比較試験の結果、又は複数のランダム化比較試験のメタ・アナリシス

カテゴリーB：少なくとも1つ以上の非ランダム化比較試験、又はその他の実験的研究、又はランダム化比較試験やメタ・アナリシスから外挿される勧告

カテゴリーC：非実験的記述的研究 (比較研究、相関研究、症例対照研究)

カテゴリーD：専門家委員会や権威者の意見、又はランダム化比較試験、メタ・アナリシス、非ランダム化試験、実験的研究等から外挿される勧告

4) Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systemic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. Nam JL, et al. Ann Rheum

Dis 2010:69:976-986.⁸⁾

欧州リウマチ学会（EULAR: European League Against Rheumatism）におけるガイドライン（recommendation）作成に当たり、関節リウマチ治療における生物学的製剤の有効性、安全性に関する報告を総合的にレビューした論文。

（方法）

Medline, Embase および Cochrane データベースについて、インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、セルトリズマブ・ペゴール、ゴリムマブ（以上、抗 TNF 製剤）、アナキンラ（抗 IL-1R 拮抗剤）、アバタセプト（抗 CTLA-4 製剤）、トシリズマブ（抗 IL-6R 抗体）、およびリツキシマブ（抗 CD20 抗体）の 9 種の生物学的製剤に関する 1962 年～2009 年に発行された臨床論文、並びに 2007 年及び 2008 年の米国リウマチ学会、欧州リウマチ学会要旨集の抄録について総合的にレビューした。

（結果）

計 11,458 の公表論文、抄録をスクリーニングし、評価基準に合致した 87 の臨床論文および 40 の抄録についてレビューの上、総合的に解析した。

結論として、関節リウマチに対する生物学的製剤の使用は主として、(1)メトトレキサート（MTX）未治療例、(2)MTX 効果不十分例、(3)他の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）効果不十分例を対象としており、これらの背景を有する患者集団を対象とした多くの無作為化比較臨床試験にて有効性が確認されている（エビデンスレベル 1B）。

インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブの各製剤（およびこれらの抗 TNF 製剤による成績の統合評価）、並びにアナキンラ、アバタセプト、トシリズマブについては、幾つかのシステマティックレビューやメタアナリシスの報告があり、アナキンラについては、他の生物学的製剤に比較して有効性が劣る。

抗 TNF 製剤の有効性は普遍的ではなく、ある抗 TNF 製剤が効かなくなった場合には他の抗 TNF 製剤への切換えが有効と考えられるが、いずれも小規模の非比較試験しか実施されておらず十分なデータはない（エビデンスレベル 3b）。

作用機序の違う生物学的製剤（アバタセプト、リツキシマブ、トシリズマブ）、および最近承認となったゴリムマブについては、抗 TNF 製剤効果不十分例に対し、プラセボ対照比較試験が実施されており、当該患者集団に対する有効性が示されている（エビデンスレベル 1B）。しかしながら、抗 TNF 製剤効果不十分例に対してこれらの生物学的製剤のどれを選択するのがベストかについては、直接の比較が行われておらず不明である。

生物学的製剤と DMARDs との併用は、DMARDs 単独に比較して高い治療効果をもたらすが、MTX を含む DMARDs 不認容の例における生物学的製剤の単独治療についても有効であることが示されている（但し、アバタセプトおよびインフリキシマブについては当該集団に対する臨床試験は実施されておらず不明である）。また、抗 TNF 製剤とリツキシマブの併用は、抗 TNF 製剤単剤治療に比較して有効性が高いことも報告されている（エビデンスレベル 1B）。

安全性については、生物学的製剤の使用は DMARDs に比較し、使用開始から 6 ヶ月

間における細菌感染のリスクが高い。また、抗 TNF 抗体製剤の使用に当たっては結核の発現に注意が必要である（エビデンスレベル 3B）。抗 TNF 製剤以外の生物学的製剤の結核発現のリスクについては、現時点では少ないと判断される。

悪性腫瘍の発現率については、現時点では生物学的製剤の使用の有無で差が無いと判断される（エビデンスレベル 3B）

以上より、関節リウマチに対する生物学的製剤の有効性が確認された。一方で安全性については引き続きサーベイランスを継続する必要であると判断された。

（参考データ）

① メトトレキサート（MTX）効果不十分である関節リウマチ症例に対する MTX と生物学的製剤の併用使用成績

評価対象とした生物学的製剤の 9 種類いずれも、MTX 効果不十分の関節リウマチ症例に対する臨床試験（MTX+生物学的製剤）vs（MTX+プラセボ）にて、その有効性が確認されている。これら 9 種類の生物学的製剤の計 16 論文の統合解析では、6 ヶ月目における ACR20、ACR50、ACR70 の相対リスクは、それぞれ 2.16（95%CI: 1.83～2.55）、3.20（95%CI: 2.6～3.95）、4.82（95%CI: 2.43～9.57）であった。

12 ヶ月目における ACR20、ACR50、ACR70 について、アバタセプト、アダリムマブ、セルトリズマブ・ペゴール、インフルキシマブ、トシリズマブおよびリツキシマブの 6 種類、計 7 論文の統合解析では、それぞれ 2.47（95%CI: 1.99～3.07）、3.64（95%CI: 2.74～4.83）、4.79（95%CI: 3.65～6.29）であった。

12 ヶ月目における X 線所見による関節破壊の進行抑制では、アバタセプト、アダリムマブ、セルトリズマブ・ペゴール、インフリキシマブ、トシリズマブで改善、12 ヶ月目における QOL 評価では、アバタセプト、アダリムマブ、セルトリズマブ・ペゴールおよびリツキシマブで改善が認められている。

③ 抗 TNF 生物学的製剤が効果不十分である関節リウマチ症例に対する生物学的製剤単剤の使用成績

抗 TNF 以外の作用機序を有する生物学的製剤であるアバタセプト、リツキシマブ、トシリズマブ、および最近承認となった抗 TNF 製剤であるゴリムマブについて、既存の抗 TNF 製剤治療で効果不十分の関節リウマチ例を対象とした試験成績が報告されている。アバタセプト、リツキシマブ、トシリズマブ、又はゴリムマブ+DMARDs vs. プラセボ+DMARDs との比較試験の統合解析では、6 ヶ月目の ACR20、ACR50、ACR70 はそれぞれ 2.78（95%CI: 2.28～3.38）、5.00（95%CI: 3.45～7.24）、8.27（95%CI: 3.65～18.76）であった。

6 ヶ月目における X 線所見による関節破壊進行の抑制効果はリツキシマブで高く、QOL についてはアバタセプト、リツキシマブ、トシリズマブ、およびゴリムマブのいずれでも改善効果が認められている。

（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) Primer on the rheumatic disease (13 版)

リツキシマブは DMARDs の効果が不十分、もしくは抗 TNF 製剤に治療抵抗性を示す活動性の高い関節リウマチ患者を対象に承認されている。リツキシマブの用法用量は、1 回当たり 1000 mg/body を 2 週間空けて 2 回投与し、これを 1 コースとする。リツキシマブの投与前にメチルプレドニゾロンによるプレメディケーションを行うことでリツキシマブ投与に伴う輸注時反応の減弱が可能である。

リツキシマブの関節リウマチにおける正確な作用機序は明確ではないが、B 細胞を枯渇することにより、B 細胞から T 細胞への抗原提示の遮断による T 細胞抑制、および B 細胞性サイトカインの減少が考えられる。

リツキシマブ投与により末梢血中 B 細胞数は 97%以上減少するが、免疫グロブリン濃度は正常範囲内を維持する。リウマチ因子は減少する場合もあるが、臨床効果はリウマチ因子の減少前から発現する。

リツキシマブによる末梢血 B 細胞の減少は 3 ヶ月以上持続し、投与後 8 ヶ月当たりから naïve B 細胞を主体とする B 細胞ポピュレーションの再構成に伴う B 細胞数の増加が認められる。

リツキシマブの再投与は病勢コントロールに有効であり、リツキシマブの忍容性は、リツキシマブ投与時の軽度～中等度の輸注時反応以外ほとんど問題ない。尚、長期投与における安全性については未だ十分なデータの集積は無い。

2) Harrison's Rheumatology (第 2 版)

リツキシマブは抗 TNF 製剤に治療抵抗性を示す関節リウマチ患者を対象に承認されている。メトトレキサートとの併用において、関節リウマチの徴候・症状を改善し、関節破壊の進行を抑制する。また、リツキシマブによる主たる有害事象はリツキシマブ投与時に発現する輸注時反応 (infusion reaction) であるが、ステロイド剤で対処可能である。リツキシマブの最適な治療レジメンは確立されていないが、治療は通常、B 細胞の回復する 6 ヶ月間隔で行う。

3) Textbook of Rheumatology (第 8 版)

リツキシマブは、活動性の関節リウマチを対象とした臨床試験において、メトトレキサート併用下にリツキシマブ 1 回当たり 1g/body の計 2 回投与とする 1 コース治療において、持続的かつ抗 TNF 製剤に匹敵する臨床効果を示している。

現時点での蓄積データから判断すると、リツキシマブの最も適当とされる治療間隔は 6~12 ヶ月であり、リツキシマブの再投与において、最初の治療と同等もしくはそれ以上の改善効果、改善持続が期待される。

リツキシマブの安全性については、臨床試験においてリツキシマブの投与に伴う輸注時反応（infusion reaction）が認められているが、主に軽度から中等度の重篤度であり、忍容性に問題なかった。リツキシマブ投与前に静脈メチルプレドニゾロンによるプレメディケーションを行うことで、輸注時反応の発現頻度および重篤度の軽減が期待される。

リツキシマブは、患者の徴候・症状、身体機能を改善し、病気の進行を遅らせる。またリツキシマブは、治療抵抗性を示す患者、特に抗 TNF 製剤による効果不十分例に対しても有効性を示すため、関節リウマチの治療を前進させたと評されている。

4) Harrison's principle of internal medicine（第 18 版）

リツキシマブは B 細胞を除去することで炎症反応の軽減をもたらすと考えられているが、詳細なる機序は不明である。リツキシマブはメトトレキサートとの併用において、治療抵抗性の関節リウマチ患者に対する治療として承認を得ており、血清学的陽性例において、陰性例よりも効果が高いとの報告がなされている。リツキシマブの投与に伴い軽度から中等度の infusion reaction の発現することが知られており、また、感染症リスクの増加が懸念される。

リツキシマブの使用により、致死性の脳の疾患である進行性多巣性白質脳症（PML）が発現したとの報告があるが、PML 発症例は以前からリツキシマブ以外の強力な免疫抑制剤を使用していたという背景があり、関節リウマチ患者におけるリツキシマブ使用による PML 発症のリスクは非常に低いと推測される。

5) Cecil Medicine（第 23 版）

リツキシマブは 500~1000mg の投与量にて 2 週間の間隔をあけて計 2 回投与する。リツキシマブは末梢血中の B 細胞を枯渇することで臨床効果をもたらす。追加投与の必要性和タイミングは患者の病態に応じて決定する。

<日本における教科書等>

1)

（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) 米国リウマチ学会ガイドライン

American college of rheumatology 2008 recommendations for use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. Saag KG, et al. Arthritis Rheum 2008;59:762-784.¹⁰⁾

関節リウマチの治療戦略は、TNF を標的とした生物学的製剤（抗 TNF 製剤）により

パラダイムシフトがもたらされ、かつては不可能であった臨床的寛解を目的とした治療が現実的となったことから、米国リウマチ学会では 2008 年に治療ガイドラインの改定している。

2008 年ガイドラインでは、罹患期間、疾患活動性、予後不良因子等の有無を考慮し、メトトレキサート (MTX) 等の低分子の疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs)、および生物学的製剤の使用に関する治療方針決定に当たっての選択ツリーが示されており、生物学的製剤の使用については下記の通りに推奨されている。

(1) 抗 TNF 製剤

- ① 関節リウマチ罹患期間が 6 ヶ月未満、DMARDs 未使用の場合で、疾患活動性の高い状態 (例 DAS28 >5.1) が 3 ヶ月以上持続する症例や、疾患活動性が高い状態が 3 ヶ月未満でも予後不良の兆候 (HAQ による機能障害、リウマチ結節、シェーグレン症候群、血管炎、フェルティ症候群、肺病変などの関節外病変合併、リウマチ因子陽性、抗 CCP 抗体陽性) を認める症例に対する抗 TNF 製剤と MTX との併用使用 (エビデンス C*)。
- ② 罹患期間 6 ヶ月以上で、MTX 単剤治療が効果不十分である高度疾患活動性の症例、および MTX 単剤治療が効果不十分の中等度疾患活動性例で、予後不良の兆候を有する症例に対する抗 TNF 製剤の使用。
- ③ 罹患期間 6 ヶ月以上で、MTX を含む DMARDs 多剤治療 (多剤併用または連続的使用) が効果不十分であり、少なくとも中等度以上の疾患活動性を有する症例 (予後不良の兆候の有無は問わない) に対する抗 TNF 製剤の使用 (エビデンス A)。

抗 TNF 生物学的製剤 (アバタセプト、インフリキシマブ、エタネルセプト) は、単剤または MTX (又は他の DMARDs) との併用で、疾患活動性の改善、QOL の改善、構造的関節破壊の進展抑制に有効である。

(2) アバタセプト (CTLA4-Ig)

罹患期間 6 ヶ月以上で、MTX を含む DMARDs 多剤治療 (多剤併用または連続的使用) が効果不十分であり、少なくとも中等度以上の疾患活動性を有し、予後不良因子をも有する症例に対し推奨 (エビデンス A)。

(3) リツキシマブ (抗 CD20 抗体)

罹患期間 6 ヶ月以上で、MTX を含む DMARDs 多剤治療 (多剤併用または連続的使用) が効果不十分であり、少なくとも中等度以上の疾患活動性を有し、予後不良因子をも有する症例に対し推奨 (エビデンス A)。

エビデンス A : 複数の無作為化比較試験、又はメタ解析の結果から推奨

エビデンス B : 単一の無作為化比較試験、又は非無作為化試験の結果から推奨

エビデンス C：専門家協議の一致する意見、症例検討から推奨

エビデンス C*：エビデンス B と C の中間

2) 欧州リウマチ学会のガイドライン

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs.

Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis 2010;69:964-975.¹¹⁾

関節リウマチの治療に当たっては、早期診断、早期治療により出来るだけ早く寛解または低疾患活動性の状態を目指すべく、関節リウマチと診断がつき次第、メトトレキサート (MTX) による治療を開始する (推奨レベル A)。MTX が禁忌である場合には、他の疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) を使用する (推奨レベル A)。MTX 又は他の DMARDs 治療は 3~6 ヶ月間継続することが望ましい。

MTX または他の DMARDs が効果不十分であった場合で、予後不良因子 (リウマトイド因子陽性、抗 CCP 抗体陽性、CRP/ESR 高値、早期からの骨びらん) を有さず、また疾患活動性も高度でない例では、他の DMARDs への変更や複数の DMARDs の併用も有効である。DMARDs 治療が効果不十分な場合で、予後不良因子、及び/又は高度の疾患活動性を有する例においては生物学的製剤の投与を考慮する (推奨レベル A)。

生物学的製剤投与に当たっては MTX (又は他の DMARDs) と併用することで、より有効性が高くなることが、抗 TNF 製剤、アバタセプト、リツキシマブの臨床試験で確認されている (推奨レベル A)。本ガイドライン作成時点において、EU で DMARDs 治療抵抗性の関節リウマチに対して承認となっている生物学的製剤は、抗 TNF 製剤とトシリズマブであり、アバタセプト、リツキシマブは抗 TNF 製剤治療抵抗性の関節リウマチに対して承認となっている。

アバタセプト、ゴリムマブ、リツキシマブ、トシリズマブについては、抗 TNF 製剤による効果不十分例を対象とした無作為化比較試験において有効性が確認されており (推奨レベル A)、抗 TNF 製剤不応例においては、他の抗 TNF 製剤またはリツキシマブへの変更が有効である。

持続的寛解を達成している例では、DMARDs を継続しながら生物学的製剤の減量が可能である。しかしながら、“持続的”の期間として統一見解はなく、専門家意見として 12 ヶ月間が提唱されている。

生物学的製剤は通常、前述の通り DMARDs 不応性の関節リウマチ例に対して使用されるが、DMARDs 未治療であっても極めて高度の疾患活動性を有する例や、早期に関節破壊を有する予後不良例においては、最初から生物学的製剤と MTX の併用が考慮される。

推奨レベル A：単一又は複数の無作為化比較試験結果のシステマティックレビュー
推奨レベル B：コホート研究、又はケースコントロール研究
推奨レベル C：症例集積研究
推奨レベル D：専門家の意見

3) 英国 NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) の診療ガイドライン

Nice technology appraisal guidance 195. Adalimumab, etanercept infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor (2010年8月発行)

英国 NICE は英国の国営保険制度の一施設であるが、診療ガイドラインの作成に当たり、無作為化比較臨床試験や疫学研究等の科学的根拠に加え、医療経済学的分析を考慮するほか、作成グループの中に医学専門家に加え患者側が参加する点を特徴としている。

NICE 診療ガイドラインでは、少なくとも1剤の抗 TNF 製剤（生物学的製剤）を含め、メトトレキサート (MTX) 等の疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) の使用にもかかわらず疾患活動性が高い例に対する治療薬として、医療経済学的観点からリツキシマブ (MTX との併用) を推奨している。

当該背景の患者集団を対象とした無作為化比較臨床試験は、リツキシマブおよびアバタセプトの2剤の報告があり、いずれの薬剤もプラセボ群に比較して有効性を認めている。一方、アダリムマブ、エタネルセプト、インフリキシマブなどの抗 TNF 製剤については、当該背景集団を対象とした無作為化比較試験の報告は無く、症例対照研究等の報告のみであり医学的エビデンスは低いと判断されている。

これらの無作為化比較臨床試験、症例対照研究、および英国リウマチ学会生物学的製剤登録研究 (British Society for Rheumatology Biologic Register) などの疫学研究等から各薬剤の有効性、有効持続期間 (再投与までの間隔) について系統的にレビューし、治療費 (薬剤費、入院費、その他の間接経費) を考慮した医療経済学的解析の結果、リツキシマブが最も治療効果が高く、かつ治療経費が最も安いと判断され、費用対効果において最も優れていた。

増分費用対効果 (ICER: incremental cost-effectiveness ratio) で見た場合、DMARDs 単独を対照とした費用増分はリツキシマブで£20,000~£30,000/QALY であったのに対し、アバタセプトで£100,000/QALY、抗 TNF 製剤 (アダリムマブ、エタネルセプト、インフリキシマブ) で£80,000/QALY と試算された。

リツキシマブが禁忌または不耐容性であった場合に対し、アダリムマブ、エタネル

セプト、インフリキシマブまたはアバタセプト（いずれの薬剤もメトトレキサートと併用）を使用が推奨され、メトトレキサートが禁忌または不耐容であった場合に、アダリムマブ単剤またはエタネルセプト単剤による治療を推奨している。

<日本におけるガイドライン等>

1) 記載なし

(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

本邦におけるリツキシマブの承認は B 細胞性悪性リンパ腫のみであり、B 細胞性悪性リンパ腫以外の適応外使用実態については明らかでない。

国内のリツキシマブの臨床試験については、関節リウマチと同じく代表的自己免疫疾患である全身性エリテマトーデス（SLE）の国内試験が実施されていた経緯がある。まず初めに臨床第 I /II 相試験を行い、本剤の日本人における忍容性を確認している¹²⁾。

治性全身性エリテマトーデスに対するリツキシマブの多施設第 I/II 相試験：A multicenter phase I/II trial of rituximab for refractory lupus erythematosus. TANAKA Yoshiya (Univ. Occupational and Environmental Health, Japan, Kitakyushu, JPN), YAMAMOTO Kazuhiko (Univ. Tokyo, Tokyo, JPN), TAKEUCHI Tsutomu (Saitama Medical Univ., Kawagoe, JPN), NISHIMOTO Norihiro, SHIMA Yoshihito (Osaka Univ., Suita, JPN), MIYASAKA Nobuyuki, TAKADA Kazuki (Tokyo Medical and Dental Univ., Tokyo, JPN), SUMIDA Takayuki, MATSUMOTO Isao (Univ. Tsukuba, Ibaraki, JPN), KOIKE Takao (Hokkaido Univ., Sapporo, JPN). Mod Rheumatol Vol.17 No.3 Page.191-197 (2007)

この後、SLE に対するリツキシマブの有効性検証を目的としたプラセボ比較二重盲検比較試験が開始されたが、残念ながら先行する米国臨床試験において、リツキシマブ群とプラセボ群との間に統計的有意差を見出すことが出来なかったとの結論を受け、本邦における試験も途中で中止となっている。尚、この SLE を対象とした米国試験の失敗は、リツキシマブの薬効不足ではなく、試験デザインの不備によるものと考察されている^{13), 14)}。

一方で、関節リウマチを含む自己免疫疾患における B 細胞は、自己抗体産生のみならず、自己抗原の免疫系への提示などを介して自己免疫疾患の発症と維持に関わっており、リツキシマブによる B 細胞標的治療は既に多くの難治性自己免疫疾患の治療に使用されている実態が学会発表等から伺える。

例 1) 関節リウマチ関連（年代順に列記）

1. Infliximab 投与中に診断されたリンパ増殖症合併難治性関節リウマチに対し rituximab が効

- 奏した 2 例。**著者名**：田村裕昭，松本巧，長谷川公範，桂川高雄（勤医協 中央病院 内科），石原敏道，中井秀紀（勤医協 札幌病院 内科）。**資料名**：北海道勤労者医療協会医学雑誌 Vol.32 Page.47-54 (2010.08.25)。
2. MTX 投与中の EBV 関連リンパ腫に対しリツキシマブ単独投与で寛解した関節リウマチの 1 例。**著者名**：石山健太郎（順天堂大 医 順天堂医院 膠原病・リウマチ内科），石山健太郎（佐々木研 杏雲堂病院 内科・リウマチ科）。**資料名**：日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム Vol.54th-19th Page.608 (2010.03.19)。
 3. リツキシマブ投与が奏功した MTX 治療中に悪性リンパ腫を合併した RA の一症例。**著者名**：三浦靖史（神戸大 大学院医学研究科 整形外科），伊藤光宏（神戸大 大学院医学研究科 血液内科），大月直樹（神戸大 大学院医学研究科 耳鼻咽喉科 頭頸部外科），林祥剛（神戸大 大学院医学研究科 微生物感染症学 感染病理学分野），林祥剛（神戸大 大学院医学研究科 感染症セ）。**資料名**：臨床リウマチ Vol.21 No.4 Page.390-395 (2009.12.30)。
 4. 膝関節にリンパ腫を発症し，リツキシマブ併用化学療法にて加療した関節リウマチの一例。**著者名**：藤永洋（富山県中央病院 内科和漢診療科），岩城憲子（富山県中央病院 内科（血液）），伊井定雄（富山県中央病院 整形外科），伊井定雄（八尾総合病院 整形外科），三輪淳夫（富山県中央病院 臨床病理科）。**資料名**：日本臨床リウマチ学会プログラム・抄録集 Vol.24th Page.139 (2009)。
 5. Rituximab が著効した悪性リンパ腫を合併した関節リウマチ患者の 2 例報告。**著者名**：中谷宏幸（住友病院）。**資料名**：日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 Vol.53rd-18th Page.294 (2009.03.19)。
 6. リツキシマブ投与が奏功した多剤耐性関節リウマチの一例とその免疫学的解析。**著者名**：山本晃範（埼玉医大 医 リウマチ膠原病科）。**資料名**：日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 Vol.52nd-17th Page.500 (2008)。
 7. 悪性リンパ腫に対する Rituximab+CHOP 療法で，リウマチの緩解ももたらされた関節リウマチの一例。**著者名**：山本茂生（労働福祉事業団 関西労災病院 内科）。**資料名**：日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 Vol.52nd-17th Page.499 (2008)。
 8. インフリキシマブにて関節リウマチ治療中に非ホジキンリンパ腫を発症し，リツキシマブで治療した 1 例。**著者名**：小谷俊雄（市立札幌病院 リウマチ血液内科）。**資料名**：北海道医学雑誌 Vol.82 No.6 Page.442 (2007.11.01)。
 9. リツキシマブ投与により慢性関節リウマチの一時的な臨床症状の改善がみられた悪性リンパ腫。**著者名**：河野浩（古賀総合病院 内科）。**資料名**：臨床血液 Vol.46 No.8 Page.851 (2005.08.30)。
 10. リツキシマブ投与が奏功した MTX 治療中に悪性リンパ腫を合併した RA の一症例。**著者名**：三浦靖史，立石耕司（神戸大 大学院医学研究科 整形外科），伊藤光宏（神戸大 大学院医学研究科 血液内科），大月直樹（神戸大 大学院医学研究科 耳鼻咽喉科 頭頸部外科），林祥剛（神戸大 大学院医学研究科 微生物感染症学 感染病理学分野），林祥剛（神戸大 大学院医学研究科 感染症セ）。**資料名**：臨床リウマチ Vol.21 No.4 Page.390-395 (2009.12.30)。
 11. 関節にリンパ腫を発症し，リツキシマブ併用化学療法にて加療した関節リウマチの一例。**著者名**：藤永洋（富山県中央病院 内科和漢診療科），岩城憲子（富山県中央病院 内科（血

液)), 伊井定雄 (富山県中央病院 整形外科), 伊井定雄 (八尾総合病院 整形外科), 三輪淳夫 (富山県中央病院 臨床病理科)。資料名: 日本臨床リウマチ学会プログラム・抄録集 Vol.24th Page.139 (2009)。

12. 新たな生物学的製剤によるリウマチ性疾患の治療 RA 治療薬としてのリツキシマブ-有効性と安全性。著者名: 北浜真理子 (東京女医大 膠原病リウマチ痛風セ)。資料名: 月刊リウマチ科 Vol.41 No.3 Page.252-256 (2009.03.28)。
13. Rituximab が奏功した非ホジキンリンパ腫合併関節リウマチの一例。著者名: 溝上明成 (長崎市市民病院 内科), 川上純 (長崎大 大学院医歯薬学総合研究科 病態解析・制御学 (第一内科))。資料名: 日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 Vol.51st-16th Page.304 (2007)。
14. 慢性関節リウマチ(RA)に対して rituximab 併用免疫抑制療法が奏効した ABO 不適合生体腎移植の一例。著者名: 麦谷望 (戸田中央総合病院 腎臓内科), 益本憲太郎 (戸田中央総合病院 泌尿器科), 田邊一成, 東間紘 (東京女医大 医 泌尿器科)。資料名: 日本臨床腎移植学会プログラム・抄録集 Vol.39th Page.117 (2006)。

例 2) その他の自己免疫疾患

1. 難治性 SLE に対する抗 CD20 抗体(リツキシマブ)療法の長期効果。著者名: 岩田慈 (産業医大 医 第一内科)。資料名: 九州リウマチ学会プログラム抄録集 Vol.41st Page.55 (2011)。
2. 一次性シェーグレン症候群に対するリツキシマブの有効性と安全性。著者名: 木本理 (浜松医大 医 内科学第三)。資料名: 月刊リウマチ科 Vol.45 No.1 Page.88-95 (2011.01.28)。
3. Dapsone および Rituximab の投与が有効であった難治性血小板減少症を伴った全身性エリテマトーデスの一例。著者名: 鈴木奈緒美 (岩手医大 呼吸器アレルギー膠原病内科)。資料名: アレルギー Vol.60 No.3/4 Page.481 (2011.04.10)。
4. 発性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブ療法。著者名: 宮川義隆 (慶応大 医 内科血液内科)。資料名: 月刊血液・腫瘍科 Vol.61 No.6 Page.714-718 (2010.12.28)。
5. 重症 ANCA 関連血管炎に続発した TTP 患者におけるリツキシマブによる治療の奏効。著者名: ASAMIYA Yukari (Dep. of Medicine, Kidney Center, Tokyo Women's Medical Univ.), KIKUCHI Kan (Shimoochiai Clinic)。資料名: Intern Med (Web) Vol.49 No.15 Page.1587-1591 (J-STAGE) (2010)。
6. 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。著者名: 磯田健太郎 (恒昭会 藍野病院 内科), 吉田周造 (大阪医大 病院 第 1 内科)。資料名: 日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 Vol.54th-19th Page.677 (2010.03.19)。
7. 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。著者名: 松平蘭 (順天堂大 医 膠原病内科)。資料名: 日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 Vol.54th-19th Page.542 (2010.03.19)。
8. リツキシマブ療法が奏効した Wegener 肉芽腫症の 1 例。著者名: 寶來吉朗 (国立病院機構九州医療センター膠原病内科・臨床研究センター)。資料名: 日本臨床免疫学会会誌 Vol.33 No.2 Page.105-110 (J-STAGE) (2010)。
9. 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 難

- 治性 ANCA 関連血管炎に対する Rituximab の有用性を検討する前向きコホート研究。著者名：尾崎承一(聖マリアンナ医大 リウマチ・膠原病・アレルギー内科)。資料名：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 21 年度総括・分担研究報告書 Page.99-102 (2010)。
10. リツキサンの有効であった中枢神経ループスの一例。著者名：上川哲平 (日赤 さいたま赤十字病院)。資料名：日赤医学 Vol.61 No.1 Page.236 (2009.09.01)。
 11. リツキシマブ療法が奏効した難治性顕微鏡的多発血管炎の 1 例。著者名：寶來吉朗 (九州医療セ 臨床研究セ)。資料名：九州リウマチ学会プログラム抄録集 Vol.38th Page.70 (2009)。
 12. SLE の失調症状に対し rituximab 投与の試み。著者名：河村裕子 (周南記念病院)。資料名：神経治療学 Vol.26 No.3 Page.341 (2009.05.25)。
 13. 新たな生物学的製剤によるリウマチ性疾患の治療 Rituximab による血管炎症候群の治療。著者名：永渕裕子 (聖マリアンナ医大 リウマチ・膠原病・アレルギー内科)。資料名：月刊リウマチ科 Vol.41 No.3 Page.263-269 (2009.03.28)。
 14. 新たな生物学的製剤によるリウマチ性疾患の治療 Rituximab による SLE の治療。著者名：齋藤和義 (産業医大 医 第一内科)。資料名：月刊リウマチ科 Vol.41 No.3 Page.257-262 (2009.03.28)。
 15. 難治性下腿潰瘍,直腸潰瘍にリツキシマブ(RTX)が著効した全身性エリテマトーデス(SLE)の 1 例。著者名：吉田周造 (大阪医大 第 1 内科)。資料名：日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 Vol.53rd-18th Page.363 (2009.03.19)。
 16. リツキシマブと血漿交換が奏功した,SLE・クリオグロブリン血症に伴う脳脱髄疾患の一例。著者名：丸山順子 (東京都駒込病院 アレルギー膠原病科)。資料名：日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 Vol.53rd-18th Page.363 (2009.03.19)。
 17. リツキシマブが著効した難治性自己免疫性溶血性貧血合併全身性エリテマトーデスの 1 例。著者名：阿部圭見 (愛媛大 大学院 生体統御内科学), 佐田榮司 (愛媛県医療技大)。資料名：日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 Vol.53rd-18th Page.362 (2009.03.19)。
 18. リツキシマブ投与が有効であった自己免疫性血球減少症の 4 例。著者名：竹内洋平 (三豊総合病院), 土橋浩章 (香川大 医 内分泌代謝・血液・免疫・呼吸器内科)。資料名：日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 Vol.53rd-18th Page.359 (2009.03.19)。
 19. 難治性 SLE に対する抗 CD20 抗体(リツキシマブ)療法の長期効果。著者名：徳永美貴子 (産業医大 医 第一内科)。資料名：日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 Vol.53rd-18th Page.254 (2009.03.19)。
 20. 血管炎症候群に対するリツキシマブ療法。著者名：尾崎承一 (聖マリアンナ医大 リウマチ・膠原病・アレルギー内科)。資料名：日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 Vol.53rd-18th Page.115 (2009.03.19)。
 21. 難治性全身性エリテマトーデス(SLE)に対してリツキシマブ(RTX)を投与した 2 症例。著者名：神田杏子, 野津寛大 (神戸大 大学院医学系研究科 内科系 小児科学)。資料名：日本小児科学会雑誌 Vol.113 No.3 Page.599 (2009.03.01)。

22. ANCA 陰性 Wegener 肉芽腫症患者における難治性球後肉芽腫のリツキシマブによる治療 1 例報告。著者名：OOKA Seido (St. Marianna Univ. School of Medicine, Kawasaki, JPN)。資料名：Mod Rheumatol JST Vol.19 No.1 Page.80-83 (2009)。
23. 自己免疫疾患に伴う皮膚病変 リツキシマブによる自己免疫性水疱症の治療。著者名：川村 龍吉 (山梨大 医 皮膚科)。資料名：月刊リウマチ科 Vol.41 No.2 Page.183-187 (2009.02.28)。
24. 自己免疫疾患に伴う皮膚病変 リツキシマブによる皮膚筋炎の治療。著者名：照井正 (日本大 医 皮膚科学分野)。資料名：月刊リウマチ科 Vol.41 No.2 Page.177-182 (2009.02.28)。
25. 血栓性血小板減少性紫斑病を合併した全身性エリテマトーデス患者にリツキシマブが著効した 1 症例。著者名：上田尚靖 (県立宮崎病院 内科)。資料名：九州リウマチ学会プログラム抄録集 Vol.36th Page.38 (2008)。
26. Rituximab が奏効した難治性結節性多発動脈炎の一例。著者名：園本格士朗 (国立病院機構九州医療センター膠原病内科), 齊藤知子 (国立病院機構九州医療センター皮膚科), 細川知聡 (九州大学病院皮膚科)。資料名：日本臨床免疫学会会誌 Vol.31 No.2 Page.119-123 (J-STAGE) (2008)。
27. リツキシマブ(half dose)1 サイクルの投与で,24ヶ月間以上にわたり臨床的寛解状態にある SLE の 2 例。著者名：稲波宏 (みどり病院 内科)。資料名：日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 Vol.52nd-17th Page.453 (2008)。
28. 第 VIII 因子インヒビターによる後天性血友病を伴った全身性エリテマトーデスの 2 症例:1 例はリツキシマブが著効した。著者名：松井征男 (聖路加国際病院 アレルギー膠原病科)。資料名：日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム Vol.52nd-17th Page.461 (2008)。
29. リツキシマブによる血管障害の改善を Magnetic resonance angiography(MRA)にて評価し得た神経精神 SLE(NPSLE)の 2 症例。著者名：花見健太郎 (産業医大 医 第一内科)。資料名：日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 Vol.52nd-17th Page.268 (2008)。
30. 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。著者名：松平蘭 (順天堂大 医 膠原病内科), 小林茂人 (順天堂大 医 順天堂越谷病院 内科)。資料名：関東リウマチ Vol.40 Page.164-175 (2007.01.30)。
31. Cyclophosphamide 抵抗性 Wegener 肉芽腫症(WG)に Rituximab が有効であった一例。著者名：伊東宏 (聖マリアンナ医大 リウマチ・膠原病・アレルギー内科)。資料名：関東リウマチ Vol.40 Page.156-163 (2007.01.30)。
32. 全身性エリテマトーデスに合併した血栓性血小板減少性紫斑病に rituximab が有効であった 2 症例。著者名：平栗雅樹 (成田赤十字病院 内科), 中西加寿也 (成田赤十字病院 救急・集中治療科)。資料名：成田赤十字病院誌 Vol.10 Page.13-17 (2007.12.01)。
33. SLE,Basedow 病に併発し Rituximab 投与が奏効した難治性自己免疫性血小板減少症。著者名：真柄 鮎子 (金沢医大 血液免疫制御学)。資料名：臨床血液 Vol.48 No.9 Page.1146 (2007.09.30)。
34. ループス腎炎に合併した難治性 TTP にリツキシマブが奏功した一例。著者名：大谷良江 (武蔵野赤十字病院 腎臓内科), 浜口裕之 (武蔵野赤十字病院 血液内科)。資料名：日本腎

臓学会誌 Vol.49 No.6 Page.584 (2007.08.25)。

35. 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。著者名：松平蘭 (順天堂大 膠原病内科), 金田和彦 (順天堂浦安病院 内科)。資料名：日本内科学会雑誌 Vol.96 No.7 Page.1464-1466 (2007.07.10)。

36. 免疫性神経疾患に関する調査研究 MS の治療 3 椎体以上の脊髄病変をもつ多発性硬化症 (LCL-MS)患者 3 例に対するリツキシマブの効果。著者名：田中正美 (宇多野病院 神経内科)。資料名：免疫性神経疾患に関する調査研究 平成 18 年度 総括・分担研究報告書 Page.60-61 (2007)。

37. 多彩な臨床症状を呈し rituximab が奏効した Wegener 肉芽腫症の 1 例。著者名：南留美 (独立行政法人国立病院機構九州医療センター膠原病内科・臨床研究部)。資料名：日本臨床免疫学会会誌 Vol.30 No.2 Page.133-138 (J-STAGE) (2007)

38. 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。著者名：島田恵子 (聖マリアンナ医大 内科(リウマチ・膠原病・アレルギー))。資料名：日本臨床免疫学会会誌 Vol.29 No.4 Page.284 (2006.08.31)。

39. 当科における難治性全身性エリテマトーデスに対する rituximab の使用経験。著者名：鈴木知佐子 (札幌医大 医 内科学第一), 苗代康可 (札幌医大 分子機能解析部門), 今井浩三 (札幌医大)。資料名：日本臨床免疫学会会誌 Vol.29 No.4 Page.264 (2006.08.31)。

40. 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。著者名：有沼良幸 (帝京大 医 内科)。資料名：日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム Vol.50th-15th Page.341 (2006.03.23)。

41. 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。著者名：有沼良幸 (帝京大 医 内科)。資料名：日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 Vol.50th-15th Page.341 (2006.03.23)。

42. CD20 モノクローナル抗体(リツキシマブ)を投与した難治性自己免疫疾患患者 9 例における免疫学的検討。著者名：堀内孝彦 (九大 大学院病態修復内科学分野 (第一内科))。資料名：日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 Vol.50th-15th Page.84 (2006.03.23)。

43. こう原病に併発したリンパ腫に rituximab を投与した 4 症例。著者名：加藤雅之 (聖マリアンナ医大 血液・腫瘍内科)。資料名：臨床血液 Vol.46 No.8 Page.923 (2005.08.30)。

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

< 要望効能・効果について >

1) 既存治療で効果不十分の関節リウマチ

本効能効果については、既に海外におけるプラセボ対照二重盲検比較試験(上記 3)にて有用性が実証されており、欧米の関連学会からのガイドライン(上記 4)、において推奨されている。また、英国機関(NICE)による関節リウマチを対象とした生物学的製剤の医療経済分析において、最も費用対効果に優れていることから、抗 TNF 製剤を含む既存治療で効果不十分の関節リウマチに対する第一推奨薬剤となってい

る。

関節リウマチを含む各種の自己免疫疾患における B 細胞の関与については、既に多くの基礎的、臨床的検討から明らかとなっており、リツキシマブによる B 細胞標的治療はこれらの疾患の治療に有用であり、上記で例示した通り、本邦でも既に多くの適応外使用の実態がある。

また、B 細胞標的治療については、欧米のリウマチ学会等でも B-cell target therapy 或いは B-cell Biology と題したセッションや教育講演が組まれる程に十分に確立したものであり、国内への普及が望まれる。

<要望用法・用量について>

- 1) メトトレキサートの併用で、1 回当たり 1,000mg/body を 2 週間空けて 2 回 (Day 1, 15)。各リツキシマブ投与に当たり、静注メチルプレドニゾロンによるプレメディケーションの施行が推奨される。

本用法用量は欧米における推奨用量であるが、本邦における本剤の全身性エリテマトーデスを対象とした臨床第 I / II 相試験において、この推奨用量の日本人例における安全性が確認されている。また、本剤の期待される薬効である血中 B 細胞数についても、検出限界以下の枯渇状態が数か月持続することが確認されている。

<臨床的位置づけについて>

- 1) 日米欧における関節リウマチの治療ガイドラインは大筋で一致しており、関節リウマチ治療の基本はメトトレキサート等の疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) である。DMARDs の単剤又は併用でも効果不十分、或いは高度の疾患活動性や予後不良因子を有する関節リウマチに対しては、生物学的製剤の併用を考慮し、その第一選択薬は抗 TNF 製剤である。

抗 TNF 製剤の効果不十分な場合には、他の抗 TNF 製剤への切り替えや、作用機序が違う別の生物学的製剤に変更するなどが推奨される。

本剤は、抗 TNF 製剤とは作用機序が違い、欧米のガイドラインでは抗 TNF 製剤が禁忌、効果不十分 (治療抵抗性、副作用等の理由で継続できない) の場合の代替薬としての位置付けであり、本邦においても、この位置付け (即ち、抗 TNF 製剤が禁忌、効果不十分である場合の代替薬) にて、国内治療指針との整合性も問題ないものと考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) 既に十分なエビデンスが存在することから公知申請が妥当であると判断するが、市販後調査の実施を必須とする。

5. 備考

<その他>

1) 推定患者数 :

関節リウマチとして約 70 万人、この内、約 20%が生物学的製剤の第一選択薬である抗 TNF 製剤の投与を受けている。リツキシマブの対象患者は、抗 TNF 製剤が効果不十分な例と判断され、そのような抗 TNF 製剤効果不十分を約 20~30%と推測すると、リツキシマブの対象患者数は下記の通りと推測される。

$$\text{リウマチ患者 (70 万人)} \times \text{TNF 阻害薬投与例 (20\%)} \times \text{効果不十分例 (20\sim 30\%)} \\ = \underline{2.8\sim 4.2 \text{ 万人}}$$

但し、この抗 TNF 製剤効果不十分例について、リツキシマブ (抗 CD20 抗体) を含め、アバタセプト (CTLA4-Ig)、トシリズマブ (抗 IL-6R 抗体) など、抗 TNF 以外の作用メカニズムを有する生物学的製剤で競合シェアすることになる。

6. 参考文献一覧

- 1) Edwards JCW, et al. Efficacy of B-cell-target therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *New Eng J Med* 2004;350:2572-81.
- 2) Cohen SB, et al. Rituximab for Rheumatoid Arthritis Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2793-806.
- 3) Emery P, et al. The Efficacy and Safety of Rituximab in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Despite Methotrexate Treatment — Results of Phase IIb Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1390-1400.
- 4) Emery P, et al. Efficacy and safety of different dose and retreatment of rituximab: a randomized, placebo-controlled trial in patients who are biological naïve with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1629-35.
- 5) Tak PP, et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:39-46.
- 6) Rubbert-Roth A, et al. Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: results of a Phase III randomized study (MIRROR). *Rheumatology* 2010;49:1683-1693.
- 7) Buch MH, et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:909-920.
- 8) Nam JL, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with

biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systemic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis* 2010;69:976-986.

- 9) Furst DE, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic disease. 2010. *Ann Rheum Dis* 2011;70:i2-i36.
- 10) Saag KG, et al. American college of rheumatology 2008 recommendations for use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:762-784.
- 11) Smolen JS, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:964-975.
- 12) Tanaka Y, et al. A multicenter phase I/II trial of rituximab for refractory lupus erythematosus. *Mod Rheumatol* 2007;17:191-7.
- 13) 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.