

(別添様式1-1)

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名；日本リウマチ学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名；) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名；)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	リツキシマブ (遺伝子組換え) Rituximab (Genetical Recombination)
	販売名	リツキサン点滴静注 100 mg、同点滴静注 500 mg
	会社名	全薬工業株式会社
	国内関連学会	(選定理由)
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	既存治療で効果不十分な関節リウマチ
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	合成抗リウマチ薬 (メトトレキサートなど) との併用、または単独で1回当たり 1,000mg/body を2週間間隔で計2回 (day 1, 15) 点滴静注する。各リツキシマブの投与前に、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤、及び静注メチルプレドニゾロン 100mg によるプレメディケーションを行う。 (メトトレキサート不耐容例でも使用できるよう要望する。)
	備考	(特記事項等)
		<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)

<p>希少疾病 用医薬品 の該当性 (推定対 象患者数、 推定方法 について も記載す る。)</p>	<p>約 _____ 人 <推定方法></p>
<p>国内の承 認内容 (適応外 薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する) 【効能又は効果】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 2. CD20 陽性の慢性リンパ性白血病 3. 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患 4. 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 5. 難治性のネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合) 6. 慢性特発性血小板減少性紫斑病 7. 後天性血栓性血小板減少性紫斑病 8. 下記の ABO 血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植 9. インジウム (^{111}In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液及びイットリウム (^{90}Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液投与の前投与 <p style="text-align: right;">※CD : cluster of differentiation</p> <p>【用法及び用量】</p> <p>1.<CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合> 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 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1 サイクルあたり 1 回投与する。 維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 $375\text{mg}/\text{m}^2$ を点滴静注する。投与間隔は 8 週間を目安とし、最大投与回数は 12 回とする。</p> <p><CD20 陽性の慢性リンパ性白血病に用いる場合> 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として初回に 1 回量 $375\text{mg}/\text{m}^2$、2 回目以降は 1 回量 $500\text{mg}/\text{m}^2$ を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルに合わせて、1 サイクルあたり 1 回点滴静注する。最大投与回数は 6 回とする。</p>

	<p><免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合></p> <p>通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/m² を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。</p> <p><多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病に用いる場合></p> <p>通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。</p> <p><難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）に用いる場合></p> <p>通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。ただし、1 回あたりの最大投与量は 500mg までとする。</p> <p><ABO 血液型不適合腎移植・肝移植に用いる場合></p> <p>通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/m² を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。</p> <p><インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与前投与に用いる場合></p> <p>通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 250mg/m² を 1 回、点滴静注する。</p> <p>2. 本剤は用時生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液にて 10 倍に希釈調製し使用する。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 （該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な 1 つにチェックする。）</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</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>（上記の基準に該当すると考えた根拠）</p> <p>関節リウマチは不可逆的な関節破壊を主とする全身性慢性炎症疾患であり、疾患の進行に伴い関節の変形・身体機能障害をきたし、歩行障害など患者の QOL は著しく低下することから、『イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患』と判断される。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等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>

ウ 欧米等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

(上記の基準に該当すると考えた根拠)

- ・ 現在、関節リウマチ治療に関するガイドラインは日米欧ではほぼ共通しており、メトトレキサート等の疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) を基本とし、DMARDs 効果不十分な場合や中等度以上の疾患活動性を有する例、又は予後不良因子を有する例に対して、DMARDs に併用して抗 TNF 抗体などの TNF 阻害薬が使用される。TNF 阻害薬による治療が効果不十分な場合、他の TNF 阻害薬への変更や作用機序の違う生物学的製剤への切り替えが推奨されている。リツキシマブは B 細胞を標的とした抗体製剤であり、TNF 阻害剤と作用機序が違っており、欧米のガイドライン等では TNF 阻害剤が効果不十分な場合の代替薬の一つとして位置付けられている。
- ・ リツキシマブはヒト B 細胞表面に発現する CD20 を標的 (抗原) とした B 細胞標的治療薬である。既に B 細胞性の悪性リンパ腫に対して日米欧を含む世界 80 ヶ国以上で承認となっており、有効性 (B 細胞傷害作用) や副作用の頻度・種類に人種差は認められていない。
- ・ 関節リウマチを含むリウマチ性疾患/自己免疫疾患においては、何らかの原因で自己反応性を獲得した B 細胞 (自己反応性 B 細胞) が、自己抗体産生・自己抗原提示・炎症性サイトカイン産生等を介して疾患の発症、維持に関係していることが国内外における基礎的、臨床的研究から明らかになっており、各種のリウマチ性疾患に対する B 細胞標的治療の有用性が確認されている
- ・ 既に欧米では関節リウマチに対するリツキシマブを用いた B 細胞標的治療の有用性は確立されたものとなっており、本邦においても関節リウマチ治療の一手段として有用と判断される。
- ・ さらに欧米の関節リウマチ治療ガイドライン (2013 年版及び 2016 年版) では、リツキシマブの他疾患への効能と関節リウマチに対する使用実績の蓄積に基づき、特定の状況 (悪性リンパ種の既往歴、神経脱髄疾患の合併等) の患者に対して優先的に推奨される薬剤と位置付けられている。これらの患者にとってリツキシマブは他剤で代替しがたい生物学的製剤であり、本邦における当該状況の患者に対しても主たる治療薬として重要な役割を担うことが期待される。
- ・ 欧米におけるリツキシマブの使用にあたっては、当初はアンカードラッグである MTX の併用が条件とされていたが、実診療における単独投与や他の DMARDs との併用経験が蓄積されたとともに、悪性リンパ腫の既往歴を有する患者において、MTX を回避すべき場合があるこ

IV-2

	とは広く知られている。したがって、MTX 不耐容患者への投与も想定した適応拡大が望まれる。
追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力	<input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可 (必ずいずれかをチェックする。)
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

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。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州	
	[欧米等 6 か国での承認内容]	
		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 1. 適応症と用法 1.1 非ホジキンリンパ腫 (NHL) Rituxan [®] (rituximab) は、以下の患者の治療に使用される。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 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。 ・ 前治療の無いろ胞性 CD20 陽性 B 細胞性 NHL に対し、初回化学療法との併用療法、及び、Rituxan 併用化学療法で完全寛解又は部分寛解に達した患者に対する Rituxan 単剤による維持療法。 ・ 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 療法後の Rituxan 単剤療法。 ・ 前治療の無いび慢性大細胞型 CD20 陽性 B 細胞性 NHL に対する CHOP 又はアントラサイクリンを含む化学療法との併用療法。 1.2 慢性リンパ球性白血病 (CLL) <ul style="list-style-type: none"> ・ 前治療の無い、又は前治療を有する CD20 陽性 CLL に対し、フルダラビン、シクロホスファミド併用療法(FC)に追加併用。

			<p>1.3 関節リウマチ (RA)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Rituxan[®] (rituximab) とメトトレキサートの併用において、少なくとも 1 剤以上の抗 TNF 製剤による治療が効果不十分である中等度～重度の疾患活動性を有する成人関節リウマチの治療。 <p>1.4 多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) 及び 顕微鏡的多発血管炎 (MPA)</p> <p>成人の多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) 及び顕微鏡的多発血管炎 (MPA) に対するグルココルチコイドとの併用療法。</p> <p>1.5 中等度から重症の成人尋常性天疱瘡 (PV)</p>
		用法・用量	<p>2 投与量と投与方法</p> <p>2.1 投与方法</p> <p>静脈内への push や bolus 投与はしないこと。</p> <p>本剤の各回投与前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤によるプレメディケーションを行う。関節リウマチ例に対しては、本剤の各投与の 30 分前に静注メチルプレドニゾロン 100 mg (又は当量) によるプレメディケーションが推奨される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 初回投与: 50 mg/hr で点滴静注を開始する。投与に関連した輸注時反応が発現しない場合、30 分毎に 50 mg/hr ずつ最大 400 mg/hr まで注入速度を上げる。 ・ 二回目以降の投与: 100 mg/hr で点滴静注を開始する。投与に関連した輸注時反応が発現しない場合は、30 分毎に 100 mg/hr ずつ最大 400 mg/hr まで注入速度を上げる。 ・ 輸注時反応が出現した場合、投与を一時中断するか注入速度を緩める。症状が改善したら、減速又は中断前の 1/2 の注入速度で投与を続ける。 <p>2.2 非ホジキンリンパ腫 (NHL) への推奨投与量</p> <p>本剤の 1 回当たり 375mg/m² を、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"> ・ 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 <p>1 週間につき 1 回投与を、4 回又は 8 回繰り返す。</p>

		<ul style="list-style-type: none"> ・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 週間につき 1 回投与を、4 回繰り返す。 ・前治療歴の無い、ろ胞性 CD20 陽性 B 細胞性 NHL に対する投与 併用する化学療法各サイクルの 1 日目に投与し、最大 8 サイクル繰り返す。Rituxan 併用化学療法にて完全寛解又は部分寛解に至った患者に対しては、その 8 週後より Rituxan 単剤による維持療法を開始し、8 週毎に 12 回繰り返す。 ・CVP による初回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 6~8 サイクルの CVP 療法完了後、Rituxan 単剤を週 1 回間隔で 4 回投与、これを 6 ヶ月毎に最大 4 回繰り返す（最大 16 回投与）。 ・び慢性大細胞型、CD20 陽性 B 細胞性 NHL に対する投与 併用する化学療法各サイクルの 1 日目に投与、最大 8 サイクルを繰り返す。 <p>2.3 慢性リンパ球性白血病 (CLL) への推奨投与量</p> <p>FC 化学療法開始前日に本剤 375 mg/m² を 1 回投与し、その後の 2~6 サイクル目は各サイクルの第 1 日目 (day 1) に 500 mg/m² を投与する(28 日毎に繰り返す)。</p> <p>2.4 Zevalin[®]療法に使用する場合の推奨投与量</p> <ul style="list-style-type: none"> ・Indium-111-(In-111-) Zevalin 及び Yttrium-90- (Y-90-) Zevalin. を投与する 4 時間以内に本剤の 250 mg/m² を 1 回投与する。 ・リツキサンの In-111-Zevalin の投与は、リツキサンと Y-90-Zevalin 投与の 7~9 日前に行う。 ・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。 <p>2.5 関節リウマチ (RA) に使用する場合の推奨投与量</p> <ul style="list-style-type: none"> ・1 回当たり 1,000 mg/body を 2 週間空けて 2 回静脈内投与する (1 コース)。 ・輸注時反応の発現頻度、重篤度を軽減するため、静注メチルプレドニゾン 100
--	--	---

			<p><u>mg (又は当量) を本剤各投与の 30 分前に投与することが推奨される。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>本剤の再投与は、前回投与から 24 週空けて、又は臨床評価に基づいて投与可能であるが、少なくとも前回の投与から 16 週間の間隔を空ける。</u> • Rituxan による関節リウマチ治療に当たってはメトトレキサートと併用する。 <p>2.6 多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) 及び 顕微鏡的多発血管炎 (MPA) に使用する場合の推奨用量</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 回当たりリツキサン 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回繰り返す。 • 重篤な血管炎症状に対する治療においては、静注メチルプレドニゾロン 1,000 mg/日 (又は当量) を 3 日間、その後、経口プレドニゾロン 1mg/kg/day (但し 80 mg/day を超えない。以降漸減する) の併用投与が推奨される。このステロイド併用は Rituxan 投与開始と同時に、又は Rituxan 投与開始前の 14 日以内に始め、リツキサン投与期間中及びリツキサン投与期間終了後も継続することが望ましい。 • 本剤の再投与における安全性と有効性は確立していない。 <p>2.7 中等度から重症の成人尋常性天疱瘡 (PV)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>1 回当たり 1,000 mg/body を 2 週間空けて 2 回静脈内投与する (ステロイドの漸減療法と併用する)。</u> • 12 カ月目に 500 mg 静脈内投与し、その後 6 カ月おきに臨床評価に基づき投与する。 • 再燃時は、臨床評価に応じて 1000 mg 静脈内投与を再開又はステロイドを増量する。 • 本剤の再投与は少なくとも前回の投与から 16 週間の間隔を空ける。 <p>2.8 推奨される併用療法</p> <p>本剤の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。</p> <p>RA、PV 患者では、各投与 30 分前に、静注メチルプレドニゾロン 100 mg (又は当量) の投与が推奨される。</p> <p>GPA 及び MPA 患者では、グルココルチコ</p>
--	--	--	--

		<p>イドをリツキサンの併用して投与する。</p> <p>CLL 患者では、投与中及び投与終了後 12 ヶ月間、適宜、ニューモシステイス肺炎 (PCP) 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>PCP に対する予防的処置は、GPA 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。</p>
	備考	
英国	販売名 (企業名)	MabThera 100mg/500mg concentrate for solution for infusion (Roche Registration Limited)
	効能・効果	<p>4.1 適応症</p> <p>MabThera は、成人患者において、以下の適応症に使用される。</p> <p>非ホジキンリンパ腫 (NHL)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 化学療法との併用で、前治療の無い臨床病期 III-IV のろ胞性リンパ腫患者に対する治療。 ・ 寛解導入療法に奏功したろ胞性リンパ腫患者に対する本剤単剤による維持療法。 ・ 化学療法抵抗性もしくは化学療法後 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単剤治療。 ・ CD20 陽性び慢性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対する CHOP (シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾロン) との併用療法。 <p>慢性リンパ球性白血病 (CLL)</p> <p>前治療の無い、又は再発/治療抵抗性の慢性リンパ球性白血病患者に対する化学療法との併用療法。過去に MabThera を含むモノクローナル抗体による治療歴がある患者、もしくは MabThera 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>関節リウマチ</p> <p>少なくとも 1 つ以上の抗 TNF 製剤を含む疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) が効果不十分もしくは不耐容性の、高度の疾患活動性を有する成人関節リウマチに対するメトトレキサートとの併用療法。</p> <p>MabThera とメトトレキサートの併用療法</p>

		<p>は、X線所見における構造的関節破壊の進行遅延と、身体機能改善効果が示されている。</p> <p>多発血管炎性肉芽腫症（GPA）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA） グルココルチコイドと併用して成人及び小児の重症な GPA 及び MPA に使用される。</p> <p>中等度から重症の成人尋常性天疱瘡（PV）</p>	
	用法・用量		<p>4.2 薬量学及び投与方法 MabThera は、十分な経験を持つ医師の厳密な管理のもとで、緊急時に最大限の蘇生措置を採りうる医療施設において投与を行う。</p> <p>非ホジキンリンパ腫 治療中の投与量調整 MabThera 投与量の減量は推奨しない。MabThera を化学療法と併用して使用する場合、化学療法剤に適用される標準的減量手順による減量が可能である。</p> <p>ろ胞性非ホジキンリンパ腫 併用療法 前治療の無い、又は再発／治療抵抗性のろ胞性リンパ腫で、MabThera と化学療法との併用による寛解導入療法：MabThera 1 回当たり 375 mg/m²/サイクルで、最大 8 サイクル繰り返す。 MabThera は各サイクルの第 1 日目に投与することとし、可能であれば化学療法に組み込まれている静注ステロイド投与後に投与する。</p> <p>維持療法 未治療ろ胞性リンパ腫 前治療の無いろ胞性リンパ腫患者で、先行する寛解導入療法に奏功した例に対する維持療法：MabThera 1 回当たり 375 mg/m²を 2 ヶ月ごとに（寛解導入療法終了から 2 ヶ月後に開始）疾患の増悪を認めるまで、もしくは最大 2 年間継続する。</p> <p>再発又は治療抵抗性ろ胞性リンパ腫 再発又は治療抵抗性のろ胞性リンパ腫患者で、先行する寛解導入療法に奏功した例に対する維持療法：MabThera 1 回当たり 375 mg/m²を 3 ヶ月ごとに（寛解導入療法終了か</p>

			<p>ら 3 ヶ月後に開始) 疾患の増悪を認めるまで、もしくは最大 2 年間継続する。</p> <p>単剤療法 再発又は治療抵抗性ろ胞性リンパ腫 化学療法抵抗性または化学療法後に 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に対する MabThera 単剤による寛解導入療法：MabThera 1 回当たり 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与する。</p> <p>再発又は治療抵抗性のろ胞性リンパ腫に対する MabThera 単剤による再投与：MabThera 1 回当たり 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与する。</p> <p>び慢性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 MabThera は CHOP 化学療法と併用し、MabThera の 1 回当たり 375 mg/m² を、CHOP 療法の各サイクルの第 1 日目 (day 1) に投与し、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に対し、CHOP 以外の化学療法との併用による MabThera の安全性と有効性は確立されていない。</p> <p>慢性リンパ球性白血病 (CLL) 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を推奨する。CLL 患者のリンパ球数が 25×10⁹/L を超える場合は、急性の輸注時反応及び/又はサイトカイン放出症候群の発現率、重篤度を軽減させるため、MabThera 投与直前にプレドニゾン/プレドニゾロン 100 mg の静脈内投与を行う。</p> <p>前治療の無い、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 MabThera の 1 回当たりの推奨投与量は、第 1 サイクルでは day 0 に 375 mg/m²、第 2 サイクル以降は day 1 に 500 mg/m² で、合計 6 サイクル行う。併用する化学療法は MabThera 投与後に施行する。</p> <p>関節リウマチ MabThera の治療を受けた患者には各投与時に患者カードを渡す。 MabThera の推奨投与量は 1 回当たり</p>
--	--	--	---

		<p><u>1,000 mg/body を 2 週間間隔で計 2 回投与する。</u></p> <p><u>再投与に当たっては、前回の投与から 24 週間空けた後に疾患活動性を評価し、疾患活動性が残存する場合に行う。活動性病変が認められない場合には、疾患活動性が再燃した時点で再投与を行う。</u></p> <p><u>これまで得られているデータから、MabThera による治療効果発現は、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得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。</u></p> <p><u>MabThera の投与に伴う輸注時反応の発現率、重篤度を軽減するために、MabThera 投与の 30 分前までにメチルプレドニゾン 100 mg の静脈内投与によるプレメディケーションを行う。</u></p> <p>各コースの初回投与</p> <p>投与開始時は 50 mg/hr の注入速度で 30 分間投与し、その後、30 分毎に 50 mg/hr ずつ、最大 400 mg/hr まで注入速度を上げる。</p> <p>各コースの 2 回目投与</p> <p>2 回目以降の投与では、100 mg/hr で投与を開始することができ、その後 30 分ごとに 100 mg/hr ずつ、最大 400 mg/hr まで注入速度を上げることができる。</p> <p>多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) 及び 顕微鏡的多発血管炎 (MPA)</p> <p>1 回当たりリツキササン 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回繰り返す。本剤の再投与は少なくとも前回の投与から 16 週間の間隔を空ける。</p> <p>尋常性天疱瘡 (PV)</p> <p><u>・1 回当たり 1,000 mg/body を 2 週間空けて 2 回静脈内投与する (ステロイドの漸減療法と併用する)。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・維持療法として、12 カ月目、18 カ月目に 500 mg を静脈内投与し、その後 6 カ月おきに臨床評価に基づき投与する。 ・再燃時は、臨床評価に応じて 1000 mg 静脈内投与を再開又はステロイドを増量する。 ・本剤の再投与は少なくとも前回の投与から 16 週間の間隔を空ける。
--	--	---

		備考	
独国	販売名（企業名）	MabThera 100mg/500mg concentrate for solution for infusion (Roche Registration Limited)	
	効能・効果	中央審査方式による承認のため、英国と同様	
	用法・用量	中央審査方式による承認のため、英国と同様	
	備考		
仏国	販売名（企業名）	MabThera 100mg/500mg concentrate for solution for infusion (Roche Registration Limited)	
	効能・効果	中央審査方式による承認のため、英国と同様	
	用法・用量	中央審査方式による承認のため、英国と同様	
	備考		
加国	販売名（企業名）	RITUXAN ^B (Hoffmann-La Roche Ltd.)	
	効能・効果	<p>適応症と臨床使用</p> <p>非ホジキンリンパ腫 (NHL)</p> <ul style="list-style-type: none"> 再発又は治療抵抗性の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の治療。 CD20 陽性び慢性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 (DLBCL) に対する、CHOP 療法（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）との併用療法。 前治療歴の無い臨床病期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（シクロホスファミド、ビンクリスチン及びプレドニゾン）との併用療法。 CHOP 又は CHOP とリツキシマブ併用療法により寛解導入に至ったろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に対する維持療法。 前治療歴の無い、進行期、高腫瘍量のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者について、CHOP 療法とリツキシマブとの併用、又は CVP とリツキシマブとの併用による寛解導入療法の奏功例に対する、リツキシマブ単剤による維持療法。 <p>慢性リンパ球性白血病 (CLL)</p> <p>治療歴の無い、又は治療歴を有する Binet 分類 B 又は C の B 細胞性慢性リンパ球性白血病 (B-CLL) に対するフルダラビン、シクロホスファミドとの併用療法。</p> <p>臨床試験の結果では、CLL に対するリツキシマブの使用により無増悪生存期間の改</p>	

		<p>善が認められているが、全生存期間の改善は認められていない。過去に R-FC 療法（リツキシマブ、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 療法の再投与による治療効果は検討されていない。</p> <p>高齢者（65 歳以上）： CLL を対象とした臨床試験結果の探索的サブグループ解析において、高齢者においては本剤の有効性及び安全性に違いが出ている。詳細は、CLINICAL TRIALS 及び ADVERSE REACTIONS を参照。</p> <p>関節リウマチ（RA） <u>リツキシマブはメトトレキサートとの併用において下記の成人関節リウマチの治療に対し処方される。</u> <u>・中等度～重度の疾患活動性を有し、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、もしくは忍容性が認められない患者に対する症状の緩和。</u>リツキシマブとメトトレキサートとの併用は、構造的関節破壊の進行を遅らせることが X 線診断所見により示されている。</p> <p>多発血管炎性肉芽腫症（GPA）、顕微鏡的多発血管炎（MPA） グルココルチコイドとの併用において重症活動性の多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎に用いる。</p>	
	用法・用量		<p>投与量及び投与方法 リツキササン（リツキシマブ）投与は、緊急時の救命対応が可能な環境下において、重篤な輸注時反応への対処が可能な医師の管理のもとで行う。</p> <p>リツキササンは、専用ラインにより静脈内投与する。静脈内へ、push や bolus での投与はしないこと。</p> <p>リツキササンの投与により、過敏症状や重篤な輸注時反応が発現する可能性がある。リツキササン投与中に一時的な血圧低下が認められる場合があることから、リツキササン投与の 12 時間前から投与終了まで、高血圧治療剤の服用中止を考慮すべきである。リツキササン投与に当たっては、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）によるプレメディケーションを必ず行う。CLL ML17102 試験においては、ほとんどの症例に対しリツキササン投与前</p>

			<p>に高用量の静脈コルチコステロイド投与が行われた。</p> <p>狭心症や不整脈などの心疾患を有する患者、臨床的に注意を有する不整脈を発現する患者においては、リツキサン投与中及び投与後に心機能のモニタリングを実施する。</p> <p>非ホジキンリンパ腫</p> <p>投与量</p> <p>低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫：</p> <p>初回治療：</p> <p>リツキサン単剤治療の場合、1回当たり 375 mg/m^2 を、週1回で4回繰り返す(day1、8、15及び22)。</p> <p>CVP療法との併用においては、リツキサンの1回当たり 375 mg/m^2 を、CVPの各サイクルの第1日目に、静脈コルチコステロイド投与完了後に投与する。以降CVP療法の投与スケジュール(21日/サイクル)に合わせて8サイクル繰り返す。</p> <p>維持療法：</p> <p>前治療歴の無い、進行期、高腫瘍量のろ胞性リンパ腫に対する寛解導入療法で、完全寛解又は部分寛解達成例に対するリツキサン単剤による維持療法の推奨投与量は、1回当たり 375 mg/m^2 とし、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。リツキサン投与は8週間毎に最大12回(2年間)投与する。</p> <p>再発又は治療抵抗性に対する寛解導入療法で効果が認められた患者に対しては、リツキサンの1回当たり 375 mg/m^2 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>び慢性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫：</p> <p>CHOP療法との併用で、リツキサンの1回当たり 375 mg/m^2 を、CHOP療法のday1に投与する。リツキサンの投与に当たっては、CHOP療法の静脈ステロイド投与後に行い、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。</p> <p>慢性リンパ球性白血病：</p> <p>治療歴の無い、又は治療歴を有するCLL患者に対し、化学療法との併用において、併用化学療法の第1サイクルでは1回当たり</p>
--	--	--	---

			<p>375 mg/m²を day1 に投与し、第 2 サイクル以降は 500 mg/m²を day1 に投与し、合計 6 サイクル繰り返す。リツキサン投与は併用する化学療法の投与前に行う。</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と尿酸生成阻害剤（アロプリノール）の投与による予防的措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、急性の輸注時反応、及び/もしくはサイトカイン放出症候群の発現率・重篤度を軽減させるために、リツキサンの投与直前にプレドニゾン/プレドニゾン 100 mg の静脈内投与を推奨する。ML17102 試験においては、リツキサン投与前にメチルプレドニゾン 80mg 当量（100 mg プレドニゾン静注）を投与している。</p> <p>治療中の投与量調整</p> <p>リツキサン投与量の減量は推奨しないが、CLL ML17102 試験の 47% の症例において、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、CHOP 療法の標準的な減量法が適応可能である。</p> <p>リツキサンを維持療法で投与する場合、重篤な有害事象が発現した場合には投与延期を考慮する。</p> <p>Zevalin®(イブリツモマブ チウキセタン)療法に使用する場合</p> <p>Zevalin 治療に伴い、リツキサンを 2 回投与する。リツキサンの初回投与は 1 回当たり 250mg/m² の単回投与であり、2 回目投与の 7~9 日前に行う。第 2 回目投与はリツキサン 1 回当たり 250mg/m² とし、⁹⁰Y-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。詳細は Zevalin の製品モノグラフを参照。</p> <p>投与方法</p> <p>静脈内へ push や bolus での投与はしないこと。</p> <p>リツキサンを、ステロ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は輸注時反応の減弱に有効である。CLL ML17102 試験において、</p>
--	--	--	--

			<p>ほとんどの症例に対し、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。</p> <p>初回投与: リツキサン希釈溶液は、50 mg/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。過敏反応又は輸注時反応を認めない場合、30分毎に 50 mg/hr ずつ最大 400 mg/hr まで注入速度を上げる。過敏反応又は輸注時反応を発現した場合、注入速度を一時的に緩め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。</p> <p>二回目以降の投与: 100 mg/hr で投与を開始でき、忍容性がある場合には、30分毎に 100 mg/hr ずつ最大 400 mg/hr まで注入速度を上げることができる。</p> <p>投与できなかった場合 投与できなかった場合や投与が延期される場合、それらの投与を省略しない。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、専門医の判断にて後日投与する。</p> <p>関節リウマチ (RA)</p> <p>投与量 <u>リツキサンによる治療は、1 回当たり 1,000 mg/body の点滴静注の 2 回で構成され、最初の投与から 2 週間後に 2 回目の点滴静注を行う。</u> <u>輸注時反応の発現率と重篤度の軽減目的にて、各回のリツキシマブ投与 30 分前にメチルプレドニゾン 100 mg の静脈内投与によるプレメディケーションを完了する。</u></p> <p>RA 患者に対する再治療 <u>再治療については、前回投与から 24 週後に疾患活動性の再評価を行い、DAS28-ESR2.6 以上の疾患活動性が残存する場合に考慮する。また、再投与に当たっては前回治療から少なくとも 16 週間以上空けること。</u></p> <p>投与方法 各コースの初回投与: 投与開始時は 50 mg/hr で 30 分間投与し、その後 30 分毎に 50 mg/hr ずつ、最大 400 mg/hr まで注入速度を上げることができる。</p>
--	--	--	---

		<p>各コースの二回目投与：二回目投与の場合、100 mg/hr で投与を開始することができ、その後 30 分毎に 100 mg/hr ずつ、最大 400 mg/hr まで注入速度を上げることができる。</p> <p>多発血管炎性肉芽腫症（GPA）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA） 1 回当たりリツキササン 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回繰り返す。 静注メチルプレドニゾン 1,000 mg/日（又は当量）を 3 日間、その後、経口プレドニゾン 1mg/kg/day（但し 80 mg/day を超えない。以降漸減する）の併用投与が推奨される。このステロイド併用はリツキササン投与開始と同時に、又はリツキササン投与開始前の 14 日以内に始め、リツキササン投与期間中及びリツキササン投与期間終了後も継続することが望ましい。</p>
	備考	
豪州	販売名（企業名）	MABTHERA ^B (Roche Products Pty Limited)
	効能・効果	<p>効能効果</p> <p>非ホジキンリンパ腫</p> <ul style="list-style-type: none"> ・治療歴の無い、臨床病期Ⅲ/Ⅳの CD20 陽性ろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫。 ・再発又は治療抵抗性の、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。 ・び慢性大細胞型の、CD20 陽性 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。 <p>慢性リンパ球性白血病 CD20 陽性の慢性リンパ球性白血病に対する化学療法との併用療法</p> <p>関節リウマチ <u>高度の疾患活動性を有する成人関節リウマチで、少なくとも 1 剤以上の抗 TNF 治療が効果不十分、又は不認容である症例に対する、メトトレキサートとの併用療法</u> * MABTHERA はメトトレキサートとの併用療法において、X 線所見における構造的関</p>

		<p><u>節破壊の進行を遅延させる</u></p> <p>多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) 及び顕微鏡的多発血管炎 (MPA)</p> <p><u>ステロイドとの併用において重症活動性の多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) 及び顕微鏡的多発血管炎 (MPA) に用いられる。有効性及び安全性は確立していない。</u></p>	
	用法・用量		<p>投与量及び投与方法</p> <p>MABTHERA は外来投与が可能である。MABTHERA は、緊急時の救命措置が可能ない環境下で、十分な経験を持つ医師の管理のもとで投与する。</p> <p>投与量</p> <p>非ホジキンリンパ腫</p> <p>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</p> <p>MABTHERA 単剤治療においては 1 回当たり 375 mg/m² を週 1 回間隔で 4 回投与する。</p> <p>CHOP 療法との併用においては、本剤の 1 回当たり 375 mg/m² を CHOP 療法の各サイクルの第 1 日目に投与する (6 サイクル)。</p> <p>治療歴のない、臨床病期 III/IV のろ胞性非ホジキンリンパ腫</p> <p>化学療法との併用において、本剤の 1 回当たり 375 mg/m² を化学療法の各サイクルの第 1 日目に投与し、最大 8 サイクルまで繰り返す。</p> <p>MABTHERA 投与は化学療法剤投与に先立って投与すること。MABTHERA 投与後の化学療法剤の投与は、MABTHERA による輸注時反応が消失していることを確認すること。</p> <p>維持療法</p> <p>寛解導入療法が奏功した例に対し、本剤の 1 回当たり 375 mg/m² を 3 ヶ月毎に投与し、腫瘍増悪を認めるまで、もしくは最大 2 年間継続する。</p> <p>び慢性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫</p> <p>本剤の 1 回当たり 375 mg/m² を、CHOP 化学療法の各サイクルの第 1 日目 (day) 1</p>

			<p>に静投与し、最大 8 サイクル繰り返す。</p> <p>慢性リンパ球性白血病</p> <p>化学療法との併用において、第 1 サイクルでは本剤の 1 回当たり 375 mg/m² を day1 に投与し、第 2 サイクル以降は 500 mg/m² を day1 に投与する。合計 6 サイクル繰り返す。尚、併用する化学療法は MABTHERA 投与終了後に開始する。</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 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措置の開始を推奨する。CLL 患者のリンパ球数が 25×10⁹/L を超える場合は、急性の輸注時反応、及び/もしくはサイトカイ遊離症候群の発現率・重篤度を軽減させるために、各 MABTHERA 投与の前にプレドニゾン/プレドニゾロン 100 mg の静脈内投与によるプレメディケーションを行う。</p> <p>治療中の投与量調整</p> <p>MABTHERA 投与量の減量は推奨しない。MABTHERA を化学療法と併用して使用する場合、化学療法剤の標準的な減量法が適応可能である。</p> <p>初回投与：投与開始時は 50 mg/hr とする。過敏症状や輸注時反応が発現しない場合、30 分毎に 50 mg/hr ずつ、最大 400 mg/hr まで注入速度を上げる。過敏症状や輸注時反応が発現した場合、一時的に注入速度を緩め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。</p> <p>二回目以降の投与：二回目以降の投与は 100 mg/hr で開始することができ、その後、30 分毎に 100 mg/hr ずつ、最大 400 mg/hr まで注入速度を上げることができる。</p> <p>関節リウマチ</p> <p><u>MABTHERA による治療は、1 回当たり 1,000 mg/body の点滴静注の 2 回で構成され、最初の投与から 2 週間後に 2 回目の点滴静注を行う。</u></p> <p><u>MABTHERA による治療に当たっては、メトトレキサートと併用する。メトトレキサートの用量は各患者における忍容量とする。併用メトトレキサートの最小有効量は確立していない。</u></p> <p>輸注時反応 の発現率、重篤度の軽減目的</p>
--	--	--	--

			<p>にて、各回のリツキシマブ投与 30 分前にメチルプレドニゾン 100 mg の静脈内投与によるプレメディケーションを完了する。</p> <p>ステロイド剤、非ステロイド性抗炎症剤、解熱鎮痛剤等は MABTHERA 治療時も継続する。</p> <p>疾患活動性を定期的に評価し、疾患活動性が残存・再発する場合には再治療を行う。臨床試験では、先行治療から 16 週間以内に MABTHERA による再治療を実施した症例はいない。再投与の時期は多様であり、多くの患者は先行治療から 6～12 ヶ月後に再治療を受けていた。一部の患者では、頻繁な再治療が不要であった。再治療の有効性及び安全性については、先行治療と同様であった。</p> <p>中和抗体（ヒト抗キメラ抗体：HACA）は、MABTHERA 初回治療コース後に一部の患者で発現した。HACA の存在は、以降の MABTHERA 治療時における輸注時反応又はアレルギー反応の発現に関連する可能性がある。また、HACA を発現した 1 例について、再治療時に B 細胞枯渇が十分でなかったことが認められている。MABTHERA の再治療に当たっては、MABTHERA 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し、再治療を行う場合は、16 週間以上の間隔を空けること。</p> <p>各コースの初回投与：投与開始時は 50 mg/hr として 30 分間投与し、その後 30 分毎に 50 mg/hr ずつ、最大 400 mg/hr まで注入速度を上げることができる。</p> <p>各コースの二回目投与：二回目投与の場合 100 mg/hr で投与を開始することができ、その後 30 分ごとに 100 mg/hr ずつ、最大 400 mg/hr まで注入速度を上げることができる。</p> <p>多発血管炎性肉芽腫症（GPA）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）</p> <p>1 回当たり MABTHERA 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回繰り返す。</p> <p>静注メチルプレドニゾン 1,000 mg/日（又は当量）を 3 日間、その後、経口プレドニゾン 1mg/kg/day（但し 80 mg/day を超えない。以降漸減する）の併用投与が推奨される。</p>
--	--	--	--

IV-2

		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、該当国の標準的使用内容を記載する。)</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			
	[欧米等6か国での標準的使用内容]			
		欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		
	米国	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		
	英国	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		
	独国	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		

	仏国	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	
	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 (または効能・ 効果に関連のあ 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>

PubMed 等において（rituximab AND rheumatoid arthritis AND clinical trial）で検索し、その中から米国リウマチ学会、欧州リウマチ学会等の学会誌、及びピアレビュージャーナルに掲載されている無作為化比較臨床試験の論文、また、海外承認取得者の製品概要、各国のガイドライン等に引用されている無作為比較臨床試験の論文について抽出した。

<海外における臨床試験等>

1) リツキシマブの関節リウマチに対する有効性及び安全性の検討を目的とした研究者主導によるプラセボ投与群を含むオープンラベル 4 群比較臨床試験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.

米国リウマチ学会治療ガイドライン（American College of Rheumatology 2008 recommendation for the Use of Nonbiologica and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis）にて引用（引用文献番号 113 番）

（対象）

年齢 21 歳以上、リウマトイド因子陽性（ ≥ 20 IU/mL）で、メトトレキサート（MTX）10mg/週による治療にもかかわらず活動性の疾患を有する例

（活動性の疾患の定義）

- ・腫脹関節数 ≥ 8 関節、及び圧痛関節数 ≥ 8 関節、及び
- ・下記うちの少なくとも 2 項目該当
 - a) CRP > 1.5mg/dL、b) 赤沈 > 30 mm/h、c) 朝のこわばりが 45 分以上継続

（方法）

下記 4 群による無作為化比較試験で、リツキシマブは 1 回当たり 1,000mg/body を 2 週間空けて 2 回（day 1, 15）点滴静注した。主要評価項目は 24 週目における ACR 反応率（症状改善の指標）とし、副次的評価を 48 週目における ACR 反応率とした。

	治療開始 (day 1)	治療17日 (day 17)	効果判定 (治療開始から24, 48週)
	← ≥ 16 weeks →		
グループA	MTX (≥ 10 mg/week)	プラセボ+MTX + ステロイド (連日)	MTX のみ継続
グループB	MTX (≥ 10 mg/week)	リツキシマブ 1,000mg/週×2 (day 1, 15) +ステロイド (連日)	
グループC	MTX (≥ 10 mg/week)	リツキシマブ 1,000mg/週×2 (day 1, 15) +CTX 750 mg/週×2 (day 3, 17) +ステロイド (連日)	
グループD	MTX (≥ 10 mg/week)	リツキシマブ 1,000mg/週×2 (day 1, 15) +MTX +ステロイド (連日)	MTX のみ継続

MTX: methotrexate, CTX: cyclophosphamide

- 注) 1) IDEC-C2B8 の投与を受けないグループ A 群においてはプラセボが投与された
 2) 全治療群に対し、治療 17 日間にステロイド剤を以下の用法用量で投与
- methylprednisolone 100mg 点滴静注 (day 1, 3, 15, 17)
 - prednisolone 60mg 経口投与 (治療 1 週目: day 2, 4, 5, 6, 7)
 - prednisolone 30mg (治療 2 週目: day 8~14)。Day 16 にはステロイド剤投与無し

(結果)

試験 24 週時および 48 週時における ACR 反応率 (ACR 基準 20%、50%、70%改善) をそれぞれに表 1、2 に示した。リツキシマブとシクロホスファミド (CTX) あるいはメトトレキサート (MTX) の併用は MTX 単独に比較して有意に改善率が高く、この改善効果は 48 週時にも持続していた。

表 1: 24 週時における ACR 反応率評価

	グループ A MTX 単独 (n=40)	グループ B リツキシマブ 単独 (n=40)	グループ C リツキシマブ +CTX (n=41)	グループ D リツキシマブ +MTX (n=40)
ACR20	38%	65%	76%***	73%**
ACR50	13%	33%	41%**	43%**
ACR70	5%	15%	15%	23%*

*p<0.05, **p<0.005, ***p<0.001 vs グループ A (MTX 単独)

表 2: 48 週時における ACR 反応率評価

	グループ A MTX 単独 (n=40)	グループ B リツキシマブ 単独 (n=40)	グループ C リツキシマブ +CTX (n=41)	グループ D リツキシマブ +MTX (n=40)
ACR20	20%	33%	49%**	65%***
ACR50	5%	15%	27%*	35%**
ACR70	0%	10%	10%	15%*

*p<0.05, **p<0.005, ***p<0.001 vs グループ A (MTX 単独)

安全性については、グループ A、B、C 及び D 間の 48 週時までの有害事象発現率は、それぞれ 85%、90%、85%、88%であり、重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 10%、10%、17%、10%と、試験群間における差は認められなかった。

頻発した有害事象 (≥5%の発現率) は、血圧変動、鼻咽頭炎、関節痛、皮疹、搔痒、背部痛、咳、悪心、呼吸困難などであり、ほとんどは重篤度評価において軽微であった。

以上より、MTX 治療にても活動性が残存する関節リウマチに対し、リツキシマブと MTX 等の併用療法は有用であると考察された。

- 2) 抗 TNF 療法に効果不十分の活動性関節リウマチを対象としたプラセボ対照二重盲検比較臨床第 III 相試験 (REFLEX trial) ²⁾

Cohen SB, et al. Rituximab for Rheumatoid Arthritis Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy - Results of a Multicenter, Randomized, Double-Blind,

Placebo-Controlled, Phase III Trial Evaluating Primary Efficacy and Safety at Twenty-Four Weeks. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2793-806.

本試験は欧米におけるリツキシマブの関節リウマチに対する効能取得に当たっての枢軸試験 (pivotal study) である。

欧州リウマチ学会ガイドライン (EULAR recommendation for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs) にて引用 (引用文献番号 99 番)

(対象)

米国リウマチ学会による関節リウマチ (RA) 分類基準で RA と診断され、①先行治療において少なくとも 1 種類の抗 TNF 療法が効果不十分 (治療抵抗性、又は認容性に問題あり) の RA 患者で、②腫脹関節数 \geq 8 及び圧痛関節数 \geq 8、③CRP \geq 1.5mg/dL 又は ESR \geq 28mm/時、④X 線所見による骨びらん \geq 1 を満たす中等～高度の疾患活動性を有する例が対象とされた

(方法)

リツキシマブ 1,000mg/body またはプラセボを 2 週間開けて 2 回点滴静注した (day 1, 15)。各リツキシマブ (又はプラセボ) 投与時に静注メチルプレドニゾロン (mPSL) 100mg の投与を行い、それ以外はプレドニゾロン (PSL) の経口投与を行った (day 2～7: 60mg, day 8～14: 30mg)。また、全ての症例において経口または静注の MTX 10～25mg/週を併用し、その他の疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) は使用不可とした。

有効性は、24 週目の ACR 反応率で評価した。ACR 基準 20%以上改善 (ACR20) を主要評価項目とし、ACR 基準 50%以上, 70%以上改善 (ACR50, 70)、欧州リウマチ連盟 (The European League Against Rheumatism; EULAR) が提唱する EULAR 改善基準 (EULAR response)、関節破壊を評価する Genant-modified Sharp スコアを副次的評価項目とした。

(結果)

24 週目における ACR20, 50, 70 改善率は表 3 の通りであり、プラセボに比較してリツキシマブ群で有意に改善率が高かった。ACR コアセット各項目の改善率を表 4 に示したが、全ての項目でリツキシマブ群が有意に改善している。DAS28 を指標とした EULAR 改善率は表 5 の通りであり、プラセボに比較してリツキシマブ群で改善率が高い傾向を示した。

またリツキシマブ群では X 線所見における関節破壊進行の抑制傾向が伺えた (表 6)。

表 3 : ACR 反応率 (24 週目)

	プラセボ群 (N=201)	リツキシマブ群 (N=298)	p 値
ACR20	18%	51%	p<0.0001
ACR50	5%	27%	p<0.0001
ACR70	1%	12%	p<0.0001

表 4 : ACR コアセット各項目

	プラセボ群 (N=201)	リツキシマブ群 (N=298)	p 値
腫脹関節数	-2.6±10.4	-10.4±13.0	<0.0001
圧痛関節数	-2.7±15.5	-14.4±17.5	<0.0001
患者の総合的評価 (VAS)	-5.3±22.9	-26.0±30.0	0.0048
医師の総合的評価 (VAS)	-6.2±27.1	-29.5±27.4	<0.0001
QOL 身体障害指数	-0.1±0.5	-0.4±0.6	<0.0001
患者の疼痛度評価 (VAS)	-2.5±23.3	-23.4±29.4	0.0045
CRP (mg/dL)	0.0±3.6	-2.1±3.5	<0.0001
ESR (mm/hr)	-4.1±25.1	-18.5±22.6	<0.0001

VAS: visual analog scale (0-100mm)

表 5 : EULAR Response

	プラセボ群 (N=201)	リツキシマブ群 (N=298)	p 値
Moderate/Good response	22%	55%	<0.0001
Low disease	2%	15%	ns
Remission	0%	9%	ns

ns: not significant

表 6 : 関節破壊進行抑制効果

	プラセボ群 (N=177)	リツキシマブ群 (N=268)	p 値
Genant-modified Sharp スコア 変化量	20%	50%	ns
関節裂隙狭小化スコア変化量	2%	15%	0.016
骨びらんスコア変化量	0%	0%	ns

ns: not significant

安全性については、試験期間中に開された有害事象を表 7 に示したが、ほとんどが軽度なものであり、重篤 (CTCAE グレード 3 又は 4) と判断された有害事象は、プラセボ群、リツキシマブ群それぞれ 23%、18%であった。また、試験薬剤 (リツキシマブ、メトトレキサート、又はステロイド) と関連性ありと判断されたものは、いずれの群においても全有害事象の 40%以下であった。重症と判断された有害事象はプラセボ群で多く (プラセボ群 10%、リツキシマブ群 7%)、試験中止となった有害事象はプラセボ群で 2 件 (胃癌、血小板増加症)、リツキシマブ群で 8 件 (リツキシマブ投与時の輸注時反応 5 件、心タンポナーデ、自然流産、関節リウマチの悪化) であった。

全体を通じ、有害事象の種類、発現頻度において両群間に差は認められなかった。

リツキシマブ投与後 24 時間以内に出現した輸注時反応 (infusion reaction) を表 8 に示した。治験薬の第 1 回目投与時の輸注時反応はリツキシマブ群で高かったが、症状はいずれも軽度であり、2 回目投与時には両群で差が無かった。

表 7 : 有害事象の種類

	プラセボ群 (N=209)		リツキシマブ群 (N=308)	
	発現件数	発現率(%)	発現件数	発現率(%)
有害事象				
全有害事象	138	(88)	261	(85)
重篤な有害事象*1	49	(23)	55	(18)
関連性ありの有害事象*2	77	(37)	119	(39)
重症な有害事象	21	(10)	23	(7)
試験中止に至った有害事象	2	(<1)	8	(3)
死亡	0	(0)	0	(0)
発現率 ≥5%の有害事象	138	(88)	261	(85)
関節リウマチの悪化	87	(42)	65	(21)
頭痛	19	(9)	26	(8)
上気道感染	14	(7)	24	(8)
鼻咽頭炎	12	(6)	23	(7)
悪心	5	(2)	22	(7)
疲労	12	(6)	21	(7)
血圧上昇	11	(5)	21	(7)
下痢	16	(8)	18	(6)
関節炎	10	(5)	17	(6)
発熱	7	(3)	15	(5)
めまい	8	(4)	14	(5)
気管支炎	12	(6)	13	(4)
咳	11	(5)	10	(3)
副鼻腔炎	11	(5)	10	(3)
尿路感染	16	(8)	10	(3)

*1: グレード3、4の有害事象

*2 試験薬（リツキシマブ、MTX、又はステロイド）との関連性ありと判断された有害事象

表8: 輸注時反応（Infusion reaction）の種類

	プラセボ群 (N=209)		リツキシマブ群 (N=308)	
	1回目投与時	2回目投与時	1回目投与時	2回目投与時
輸注時反応総数	38 (18%)	24 (11%)	72 (23%)	26 (8%)
頭痛	10 (5%)	2 (<1%)	15 (5%)	3 (<1%)
血圧上昇	4 (2%)	4 (2%)	9 (3%)	7 (2%)
悪心	2 (<1%)	-	8 (3%)	2 (<1%)
搔痒	2 (<1%)	-	7 (2%)	-
蕁麻疹	1 (<1%)	-	7 (2%)	-
下痢	1 (<1%)	1 (<1%)	5 (2%)	3 (<1%)
紅潮	2 (<1%)	1 (<1%)	5 (2%)	2 (<1%)
発熱	1 (<1%)	2 (<1%)	5 (2%)	-

めまい	4 (2%)	2 (<1%)	4 (1%)	2 (<1%)
-----	--------	---------	--------	---------

以上より、リツキシマブは抗 TNF 療法が無効又は非認容性のため十分な治療効果が得られない関節リウマチ症例に対し、有用な治療手段であると判断された。

3) メトトレキサートに効果不十分な活動性の関節リウマチ (RA) を対象としたプラセボ対照二重盲検比較臨床第 II 相試験 (DANCER trial) 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.

米国リウマチ学会治療ガイドライン (American College of Rheumatology 2008 recommendation for the Use of Nonbiologica and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis) にて引用 (引用文献番号 114 番)

(対象)

少なくとも 1 剤 (メトトレキサートを除く) の疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) 及び/又は生物学的製剤治療に抵抗性で、メトトレキサート (MTX) 10~25mg/週を 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 1.5mg/dL 又は ESR \geq 28mm/時) を呈する RA 患者が対象とされた。

(方法)

下記の 3 \times 3 群=9 群比較で行った (表 9)。

被験者は試験開始 4 週間前から MTX 以外の DMARDs を中止 (生物学的製剤の場合は 8 週間前から中止) し、試験前から服用中の MTX (10-25mg/週) を試験期間中も継続した。非ステロイド性抗炎症剤については、試験開始前からの用量を変更することなく継続可とした。主要評価項目は、試験開始後 24 週目の ACR20 達成率とした。

表 9 : 試験群 (3 \times 3)

プラセボ ^{a)}	+ステロイド併用なし
	+静注ステロイドのみ併用 ^{b)}
	+静注ステロイド+経口ステロイド ^{c)}
リツキシマブ 500mg/body \times 2 回 ^{a)}	+ステロイド併用なし
	+静注ステロイドのみ併用 ^{b)}
	+静注ステロイド+経口ステロイド ^{c)}
リツキシマブ 1,000mg/body \times 2 回 ^{a)}	+ステロイド併用なし
	+静注ステロイドのみ併用 ^{b)}
	+静注ステロイド+経口ステロイド ^{c)}

a) プラセボ又はリツキシマブは 2 週間間隔で 2 回 (Day 1, Day 15) 点滴静注

b) 静注メチルプレドニゾロン 100 mg をリツキシマブ (又はプラセボ) の各回投与 30~60 前に投与

c) 経口プレドニゾンの 60 mg/day を Day 2~7 に、30mg/day を Day 8~14 に投与

(結果)

主要評価項目の 24 週目における ACR 反応率を表 10 に示した。両リツキシマブ投与群ともプラセボ群に比較して ACR20, 50, 70 の達成率が有意に高かった。リツキシマブの 500mg 投与群と 1,000mg 投与群との間における ACR 反応率に差はなかった。

また、ステロイド併用の影響については、いずれの試験群においても ACR 反応率への寄与は認められなかった。しかしながら、各リツキシマブ投与前に行った静注ステロイドについては、リツキシマブ投与時の輸注時反応の軽減に寄与することが示された(表 11)。

表 10 : 24 週時の ACR 反応率

	プラセボ +MTX (n=122)	リツキシマブ (500mg×2 回) +MTX (n=123)	リツキシマブ (1,000mg×2 回) +MTX (n=122)
ACR20	28%	55%**	54%**
ACR50	13%	33%**	34%**
ACR70	5%	13%*	20%**

*p<0.05, **p<0.001 vs プラセボ

表 11 : 第 1 回目投与時の輸注時反応発現率

	プラセボ +MTX	リツキシマブ (500mg×2 回) +MTX	リツキシマブ (1,000mg×2 回) +MTX
静注ステロイド併用なし	14%	32%	37%
静注ステロイド併用あり	19%	19%	29%

試験期間中に頻発 (≥5%) した有害事象を表 12 に示したが、これらの有害事象のほとんどはグレード 1 又は 2 の軽微なものであり、主に治験薬の第 1 回目投与時に発現した。

表 12 : 有害事象発現率

	プラセボ +MTX (n=149)	リツキシマブ (500mg×2 回) +MTX (n=124)	リツキシマブ (1,000mg×2 回) +MTX (n=192)
すべての有害事象	70 %	81 %	85 %
RA の悪化	30	17	14
頭痛	13	11	11
悪心	9	6	10
上気道感染	6	8	6
鼻咽頭炎	5	6	5
関節痛	3	4	6
下痢	5	6	3
疲労感	5	4	4

血圧上昇	3	4	6
悪寒	2	4	7
めまい	4	3	5
重篤な有害事象 (感染症を除く)	1	7	5
重篤な感染症	1	0	2

以上より、活動性の関節リウマチに対し、リツキシマブとメトトレキサートの併用の治療は安全かつ有効な治療であると判断された。

4) メトトレキサートに効果不十分の活動性の関節リウマチ (RA) を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験および再投与試験 (SERENE trial) 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.

(対象)

メトトレキサート (MTX) に効果不十分かつ生物学的製剤未使用の関節リウマチ例で、MTX (10~25 mg/週) を 12 週以上使用するも①腫脹関節数 \geq 8 及び圧痛関節数 \geq 8、及び②CRP \geq 0.6mg/dL 又は ESR \geq 28mm/時を満たす中～高度の活動性を有する患者が対象とされた。

(方法)

試験開始前の MTX (10-25mg/週) に併用し、リツキシマブ 500mg、1,000mg またはプラセボを 2 週間開けて 2 回点滴静注した (day1, 15)。各回投与時に mPSL 100mg によるプレメディケーションを行った。16 週目以降～23 週目の間に腫脹関節数及び圧痛関節数の \geq 20%改善を認めない例については、生物学的製剤以外の DMARD 1 種類による救済的追加治療を受けることを可能とした。

また、24 週時 DAS28-ESR 評価において臨床的寛解 (DAS $<$ 2.6) に達しない例については、2 コース目としてリツキシマブを 1 コース目と同じ用法・用量で投与し、1 コース目にプラセボが投与された例には、2 コース目としてリツキシマブ 500mg を投与した。主要評価項目は、24 週目の ACR20 達成率とし、副次的評価項目は、24 週目と 48 週目の DAS28 寛解率とした。

(結果)

有効性について、24 週目の ACR 反応率は、両リツキシマブ群ともプラセボ群に比べ統計的に有意に高かった (表 13)

表 13 : ACR 反応率 (24 週目)

	プラセボ +MTX	リツキシマブ (500mg \times 2 回)	リツキシマブ (1,000mg \times 2 回)

	(n=172)	+MTX (n=167)	+MTX (n=170)
ACR20	23.3 %	54.5 %*	50.6 %*
ACR50	9.3 %	26.3 %*	25.9 %*
ACR70	5.2 %	9.0 %	10.0 %

* $p \leq 0.0001$ (vs プラセボ)

また、24, 48 週目において、QOL 評価を身体機能障害度評価：Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)、疲労感/倦怠感評価：Functional Assessment of Chronic Illness Therapy –Fatigue (FACIT-F)、全般的 QOL 評価：MOS Short-Form 36-Item Health Survey (SF-36) を用いて行った。治療前から各評価時における各 QOL 評価のスコア比較において、臨床的に意味ありとする最小の差 (Minimal Clinically Important Differences：MCIDs) を HAQ-DI ≥ 0.22 、FACIT-F ≥ 4 、FS-36 (身体的 QOL) > 5.42 、FS-36 (精神的 QOL) > 6.33 と定義した場合、24 週目における MCIDs 達成率はプラセボ群に比べ両リツキシマブ群で有意に高く、リツキシマブ 1,000mg 群では全ての QOL 評価指標において有意に改善していた (表 14)。

安全性については、0 から 24 週における有害事象の発現率はプラセボ群、リツキシマブ各投与量間で差が無く (プラセボ：74%、リツキシマブ 500mg：77%、リツキシマブ 1,000mg：76%)、0 から 48 週における有害事象の発現率も両リツキシマブ群間で差が無かった (リツキシマブ 500mg：86%、リツキシマブ 1,000mg：81%)。最も頻出した有害事象は投与時の輸注時反応で、初回投与時でリツキシマブ 500mg 群に比べリツキシマブ 1,000mg 群の方が発現頻度が高かったが (25%：19%)、どちらの用量でも重篤な投与時反応は発現しなかった。重篤な感染症の発現率はプラセボ群で 8.81 回/100pt-year だったのに対しリツキシマブ 500mg 群、リツキシマブ 1,000mg 群でそれぞれ 2.62, 1.95 回/100pt-year であった。

これらの結果より、リツキシマブと MTX の併用治療は、活動性の RA に対するファーストラインの治療法として十分に効果的かつ安全であることが示された。

表 14

	プラセボ +MTX (n=172)	リツキシマブ (500mg×2) +MTX (n=167)		リツキシマブ (1,000mg×2) +MTX (n=170)	
	24 週時 (%)	24 週時 (%)	48 週時 (%)	24 週時 (%)	48 週時 (%)
EULAR response					
Moderate	29.1	49.1***	53.3	51.2***	47.6
Good	4.7	17.4***	19.8	11.8***	20.6
DAS28					
≤3.2 (低疾患活動性)	4.7	17.5**	20.0	12.4*	24.3
<2.6 (臨床的寛解)	2.3	9.6*	9.1	9.4**	11.2
HAQ-DI ≥ 0.22	47.7	66.1**	73.3	58.2**	68.8
FACIT-F ≥ 4	2.12	5.51**	-	6.53***	-

SF-36 (身体) >5.42	30.6	46.1**	-	48.4**	-
SF-36 (精神) >6.33	23.8	33.6	-	34.8*	-

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.0001 vs プラセボ

5) 構造的関節破壊の進展抑制を検討したプラセボ対照二重盲検比較試験⁵⁾。

Tak PP, et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:39-46

(対象)

関節リウマチ罹患歴 8 週以上、4 年以下で、メトトレキサート (MTX) 治療歴を有さず、活動性病変 (腫脹関節数 ≥ 8 及び圧痛関節数 ≥ 8 、及び CRP $\geq 1.0\text{mg/dL}$)、リウマトイド因子陰性例では X 線所見による骨破壊性変化を認める例を対象とし、リツキシマブによる関節破壊の抑制についてプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本試験には、欧州、米国、南米、アジア、豪州より 169 施設が参加した。

(方法)

MTX を開始するとともに、リツキシマブ 500mg、1,000mg またはプラセボを 2 週間開けて 2 回点滴静注した (day1, 15)。MTX は 7.5mg/週から開始し、忍容性を確認しながら 8 週目までに 20mg/週へと増量した。リツキシマブの各回投与時に静注メチルプレドニゾロン (mPSL) 100mg によるプレメディケーションを行った。試験開始から 24 週目時点で疾患活動性を評価し、(臨床的寛解とされる) DAS28-ESR < 2.6 に至らない場合には治験薬 (リツキシマブ or プラセボ) の再投与を可能とし、24 週目以降に DAS28-ESR が ≥ 2.6 に再上昇した例についてはその時点で再投与を行った。試験期間中は、経口ステロイド剤、および非ステロイド性抗炎症剤の用法用量を変更することなく継続可としたが、静注ステロイドや DMARDs の追加は禁止した。

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			
mTTS 変化量	0.701	0.580	0.328 *
% pts with no progression	59%	63%	70% *
52 週時			
mTTS 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、掻痒、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

	<u>グループ 1</u> リツキシマブ 500mg/500mg (n=134)	<u>グループ 2</u> リツキシマブ 500mg/1,000mg (n=119)	<u>グループ 3</u> 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

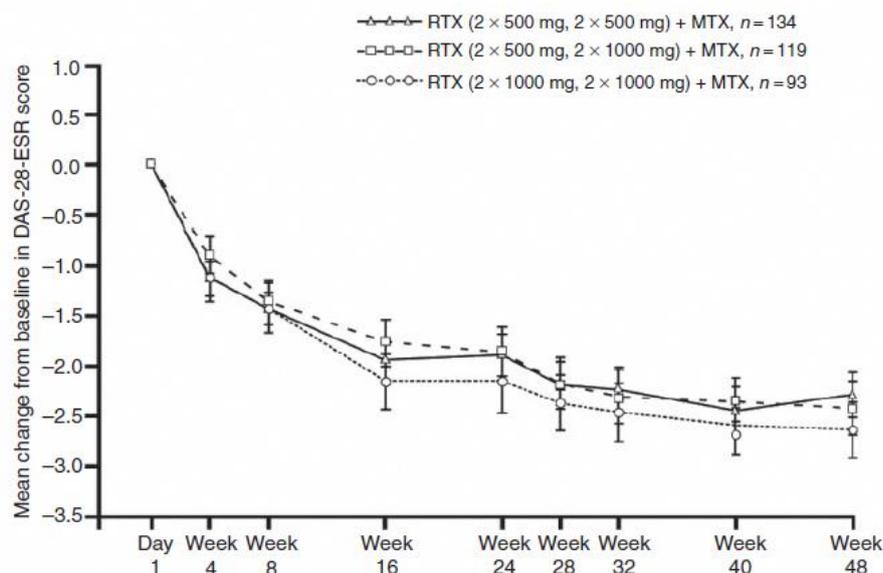
	<u>グループ 1</u> リツキシマブ 500mg/500mg (n=134)	<u>グループ 2</u> リツキシマブ 500mg/1,000mg (n=119)	<u>グループ 3</u> リツキシマブ 1,000mg/1,000mg (n=93)
EULAR response 中等度以上改善	73%	72%	89%*
DAS28			

低疾患活動性	23%	17%	27%
寛解	9%	13%	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)

7) 実診療における関節リウマチに対するリツキシマブの有効性と安全性：台湾における単施設の経験⁷⁾

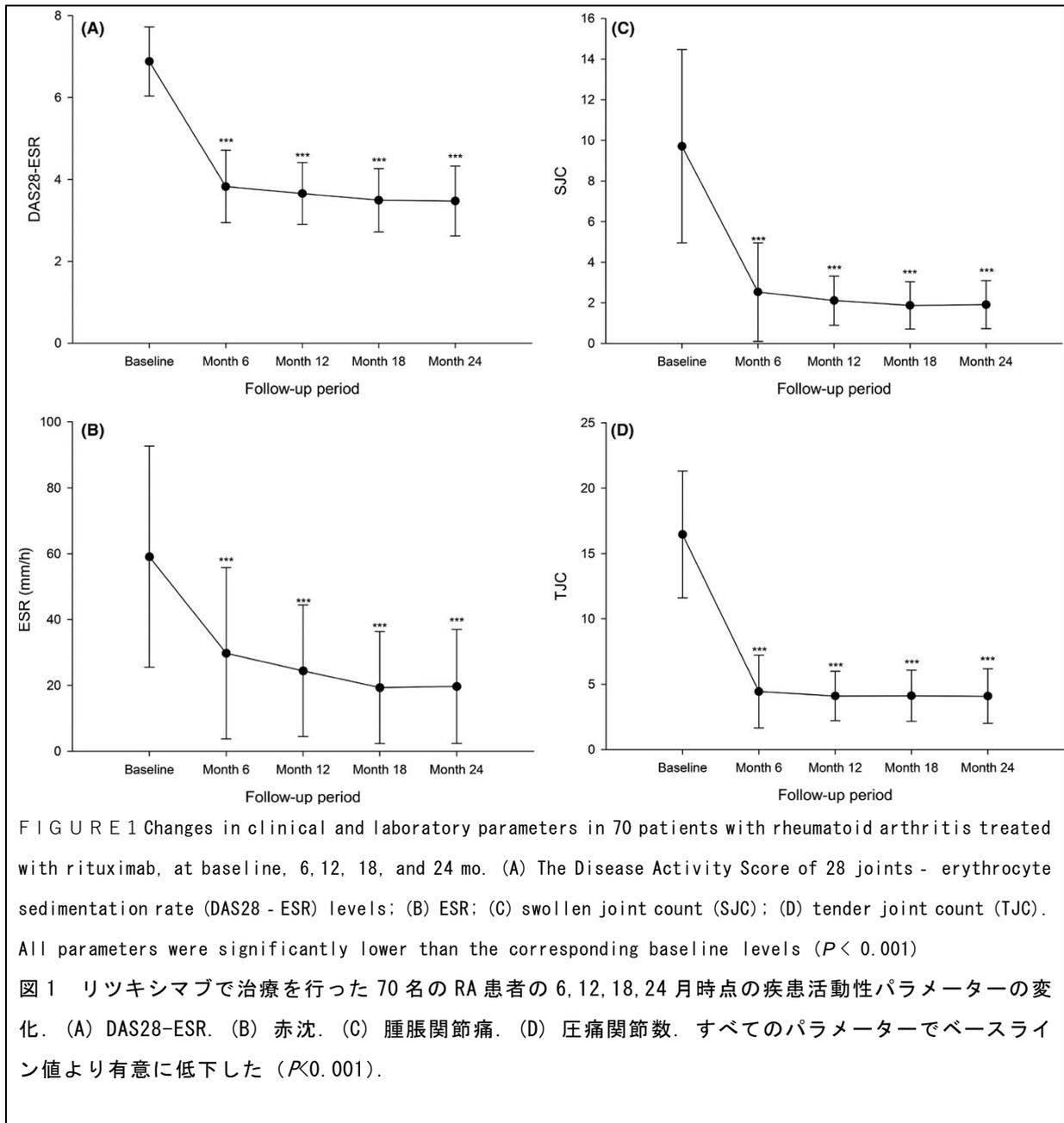
Wang KC, et al. Real-world effectiveness and safety of rituximab in the treatment of rheumatoid arthritis: A single-center experience in Taiwan.
Int J Rheum Dis. 2019 May;22(5):860-868. doi: 10.1111/1756-185X.13511. Epub 2019 Feb 13.

方法:

台湾における実診療において、リツキシマブ治療を行った 70 人の RA 患者を登録し、多変量解析により、24 ヶ月時点での低活動性ないし寛解の達成と EULAR 基準における良好な反応の予測因子を検討した。

結果:

24 ヶ月時点で、DAS28-ESR は、ベースラインの 6.88 ± 0.85 から 3.47 ± 0.85 に減少した。29 人の患者 (41.4%) が低疾患活動性または寛解を達成し、すべての患者は EULAR 基準における中等度または良好な反応を示した。多変量解析による調整後、10 mg /週を超える用量のメトトレキサートの併用 (オッズ比[OR] 5.17; 95%CI 1.34-19.93; P = 0.017) が、低疾患活動性/寛解の予測因子として抽出され、ベースラインの $DAS28 \leq 6.5$ (または 4.97; 95%CI 1.22-20.30; P = 0.026) は、24 ヶ月での良好な EULAR 反応を予測する因子として抽出された。最も一般的な有害事象は注入関連 (5.7%) であり、治療中に悪性腫瘍または死亡率の発生はなかった。



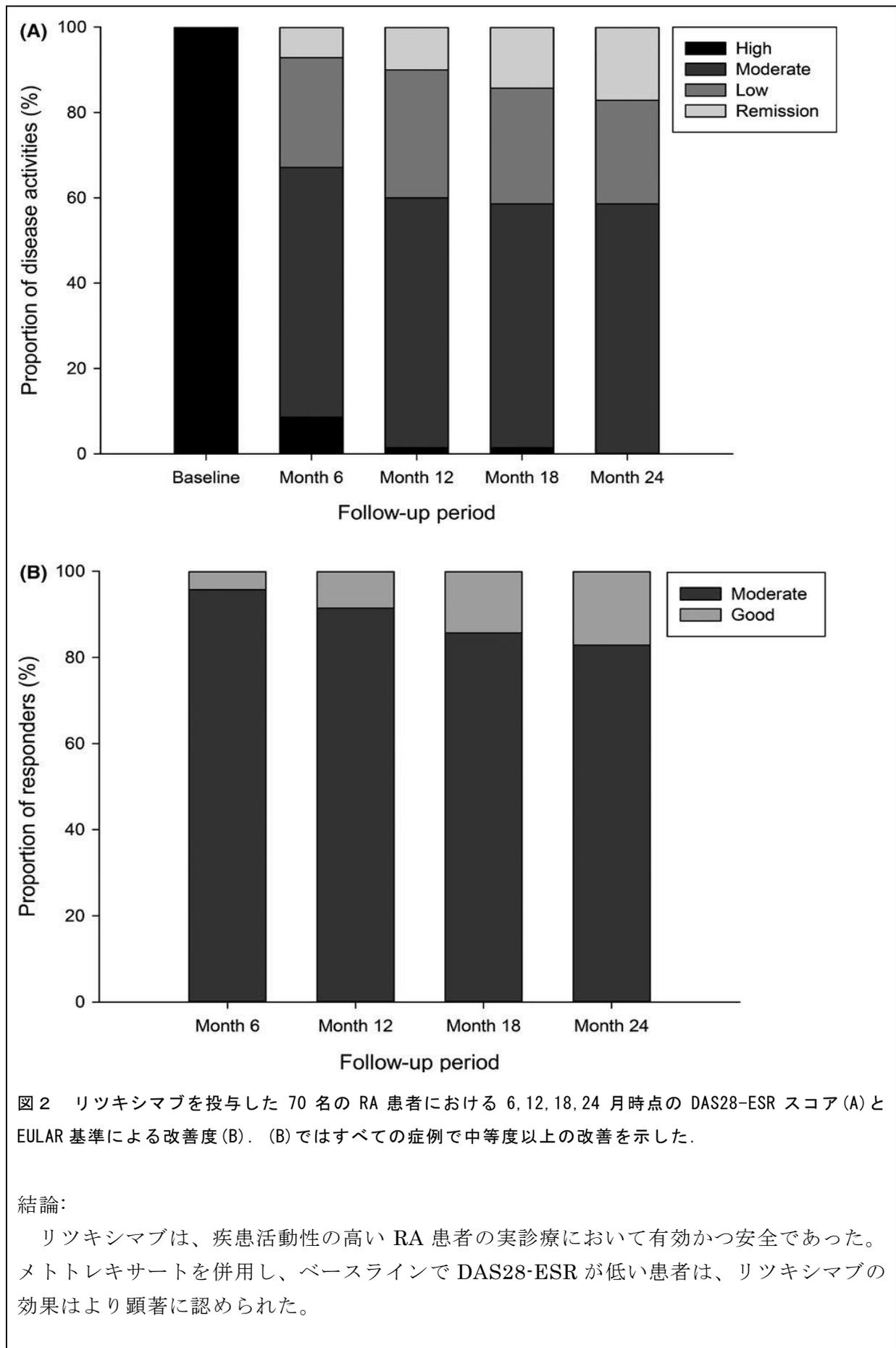


図2 リツキシマブを投与した70名のRA患者における6, 12, 18, 24月時点のDAS28-ESRスコア(A)とEULAR基準による改善度(B)。(B)ではすべての症例で中等度以上の改善を示した。

結論:

リツキシマブは、疾患活動性の高いRA患者の実診療において有効かつ安全であった。メトトレキサートを併用し、ベースラインでDAS28-ESRが低い患者は、リツキシマブの効果はより顕著に認められた。

8) RA に対する生物学的製剤アバタセプト、リツキシマブ、トシリズマブと TNF 阻害薬を比較した有効性：スウェーデン患者登録による結果⁸⁾

Frisell T, et al. Comparative effectiveness of abatacept, rituximab, tocilizumab and TNFi biologics in RA: results from the nationwide Swedish register.

Rheumatology (Oxford). 2019 Jan 21. doi: 10.1093/rheumatology/key433

方法：

スウェーデンリウマチ登録システム (Swedish Rheumatology Register) を用いて、2010-2016 年の間で、初回治療で TNF 阻害薬 (TNFi)、リツキシマブ、アバタセプト、トシリズマブを投与した患者 (n=9333)、または TNFi から最初の TNFi 以外の bDMARD として 3 剤のいずれかに切り替えた患者(n=3941)について、治療開始後 3 ヶ月時点、12 ヶ月時点における治療継続および EULAR 基準による良好な反応が得られた患者、HAQ 改善 >0.2、関節の腫脹・圧痛消失、CDAI 寛解達成の割合を調べた。

結果：

初回 bDMARD として、非 TNFi を開始した患者では、TNFi に比してより高い継続率と良好な治療反応性が得られた(治療開始 1 年時点での EULAR 基準における反応良好/HAQ 改善が得られた患者の割合が TNFi 24.9/25.4%に対してリツキシマブ 28.6/37.2%、アバタセプト 31.9/33.7%、トシリズマブ 50.9/43.1%)。

TNFi からの切り替え患者では、アバタセプト以外のリツキシマブ、トシリズマブで TNFi 同士の切り替えよりも有意に良好な反応が得られた(変更 1 年時点間での EULAR 基準による良好な反応が得られた患者/HAQ 改善: TNFi 同士の切り替え 11.6/16.1%、リツキシマブ 24.8/33.2%、アバタセプト 13.1/17.5%、トシリズマブ 34.1/29.4%)。

これらの差は、潜在的交絡因子を調整した後も有意であった。

Treatment outcome among Swedish RA patients starting a first ever bDMARD 2010_2016

	TNFi	RTX	Diff. vs TNFi (95% CI)	ABA	Diff. vs TNFi (95% CI)	TCZ	Diff. vs TNFi (95% CI)
n patients	7702	938		376		317	
At 3 months							
Proportion still on therapy...	92.1	96.7	6.3 (4.7, 7.9)	94.4	3.9 (1.4, 6.4)	93.4	2.9 (0.0, 5.7)
and EULAR Good Response	37.8	30.1	-1.3 (-6.6, 3.9)	35.6	2.7 (-3.9, 9.3)	65.1	29.5 (23.5, 35.5)
and DAS28 < 2.6	36.0	26.4	-2.4 (-6.6, 1.8)	27.9	-1.2 (-7.0, 4.6)	57.7	28.9 (22.9, 34.8)
and ΔHAQ < -0.2	46.1	44.3	2.6 (-2.7, 7.8)	51.2	6.8 (0.7, 12.9)	60.0	10.8 (4.2, 17.3)
and joint count remission	25.4	21.7	-3.1 (-6.8, 0.6)	19.8	-4.3 (-9.4, 0.8)	30.6	7.3 (1.3, 13.2)
and CDAI ≤ 2.8	17.6	11.0	-4.9 (-8.0, -1.8)	14.2	-0.9 (-5.3, 3.5)	23.5	7.9 (2.7, 13.0)
At 1 year							
Proportion still on therapy...	69.4	88.3	21.8 (19.1, 24.5)	75.9	9.7 (5.2, 14.2)	76.2	9.7 (4.8, 14.7)
and EULAR Good Response	24.9	28.6	9.8 (5.2, 14.4)	31.9	12.2 (5.1, 19.2)	50.9	27.4 (20.4, 34.3)
and DAS28 < 2.6	25.0	23.1	5.0 (1.2, 8.8)	27.7	9.0 (3.3, 14.8)	48.7	28.0 (21.3, 34.6)
and ΔHAQ < -0.2	25.4	37.2	16.9 (12.5, 21.2)	33.7	12.5 (6.9, 18.1)	43.1	16.6 (9.9, 23.2)
and joint count remission	20.7	22.4	3.6 (-0.0, 7.2)	23.3	5.1 (0.1, 10.2)	31.5	12.3 (6.7, 18.0)
and CDAI ≤ 2.8	13.9	12.8	1.6 (-1.6, 4.9)	17.0	5.8 (0.9, 10.7)	24.8	11.8 (6.8, 16.8)

Mean differences are compared with TNFi, in multivariable linear regression adjusted for age, sex, year of treatment start, geographical region, education level, history of serious infection, malignancy, COPD, diabetes, stroke, heart failure, total days in hospital and health care costs past five years, baseline use of csDMARDs and corticosteroids, RF, DAS28, HAQ, VAS pain and CRP. Confidence intervals are based on robust (Huber-White) standard errors. bDMARD: biologic DMARD; TNFi: TNF-inhibitors; RTX: rituximab; ABA: abatacept; TCZ: tocilizumab; VAS: visual analogue scale; COPD: chronic obstructive lung disease; DAS28: 28 joint count DAS.

Treatment outcome among Swedish RA patients starting a bDMARD after initial TNFi 2010_2016

	TNFi	RTX	Diff. vs TNFi (95% CI)	ABA	Diff. vs TNFi (95% CI)	TCZ	Diff. vs TNFi (95% CI)
n patients	2548	528		408		457	
At 3 months							
Proportion still on therapy...	85.2	93.2	8.4 (5.7, 11.1)	90.7	5.7 (2.5, 9.0)	91.2	7.2 (4.1, 10.2)
and EULAR Good Response	18.3	20.6	0.9 (-4.4, 6.2)	14.2	-3.5 (-8.1, 1.1)	51.1	32.4 (26.7, 38.1)
and DAS28 < 2.6	22.0	15.2	-1.5 (-6.3, 3.2)	17.3	0.4 (-4.4, 5.3)	43.3	26.5 (21.3, 31.7)
and ΔHAQ < -0.2	29.0	40.4	8.3 (2.7, 13.9)	28.8	-1.9 (-7.8, 4.1)	39.4	5.9 (-0.2, 12.1)
and joint count remission	19.2	17.2	0.1 (-4.3, 4.6)	14.6	-1.9 (-6.5, 2.6)	18.8	3.3 (-1.3, 7.8)
and CDAI ≤ 2.8	10.5	8.0	-0.7 (-4.2, 2.8)	7.6	-0.5 (-4.6, 3.5)	10.7	2.4 (-1.4, 6.1)
At 1 year							
Proportion still on therapy...	59.2	80.5	21.7 (17.6, 25.8)	65.4	6.6 (1.5, 11.8)	70.3	13.0 (8.3, 17.8)
and EULAR Good Response	11.6	24.8	12.3 (7.4, 17.3)	13.1	2.0 (-2.3, 6.3)	34.1	21.7 (16.6, 26.9)
and DAS28 < 2.6	14.6	20.4	10.4 (6.0, 14.8)	9.7	-1.9 (-5.6, 1.9)	31.3	20.0 (14.4, 25.6)
and ΔHAQ < -0.2	16.1	33.2	15.0 (9.4, 20.7)	17.5	0.8 (-4.8, 6.3)	29.4	10.4 (5.4, 15.3)
and joint count remission	13.6	23.3	11.2 (7.0, 15.5)	13.1	0.6 (-3.7, 5.0)	20.3	9.0 (4.2, 13.8)
and CDAI ≤ 2.8	7.3	11.2	5.2 (2.0, 8.5)	5.7	-0.9 (-4.0, 2.1)	13.0	6.9 (2.9, 10.9)

Mean differences are compared with TNFi, in multivariable linear regression adjusted for age, sex, year of treatment start, geographical region, education level, history of serious infection, malignancy, COPD, diabetes, stroke, heart failure, total days in hospital and health care costs past five years, baseline use of csDMARDs and corticosteroids, RF, DAS28, HAQ, VAS pain and CRP. Confidence intervals are based on robust (Huber-White) standard errors. bDMARD: biologic DMARD; TNFi: TNF-inhibitors; VAS: visual analogue scale; COPD: chronic obstructive lung disease; DAS28: 28 joint count DAS.

結論：

スウェーデンの実診療における RA 患者の治療においては、並べて評価した結果では、非 TNFi 性 bDMARD、特にトシリズマブとリツキシマブは TNFi と比較して優れた有効性が得られた。

9) 関節リウマチ患者におけるリツキシマブの長期安全性：5年間の観察研究結果⁹⁾

Kevin L. Winthrop, et al, Long-Term Safety of Rituximab in Patients with Rheumatoid

Arthritis: Results of a Five-Year Observational Study.

Arthritis Care & Research Vol. 71, No. 8, August 2019, pp 993–1003

DOI10.1002/acr.23781

方法

リツキシマブで治療されている RA 患者について、5 年間の前向き観察コホート研究を行った。患者は主治医の指示に従ってリツキシマブを投与され、少なくとも 6 カ月に 1 回は受診して標準的な治療とケアと評価を受けた。

主要評価項目は、プロトコルで定義された有意な感染症の発生率とし、二次アウトカムに、リツキシマブに関連すると考えられる重篤な有害事象、心血管イベントまたは血栓性イベント、痙攣、死亡、妊娠が含まれた。

事後分析では、併用薬と関連するアウトカムを評価した。

結果

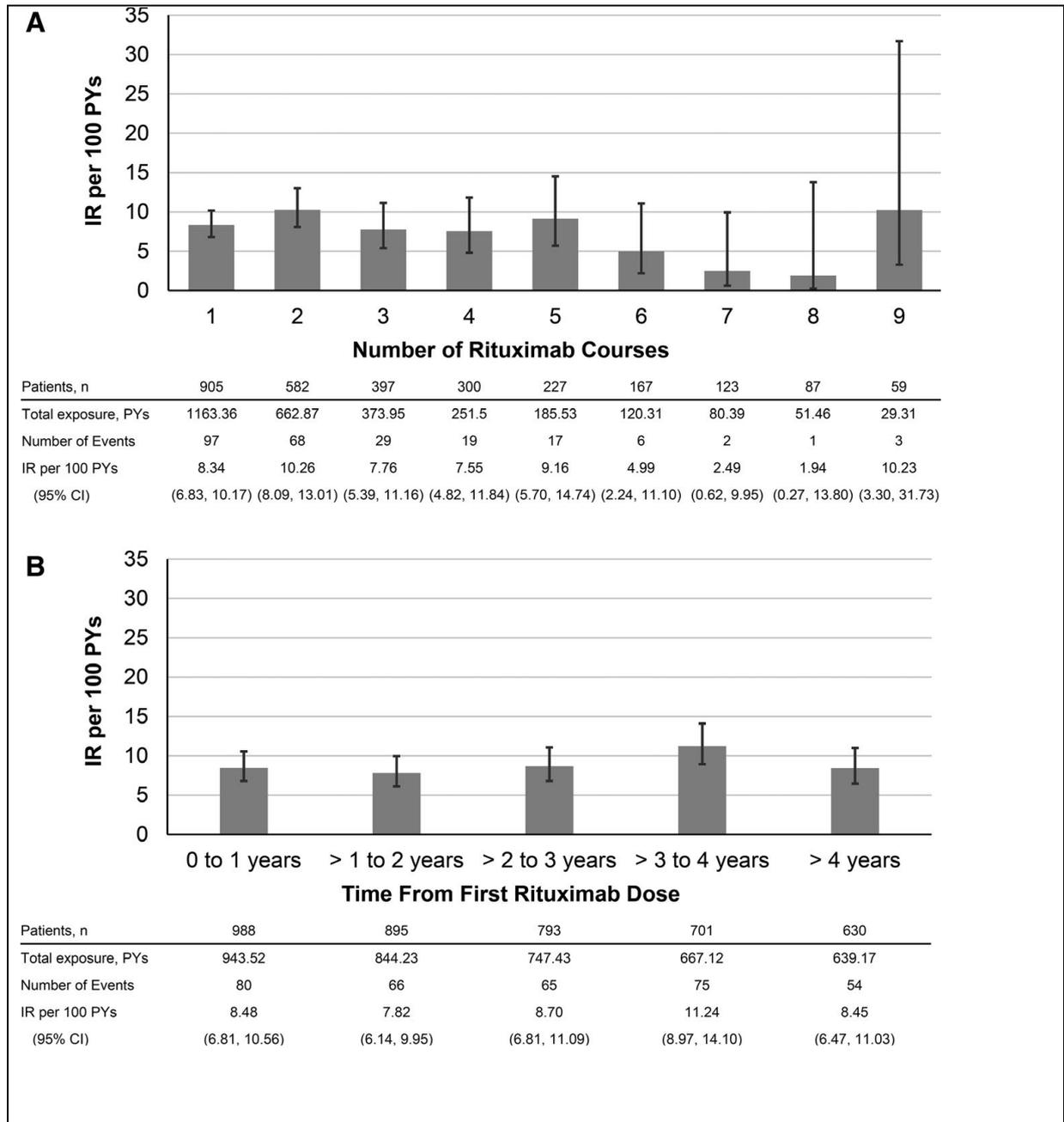
安全性評価可能な集団としてリツキシマブを 1 回以上投与された患者 989 名、および全追跡期間 3,844 患者年のうち(平均追跡期間 3.9 年)全体で、197 人の患者(19.9%)で 341 の重大な感染症が発生した。

重大な感染症、心血管イベントまたは血栓性イベント、および痙攣の発生率(95%信頼区間 [95% CIs])は、100 人・年当たり 8.87 例(95% CI 7.98~9.86)、1.95 例(95% CI 1.56~2.45)、および 0.18 例(95% CI 0.09~0.38)であった。有意な感染症の発生率は、経時的にも累積的なリツキシマブ暴露によっても増加しなかった。試験期間中、64 例が死亡した(粗死亡率 1.66/100 人・年[95% CI 1.3~2.13]。)。最も一般的な死因は、感染症(n=19)、悪性腫瘍(n=14)、および心血管イベント(n=13)であった。8 件の妊娠が 7 例の患者で報告された。

Incidence rates of significant infection by number of rituximab courses (A), and over time (B). IR = incidence rate; PYs = patient-years;

95% CI = 95% confidence interval.

図 1 RTX 投与回数(A)、累積投与期間(B)ごとの有意な感染症の 100 患者年あたりの発生数



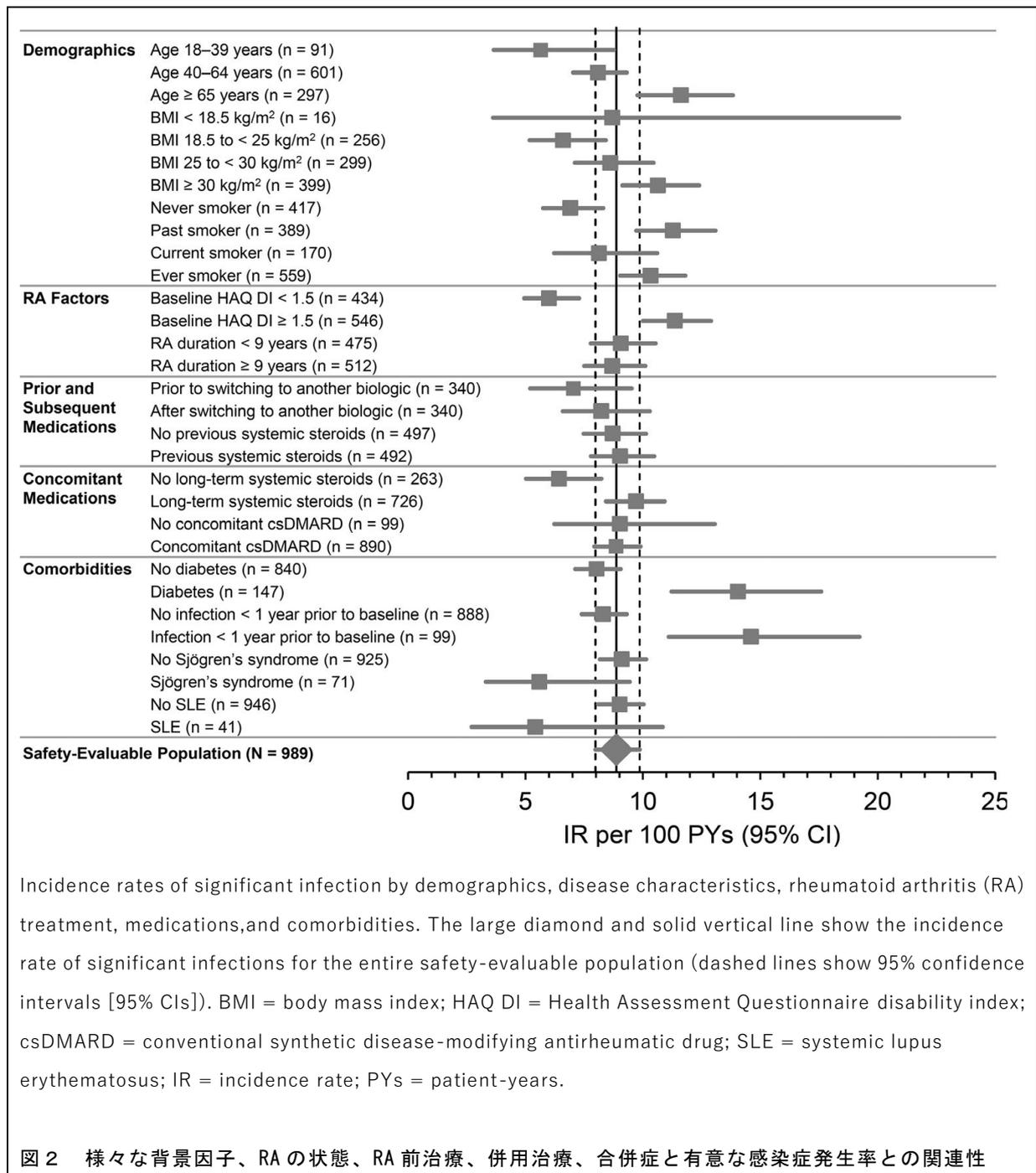
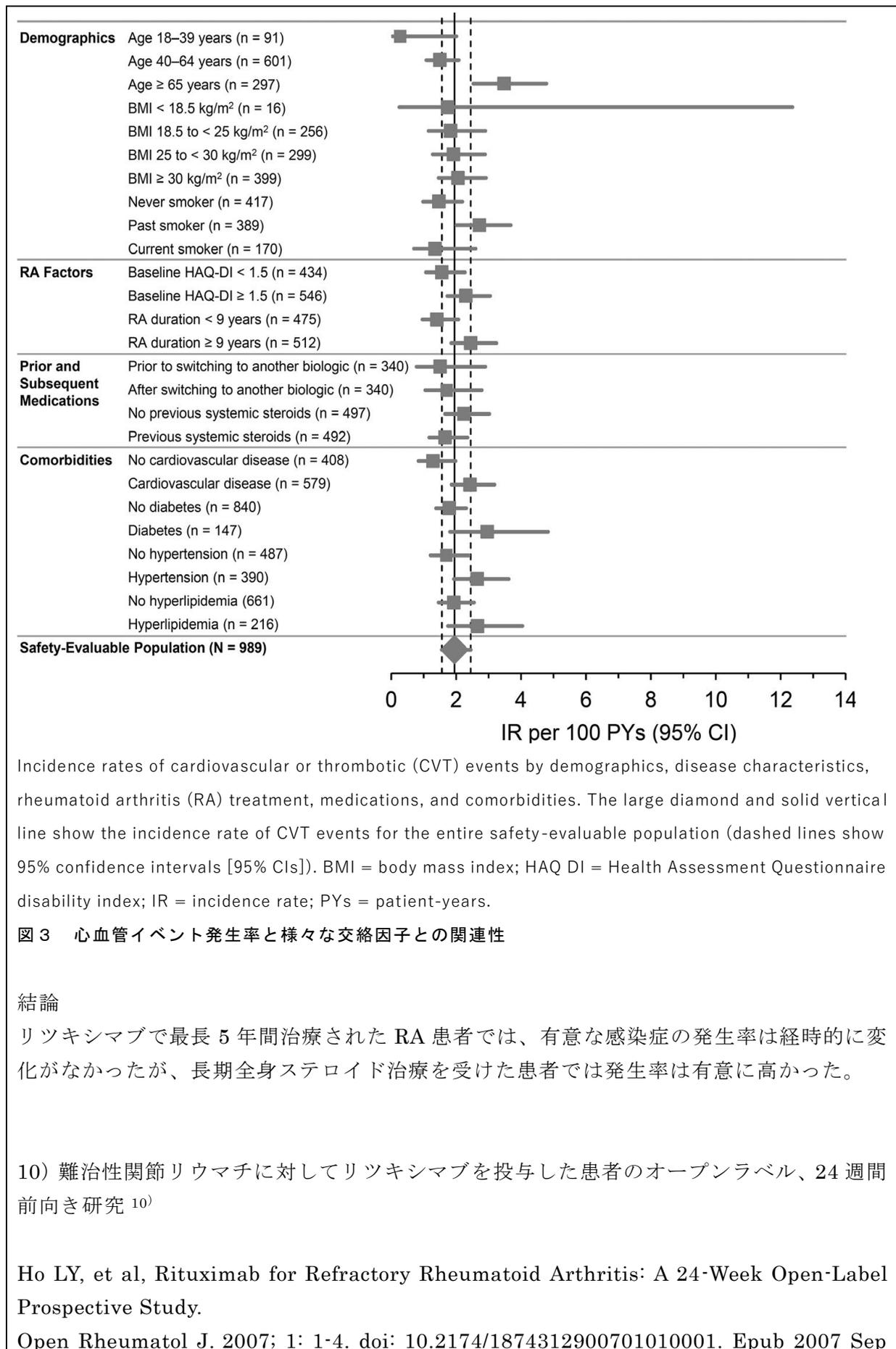


図2 様々な背景因子、RAの状態、RA前治療、併用治療、合併症と有意な感染症発生率との関連性



Incidence rates of cardiovascular or thrombotic (CVT) events by demographics, disease characteristics, rheumatoid arthritis (RA) treatment, medications, and comorbidities. The large diamond and solid vertical line show the incidence rate of CVT events for the entire safety-evaluable population (dashed lines show 95% confidence intervals [95% CIs]). BMI = body mass index; HAQ DI = Health Assessment Questionnaire disability index; IR = incidence rate; PYs = patient-years.

図3 心血管イベント発生率と様々な交絡因子との関連性

結論

リツキシマブで最長5年間治療されたRA患者では、有意な感染症の発生率は経時的に変化がなかったが、長期全身ステロイド治療を受けた患者では発生率は有意に高かった。

10) 難治性関節リウマチに対してリツキシマブを投与した患者のオープンラベル、24週間前向き研究¹⁰⁾

Ho LY, et al, Rituximab for Refractory Rheumatoid Arthritis: A 24-Week Open-Label Prospective Study.

Open Rheumatol J. 2007; 1: 1-4. doi: 10.2174/1874312900701010001. Epub 2007 Sep

18.

方法:

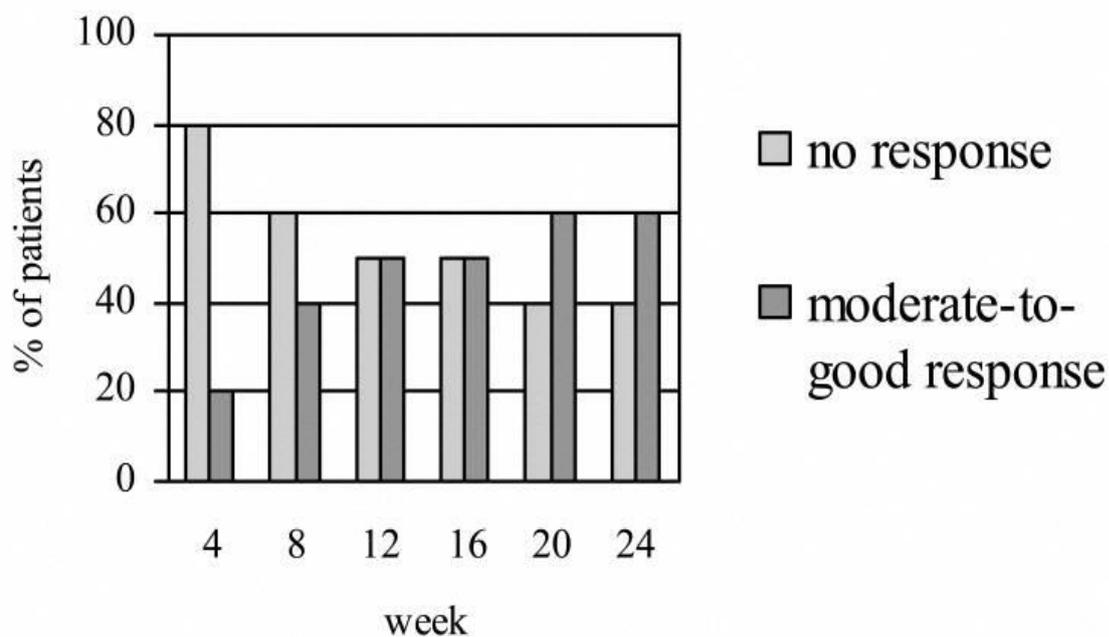
香港の単施設において、従来の DMARDs または抗 TNF 剤による少なくとも 3 ヶ月間の適切な治療にもかかわらず活動性 RA の成人患者に対してリツキシマブ (RTX) を投与する 24 週間のオープン試験を行った。選択基準は (1) リウマトイド因子 (RF) または抗 CCP 抗体陽性;(2) 腫脹関節 6 カ所以上、圧痛関節 8 カ所以上;(3) ESR28mm/hr または CRP10mg/L 以上と設定し、

適格患者に第 1 日目および 15 日目にリツキシマブ 1000mg を静脈内投与した。

4 週間ごとに、圧痛関節数 (TJC) ,腫脹関節数 (SJC) ,医師および患者の全体的評価,患者の疼痛評価(VAS 0~100mm),HAQ-DI,生活の質(SF36),疲労スコア (FACIT-F) ,ESR および CRP を評価し、DAS28,EULAR 改善度および ACR コアセットは 24 週目に評価した。

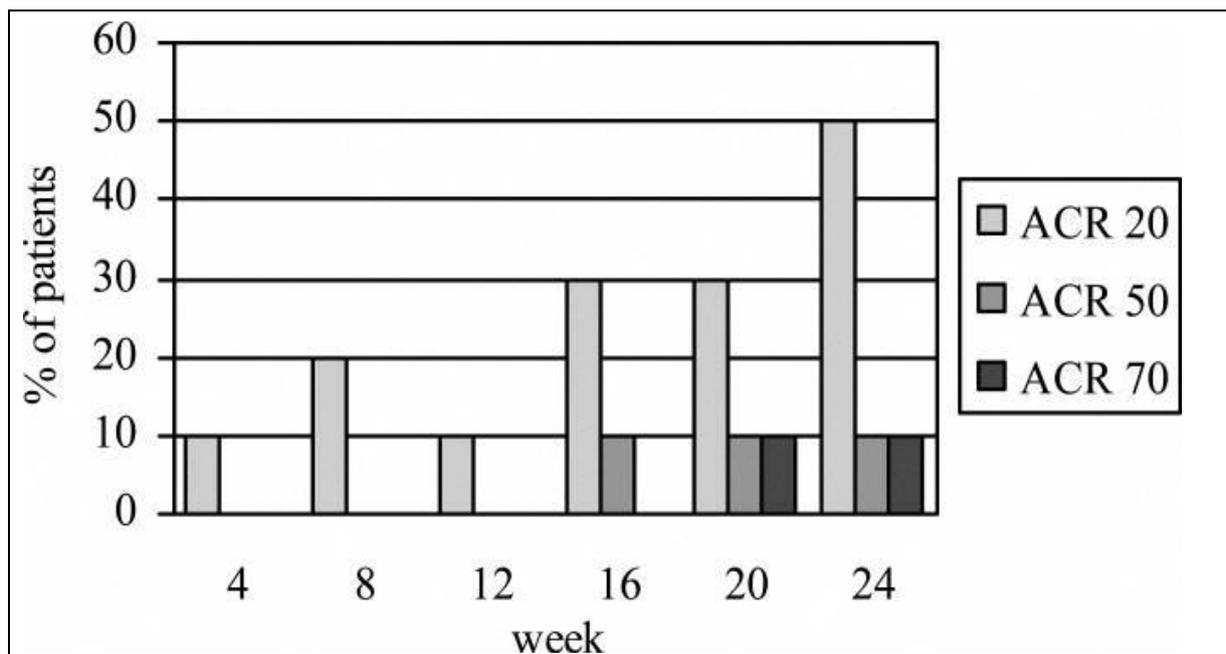
結果:

10 例(女性 8 名、男性 2 名)を対象とした(平均年齢:49 歳;平均 RA 期間 7.4 年)。ベースライン TJC および SJC はそれぞれ 25.1 ± 13.2 および 12.8 ± 5.4 であった。平均 DAS28 スコアは 7.1 ± 0.7 であり、平均 CRP と ESR レベルはそれぞれ $52.3 \pm 60 \text{mg/L}$ と $95.8 \pm 32 \text{mm/hr}$ であった。リツキシマブ投与前に使用し無効であった DMARDs の中央値は 4 剤であり、2 例の患者が抗 TNF 療法の無効例であった。24 週では、TJC,SJC,ESR および CRP が有意に低下していた。HAQ - DI スコアも 2.1 から 1.7($p=0.04$)に低下し、SF - 36 スコアは 24.8 から 38.3($p=0.008$)に改善した。患者の 60%が EULAR 改善度における中等度から良好な改善を達成した。患者の半数は ACR20 を達成し、2 例は ACR50/70 を達成した。1 例のみで軽度の投与時反応を認めた。



EULAR responses at different time intervals following treatment with rituximab.

図 1 RTXで治療した患者の治療期間ごとのEULAR改善率



ACR20, ACR50 and ACR70 responses at different time intervals following treatment with rituximab

図2 RTX 治療期間ごとの ACR20, 50, 70 達成率

結論:

リツキシマブは難治性 RA 患者に有効で忍容性が良好である。

11) 関節リウマチ患者におけるリツキシマブ治療の長期追跡研究¹¹⁾

Oldroyd AGS, et al. Long-term persistence with rituximab in patients with rheumatoid arthritis.

Rheumatology (Oxford). 2018 Jun 1;57(6):1089-1096. doi: 10.1093/rheumatology/key036.

方法:

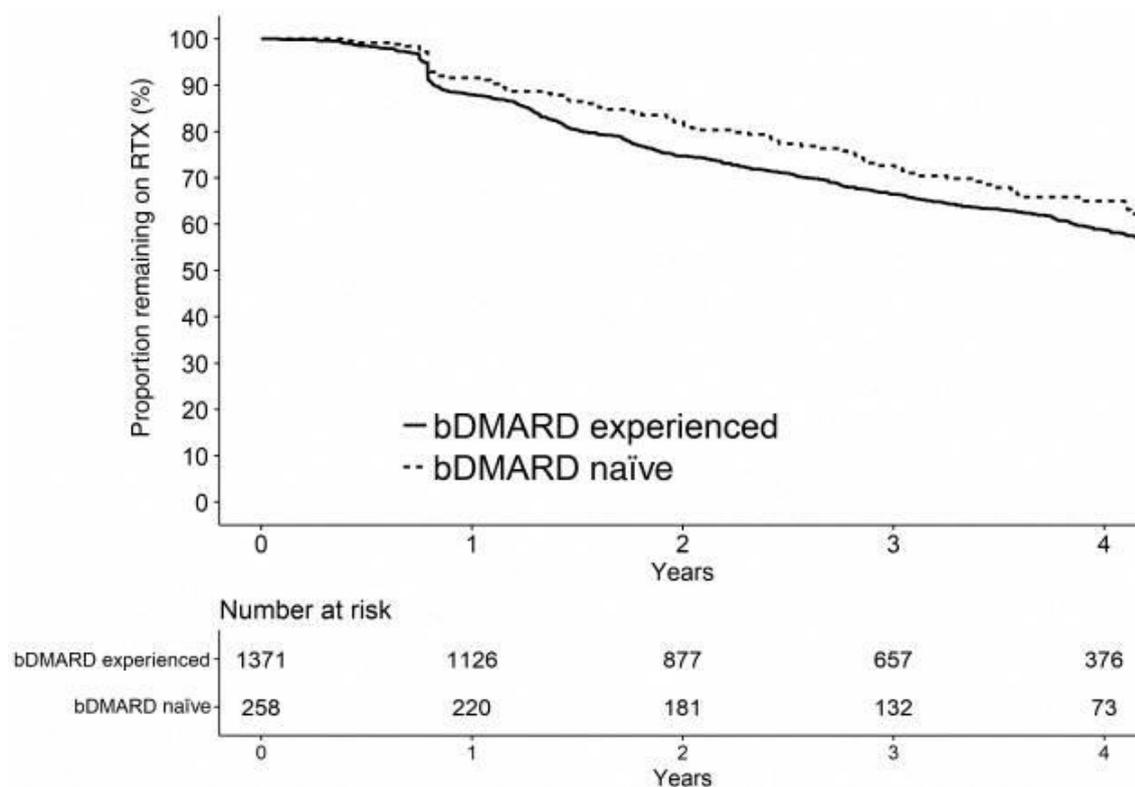
2008年から2011年の間にリツキシマブ(商品名 MabThera)による治療を開始した RA 患者を英国リウマチ学会生物製剤レジストリー(BSR-BR)より抽出して解析した。開始後最初の4年間のリツキシマブ治療期間を Kaplan-Meier 解析によって評価し、中止の理由を確認した。リツキシマブ中止後に変更した生物学的抗リウマチ薬(bDMARD)の特徴を明らかにした。さらに、bDMARD ナイーブ患者、スイッチングを経た患者(2剤目にリツキシマブ使用)それぞれのコホートについて、リツキシマブの治療継続について調べた。

結果:

全体で1629例(1371例がスイッチングでリツキシマブを使用、258例が bDMARD ナイーブ患者)を対象とした。全コホートの60%が4年後もリツキシマブを継続していた。無効(46%)と死亡(24%)がリツキシマブ中止の最も多い理由であった。リツキシマブ中止はスイッチングで使用したコホートにおいてリウマトイド因子(RF)陰性と相関していた。リ

ツキシマブを中止した患者のうち、46%が別の bDMARD による治療を開始し、トシリズマブへの変更が最も一般的であった。

bDMARD スイッチング患者およびナイーブ患者における、4 年間の RTX 継続率の Kaplan-Meier 曲線 Kaplan-Meier plot of RTX continuation after 4 years in the bDMARD-experienced and naïve cohorts



bDMARD: biologic DMARD; RTX: rituximab.

RTX 中止後に変更された bDMARD のプロフィール

bDMARD, ^a n (%)	Whole cohort, n = 1629	bDMARD-naïve cohort, n = 258	bDMARD-experienced cohort, n = 1371
Any	263 (61 ^b)	29 (40 ^b)	234 (65 ^b)
Tocilizumab	145 (55)	12 (41)	133 (57)
Abatacept	30 (11)	2 (6.9)	28 (12)
Any TNFi	88 (34)	15 (52)	73 (31)
Etanercept	31 (12)	9 (31)	22 (9.4)
Adalimumab	25 (9.5)	3 (10)	22 (9.4)
Certolizumab	15 (5.7)	1 (3.4)	14 (6.0)
Infliximab	14 (5.3)	2 (6.9)	12 (5.1)
Golimumab	3 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.3)

^aPercentages represent proportion of those that initiated a subsequent bDMARD, unless stated otherwise. ^bProportion of those that had discontinued RTX within 4 years, excluding deceased patients. bDMARD: biologic DMARD.

結論:

RA に対してリツキシマブ治療を開始した患者を対象としたこの大規模研究では、60%が4年後もリツキシマブ治療を継続したことが明らかにされた。この研究はまた、リツキシマブがファーストラインおよびセカンドラインの bDMARD として使用されたいずれの

場合にも良好な忍容性を示すことを確認した。

12) RA 移行リスクを有する関節炎未発症の患者に対して、リツキシマブ単回投与の有用性を検討した二重盲検比較試験¹²⁾

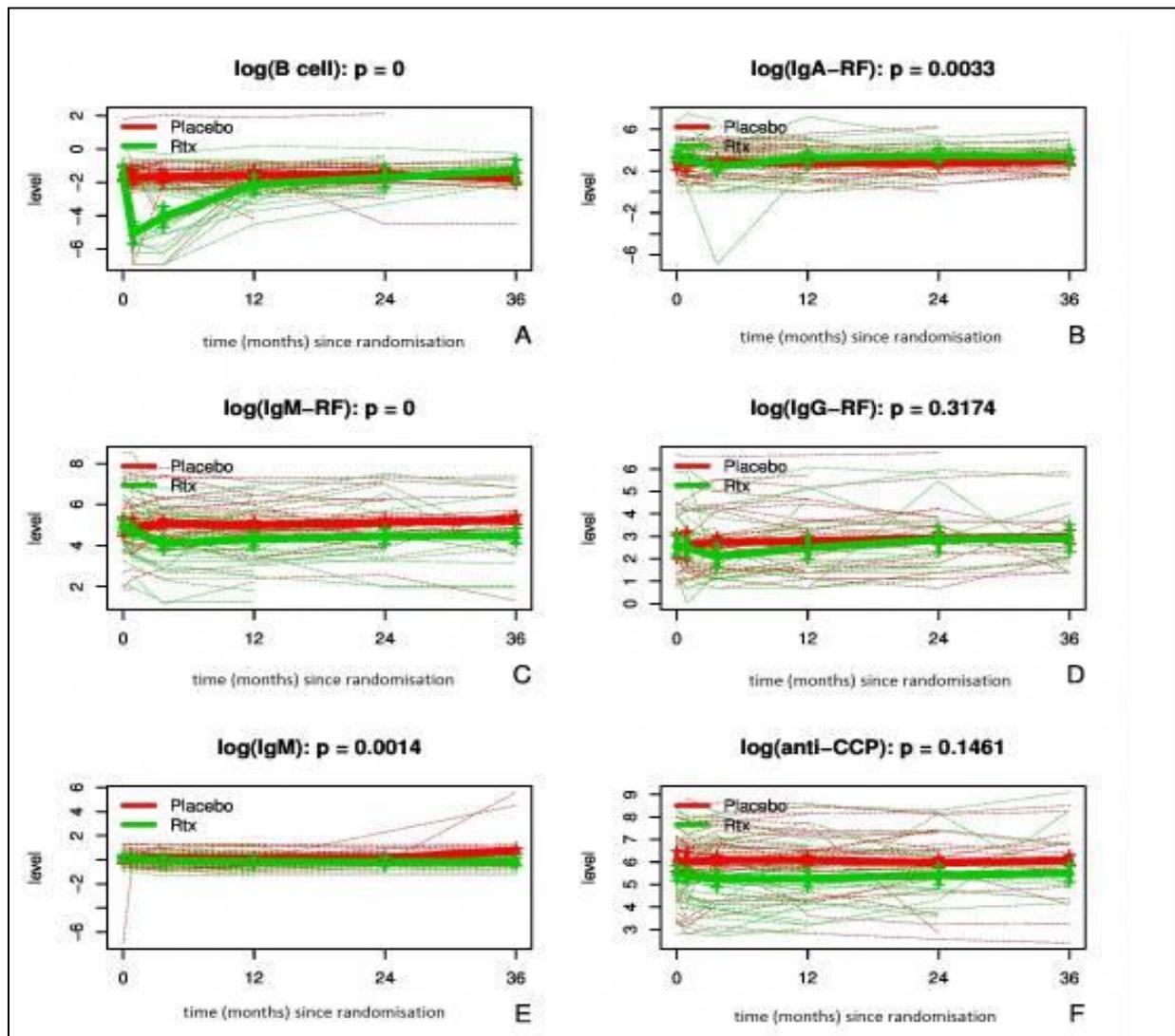
Gerlag DM, et al. Effects of B-cell directed therapy on the preclinical stage of rheumatoid arthritis: the PRAIRI study. *Ann Rheum Dis.* 2019 Feb;78(2):179-185. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212763. Epub 2018 Dec 1.

方法：

抗シトルリン化ペプチド抗体とリウマチ因子の両方に陽性であるが関節炎のない患者をプレクリニカル RA として、プラセボまたはリツキシマブ 1000 mg の単回投与を行う無作為化二重盲検プラセボ対照試験を実施した。

結果：

81 人が治療を受け、平均 29.0 (0-54) ヶ月間追跡され、その間に 30/81 (37%) の被験者が関節炎を発症した。プラセボ投与群で観察された関節炎のリスクは 40% で、リツキシマブ投与群では 12 ヶ月で 55% (HR 0.45、95% CI 0.154~1.322) のリスク低下を認めた。リツキシマブ治療は、被験者の 25% が関節炎を発症した時点で、プラセボ治療と比較して 12 ヶ月の関節炎発症の遅延をもたらした ($p < 0.0001$)。ベースラインでの赤血球沈降速度と抗シトルリン化 α -エノラーゼペプチド 1 抗体の存在は、関節炎の有意な予測因子であった。



結論：

1000 mg のリツキシマブの 1 回投与は、RA を発症するリスクのある患者の発症を大幅に遅延し、自己抗体陽性 RA の初期で、関節炎発症前における B 細胞の病態への関与が示唆される。

13) 承認用量よりもさらに少量（超低用量）のリツキシマブが、RA の治療継続に有効であることを検討した二重盲検比較試験¹³⁾

Verhoef LM, et al. Ultra-low doses of rituximab for continued treatment for rheumatoid arthritis: a randomized controlled non-inferiority trial. *Lancet Rheumatol* 2019; 1: e145-53.

方法：

リツキシマブによって良好な治療反応性が得られている成人関節リウマチ患者に対して、承認用量（1000 mg を 2 週間隔で 2 回投与を 6 か月ごとに実施）を大幅に減らした「超

低用量」による治療の効果を検討した。REDO 研究と名付けられたこの試験は、リツキシマブによって良好な反応が得られている成人 RA 患者（18 歳以上）を、1000 mg1 回を 6 か月ごと（通常低用量としてしばしば実施されている）、超低用量群として 500 mg1 回を 6 か月ごと、200 mg1 回を 6 か月ごとのいずれかに無作為に割り付け（1 : 2 : 2）、二重盲検群間比較試験として実施された。割り付けは、リウマチ因子または抗シトルリン化タンパク質抗体の状態（陽性または陰性）および従来の合成疾患修飾抗リウマチ薬の併用（有りまたはなし）によって層別化された。一次分析は、超低用量と通常低用量の比較として、500mg vs 1000mg の 3 カ月後、500mg vs 1000mg の 6 カ月後、200mg vs 1000mg の 3 カ月後、200mg vs 1000mg の 6 カ月後について、非劣性マージンを 0.60 と設定した上で DAS28-CRP の変化を検討した。

結果:

2016 年 12 月 15 日から 2018 年 9 月 20 日までに、142 人の患者が 1000 mg 群 (n = 29)、500 mg 群 (n = 58)、または 200 mg 群 (n = 55) にランダムに割り当てられた。500 mg 群は、3 カ月時点で 1000 mg に非劣性 (DAS28-CRP のベースラインからの平均変化、-0.07、95%CI -0.41 から 0.27) であったが、6 カ月では非劣性を証明できなかった (0.29、-0.08 から 0.65)。階層的な試験手順により、200 mg 群では非劣性を検証できなかった。1000 mg 群で 3 人 (10%)、500 mg 群で 6 人 (10%)、200 mg 群で 4 人 (7%) の重篤な有害事象が発生した。最も頻繁に報告された重篤な有害事象は心血管系疾患であった。研究期間中に死亡は発生しなかった。超低用量群では、通常低用量群と比較して感染症の発生率が有意に低かった。(500 mg 群で 1 年あたり 0.52 人、200 mg 群で 1 年あたり 0.55 人で、それぞれの群の通常低用量群に対する頻度比は 500mg 群で 0.42 (95%CI 0.21-0.83; p = 0.013)、200mg 群で 0.44 (95%CI 0.22-0.88; p = 0.019) であった。

	1000 mg rituximab (n=28)	500 mg rituximab (n=58)	200 mg rituximab (n=54)
Age (years)	65 (59-70)	65 (58-72)	67 (56-75)
Female sex	17 (61%)	37 (64%)	40 (74%)
Male sex	11 (39%)	21 (36%)	14 (26%)
Clinical diagnosis of rheumatoid arthritis (by ACR 1987 or ACR and EULAR 2010 criteria)	26 (93%)	57 (98%)	51 (94%)
Duration of rheumatoid arthritis (years)	16.9 (11.3)	14.9 (10.7)	13.6 (7.3)
Rheumatoid factor or ACPA positive	26 (93%)	54 (93%)	48 (89%)
Duration of rituximab use (years)	4.1 (2.8)	3.3 (2.7)	4.0 (2.4)
Concomitant use of conventional synthetic DMARDs	20 (71%)	35 (60%)	31 (57%)
Concomitant methotrexate	13 (46%)	24 (41%)	21 (39%)
Methotrexate dose (mg)	17.1 (5.6)	17.5 (6.2)	15.8 (6.6)
Previous biological DMARDs (n)	2 (1-2)	2 (1-3)	2 (1-2)
Previous conventional synthetic DMARDs (n)	2 (1-3)	2 (1-4)	3 (1-3)
Oral glucocorticoid use*	4 (14%)	9 (16%)	9 (17%)
SENS	20 (8-39)†	16 (10-39)	18 (8-31)‡
DAS28-CRP	2.45 (0.92)	2.30 (0.96)	2.56 (1.09)
DAS28-CRP remission§	15 (54%)	36 (62%)	26 (48%)
EULAR Boolean remission¶	7 (25%)	14 (24%)	11 (21%)
EULAR index-based remission (SDAI \leq 3.3)	6 (25%)	12 (23%)**	11 (21%)‡
HAQ-DI score	1.08 (0.57)	1.21 (0.73)	1.13 (0.68)††
EQ5D-5L score	0.80 (0.11)†	0.74 (0.17)††	0.74 (0.15)
Recruiting centres			
Sint Maaartenskliniek	19 (68%)	41 (71%)	40 (74%)
Ziekenhuisgroep Twente	4 (14%)	7 (12%)	8 (15%)
Radboudumc	2 (7%)	4 (7%)	3 (6%)
Reade Amsterdam	1 (4%)	3 (5%)	2 (4%)
Maasstad Ziekenhuis	2 (7%)	3 (5%)	1 (2%)

Data are n (%), mean (SD), or median (IQR). ACR=American College of Rheumatology. EULAR=European League Against Rheumatism. ACPA=anti-citrullinated protein antibody. DMARD=disease-modifying antirheumatic drug. SENS=simple erosion narrowing score. DAS28-CRP=disease activity score in 28 joints based on amounts of C-reactive protein. SDAI=simplified disease activity index. EQ5D-5L=EuroQol five dimension scale with five levels. HAQ-DI=health assessment questionnaire disability index. *Maximum dose of oral glucocorticoids at baseline was 10 mg/day. †Data missing for one participant. ‡Data missing for two participants. §Defined as DAS28-CRP <2.40. ¶Defined as tender joint count \leq 1, swollen joint count \leq 1, CRP \leq 1 mg/dL, and patient global assessment \leq 1 (range 0-10). ||Data missing for four participants. **Data missing for six participants. ††Data missing for three participants.

Table 1: Baseline demographic and disease characteristics (per-protocol population)

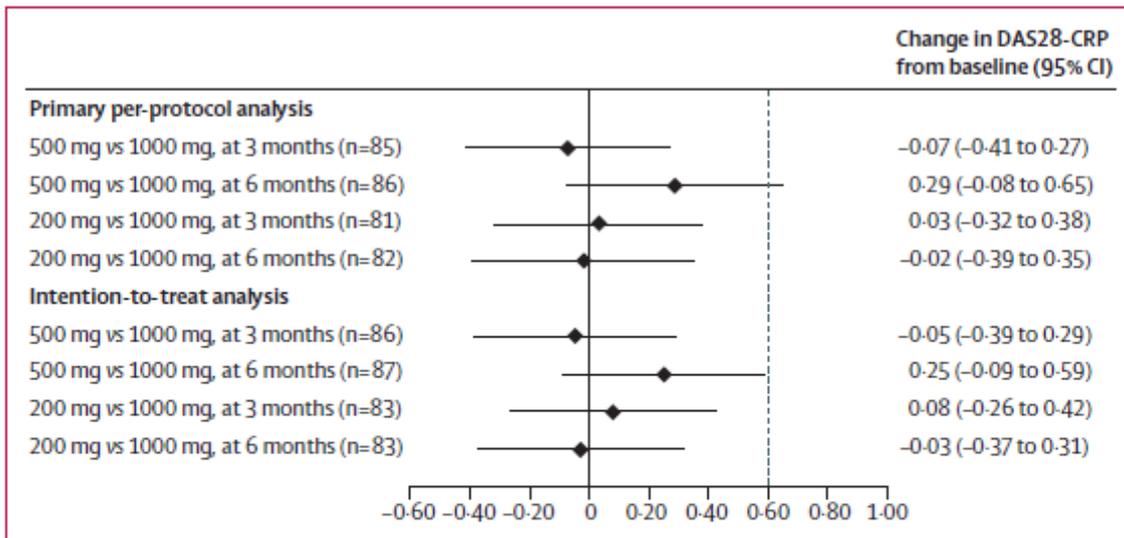


Figure 2: Change in DAS28-CRP from baseline to 3 and 6 months

Based on linear regressions corrected for baseline DAS28-CRP, rheumatoid factor or ACPA status, and concomitant conventional synthetic DMARD use. 200 mg vs 1000 mg per-protocol findings were not formally considered because of the hierarchical testing strategy. Vertical line at 0.60 denotes non-inferiority margin. ACPA-anti-citrullinated protein antibody. DMARD-disease-modifying antirheumatic drug. DAS28-CRP-disease activity score in 28 joints based on amounts of C-reactive protein.

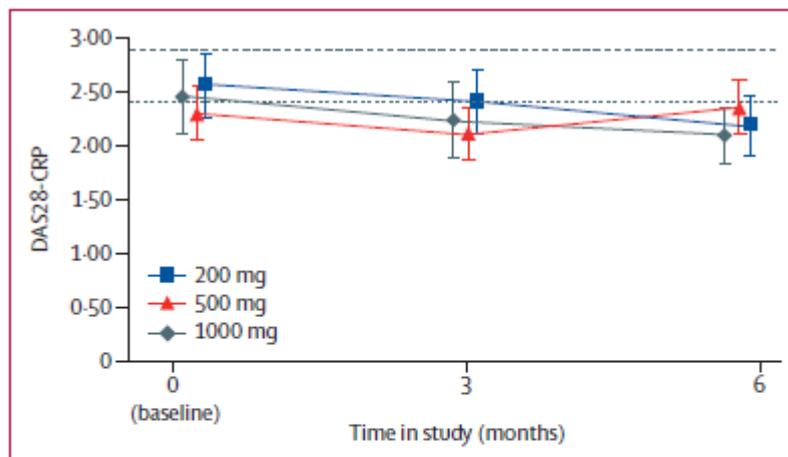


Figure 3: Disease activity during the study

Disease activity was measured by DAS28-CRP. Data are mean (95% CIs). Dashed line at DAS28-CRP 2.90 denotes threshold for low disease activity. Dotted line at DAS28-CRP 2.40 denotes threshold for remission. DAS28-CRP-disease activity score in 28 joints based on amounts of C-reactive protein.

結論：

この研究では、関節リウマチ患者の治療継続に際して、リツキシマブの超低用量療法の通常低用量療法に対する非劣性は示すことができなかった。超低用量療法の非劣性を明らかにするためには、さらなる研究が必要であるが、実診療では、リスクとベネフィットを評価した上で、超低用量のリツキシマブ療法は検討されてもよいかもしれない。さらなる

分析と2年間の観察延長が進行中であり、有効性と安全性に関するさらなる知見が示されることが期待される。

<日本における臨床試験等※>

1) 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) Cochrane review

Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews (Review). Singh JA, et al. Publication: Issue 4, 2010. ¹⁴⁾

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-CTLA4-Ig、アダリムマブ-抗 TNF 製剤、アナキンラ-IL-1R アンタゴニスト、エタネルセプト-抗 TNF 製剤、インフリキシマブ-抗 TNF 製剤、およびリツキシマブ-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 Cochrane Library のレビューを行った。

有効性を、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）の有効性が劣っている以外、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 ¹⁵⁾

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 細胞からメモリー B 細胞に発現し、幹細胞や形質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)、奏効例においては、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 ≥ 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 \times 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-i36.¹⁶⁾

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 EMA 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)。リツキシマブ奏効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×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;69:976-986.¹⁷⁾

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、アダリムマブの各薬剤（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調査監視を継続する必要があると判断された。

(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、インフリキシマブ、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。

② 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 1,000 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細胞数の減少は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 500~1,000mg 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) 記載なし

(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) 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;59:762-784.¹⁸⁾

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 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) 米国リウマチ学会ガイドライン 2012 年更新版

2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis.

Singh JA, et al. Arthritis Care Res 2012;64:625-639.¹⁹⁾

2008 年版ガイドラインは 2012 年に更新された。基本的な治療方針に大きな変更は

ないが、特に新たに言及された点は以下のとおりである。

- (1) 治療薬としてトシリズマブ、セルトリズマブペゴル、ゴリムマブを追加
- (2) 結核スクリーニングと治療の流れ図を変更
- (3) 特定のリスクを有する患者への治療推奨を明記

(3) における「特定のリスクを有する患者」として、エビデンスレベル C としながらも、5年以内の固形腫瘍およびメラノーマ以外に皮膚がんの治療歴、時期を問わずメラノーマまたはリンパ系腫瘍の治療歴を有する患者の治療として生物学的製剤を用いる際には、リツキシマブを第一に推奨することが明記された。本推奨にあたっては、当該リスクを有する患者は通常臨床試験被験者の除外対象となるため、臨床試験の追跡期間からの知見や観察研究の結果に基づくこと、及び主に RA 以外の疾患における知見に基づくものであることから、エビデンスレベル C が提示されている。

3) 米国リウマチ学会ガイドライン 2015年更新版

2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis.

Jasvinder A. Singh, et al. Arthritis Care & Research DOI 10.1002/acr.22783²⁰⁾

2015年にさらに更新された ACR RA 治療ガイドラインは、この間の最新の研究結果を導入するとともに、透明性と公正性を高める趣旨で GRADE 法を採用した。基本的な方針には大きな変更はないが、大きく分けて 6 個のトピックに言及している。

- 1) 従来型 DMARDs、生物学的 DMARDs、トファシチニブの漸減や中止を含めた使用法と treat-to-target 戦略
- 2) グルココルチコイドの使用法
- 3) 高リスク患者（肝炎、うっ血性心不全、悪性腫瘍、重篤感染症）における治療
- 4) DMARDs 治療開始時および継続中のワクチン接種
- 5) 生物学的 DMARDs およびトファシチニブ使用に際しての結核スクリーニング
- 6) 従来型 DMARDs 治療中の臨床検査モニタリング

この中でリツキシマブは、非 TNF 阻害性の生物学的 DMARDs の一つとして取り扱われているとともに、高リスク患者の一群であるリンパ増殖性疾患の治療歴を有する患者では、TNF 阻害薬よりも強く推奨されている。

4) 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;69:964-975.²¹⁾

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

5) 欧州リウマチ学会ガイドライン 2013 年更新版

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update.

Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis 2014;73:492-509.²²⁾

2013 年の更新では、治療薬としてバイオシミラー (生物学的製剤後発品) とトファシチニブが選択肢として追加されるとともに、生物学的製剤を導入する場合の選択薬と

して抗 TNF 製剤、アバタセプト、トシリズマブと並列で、「特定の状況下」における第一選択薬としてリツキシマブが明記された。この「特定の状況下」として以下が示されている。

- (1) リンパ腫の既往歴
- (2) 結核蔓延地域在住で抗結核薬使用禁忌の潜在性結核
- (3) 神経脱髄性疾患の既往歴

さらに、リウマチ医によってはすべての悪性腫瘍の既往歴を有する患者に優先的に使用するという意見があることも示されている。

6) 欧州リウマチ学会ガイドライン 2016 年更新版

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update.

Smolen JS, et al. *Ann Rheum Dis* 2017;76:960–977.

doi:10.1136/annrheumdis-2016-210715²³⁾

2016 年の更新では、4つの原則と 12 の推奨意見が提示された。推奨意見は 2013 年版より 2 つ減ったが、基本的な方向性には大きな変更はなかった。2013 年版からの変更は、米国と同様にグルココルチコイドの併用の有効性が評価され、推奨度が高まったことと、安定している患者における各薬剤の減量が言及された点などが見られる。

リツキシマブは従来と同様に、生物学的 DMARDs の一つで、TNF 阻害薬以外のグループに位置付けられている。また、他の生物学的 DMARDs (特に TNF 阻害薬) が禁忌となるリンパ腫や神経脱髄性疾患の既往を有する患者で特に使用されて効果が認められていることは、2013 年版と同様に記されている。

いっぽうで、最初の生物学的 DMARDs としての使用や早期 RA 患者への使用においても有効性を示す根拠が十分に存在することも示されており、従来の TNF 阻害療法不応患者という適応を広げて使用される実情が言及されている。

5) 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

1) 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および ANCA 関連血管炎であり、関節リウマチに対する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²⁴⁾。

難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無く、試験デザインの不備によるものと考察されている^{24), 25)}。

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。関節リウマチに対しては、悪性リンパ腫合併患者に対して使用した報告と、難治性の自己免疫病態を合併した症例に対する使用報告が散見され、ハイリスク患者に適応外使用されている現状がうかがわれる。しかし国内では関節リウマチを対象としてリツキシマブの系統的臨床試験は実施されておらず、症例を集積した報告も認められなかった。

例1) 関節リウマチ関連 (年代順に列記)

1. 関節リウマチに対しリツキシマブを投与した2症例の検討。**著者名**：猪口翔一郎、河野正太郎、東岡和彦、田中淳、上田尚靖、木本 泰孝、三苫 弘喜、赤星 光輝、有信 洋二郎、新納 宏昭、塚本 浩、赤司 浩一 (九州大学病院 免疫・膠原病・感染症内科)。**資料名**：九州リウマチ Vol.35 PageS4(2015.3)。
2. 治療抵抗性関節リウマチに合併した急速進行性糸球体腎炎に対しリツキシマブを投与した一例。**著者名**：天笠 允仁(昭和大学藤が丘病院 腎臓内科)、兼島 伸青、高安 真美子、佐藤 芳憲、廣瀬 真、長谷川 毅、田山 宏典、吉村 吾志夫。**資料名**：日本腎臓学会誌 Vol.56 No.6 Page821(2014.08)。
3. 関節リウマチに合併した Coombs 陰性自己免疫性溶血性貧血に対して rituximab が奏効した1例。**著者名**：山田 充子(製鉄記念室蘭病院 消化器・血液腫瘍内科)、黒田 裕行、定免 渉、前田 征洋、亀崎 豊実。**資料名**：内科 Vol.112 No.5 Page1049-1052(2013.11)。
4. 悪性関節リウマチに伴う難治性皮膚潰瘍にアザチオプリンおよびリツキシマブが有効と考えられた一例。**著者名**：神尾 尚馨(京都府立医科大学 大学院医学研究科免疫内科学)、妹尾 高宏、木田 節、石垣 里紗、井上 拓也、松末 亜希子、荃田 祐司、永原 秀剛、藤井 渉、村上 憲、山本 相浩、河野 正孝、川人 豊。**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.57th-22nd

Page636(2013.03)。

5. リツキシマブにより寛解したメソトレキセート関連副腎悪性リンパ腫合併関節リウマチの一例。**著者名**：大山 友香子(中部ろうさい病院 リウマチ膠原病内科), 尾関 貴哉, 土師 陽一郎, 今泉 貴広, 山口 真, 野村 篤史, 谷澤 雅彦, 富野 竜人, 志水 英明, 藤田 芳郎。**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.56th-21st Page505(2012.03)。
6. 関節リウマチの治療 新しい生物学的製剤 悪性リンパ腫合併関節リウマチに対しリツキシマブ投与を行った1例。**著者名**：松原 絵里佳(JR 東京総合病院 リウマチ膠原病科), 津田 篤太郎。**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.55th-20th Page250(2011.06)。
7. 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 が効果した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)。
8. 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)。
9. 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)。
10. 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)。
11. 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)。
12. 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)。
13. 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)。
14. 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)。
15. 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)。
 16. 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)。
 17. 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)。
 18. 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)。
 19. 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)。
 20. 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効した一例。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。さらに近年のガイドライン更新に伴い、特定の状況(悪性リンパ腫ないし悪性腫瘍または神経脱髄性疾患の既往を有する患者)においては、優先的に選択する薬剤として新たに位置付けられた。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。日本においても TNF 阻害薬を中心とする既存の治療に抵抗性の患者は 10~20%存在するとともに、悪性リンパ腫や悪性腫瘍の既往歴を有する患者も欧米と同様に存在し、日本における RA 治療戦略においても、本剤は欧米と同等の役割を果たすことが期待できる。

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。しかしながら、2011 年時点で関節リウマチに対して開発中であった B 細胞標的薬はいずれも開発中止となり、今後リツキシマブ以外に同機序の治療薬開発の見込みはないことから、日本において B 細胞を標的とする RA 治療薬は存在しない状況にあり、その必要度は高い。

<要望用法・用量について>

- 1) メトトレキサートの併用もしくはその他の合成抗リウマチ薬との併用、もしくは RTX 単剤で、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。

また、本剤の他の適応（悪性リンパ腫、多発血管炎性肉芽腫症等）における用量は本適応と異なるが、海外での適応用量と同一であり、本剤に関する用量依存的な有効性および安全性プロフィールは、日本人と海外との間に明らかな差がないことが確認されている。さらに、日本と民族的差異が小さいと考えられる台湾、香港（＜海外における臨床試験等＞7）、10)) においても、欧米と同じ用法用量で使用されている。したがって、日本における RA を対象とする用法用量についても、欧米と同様に設定することが妥当と考える。

メトトレキサートは、関節リウマチの治療において最初に使用を考慮すべき標準的治療薬であり、最新の欧米のガイドラインにおいても同様である。リツキシマブの有効性を検証した試験では、メトトレキサートを併用するプロトコルであったことから、欧米の添付文書では、用法としてメトトレキサート併用下での投与と付記されている場合が多い。しかしながら近年のガイドラインでは、メトトレキサート併用は推奨するものの、患者によって非併用ないし他の DMARD での代用を認めている。

特にリツキシマブ投与が優先される、リンパ増殖性疾患既往を有する患者では、メトトレキサートの併用が不可能である場合があることから、日本の適応設定にあたっては併用薬に関する条件を含めない用法を規定するべきと考える。

<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。

一方、抗 TNF 製剤の薬理学的作用機序や臨床試験および市販後調査の解析結果より、安全性の面で使用を容認できない患者が存在し、その代表は悪性リンパ腫を初めとする悪性腫瘍と神経脱髄性疾患の既往を有する患者である。リツキシマブは間接的ではあるが、これらの患者に対する安全性を示唆する根拠の蓄積があり、欧米のガイドラインにおいて、このような患者への第一選択薬という新たな位置付けが行われた。また関節リウマチ患者では、悪性リンパ腫の発症率が有意に高いことは本邦を含め全世界で確認されており、関節リウマチ診療において悪性リンパ腫合併患者の存在は無視できない。したがって日本においても、欧米と同じ臨床的位置づけで使用されることが期待される。

- 2) 抗 TNF 製剤以外で関節リウマチに有効性が確認されている生物学的製剤は、リ

ツキシマブ以外にアバタセプト、トシリズマブが実用化されている。これらの薬剤はいずれも、関節リウマチに対して抗 TNF 製剤と同等の有効性が確認されており、3 薬剤間の優劣は提示されていない。いっぽう安全性に関して、抗 TNF 製剤で「特定の状況下」とされる最近の悪性腫瘍および神経脱髄疾患の既往ないしリスクを有する患者は臨床試験の除外対象とされたため、アバタセプトとトシリズマブでは根拠となる情報の蓄積が少ない。近年、国内外のメタ解析や観察研究により、いずれの薬剤も悪性腫瘍発生に関する相対的なリスク上昇はほぼないことが示されつつあるが、「特定の状況下」における投与成績は存在せず、今後も構築することは困難である。リツキシマブは悪性リンパ腫の治療薬であるとともに、神経脱髄疾患の治療薬として有効性が確認され現在開発が進んでいる。即ちリツキシマブは、「特定の状況下」での使用実績を豊富に有し、結果的にアバタセプトおよびトシリズマブよりさらに高いレベルの安全性が示されている。リツキシマブの薬理作用機序からも、この実績は妥当なものであり、潜在的に悪性リンパ腫や神経脱髄疾患が合併ないし誘発されつつある患者であっても安全かつ有効に使用できることは想像に難くない。欧米のガイドラインでは、このような実績と理論に基づきリツキシマブが「特定の状況下」における第一選択薬に推奨されたことが推察され、一連の議論は本邦の診療事情にも適用できるものと考えられる。また、日本以外のアジア諸国でも、標準的治療の一つとしてすでに使用されており、日本のみにおいてドラッグ・ラグが生じている特異な薬剤と言える。

以上より本剤は、従前の抗 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のみならず、悪性リンパ腫を含む悪性腫瘍または神経脱髄疾患の既往を有する関節リウマチ患者の第一選択薬としての位置付けが確立されている。

さらに、欧米では実臨床でのエビデンス蓄積が進み、生物学的 DMARDs として抗 TNF 製剤と非抗 TNF 製剤、非抗 TNF 製剤の中のリツキシマブ、トシリズマブ、アバタセプトの間で、初回の生物学的 DMARDs としての有効性と安全性に相違がないこと、1 剤が無効であっても他剤への変更で効果が期待できることが明確に示されている。本邦においても、この位置付け（即ち、抗 TNF 製剤と同等の生物学的 DMARD の一つであるとともに、特定のハイリスク患者の第一選択薬）にて、国内治療指針との整合性も問題ないものと考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1)

本剤が有効性については既承認薬と同等であること、「特定の状況下」を対象とする臨床試験は不可能であることから、新たな比較臨床試験によるエビデンス蓄積は困難と考える。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、何らかの臨床試験が必要な場合の臨床試験計画について以下のように考えている。RA の治療開発に適用可能な疾患活動性の評価指標は確立しており、治療目標も絶対的数値として設定可能である。既存薬および海外におけるリツキシマブの臨床試験結果においても、これらの指標が用いられており、異なる試験間であっても対比が可能である。したがって、既

存薬が無効または使用できない要因を有する RA 患者を対象に、非盲検単群試験によって絶対値として得られる疾患活動性指標（DAS28、SDAI、CDAI）について海外臨床試験結果との同等性を検証する試験が適切と考える。

5. 備考

<その他>

1) 推定患者数：

関節リウマチとして約 60～100 万人²⁶⁾、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。

リウマチ患者（60～100 万人）×TNF 阻害薬投与例（20%）×効果不十分例（20～30%）=2.4～6 万人

TNF 阻害薬については、一定割合の無効例が存在するとともに、合併疾患等のために使用できない患者が存在する。TNF は当初、抗腫瘍性生理活性物質として発見されたことから、その阻害による悪性腫瘍の増悪や誘発のリスクが指摘されている。

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。

2) 関節リウマチと悪性リンパ腫：

関節リウマチの経過中に悪性リンパ腫の合併が多いことは古くから観察されていたが、近年の疫学研究からそのリスクが有意に高いことが確認された。欧米の複数の疫学研究における標準化発症率（SIR）は 1.8～11.5 と報告されており²⁷⁾、本邦のデータベースを用いた研究では 3.43 という報告があり²⁸⁾、関節リウマチ患者診療に際して無視できないハイリスク集団である。

このような悪性疾患の既往や危険性のある RA 患者においては、TNF 阻害薬の使用は慎重に検討するとされており、結果として治療選択肢が大きく制限される。

RTX は悪性リンパ腫の治療薬として、日本を含む世界で汎用されており、その有効性と安全性は確立している。また、その他の悪性腫瘍に対しても増悪のリスクは指摘されておらず、最新の欧米の関節リウマチ診療ガイドライン^{20),23)}では、悪性リンパ腫や悪性腫瘍の既往を有する RA 患者に対して第一に推奨する治療薬として言及されている。

3) 抗 CD20 薬の開発状況：

リツキシマブの開発成功を受けて、同クラスで抗原性を低減した抗 CD20 薬オクレリズマブ、オフアツムマブの関節リウマチ治療薬としての開発が進められた。2011

IV-2

年時点ではこれらの世界同時開発が進行中であったが、その後いずれの薬剤も開発が中止された。現時点で全世界を通じて、リツキシマブの代替となりうる薬剤の開発は行われていない。国内承認されているアバタセプトは T 細胞系、トシリズマブは IL-6 レセプターがそれぞれ作用部位であり、B 細胞系に作用するリウマチ治療薬はリツキシマブ以外にない。

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) Wang KC, et al. Real-world effectiveness and safety of rituximab in the treatment of rheumatoid arthritis: A single-center experience in Taiwan. *Int J Rheum Dis.* 2019 May;22(5):860-868. doi: 10.1111/1756-185X.13511. Epub 2019 Feb 13.
- 8) Frisell T, et al. Comparative effectiveness of abatacept, rituximab, tocilizumab and TNFi biologics in RA: results from the nationwide Swedish register. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Jan 21. doi: 10.1093/rheumatology/key433
- 9) Kevin L. Winthrop, et al. Long-Term Safety of Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis: Results of a Five-Year Observational Study. *Arthritis Care & Research* Vol. 71, No. 8, August 2019, pp 993–1003 DOI 10.1002/acr.23781
- 10) Ho LY, et al. Rituximab for Refractory Rheumatoid Arthritis: A 24-Week Open-Label Prospective Study. *Open Rheumatol J.* 2007;1:1-4. doi: 10.2174/1874312900701010001. Epub 2007 Sep 18.
- 11) Oldroyd AGS, et al. Long-term persistence with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Jun 1;57(6):1089-1096. doi: 10.1093/rheumatology/key036.
- 12) Gerlag DM, et al. Effects of B-cell directed therapy on the preclinical stage of rheumatoid arthritis: the PRAIRI study. *Ann Rheum Dis.* 2019 Feb;78(2):179-185. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212763. Epub 2018 Dec 1.
- 13) Verhoef LM, et al. Ultra-low doses of rituximab for continued treatment of

- rheumatoid arthritis (REDO study): a randomized controlled non-inferiority trial. *Lancet Rheumatol* 2019; 1: e145-53.
- 14) Singh JA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews (Review). Publication: Issue 4, 2010.
 - 15) Buch MH, et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 909-920.
 - 16) Furst DE, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic disease. 2010. *Ann Rheum Dis* 2011;70: i2-i36.
 - 17) 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.
 - 18) 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.
 - 19) Singh JA, et al. 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 625-639.
 - 20) Jasvinder A. Singh, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res* DOI 10.1002/acr.22783
 - 21) 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.
 - 22) Smolen JS, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 492-509.
 - 23) Smolen JS, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:960–977. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210715
 - 24) Tanaka Y, et al. A multicenter phase I/II trial of rituximab for refractory lupus erythematosus. *Mod Rheumatol* 2007; 17: 191-7.
 - 25) 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.

- 26) Yamanaka H, et al. Estimates of the prevalence of and current treatment practices for rheumatoid arthritis in Japan using reimbursement data from health insurance societies and the IORRA cohort (I). *Mod Rheumatol*. 2014 Jan;24(1):33-40. doi: 10.3109/14397595.2013.854059
- 27) Wolfe F, et al. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1433-1439.
- 28) Hashimoto A, et al. Incidence of malignancy and the risk of lymphoma in Japanese patients with rheumatoid arthritis compared to the general population. *J Rheumatol* 2015; 42: 564-571.