

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	全薬工業株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-2
	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 100mg、リツキサン点滴静注 500mg
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当のものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 <input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B（ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。）にて実施され、結果がまとめられたもの <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	既存治療で効果不十分な関節リウマチ

<p>用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)</p>	<p>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。)</p>
<p>備考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/>小児に関する要望 (特記事項等)</p>
<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>現在の国内の開発状況</p>	<p><input type="checkbox"/>現在開発中 { <input type="checkbox"/>治験実施中 <input type="checkbox"/>承認審査中 }</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>現在開発していない { <input type="checkbox"/>承認済み <input type="checkbox"/>国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/>国内開発なし }</p> <p>(特記事項等)</p>
<p>企業としての開発の意</p>	<p><input type="checkbox"/>あり <input checked="" type="checkbox"/>なし</p> <p>(開発が困難とする場合、その特段の理由)</p> <p>リツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、本剤）はB細胞を標的とした抗体製剤であり、生物学的製剤に分類される。関節リウマチの治療方針は国内外で共通しており、メトトレキサート等の疾患修飾性抗リウマチ薬（csDMARDs）により治療が開始され、効果不十分な場合には、csDMARDsの変更や併用あるいは生物学的製剤の疾患修飾性抗リウマチ薬（bDMARDs）による治療が考慮される。bDMARDsとして抗TNF阻害剤又は抗TNF阻害剤以外の薬剤が選択されるが、本剤をはじめとする抗TNF阻害剤以外のbDMARDsは、抗TNF製剤による治療で効果不十</p>

<p>思</p>	<p>分な場合に、選択される傾向にある。本剤の海外での効能・効果は、米国 FDA では「少なくとも 1 剤以上の抗 TNF 製剤の効果不十分な中等度～重度の活動性関節リウマチを有する成人患者」、欧州 EMA では「少なくとも 1 剤以上の抗 TNF 製剤を含む抗リウマチ薬（DMARDs）で効果を認めない又は忍容性のない重度の活動性関節リウマチを有する成人患者」とされている。</p> <p>本剤は B 細胞表面の CD20 抗原に対する抗体製剤であり、関節リウマチに対する生物学的製剤の中では、唯一の B 細胞を標的とした薬剤であるため、治療の選択肢を広げる意味においては医療上の必要性はあると考える。</p> <p>一方で、現在の関節リウマチ治療における本剤の位置づけとしては、抗 TNF 製剤を含む bDMARDs で効果を認めない又は忍容性のない患者に対する治療としての位置づけ、悪性腫瘍及び悪性リンパ腫などのリンパ増殖性疾患の既往歴がある患者や脱髄疾患を合併した患者に対する投与、あるいはメトトレキサート不耐容例や初期の関節リウマチ治療における投与が想定される。このような患者や治療方針での使用を考慮した場合、対象患者が様々な背景を持つ関節リウマチ患者となり、患者背景が多岐にわたることで患者数が限定されることが考えられ、症例登録が進まないことにより開発が困難になることが予想される。</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、</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><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠）</p> <p>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、適応疾病の重篤性のイに該当すると考える。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠）</p> <p>本剤は B 細胞表面の CD20 抗原に対する抗体製剤であり、既に B 細胞性悪性リンパ腫に対して日米欧を含む約 140 ヶ国以上で承認されており、抗 TNF 製剤</p>

<p>分類した根拠について記載する。）</p>	<p>の効果不十分な重度の活動性関節リウマチに対しては、欧米を含め約 130 カ国で承認されている。</p> <p>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。</p> <p>メトトレキサート等の疾患修飾性抗リウマチ薬（csDMARDs）により治療が開始され、効果不十分な場合には、DMARDs の変更や併用あるいは生物学的製剤の疾患修飾性抗リウマチ薬（bDMARDs）による治療が考慮される。bDMARDs として抗 TNF 阻害剤又は抗 TNF 阻害剤以外の薬剤が選択されるが、本剤をはじめとする抗 TNF 阻害剤以外の bDMARDs は、抗 TNF 製剤による治療で効果不十分な場合に、選択される傾向にある。本剤は B 細胞を標的とした抗体製剤であり、抗 TNF 阻害剤や他の抗 TNF 阻害剤以外の bDMARDs とは異なる作用機序を有し、医療上の必要性があり、有用性は高いと考える。</p> <p>米国 American College of Rheumatology のガイドライン（2012 年版^{企業見解文献 1}及び 2015 年^{企業見解文献 2}）では、抗 TNF 阻害剤治療後の関節リウマチ患者への治療並びに悪性腫瘍及び悪性リンパ腫などのリンパ増殖性疾患の既往歴のある関節リウマチ患者への治療に推奨されており、欧州リウマチ学会ガイドライン（2013 年版^{企業見解文献 3}、2016 年^{企業見解文献 4}及び 2019 年^{企業見解文献 5}）では、抗 TNF 阻害剤で効果不十分な場合、bDMARDs 未治療関節リウマチ患者、早期関節リウマチ患者への使用、csDMARD に対して効果不十分な場合、他の bDMARDs が禁忌となる悪性腫瘍及び悪性リンパ腫などのリンパ増殖性疾患の既往歴がある場合や脱髄疾患を合併した関節リウマチ患者等に対する治療において使用されることが示されており、国内においても有用性が期待できる。</p> <p>以上より、医療上の有用性のウに該当すると考える。</p>
<p>備考</p>	<p>本剤の「既存治療で効果不十分な関節リウマチ」については、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の第 II 回要望募集において開発要望（II-261）が提出されたが、2013 年 6 月 19 日の未承認薬・適応外薬検討会議において「医療上の必要性は高いとまでは言えない」との結論に至った。</p> <p>今回、抗 TNF 製剤が効果不十分な場合の治療選択肢のほかに、最新の米国 American College of Rheumatology のガイドライン（2012 年版^{企業見解文献 1}及び 2015 年^{企業見解文献 2}）、及び欧州リウマチ学会ガイドライン（2013 年版^{企業見解文献 3}、2016 年^{企業見解文献 4}及び 2019 年^{企業見解文献 5}）において、悪性腫瘍及び悪性リンパ腫などのリンパ増殖性疾患の既往歴がある場合や脱髄疾患を合併した関節リウマチ患者等に対する治療、bDMARDs 未治療関節リウマチ患者、早期関節リウマチ患者への使用、csDMARD に対して効果不十分な場合（メトトレキサート不耐容例への投与を含む）への治療選択肢として示されていることから、あらためて開発要望が</p>

	提出されたと考える。
--	------------

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

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。)	■米国 ■英国 ■独国 ■仏国 ■加国 ■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に下線)	
米国	販売名 (企業名) 効能・効果	RITUXAN® (Genentech Inc) 1 適応症と用法 1.1 非ホジキンリンパ腫 (NHL) リツキサン (リツキシマブ) は、以下の成人患者の治療に使用される。 <ul style="list-style-type: none"> ・再発又は難治性、低悪性度又は濾胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する単剤療法 ・未治療の濾胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する初回化学療法との併用療法、及び、リツキシマブ製剤併用化学療法で完全奏効又は部分奏効した患者に対する単剤維持投与 ・非進行性 (含 安定状態) の低悪性度、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する初回 CVP 化学療法後の単剤療法 ・未治療のびまん性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に CHOP 化学療法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 慢性リンパ性白血病 (CLL) リツキサンは、フルダラビン及びシクロホスファミド (FC) に併用して未治療及び既治療の CD20 陽性 CLL 成人患者に対する治療に使用される。 1.3 関節リウマチ (RA) <u>リツキサンは、TNF 阻害剤の効果が不十分な中等度から重症の関節リウマチ成人患</u>

			<p>者の治療にメトトレキサートと併用して使用される。</p> <p>1.4 多発血管炎性肉芽腫症（GPA）および顕微鏡的多発血管炎（MPA）</p> <p>リツキサンは、グルココルチコイドとの併用により、成人又は2歳以上の多発血管炎性肉芽腫症（GPA）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）の患者に対する治療に使用される。</p> <p>1.5 尋常性天疱瘡（PV）</p> <p>リツキサンは、中等度から重症の尋常性天疱瘡の成人患者に対する治療に使用される。</p>
		<p>用法・用量</p>	<p>2.1 投与方法</p> <p>投薬は静脈内投与のみとすること[投与量と投与方法 (2.7) 参照]。</p> <p>静脈内への push や bolus での投与はしないこと。</p> <p>リツキサンは、重篤な infusion reaction が発現した場合死に至る場合もあることから、適切な医学的処置が行える医学専門家のみによって投与されること[警告及び事前注意 (5.1) 参照]。</p> <p>各投与時にはプレメディケーションを実施すること[投与量と投与方法 (2.8) 参照]。</p> <p>初回投与前：リツキサン治療開始前に、HBs 抗原及び HBc 抗体検査により HBV 感染について、全ての患者でスクリーニングを行う[警告及び事前注意 (5.3) 参照]。初回投与前に血小板数を含む血算（CBC）を確認すること。</p> <p>リツキサン投与中：リンパ系腫瘍の患者で、リツキサン単剤治療中は、各コースのリツキサン投与前に白血球分画及び血小板数を含む血算を確認すること。リツキサンと化学療法の併用療法の場合、白血球分画及び血小板数を含む血算のデータを1週間から1ヵ月間隔で確認し、血球減少を認める</p>

			<p>患者ではより頻回に確認すること[薬物有害反応 (6.1) 参照]。RA、GPA 又は MPA の患者では、リツキサンの治療中は、2 ヶ月から 4 ヶ月の間隔で白血球分画及び血小板数を含む血算のデータを確認する。血球減少を認める患者では、投与終了後、回復を認めるまで追跡を継続する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 初回投与：50mg/時で点滴静注を開始する。投与に関連した毒性が発現しない場合は、30 分毎に 50mg/時ずつ最大 400mg/時まで注入速度を上げる。 ・ 2 回目以降の投与： 標準投与：100mg/時で点滴静注を開始する。投与に関連した毒性が発現しない場合は、30 分毎に 100mg/時ずつ最大 400mg/時まで注入速度を上げる。 未治療の濾胞性 NHL 及び DLBCL に対する投与： グルココルチコイドを含む化学療法とリツキサンの併用療法において、第 1 サイクルに grade 3/4 の infusion reaction の発現を認めなかった患者においては、第 2 サイクルは 90 分投与による投与ができる。 投与開始から最初の 30 分間で総投与量の 20% を投与し、残りの 80% を 60 分間で投与する。第 2 サイクルで 90 分投与の忍容性が認められた患者は、以降のサイクル（第 6 又は第 8 サイクルまで）で 90 分投与を行うことができる。 臨床的に注意を要する心血管系の疾患を合併する患者や、第 2 サイクル施行前の末梢血中リンパ球数が 5000/mm³ 以上の患者では、90 分投与は行わないこと [臨床試験 (14.4) 参照]。 Infusion reaction が発現した場合は、投与を中断するか注入速度を緩める [枠囲警告、警告及び事前注意 (5.1) 参照]。
--	--	--	--

			<p>症状が改善したら、投与中断又は減速時の1/2の注入速度で投与を続ける。</p> <p>2.2 非ホジキンリンパ腫（NHL）に使用する場合の推奨投与量</p> <p>推奨投与量は点滴静注として 375 mg/m² で、以下のスケジュールにより静脈内投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・再発又は難治性、低悪性度又は濾胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する投与 1 週間間隔で、4 回又は 8 回投与する。 ・再発又は難治性、低悪性度又は濾胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する再投与 1 週間間隔で、4 回投与する。 ・未治療の濾胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する投与 化学療法の各サイクルの 1 日目に投与し、最大投与回数は 8 回とする。リツキシマブ製剤と化学療法の併用療法で完全奏効又は部分奏効が得られた患者に対しては、リツキシマブ製剤併用化学療法終了の 8 週後よりリツキサン維持療法を開始する。リツキサン単剤を 8 週毎に 12 回投与する。 ・初回 CVP 療法 施行後の非進行性の低悪性度、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する投与 CVP 療法を 6～8 サイクル完了した後、6 ヶ月間隔で週 1 回 4 週投与を行い、最大投与回数は 16 回とする。 ・びまん性大細胞型 B 細胞性 NHL に対する投与 化学療法の各サイクルの 1 日目に投与し、最大投与回数は 8 回とする。 <p>2.3 慢性リンパ性白血病（CLL）に使用する場合の推奨投与量</p> <p>推奨投与量は：、FC 化学療法開始前日に 375mg/m² を点滴静注し、その後の 2～6 サイクル（28 日毎）では各サイクル</p>
--	--	--	--

			<p>の1日目に 500mg/m²を投与する。</p> <p>2.4 NHL に対する Zevalin®療法の前投与で使用する場合の推奨投与量</p> <p>Zevalin 療法において投与する場合、Zevalin の添付文書に従い 250mg/m²を点滴静注する。Zevalin 療法に関しては Zevalin の添付文書の処方情報全文を参照。</p> <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"> ・ <u>リツキサンの 1000mg を 2 週間間隔で 2 回点滴静注する。</u> ・ <u>Infusion reaction の発現頻度及び重症度を軽減するために、メチルプレドニゾロン 100mg 又はメチルプレドニゾロン 100mg に相当する量のグルココルチコイドを各投与時の 30 分前に静注することを推奨する。</u> ・ <u>再治療は、24 週毎又は臨床評価に基づき行うことができるが、前治療から 16 週間以内に行ってはならない。</u> ・ <u>リツキサンはメトトレキサートと併用して投与する。</u> <p>2.6 多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) (ヴェグナ肉芽腫症) 及び顕微鏡的多発血管炎 (MPA) に使用する場合の推奨投与量</p> <p>活動性の GPA/MPA の成人患者に対する寛解導入</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>活動性の GPA 又は MPA の患者に対して、リツキサンの 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。</u> ・ <u>臨床実態により、メチルプレドニゾロン 1000mg 静注を 1 日～3 日間投与し、その後、経口プレドニゾンを投与する。この治療は、リツキサン投与開始前の 14 日以内、又はリツキサン投与開始と同時に開始し、リツキサン投与中及び 4 週間の投与終了後も継続する。</u>
--	--	--	---

			<p>寛解導入により寛解が得られた GPA/MPA の成人患者に対する寛解維持治療</p> <ul style="list-style-type: none"> ・リツキサン 500mg を 2 週間間隔で 2 回点滴静注し、その後、臨床評価に基づき 6 ヶ月毎に 500mg を点滴静注する。 ・寛解導入療法をリツキシマブ製剤により実施した場合、リツキサン寛解維持治療はリツキシマブ製剤の最終投与から 24 週以内又は臨床評価に基づき開始するが、リツキシマブ製剤の最終投与から 16 週間以内に開始してはならない。 ・寛解導入療法として他の免疫抑制剤による標準的治療を実施した場合、リツキサン寛解維持治療は、寛解後 4 週間以内に開始する。 <p>活動性の GPA/MPA の小児患者に対する寛解導入</p> <ul style="list-style-type: none"> ・リツキサン 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。 ・初回リツキサン投与前に、メチルプレドニゾン 30mg/kg (1g/日を超えない) を 3 日間静注する。 ・臨床実態により、メチルプレドニゾン静注後、経口プレドニゾンを投与する。 <p>寛解導入により寛解が得られた GPA/MPA の小児患者に対する寛解維持治療</p> <ul style="list-style-type: none"> ・リツキサン 250mg/m² を 2 週間間隔で 2 回点滴静注し、その後、臨床評価に基づき 6 ヶ月毎に 250mg/m² を点滴静注する。 ・寛解導入療法をリツキシマブ製剤により実施した場合、リツキサン寛解維持治療はリツキシマブ製剤の最終投与から 24 週以内又は臨床評価に基づき
--	--	--	---

			<p>開始するが、リツキシマブ製剤の最終投与から 16 週間以内に開始してはならない。</p> <ul style="list-style-type: none"> 寛解導入療法として他の免疫抑制剤による標準的治療を実施した場合、リツキサン寛解維持治療は、寛解後 4 週間以内に開始する。 <p>2.7 尋常性天疱瘡 (PV) に使用する場合の推奨投与量</p> <ul style="list-style-type: none"> 副腎皮質ホルモン剤の漸減中にリツキサン 1000mg を 2 週間間隔で 2 回点滴静注する。 維持投与 リツキサン 500mg を 12 ヶ月時点で 1 回点滴静注し、その後は、6 ヶ月毎又は臨床評価に基づき投与する。 再発時治療 再発時にリツキサン 1000mg を 1 回点滴静注し、臨床評価に基づき副腎皮質ホルモン剤の再開又は増量を考慮する。 <p>リツキサンの追加投与は、先行するリツキサンの投与から 16 週間以内に投与してはならない。</p> <p>2.8 プレメディケーション及び予防措置の推奨投与量</p> <p>各リツキサン投与前にアセトアミノフェンと抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションを行うこと。90 分投与法によりリツキサンを投与する患者では、リツキサン投与前に化学療法に含まれるグルココルチコイドを投与すること[臨床試験 (14.4) 参照]。</p> <p><u>RA、GPA、MPA 及び PV 患者では、メチルプレドニゾロン 100mg に相当する量の副腎皮質ホルモン剤を、各リツキサン投与 30 分前に静注することを推奨する。</u></p> <p>CLL 患者では、治療中及び必要に応じて治療終了 12 ヶ月後まで、ニューモシスティ</p>
--	--	--	--

		<p>ス肺炎（PCP）及びヘルペスウイルスに対する予防措置の実施を推奨する。</p> <p>GPA 及び MPA 患者でも、治療中及びリツキサンの最終投与後 6 ヶ月以上のニューモシスティス肺炎（PCP）に対する予防措置の実施を推奨する。</p> <p>ニューモシスティス肺炎（PCP）に対する予防措置の実施は、PV 患者においても考慮される。</p>
	備考	
英国	販売名（企業名）	MabThera 100 mg/500 mg concentrate for solution for infusion（Roche Registration GmbH）
	効能・効果	<p>4.1 適応症</p> <p>マブセラは、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> <p>化学療法との併用で、未治療の臨床病期 III～IV の濾胞性リンパ腫成人患者に対する治療。</p> <p>寛解導入療法に効果を示した濾胞性リンパ腫成人患者に対するマブセラ維持療法。</p> <p>マブセラ単剤投与として、化学療法抵抗性又は化学療法後に 2 回以上の再発を認めた臨床病期 III～IV の濾胞性リンパ腫成人患者に対する治療。</p> <p>CHOP 療法（シクロホスファミド、ドキシルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾン）との併用療法において、CD20 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫成人患者に対する治療。</p> <p>マブセラと化学療法との併用において、未治療進行期の CD20 陽性びまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫（DLBCL）、バーキットリンパ腫（BL）/バーキットリンパ腫（成熟 B 細胞急性白血病）（BAL）又はバーキット様リンパ腫（BLL）の小児患者（6 ヶ月以上 18 歳未満）に対する治療。</p>

			<p>慢性リンパ性白血病(CLL)</p> <p>マブセラと化学療法との併用で、未治療及び再発／難治性の慢性リンパ性白血病患者に対する治療。過去にマブセラを含むモノクローナル抗体による治療歴がある患者、又はマブセラと化学療法の併用療法に抵抗性を示した患者に関する有効性と安全性については、データが限られている。 詳細情報は、5.1 を参照。</p> <p>関節リウマチ</p> <p><u>マブセラとメトトレキサートの併用で、1 剤以上の TNF 阻害剤を含む疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) が効果不十分又は忍容性がない高度の疾患活動性を有する関節リウマチ成人患者に対する治療。</u></p> <p><u>マブセラとメトトレキサートの併用療法により、X 線診断所見における関節破壊の進行遅延、及び、身体機能改善効果が示されている。</u></p> <p>多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎</p> <p>マブセラと副腎皮質ホルモン剤との併用で、重症で活動性の多発血管炎性肉芽腫症 (ヴェゲナ肉芽腫症) (GPA) 及び顕微鏡的多発血管炎 (MPA) 成人患者に対する治療。</p> <p>マブセラと副腎皮質ホルモン剤との併用で、重症で活動性の GPA (ヴェゲナ肉芽腫症) 及び MPA 小児患者 (2 歳以上 18 歳未満) に対する寛解導入治療。</p> <p>尋常性天疱瘡</p> <p>中等度から重症の尋常性天疱瘡 (PV) 成人患者に対する治療。</p>
		用法・用量	<p>4.2 投与量及び投与方法</p> <p>マブセラは、十分な経験を持つ専門医の厳密な管理のもとで、蘇生処置が即座に実施で</p>

			<p>きる環境下において投与する（4.4を参照）。</p> <p>プレメディケーション及び予防措置</p> <p>解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン薬（例えばアセトアミノフェン及びジフェンヒドラミン）によるプレメディケーションを、マブセラの投与前に必ず行うこと。</p> <p>非ホジキンリンパ腫及び慢性リンパ性白血病の成人患者において、マブセラを副腎皮質ホルモン剤が含まれない化学療法と併用して投与する場合は、副腎皮質ホルモン剤によるプレメディケーションを考慮する。</p> <p>非ホジキンリンパ腫の小児患者において、パラセタモール及びH1抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン又は同等品）をマブセラ投与の60分から30分前に投与する。さらに、プレドニゾンを表1（本別添様式の最終ページに示す）に従い投与する。</p> <p>CLL患者における腫瘍崩壊症候群発現リスクを低減するため、十分なハイドレーション及び尿酸生成阻害剤を治療開始48時間前に開始する予防措置を実施する。リンパ球数が$25 \times 10^9/L$を超えるCLL患者において、急性のinfusion reaction及び/又はサイトカイン放出症候群の発現頻度及び重症度を低減するため、マブセラ投与直前にプレドニゾン/プレドニゾロン100mgを静注する。</p> <p><u>関節リウマチ、GPA・MPA又は尋常性天疱瘡患者において、輸注関連反応（IRRs）の発現頻度と重症度を低減させるために、メチルプレドニゾロン100mg静注をマブセラ投与30分前に完了すること。</u></p> <p>GPA又はMPAの成人患者において、マブセラの初回投与前に、メチルプレドニゾロン1000mg/日の1～3日間静注を推奨する（マブセラの初回投与当日にメチルプレドニゾロンの最終投与を行う）。その後、マブセラ治療中及び治療後に、経口プレドニゾン1mg/kg/日を投与すること（80mg/日を超えな</p>
--	--	--	--

			<p>いこと。臨床的必要性に応じ、可能な限り早期に漸減する)。</p> <p>GPA/MPA 又は PV の成人患者において、地域の診療ガイドラインに従い、必要に応じて、マブセラによる治療中及び治療終了後に、ニューモシスティス肺炎 (PCP) に対する予防措置の実施を推奨する。</p> <p>小児患者</p> <p>GPA 又は MPA の小児患者において、マブセラの初回投与前に、重症の血管炎症状の治療のため、メチルプレドニゾロン 30mg/kg/日 (1g/日を超えない) を 3 日間静注する。なお、マブセラの初回投与前に、3 回のメチルプレドニゾロン 30mg/kg/日 静注の追加投与が可能である。</p> <p>メチルプレドニゾロン静注終了後、経口プレドニゾン 1mg/kg/日 (60mg/日) を投与し、医療上の必要性に応じて可能な限り早期に漸減する。(5.1 参照)</p> <p>GPA 又は MPA の小児患者において、必要に応じて、マブセラによる治療中及び治療終了後に、ニューモシスティス肺炎 (PCP) に対する予防措置の実施を推奨する。</p> <p>投与量</p> <p>処方に従い、患者に投与される剤型 (静脈注射又は皮下注射) であるか、医薬品ラベルを確認することが重要である。</p> <p>非ホジキンリンパ腫 濾胞性非ホジキンリンパ腫 併用療法</p> <p>マブセラと化学療法との併用により、未治療又は再発/難治性の濾胞性リンパ腫患者を対象に寛解導入療法を行う場合の推奨投与量: 375mg/m² (体表面積) /サイクルで、最大 8 サイクル繰り返す。</p> <p>マブセラは各治療サイクルの 1 日目に、副</p>
--	--	--	---

			<p>腎皮質ホルモン剤が含まれる化学療法の場合、副腎皮質ホルモン剤の静注後に投与する。</p> <p>維持療法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・未治療濾胞性リンパ腫 <ul style="list-style-type: none"> 寛解導入療法に効果を示した未治療の濾胞性リンパ腫患者を対象とした維持療法でのマブセラの推奨投与量：375mg/m²（体表面積）を2ヵ月毎に（寛解導入療法の最終投与から2ヵ月後に開始）、疾患の増悪を認めるまで、又は最大2年間継続する（合計12回投与）。 ・再発又は難治性濾胞性リンパ腫 <ul style="list-style-type: none"> 寛解導入療法に効果を示した再発又は難治性の濾胞性リンパ腫患者を対象とした維持療法でのマブセラの推奨投与量：375mg/m²（体表面積）を3ヵ月毎に（寛解導入療法の最終投与から3ヵ月後に開始）、疾患の増悪を認めるまで、又は最大2年間継続する（合計8回投与）。 <p>単剤投与</p> <ul style="list-style-type: none"> ・再発又は難治性濾胞性リンパ腫 <ul style="list-style-type: none"> 化学療法抵抗性又は化学療法後に2回以上の再発を認めた臨床病期 III～IV の成人濾胞性リンパ腫患者に対するマブセラ単剤による寛解導入療法での推奨投与量：375mg/m²（体表面積）点滴静注を、週1回、4週間行う。 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫に対する先行治療で、マブセラ単剤で効果を示した患者に対し、マブセラ単剤による再投与を行う場合の推奨投与量：375mg/m²（体表面積）点滴静注を、週1回、4週間行う。（5.1 参照） <p>びまん性大細胞型B細胞性非ホジキンリンパ腫の成人患者</p>
--	--	--	--

		<p>マブセラは CHOP 療法と併用する。マブセラの推奨投与量は $375\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) で化学療法による各治療サイクルの day1 において、CHOP 療法を構成する副腎皮質ホルモン剤静注後に投与し、これを 8 サイクル繰り返す。びまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫治療において、CHOP 療法以外の化学療法を併用した場合の、マブセラの安全性と有効性は確立されていない。</p> <p>治療中の投与量調整</p> <p>マブセラ投与量の減量は推奨しない。マブセラを化学療法と併用する場合、化学療法剤には標準的な減量法が適用可能である。</p> <p>慢性リンパ性白血病 (CLL)</p> <p>未治療及び再発/難治性 CLL 患者に対して、化学療法併用におけるマブセラの推奨投与量は、第 1 サイクルでは day 0 に $375\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を投与し、第 2 サイクル以降は day 1 に $500\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を投与し、合計 6 サイクル繰り返す。化学療法はマブセラ投与後に施行する。</p> <p>関節リウマチ</p> <p><u>マブセラの治療を受ける患者には各投与時に患者用説明文書を渡す。</u></p> <p><u>マブセラ治療コースは、2 回の 1000mg 点滴静注で構成される。マブセラの推奨投与量は 1 回あたり 1000mg 点滴静注であり、1 回目投与から 2 週間後に 2 回目を点滴静注する。</u></p> <p><u>2 コース目の治療の必要性は、前回の治療から 24 週間後に判断する。疾患活動性を認めた場合に再投与を行うが、それ以外の場合には疾患活動性を認めるまで再投与を行わない。</u></p> <p><u>これまで得られているデータから、マブセラによる臨床効果は、通常、最初の投与から</u></p>
--	--	--

			<p><u>16～24 週の間</u>に現れることが示唆されている。<u>この期間内に治療効果が認められなかった患者については、継続治療の実施を慎重に検討する。</u></p> <p>多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎</p> <p>マブセラの治療を受ける患者には各投与時に患者用説明文書を渡す。</p> <p>成人患者に対する寛解導入</p> <p>多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎に対する寛解導入療法におけるマブセラの推奨投与量は、$375\text{mg}/\text{m}^2$（体表面積）点滴静注を、週 1 回、4 週間投与である（合計 4 回投与）。</p> <p>成人患者に対する維持療法</p> <p>マブセラによる寛解導入療法に続き、GPA 及び MPA の成人患者に対する維持療法を、マブセラの最終投与から 16 週間より後に開始する。</p> <p>寛解導入療法として他の免疫抑制剤による標準的治療を実施した後の、マブセラ維持療法は、寛解後 4 週間以内に開始する。</p> <p>マブセラ 500mg を 2 週間間隔で 2 回点滴静注し、その後、臨床評価に基づき 6 ヶ月毎に 500mg を点滴静注する。寛解確認後（臨床的徴候や症状がない）、24 ヶ月間以上マブセラを投与する。再発のリスクが高いと考えられる患者では、最大 5 年間の長期維持療法実施を考慮する。</p> <p>尋常性天疱瘡</p> <p>マブセラの治療を受ける患者には各投与時に患者用説明文書を渡す。</p>
--	--	--	--

			<p>尋常性天疱瘡患者に対するマブセラのマブセラの推奨投与量は、副腎皮質ホルモン剤の漸減中にマブセラ 1000mg を点滴静注し、2 週間後に 2 回目の 1000mg を点滴静注する。</p> <p>維持療法</p> <p>マブセラ 500mg を 12 ヶ月時点及び 18 ヶ月時点に点滴静注し、その後は、臨床評価に基づき、必要に応じて 6 ヶ月毎に静注する。</p> <p>再発時の治療</p> <p>再発時に 1000mg を点滴静注する。臨床評価に基づき副腎皮質ホルモン剤の再開又は増量を考慮する。</p> <p>その後の投与は、先行する投与から 16 週間より後に開始する。</p> <p>特定の患者集団</p> <p>小児患者</p> <p>非ホジキンリンパ腫</p> <p>未治療進行期の CD20 陽性 DLBCL/BAL/BLL の 6 ヶ月以上 18 歳未満の小児患者において、マブセラは全身化学療法である Lymphome Malin B (LMB) と併用する (表 1 及び 2、本別添様式の最終ページに示す)。マブセラの推奨投与量は、375mg/m² (体表面積) 点滴静注とする。体表面積の変化を除き、マブセラの投与量調整は必要ない。</p> <p>未治療進行期の CD20 陽性 DLBCL/BL/BAL/BLL の 6 ヶ月以上 18 歳未満の小児患者において、未治療進行期の CD20 陽性 DLBCL/BL/BAL/BLL 以外の効能・効果に対するマブセラの有効性及び安全性は確立していない。また、3 歳未満の患者のデータは限られている。詳細情報は、5.1 を参照。</p>
--	--	--	---

			<p>マブセラは、CD20 陽性の CD20 陽性びまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫の、生後直後から 6 ヶ月未満の小児患者には使用しない (5.1 参照)。</p> <p>多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎</p> <p>寛解導入</p> <p>重症で活動性の GPA 又は MPA 小児患者に対する寛解導入療法におけるマブセラの推奨投与量は、375mg/m² (体表面積) 点滴静注を、週 1 回、4 週間投与である (合計 4 回投与)。</p> <p>2 歳以上 18 歳未満の小児患者において、重症で活動性の GPA 又は MPA 以外の効能・効果に対するマブセラの有効性及び安全性は確立していない。また、重症で活動性の GPA 又は MPA を有する 2 歳未満の小児患者に対してマブセラは使用しない。ワクチン接種により予防できる疾患 [はしか、風疹、流行性耳下腺炎 (おたふくかぜ) 及びポリオ] に対するワクチン接種において、不適切な免疫応答を発現する可能性がある (5.1 を参照)。</p> <p>高齢者</p> <p>高齢患者 (65 歳超) において、投与量の調整は不要。</p> <p>投与方法</p> <p>点滴静注用に調製したマブセラは専用ラインを通じて静脈内注射すること。静脈内への push 又は Bolus 投与はしないこと。</p> <p>投与中の患者におけるサイトカイン放出症候群の発現について十分に観察すること (4.4 項参照)。重症の反応、特に重症の呼吸</p>
--	--	--	---

			<p>困難、気管支痙攣又は低酸素状態の徴候を認めた場合は、直ちに投与を中断すること。非ホジキンリンパ腫患者に関しては、適切な臨床検査を含めて腫瘍崩壊症候群の徴候を評価し、胸部 X 線を用いて肺浸潤の評価を行うこと。全ての患者において、全ての症状が完全に消失し、臨床検査値及び胸部 X 線所見が正常化するまで投与を再開してはならない。再開する場合は、中断前の 1/2 以下の開始速度で投与を再開できる。再び重症の同じ副作用が発現した場合、治療中止の判断を患者毎に厳密に検討すること。</p> <p>軽度及び中程度の輸注関連反応（IRRs）（4.8 項）は、通常、注入速度の減速により改善する。症状の改善により、注入速度を上げてもよい。</p> <p>初回投与 投与開始時の推奨注入速度は 50mg/時であり、投与開始 30 分後から 30 分毎に 50mg/時ずつ、最大 400mg/時まで注入速度を上げることができる。</p> <p>2 回目以降の投与 <i>全ての適応症</i> 2 回目以降のマブセラの投与は 100mg/時で開始し、30 分毎に 100mg/時ずつ最大 400mg/時まで注入速度を上げることができる。</p> <p>小児患者 – 非ホジキンリンパ腫</p> <p>初回投与 投与開始時の推奨注入速度は 0.5mg/kg/時（最大 50mg/時）とし、過敏反応や輸注関連反応（IRRs）を認めない場合には、30 分毎に 0.5mg/kg/時ずつ、最大 400mg/時まで注入速度を上げることができる。</p> <p>2 回目以降の投与</p>
--	--	--	--

		<p>2回目以降のマブセラの投与は1mg/kg/時(最大50mg/時)で開始し、30分毎に1mg/kg/時ずつ最大400mg/時まで注入速度を上げることができる。</p> <p><u>関節リウマチのみ</u> <u>初回投与後に使用できる急速投与スケジュール</u> <u>初回投与以降に標準的投与スケジュールでマブセラ1000mgを投与し、重篤な輸注関連反応を(IRR)発現しなかった患者では、2回目以降の投与において、以前投与を行った時と同じ希釈濃度(4mg/mLで全量250mL)を使用して、急速投与ができる。250mg/時で30分間投与した後、600mg/時で90分間投与する。急速投与で忍容性が認められた場合、その後の投与は、この急速投与スケジュールで行うことができる。</u> <u>不整脈を含む臨床的に重要な心血管障害を有する患者や、生物学的製剤やリツキシマブによる過去の治療で重篤なinfusion reactionを認めた患者では、急速投与は行わない。</u></p>
	備考	
独国	販売名(企業名)	MabThera 100 mg/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 100 mg/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 [®] (Hoffmann-La Roche Ltd.)
	効能・効果	適応症と臨床使用 非ホジキンリンパ腫(NHL)

			<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陽性びまん性大細胞型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。 ・未治療の臨床病期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療法又はCHOP療法とリツキサンの併用療法による寛解導入で奏効を認めたるろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に対する維持療法。 ・未治療の進行期、高腫瘍量のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者で、CHOP療法とリツキサンの併用又はCVP療法とリツキサンの併用による寛解導入療法で奏効を認めた患者に対する、リツキサン単剤による維持療法。 <p>慢性リンパ球性白血病(CLL)</p> <p>未治療又は既治療の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>CLLに対するリツキサンの使用は、無増悪生存期間の改善を根拠としている。既治療例に対する治療では、全生存期間の改善は認められていない。過去にR-FC療法（リツキサン、フルダラビン及びシクロホスファミド）による治療歴がある患者に対するR-FC療法再治療の治療効果は検討されていない（詳細は、CLINICAL TRIALSを参照）。</p> <p>高齢者（65歳以上）：CLLを対象とした臨</p>
--	--	--	--

			<p>床試験結果の探索的サブグループ解析において、高齢者への使用が、本剤の有効性及び安全性の相違に関連していることが示されている。詳細は、CLINICAL TRIALS及びADVERSE REACTIONSを参照。</p> <p>関節リウマチ(RA)</p> <p><u>リツキサンはメトトレキサートとの併用において、関節リウマチの成人患者の治療に使用される。</u></p> <p>・中等度～重症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又は忍容性が認められない患者に対する症状の緩和。</p> <p><u>リツキサンとメトトレキサートとの併用により、構造的関節破壊の進行を遅らせることがX線診断所見により示されている。</u></p> <p>多発血管炎性肉芽腫症（GPA、ヴェゲナ肉芽腫症）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）</p> <p>リツキサンと副腎皮質ホルモン剤との併用において、重症で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）の成人患者に対する寛解導入。</p> <p>最新の血管炎に関するガイドラインを考慮すること。</p>
	用法・用量		<p>投与量及び投与方法</p> <p>リツキサン（リツキシマブ）投与は、緊急時に蘇生処置が即座に実施できる環境下（SERIOUS WARNINGS AND PRECAUTIONSを参照）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（Administrationを参照）。</p> <p>リツキサンの投与により、過敏反応や重篤</p>

			<p>な輸注関連反応が発現する可能性がある (WARNINGS AND PRECAUTIONSを参照)。 リツキ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。</p> <p>臨床的に重要な不整脈を発現する患者では、リツキサン投与中及び以降の投与後に心機能をモニタリングする。狭心症や不整脈などの心疾患の既往がある患者では、リツキサン投与中及び投与後にモニタリングする。</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： <i>プレメディケーション</i></p> <p>リツキサンの各投与前に、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実施する。</p> <p>リツキサンを、ステロイド剤を含む化学療法と併用しない場合には、副腎皮質ホルモン剤によるプレメディケーションを考慮する (WARNINGS AND PRECAUTIONS: Non-Hodgkin’s Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia-Infusion-Related Eventsを参照)。</p> <p><i>初回治療</i></p> <p>リツキサン単剤治療の場合の推奨投与量は、リツキサン375mg/m²点滴静注を、週1回、4回繰り返す（day 1、8、15及び22）。</p> <p>CVP療法との併用における推奨投与量は、リツキサン375mg/m²点滴静注を、CVP療法の各サイクルの第1日目に投与し、8サイクル（21日/サイクル）繰り返す。CVP療法の副腎皮質ホルモン剤を静注後にリツキサンを投与する。</p>
--	--	--	--

			<p>維持療法</p> <p>未治療、進行期、高腫瘍量のろ胞性リンパ腫に対する寛解導入療法で、完全奏効又は部分奏効を認めた患者に対するリツキサ単剤による維持療法の推奨投与量は、$375\text{mg}/\text{m}^2$（体表面積）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の患者で、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 $375\text{mg}/\text{m}^2$ を疾患の増悪を認めるまで又は最大 2 年間、3 ヶ月毎に投与する。</p> <p>びまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫</p> <p>プレメディケーション</p> <p>リツキサンの各投与前に、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実施する。</p> <p>リツキサンを、ステロイド剤を含む化学療法と併用しない場合には、副腎皮質ホルモン剤によるプレメディケーションを考慮する（WARNINGS AND PRECAUTIONS: Non-Hodgkin's Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia-Infusion-Related Events を参照）。</p> <p>リツキサンは CHOP 療法と併用する。リツキサンの推奨投与量は、$375\text{mg}/\text{m}^2$ を CHOP 療法の day 1 に投与する。CHOP 療法の副腎皮質ホルモン剤を静注後にリツキサンを投与し、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>プレメディケーション</p>
--	--	--	---

			<p>リツキサンの各投与前に、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実施する。</p> <p>リツキサンを、ステロイド剤を含む化学療法と併用しない場合には、副腎皮質ホルモン剤によるプレメディケーションを考慮する</p> <p>(WARNINGS AND PRECAUTIONS: Non-Hodgkin’s Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia-Infusion-Related Events を参照)。</p> <p>未治療又は既治療の CLL 患者に対するリツキサンの推奨投与量は、化学療法との併用において、第 1 サイクルではリツキサン 375mg/m²（体表面積）を day 1 に投与し、第 2 サイクル以降は 500 mg/m²（体表面積）を day1 に投与し、合計 6 サイクル繰り返す。リツキサン投与後に、化学療法を投与する。</p> <p>CLL 患者の腫瘍崩壊症候群発現リスクを低減するため、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）の投与による予防措置の開始を推奨する。リンパ球数が 25×10⁹/L を超える CLL 患者では、急性の infusion reaction、及び/又はサイトカイン放出症候群の発現率及び重症度を低減させるために、リツキサンの投与直前にメチルプレドニゾロンの静注を推奨する。ML17102 試験においては、メチルプレドニゾロン 80mg 相当量（100mg プレドニゾン静注）が、リツキサン投与前に投与されていた。ML17102 試験の R-FC 群では、74%の患者で副腎皮質ホルモン剤が 1 回以上投与され、27%の患者では 2 回以上投与された。</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 に対する ML17102 試験の 47%の患者で、</p>
--	--	--	--

			<p>投与延期及び/又は減速の必要性を認め、17%の患者では初回投与を2日に分割した。リツキサンを CHOP 療法と併用する場合、化学療法剤に対する標準的な減量法が適用可能である。リツキサン維持療法において、臨床に重大な有害事象が発現した場合には、標準的方法に従い投与を延期する。</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 治療において、リツキサンを2回投与する。リツキサン 250mg/m²を投与した7~9日後までに2回目投与を行う。2回目の投与量も 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 の製品モノグラフの処方情報全文を参照。</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。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、副腎皮質ホルモン剤によるプレメディケーションを考慮する。プレメディケーションは輸注関連反応の軽減に有効である。CLL に対する ML17102 試験において、ほとんどの症例に対し、各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) が投与された。</p> <p>初回投与</p> <p>リツキサン希釈溶液は、50mg/時で点滴静注を開始する。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。過敏反応又は輸注関連反応を認めない場合、30分毎に 50mg/時ずつ最大 400mg/時まで注入速度を上げる。この注入速度の場合、投与時間は 4.25 時間である。過敏反応又は輸注関連反応を発現した場合、注入速度を一時的に減速するか投与を中断する (WARNINGS</p>
--	--	--	---

			<p>AND PRECAUTIONS 参照)。症状が改善した後、減速又は中断前の 1/2 の注入速度で投与を継続できる。</p> <p>2 回目以降の投与 100mg/時で点滴静注を開始でき、忍容性がある場合には、30 分毎に 100mg/時ずつ最大 400mg/時まで注入速度を上げることができる。この注入速度の場合、投与時間は 3.25 時間である。</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せず、予め規定した治療サイクル数及び治療間隔を考慮し、専門医の判断にて後日投与する。</p> <p><u>関節リウマチ (RA)</u> <u>プレメディケーション</u> <u>リツキサンの各投与前に、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実施する。</u> <u>輸注関連反応の発現率と重症度の低減を目的に、副腎皮質ホルモン剤によるプレメディケーションを実施する。各回のリツキサン投与 30 分前にメチルプレドニゾロン 100mg 静注を完了する。(WARNINGS AND PRECAUTIONS: Rheumatoid Arthritis-Infusion-Related Events を参照)。</u></p> <p><u>投与量</u> <u>リツキサンによる治療では、1,000mg を 2 回点滴静注する。初回投与から 2 週間後に 2 回目の点滴静注を行う。</u></p> <p><u>RA 患者に対する再治療</u> <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、</u></p>
--	--	--	--

			<p><u>DAS28-ESR2.6（治療に対する寛解）以上の疾患活動性が残存する場合又は疾患活動性が悪化した場合に考慮する。また、前回治療から 16 週間以内に再治療を行わないこと。</u></p> <p>投与方法</p> <p>各コースの初回投与</p> <p><u>投与開始時の投与速度を 50mg/時として 30 分間投与し、その後 30 分毎に 50mg/時ずつ、最大 400mg/時まで注入速度を上げることができる。この注入速度の場合、投与時間は 4.25 時間である。</u></p> <p>各コースの 2 回目投与</p> <p><u>2 回目投与の場合、100mg/時で投与を開始することができ、その後 30 分毎に 100mg/時ずつ、最大 400mg/時まで注入速度を上げることができる。この注入速度の場合、投与時間は 3.25 時間である。</u></p> <p><u>2 回目以降の投与における 4mg/mL・250mL による 120 分間投与（関節リウマチのみ）</u></p> <p><u>先行する投与において、標準的投与スケジュールで投与し、重篤な輸注関連有害事象を発現しなかった患者では、2 回投与において、以前投与を行った時と同じ希釈濃度 4mg/mL、全量 250mL に調整し、120 分間投与を実施できる。62.5mL/時（125mg）で点滴静注を開始した後、150mL/時（875mg）で 90 分間投与する。120 分間投与の忍容性が認められた場合、その後の投与及び治療コースにおいて、120 分間投与を使用することができる。</u></p> <p><u>不整脈を含む臨床的に重要な心血管障害を有する患者や、生物学的製剤やリツキシマブによる過去の治療で重篤な infusion reaciton を認めた患者では、120 分間投与は行わない。</u></p>
--	--	--	--

			<p>多発血管炎性肉芽腫症（GPA、ヴェゲナ肉芽腫症）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）</p> <p>GPA/MPA 治療におけるリツキサンの推奨投与量は、375mg/m²（体表面積）点滴静注を、週1回、4週間投与する。</p> <p>重症の血管炎症状を有する患者の治療においては、メチルプレドニゾン 1000mg 静注を1日～3日間投与し、その後、経口プレドニゾン 1mg/kg/day（80mg/day を超えない。臨床的必要性に応じて漸減する）の併用を推奨する。この治療は、リツキサン投与開始前の14日以内、又はリツキサン投与時に開始し、リツキサン投与中及び4週間の投与終了後も継続する。</p> <p>リツキサン再治療時の安全性、及び有効性については確立していない（WARNINGS AND PRECAUTIONS and CLINICAL STUDIES 参照）。</p> <p>投与方法</p> <p>初回投与</p> <p>投与開始時の投与速度を 50mg/時として 30 分間投与し、その後 30 分毎に 50mg/時ずつ、最大 400mg/時まで注入速度を上げることができる。この注入速度の場合、投与時間は 4.25 時間である。</p> <p>2 回目以降の投与</p> <p>2 回目投与の場合、100mg/時で投与を開始することができ、その後 30 分毎に 100mg/時ずつ、最大 400mg/時まで注入速度を上げることができる。この注入速度の場合、投与時間は 3.25 時間である。</p> <p>治療中及び治療後に、ニューモシスチス・イロバチ肺炎（PJP）に対する予防措置の実施を推奨する。</p>
		備考	
豪国	販売名（企業名）		MABTHERA® (Roche Products Pty Limited)

		<p>効能・効果</p>	<p>4.1 効能効果</p> <p>非ホジキンリンパ腫</p> <ul style="list-style-type: none"> ・未治療、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。 ・CD20 陽性びまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する化学療法との併用療法。 <p>慢性リンパ球性白血病</p> <p>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</p> <p><u>重症で活動性を有する関節リウマチ成人患者で、1 剤以上の抗 TNF 治療で効果不十分、又は忍容性がない患者に対する、マブセラとメトトレキサートとの併用療法</u></p> <p><u>マブセラは、メトトレキサートとの併用療法において、X 線診断所見における関節破壊の進行率を低下させることが示されている。</u></p> <p>多発血管炎性肉芽腫症（ヴェゲナ肉芽腫症）（GPA）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）</p> <p>マブセラとグルコルチコイドとの併用で、重篤な活動性の多発血管炎性肉芽腫症（GPA、ヴェゲナ肉芽腫症）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）の患者に対する寛解導入療法。マブセラ再治療の有効性及び安全正は確立していない。</p>
		<p>用法・用量</p>	<p>4.2 投与量及び投与方法</p> <p>マブセラ静注用は皮下注射には用いない。患者に対して処方された適切な投与形態（静注又は皮下注）を確実に確認するため、製品ラベルの確認が重要である。</p> <p>マブセラは外来投与が可能である。</p> <p>マブセラは、蘇生処置が即座に実施できる</p>

			<p>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>マブセラの各投与30分から60分前に、解熱/鎮痛剤（パラセタモール等）及び抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションを実施する。マブセラを、ステロイド剤を含む化学療法と併用しない場合には、副腎皮質ホルモン剤によるプレメディケーションを考慮する。</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>マブセラ単剤治療における推奨投与量は、本剤 375mg/m² 点滴静注を、週 1 回、4 週間投与する。</p> <p>CHOP 療法との併用における推奨投与量は、本剤 375mg/m² を CHOP 療法の各サイクルの第 1 日目に点滴静注する（6 サイクル）。</p> <p>未治療、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ける推奨投与量は、本剤 375mg/m² を化学療法の各サイクルの第 1 日目に点滴静注し、最大 8 サイクルまで繰り返す。</p> <p>化学療法剤の投与前にマブセラを投与すること。化学療法剤投与前に、マブセラによる輸注関連反応が消失していることを確認する。</p> <p>濾胞性リンパ腫における維持療法</p> <p>未治療の患者で、寛解導入療法が奏効した患者に対し、維持療法を実施することができる。マブセラ 375mg/m²（体表面積）を、腫瘍増悪を認めるまで又は最大 2 年間、2 ヶ月毎に投与する。</p> <p>再発/治療抵抗性の患者で、寛解導入療法が奏効した患者に対し、維持療法を実施することができる。マブセラ 375mg/m²（体表面積）を、腫瘍増悪を認めるまで又は最大 2 年間、2 ヶ月毎に投与する。</p>
--	--	--	---

			<p>積)を、腫瘍増悪を認めるまで又は最大2年間、3ヵ月毎に投与する。</p> <p>びまん性大細胞型B細胞性非ホジキンリンパ腫</p> <p>CHOP療法との併用療法における推奨投与量は、本剤375mg/m²を、CHOP化学療法の各サイクルの第1日目(day 1)に点滴静注し、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>マブセラの各投与30分から60分前に、解熱/鎮痛剤(パラセタモール等)及び抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションを実施する。マブセラを、ステロイド剤を含む化学療法と併用しない場合には、副腎皮質ホルモン剤によるプレメディケーションを考慮する。</p> <p>化学療法との併用における推奨投与量は、第1サイクルでは本剤375mg/m²をday 1に点滴静注し、第2サイクル以降は500mg/m²をday 1に点滴静注する。合計6サイクル繰り返す(5.1 Pharmacodynamic Properties, Clinical Trials参照)。マブセラ投与終了後に併用化学療法の投与を開始する。</p> <p>CLL患者における腫瘍崩壊症候群発現リスクを低減するため、十分なハイドレーションと尿酸生成阻害剤を治療開始48時間前に開始する予防措置を推奨する。リンパ球数が25×10⁹/Lを超えるCLL患者の場合、急性のinfusion reaction、及び/又はサイトカイ放出症候群の発現率及び重症度を低減するため、各投与直前にメチルプレドニゾロン100mgの静注によるプレメディケーションを推奨する。</p> <p>治療中の投与量調整</p> <p>マブセラ投与量の減量は推奨しない。マブセラを化学療法と併用して使用する場合、化</p>
--	--	--	---

			<p>学療法剤の標準的な減量法が適用可能である。</p> <p>初回投与：投与開始時速度は50mg/時とする。過敏反応や輸注関連反応を認めない場合、30分毎に50mg/時ずつ、最大400mg/時まで注入速度を上げる。過敏反応や輸注関連反応が発現した場合、一時的に注入速度を減速するか投与を中断する（4.4 Special warnings and precautions for use 参照）。症状が改善した後、減速又は中断前の1/2の投与速度で投与を継続できる。</p> <p>2回目以降の投与：2回目以降の投与は100mg/時で開始することができ、その後、30分毎に100mg/時ずつ、最大400mg/時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>マブセラの各投与30分から60分前に、解熱/鎮痛剤（パラセタモール等）及び抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションを実施する。輸注関連反応の発現率及び重症度の低減を目的として、副腎皮質ホルモン剤によるプレメディケーションを行う。マブセラの各投与30分前にメチルプレドニゾロン100mg 静注によるプレメディケーションを完了する（4.4 Special warnings and precautions for use 参照）。</u></p> <p><u>マブセラによる治療は、1000mg を2回点滴静注する。マブセラの推奨投与量として、初回1000mg 点滴静注から2週間後に2回目の1000mg 点滴静注を行う。マブセラは、メトトレキサートと併用し、メトトレキサートの用量は各患者の忍容量とする。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><u>副腎皮質ホルモン剤、サリチル酸塩、非ステロイド系抗炎症剤又は鎮痛剤の併用療法は、マブセラ治療中も継続できる。</u></p> <p>疾患活動性を定期的に評価し、疾患の徴候</p>
--	--	--	--

			<p><u>や症状により再治療を行う。臨床試験では、先行治療の初回投与から 16 週間以内にマブセラによる再治療を実施した患者はいない。再治療開始時期は様々であり、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、複数回の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。</u></p> <p><u>ヒト抗キメラ抗体（HACA）が、マブセラ初回治療コース後に一部の患者で発現した。HACA の存在は、以降のマブセラ治療時における輸注関連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 例で、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。マブセラの再治療にあたっては、マブセラ治療のベネフィットとリスクのバランスについて慎重に検討し、再治療を行う場合は、16 週間以上の間隔を空けること。</u></p> <p><u>治療中の投与量調整</u></p> <p><u>各コースの初回投与</u>：投与開始時速度を 50mg/時として 30 分間投与し、その後 30 分毎に 50mg/時ずつ、最大 400mg/時まで注入速度を上げることができる。</p> <p><u>各コースの 2 回目投与</u>：2 回目投与の場合 100mg/時で投与を開始することができ、その後 30 分毎に 100mg/時ずつ、最大 400mg/時まで注入速度を上げることができる。</p> <p><u>関節リウマチのみ</u>：2 回目投与以降の急速投与スケジュール</p> <p><u>RA に対してマブセラは 1 回あたり 1000mg 投与され、輸注関連反応やその他の理由により注入速度の減速や投与中断がなく、上述の標準的投与スケジュールで投与した場合、初回投与は 4 時間 15 分、2 回目は 3 時間 15 分になると予測される。</u></p>
--	--	--	---

		<p><u>初回投与以降に標準的投与スケジュールでマブセラを投与し、重篤な輸注関連反応を発現しなかった患者では、2回目以降の投与において、希釈濃度 4mg/mL、希釈液量 250mL に調整し、急速投与ができる。250mg/時で 30 分間投与した後、600mg/時で 90 分間投与する。この急速投与スケジュールでは、1000mg/250mL を 2 時間で投与できる。</u></p> <p><u>不整脈を含む臨床的に重要な心血管障害を有する患者や、生物学的製剤やリツキシマブによる治療で重篤な infusion reaciton を認めた患者では、2 時間の急速投与スケジュールは用いない。</u></p> <p>多発血管炎性肉芽腫症（ヴェゲナ肉芽腫症）（GPA）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）</p> <p>マブセラの各投与 30 分から 60 分前に、解熱/鎮痛剤（パラセタモール等）及び抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションを実施する。</p> <p>GPA 及び MPA 治療における推奨投与量は、本剤 375mg/m²（体表面積）点滴静注を、週 1 回、4 週間投与する。</p> <p>重症の血管炎の症状を有する場合には、メチルプレドニゾン 1000mg 静注を 1 日～3 日間投与し、その後、マブセラ治療中及び治療後に、経口プレドニゾン 1mg/kg/day（80mg/day を超えない。臨床的必要性に応じて漸減する）投与を推奨する。</p> <p>初回投与：投与開始時速度を 50mg/時として 30 分間投与し、その後 30 分毎に 50mg/時ずつ、最大 400mg/時まで注入速度を上げることができる。</p> <p>2 回目以降の投与：2 回目以降の投与の場合、100mg/時で投与を開始することができ、その後 30 分毎に 100mg/時ずつ、最大 400mg/時ま</p>
--	--	---

			で注入速度を上げることができる。 GPA 及び MPA 患者に対し、マブセラ治療中及び治療後に、ニューモシスチス・イロベチ肺炎 (PJP) に対する予防措置の実施を推奨する。
		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 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	

	用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
	ガイドライ ンの根拠論 文	
	備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

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

2015年12月14日に PubMed.gov (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) において”rituximab”、”rheumatoid arthritis”で検索し、1343報を得た。

また、2020年6月19日に PubMed.gov (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) において”rituximab”、”rheumatoid arthritis”で検索し、1947報を得た。

2015年12月14日の検索結果から、英語以外の文献、開発要望 (II-261) で示された文献、未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2)) (要望番号 IV-2) (以下、開発要望書) に示された文献を除き、開発要望書に示された前方視的試験 (REFLEX trial 及び IMAGE trial) の追跡調査報告2報、また、観察研究の7報及び後方視的解析の1報を選択し、2020年6月19日の検索結果から、2015年12月15日以降に公表された論文で、開発要望書に示された論文を除外し、前方視的試験又は研究7報、後方視的試験及び観察研究2報、並びに安全性に関するコホート研究等6報を追加し以下に示した。

また、総説の7報を入手し、「(2) Peer-review journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況」に示し、2020年6月19日の検索結果から4報を追加した。

<海外における臨床試験等>

[前方視的試験]

1) REFLEX trial (開発要望文献-2) の5年追跡調査

Keystone EC, Cohen SB, Emery P, et al. Multiple courses of rituximab produce sustained clinical and radiographic efficacy and safety in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to 1 or more tumor necrosis factor inhibitors: 5-year data from the REFLEX study. J Rheumatol. 2012;39(12):2238-2246. 企業見解文献 6

① 目的

REFLEX 試験とその後のオープンラベル延長試験において5年間の追跡が行われ、有効性、X線診断による効果及び安全性について解析が行われた。

② 患者背景

REFLEX 試験では、リツキシマブ群（リツキシマブ+メトトレキサート）に 308 例、プラセボ群（プラセボ+メトトレキサート）に 209 例が割り付けられ、プラセボ群の患者で効果が認められなかった症例は、16 週目からリツキシマブによる救援治療を受けることができた。また、リツキシマブ初回投与で効果を認めた症例（プラセボ群でリツキシマブの救援治療を受けた患者を含む）が、オープンラベル延長試験（OLE 試験）で引き続きリツキシマブ治療を行うことができるとした。OLE 試験は、1 コースの 24 週以上後から、2 コース目以降は 16 週間以上の間隔をあけて、swollen joint count (SJC) 及び tender joint count (TJC) が 8 以上、及び医師の判断により再治療が行われた。REFLEX 試験は 517 例がランダム化され、その後 OLE 試験に移行した 480 例（REFLEX 試験でリツキシマブ群に割り付けられた 308 例と、プラセボ群に割り付けられた 172 例）に対し、リツキシマブの再治療が 1 コース以上行われた（表 3）。

リツキシマブの再治療（1000mg を 2 週間間隔で 2 回投与）コース数は、2 コース以上が 317 例、3 コース以上が 259 例、4 コース以上が 195 例、5 コース以上が 122 例であった。1 コース目で中止した症例が最も多かった（133 例、27.7%）が、主な理由は、1 コース目で効果が認められた症例に対して再投与できるという基準によるものであり、安全性によるものではなかった。2 コース目以降の中止率は約 10%であった。有害事象による中止は少なかったが（リツキシマブ治療 5 コースにおいて 29 例、6%）、1 コース目において最も多かった。5 年間の追跡で、治療中止の原因となった有害事象は、一般・全身障害および投与部位の状態（7 件、全て infusion reaction）、良性、悪性および詳細不明の新生物（7 件）、感染症および寄生虫症（6 件）、筋骨格系および結合組織障害（4 件、全て関節リウマチの悪化）であった。

5 年間で最高 12 コースの治療が行われた。治療間隔の中央値は 0.98 年（コース 1～2、n=317）、1.06 年（コース 2～3、n=259）、1.02 年（コース 3～4、n=195）、0.91 年（コース 4～5、n=122）であった。

表 3

	リツキシマブ 治療 (480 例)	X 線診断群	
		プラセボ群 (79 例)	リツキシマブ群 (105 例)
女性、例数 (%)	387 (80.6)	62 (78.5)	89 (84.8)
人種 (白人)、例数 (%)	422 (87.9)	69 (87.3)	89 (84.8)
年齢 (歳)、平均 (標準偏差)	52.5 (12.4)	52.9 (10.7)	53.5 (10.7)
リウマチ罹患期間 (年)、平均 (標準偏差)	12.0 (8.1)	10.5 (7.4)	13.5 (9.4)
RF/ACPA 陽性、例数 (%)	393/437 (89.9)	72/74 (97.3)	91/96 (94.8)
TJC、平均 (標準偏差)	34.7 (15.6)	34.2 (16.3)	32.6 (13.7)

SJC、平均（標準偏差）	23.6（12.3）	24.5（13.3）	23.9（11.4）
CRP（mg/dL）、平均（標準偏差）	3.8（4.0）	3.8（3.3）	3.4（3.5）
ESR（mm/h）、平均（標準偏差）	47.3（26.1）	49.6（25.3）	46.5（23.9）
DAS28-ESR、平均（標準偏差）	6.9（1.0）	6.9（1.0）	6.8（1.0）
HAQ-DI、平均（標準偏差）	1.9（0.6）	1.9（0.5）*	1.8（0.6）
ベースライン mTSS、 平均（標準偏差）	-	30.9（33.8）	28.4（23.6）

* 78 例

RA, rheumatoid arthritis; ACPA, anticitrullinated protein antibodies; CRP, C-reactive protein; DAS28, Disease Activity Score in 28 joints; ESR, erythrocyte sedimentation rate; HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire Disability Index; mTSS, modified Total Sharp Score; RF, rheumatoid factor; SJC, swollen joint count; TJC, tender joint count.

③ 臨床的有効性

各コースの 24 週後の有効性を表 4 に示す。ACR 反応率、EULAR 反応率共に、5 コースを通して効果を持続、又は改善していた。5 コースを超える治療後の評価でも、効果を維持していた。

表 4 （RTX 治療患者：480 例）

	1 コース目	2 コース目	3 コース目	4 コース目	5 コース目
ACR 反応率、例数	400	279	225	161	91
ACR20、%	62.0	72.8	72.4	65.8	70.3
ACR50、%	30.8	41.2	47.6	44.7	41.8
ACR70、%	13.0	19.4	26.2	24.2	22.0
EULAR 反応率、例数	390	275	224	157	90
Moderate/good response、%	77.2	89.5	88.8	91.7	84.4
DAS28 LDA、%	16.9	26.5	35.3	31.2	28.9
DAS28 remission、%	8.7	14.2	18.3	19.1	13.3
DAS28-ESR、例数	390	275	224	157	90
平均変化（標準偏差）	-2.19 (1.42)	-2.71 (1.35)	-2.99 (1.44)	-2.99 (1.55)	-3.04 (1.70)
HAQ-DI、例数	400	283	224	161	90
平均変化（標準偏差）	-0.48 (0.57)	-0.52 (0.57)	-0.55 (0.60)	-0.55 (0.61)	-0.61 (0.64)
MCID HAQ-DI が ≥ 0.22 低下した患者の割合（%）	66.0	68.6	70.1	69.6	71.1

LDA (low disease activity) : DAS28-ESR (Disease Activity Score in 28 joints using erythrocyte sedimentation rate) ≤ 3.2 と定義し、寛解は DAS28-ESR < 2.6 と定義した。

ACR, American College of Rheumatology; EULAR, European League Against Rheumatism; HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire-Disability Index; MCID, minimal clinically important difference.

X 線診断において、両群で関節破壊の進行 (Progressive joint damage, PJD) が認められたが、プラセボ群にランダム化された症例において、リツキシマブ群と比

較し、より関節破壊の進行が認められた（表 5）。また、関節破壊を認めた患者の割合はプラセボ群と比較しリツキシマブ群で低く、mTSS の低下はプラセボ群及びリツキシマブ群で認めたが、低下の割合はリツキシマブ群で低かった。

表 5

mTSS 変化、平均（標準誤差）	1 年目*	4 年目	5 年目
プラセボ群（79 例）	2.39（0.45）	5.26（0.91）	5.51（0.95）
リツキシマブ群（105 例）	1.08（0.24）	2.86（0.60）	3.21（0.64）

* 1 年目はプラセボ群 75 例、リツキシマブ群が 102 例。

mTSS, modified Total Sharp Score.

④ 安全性

5 年間を通して（1768 人年）、有害事象、重篤な有害事象、感染症の発現率は変動しなかった。100 人年あたりの全発現率は、有害事象は 344.87/100 人年（95%CI 336.32–353.64/100 人年）、重篤な有害事象は 22.34/100 人年（95%CI 20.24–24.65/100 人年）であった。有害事象発現率はリツキシマブ初回投与から 1 年間で最も高く、2 年目に減少し、その後はリツキシマブの治療コース数に係わらず一定であった。感染症の 100 人年あたりの全発現率は 97.50/100 人年（95%CI 93.01–102.21）であり、重篤な感染症は 5.60/100 人年（95%CI 4.60–6.82）であった。重篤な感染症の発現はリツキシマブ初回投与から 2 年後が最も多かった。最も発現の多かった重篤な感染症は肺炎であり、1 コース目に 5 例（1%）、2 コース目に 1 例（1%未満）、3 コース目に 4 例（2%）、4 コース目では認めず、5 コース目に 1 例（1%未満）認められた。重篤な日和見感染症（スケドスポリウム肺感染症）は 5 年間で 1 件のみ認められた。5 年目以降に、重篤な日和見感染症が 2 件認められ、1 例は咽頭膿瘍、もう 1 例は PML であった。

Infusion-related reactions（IRR）は 189 例（39%）に認められた。重篤な IRR は 6 例に 7 件認められ、そのうち 5 件は初回投与時に認められた。

19 例で致死的な有害事象が発現した。主な死亡原因は様々であり、活動性の難治性関節リウマチを認める患者であった。主な死亡原因は、悪性腫瘍（6 例）及び心疾患（5 例）であり、リツキシマブの投与により死亡率の増加は認められず、投与に関連する死亡は認めなかった。

2) IMAGE trial（開発要望文献-5）の 2 年追跡調査

Tak PP, Rigby W, Rubbert-Roth A, et al. Sustained inhibition of progressive joint damage with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: 2-year results from the randomised controlled trial IMAGE. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(3):351-357. 企業見解文献 7

① 目的

2 年間の追跡による関節破壊の進行及び臨床効果について評価された。

② 評価項目

IMAGE 試験では、リツキシマブ 500mg を 2 回投与とメトトレキサート (MTX) との併用、リツキシマブ 1000mg を 2 回投与と MTX との併用、又はプラセボと MTX との併用にランダム化し、主要評価項目として 52 週時点の関節破壊進行抑制を Genant-modified total Sharp score (mTSS) を評価した。なお、データ解析のため 52 週時点で盲検化を解除したが、スポンサー以外の研究者、施設担当者、患者及び X 線画像診断者に対しては、盲検化を維持したまま試験を継続した。プラセボ対照期間を 104 週まで継続し、104 週時点の mTSS、全骨びらんスコア (total erosion score)、関節裂隙狭小スコア (joint space narrowing from baseline) の変化量を評価した。また、臨床効果として ACR 反応率、EULAR 反応率及び DAS28-ESR の変化等を評価した。

③ 患者背景

登録例数 755 例のうち、104 週までの追跡が完了した症例は 606 例 (80%) であった。治療中止の主な理由は、効果を認めない又は治療継続拒否によるものであった。104 週まで完了した症例の割合は、プラセボ群 (71%) と比べてリツキシマブ 500mg 投与群及びリツキシマブ 1000mg 投与群 (それぞれ 85%) で高かった。

2 年時点で、67~68%の症例は治療を 3 コース行っており、一部の患者は 5 コース目まで治療を行っていた。治療回数は 3 群間で違いはなかった。

④ 有効性

104 週時点の X 線診断結果を表 6 に示す。

リツキシマブ 1000mg 投与群で関節破壊抑制効果が持続して認められた。スクリーニング時からの mTSS 変化量及び全骨びらんスコアは、プラセボ群と比較してリツキシマブ 1000mg 投与群 (それぞれ $p < 0.0001$) 及びリツキシマブ 500mg 投与群 (それぞれ $p < 0.05$) で有意に低下した。また、関節裂隙狭小スコアは、52 週時点で効果を認めなかったが、104 週時点では、プラセボ群と比較しリツキシマブ 1000mg 投与群で有意に低下した (0.18 vs. 0.63, $ex-p = 0.0183$)。52 週時点において、X 線診断上関節破壊の進行を認めなかった症例で、104 週時点で関節破壊の進行を認めなかった症例の割合は、プラセボ群が 64%、リツキシマブ群 (1000mg 投与群と 500mg 投与群) が 82%であった。過去に、リツキシマブ投与症例での関節破壊はベースラインから 24 週までにほとんど観察されると報告した。24 週以降の関節破壊の変化について、リツキシマブ 500mg 投与群及びリツキシマブ 1000mg 投与群では小さかったが、プラセボ群では直線的に悪化した。24 週から 104 週における関節破壊を比較した場合、プラセボ群と比べてリツキシマブ 1000mg 投与群ではほぼ完全な抑制が認められ (97%, 0.02 vs. 0.72)、リツキシマブ 500mg 投与群でも 90%の関節破壊抑制が認められた (0.07 vs. 0.72)。

表 6 X 線診断結果 (104 週時点)

	プラセボ +MTX (n=233)	リツキシマブ (500mg×2) +MTX (n=239)	リツキシマブ (1000mg×2) +MTX (n=244)

関節破壊 mTSS 平均変化量	1.95	0.76*	0.41***
関節破壊進行※を認めなかった患者割合 (%)	37%	49%*	57%***
びらんスコア びらんスコアが上昇した患者の割合 (%)	1.32 38%	0.50* 53%**	0.23*** 59%***
関節裂隙狭小スコア	0.63	0.26	0.18*

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

※mTSS の変化が 0 以下。

臨床効果について、104 週時点の結果を表 7 に示す。

リツキシマブ群において、52 週時点の臨床効果が 104 週まで維持されていることが認められた。ACR 反応率 (ACR20/50/70/90) は、プラセボ群と比較し、リツキシマブ 500mg 投与群及びリツキシマブ 1000mg 投与群で高かった。疾患活動性 (EULAR response 及び DSA28-ESR の平均変化) は、プラセボ群と比較し、リツキシマブ群で顕著に改善し、身体機能 (HAQ-DI スコア低下の平均) については、リツキシマブ群で有意な低下 (104 週時点、p<0.0001) を認めた。

表 7. 臨床効果 (104 週時点)

	プラセボ + MTX (n=249)	リツキシマブ (500mg×2) + MTX (n=249)	リツキシマブ (1000mg×2) + MTX (n=250)
疾患活動性 寛解率† (%)	22%	39%**	40%**
平均 ACRn‡	30.7	55.4	58.5
EULAR good response (%)	23%	44%**	48%**
DSA28 LDA (%)	25%	45%**	48%**
DSA28 remission (%)	13%	34%**	32%**
身体機能 HAQ-DI 低下が 0.22 以上 (%)	77%	84%	86%*

*p<0.05, **p<0.0001 vs プラセボ

†ACR70 改善が少なくとも 6 ヶ月以上継続した症例の割合とした。

‡全群とも対象症例は 248 例であった。

分散分析は層別因子 (リウマトイド因子、地域) で調整した。Cochran-Mantel-Haenszel test はカテゴリ変数の解析に使用し、非寛解例の補完は ACR major clinical response 及び EULAR response を使用し、last observation carried forward は DAS28 LDA, DAS28 寛解及び HAQ-DI に対して使用した。

ACRn, American College of Rheumatology index of improvement in RA; DAS28, Disease Activity Score in 28 joints; EULAR, European League Against Rheumatism; HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire-Disability Index; LDA, low disease activity; MTX, methotrexate; RF, rheumatoid factor.

⑤ 安全性

104 週時点の安全性は、52 週時点に確認された事象一致しており、新たな安全性

に関するシグナルは認められなかった。リツキシマブ群の安全性プロファイルはプラセボ群で認められたものと同様であった。

安全性プロファイルを表 8 に示す。

有害事象のために試験中止となった症例の割合は低く、プラセボ群 7%、2 つのリツキシマブ群がそれぞれ 3% であった。試験中止に関連する特定の有害事象は認めなかった。また、104 週時点までに死亡した症例は 6 例で、プラセボ群 3 例（肺炎：2 例、脳梗塞：1 例）、リツキシマブ 500mg 投与群 2 例（肺炎：1 例、原因不明（呼吸困難後に死亡）：1 例）、リツキシマブ 1000mg 投与群 1 例（十二指腸潰瘍）であった。

全有害事象及び重篤な有害事象の頻度、全ての感染症及び重篤な感染症の発現率は全群において同様であった。また、治療コース毎で、1 件以上の有害事象を発現した症例の割合は、全群で同様であった。

輸注関連反応が最も多く認められた有害事象であり、主に初回投与時に認められ、その後低下した。

重篤な感染症はプラセボ群で高い傾向であり（8% vs. 5%）、重篤な日和見感染は 52 週より前に認められたが、52 週から 104 週では認めなかった。

表 8 安全性概要

発現数 (%)	プラセボ + MTX (n=249)	リツキシマブ (500mg×2) + MTX (n=249)	リツキシマブ (1000mg×2) + MTX (n=250)
観察 (人年)	422.11	457.92	462.09
全有害事象	215 (86)	206 (83)	217 (87)
重篤な有害事象	42 (17)	37 (15)	33 (13)
試験中止に至った有害事象	17 (7)	8 (3)	7 (3)
死亡†	3 (1)	2 (<1)	1 (<1)
輸注関連反応			
1 コース目*	31 (12)	35 (14)	46 (18)
2 コース目*	21‡ (10)	20 (9)	21 (10)
3 コース目*	10 (6)	11 (7)	12 (7)
4 コース目*	10 (8)	10 (9)	8 (7)
5 コース目*	2 (6)	1 (4)	3 (12)
全ての感染症	146 (59)	162 (65)	160 (64)
重篤な感染症§	19 (8)	13 (5)	12 (5)
全ての悪性腫瘍	7 (3)	6 (2)	3 (1)
重篤な悪性腫瘍	6 (2)	5 (2)	2 (<1)
有害事象発現率 (/100 人年) (95%CI)			
全ての感染症	99.50 (90.42; 109.49)	92.37 (83.98; 101.61)	109.50 (100.36; 119.47)
重篤な感染症	4.97 (3.24; 7.63)	4.15 (2.65; 6.50)	3.25 (1.96; 5.38)

* 割合は各治療コースの症例数に基づく。

† 安全性の追跡期間中の死亡を含む。

‡ 1例がプラセボ群にランダム化されたが、2コース中にリツキシマブが投与され、軽微な輸注関連反応を発現した。当該症例では、他の重篤な有害事象を認めず、プラセボ群に含めて集計した。

§ 重篤及び/又は抗生物質の静注による治療として報告。

[観察研究]

- 3) Emery P, Gottenberg JE, Rubbert-Roth A, et al. Rituximab versus an alternative TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis who failed to respond to a single previous TNF inhibitor: SWITCH-RA, a global, observational, comparative effectiveness study. Ann Rheum Dis. 2015;74(6):979-984.^{企業見解文献 8} (英国、American College of Rheumatology の 2015 年版ガイドライン (以下、ACR 2015 ガイドライン) の文献 69 及び European League Against Rheumatism の 2019 年版ガイドライン (以下、EULAR 2019 ガイドライン) の文献 98)

TNF 阻害剤で効果を認めない関節リウマチ患者に対するリツキシマブと TNF 阻害剤の効果を比較する前方視的国際共同観察試験 (SWITCH-RA 試験) が行われた。

初回の TNF 阻害剤で効果を認めない関節リウマチ症例を、2 回目の TNF 阻害剤治療又はリツキシマブ治療の開始後 4 週間以内に登録した。主要評価項目は、6 カ月間の DAS28 とした (DAS28-3-ESR で算出する patient's global health component は除く)。

2 回目の生物学的治療として、リツキシマブが投与された症例 (リツキシマブ群) は 604 例、初回とは異なる TNF 阻害剤が投与された症例は 507 例 (TNFi 群) であった。初回 TNF 阻害剤治療の中止理由は、効果を認めない (827 例)、忍容性がない (263 例)、その他 (21 例) であった。DAS28-3-ESR を測定できた 728 例 (リツキシマブ群 405 例、TNFi 群 323 例) について評価した。

ベースラインの DAS28-3-ESR 平均値はリツキシマブ群で有意に高く (5.2 ± 1.2 vs. 4.8 ± 1.3 , $p < 0.0001$)、6 カ月時点の最小 2 乗平均変化量はリツキシマブ群で有意に大きかった (-1.5 ± 0.2 vs. -1.1 ± 0.2 , $p = 0.007$)。この差は、初回 TNF 阻害剤治療で効果を認められず治療を中止した症例でも認められたが (-1.7 vs. -1.3 , $p = 0.017$)、忍容性が認められず治療を中止した症例では認められなかった (-0.7 vs. -0.7 , $p = 0.894$)。

血清学的陽性 (RF 及び/又は ACPA) の症例では、リツキシマブ群で DAS28-3-ESR の改善が有意に大きく (-1.6 ± 0.3 vs. -1.2 ± 0.3 , $p = 0.011$)、特に効果を認められず治療を中止した症例で差を認めた (-1.9 ± 0.3 vs. -1.5 ± 0.4 , $p = 0.021$)。

有害事象の発現頻度は、リツキシマブ群と TNFi 群で同等であった。

- 4) Soliman MM, Hyrich KL, Lunt M, et al. Rituximab or a second anti-tumor necrosis factor therapy for rheumatoid arthritis patients who have failed their first anti-tumor necrosis factor therapy? Comparative analysis from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(8):1108-1115.^{企業見解文献 9} (英国、ACR 2015 ガイドラインの文献 68)

英国リウマチ学会の生物学的製剤レジストリー (the British Society for Rheumatology Biologics Register) の症例データの比較解析が行われた。

初回 TNF 阻害剤治療で効果を認めない症例において、2 回目の治療として、TNF 阻害剤を使用する場合 (TNFi 群) と、リツキシマブを使用する場合 (リツキシマブ群) の効果を比較した。

2 回目の治療開始から 6 ヶ月後の有効性を、EULAR 反応率及び Health Assessment Questionnaire (HAQ) スコアの改善 (0.22 以上) により評価した。2 群間の比較は、傾向スコアにより調整した回帰分析により行った。

1328 例に対して EULAR 反応率が評価され、937 例で HAQ スコアが評価された。2 回目の治療開始後 6 ヶ月時点において、EULAR 反応率はリツキシマブ群が 54.8%、TNFi 群が 47.3%であった。HAQ スコアの改善では、リツキシマブ群が 38.4%、TNFi 群が 29.6%であった。

回帰分析では、リツキシマブ群で EULAR 基準の有効に至る場合が有意に高い傾向であり (オッズ比 1.31、95%CI : 1.02 ; 1.69)、HAQ スコアの改善でも同様の傾向であった (オッズ比 1.49、95%CI : 1.07 ; 2.08)。

- 5) Kekow J, Mueller-Ladner U, Schulze-Koops H. Rituximab is more effective than second anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis patients and previous TNF α blocker failure. Biologics. 2012;6:191-199.^{企業見解文献 10} (ドイツ、ACR2015 ガイドラインの文献 67)

1 種類の TNF 阻害剤 (エタネルセプト、アダリムマブ又はインフリキシマブ) で効果を認めなかった関節リウマチ患者を対象として、その他の TNF 阻害剤 (TNFi 群) とリツキシマブ (リツキシマブ群) の効果を比較する後方視的多施設非介入コホート研究が行われた。

本研究では、TNF 阻害剤で治療したにもかかわらず、DAS28 が 3.2 以上である活動性関節リウマチ患者を対象とし、有効性の評価は DAS28、EULAR 反応率により行い、2 群間の比較を行った。主要評価項目は 6 ヶ月時点の DAS28 とした。また、Health Assessment Questionnaire (HAQ) による評価を行った。

① 患者背景

ドイツの 45 施設、247 例のデータを用い、安全性は 247 例、有効性は 196 例について解析した。2 回目の治療開始より平均 6.6 ヶ月間追跡した。

リツキシマブ群 (1g を 2 回投与) 90 例、TNFi 群 106 例とし、年齢中央値は、リツキシマブ群が 57 歳 (範囲 27~79 歳)、TNFi 群が 58 歳 (範囲 : 21~83 歳) であり、登録時の罹患期間中央値は、リツキシマブ群が 7.3 年 (範囲 : 0.9~30.6 年)、TNFi 群が 8.4 年 (範囲 : 0.2~38.3 年) であった。

② 有効性

観察期間終了時の DAS28 は、TNFi 群と比較して、リツキシマブ群で有意に低かった (-1.64 [95% CI : -1.92 ; -1.36] vs. -1.19 [95% CI : -1.42 ; -0.96]、p=0.013)。また、RF 陽性の場合 (-1.66 [95% CI : -1.98 ; -1.34] vs. -1.17 [95% CI : -1.43 ;

-0.91]、p=0.018) 及び抗 CCP 陽性の場合 (-1.75 [95% CI : -2.07 ; -1.43] vs. -1.06 [95% CI : -1.34 ; -0.78]、p=0.002) でも、TNFi 群よりリツキシマブ群で有意に低かった。

EULAR 反応率は、TNFi 群と比較して、リツキシマブ群で Good response が高く (30.0% vs. 15.1%)、No response はリツキシマブ群で有意に低かった (22.2% vs. 34.9%、p=0.022 カイ二乗検定)。また、EULAR 反応率はリウマトイド因子陽性例及び抗 CCP 陽性例においても、リツキシマブ群で有意に高かった (p=0.023 及び p=0.003 カイ二乗検定)。

③ 安全性

安全性解析対象 247 例のうち、観察期間中に 1 つ以上薬物有害反応を発現した症例は、リツキシマブ群が 7 例 (124 例中 5.6%)、TNFi 群が 5 例 (123 例中 4.1%) であった。生物学的製剤との関連性が否定できない薬物有害反応は、リツキシマブ群が 15 件、TNFi 群が 6 件であった。薬物有害反応の発現は、1 例を除き女性患者で報告され、多くの事象は皮膚障害であった。

Infusion reaction は、リツキシマブ群の 3 例に発現し、1 例は軽度の顔面感覚麻痺で投与を中断し、別の 1 例は肝機能検査値の中等度上昇により投与を中止し、残りの 1 例は感染症、全身性掻痒、筋肉痛、じんま疹、眼球腫脹、疲労感を認めた。リツキシマブ群の 1 例で重篤な薬物有害事象 (爪形成異常、脱水、貧血) を発現したが、その他の薬物有害事象は軽度又は中等度であった。薬物有害反応の転帰について、2 例で不変と報告がされたが、その他の事象は回復を認めた。この観察研究中に、死亡又は重篤な有害事象の報告はなかった。

6) Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, Ruiz J, et al. Comparative effectiveness of switching to alternative tumour necrosis factor (TNF) antagonists versus switching to rituximab in patients with rheumatoid arthritis who failed previous TNF antagonists: the MIRAR Study. Ann Rheum Dis. 2012;71(11):1861-1864.企業見解文献 11 (スペイン、ACR2015 ガイドラインの文献 74)

1 種類以上の TNF 阻害剤で効果を認めず、リツキシマブ又は他の TNF 阻害剤を投与し有効性を比較した多施設共同前方視的 3 年間観察コホート研究 (MIRAR 試験) が行われた。

ベースラインの DAS28 及び HAQ スコアについて、6、9 及び 12 ヶ月後の成績を傾向スコア五分位数で調整し比較した。

リツキシマブ群 591 例 (52.6%) と、TNFi 群 533 例 (47.4%) の合計 1124 例が登録された。リツキシマブ群で罹患期間が有意に長く (p=0.0001)、先行 TNF 阻害剤治療回数及び圧痛・腫脹関節数が有意に多かった (それぞれ、p<0.0001)。

DAS28 の低下について、リツキシマブ群と TNFi 群の間で有意な差は認めなかったが、リツキシマブ群とアダリムマブ及びインフリキシマブ投与例との間では有意差が認められた (それぞれ、p=0.001 と p=0.05)。HAQ スコアの改善が 0.22 を超えた症例の割合は、わずかに有意ではなかった。(p=0.06)

- 7) Chatzidionysiou K, van Vollenhoven RF. Rituximab versus anti-TNF in patients who previously failed one TNF inhibitor in an observational cohort. Scand J Rheumatol. 2013;42(3):190-195.^{企業見解文献 12} (スウェーデン、ACR2015 ガイドラインの文献 66)

TNF 阻害剤による治療で効果が認められなかった関節リウマチ患者に対し、リツキシマブと TNF 阻害剤による治療を行い、効果を比較する観察的コホート研究が行われた。

本研究では The Stockholm TNF follow-up registry (STURE) を用いた。有効性は、治療開始 6 カ月後の DAS28 の改善及び EULAR 反応率で評価した。

① 患者背景

2005 年 1 月 1 日から 2010 年 12 月 31 日の間に TNF 阻害剤による治療を開始し、1 種類の TNF 阻害剤 (インフリキシマブ、アダリムマブ、エタネルセプト) で効果を認めず、抗 TNF モノクローナル抗体 (インフリキシマブ又はアダリムマブ)、エタネルセプト又はリツキシマブに治療を切り替えた関節リウマチ患者を対象とした。

328 例を対象として、リツキシマブ群 69 例、TNFi 群 161 例、エタネルセプト群 (ETA 群) 98 例であった。平均年齢±標準偏差は、リツキシマブ群が 60.3±14.0 歳、TNFi 群が 55.8±13.8 歳、ETA 群が 52.7±14.4 歳であった。罹患期間に有意差はなく、リウマトイド因子陽性例が、リツキシマブ群 (91.3%) で有意に高かった (p=0.05)

② 治療の効果

治療開始後 6 カ月時点の DAS28 は全ての群で有意に改善し (全群で p<0.0001、対応のある t 検定)、DAS28 低下の平均値±標準偏差は、リツキシマブ群が 1.70±1.18、ETA 群が 1.40±1.51、TNFi 群が 0.67±1.36 であり、TNFi 群と比較しリツキシマブ群と ETA 群で有意な低下が認められた (それぞれ、p<0.0001、p=0.006)。

治療開始後 6 カ月時点の EULAR 反応率について、Good response、Moderate response 及び No response の割合は、リツキシマブ群 (n=35) が 22.9%、54.2% 及び 22.9%、ETA 群 (n=48) が 33.3%、33.3% 及び 33.4%、TNFi 群 (n=87) が 13.8%、29.9% 及び 56.3% であった。Good response と No response について、ETA 群と TNFi 群 (p=0.003) 及び RTX 群と TNFi 群 (p=0.02) の比較で有意な差が認められた。

③ TNF 阻害剤切り替えに関する効果

ETA で効果が得られなかった患者では、TNFi 群 (n=68) と比較してリツキシマブ群 (n=18) で DAS28 が有意に改善した (0~6 カ月の DSA28 改善: 1.96±0.90 vs. 0.69±1.34, p=0.01、95%CI: 0.10; 0.75、p 値は年齢、リウマトイド因子、DAS28 ベースライン及び HAQ で補正)。TNF 阻害剤で効果が認められなかった患者では、リツキシマブ群 (n=16) 及び ETA 群 (n=47) で同様の DAS28 改善が認められ (0~6 カ月の DSA28 改善: それぞれ 1.42±1.40 及び 1.40±1.51)、これらの改善は TNFi 群 (n=15) (0~6 カ月の DSA28 改善: 0.55±1.53) と比較して高かった (有意差な

し)。また、EULAR 反応率の Good response、Moderate response 及び No response の割合についても同様の結果であった。

④ 以前の治療の中止理由

初回 TNF 阻害剤による治療中止理由が、効果を認めなかった場合では、リツキシマブへの切り替えよりも 2 種類目の TNF 阻害剤への切り替えが多く (57.9%と 31.9%、 $p<0.0001$)、一方、初回 TNF 阻害剤治療で有害事象を経験した場合は、2 種類目の TNF 阻害剤への切り替えより (19.7%)、リツキシマブへの切り替えが多かった (43.5%)。

先行する TNF 阻害剤治療の中止理由が、忍容性を認めなかった場合では、TNFi 群と比較しリツキシマブ群で DAS28 の改善 ($p=0.02$ 、95%CI : 0.08 ; 0.89) 及び EULAR 反応率の Good response 及び Moderate response ($p=0.04$) が有意に高かった。また、ETA 群と比較しリツキシマブ群では、DAS28 ($p=0.3$ 、95%CI : 0.52 ; 1.60) 及び EULAR 反応率の Good response 及び Moderate response ($p=0.09$) が高かった (有意差なし)。治療の切り替え理由が、効果が認められなかった場合、DAS28 の改善はリツキシマブ群、ETA 群及び TNFi 群で同様の結果であり、EULAR 反応率の Good response 及び Moderate response については、リツキシマブ群が 60%、ETA 群が 70%及び TNFi 群が 40.4%であった (リツキシマブ群と TNFi 群の比較は $p=0.05$ 、TNFi 群と ETA 群の比較は $p=0.02$)。

初回 TNF 阻害剤治療の中止理由が、効果が認められなかった場合について詳細に検討した結果、TNF 阻害剤の効果が減弱された後 (2 回目治療で効果を認めず)、リツキシマブ群では TNFi 群と比較して、DAS28 ($p=0.03$ 、95%CI : 0.26 ; 2.55) 及び EULAR 反応率 ($p=0.03$) が有意に改善した。また、有意差を認めなかったが、ETA 群と比較しリツキシマブ群で改善を認めた。

- 8) Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, et al. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. Arthritis Rheum 2007;56(5):1417-1423. 企業見解文献¹³ (スイス、ACR2015ガイドラインの文献72)

1 種類以上の TNF 阻害剤による治療で効果を認めなかった関節リウマチ患者に対し、リツキシマブ又は他の TNF 阻害剤による治療を行った場合の有効性を比較するコホート研究が行われた。

Swiss Clinical Quality Management の前方視的コホート研究で 1 種類以上の TNF 阻害剤 (インフリキシマブ、エタネルセプト、又はアダリムマブ) による治療で効果を認めず、その後に 1 サイクルの RTX 又は他の TNF 阻害剤を投与したリウマチ患者を対象として、疾患活動性 (DAS28) の経時的変化を追跡し、長期間のデータを多変量回帰モデルにより評価した。

関節リウマチ患者 116 例を対象とした。50 例に対してリツキシマブを投与し (リツキシマブ群)、66 例に 2 種類目又は 3 種類目の TNF 阻害剤を投与した (TNFi 群)。リツキシマブ群には、リツキシマブ 1000mg を 2 回投与し、グルココルチコイドを併

用した。また、リツキシマブ群の13例(26%)に対し、12ヵ月後(中央値、四分位範囲9~15ヵ月)に再度リツキシマブを投与した。TNFi群ではアダリムマブ(40mgを2週間毎に皮下投与)が49%、エタネルセプト(50mgを1週間毎に皮下投与)が27%、インフリキシマブ(3mg/kgから静注開始)が24%であった。ベースラインにおいて、リツキシマブ群で、先行するTNF阻害剤投与回数が多いことを除き、両群間の年齢、性別、罹患期間及び疾患活動性について、有意差を認めなかった。116例について、9ヵ月(中央値)の追跡が行われ、DAS28の評価が平均4.3回行われた。

主要評価項目であるDAS28について、TNFi群と比較してリツキシマブ群でより好ましい結果であった($p=0.01$)。治療開始後6ヵ月時点のDAS28低下の平均値は、リツキシマブ群が-1.61(95%CI:-1.97;-1.25)、TNFi群が-0.98(95%CI:-1.33;-0.62)であった。DAS28改善の予測因子はTNF阻害剤による以前の治療回数(2種類以上の場合DAS28が+0.44、95%CI:0.004;0.87、1種類の場合と比較: $p=0.05$)、DMARDの併用(併用した場合DAS28が-0.30、95%CI:-0.04;-0.56、併用しない場合との比較: $p=0.03$)。

副次評価項目である圧痛関節数及びESRについて、TNFi群と比較し、リツキシマブ群で有意に減少した(それぞれ $p=0.01$ と $p\leq 0.001$)。腫脹関節数も同様に減少傾向を認めたが、有意差は認めなかった($p=0.39$)。

忍容性について、両群で有意な差を認めなかった。TNFi群で皮膚の合併症が多く報告され(主に投与部位反応が9件、リツキシマブ群1件、 $p=0.03$)、リツキシマブ群でアレルギーによる合併症が多く報告された(軽度から中等度のinfusion reactionが3件、TNFi群0件、 $p=0.04$)。その他の副作用は両群で同様の発現傾向であった。

また、318例を対象とした追加報告が行われ^{企業見解文献14}、155例に対してリツキシマブが投与され、163例に2種類目又は3種類目のTNF阻害剤が投与された。TNFi群の51%がアダリムマブ、26%がエタネルセプト、23%がインフリキシマブを投与した

ベースラインの患者背景について、リツキシマブ群でRF陽性($p=0.02$)が多く、DAS28($p<0.001$)、及び身体障害指標(HAQ)($p=0.03$)が高かった。また、リツキシマブ群でTNF阻害剤投与回数が多かった($p<0.001$)。

318例について、11ヵ月(中央値)の追跡が行われ、DAS28の評価が平均3.6回行われた。

最初の1年間の長期DAS28改善は、TNFi群と比較してリツキシマブ群で好ましい結果であった($p=0.016$)。リツキシマブの有用性は先行するTNF阻害剤治療の中止理由により異なり、効果が認められない場合には、TNFi群と比較しリツキシマブ群で、有意なDAS28の長期改善が認められるが($p=0.03$)、治療中止の理由が有害事象やその他の理由の場合には、TNFi群と比較しリツキシマブ群で、有意なDAS28の長期改善は認められない($p=0.40$)。TNF阻害剤で効果が認められない場合のサブグループにおいて、6ヵ月後のDAS28低下の平均値は、リツキシマブ群で-1.34(95%CI:-1.54;-1.15)、TNFi群で-0.93(95%CI:-1.28;-0.59)であり、リツキシマブ群で有意に低下した($p=0.03$)。DAS28が1.2以上改善した患者は、リツキシマブ群が61%、TNFi群が37%であり、臨床的に有意な差を示した($p=0.001$)。

全症例の 8% で有害事象が報告されたが、両群間に有意差は認めなかった (p=0.12)。

- 9) Harrold LR, Reed GW, Magner R, et al. Comparative effectiveness and safety of rituximab versus subsequent anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis with prior exposure to anti-tumor necrosis factor therapies in the United States Corrona registry. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):256. 企業見解文献 15

Corrona registry の臨床データを用いて、抗 TNF 阻害剤治療を受けた関節リウマチ患者において、その後の治療でリツキシマブ又は抗 TNF 阻害剤を投与した場合の有効性及び安全性について評価した結果が米国から報告されている。Corrona registry は、関節リウマチ患者の独立した前方視的観察コホートであり、全米の 40 州の 160 を超える医療機関から患者が登録されている。

1 剤以上の抗 TNF 阻害剤治療を実施した関節リウマチ患者で、2006 年 2 月 28 日から 2012 年 10 月 31 日にリツキシマブ又は抗 TNF 阻害剤による治療を開始したリツキシマブ未治療患者を Corrona registry から抽出し、本解析の対象とした。本解析では、trimmed population (傾向スコア分布のオーバーラップから外れた患者を除く) と、stratified matched population (抗 TNF 阻害剤による治療が 1 種類か 2 種類かで層別し、傾向スコアに基づきマッチングした) の 2 つのコホートについて評価した。

主要評価項目は、1 年時点の低疾患活動性/寛解 (Clinical disease activity index (CDAI) が 10 以下) とし、副次的評価項目は、1 年時点の modified American College of Rheumatology (mACR) 20/50/70 の達成と modified Health Assessment Questionnaire (mHAQ) score の意義のある改善 (0.25 以上) とし、安全性については、新たな心血管系の障害、感染症及び悪性腫瘍の発現について報告した。

調整解析により、1 年時点の低疾患活動性/寛解、mACR の達成及び mHAQ の改善について評価した結果、抗 TNF 阻害剤よりもリツキシマブで良好な成績であった。リツキシマブと抗 TNF 阻害剤の低疾患活動性/寛解に係る尤度のオッズ比は、trimmed population で 1.35 (95%CI 0.95; 1.91)、stratified matched population で 1.54 (95%CI 1.01; 2.35) であった。また、リツキシマブは、抗 TNF 阻害剤と比較し、trimmed population において mACR20/50 及び mHAQ の改善、stratified matched population で mACR20 及び mHAQ の改善が有意に多かった。新たな有害事象の発現頻度 (/100 患者・年) は、リツキシマブと抗 TNF 阻害剤で同様であった。

- 10) Harrold LR, John A, Best J, et al. Impact of rituximab on patient-reported outcomes in patients with rheumatoid arthritis from the US Corrona Registry. *Clin Rheumatol.* 2017;36(9):2135-2140. 企業見解文献 16

Corrona registry の臨床データを用いて、リツキシマブの患者報告アウトカム (PRO) に対する影響について評価した結果が報告されている。活動性の関節リウマチで、1 種類以上の抗 TNF 阻害薬の治療歴があり、あらたにリツキシマブ治療を開始した患

者を対象に、リツキシマブ投与開始後 1 年時点の PRO の変化について評価した。PRO の指標として、Clinical Disease Activity Index (CDAI)、患者評価の疾患活動性、痛み及び疲労（視覚的評価スケール 0～100）、朝のこわばり（時間）、modified Health Assessment Questionnaire (mHAQ; 0-3) 及び EuroQoL EQ-5D により評価した。667 例を対象に評価し、ベースラインの PRO と臨床的指標は、疾患と生活の質に大きな影響を受けていることを示しており、患者の 54%において疾患活動性が高い状態であった。リツキシマブ治療開始から 1 年後、患者評価の疾患活動性、痛み及び疲労、並びに mHAQ について、患者の 49.0%、47.1%、49.8%及び 23.2%で臨床的に意義のある改善を認めた。朝のこわばりと EuroQoL EQ-5D ドメインでは、患者の 48%と 19-32%で改善を認めた。実臨床のレジストリデータから、長期の難治性関節リウマチ患者において、リツキシマブ治療開始 1 年後に PRO を改善したことを報告している。

- 1 1) Torrente-Segarra V, Acosta Pereira A, Morla R, et al. VARIAR Study: Assessment of short-term efficacy and safety of rituximab compared to an tumor necrosis factor alpha antagonists as second-line drug therapy in patients with rheumatoid arthritis refractory to a first tumor necrosis factor alpha antagonist. *Reumatol Clin.* 2016;12(6):319-322. 企業見解

文献 17

スペインより、関節リウマチ患者に対する初回抗 TNF 阻害剤中止後に、リツキシマブ又は抗 TNF 阻害剤を投与した場合の短期的な有効性と安全性を比較した、臨床における前方視的観察研究（多施設共同）の結果が報告されている。初回抗 TNF 阻害に治療抵抗性を示す重症の関節リウマチ患者に、リツキシマブ又は抗 TNF 阻害を投与し、6 ヶ月時点の有効性（EULAR 改善基準の Good 又は Moderate）及び安全性について比較した。

103 例の患者が登録され、82 例が 6 ヶ月間の追跡を完了した。73.7%が女性で、リツキシマブ及び抗 TNF 阻害を投与した患者群の患者背景は、圧痛関節数がリツキシマブ群 8.6 と抗 TNF 阻害 6.6、腫脹関節数がそれぞれ 8.8 と 7.5、DAS28 スコアがそれぞれ 5.45 (±1.28) と 5.18 (±1.21) (P=0.048)、赤血球沈降速度 (ESR) が、41 mmHg と 38.7 mmHg、HAQ がそれぞれ 1.2 と 1.0 であった。全ての評価項目で改善を認めたが、2 群間で有意差は認めなかった。なお、リツキシマブ群で ESR がより顕著に減少した。重篤な有害事象は認められなかった。

初回抗 TNF 阻害治療後のリツキシマブ治療が、抗 TNF 阻害の 2 回目治療と同様の成績であることが報告された。

- 1 2) Porter D, van Melckebeke J, Dale J, et al. Tumour necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open-label, randomised controlled, non-inferiority, trial. *Lancet.* 2016;388(10041):239-247. 企業見解文献 18

英国において、生物学的製剤の治療歴を有さない関節リウマチ患者において、リツキシマブによる治療が TNF 阻害剤による治療と比較して臨床的に非劣性であり、かつ安価であるという仮説を検証するため、オープンラベル、ランダム化、非劣性比較試験が実施された (NCT01021735)。

この試験では、活動性でリウマチ因子陽性の関節リウマチを有し、合成疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) による治療で効果が不十分な患者を対象として、ウェブベースのランダム化システムを用いて、メトトレキサートに対する不耐容を最小化し、リツキシマブ群または TNF 阻害剤群に 1:1 でランダム化した。

リツキシマブ群は、1 日目と 15 日目にリツキシマブ 1g を静注し、治療への反応性は認めるが、疾患活動性が持続している場合 (DAS28-ESR >3.2)、26 週後に再度投与をした。TNF 阻害剤群では、患者と主治医の選択によりアダリムマブ (40 mg を隔週で皮下投与) 又はエタネルセプト (50 mg を週 1 回皮下投与) を投与した。なお、薬剤による毒性が認められた場合や効果が認められない場合には、薬剤の変更を可能とした。主要評価項目は、治療群にランダム化され、1 年後まで追跡調査を継続した患者集団 (per-protocol 集団) における DAS28-ESR の 0 ヶ月から 12 ヶ月間の変化とした。また、薬剤を 1 回以上投与された全ての患者を対象に安全性を評価し、各群の費用対効果について評価した。

2009 年 4 月 6 日から 2013 年 11 月 11 日までの間に、295 例がランダム化された (リツキシマブ群 : 144 例、TNF 阻害剤群 : 151 例)。平均年齢は、リツキシマブ群が 57 歳、TNF 阻害剤群が 57 歳で、女性患者がそれぞれ 72% であり、平均罹患期間がそれぞれ 8.0 と 6.7、DAS28-ESR がそれぞれ 6.2、メトトレキサートに不耐容を示す患者がそれぞれ 26% と 25% であった。

主要評価項目である 12 ヶ月後の DAS28-ESR の変化量は、リツキシマブ群が -2.6 (SD 1.4)、TNF 阻害剤群が -2.4 (SD 1.5) であり、2 群間の差は -0.19 (95% CI -0.51; -0.13、 $p=0.24$) であり、事前に設定した非劣性マージン (DAS28-ESR 0.6、片側) の信頼区間上限未満であったことから、TNF 阻害剤治療に対するリツキシマブ治療の非劣性が確認された。TNF 阻害剤群でリツキシマブ治療に変更する症例が多かった (32% と 19%、 $p=0.008$)。リツキシマブ治療の健康関連費用は、TNF 阻害剤治療よりも低かった (患者一人あたり £9,405 と £11,523、 $p<0.0001$)。有害事象は、リツキシマブ群 (144 例) で 137 例 (95%)、TNF 阻害剤群 (151 例) で 143 例 (95%) に認められた。重篤な有害事象は、リツキシマブ投与群で 37 例、TNF 阻害剤投与群で 26 例に認められ、このうち 27 例が投与との関連性があると評価され (関連する可能性がある、おそらく関連性がある、明らかに関連がある)、リツキシマブ群が 15 例、TNF 阻害剤投与群が 12 例 ($p=0.5462$) であった。各群で、1 例が試験中に死亡した。

この報告では、活動性でリウマチ因子陽性の関節リウマチを有し、合成疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) による治療で効果が不十分な患者に対するリツキシマブ初期治療は、TNF 阻害剤治療と非劣性であり、12 ヶ月間の費用節減につながることを示されている。

ブルガリアにおいて、2012年から2016年にブルガリアで生物学的製剤の疾患修飾抗リウマチ薬 (bDMARD) による治療を行った関節リウマチ患者の疾患活動性と有効性について評価した前方視的実態追跡調査の結果が報告されている。

1987 ACR 及び/又は ACR / EULAR (2010) 分類により関節リウマチと診断された患者 124 例を対象として調査が実施された。対象患者は、bDMARD 未治療で、先行して又は観察期間を通じて通常の疾患修飾抗リウマチ薬 (csDMARD) 治療を実施していた。平均年齢は 55.26±13 歳であった。実施された治療は、トシリズマブ (TCL) 30 例、セルトリズマブ (CZP) 16 例、ゴリムマブ (GOL) 22 例、エタネルセプト (ETN) 20 例、アダリムマブ (ADA) 20 例、リツキシマブ (RTX) 16 例であった。主要評価は疾患活動性とした。独立した評価者が、ベースライン、6 ヶ月及び 12 ヶ月時点で 28 の関節を評価し、CRP は、炎症の指標として測定した。また、DAS28-CRP、Clinical disease activity index (CDAI) 及び Simplified disease activity index (SDAI) を評価した。ベースラインでは、すべての治療群で重症の疾患活動性を認めた (平均 DAS28-CRP > 5.2、平均 CDAI > 22、平均 SDAI > 26)。追跡期間 6 ヶ月時点で、すべての治療群で DAS28-CRP、CDAI 及び SDAI が有意に減少し、疾患活動性は中等度 (moderate) に改善した。6 ヶ月後及び 12 ヶ月後時点において、全ての bDMARD 治療群で、疾患活動性が有意に減少した。ゴリムマブ治療群において寛解 (DAS28-CRP: 2.49±0.76) と低疾患活動性 (CDAI: 6.78±4.51 及び SDAI 7.80±5.67) を認めた。他の治療群において、12 ヶ月後に 3 つの有効性指標について、低疾患活動性を認めた。それぞれの治療群におけるベースラインと 12 ヶ月後の結果は以下のとおりであった。DAS28-CRP (TCL 4.82±0.75 と 3.07±0.73、CZP 4.95±0.74 と 3.06±0.65、ETN 4.98±0.79 と 2.85±0.55、ADA 5.14±0.78 と 3.15±0.82、RTX 5.04±0.84 と 2.90±0.70)、CDAI (TCL 22.7±1.63 と 9.80±4.91、CZP 25.1±6.42 と 9.33±4.22、ETN 24.3±7.45 と 7.97±3.80、ADA 26.7±7.15 と 10.00±5.25、RTX 24.9±7.55 と 7.48±2.99) 及び SDAI (TCL 25.96±9.45 と 10.45±5.14、CZP 27.44±7.4 と 9.94±4.43、ETN 27.7±8.6 と 9.03±4.25、ADA 29.94±8.33 と 10.50±5.61、RTX 27.99±8.86 と 8.08±3.24)。

1 4) Gottenberg JE, Morel J, Perrodeau E, et al. Comparative effectiveness of rituximab, abatacept, and tocilizumab in adults with rheumatoid arthritis and inadequate response to TNF inhibitors: prospective cohort study. BMJ. 2019;364:167. 企業見解文献 20 (仏国、EULAR 2019 ガイドラインの文献 100)

フランスにおいて、TNF 阻害薬治療で効果が不十分な患者に対する、リツキシマブ、アバタセプト、トシリズマブの非 TNF α 阻害薬による治療の有効性及び安全性を比較する前方視的なコホート研究が行われた。

1987 年の米国リウマチ学会の基準により関節リウマチと診断され、フランスリウマチ学会の 3 つの患者登録システム [Autoimmunity and Rituximab (AIR)、Orencia and

Rheumatoid Arthritis (ORA)、及び REGistry-RoAcTEmra (REGATE) の内の 1 つに登録され、重症の心血管障害、活動性又は重症の感染症、重症の免疫不全症がなく、24 ヶ月以上の追跡が可能な、18 歳以上の成人 3,162 例を対象に検討が行われた。主要評価項目は、治療が無効であることを認めず、24 ヶ月時点のそれぞれの薬剤による治療の継続とし、治療の無効は、あらゆる原因による死亡、リツキシマブ、アバタセプト、トシリズマブ治療が継続できない場合、生物学的製剤又は DMARD との併用療法を開始した場合又は副腎皮質ホルモン剤の投与量をベースラインと比較して、連続する 2 回の Visit で 10mg/日を超える増量をした場合と定義した。治療効果は、治療効果は、無効を認めない場合の平均余命 (LED_{wf}) として示し、無効を認めない場合の平均生存期間の差を算出した。

無効を認めなかった場合の平均生存期間は、リツキシマブが 19.8 ヶ月、アバタセプトが 15.6 ヶ月、トシリズマブが 19.1 ヶ月であった。平均期間は、リツキシマブ (LED_{wf} 4.1、95%CI 3.1; 5.2) 及びトシリズマブ (LED_{wf} 3.5、95%CI 2.1; 5.0) がアバタセプトよりも長く、トシリズマブとリツキシマブの差は明らかではなかった (LED_{wf} -0.7、95%CI -1.9~0.5)。治療間で、死亡を含めない平均生存期間、悪性腫瘍又は重篤な感染症の存在、又は重症な心血管系障害の差は、認められなかったことが報告されている。

- 1 5) Santos-Faria D, Tavares-Costa J, Eusébio M, et al. Tocilizumab and rituximab have similar effectiveness and are both superior to a second tumour necrosis factor inhibitor in rheumatoid arthritis patients who discontinued a first TNF inhibitor. Acta Reumatol Port. 2019;44(2):103-113. 企業見解文献 21

ポルトガルから、第一選択薬としての抗 TNF 阻害薬を中止した後の関節リウマチ患者において、第二選択薬としての抗 TNF 阻害薬、トシリズマブ (TCZ) およびリツキシマブ (RTX) による治療を実施した場合の有効性について比較した前方視的観察研究の結果について報告されている。

ポルトガルにおけるリウマチ疾患の登録システムである Reuma.pt database を用いて、関節リウマチと診断された 18 歳以上の患者を対象に、第一選択薬としての抗 TNF 阻害薬で効果を認めず、2009 年から 2018 年の間に第二選択薬として生物学的製剤による治療を開始し、有効性評価のためのベースラインデータ、臨床情報及び追跡データが入手可能な患者を対象に、各薬剤による治療の継続及び奏効率により評価が行われた。

治療の継続については Kaplan-Meier 分析と Cox model により評価し、奏効率と LUNDEX による評価を 6 か月時点、1 年時点及び 2 年時点に実施した。また、治療中止の理由について、比較した。

643 例の患者を対象に解析を実施した。患者背景は、女性が 88.8%、平均年齢は 59.4±12.8 歳であり、第二選択薬として抗 TNF 阻害剤を投与した症例が 390 例 (60.7%)、TCZ を投与した症例が 147 例 (22.9%)、106 例が (16.5%) RTX を投与した。第二選択薬として抗 TNF 阻害剤を開始した患者と比較して (52.7±2.6 ヶ月)、

TCZ 投与例 (76.4±4.3 カ月) と RTX 投与例 (80.8±4.8 カ月) で、治療継続の期間が有意に長かった (log rank test $p < 0.001$)。調整済み Cox model による、治療中止に関するハザード比 (HR) は、TCZ (HR 0.39、95%CI 0.23; 0.64、 $p < 0.001$) 及び RTX (HR 0.42、95%CI 0.25; 0.72、 $p = 0.001$) で、抗 TNF 阻害剤と比較し有意に低かった。なお、喫煙者 (HR 2.43、95%CI 1.50; 3.95、 $p < 0.001$) と、ベースラインの HAQ が高い患者で (HR 1.51、95%CI 1.14; 2.00、 $p = 0.004$)、治療中止のリスクが高い傾向にあった。6 か月時点、1 年時点及び 2 年時点の Clinical Disease Activity Index (CDAI) による寛解又は低疾患活動性を認めた患者の割合は、抗 TNF 阻害剤でそれぞれ 46.5%、50.0% 及び 61.2%、であり、TCZ では 52.9%、53.6% 及び 69.2%、RTX では 37.7%、48.0% 及び 50.0% であった。LUNDEX による評価では、抗 TNF 阻害剤でそれぞれ 33.0%、31.0% 及び 31.8%、TCZ で 42.8%、41.8% 及び 53.3%、RTX で 32.0%、39.4% 及び 39.0% であった。治療を途中で中止した主な理由は、第二選択薬として抗 TNF 阻害剤と RTX が効果不十分、TCZ が有害事象であった ($p < 0.001$)。第一選択薬としての抗 TNF 阻害剤治療後、第二選択薬として抗 TNF 阻害剤と比較して、TCZ と RTX では治療が継続できる症例が有意に多いことが報告されている。

[後方視的解析]

- 1 6) Johnston SS, Turpcu A, Shi N, et al. Risk of infections in rheumatoid arthritis patients switching from anti-TNF agents to rituximab, abatacept, or another anti-TNF agent: a retrospective administrative claims analysis. Semin Arthritis Rheum 2013;43(1):39-47.^{企業見解}
文献22 (ACR2015ガイドラインの文献73)

米国 claims データベースによる後方視的解析を行い、初回 TNF 阻害剤から生物学的薬剤の治療に切り替えた後の、感染症及び重篤な感染症の発現頻度及びリスクについて比較した。

2004 年 1 月 1 日から 2010 年 3 月 31 日に初回の TNF 阻害剤治療を行った関節リウマチ患者について、2010 年 3 月 31 日までの 2 回目以降の治療について追跡し、2 回目以降の治療をアバタセプト、アダリムマブ、エタネルセプト、インフリキシマブ及びリツキシマブに分類した。2 回目以降の治療について、患者背景及び交絡因子により調整し、Multivariate mixed-effects survival models により感染症及び重篤な感染症発現リスクを比較した。

2 回目以降の治療が 4332 回行われた。患者背景は、平均年齢が 55 歳、女性が 80% であった。

リツキシマブに切り替えた場合と比較し、アダリムマブ (ハザード比 1.31、95%CI : 1.09 ; 1.55)、エタネルセプト (ハザード比 1.44、95%CI : 1.20 ; 1.72)、インフリキシマブ (ハザード比 1.30、95%CI : 1.07 ; 1.57) に切り替えた場合に感染症の発現リスクが有意に高くなり、アバタセプトは有意な差はなかったが感染症の発現リスクが高くなる傾向であった (ハザード比 1.18、95%CI : 0.98 ; 1.41)。重篤な感染症の発現リスクは、リツキシマブに切り替えた症例と比較し、インフリキシマブ (ハザード比 1.62、95%CI : 1.03 ; 2.55) で有意に高くなり、アバタセプト (ハザード比 1.21、95%CI : 0.78 ;

1.88)、アダリムマブ (ハザード比 1.10、95%CI : 0.72 ; 1.68)、エタネルセプト (ハザード比 1.27、95%CI : 0.83 ; 1.95) では有意な差はなかったが、重篤な感染症の発現リスクが高くなる傾向であった。

- 1 7) Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E. et al. Effectiveness of two different doses of rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis in an international cohort: data from the CERERRA collaboration. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:50. 企業見解文献 23

スウェーデンにて、関節リウマチにおけるリツキシマブ (RTX) の用法・用量について、初回治療コースにおける 1000 mg の 2 回投与と 500 mg の 2 回投与の有効性について比較、検討された。

The European Collaborative Registries for the Evaluation of Rituximab in Rheumatoid Arthritis (the CERERRA collaboration) は、関節リウマチにおけるリツキシマブの評価のための欧州の共同患者登録システムであり、欧州の 12 の患者登録システムが参加している。

治療の有効性は、治療開始 6 ヶ月後の DAS28 の減少と EULAR 改善基準によって評価した。

RTX 投与量について、2,873 例のデータが利用可能であり、2,625 例 (91.4%) で 1000 mg の 2 回投与、248 例 (8.6%) で 500 mg の 2 回投与が行われていた。500 mg の 2 回投与により治療された患者は、有意に高齢で、罹患期間が長く、DMARDs による治療回数が多かったが、1000 mg の 2 回投与で治療された患者よりも生物学的製剤による治療数が少なく、ベースラインの DAS28 が低かった。500 mg の 2 回投与により治療された患者では、DMARDs を併用する患者が少なかったが、副腎皮質ホルモン剤の使用頻度が高い傾向にあった。

1000 mg の 2 回投与及び 500 mg の 2 回投与によるいずれの治療でも、両者とも、6 ヶ月時点で有意な臨床的改善を認めた。6 か月時点の DAS28 減少は、1000 mg の 2 回投与及び 500 mg の 2 回投与で同等であり (平均 DAS28 低下 \pm SD : 1000 mg の 2 回投与 -2.0 ± 1.3 , 500 mg の 2 回投与 -1.7 ± 1.4 , $p = 0.23$ ベースラインの差異を調整)、EULAR 改善基準で Good を示した患者の割合は、1000 mg の 2 回投与が 18.4%、500 mg の 2 回投与が 17.3%であり同様成績であった ($p = 0.36$)。1000 mg の 2 回投与と 500 mg の 2 回投与で、同様の臨床成績であったことが報告されている。

- 1 8) Jørgensen TS, Turesson C, Kapetanovic M, et al. EQ-5D utility, response and drug survival in rheumatoid arthritis patients on biologic monotherapy: A prospective observational study of patients registered in the south Swedish SSATG registry. *PLoS ONE* 2017; 12(2): e0169946. 企業見解文献 24

スウェーデン南部の関節リウマチ患者を対象に、生物学的製剤の疾患修飾抗リウマチ薬 (bDMARD) 単剤治療の治療の有用性 (特に EQ-5D-3L)、有効性及び薬剤治療の継続率について評価が行われた。薬剤治療の継続率については、治療からの離脱の記

録から確認し、主治医の判断により治療中止が決定、記録され、有害事象及び効果不十分のほか、妊娠、患者の判断、ノンコンプライアンス等のその他の理由に分類された。

2006年1月1日から2012年12月31日まで、通常の疾患修飾抗リウマチ薬(csDMARDs)を併用せずに、bDMARD単剤治療を開始したとして the Southern Sweden Arthritis Treatment Group (SSATG) の患者登録システムのデータベースに登録された全ての関節リウマチ患者を対象とし、bDMARD単剤治療の最初の投与から治療の中止又は追跡不能まで、あるいは2012年12月31日まで追跡した。bDMARD単剤療法の有用性(EQ-5D-3L)、有効性及び薬剤治療の継続率について記述統計量を算出した。

試験期間中、554例がbDMARD単剤治療を開始し、SSATGのデータベースに登録された。登録例の81%が女性で、平均年齢は57歳、平均罹患期間は12年以上で、先行治療として大まかに4種類のcsDMARDで治療がされていた。登録例の55%が初回bDMARD治療であり、2回目の治療が26%、3回以上の治療が19%であった。ベースラインの平均EQ-5D-3Lは0.34であり、多くの症例の疾患活動性が中等度から高度であり、DAS28の平均値が5.0で実質的に無効であり、平均HAQスコアは1.4であった。追跡期間6ヵ月時点において、bDMARD治療が継続されている症例のEQ-5D-3Lは、平均0.23(SD 0.4)上昇し、bDMARDの種類による相違はなく($p = 0.49$)、EQ-5D-3Lの平均変化は、0.11(リツキシマブとインフリキシマブ)から0.42(トシリズマブ)の範囲であった。EQ-5D-3Lの改善について数値上はbDMARDの種類により異なる結果であったが、EQ-5D-3L($p = 0.49$)または他の臨床成績について特定のbDMARDの有用性を支持する明確な結果は認めなかった。本試験全体として、DAS28による寛解と低疾患活動性は、それぞれ20%と43%の症例で認められ、薬剤治療の継続率はbDMARDの種類により有意に異なり($p = 0.01$)、リツキシマブで最も高く、次にエタネルセプトが高い傾向であった。抗TNF阻害剤の初回治療で十分な効果が得られなかった後、別の作用機序を有するbDMARDに切り替えた症例において、他の抗TNF阻害剤治療に切り替えた症例よりも、有意に治療継続率が高い傾向($p = 0.02$)にあったことが報告されている。

[安全性に関する報告]

・悪性腫瘍

19) Silva-Fernández L, Lunt M, Kearsley-Fleet L, et al. The incidence of cancer in patients with rheumatoid arthritis and a prior malignancy who receive TNF inhibitors or rituximab: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register-Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology*. 2016;55:2033-2039. 企業見解文献 25

英国より、関節リウマチで悪性腫瘍の罹患歴がある患者における抗TNF阻害剤による治療とリツキシマブ治療が悪性腫瘍の発現頻度に与える影響を検討した結果が報告されている。

The UK national cancer registers に報告された悪性腫瘍の罹患歴がある関節リウマチ

患者で 2001 年から 2013 年に the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR)へ登録された患者集団を対象に、抗 TNF 阻害剤コホート、リツキシマブ治療コホート及び疾患修飾抗リウマチ薬 (sDMARDs) コホートについて、悪性腫瘍の発現頻度について比較した。関節リウマチ患者 18,000 例から悪性腫瘍の罹患歴がある 425 例について、101 例で新たな悪性腫瘍の発現を認めた。悪性腫瘍の発現頻度は、抗 TNF 阻害剤コホートは 33.3 事象/1000 人年 (PY)、リツキシマブ治療コホートが 24.7 事象/1000 PY 及び sDMARDs コホートが 53.8 事象/1000 PY であり、sDMARDs コホートに対する年齢及び性別で調整したハザード比は、抗 TNF 阻害剤コホートが 0.55 (95%CI 0.35; 0.86)、リツキシマブ治療コホートが 0.43 (95%CI 0.10; 1.80) であった。同じ悪性腫瘍を再発する確率は、sDMARD コホートが 17.0%、抗 TNF 阻害剤コホートが 12.8%、リツキシマブ治療コホートが 4.3%であった。抗 TNF 阻害剤治療又はリツキシマブ治療を受けた悪性腫瘍の罹患歴を有する関節リウマチ患者において、将来的に悪性腫瘍の発現のリスクは上昇しないことが報告されている。

- 2 0) Mercer LK, Askling J, Raaschou P, et al. Risk of invasive melanoma in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: results from a collaborative project of 11 European biologic registers. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:386-391. 企業見解文献 26

抗 TNF 阻害剤治療において黒色腫の発現リスクが上昇することが報告されており、the European League Against Rheumatism (EULAR) Registers and Observational Drug Studies (RODS) Study Group の後援のもと、ヨーロッパにおける 11 の生物学的患者登録システムが共同プロジェクトとして、関節リウマチ患者で通常の疾患修飾抗リウマチ薬 (csDMARDs) 又は生物学的製剤の疾患修飾抗リウマチ薬 (bDMARDs) 治療を受けた患者並びに一般人口の浸潤性黒色腫の発現リスクについて評価した。

事前に定義した治療実施の定義に従い関節リウマチ患者のコホートを選択し、各患者登録システムの国別の一般人口を参照として使用し、年齢、性別、カレンダー年を考慮して、浸潤性で組織学的に確定診断された皮膚黒色腫の standardised incidence ratios (SIRs) を各患者登録システムで算出した。

生物学的製剤治療を実施したコホートと生物学的製剤による治療を実施していないコホートを比較した累積 SIRs 及び incidence rate ratios (IRRs) について、患者登録システムの規模を考慮し、各国で算出した。平均年齢 58 歳、579,983 人年の関節リウマチ患者 130,315 例が解析可能であり、287 例で初回黒色腫の発現を認めた。累積 SIRs は、bDMARDs 未治療例、抗 TNF 阻害剤治療例及びリツキシマブ治療例で、それぞれ 1.1 (95%CI 0.9; 1.4)、1.2 (95%CI 0.99; 1.6) 及び 1.3 (95%CI 0.6; 2.6) であり、トシリズマブ治療例及びアバタセプト治療例での発現率について、有意な上昇傾向は認めなかった。bDMARDs 未治療例に対する抗 TNF 阻害剤治療例及びリツキシマブ治療例の IRRs は、それぞれ 1.1 (95%CI 0.8; 1.6) 及び 1.2 (95%CI 0.5; 2.9) であり、抗 TNF 阻害剤投与後の黒色腫発現リスクの増加は認められず、また、リツキシマブ治療例においても黒色腫発現リスクの増加は認めらなかったことが報告されている。

- 2 1) Emery P, Furst DE, Kirchner P, et al. Risk of Malignancies in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Rituximab: Analyses of Global Postmarketing Safety Data and Long-Term Clinical Trial Data. *Rheumatol Ther.* 2020;7(1):121-131. 企業見解文献 27

リツキシマブで治療された関節リウマチ患者の悪性腫瘍の潜在的なリスクが評価され、その結果が報告されている。

悪性腫瘍の発現頻度を、リツキシマブの有害事象報告のための全世界的な企業安全性データベース並びに 8 つのランダム化臨床試験、2 つの長期オープンラベル試験及び 1 つのオープンラベル前方視的試験から得た。リツキシマブの企業安全性データベースでの検索は、2017 年 4 月 30 日までのデータを対象として、the standard Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)の“Malignant tumors wide”及び“Skin malignant tumors wide”のクエリを用いて実施した。一般人口のデータとして、年齢及び性別で調整した参照データを、米国 National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database から得た。

リツキシマブの 2006 年承認以降に企業安全性データベースに登録された関節リウマチ患者は、409,706 例であり、悪性腫瘍の報告は 1,739 例、報告率は約 4.2 事象/1000 例であった。リツキシマブ治療後、臓器特異的に、悪性腫瘍発現リスクの上昇は認められなかった。臨床試験における悪性腫瘍の報告率は約 7.4 事象/1000 人年であり、この結果は、予測された範囲内であり、全期間を通じて又はリツキシマブを追加投与した場合でも悪性腫瘍発現のリスクが上昇することは認められなかったことが報告されている。

・長期安全性

- 2 2) van Vollenhoven RF, Fleischmann RM, Furst DE, et al. Longterm Safety of Rituximab: Final Report of the Rheumatoid Arthritis Global Clinical Trial Program over 11 Years. *J Rheumatol* 2015;42(10):1761-1766. 企業見解文献 28

最大 11 年間の、関節リウマチに対するリツキシマブ (RTX) の長期安全性について報告されている。全世界的な臨床試験プログラムにおける中等度から重症の活動性関節リウマチ患者のデータを用いて Pooled observed case analysis を実施した。

2012 年 9 月の時点で、3,595 例が 11 年間で平均 4 コース (範囲 1~20) の RTX 治療を実施しており [14,816 人年 (PY)], 1,246 例では 5 年を超える追跡が行われた (8,970 PY) .

また、累積したプラセボ集団 (818 例) を解析に含めた。重篤な感染症の発現率 (SIE) は 3.76/100 PY (5 年を超える追跡が行われた症例では 2.71/100 PY) であり、9.5 年時点の SIE については過去の報告と同様であった (それぞれ 3.94/100 PY 及び 3.26/100 PY)。SIE は、免疫グロブリン低値の発現前、発現中及び発現後を通じて同様であり、重篤な日和見感染症の発現はまれであった。心臓に関連する有害事象は既報と一致しており、一般的に関節リウマチ患者で認められる発現率であった。悪性腫瘍の発現リスクの経時的な上昇は認めなかった。

RTX の長期治療における忍容性が認められ、11 年間の追跡において新たな安全性に関するリスクは認められず、有害事象の発生率上昇も確認されなかったことが報告されている。

- 2 3) Leon L, Gomez A, Vadillo C, et al. Severe adverse drug reactions to biological disease-modifying anti-rheumatic drugs in elderly patients with rheumatoid arthritis in clinical practice. Clin Exp Rheumatol 2018; 36(1): 29-35. 企業見解文献 29

スペインより、65 歳を超えた後に生物学的製剤の疾患修飾抗リウマチ薬 (bDMARDs) 治療を外来クリニックで開始した関節リウマチ患者とした、14 年間の後方視的長期試験について報告されている。主要評価項目は bDMARDs (エタネルセプト、インフリキシマブ、アダリムマブ、リツキシマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブ、アバタセプト、トシリズマブ) に関連する重篤な薬物有害反応 (ADR) による治療の中止とした。共変量は社会人口統計学的因子、臨床的因子及び治療とし、治療中止率は生存時間解析手法により推定し、bDMARDs 間の治療中止率の比較及び関連する因子の評価は Cox 回帰モデルを使用した。

146 例の高齢患者 (604 人年) において実施された 286 コースの bDMARDs 治療について解析した。女性が 78% で、診断時の平均年齢が 66.5±7 歳、初回 bDMARDs 治療開始までの期間中央値は 6±4 年であった。重篤な ADR による治療中止の頻度は 10.2% 人年であり、治療継続期間の中央値は約 7 年であった。治療中止理由として、感染症が最も多かった。なお、エタネルセプトは、他の bDMARD と比較して重度の ADR による治療中止のリスクが最も低かった。

bDMARD の治療は、アダリムマブが 27.3%、エタネルセプトが 21.3%、インフリキシマブが 22.4%、リツキシマブが 19.2%、他の抗 TNF 阻害剤が 4.2%、その他が 5.6% であった。重篤な ADR による治療中止は、286 コース中 62 コース (21.7%) で認められ、エタネルセプトが 6 コース (62 コースに対する割合、9.68%)、ゴリムマブが 1 コース (1.61%)、セルトリズマブが無し、インフリキシマブが 28 コース (45.16%)、アダリムマブが 15 コース (24.19%)、リツキシマブが 11 コース (17.74%)、アバタセプトが 1 コース (1.61%)、トシリズマブが無しであった。重篤な ADR による治療中止の発現率は、インフリキシマブが 176.7/人年 (15.8/100 人年、95%CI 10.9; 22.9)、アダリムマブが 185.4/人年 (8.08/100 人年、95%CI 4.8; 13.4)、エタネルセプトが 117.1/人年 (5.12/100 人年、95%CI 2.3; 11.3)、リツキシマブが 91.6/人年 (12/100 人年、95%CI 6.6; 21.6)、他の抗 TNF 阻害剤が 33.4/人年 (3.2/100 人年、95%CI 1.4; 23.9) であった。ADR による治療中止に関する二変量解析において、インフリキシマブに対するハザード比は、エタネルセプトが 0.32 (95%CI 0.13; 8.16、p=0.018)、アダリムマブが 0.51 (95%CI 0.24; 1.11、p=0.093)、リツキシマブが 0.92 (95%CI 0.43; 1.99、p=0.845)、他の bDMARD (アバタセプト及びトシリズマブ) が 0.29 (95%CI 0.03; 2.27、p=0.243)、他の抗 TNF 阻害剤 (セルトリズマブ及びゴリムマブ) が 0.67 (95%CI 0.10; 4.31、p=0.680) であり、重篤な ADR による治療中止に関する多変量解析において、エタネルセプトに対するハザード比は、インフリキシマブが 5.5 (95%CI 1.7; 17.7、

p=0.004)、アダリムマブが 2.7 (95%CI 0.7; 9.9、p=0.1)、リツキシマブが 4.1 (95%CI 1.4; 12.3、p=0.01)、他の bDMARD が 1.6 (95%CI 0.4; 7.3、p=0.5) であった。

・感染症

2 4) Silva-Fernández L, De Cock D, Lunt M, et al. Serious infection risk after 1 year between patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab or with a second TNFi after initial TNFi failure: results from The British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology* 2018;57(9):1533-1540. 企業見解文献 30

英国より、初回抗 TNF 阻害剤治療で効果が得られなかった患者に対して抗 TNF 阻害剤治療又はリツキシマブ治療を実施した初期 1 年間の重篤な感染症 (SIs) 発現リスクについて比較した結果が報告されている。

The British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR-RA) に登録された関節リウマチ患者で、初回抗 TNF 阻害剤治療で効果が得られなかった後に、抗 TNF 阻害剤治療又はリツキシマブ治療に切り換えた患者について、初回 SI 発現を認めるまで、治療中止、追跡の最終観察又は治療切り換えから 1 年経過するまでの、最も早いイベントを確認するまで追跡した。SI は、入院が必要な感染症、抗生物質の静注が必要な感染症又は死亡に至った感染症と定義した。初回 SI 発現のリスクは、Inverse probability of treatment weighting 法を用いた傾向スコアにより調整した Cox 比例ハザードモデルを用いて、抗 TNF 阻害剤治療又はリツキシマブ治療の比較を行った。

抗 TNF 阻害剤治療群 3,419 例、リツキシマブ治療群 1,396 例で、それぞれ 2,765 人年と 1,224 人年 (pyrs) であった。SI は、抗 TNF 阻害剤治療群 164 例 (4.8%)、リツキシマブ治療群 81 例 (5.8%) で認められ、それぞれ 59 SI/1000 pyr 及び 66 SI/1000 pyr であり、調整後のハザード比は 1.0 (95%CI 0.7; 1.4) であった。

初回抗 TNF 阻害剤治療で効果が得られなかった患者に対して抗 TNF 阻害剤治療又はリツキシマブ治療を実施した初期 1 年間の重篤な感染症 (SIs) 発現リスクは、抗 TNF 阻害剤治療とリツキシマブ治療で同様であったことが報告されている。

<日本における臨床試験等※>

1) 追加事項なし (学会からの開発要望書に記載のとおり)。

※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) Lopez-Olivo MA, Amezaga Urruela M, McGahan L, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;1:CD007356. 企業見解文献 31

Cochrane Review について、文献報告された。主な内容は以下のとおり。

【背景】

リツキシマブ (rituximab、以下 RTX) は、難治性の関節リウマチ (rheumatoid arthritis、以下 RA) 治療に対して、選択的に B 細胞を枯渇する生物学的製剤である。RTX は、他の生物学的製剤で効果不十分だった患者に対する治療として推奨されている CD20 に対するキメラモノクローナル抗体である。RTX は、RA 治療に対してメトトレキサート (methotrexate、以下 MTX) と併用した場合、有効性と十分な忍容性を示すエビデンスがある。

【目的】

関節リウマチの治療に対する RTX の利益と危害の評価

【調査方法】

2014 年 1 月までの電子データベース (The Cochrane Library、MEDLINE、EMBASE、CINAHL、Science のウェブサイト)、臨床試験登録機関、規制当局のウェブサイトを調査。

【選択基準】

活動性 RA の成人患者に対する RTX による単剤又は DMARD との併用治療とプラセボ又は他の伝統的又は生物学的 DMARD を比較した全ての臨床試験。

【データ収集及び解析】

2 人のレビュー著者が、独立してリスクバイアスを評価し、各試験からのデータを要約した。

【主な結果】

8 つの臨床試験 (Edwards らの試験、DANCER trial、REFLEX trial、Owczarczyk らの試験、SERENE trial、MIRROR study、IMAGE trial、TAME study)、患者 2720 人を対象とした。6 つの試験の選択バイアスは評価できず、2 つの試験はバイアスを低リスクとなるように考慮されていた。エビデンスレベルは low から high までであったが、ほとんどの結果は moderate と評価された。RTX (2×1000mg 用量) が承認された用量であり、最も一般的に併用されるため、RTX (2×1000mg 用量) と MTX の併用療法の報告を優先させた。その他の併用療法や用法・用量のデータについても、レビューの結果部分に補足情報として報告した。

RTX (2×1000mg 用量) と MTX の併用は MTX 単独より 24~104 週の ACR50 奏効率を有意に改善した。24 週時点で ACR50 に達した患者のリスク比 (risk ratios、以下 RR) は 3.3 (95%CI : 2.3 ; 4.6) ; ACR50 に達した患者割合を比較すると、RTX (2×1000mg 用量) と MTX を併用した場合は 29%、MTX 単独は 9%であった。絶対的治療利益 (the absolute treatment benefit、以下 ATB) は 21% (95%CI : 16% ; 25%)、必要治療数 (number needed to treat、以下 NNT) は 6 (95%CI : 4 ; 9) であった。

52 週時点で、RTX (2×1000mg 用量) と MTX の併用療法による臨床的寛解 (Disease Activity Score 28 joints (以下、DAS 28) が 2.6 未満) に達した患者の RR は、MTX 単剤治療と比較して 2.4 (95%CI : 1.7 ; 3.5) ; 臨床的寛解に達した患者割合を比較すると、RTX (2×1000mg 用量) と MTX 併用した場合は 22%、MTX 単独は 11%であった。ATB は、11% (95%CI : 2% ; 20%)、NNT は 7 (95%CI : 4 ; 13) であった。

24 週時点で、RTX (2×1000mg 用量) と MTX の併用療法による the Health Assessment Questionnaire (以下 HAQ) >0.22 の臨床的に有意な改善 (clinically meaningful improvement ; CMI) に達した患者の RR は、MTX 単剤治療と比較して 1.6 (95%CI : 1.2 ; 2.1) であり、ATB は、24% (95%CI : 12% ; 36%)、NNT は 5 (95%CI : 3 ; 13) であった。104 週時点で、HAQ>0.22 の CMI に達した患者の RR は、1.4 (95%CI : 1.3 ; 1.6) であり、ATB は、24% (95%CI : 16% ; 31%)、NNT は 5 (95%CI : 3 ; 7) であった。

24 週時点で、RTX (2×1000mg 用量) と MTX の併用療法を受けた患者の X 線診断で疾患進行抑制が認められた患者の RR は、MTX 単剤治療と比較して 1.2 (95%CI : 1.0 ; 1.4) ; X 線診断で進行が認められなかった患者割合を比較すると、RTX (2×1000mg 用量) と MTX を併用した場合は 70%、MTX 単独は 59%であった。ATB は、11% (95%CI : 2% ; 19%)、NNT は 10 (95%CI : 5 ; 57) であった。52～56 週及び 104 週についても、同様の効果が認められた。

Short Form -36 (SF-36) を用いた身体的及び精神的項目に関する QOL(quality of life)評価について CMI に達した患者は、24 週から 52 週までの間に MTX 単剤治療を行った場合と比較して、RTX (2×1000mg 用量) と MTX 治療を併用した場合に、統計的に有意に多かった (それぞれ RR 2.0、95%CI : 1.1 ; 3.4、NNT 4、95%CI : 3 ; 8、及び RR 1.4、95%CI : 1.1 ; 1.9、NNT 8、95%CI : 5 ; 19)。身体的項目に関する QOL 測定について、MTX 単剤と比較して 34%及び 13%多い患者で改善を示した (それぞれ 95%CI : 5% ; 84%、95%CI : 7% ; 8%)。

両群で有害事象又はその他の理由 (すなわち、同意撤回、違反、実施計画の問題、無来院) により試験を中止した割合は、統計的に有意差を示すエビデンスはない。しかしながら、コントロール薬が投与された群で試験を中止した患者は、RTX (2×1000mg 用量) と MTX を併用した患者と比較して、全ての時点で統計学的に有意に多かった (それぞれ、RR 0.40、95%CI : 0.32 ; 0.50、RR 0.61、95%CI : 0.40 ; 0.91、RR 0.48、95%CI : 0.28 ; 0.82、RR 0.58、95%CI : 0.45 ; 0.75)。104 週時点で試験を中止した患者の割合は、コントロール群が 37%、RTX (2×1000mg 用量) と MTX 併用した群が 20%であった。絶対的リスク差 (absolute risk difference、以下 ARD) は-20% (95%CI : -34% ; -5%)、有害必要数 (number needed to harm、以下 NNH) は、7 (95%CI : 5 ; 11) であった。

RTX (2×1000mg 用量) と MTX の併用療法を受けた患者は、MTX 単剤治療又はプラセボ薬の投与を受けた患者と比較して、初回投与後に有害事象が発現した割合がより多かった (RR 1.6、95%CI : 1.3 ; 1.9)。コントロール群の患者 (16%) と比較して、RTX と MTX を併用投与された患者 (26%) で、初回投与に関連する事象が多く報告された (ARD 9%、95%CI : 5% ; 13%、NNH 11、95%CI : 21 ; 8)。しかしながら、重篤な有害事象の割合について、統計的に有意な差は認められなかった。

8 つの臨床試験によって、RTX (2×1000mg 用量) と MTX の併用療法は、MTX 単剤よりも、関節リウマチの症状の改善及び疾患進行の抑制に対して、有意によ

り有効であることが示された。

- 2) Orme ME, Macgilchrist KS, Mitchell S, et al. Systematic review and network meta-analysis of combination and monotherapy treatments in disease-modifying antirheumatic drug-experienced patients with rheumatoid arthritis: analysis of American College of Rheumatology criteria scores 20, 50, and 70. *Biologics*. 2012;6:429-464. 企業見解文献 32

EUにおいて、難治性の関節リウマチに対して承認されている生物学的 DMARD による併用療法又は単独治療の臨床的有効性を比較するシステマティックレビュー及びメタ・アナリシスである。

文献検索は MEDLINE、EMBASE、Cochrane Library について実施し、学会要旨及び引用文献リストについても検索した。12 週から 30 週の ACR20、ACR50 及び ACR70 について報告され、ACR 分類基準で関節リウマチと診断された成人患者で、DMARDs による治療で効果を認めなかった患者を対象に行われた臨床第 II 相又は臨床第 III 相ランダム化比較試験について検討した。Bayesian network meta-analysis は、ACR 20/50/70 に適合した固定効果及びランダム効果 logit-link models を用いた WinBUGS により実施した。

システマティックレビュー 10,625 件のうち、全文公表文献のレビューは 2450 件あり、ランダム化比較試験では、併用療法に関するメタ・アナリシス 29 件及び単独治療に関するメタ・アナリシス 14 件を入手した。

併用に関する解析において、承認された全ての生物学的製剤は、DMARDs 単独と比較し ACR20/50/70 のオッズが有意に高かったが、リツキシマブでは、ACR70 で有意な改善を認めなかった（オッズ比 2.644、95%CI : 0.909 ; 8.387）。

エタネルセプト併用療法は他の TNF- α 阻害薬、アダリムマブ、インフリキシマブと比較して、ACR20/50/70 を有意に改善したが、セルトリズマブ又はトシリズマブと比較して有意な改善は認めなかった。承認用量におけるエタネルセプト、アダリムマブ及びトシリズマブ単剤治療は、プラセボと比較して ACR20/50/70 を有意に改善した。

- 3) Desai RJ, Hansen RA, Rao JK, et al. Mixed treatment comparison of the treatment discontinuations of biologic disease-modifying antirheumatic drugs in adults with rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother*. 2012;46(11):1491-1505. 企業見解文献 33

関節リウマチの成人患者について、9 種類の生物学的 DMARD（インフリキシマブ、エタネルセプト、アナキンラ、アダリムマブ、アバタセプト、リツキシマブ、セルトリズマブペゴル、ゴリムマブ、トシリズマブ）の治療中止の頻度を比較した。

2012 年 5 月にかけて電子データベースを検索し、生物学的製剤とプラセボ又は他の生物学的製剤を比較したランダム化比較試験を入手した。主要評価項目は、試験での盲検下期間中における治療中止とし、全ての治療中止、効果を認めない場合の治療

中止、有害事象による治療中止を調査し、Random-effects meta-analysis により、各薬剤の効果サイズを評価し、mixed treatment comparisons (MTC) meta-analysis を用いた調整後間接比較により各生物学的製剤について比較した。

解析に 44 試験を含めた。生物学的製剤では、プラセボと比較し、効果が認められない場合の治療中止が少ない傾向にあり（オッズ比 0.22、95%CI : 0.17 ; 0.27）、有害事象による治療中止が多い傾向であった（オッズ比 1.41、95%CI : 1.16 ; 1.70）。MTC の結果から、中止プロファイルについては、セルトリズマブが最も中止が少なく、エタネルセプト、リツキシマブの順で成績が良かった。

セルトリズマブはアダリムマブ、アナキンラ、インフリキシマブと比較して効果が認められなかった場合の治療中止の頻度が低かった。アナキンラは、他の生物学的製剤と比較して、効果が認められなかった場合の治療中止が高かった（リツキシマブとの比較：オッズ比 2.57、95%CI : 1.09 ; 8.40）。

有害事象による治療中止の頻度はセルトリズマブとインフリキシマブで高く、エタネルセプトで低かった。リツキシマブについて、セルトリズマブ（オッズ比 : 3.09、95%CI : 1.16 ; 12.18）、インフリキシマブ（オッズ比 : 2.69、95%CI : 1.23 ; 7.28）及びトシリズマブ（オッズ比 : 0.36、95%CI : 0.17 ; 0.92）はリツキシマブと比較し、有害事象による治療中止が高かった。

- 4) Moots RJ, Naisbett-Groet B. The efficacy of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a systematic review. *Rheumatology(Oxford)*.2012;51(12):2252-2261. 企業見解文献 34

TNF- α 阻害剤による前治療で効果が認められなかった関節リウマチ患者における次治療における生物学的製剤治療の効果を比較した。

システマティックレビューを行うため、MEDLINE、EMBASE 及び Cochrane Library のデータベース、及び欧州リウマチ学会、米国リウマチ学会、英国リウマチ学会の要旨集を用いて、2009 年 5 月（MEDLINE は 2009 年 8 月）から 2011 年 1 月の期間について検索を行った。治療は、アバタセプト、アダリムマブ、エタネルセプト、インフリキシマブ及びリツキシマブの欧州で承認されている標準的用法・用量を対象とした。

検討対象は、4 件の公表文献及び 41 件の学会要旨とした。関節リウマチの徴候や症状の改善は、TNF 阻害剤、アバタセプト及びリツキシマブで認められた。リツキシマブは、画像診断結果でも有意な改善を認めた。各薬剤を直接比較したランダム化試験はなく、レジストリーにおける比較データや観察研究より、リツキシマブは TNF 阻害剤と同等の効果が認められ、研究によっては TNF 阻害剤による治療で効果を認めなかった患者に対し、有意な効果が示されたことが示唆された。

- 5) Schoels M, Aletaha D, Smolen JS, et al. Comparative effectiveness and safety of biological treatment options after tumour necrosis factor α inhibitor failure in rheumatoid arthritis:

systematic review and indirect pairwise meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(8):1303-1308. 企業見解文献 35

TNF α 阻害剤治療で効果を認めない患者に対する生物学的製剤の有効性及び安全性を比較した。

MEDLINE、Cochrane データベース、clinicaltrials.government、及び入手した文献の引用文献について検索した。TNF α 阻害剤治療で効果を認めない関節リウマチ患者が登録されたランダム化プラセボ比較試験を対象とし、主要評価項目として ACR 反応率、安全性の評価として有害事象、重篤な有害事象及び重篤な感染症について抽出した。有効性及び安全性データの間接的一対比較のメタ・アナリシスを実施しランダム効果モデルにより、オッズ比又はリスク差を示した。

観察期間が 24 週の 4 つのランダム化比較試験について、アバタセプト、ゴリムマブ、リツキシマブ及びトシリズマブを直接プラセボと比較した結果は、ACR20/50/70 全てにおいて、全薬剤で有意に改善が認められた (ACR20 のオッズ比 : 3.3~8.9、ACR50 のオッズ比 : 5.5~10.2、ACR70 のオッズ比 : 4.1~13.5)。有害事象、重篤な有害事象及び重篤な感染症の発現率は、プラセボと比較して有意差は認めなかった。

間接的一対比較では、ACR50/70 では薬剤間に差は認めなかった。ゴリムマブでは、ACR20 が有意に低かったが (オッズ比 0.56~0.59)、有害事象発現率も低かった (リスク差 0.13~0.18)。

- 6) Tvette IF, Natvig B, Gåsemeyr J, et al. Comparing Effects of Biologic Agents in Treating Patients with Rheumatoid Arthritis: A Multiple Treatment Comparison Regression Analysis. *PLoS One.* 2015;10(9):e0137258. 企業見解文献 36

9 種類の生物学的製剤を含む 54 件の公表文献を検索し、生物学的製剤について有効性の観点から比較し、順位付けした。

生物学的製剤及びプラセボ又は DMARD との相対的效果を比較するために、投与量と罹患期間に依存する ACR50 を multiple-treatment 比較回帰分析により算出した。

全ての薬剤において、投与量に比例して ACR50 達成率が上昇することが示されたが、罹患期間と効果の間に相関関係は認められなかった。

DMARD を併用しない場合の ACR50 の効果の順位は、セルトリズマブ、エタネルセプト、トシリズマブ/アバタセプト及びアダリムマブの順であった。DMARD を併用した場合の ACR50 の効果の順位は、セルトリズマブ、トシリズマブ、アナキンラ、リツキシマブ、ゴリムマブ/インフリキシマブ/アバタセプト、アダリムマブ/エタネルセプトの順であり、いずれも効果が認められた。

- 7) Nicholls D, Zochling J, Boers A, et al. A retrospective chart review of the use of rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis in Australian rheumatology practice. *Int J Rheum Dis.* 2014;17(7):755-761. 企業見解文献 37

オーストラリアにおいて関節リウマチに対する効能が承認されている 9 種類の生物学的製剤のうち、リツキシマブが選択される要因について解析された。

横断的、後方視的診療録レビューにより、リツキシマブを用いて治療された患者を確認し、治療効果を評価した。

リツキシマブが選択される理由は、合併症（38%）及び血清学的因子が陽性のため（24%）が多かった。

リツキシマブの治療期間中央値は 32.5 ヶ月であり、平均治療サイクルは 4.1 であった。疾患活動性スコアは有意に改善し、忍容性が認められた。

リツキシマブは、難治性の関節リウマチ患者に対して有効であり、悪性腫瘍及び再発の感染症/気管支拡張症を含む合併症の有病率が高い患者に対して忍容性が高い傾向であった。

- 8) Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, et al. Biologic or tofacitinib monotherapy for rheumatoid arthritis in people with traditional disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) failure: a Cochrane Systematic Review and network meta-analysis (NMA). *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11(11):CD012437. 企業見解文献 38

2009 年の Cochrane Overview を更新するシステマティック・レビュー、標準的メタ・アナリシスマタ分析及びネットワークメタ・アナリシス（NMA）が実施され、通常の疾患修飾抗リウマチ薬（DMARDs）で治療した成人関節リウマチ患者（メトトレキサートで効果を認めない患者を含む、MTX/other DMARD-experienced）に対する生物学的製剤の単剤治療について解析した。

成人の MTX/other DMARD-experienced 関節リウマチ患者において、対照治療（プラセボ又は MTX/other DMARDs）に対する、生物学的製剤単剤治療としての抗 TNF 阻害剤（TNF、アダリムマブ、セルトリズマブ、ペゴル、エタネルセプト、ゴリムマブ、インフリキシマブ）、非抗 TNF 阻害剤（アバタセプト、アナキンラ、リツキシマブ、トシリズマブ）又はトファシチニブ単剤療法（経口低分子）の有用性及び安全性（傷害）を評価した。

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; The Cochrane Library, 2015, Issue 6, June)、MEDLINE (via OVID 1946 to June 2015) 及び Embase (via OVID 1947 to June 2015) において、ランダム化比較試験（RCT）を検索した。論文の選択、データの抽出及びバイアスのリスクと GRADE 評価を二重で実施した。標準的メタ・アナリシスにより直接推定値を 95%信頼区間とともに算出した。また、NMA 推定値と 95%信用区間（CrI）を得るためベイズ混合治療比較（MTC）を用いた。理解を容易にするため、オッズ比（OR）はリスク比（RR）に変換し、リスク差（RD）及び追加の有用性評価のため治療必要数（NNTB）として絶対効果を算出した。

今回の解析では、新たに 40 の RCT を追加し（合計 46 試験）、41 試験で 41,079 例のデータを入手した。対照として、プラセボが 16 の RCT（4,532 例）、メトトレキサ

ート又は他の DMARD が 13 の RCT (5,602 例) 並びに他の生物学的製剤が 12 の RCT (3,915 例) であった。

生物学的製剤単剤治療とプラセボの比較

中等度の質を有する直接エビデンス (moderate-quality direct evidence) に基づき、生物学的製剤による単剤治療 (MTX/other DMARDs 併用を除く) は、プラセボと比較し、臨床的に意義があり統計学的に有意な American College of Rheumatology score (ACR50) 及び the Health Assessment Questionnaire (HAQ) による身体機能の改善に関連していた。ACR50 に関する RR は 4.68 (95%CI -2.93; 7.48)、絶対効果としての RD が 23% (95%CI 18%; 29%) 及び NNTB が 5 (95%CI 3; 8) であった。差の平均 (MD) は、HAQ が -0.32 (95%CI -0.42; -0.23、マイナス記号は HAQ の大きな改善を示す)、絶対効果が -10.7% (95%CI -14%; -7.7%) 及び NNTB が 4 (95%CI 3; 5) であった。

中等度の質を有する直接エビデンス (moderate-quality direct evidence) に基づき、生物学的製剤による単剤治療は、プラセボと比較し、臨床的に意義があり統計学的に有意な寛解率の増加に関連しており、RR は 1.12 (95%CI 1.03; 1.22)、絶対効果が 10% (95%CI 3%; 17%) 及び NNTB が 10 (95%CI 8; 21) であった。

質が低い直接エビデンス (low-quality direct evidence) に基づき、有害事象及び重篤な有害事象による生物学的製剤による単剤治療の中止に関する解析は結論が得られなかった (効果なしと重要な増加を含むため信頼区間が広がったため)。

生物学的製剤単剤治療と実薬コントロール (MTX/other DMARDs) の比較

中等度の質を有する直接エビデンス (moderate-quality direct evidence) に基づき、生物学的製剤による単剤治療 (MTX/other DMARDs 併用を除く) は、MTX/other DMARDs と比較し、臨床的に意義があり統計学的に有意な ACR50 及び HAQ による身体機能の改善に関連していた。RR は 1.54 (95%CI 1.14; 2.08)、絶対効果 13% (95%CI 2%; 23%) 及び NNTB が 7 (95%CI 4; 26) であった。差の平均 (MD) は、HAQ が -0.27 (95%CI -0.40; -0.14)、絶対効果が -9% (95%CI -13.3%; -4.7%) 及び NNTB が 2 (95%CI 2; 4) であった。

生物学的製剤による単剤治療は、MTX/other DMARDs と比較し、臨床的に意義があり統計学的に有意な寛解率の差を示さなかった。

中等度の質を有する直接エビデンス (moderate-quality direct evidence) の 1 つの試験において、生物学的製剤による単剤治療は、MTX/other DMARDs と比較し、画像診断上の進行 (スケール: 0~448) を有意に減少させ、差の平均は -4.34 (95%CI -7.56; -1.12) であったが、絶対効果は -0.97% (95%CI -1.69%; -0.25%) であり減少は小さかった。この画像診断上の進行と臨床との関連は不明である。

有害事象及び重篤な有害事象による生物学的製剤による単剤治療の中止に関する解析は結論が得られなかった (効果なしと重要な増加を含むため信頼区間が広がったため)。

先行する MTX/other DMARDs で効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした、多

くの場合治験期間が 6 ヶ月から 12 ヶ月の RCT において、生物学的製剤による単剤治療は、プラセボ又は MTX/other DMARDs と比較し ACR50、身体機能及び寛解率を改善した。実薬コントロールと比較し画像診断上の進行を減少させたが、臨床上の以後は不明である。生物学的製剤による単剤治療が、プラセボ又は MTX/other DMARDs と比較し、有害事象及び重篤な有害事象による生物学的製剤による単剤治療の中止又は悪性腫瘍の発現リスクに関連するかについて、結論が得られなかった。

リツキシマブ単剤治療については、プラセボとの比較において、標準的用法・用量での治療が ACR50 でプラセボに対する優位性は認めなかったこと、HAQ について MTX/other DMARDs と比較した場合において、NMA を用いた初期関節リウマチ、established 関節リウマチ、後期関節リウマチのサブグループ解析で、RA 後期（疾患期間が 10 年以上）の患者においては、MTX と比較して、標準的用法・用量によるリツキシマブ単剤治療が HAQ スコアの有意な改善と関連〔MD -0.44 (95%CI -0.70; -0.18)、MTX との唯一の単剤療法の比較〕が特記されている。また、有害事象による治療中止に関する MTX/other DMARDs との比較において、エタネルセプトの標準的用法・用量と比較し、標準的用法・用量によるリツキシマブ単剤治療及び標準的用法・用量によるリツキシマブとメトトレキサートの併用が、統計学的に OR が有意に高い傾向（それぞれ、26.6 と 7.4）であることが示されている。

- 9) Singh JA, Hossain A, Mudano AS, et al. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis naive to methotrexate: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;5(5):CD012657. 企業見解文献 39

2009 年の Cochrane Overview を更新するシステマティック・レビュー、標準的メタ・アナリシスマタ分析及びネットワークメタ・アナリシス（NMA）が実施され、メトトレキサート（MTX）未治療で初回疾患修飾抗リウマチ薬（DMARDs）治療を受けた成人関節リウマチ患者に対する生物学的製剤治療について解析した。

MTX 未治療の関節リウマチ患者において、対照治療（MTX/other DMARDs）に対する、生物学的製剤（アバタセプト、アダリムマブ、アナキンラ、セルトリズマブ、ペゴル、エタネルセプト、ゴリムマブ、インフリキシマブ、リツキシマブ、トシリズマブ）又はトファシチニブ（低分子）の有用性及び安全性（傷害）を評価した。

2015 年 6 月に、Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)、MEDLINE、Embase 及び臨床試験登録システムにおいてランダム化比較試験（RCT）を検索した。標準的メタ・アナリシスにより解析を実施した。オッズ比（OR）と差の平均（MD）は、95%信頼区間とともに通常のメタ・アナリシスの手法でもとめ、95%信用区間（CrI）はベイズ混合治療比較（MTC）によりもとめた。理解を容易にするため、オッズ比（OR）はリスク比（RR）に変換した。また、リスク差（RD）及び追加の有用性/安全性（傷害）評価のため治療必要数（NNTB/H）として絶対効果を算出した。

19 の RCT で 6,485 例が選択基準を満たし（2009 年のレビューで用いた 5 試験を含む）、その内訳は、4 種類の抗 TNF 阻害剤〔アダリムマブ（6 試験、1,851 例）、エタ

ネルセプト (3 試験、678 例)、ゴリムマブ (1 試験、637 例) 及びインフリキシマブ (7 試験、1,363 例) 及び 2 種類の抗 TNF 阻害剤以外の生物学的製剤 [アバタセプト (1 試験、509 例) 及びリツキシマブ (1 試験、748 例)] であった。

対象となる試験の 50%未満が、allocation sequence generation (割り付け順序の作成)、allocation concealment (割り付けの隠蔽) 及び blinding (盲検化) のバイアスのリスクが低いと判断され、21%は選択的報告のリスクが低く、53%は脱落のバイアスのリスクが低く、89%は主要なベースラインの不均衡のバイアスのリスクが低かった。3つの試験は、生物学的製剤単剤治療で MTX を使用していなかった。プラセボのみの対照群を用いた試験およびトファシニブの試験はなかった。試験期間は 6 ヶ月から 24 ヶ月であった。半数の試験は初期 RA (2 年未満) の患者が含まれ、残りの半数は Established RA (2~10 年) の患者が含まれていた。

生物学的製剤と MTX の併用と実薬コントロール [MTX (17 試験、6,344 例)、MTX とメチルプレドニゾロンの併用 (2 試験、141 例)] との比較

通常メタ・アナリシスにおいて、不均一によるダウングレード後の中等度の質を有するエビデンス (moderate-quality evidence) による解析では、対照と比較し、生物学的製剤と MTX の併用は統計学的に有意で臨床的に意義のある American College of Rheumatology score (ACR50) の改善及び寛解との関連性が示された。

ACR50 について、生物学的製剤と MTX の併用の RR は 1.40 (95%CI 1.30; 1.49)、絶対効果が 16% (95%CI 13%; 20%) 及び NNTB が 7 (95%CI 6; 8) であった。寛解について、生物学的製剤と MTX の併用の RR は 1.62 (95%CI 1.33; 1.98)、絶対効果が 15% (95%CI 11%; 19%) 及び NNTB が 5 (95%CI 6; 7) であった。また、生物学的製剤と MTX の併用は、身体機能において統計学的に有意な改善を認めたが、臨床的に意義のある有用性は示されず (不均一によるダウングレード後の中等度の質を有するエビデンスによる解析)、HAQ スコアの改善は -0.10 (95%CI -0.16; -0.04、スケールとしては 0~3)、絶対効果が -3.3% (95%CI -5.3%; -1.3%) 及び NNTB が 4 (95%CI 2; 15) であった。

MTX と比較した場合、生物学的製剤と MTX の併用において、画像診断上の進行抑制 (不正確及び不均一によるダウングレード後の質が低いエビデンスによる解析) 又は重篤な有害事象の発現 (不正確によるダウングレード後の中等度の質を有するエビデンスによる解析) の差を示すエビデンスは認めなかった。有害事象による治療中止 (質の低いエビデンス) 及び悪性腫瘍の発現 (重大な不正確に起因するダウングレード後の質の低いエビデンス) については、結論がでなかった。

生物学的製剤単剤 (MTX との併用はなし) と実薬コントロール [MTX (3 試験、866 例) との比較

ACR50、HAQ 及び寛解 (不正確によるダウングレード後の中等度の質を有するエビデンスによる解析)、有害事象又は重篤な有害事象による治療中止 (重大な不正確に起因するダウングレード後の質の低いエビデンスによる解析) について、統計学

的に有意又は臨床的に意義がある差を示すエビデンスは得られなかった。対象試験は全て抗 TNF 阻害剤に関する試験であり、抗 TNF 阻害剤以外の薬剤に関する単剤治療の試験は含まれていなかった。画像診断上の進行抑制については検討しなかった。

リツキシマブについては以下の記載が確認された。

NMA を使用した主解析として、14 の RCT (6,153 例) に関する解析において、5 種類の生物学的製剤の標準用法・用量 (アダリムマブ、リツキシマブ、インフリキシマブ、エタネルセプト、アバタセプト静注) と MTX の併用は、ACR50 達成率でプラセボ+MTX より優れており、OR は 1.84~2.52 の範囲であり、さらに標準的用法・用量のアダリムマブ単剤治療より優れていた (OR 範囲が 2.08~3.08)。

NMA を使用した主解析として、15 試験 (5,561 例) に関する解析において、MTX 未治療例に対して寛解が得られ、MTX と比較し、寛解のオッズが高いことに関連していた (リツキシマブ標準的用法・用量と MTX 併用 : OR 3.22、リツキシマブ低用量と MTX 併用 : OR 3.55)。また、アバタセプト (皮下注) 標準用法・用量と比較し、寛解のオッズが高いことに関連していた (リツキシマブ標準的用法・用量と MTX 併用 : OR 3.40、リツキシマブ低用量と MTX 併用 : OR 3.75)。サブグループ解析において、早期 RA (罹患期間が 2 年未満) 患者の寛解について、MTX とプラセボとの併用と比較し、リツキシマブが統計学的に有意に高いオッズと関連していた [リツキシマブ標準的用法・用量と MTX 併用 : OR 3.20 (95%CrI 1.24; 8.66)、リツキシマブ低用量と MTX 併用 : OR 3.54 (95% CrI 1.35; 9.45)]。また、試験期間によるサブグループ解析 (試験期間 : 6 ヶ月から 12 ヶ月) について、MTX と比較し、リツキシマブが統計学的に有意に高いオッズ (寛解) と関連していたこと [リツキシマブ標準的用法・用量と MTX 併用 : OR 2.42、リツキシマブ低用量と MTX 併用 : OR 3.55]、アダリムマブ標準的用法・用量と比較した場合、リツキシマブ低用量と MTX 併用が寛解に関するオッズが高いことに関連していた (OR 3.85)。

有害事象による治療中止について、NMA を使用した主解析として、リツキシマブ標準的用法・用量と MTX の併用と比較し、ゴリムマブの高用量と MTX の併用及びインフリキシマブの高用量と MTX の併用でオッズが高く (OR それぞれ 9.97 と 6.51)、リツキシマブの低用量と MTX の併用を比較し、ゴリムマブの高用量と MTX の併用及びインフリキシマブの高用量と MTX の併用でオッズが高くなった (OR それぞれ 8.45 と 5.57)。サブグループ解析において、早期 RA (罹患期間が 2 年未満) における有害事象による治療中止について、インフリキシマブ標準的用法・用量と MTX の併用と比較し、リツキシマブ標準的用法・用量と MTX 併用及びリツキシマブ低用量と MTX 併用で、オッズが低くなった (OR それぞれ 0.11 と 0.13)。

- 10) Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, et al. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with biologics: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3(3):CD012591. 企業見解文献 40

2009年のCochrane Overviewを更新するシステマティック・レビュー、標準的メタ・アナリシスメタ分析及びネットワークメタ・アナリシス(NMA)が実施され、生物学的製剤での治療で効果が認められなかった関節リウマチ患者に対する生物学的製剤及びトファシチニブ治療について解析した。

なお、生物学的製剤にリツキシマブは含まれているが、リツキシマブに関する個別の記載は確認できなかった。

生物学的製剤での治療で効果が認められなかった関節リウマチ患者において、対照治療〔プラセボ又はメトトレキサート(MTX)/other DMARDs〕に対する、生物学的製剤(アバタセプト、アダリムマブ、アナキンラ、セルトリズマブ、ペゴル、エタネルセプト、ゴリムマブ、インフリキシマブ、リツキシマブ、トシリズマブ)又はトファシチニブ(低分子)の有用性及び安全性(傷害)を評価した。

2015年6月22日に、Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)、MEDLINE、Embase及び臨床試験登録システム(WHO trials register、Clinicaltrials.gov)においてランダム化比較試験(RCT)を検索した。論文の選択、データの抽出及びバイアスのリスクとGRADE評価を二重で実施した。標準的メタ・アナリシスにより直接推定値を95%信頼区間とともに算出した。また、NMA推定値と95%信用区間(CrI)を得るためベイズ混合治療比較(MTC)を用いた。理解を容易にするため、オッズ比(OR)はリスク比(RR)に変換し、リスク差(RD)及び追加の有用性評価のため治療必要数(NNTB)として絶対効果を算出した。有用性は4つの指標〔ACR50、Health Assessment Questionnaire (HAQ)スコアによる身体機能、寛解(DAS<1.6又はDAS28<2.6)画像診断上の進行抑制〕、安全性は3つの指標(有害事象による治療中止、重篤な有害事象及び悪性腫瘍の発現)で評価した。

今回の解析では、新たに9のRCTを追加し(合計12試験)、12試験で3,364例のデータを入手した。対照として、プラセボが3のRCT(548例)、メトトレキサート又は他のDMARDが6のRCT(2,468例)並びに他の生物学的製剤が3のRCT(348例)であった。薬剤毎のデータの内訳は、4種類の抗TNF阻害剤〔セルトリズマブ(1試験、37例)、エタネルセプト(3試験、348例)、ゴリムマブ(1試験、461例)及びインフリキシマブ(1試験、27例)〕及び3種類の抗TNF阻害剤以外の生物学的製剤〔アバタセプト(3試験、632例)、リツキシマブ(2試験、1,019例)及びトシリズマブ(2試験、589例)〕であった。トファシチニブは1試験、399例であった。多くの試験(12試験中10試験)は、追跡期間が12ヵ月未満であった。

対象となる試験の33%未満が、allocation sequence generation(割り付け順序の作成)、allocation concealment(割り付けの隠蔽)及びblinding(盲検化)のバイアスのリスクが低いと判断され、25%は脱落のバイアスのリスクが低く、92%は選択的報告のリスクが不明であり、92%は主要なベースラインの不均衡のバイアスのリスクが低かった。ほとんどの評価項目に対するエビデンスの質は、試験の限界、異質性、直接比較試験が少ないことにより「中」又は「低」にダウングレードした。

生物学的製剤の単剤治療とプラセボとの比較

プラセボと比較し、生物学的製剤は、ACR50 達成率及び寛解率が高いことが示されており、関節リウマチの臨床的に意義があり、統計学的に有意な改善に関連していた。

ACR50 に関する RR は 4.10 (95%CI 1.97; 8.55、中等度の質のエビデンス)、RD の絶対効果が 14% (95%CI 6%; 21%) 及び NNTB が 8 (95%CI 4; 23) であった。寛解の RR は 13.51 (95%CI 1.85; 98.45、1 試験のデータ、中等度の質のエビデンス)、RD の絶対効果が 9% (95%CI 5%; 13%) 及び NNTB が 11 (95%CI 3; 136) であった。有害事象及び重篤な有害事象による治療中止について、統計学的に有意又は臨床的に意義のある差は認められなかった。HAQ による身体機能、画像診断上の進行抑制及び悪性腫瘍の発現に関する評価が実施された試験はなかった。また、サブグループ解析を行うための十分なデータが入手できなかった。

生物学的製剤と MTX の併用と実薬コントロール (MTX/other traditional DMARDs) の比較

MTX/other traditional DMARDs と比較し、生物学的製剤と MTX の併用は、直接比較において、ACR50 達成、HAQ による身体機能評価及び寛解で、臨床的に意義があり、統計学的に有意な改善に関連していた。ACR50 に関する RR は 4.07 (95%CI 2.76; 5.99、質の高いエビデンス)、RD の絶対効果が 16% (95%CI 10%; 21%) 及び NNTB が 7 (95%CI 5; 11) であった。HAQ スコアは改善し、MD が 0.29 (95%CI 0.21; 0.36、質の高いエビデンス)、RD の絶対効果が 9.7% (95%CI 7%; 12%) 及び NNTB が 5 (95%CI 4; 7) であった。寛解は改善し、RR は 20.73 (95%CI 4.13; 104.16、中等度の質のエビデンス)、RD の絶対効果が 10% (95%CI 8%; 13%) 及び NNTB が 17 (95%CI 4; 96) であった。画像診断上の進行抑制に関する評価が実施された試験はなかった。有害事象及び重篤な有害事象による治療中止について、統計学的に有意又は臨床的に意義のある差は認められず、悪性腫瘍の発現に関して結論を得ることはできなかった。

- 1 1) Lau CS, Gibofsky A, Damjanov N, et al. Down-titration of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatol Int.* 2017;37(11):1789-1798.

企業見解文献 41

関節リウマチ治療で使用する生物学的製剤の漸減に関する総説の中で、リツキシマブについて以下の記載がある。なお、文献の検索は 2015 年 2 月 2 日に実施し、2000 年 1 月から 2015 年 2 月までに英語で発表された文献を対象とし、生物学的製剤の漸減に関する文献のみをまとめている。

リツキシマブ

SMART 試験は (Ann Rheum Dis 2014;73:1508-1514.)、フランスで実施された、TNF 阻害薬で効果不十分な患者を対象としたオープンラベル、前方視的、多施設共同、非劣性試験であり、全患者 (224 例) にリツキシマブ 1000mg と + メトトレキサートを

2回投与した。24週目に、EULAR改善基準により中等度又は良好な効果を認めた患者を、リツキシマブ 1000mg を1回又は2回投与する群にランダム化した。主要評価項目は104週間のDAS28-CRPの曲線下面積(AUC)とし、非劣性マージンは参照データのDAS28-CRP AUCの20%(平均=2218; 20%=444)と定義した。

104週間で、DAS28-CRPのAUCの調整済み平均値の差は、51.4(95% CI -131.2; 234)であり、2つの投与量間の非劣性が認められた。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

更新なし。

- 1) Lee Goldman MD, Andrew I. Schafer MD. James R. O'dell. Goldman-Cecil Medicine 25th edition. Chapter 264 Rheumatoid Arthritis. 2015:1754-1762. 企業見解文献 42

Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs

Recent research has continued to elucidate the central role that cytokines, most notably TNF- α , IL-1 and IL-6, play in the pathophysiology of RA (Chapter 36). This led directly to the development and clinical use of biologic agents directed against TNF- α (etanercept [Enbrel], infliximab [Remicade], adalimumab [Humira], golimumab [Simponi], and certolizumab [Cimzia]), IL-1 (anakinra [Kineret]), and IL-6 (tocilizumab [Actemra]). Additionally, monoclonal antibodies that deplete B cells (anti-CD20, rituximab [Rituxan]) and that block the second signal for T cell activation (abatacept [Orencia]) are effective agents in the treatment of RA. All patients with RA receiving biologic therapies should be monitored by a rheumatologist, and their physicians should be aware of the risk for infections that are often atypical. All the biologics, when combined with methotrexate, have been shown to decrease disease activity and slow radiographic progression in patients with RA with active disease despite methotrexate. Early treatment with abatacept plus methotrexate was shown to result in greater sustainable clinical, functional, and radiographic benefits than methotrexate alone, with acceptable safety and tolerability, in early erosive RA. Currently, biologic agents should not be used in combination with each other because all studies to date have shown a significant increase in infections. See Chapter 36 for further details on the use of biologic agents in the treatment of RA.

(要約)

B細胞を枯渇させるモノクローナル抗体(抗CD20、リツキシマブ)、及びT細胞活性化の共刺激シグナルを阻害するモノクローナル抗体(アバタセプト)は、関節リウマチの治療に対して効果的な薬剤である。

<日本における教科書等>

1) 追加事項なし。

(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

Singh JA, Sagg KG, Bridges jr SL, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care & Research. Arthritis Rheumatol. 2016;68(1):1-26. 企業見解文献 2

米国リウマチ学会の 2015 年版ガイドラインにおいて、本剤について以下のように記載されている。

P10. Recommendations for the treatment of patients with established RA

PICOs B.12 and B.14. The recommendation is *conditional* because 1) there is evidence for rituximab's efficacy in patients who have already received TNFi therapy, and for tocilizumab's superiority over a TNFi in patients already receiving MTX/DMARDs, and 2) there is evidence for efficacy of tocilizumab monotherapy.

【記載内容】

PICOs B.12 及び B.14. 以下の理由により条件付きの推奨である。

- 1) TNF 阻害剤治療を受けたことのある患者に対するリツキシマブの有効性及び MTX/DMARDs による治療を受けたことのある患者に対する TNF 阻害剤と比較した tocilizumab の優位性に関するエビデンスがある。
- 2) tocilizumab 単剤治療の有効性に関するエビデンスがある。

P11. Figure 4 Summary of 2015 American College of Rheumatology (ACR) recommendations for the treatment of Established rheumatoid arthritis (RA). (抜粋)

Recommendations for patients with Established RA	Level of Evidence (evidence reviewed)
6. If disease activity remains moderate or high despite use of a single TNFi: • use a non-TNF biologic, with or without MTX, over another TNFi with or without MTX (PICO B.12 and B.14) • use a non-TNF biologic , with or without MTX, over tofacitinib with or without MTX (PICO B.13 and B.15)	Low to Very low (66-72) Very low
8. If disease activity remains moderate or high despite use of multiple (2+) sequential TNFi therapies, first use a non-TNF biologic, with or without MTX, over another TNFi or	

【記載内容】

6. 1 種類の TNF 阻害剤を使用したにもかかわらず、中高程度の疾患活動性が維持されている場合

- ・ MTX 併用又は併用しない他の TNF 阻害剤と比較して、MTX 併用又は併用しない TNF ではない生物学的製剤の使用を推奨する。(PICO B.12 及び B.14)

エビデンスレベル：Low to Very Low (引用文献 66-72)

- ・ MTX 併用又は併用しない tofacitinib と比較して、MTX 併用又は併用しない TNF ではない生物学的製剤の使用を推奨する。(PICO B.13 及び B.15)

エビデンスレベル：Very low

8. 2 種以上の TNF 阻害剤を使用したにもかかわらず、中高程度の疾患活動性が維持されている場合、他の TNF 阻害剤又は tofacitinib (MTX 併用又は併用しない) と比較して、MTX 併用又は併用しない TNF ではない生物学的製剤の初回使用を推奨する。(PICO B.8,B.9,B.10,B.11)

〈ガイドライン中の引用文献〉

66. Chatzidionysiou K, van Vollenhoven RF. Rituximab versus anti-TNF in patients who previously failed one TNF inhibitor in an observational cohort. Scand J Rheumatol 2013; 42: 190-195. 企業見解文献12

67. Kekow J, Mueller-Ladner U, Schulze-Koops H. Rituximab is more effective than second anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis patients and previous TNF a blocker failure. Biologics 2012; 6: 191-199. 企業見解文献10

68. Soliman MM, Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Ashcroft DM, on behalf of the British Society for Rheumatology Biologics Register. Rituximab or a second anti-tumor necrosis factor therapy for rheumatoid arthritis patients who have failed their first anti-tumor necrosis factor therapy? Comparative analysis from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012; 64: 1108-1115. 企業見解文献9

69. Emery P, Gottenberg JE, Rubbert-Roth A, Sarzi-Puttini P, Choquette D, Taboada VM, et al. Rituximab versus an alternative TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis who failed to respond to a single previous TNF inhibitor: SWITCH-RA, a global, observational, comparative effectiveness study. Ann Rheum Dis 2015; 74: 979-984. 企業見解文献8

70. Harrold LR, Reed GW, Kremer JM, Curtis JR, Solomon DH, Hochberg MC, et al. The comparative effectiveness of abatacept versus anti-tumour necrosis factor switching for rheumatoid arthritis patients previously treated with an anti-tumour necrosis factor. Ann Rheum Dis 2015;74:430-436. 企業見解文献43

71. Wakabayashi H, Hasegawa M, Nishioka Y, Sudo A, Nishioka K. Which subgroup of rheumatoid arthritis patients benefits from switching to tocilizumab versus etanercept

- after previous infliximab failure? A retrospective study. *Mod Rheumatol* 2012;22:116-121. 企業見解文献44
72. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, Kyburz D, Moller B, Dehler S, et al. on behalf of the physicians of the Swiss Clinical Quality Management Program for Rheumatoid Arthritis. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum* 2007;56:1417-1423. 企業見解文献13
73. Johnston SS, Turpcu A, Shi N, Fowler R, Chu BC, Alexander K. Risk of infections in rheumatoid arthritis patients switching from anti-TNF agents to rituximab, abatacept, or another anti-TNF agent: a retrospective administrative claims analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 43: 39-47. 企業見解文献22
74. Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, Ruiz J, Rosello R, Sanmarti R, Romero AB. Comparative effectiveness of switching to alternative tumour necrosis factor (TNF) antagonists versus switching to rituximab in patients with rheumatoid arthritis who failed previous TNF antagonists: the MIRAR Study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1861-1864. 企業見解文献11
75. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, Moller B, Walker UA, Courvoisier D, et al. Which subgroup of patients with rheumatoid arthritis benefits from switching to rituximab versus alternative anti-tumour necrosis factor (TNF) agents after previous failure of an anti-TNF agent? *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 387-393. 企業見解文献14

P15. Recommendations in RA patients with high-risk comorbidities

Malignancy

P17. *Previous lymphoproliferative disorders*

PICO G.1. The recommendation is strong despite very low quality evidence because rituximab is an approved treatment for some of these disorders and the best available clinical trial data suggest that there is a signal in clinical trials of induction and/or an increased risk of lymphoma in patients treated with TNFi (105,107).

【記載内容】

リンパ増殖性疾患の既往歴のある場合

PICO G.1. リツキシマブはこれらのリンパ増殖性疾患の治療で承認されていること、及び現存する最良の臨床試験データにおいて、導入療法で関節リウマチ治療の徴候が示唆されたこと、及び／又は TNF 阻害剤で治療した患者でリンパ腫のリスク増加を示すことから、エビデンスレベルは **Very low** であるが、リツキシマブの使用を強く推奨する。

P16. Figure 7. Summary of 2015 American College of Rheumatology recommendations for high-risk patients with established rheumatoid arthritis with moderate or high disease activity and congestive heart failure (CHF), hepatitis B or C, past

history of malignancy, or serious infection(s). (抜粋)		
High-risk condition	Recommendation	Level of Evidence (evidence reviewed)
Past history of treated or untreated malignancy⁴		
Previously treated or untreated skin cancer (non-melanoma or melanoma)	Use DMARDs <u>over</u> biologics in melanoma (PICO F.1) Use DMARDs <u>over</u> tofacitinib in melanoma (PICO F.2) Use DMARDs <u>over</u> biologics in non-melanoma (PICO F.3) Use DMARDs <u>over</u> tofacitinib in non-melanoma (PICO F.4)	Very low (104-106)
Previously treated lymphoproliferative disorder	Use rituximab over TNFi(PICO G.1)	Very low (105,107)
Previously treated lymphoproliferative disorder	Use combination DMARD or abatacept or tocilizumab over TNFi (PICO G.2, G.3 and G.4).	Very low (105,107)
Previously treated solid organ malignancy	Same recommendations as in patients without this condition (PICO H.1)	Very low (105,108)

⁴=conditional recommendations supported by level of evidence ranging from very low to no evidence, are largely based upon expert opinion and clinical experience.

【記載内容】

リンパ増殖性疾患の治療歴がある場合

TNF 阻害剤と比較してリツキシマブの使用を推奨する (PICO G.1)、エビデンスレベル : Very low(105,107)。

〈ガイドライン中の引用文献〉

104. Raaschou P, Simard JF, Holmqvist M, Askling J. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population-based prospective cohort study from Sweden. *BMJ* 2013;346:f1939. 企業見解文献 45
105. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Mercer LK, Hyrich KL, Symmons DP, on behalf of the British Society for Rheumatology Biologics Register. Influence of anti-tumor necrosis factor therapy on cancer incidence in patients with rheumatoid arthritis who have had a prior malignancy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:755-763. 企業見解文献 46
106. Chakravarty EF, Michaud K, Wolfe F. Skin cancer, rheumatoid arthritis, and tumor necrosis factor inhibitors. *J Rheumatol* 2005;32:2130-2135. 企業見解文献 47
107. Kameda T, Dobashi H, Miyatake N, Inoo M, Onishi I, Kurata N, et al. Association of higher methotrexate dose with lymphoproliferative disease onset in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:1302-1309. 企業見解文献 48
108. Raaschou P, Frisell T, Askling J, for the ARTIS Study Group. TNF inhibitor therapy and

risk of breast cancer recurrence in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis* 2015;74(12):2137-2143. 企業見解文献 49

2) 欧州リウマチ学会ガイドライン

Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;79:685-699. 企業見解文献 5

欧州リウマチ学会ガイドラインの2019年更新版（EULAR 2019 ガイドライン）において、本剤及び本剤を含む bDMARD について以下の記載がある。

The 2019 updated EULAR RA management recommendations

Overarching principles		LoE	SoR	LoA
A	Treatment of patients with RA should aim at the best care and must be based on a shared decision between the patient and the rheumatologist.	n.a.	n.a.	9.7
B	Treatment decisions are based on disease activity, safety issues and other patient factors, such as comorbidities and progression of structural damage.	n.a.	n.a.	9.8
C	Rheumatologists are the specialists who should primarily care for patients with RA.	n.a.	n.a.	9.9
D	Patients require access to multiple drugs with different modes of action to address the heterogeneity of RA; they may require multiple successive therapies throughout life.	n.a.	n.a.	9.9
E	RA incurs high individual, medical and societal costs, all of which should be considered in its management by the treating rheumatologist.	n.a.	n.a.	9.4
Recommendations				
1.	Therapy with DMARDs should be started as soon as the diagnosis of RA is made.	1a	A	9.8
2.	Treatment should be aimed at reaching a target of sustained remission or low disease activity in every patient.*	1a	A	9.7
3.	Monitoring should be frequent in active disease (every 1–3 months); if there is no improvement by at most 3 months after the start of treatment or the target has not been reached by 6 months, therapy should be adjusted.	2b	B	9.3
4.	MTX should be part of the first treatment strategy.	1a	A	9.4
5.	In patients with a contraindication to MTX (or early intolerance), leflunomide or sulfasalazine should be considered as part of the (first) treatment strategy.	1a	A	9.0
6.	Short-term glucocorticoids should be considered when initiating or changing csDMARDs, in different dose regimens and routes of administration, but should be tapered as rapidly as clinically feasible.	1a	A	8.9
7.	If the treatment target is not achieved with the first csDMARD strategy, in the absence of poor prognostic factors*, other csDMARDs should be considered.	5	D	8.4
<u>8.</u>	<u>If the treatment target is not achieved with the first csDMARD strategy, when and poor prognostic factors* are present, a bDMARD[†] or a tsDMARD[‡] should be added.</u>	<u>1a</u>	<u>A</u>	<u>9.3</u>
9.	bDMARDs and tsDMARDs should be combined with a csDMARD; in patients who cannot use csDMARDs as comedication, IL-6 pathway inhibitors and tsDMARDs may have some advantages compared with other bDMARDs.	1a	A	8.9

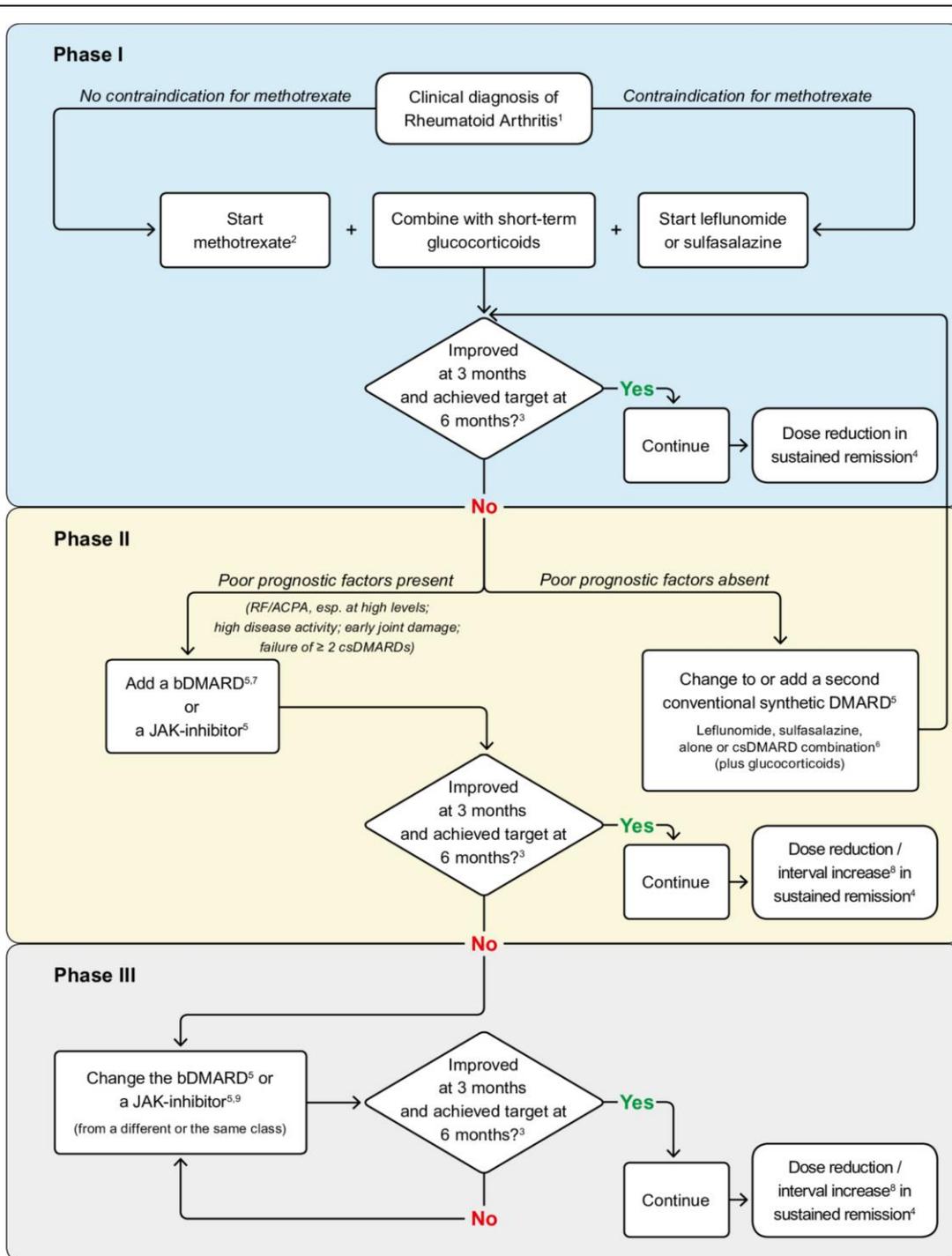
10.	<u>If a bDMARD[#] or tsDMARD^{##} has failed, treatment with another bDMARD[†] or a tsDMARD[‡] should be considered; if one TNF inhibitor therapy has failed, patients may receive an agent with another mode of action or a second TNF inhibitor.</u>	<u>[#] 1b</u> <u>^{##} 5</u>	<u>A</u> <u>D</u>	<u>8.9</u>
11.	If a patient is in persistent remission after having tapered glucocorticoids, one can consider tapering bDMARDs or tsDMARDs, especially if this treatment is combined with a csDMARD	1b	A	9.2
12.	If a patient is in persistent remission, tapering the csDMARD could be considered.	2b	B	9.0

*For definitions of remission, low disease activity and poor prognostic factors, see table 1.

[†]Abatacept, rituximab, sarilumab, tocilizumab and TNF inhibitors: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab (whether boDMARDs or EMA-approved/FDA-approved bsDMARDs).

[‡]Janus kinase inhibitors.

bDMARDs, biological DMARDs; boDMARDs, biological originator DMARDs; bsDMARD, biosimilar DMARDs; csDMARDs, conventional synthetic DMARDs; DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs; EMA, European Medicines Agency; EULAR, European League Against Rheumatism; FDA, Food and Drug Administration; IL-6, interleukin 6; JAK, Janus kinase; LoA, levels of agreement; LoE, levels of evidence (according to the standards of the Oxford Centre for Evidence Based Medicine); MTX, methotrexate; n.a., not applicable; RA, rheumatoid arthritis; SoR, strengths of recommendation; TNF, tumour necrosis factor; tsDMARDs, targeted synthetic DMARDs (currently Janus kinase inhibitors).



1. 2010 ACR-EULAR classification criteria can support early diagnosis.
 2. "Methotrexate should be part of the first treatment strategy". While combination therapy of csDMARDs is not preferred by the Task Force, starting with methotrexate does not exclude its use in combination with other csDMARDs although more adverse events without added benefit are to be expected, especially if MTX is combined with glucocorticoids.
 3. The treatment target is clinical remission according to ACR-EULAR definitions or, if remission is unlikely to be achievable, at least low disease activity; the target should be reached after 6 months, but therapy should be adapted or changed if insufficient improvement (less than 50% of disease activity) is seen after 3 months.
 4. Sustained remission: ≥ 6 months ACR/EULAR index based or Boolean remission.
 5. Consider contraindications and risks.
 6. The most frequently used combination comprises methotrexate, sulfasalazine and hydroxychloroquine.
 7. TNF-inhibitors (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, including EMA/FDA approved bDMARDs), abatacept, IL-6R inhibitors, or rituximab (under certain conditions); in patients who cannot use csDMARDs as comedication, IL-6-inhibitors and tsDMARDs have some advantages.
 8. Dose reduction or interval increase can be safely done with all bDMARDs and tsDMARDs with little risk of flares; stopping is associated with high flare rates; most but not all patients can recapture their good state upon re-institution of the same bDMARD/tsDMARD.
 9. Efficacy and safety of bDMARDs after JAK-inhibitor failure is not fully known; also, efficacy and safety of an IL-6 pathway inhibitor after another one has failed is currently unknown. Efficacy and safety of a JAK-inhibitor after insufficient response to a previous JAK-inhibitor is unknown.

Presentation of the 2019 update of the EULAR RA management recommendations in form of an algorithm. This is an abbreviated version aiming to provide a general overview, but it must be borne in mind that the algorithm cannot be separated from the details presented in the discussion of the individual recommendations in the paper which are part and parcel of these recommendations. ACPA, anticitrullinated protein antibody; ACR, American College of Rheumatology; bDMARDs, biological DMARDs; bsDMARD, biosimilar DMARDs; csDMARDs, conventional synthetic DMARDs; DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs; EMA, European Medicines Agency; EULAR, European League Against Rheumatism; FDA, Food and Drug Administration; IL-6R, interleukin 6 receptor; JAK, Janus kinase; MTX, methotrexate; RA, rheumatoid arthritis; RF, rheumatoid factor;

TNF, tumour necrosis factor; tsDMARDs, targeted synthetic DMARDs.

〈ガイドライン中の引用文献〉

38. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:909-920. (開発要望番号 IV-2 引用文献 15)
60. Frisell T, Askling J, Dehlin M. Comment on: comparative effectiveness of abatacept, rituximab, tocilizumab and TNFi biologics in RA: results from the nationwide Swedish register: reply. *Rheumatology* 2019;58:1510-1511.
98. Emery P, Gottenberg JE, Rubbert-Roth A, et al. Rituximab versus an alternative TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis who failed to respond to a single previous TNF inhibitor: SWITCH-RA, a global, observational, comparative effectiveness study. *Ann Rheum Dis* 2015;74:979-984. 企業見解文献 8
100. Gottenberg J-E, Morel J, Perrodeau E, et al. Comparative effectiveness of rituximab, abatacept, and tocilizumab in adults with rheumatoid arthritis and inadequate response to TNF inhibitors: prospective cohort study. *BMJ* 2019;364:l67. 企業見解文献 20

〈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

追加なし。

なお、科学技術文献データベースサービスの JDreamIII において、リツキシマブ又はリツキサン並びに関節リウマチをキーワードにして検索を実施し (2020年7月6日)、関節リウマチに対してメトトレキサート投与中に悪性リンパ腫を発現し、R-CHOP療法 (リツキシマブ、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) を施行した2報について確認した。

- 1) 野網淑子、堀米玲子、白簾久美子. 慢性関節リウマチに対するメトトレキサート治療中に発症した B 細胞リンパ腫の 1 例. *日本皮膚科学会雑誌*. 2016; 126(11):2128. 企業見解文献 50
- 2) 酒井均、川上徹、須藤祐里子ほか. 関節リウマチ治療中に発症した悪性リンパ腫の 1 例. *長野県医学会雑誌*. 2017;47:101. 企業見解文献 51

(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〉

海外の承認内容、海外のガイドライン、公表文献及び成書より、本剤の関節リウマチに対する有用性は認められていると考える (要望番号 II-261 の開発要望及び開発要望に対する企業見解、要望番号 IV-2 の開発要望)。

本剤は、通常、1種類以上の抗 TNF 製剤で効果不十分な中等度から重症の関節リウマ

チに使用されることが、海外の承認内容で示されており、「既治療で効果不十分な関節リウマチ」と設定することは妥当であるとする。

一方、最近のガイドライン^{企業見解文献 1-4}において示された悪性腫瘍及び悪性リンパ腫などのリンパ増殖性疾患の既往歴がある場合や脱髄疾患を合併した患者に対する治療、また、bDMARDs 未治療関節リウマチ患者、早期関節リウマチ患者への使用又は csDMARD に対して効果不十分な場合への使用も考慮され、抗 TNF 製剤より本剤が優先的に使用される可能性があるため、効能・効果を「関節リウマチ」とすべきとする。

< 要望用法・用量について >

本剤は、メトトレキサートの併用で、1 回あたり 1,000mg/body を 2 週間あけて 2 回 (Day 1, 15) 点滴静注する方法が海外で承認されており、開発要望 (IV-2) で示された「メトトレキサートとの併用で、1 回あたり 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」とすることは一つの選択肢として考えられるが、一方で、近年では、悪性腫瘍及び悪性リンパ腫などのリンパ増殖性疾患の既往歴のある関節リウマチ患者への治療並びにメトトレキサート不耐容を示す患者での治療等で、本剤をメトトレキサートと併用せず、単剤で使用する場合も報告されており、単剤使用での有用性も報告されていることから、必ずしもメトトレキサートとの併用は必要ないと考えられ、「本剤、1 回あたり 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」とすることは妥当とする。

なお、国内において 1,000mg/body を 2 週間あけて 2 回 (Day 1, 15) 点滴静注する方法は、現在承認されていないが、自己免疫疾患のひとつである全身性エリテマトーデス (SLE) を対象とした国内臨床第 I/II 相試験において検討が行われ、日本人における忍容性が確認されており、本剤の期待される薬効である B 細胞の消失効果についても、末梢血 B 細胞数の検出限界以下の枯渇状態が数ヵ月持続することが確認されている^{企業見解文献 52}。さらに、当該用法・用量については、国内における臨床開発において、自己免疫疾患を中心に検討が進められている。

< 臨床的位置づけについて >

日本と海外の関節リウマチに対する治療方針は一致している。

メトトレキサート等の疾患修飾性抗リウマチ薬 (csDMARDs) により治療が開始され、効果不十分な場合には、予後不良因子を有しない場合は他の csDMARDs への変更や併用あるいは予後不良因子を有する場合は生物学的製剤の疾患修飾性抗リウマチ薬 (bDMARDs) による治療が考慮される。bDMARDs として抗 TNF 阻害剤は数種類の薬剤が上市されており、また、抗 TNF 阻害剤以外の bDMARDs としては、ヒト化抗ヒト IL-6 レセプターモノクローナル抗体のトシリズマブ及びサリルマブ、T 細胞選択的共刺激調節剤のアバタセプトが上市されており、さらにヤヌスキナーゼ阻害剤も数種類上市されて

いるが、B 細胞を特異的に傷害し関節リウマチに効果を示す薬剤は本剤のみである。関節リウマチの治療においては、特定の薬剤で効果が不十分な場合には、作用機序が同じ又は作用機序が異なる薬剤が選択されるが、bDMARDs において複数の作用機序による治療選択肢が用意されていることは、関節リウマチ治療において有用であると考えられ、B 細胞傷害作用を有する本剤が、bDMARDs として治療選択肢の一つになり得ると考えられる。

また、関節リウマチ患者では悪性リンパ腫の発現率が高く^{企業見解文献 53, 54}、治療で使用されるメトトレキサートでは悪性リンパ腫やリンパ増殖性疾患の発現が認められること、抗 TNF 阻害剤についても悪性リンパ腫の発現が懸念されていることから、関節リウマチと悪性リンパ腫が併存する患者に対する治療選択肢として、本剤の臨床的位置づけは重要と考えられる。米国 American College of Rheumatology のガイドライン（2012 年版^{企業見解文献 1} 及び 2015 年^{企業見解文献 2}）、及び欧州リウマチ学会ガイドライン（2013 年版^{企業見解文献 3}、2016 年^{企業見解文献 4} 及び 2019 年版^{企業見解文献 5}）では、悪性腫瘍及び悪性リンパ腫などのリンパ増殖性疾患の既往歴がある場合、並びに脱髄疾患を合併した関節リウマチ患者等に対する治療において、本剤が強く推奨されている。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) 海外で実施された比較臨床試験（臨床第 III 相試験）の結果を外挿するための試験が考えられるが、国内では既に多くの生物学的製剤が使用されており、海外臨床試験と同様の背景を有する症例の登録が困難であると考えられる。
- 2) 国内において、本剤の有効性を検証する臨床試験を実施することも想定されるが、国内で多くの生物学的製剤が上市されており、関節リウマチ患者で B 細胞増殖性の疾患や腫瘍を合併する症例、あるいは、bDMARDs 未治療関節リウマチ患者、早期関節リウマチ患者、csDMARD に対して効果不十分な患者は、関節リウマチ患者の一部の集団であることから、患者が限定され登録が困難であると考えられる。
- 3) 本剤の関節リウマチに対する有効性及び安全性については、これまでに多くのエビデンスが蓄積されていることから、公知申請の可能性も考慮できると考える。

5. 備考

<その他>
なし。

6. 参考文献一覧

1. Singh JA, Furst DE, Bharat A, 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(Hoboken)* 2012;64(5): 625-639. (開発要望番号IV-2 引用文献11)
2. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline

- for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research. Arthritis Rheumatol.* 2016;68(1):1-26. (開発要望番号 IV-2 引用文献 20)
3. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, 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(3): 492-509. (開発要望番号 IV-2 引用文献 13)
 4. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, 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(6):960-977. (開発要望番号 IV-2 引用文献 23)
 5. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;79:685-699.
 6. Keystone EC, Cohen SB, Emery P, et al. Multiple courses of rituximab produce sustained clinical and radiographic efficacy and safety in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to 1 or more tumor necrosis factor inhibitors: 5-year data from the REFLEX study. *J Rheumatol.* 2012;39(12):2238-2246.
 7. Tak PP, Rigby W, Rubbert-Roth A, et al. Sustained inhibition of progressive joint damage with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: 2-year results from the randomised controlled trial IMAGE. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(3):351-357.
 8. Emery P, Gottenberg JE, Rubbert-Roth A, et al. Rituximab versus an alternative TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis who failed to respond to a single previous TNF inhibitor: SWITCH-RA, a global, observational, comparative effectiveness study. *Ann Rheum Dis.* 2015 ;74(6):979-984.
 9. Soliman MM, Hyrich KL, Lunt M, et al. Rituximab or a second anti-tumor necrosis factor therapy for rheumatoid arthritis patients who have failed their first anti-tumor necrosis factor therapy? Comparative analysis from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(8):1108-1115.
 10. Kekow J, Mueller-Ladner U, Schulze-Koops H. Rituximab is more effective than second anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis patients and previous TNF α blocker failure. *Biologics.* 2012;6:191-199.
 11. Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, Ruiz J, et al. Comparative effectiveness of switching to alternative tumour necrosis factor (TNF) antagonists versus switching to rituximab in patients with rheumatoid arthritis who failed previous TNF antagonists: the MIRAR Study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(11):1861-1864.
 12. Chatzidionysiou K, van Vollenhoven RF. Rituximab versus anti-TNF in patients who previously failed one TNF inhibitor in an observational cohort. *Scand J Rheumatol.* 2013;42(3):190-195.
 13. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, et al. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with

- inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum* 2007;56:1417-1423.
14. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, et al. Which subgroup of patients with rheumatoid arthritis benefits from switching to rituximab versus alternative anti-tumour necrosis factor (TNF) agents after previous failure of an anti-TNF agent? *Ann Rheum Dis* 2010;69(2):387-393.
 15. Harrold LR, Reed GW, Magner R, et al. Comparative effectiveness and safety of rituximab versus subsequent anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis with prior exposure to anti-tumor necrosis factor therapies in the United States Corrona registry. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):256.
 16. Harrold LR, John A, Best J, et al. Impact of rituximab on patient-reported outcomes in patients with rheumatoid arthritis from the US Corrona Registry. *Clin Rheumatol*. 2017;36(9):2135-2140.
 17. Torrente-Segarra V, Acosta Pereira A, Morla R, et al. VARIAR Study: Assessment of short-term efficacy and safety of rituximab compared to a tumor necrosis factor alpha antagonists as second-line drug therapy in patients with rheumatoid arthritis refractory to a first tumor necrosis factor alpha antagonist. *Reumatol Clin*. 2016;12(6):319-322.
 18. Porter D, van Melckebeke J, Dale J, et al. Tumour necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open-label, randomised controlled, non-inferiority, trial. *Lancet*. 2016;388(10041):239-47.
 19. Boyadzhieva V, Stoilov N, Ivanova M, et al. Real World Experience of Disease Activity in Patients With Rheumatoid Arthritis and Response to Treatment With Varios Biologic DMARDs. *Front Pharmacol*. 2018;9:1303.
 20. Gottenberg JE, Morel J, Perrodeau E, et al. Comparative effectiveness of rituximab, abatacept, and tocilizumab in adults with rheumatoid arthritis and inadequate response to TNF inhibitors: prospective cohort study. *BMJ*. 2019;364:l67.
 21. Santos-Faria D, Tavares-Costa J, Eusébio M, et al. Tocilizumab and rituximab have similar effectiveness and are both superior to a second tumour necrosis factor inhibitor in rheumatoid arthritis patients who discontinued a first TNF inhibitor. *Acta Reumatol Port*. 2019;44(2):103-113.
 22. Johnston SS, Turpcu A, Shi N, et al. Risk of infections in rheumatoid arthritis patients switching from anti-TNF agents to rituximab, abatacept, or another anti-TNF agent: a retrospective administrative claims analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43(1):39-47.
 23. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E. et al. Effectiveness of two different doses of rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis in an international cohort: data from the CERERRA collaboration. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:50.
 24. Jørgensen TS, Turesson C, Kapetanovic M, et al. EQ-5D utility, response and drug survival in rheumatoid arthritis patients on biologic monotherapy: A prospective observational study of patients registered in the south Swedish SSATG registry.

PLoS ONE 2017; 12(2): e0169946.

25. Silva-Fernández L, Lunt M, Kearsley-Fleet L, et al. The incidence of cancer in patients with rheumatoid arthritis and a prior malignancy who receive TNF inhibitors or rituximab: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register-Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology*. 2016;55:2033-2039.
26. Mercer LK, Askling J, Raaschou P, et al. Risk of invasive melanoma in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: results from a collaborative project of 11 European biologic registers. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:386-391.
27. Emery P, Furst DE, Kirchner P, et al. Risk of Malignancies in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Rituximab: Analyses of Global Postmarketing Safety Data and Long-Term Clinical Trial Data. *Rheumatol Ther*. 2020;7(1):121-131.-
28. van Vollenhoven RF, Fleischmann RM, Furst DE, et al. Longterm Safety of Rituximab: Final Report of the Rheumatoid Arthritis Global Clinical Trial Program over 11 Years. *J Rheumatol* 2015;42(10):1761-1766.
29. Leon L, Gomez A, Vadillo C, et al. Severe adverse drug reactions to biological disease-modifying anti-rheumatic drugs in elderly patients with rheumatoid arthritis in clinical practice. *Clin Exp Rheumatol* 2018; 36(1): 29-35.
30. Silva-Fernández L, De Cock D, Lunt M, et al. Serious infection risk after 1 year between patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab or with a second TNFi after initial TNFi failure: results from The British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology* 2018;57(9):1533-1540.
31. Lopez-Olivo MA, Amezaga Urruela M, McGahan L, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD007356.
32. Orme ME, Macgilchrist KS, Mitchell S, et al. Systematic review and network meta-analysis of combination and monotherapy treatments in disease-modifying antirheumatic drug-experienced patients with rheumatoid arthritis: analysis of American College of Rheumatology criteria scores 20, 50, and 70. *Biologics*. 2012;6:429-464.
33. Desai RJ, Hansen RA, Rao JK, et al. Mixed treatment comparison of the treatment discontinuations of biologic disease-modifying antirheumatic drugs in adults with rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother*. 2012;46(11):1491-1505.
34. Moots RJ, Naisbett-Groet B. The efficacy of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*.2012;51(12):2252-2261.
35. Schoels M, Aletaha D, Smolen JS, et al. Comparative effectiveness and safety of biological treatment options after tumour necrosis factor α inhibitor failure in rheumatoid arthritis: systematic review and indirect pairwise meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2012 ;71(8):1303-1308.

36. Tvette IF, Natvig B, Gåsemyr J, et al. Comparing Effects of Biologic Agents in Treating Patients with Rheumatoid Arthritis: A Multiple Treatment Comparison Regression Analysis. *PLoS One*. 2015;10(9):e0137258.
37. Nicholls D, Zochling J, Boers A, et al. A retrospective chart review of the use of rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis in Australian rheumatology practice. *Int J Rheum Dis*. 2014;17(7):755-761.
38. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, et al. Biologic or tofacitinib monotherapy for rheumatoid arthritis in people with traditional disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) failure: a Cochrane Systematic Review and network meta-analysis (NMA). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11(11):CD012437.
39. Singh JA, Hossain A, Mudano AS, et al. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis naive to methotrexate: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5(5):CD012657.
40. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, et al. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with biologics: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3(3):CD012591.
41. Lau CS, Gibofsky A, Damjanov N, et al. Down-titration of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatol Int*. 2017;37(11):1789-1798.
42. Lee Goldman MD, Andrew I. Schafer MD, James R. O'dell. *Goldman-Cecil Medicine 25th edition*. Chapter 264 Rheumatoid Arthritis. 2015:1754-1762.
43. Harrold LR, Reed GW, Kremer JM, et al. The comparative effectiveness of abatacept versus anti-tumour necrosis factor switching for rheumatoid arthritis patients previously treated with an anti-tumour necrosis factor. *Ann Rheum Dis* 2015;74(2):430-436.
44. Wakabayashi H, Hasegawa M, Nishioka Y, et al. Which subgroup of rheumatoid arthritis patients benefits from switching to tocilizumab versus etanercept after previous infliximab failure? A retrospective study. *Mod Rheumatol* 2012;22(1):116-121.
45. Raaschou P, Simard JF, Holmqvist M, et al. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population-based prospective cohort study from Sweden. *BMJ* 2013;346:f1939.
46. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, et al. Influence of anti-tumor necrosis factor therapy on cancer incidence in patients with rheumatoid arthritis who have had a prior malignancy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62(6):755-763.
47. Chakravarty EF, Michaud K, Wolfe F. Skin cancer, rheumatoid arthritis, and tumor necrosis factor inhibitors. *J Rheumatol* 2005;32(11):2130-2135.
48. Kameda T, Dobashi H, Miyatake N, et al. Association of higher methotrexate dose with lymphoproliferative disease onset in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66(9):1302-1309.
49. Raaschou P, Frisell T, Askling J, et al. TNF inhibitor therapy and risk of breast cancer

- recurrence in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis* 2015;74(12):2137-2143.
50. 野網淑子ほか. 慢性関節リウマチに対するメトトレキサート治療中に発症した B 細胞リンパ腫の 1 例. *日本皮膚科学会雑誌*. 2016; 126(11):2128.
 51. 酒井均ほか. 関節リウマチ治療中に発症した悪性リンパ腫の 1 例. *長野県医学会雑誌*. 2017;47:101.
 52. Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, et al. A multicenter phase I/II trial of rituximab for refractory systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol* 2007;17(3):191-197. (開発要望番号 IV-2 引用文献 24)
 53. Wolfe F and Michaud K. 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(5):1433-1439. (開発要望番号 IV-2 引用文献 27)
 54. Hashimoto A, Chiba N, tsuno H, 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(4):564-571. (開発要望番号 IV-2 引用文献 28)
 55. 米国添付文書
 56. 欧州製品情報
 57. 加国添付文書
 58. 豪州製品情報

「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」における英国の承認状況記載中の表 1 及び表 2 は以下のとおり。

表 1 非ホジキンリンパ腫小児患者に対するマブセラの用法・用量

サイクル	治療日	投与詳細
前処置 (COP)	マブセラは投与しない	-
寛解導入コース 1 (COPDAM1)	Day -2 (前処理の day 6 と同日) 1 回目のマブセラ投与	寛解導入コース 1 の期間中、プレドニゾンは化学療法の一部とし、マブセラ投与前に投与する。
	Day 1 2 回目のマブセラ投与	1 回目のマブセラ投与の 48 時間後にマブセラを投与する。
寛解導入コース 2 (COPDAM2)	Day -2 3 回目のマブセラ投与	寛解導入コース 2 の期間中、プレドニゾンは、マブセラ投与時に投与しない。
	Day 1 4 回目のマブセラ投与	3 回目のマブセラ投与の 48 時間後にマブセラを投与する。
地固め療法コース 1 (CYM/CYVE)	Day 1 5 回目のマブセラ投与	プレドニゾンは、マブセラ投与時に投与しない。
地固め療法コース 2 (CYM/CYVE)	Day 1 6 回目のマブセラ投与	プレドニゾンは、マブセラ投与時に投与しない。
維持療法コース 1 (M1)	地固め療法コース 2 (CYVE) の Day 25 から 28 マブセラは投与しない	末梢血中細胞数が、地固め療法コース 2 (CYVE) から回復した時点で治療を開始する (好中球絶対数: $> 1.0 \times 10^9/L$ 、血小板数: $> 100 \times 10^9/L$)。
維持療法コース 2 (M2)	維持療法コース 1 の Day 28 (M1) マブセラは投与しない	-
ANC, 好中球絶対数; COP, シクロホスファミド、ビンクリスチン及びプレドニゾン; COPDAM, シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾロン、ドキシソルビシン及びメトトレキサート; CYM, シタラビン (Ara-C) 及びメトトレキサート; CYVE, シタラビン (Ara-C) 及びエトポシド (VP16)		

表 2 非ホジキンリンパ腫小児患者に対する治療計画：マブセラの併用化学療法

治療計画	患者の臨床病期	投与詳細
Group B	ステージ III で LDH 高値 (基準値の 2 倍) ステージ IV で CNS 浸潤なし	前処置後 4 コースを実施： HDMTX (3g/m ²) を 2 コースの 寛解導入療法 (COPADM) に併 用し、2 コースの地固め療法 (CYM) を実施する。
Group C	Group C1 : BAL で CNS 浸潤なし、 ステージ IV 及び BAL で CNS 浸 潤あり及び CFS 浸潤なし	
	Group C3 : BAL で CFS 浸潤あり、 ステージ IV で CFS 浸潤あり	
連続するコースは、血球の回復及び患者の状態により直ぐに実施するが、維持療法コース は 28 日間間隔で実施する。		
BAL, バーキット白血病 (成熟 B 細胞急性白血病) ; CSF, 脳脊髄液; CNS, 中枢神経系; HDMTX, 高用量メトトレキサート; LDH, 乳酸脱水素酵素.		