

**医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請への該当性に係る企業見解
リツキシマブ（遺伝子組換え）
既存治療で効果不十分なループス腎炎**

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：リツキシマブ（遺伝子組換え）	
	販売名：リツキサン注 10 mg/mL	
	会社名：全薬工業株式会社	
要望者名	一般社団法人日本リウマチ学会	
要望内容	効能・効果	既存治療で効果不十分なループス腎炎
	用法・用量	1回当たり 375 mg/m ² を 1 週間間隔で 4 回投与、又は 1 回当たり 1,000 mg/body を 2 週間空けて 2 回投与（Day 1、Day 15）
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	なし
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

（1）適応疾病の重篤性についての該当性

ループス腎炎は、全身性エリテマトーデス（以下、「SLE」）の主要な臓器病変の中でも高頻度で発現し、SLE の予後を左右する重要な臓器合併症の 1 つである¹⁾。ループス腎炎の特徴は、無症候性尿蛋白・血尿、急性腎炎症候群、慢性腎炎症候群、急速進行性腎炎症候群、ネフローゼ症候群など、原発性糸球体腎炎のあらゆるタイプに相当する臨床像をとりうる。治療の主体はステロイド剤、又はステロイド剤と免疫抑制剤の併用であるが、これらの治療に抵抗し再燃を繰り返しながら腎不全に進行していく難治例がみられる²⁾。以上より、ループス腎炎は「ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当すると考える。

（2）医療上の有用性についての該当性

米国、英国、独国、仏国、加国、豪州のいずれにおいても、リツキシマブ（以下、「本剤」）はループス腎炎に対しては承認されていないが、海外から既存治療抵抗性のループス腎炎に対して本剤が有用であるとの報告²⁾³⁾⁴⁾がある。また、これらの公表文献に基づき、米国リウマチ学会（以下、「ACR」）ガイドライン⁵⁾、欧州リウマチ学会（以下、「EULAR」）／欧州腎臓学会-欧州透析移植学会（以下、「ERA-EDTA」）リコメンデーション⁶⁾、EULAR の SLE に

対するリコメンデーション⁷⁾及び国際腎臓学会（以下、「KDIGO」）ガイドライン⁸⁾では、ステロイド剤及び免疫抑制剤等による治療が奏効しないループス腎炎に対しては、本剤の使用を考慮する旨が記載されている。また、国内で実施したオープンラベル臨床第 II 相試験（IDEC-C2B8-A4 試験）⁹⁾では、既存治療抵抗性のループス腎炎患者を含む難治性 SLE 患者に対する本剤の有効性及び安全性が示唆されており、既存治療で十分な効果が得られない難治性のループス腎炎患者に対して本剤が治療選択肢の一つになりうることから、「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」に該当すると考える。

3. 欧米等 6 カ国の承認状況等について

(1) 欧米等 6 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 ¹⁰⁾	
<p>効能・効果</p>	<p>1 適応症と用法</p> <p>1.1 非ホジキンリンパ腫（NHL）</p> <p>リツキサンは、以下の成人患者の治療に使用される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・再発又は治療抵抗性、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）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 ・未治療のびまん性大細胞型、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系薬剤を含む化学療法との併用療法 <p>リツキサンは以下の 6 ヶ月齢以上の小児患者の治療に使用される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・未治療の進行性、CD20 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）、バーキットリンパ腫（BL）、バーキット様リンパ腫（BLL）又は成熟 B 細胞性急性白血病（B-AL）に対する化学療法との併用療法 <p>1.2 慢性リンパ性白血病（CLL）</p> <p>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 陽性成人 CLL 患者の治療に使用される。</p> <p>1.3 関節リウマチ（RA）</p> <p>リツキサンは、1 剤以上の TNF 阻害剤の効果が不十分な中等症～重</p>

	<p>症の活動性の関節リウマチの成人患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）（ヴェゲナ肉芽腫症）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、成人及び2歳以上の小児の多発血管炎性肉芽腫症（GPA）（ヴェゲナ肉芽腫症）患者及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）患者の治療に使用される。</p> <p>1.5 尋常性天疱瘡（PV）</p> <p>リツキサンは、中等症～重症の成人尋常性天疱瘡患者の治療に使用される。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>2 投与量と投与方法</p> <p>2.1 重要な投与の情報</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 (2.8) 参照]。 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、重症の infusion-related reaction が発現し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：リツキサンの投与前に、全ての患者に対して HBs 抗原及び抗 HBc 抗体検査により HBV 感染のスクリーニングを実施すること [警告及び事前注意 (5.3) 参照]。初回投与前に、血小板を含む全血球測定値（CBC）を得ること。</p> <p>リツキサン治療中：リンパ系腫瘍患者に対しては、リツキサン単剤治療中は、各リツキサンコースの投与前に白血球分画及び血小板を含む全血球測定値（CBC）を得ること。リツキサンと化学療法との併用療法中は、血球減少症を発症した患者に対しては、1週間～1ヵ月間隔で白血球分画及び血小板を含む CBC を得ること [有害事象 (6.1) 参照]。RA、GPA、又は MPA 患者に対しては、リツキサン治療期間中は2～4ヵ月間隔で白血球分画及び血小板を含む CBC を得ること。最終投与後も、血球減少症が回復するまでは観察を継続すること。</p> <p>・初回投与： 標準投与：50 mg/時で点滴静注を開始する。投与に関連した毒性</p>

	<p>が発現しない場合は、30分毎に50 mg/時ずつ最大400 mg/時まで注入速度を上げる。</p> <p><i>成熟B細胞性NHL/B-ALの小児患者に対する投与：</i></p> <p>0.5 mg/kg/時（最大50 mg/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0.5 mg/kg/時ずつ最大400 mg/時まで注入速度を上げる。</p> <p>・2回目以降の投与：</p> <p><i>標準投与：</i>100 mg/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100 mg/時ずつ最大400 mg/時まで注入速度を上げる。</p> <p><i>未治療の成人濾胞性NHL及びDLBCLに対する投与：</i></p> <p>第1サイクルにgrade 3又はgrade 4のinfusion-related reactionの発現を認めなかった患者で、グルココルチコイドを含む化学療法と併用する第2サイクルにおいて、90分間投与を行うことができる。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サイクルでの90分間投与で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分間投与を行うことができる。</p> <p>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5,000/mm³を超えるの患者では、90分間投与は行わないこと [臨床試験 (14.4) 参照]。</p> <p><i>成熟B細胞性NHL/B-ALの小児患者に対する投与：</i></p> <p>1 mg/kg/時（最大50 mg/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1 mg/kg/時ずつ最大400 mg/時まで注入速度を上げる。</p> <p>・ Infusion-related reactionが発現した場合は、投与を中止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]。症状が改善したら、投与中止又は減速時の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）への推奨投与量</p> <p>推奨投与量は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"> ・再発又は治療抵抗性、低悪性度又は濾胞性、CD20陽性、B細胞性NHLに対する投与 <p>1週間に1回で、4回又は8回投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・再発又は治療抵抗性、低悪性度又は濾胞性、CD20陽性、B細胞性NHLに対する再投与
--	--

	<p>1週間に1回で、4回投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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。リツキシマブ製剤併用化学療法が奏効した患者に対しては、その8週間よりリツキサン単剤を8週毎に12回投与する。 • 初回 CVP 療法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 6～8サイクルのCVP療法が完了した後、6ヵ月間隔で週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。 • 6ヵ月齢以上の未治療成熟 B 細胞性 NHL/B-AL の小児患者に対する投与 リツキサンは全身性の Lymphome Malin B (LMB) 化学療法と併用して投与される。合計6回のリツキサン投与が行われ、寛解導入コース、COPDAM1 及び COPDAM2 の期間に各2回投与され、CYM/CYVE の2回の地固めコースにて各1回投与される。(詳細は表1参照)。 <p>表1：成熟 B 細胞性 NHL/B-AL 小児患者に対するリツキサン投与量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>サイクル</th> <th>治療日</th> <th>投与詳細</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>前段階 (COP)</td> <td>リツキサン未投与</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">寛解導入コース1及び2 (COPDAM1 及び COPDAM2)</td> <td>Day -2 1回目及び3回目のリツキサン投与</td> <td>初回寛解導入コース期間中、リツキサン投与前にプレドニゾンを化学療法の一部として投与する。</td> </tr> <tr> <td>Day 1 2回目及び4回目のリツキサン投与</td> <td>初回のリツキサン投与から48時間後にリツキサンを投与する。</td> </tr> <tr> <td>地固めコース1及び2 (CYM/CYVE)</td> <td>Day 1 5回目及び6回目のリツキサン投与</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>COP = Cyclophosphamide, Oncovin (vincristine), Prednisone; COPDAM = Cyclophosphamide, Oncovin (vincristine), Prednisolone, Adriamycin (doxorubicin), Methotrexate; CYM = CYtarabine (Aracytine, Ara-C), Methotrexate; CYVE = CYtarabine (Aracytine, Ara-C), VEposide (VP16)</p> <p>2.3 慢性リンパ性白血病 (CLL) への推奨投与量 推奨投与量は、FC化学療法開始前日に375 mg/m²を投与し、その後の2～6サイクル(28日毎)では各サイクルの1日目に500 mg/m²</p>	サイクル	治療日	投与詳細	前段階 (COP)	リツキサン未投与	—	寛解導入コース1及び2 (COPDAM1 及び COPDAM2)	Day -2 1回目及び3回目のリツキサン投与	初回寛解導入コース期間中、リツキサン投与前にプレドニゾンを化学療法の一部として投与する。	Day 1 2回目及び4回目のリツキサン投与	初回のリツキサン投与から48時間後にリツキサンを投与する。	地固めコース1及び2 (CYM/CYVE)	Day 1 5回目及び6回目のリツキサン投与	—
サイクル	治療日	投与詳細													
前段階 (COP)	リツキサン未投与	—													
寛解導入コース1及び2 (COPDAM1 及び COPDAM2)	Day -2 1回目及び3回目のリツキサン投与	初回寛解導入コース期間中、リツキサン投与前にプレドニゾンを化学療法の一部として投与する。													
	Day 1 2回目及び4回目のリツキサン投与	初回のリツキサン投与から48時間後にリツキサンを投与する。													
地固めコース1及び2 (CYM/CYVE)	Day 1 5回目及び6回目のリツキサン投与	—													

	<p>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> <ul style="list-style-type: none"> • Zevalin 療法の前投与で使用する場合は、Zevalin の添付文書に沿って、250 mg/m²を投与する。Zevalin 療法に関しては Zevalin の添付文書の処方情報全文を参照のこと。 <p>2.5 関節リウマチ (RA) に使用する場合の推奨投与量</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1,000 mg を 2 週間間隔で 2 回静脈内に投与する。 • Infusion -related reaction の発現頻度及び重症度を軽減するために、メチルプレドニゾン 100 mg 又はメチルプレドニゾン 100 mg 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が推奨される。 • 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。 • リツキサンはメトトレキサートと併用して投与する。 <p>2.6 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) に使用する場合の推奨投与量</p> <p>成人の活動性 GPA/MPA に対する寛解導入療法</p> <ul style="list-style-type: none"> • 活動性 GPA 又は MPA に対し、375 mg/m²を週 1 回、4 週間静脈内に投与する。 • メチルプレドニゾン 1,000 mg/日を 1 日～3 日間投与し、その後、経口プレドニゾン各施設のクリニカルパスに従って投与する。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。 <p>寛解導入療法で疾病コントロール達成後の成人 GPA/MPA の継続治療</p> <ul style="list-style-type: none"> • 500 mg を 2 週間間隔で 2 回静脈内に投与し、続いて 500 mg を 6 ヶ月毎に静脈内に投与する。以降臨床評価に基づき、同用量を投与する。 • 活動性疾患に対する寛解導入療法がリツキシマブ製剤による治療である場合には、リツキサンによる継続治療はリツキシマブ製剤による寛解導入療法終了後から 24 週間以内又は臨床評価に基づき行うことができるが、寛解導入療法終了後から 16 週間以内に行ってはならない。 • 活動性疾患に対する寛解導入療法が他の免疫抑制剤での標準治療である場合には、疾病コントロール達成後 4 週間以内にリツキサ
--	---

	<p>ン継続治療を開始することができる。</p> <p>小児の活動性 GPA/MPA に対する寛解導入療法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 375 mg/m²を週 1 回、4 週間静脈内に投与する。 ・ リツキサン初回投与の前に、メチルプレドニゾロン 30 mg/kg（静注）（但し 1 g/日を超えない）を 1 日 1 回 3 日間投与する。 ・ 以降のメチルプレドニゾロン（静注）及びステロイド薬（経口）の投与は、各施設のクリニカルパスに従って実施する。 <p>寛解導入療法で疾病コントロール達成後の小児 GPA/MPA の継続治療</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 250 mg/m²を 2 週間間隔で 2 回静脈内に投与し、続いて 250 mg/m²を 6 ヶ月毎に静脈内に投与する。以降臨床評価に基づき、同用量を投与する。 ・ 活動性疾患に対する寛解導入療法がリツキシマブ製剤による治療である場合には、リツキサンによる継続治療はリツキシマブ製剤による寛解導入療法終了後から 24 週間以内又は臨床評価に基づき行うことができるが、寛解導入療法終了後から 16 週間以内に行ってはならない。 ・ 活動性疾患に対する寛解導入療法が他の免疫抑制剤での標準治療である場合には、疾病コントロール達成後 4 週間以内にリツキサン継続治療を開始することができる。 <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"> ・ グルココルチコイドの漸減コースとの組み合わせで 1,000 mg を 2 週間隔週で 2 回静脈内に投与する。 ・ 維持療法 12 ヶ月後及びその後 6 ヶ月毎に、又は臨床評価に基づき、500 mg を静脈内に投与する。 ・ 再発時の投与 再発時に 1,000 mg を静脈内に投与する。臨床評価に基づき、グルココルチコイドの再開又は増量を考慮すること。 二回目以降の投与は前回の投与から 16 週間後以降に投与する。 <p>2.8 推奨されるプレメディケーション及び予防治療</p> <p>各サイクルの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 分間投与によりリツキサンを投与する成人患者では、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>小児の成熟 B 細胞性 NHL/B-AL に対して、各リツキサン投与の 30</p>
--	---

	<p>～60分前にアセトアミノフェンとH1抗ヒスタミン薬（ジフェンヒドラミン又は同等品）によるプレメディケーションを行うこと。</p> <p>RA、GPA、MPA及びPV患者では、メチルプレドニゾロン100mg（静注）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の30分前に静注することが推奨される。</p> <p>CLL患者では、治療中及び必要に応じて治療終了12ヵ月後まで、ニューモシスティス・イロベチイ肺炎（PCP）及びヘルペスウイルスに対する予防措置を行うこと【警告及び事前注意（5.6）参照】。</p> <p>GPA及びMPA患者でも、治療中及びリツキサン最終投与後6ヵ月以上のニューモシスティス肺炎（PCP）に対する予防措置が推奨される。</p> <p>リツキサン治療中及び治療後のPV患者に対しては、PCPに対する予防措置を考慮すべきである。</p>
承認年月（または米国における開発の有無）	1997年11月26日（初回承認、濾胞性非ホジキンリンパ腫）
備考	ループス腎炎に対する承認はない（2022年6月現在）
2) 英国 ¹¹⁾	
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、ドキシソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾロン）との併用療法において、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併用療法として、未治療の進行性のCD20陽性びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（DLBCL）、バーキットリンパ腫（BL）／バーキット白血病（成熟B細胞性急性白血病）（BAL）又は</p>

	<p>バーキット様リンパ腫 (BLL) の小児 (6 ヶ月齢以上 18 歳未満) の患者に対する治療。</p> <p>慢性リンパ性白血病 (CLL) 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 CLL 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 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 (DMARD) が効果不十分又は忍容性がないう重症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。</p> <p>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、身体機能改善が示されている。</p> <p>多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎 マブセラとグルココルチコイドを併用した、重症の疾患活動性を有する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) の成人患者に対する治療。</p> <p>マブセラとグルココルチコイドとの併用で、重症の疾患活動性を有する GPA (ヴェゲナ肉芽腫症) 及び MPA の小児患者 (2 歳以上 18 歳未満) に対する寛解導入療法。</p> <p>尋常性天疱瘡 マブセラは、中等症及び重症の尋常性天疱瘡患者 (PV) の治療に使用される。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>4.2 投与量及び投与方法</p> <p>マブセラは、十分な経験を持つ専門医の厳密な管理のもとで、十分な緊急対応ができる医療施設において投与を行う (4.4 を参照)。</p> <p>プレメディケーション及び予防的治療 解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン薬 (パラセタモール及びジフェンヒドラミン等) によるプレメディケーションを、各マブセラの投与前に必</p>

	<p>ず行うこと。</p> <p>成人の非ホジキンリンパ腫及び CLL 患者において、マブセラとの併用化学療法にグルココルチコイドが含まれない場合は、グルココルチコイドのプレメディケーションを考慮する。</p> <p>小児の非ホジキンリンパ腫患者に対して、マブセラ投与の 30～60 分前に前投薬としてパラセタモール及び H1 抗ヒスタミン薬（ジフェンヒドラミン又は同等品）の投薬を行うこと。さらに、表 1 に従いプレドニゾンの投与を行うこと。</p> <p>CLL 患者においては、腫瘍崩壊症候群のリスクを減らすため、治療開始 48 時間前に、十分なハイドレーション及び尿酸生成阻害剤の投与による予防的処置の開始を推奨する。リンパ球数が $25 \times 10^9/L$ を超える CLL 患者の場合は、急性の infusion reactions 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軽減させるため、マブセラ投与直前にプレドニゾン／プレドニゾロン 100 mg の静脈内投与を行う。</p> <p>関節リウマチ患者、寛解導入中の GPA 又は MPA、又は尋常性天疱瘡患者において、infusion-related reaction の発現割合と重症度を軽減させるために、メチルプレドニゾロン 100 mg の静脈内投与によるプレメディケーションをマブセラ投与 30 分前に完了すること。</p> <p>成人の GPA 患者又は MPA 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 1000 mg/日を 1～3 日間静脈内投与することを推奨する（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 4 週間の寛解導入治療後に、経口プレドニゾン 1 mg/kg/日を投与すること（80 mg/日を超えないこと。臨床的必要性に応じ、可能な限り早期に漸減する）。</p> <p>成人の GPA/MPA 患者又は PV 患者において、マブセラ治療中及び治療後に、地域の臨床診療ガイドラインに沿った適切なニューモシスチス・イロベチイ肺炎（PJP）の予防が推奨される。</p> <p>小児集団</p> <p>小児の GPA/MPA 患者において、重篤な血管炎症状の治療のため、初回のマブセラ静脈内投与前にメチルプレドニゾロン 30 mg/kg/日（1 g/日を超えない）を 3 日間、静脈内投与すること。初回のマブセラ静脈内投与前に投与するメチルプレドニゾロン 30 mg/kg/日は、さらに 3</p>
--	--

	<p>日間まで追加可能である。</p> <p>メチルプレドニゾロンの静脈内投与の完遂後、1 mg/kg/日（60 mg/日を超えない）の経口プレドニゾロンを内服し、可能な限り臨床的必要性に応じて速やかに漸減する（5.1 参照）。</p> <p>マブセラ治療中、及び治療後の小児の GPA/MPA 患者において、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（PJP）の適切な予防が推奨されている。</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、医薬品の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 <i>濾胞性非ホジキンリンパ腫</i></p> <p>併用療法</p> <p>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マブセラの推奨投与量：375 mg/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、必要に応じて、化学療法に用いられるグルココルチコイドの静脈内投与後に投与する。</p> <p>維持療法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・未治療濾胞性リンパ腫 <p>寛解導入療法に効果を示した未治療の濾胞性リンパ腫に対する維持療法でのマブセラの推奨投与量：375 mg/m²（体表面積）を 2 ヶ月毎に（寛解導入療法の最終投与から 2 ヶ月後に開始）、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）。</p> ・再発／難治性濾胞性リンパ腫 <p>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に対する維持療法でのマブセラの推奨投与量：375 mg/m²（体表面積）を 3 ヶ月毎に（寛解導入療法の最終投与から 3 ヶ月後に開始）、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>
--	--

	<p>単剤投与</p> <ul style="list-style-type: none"> 再発／難治性濾胞性リンパ腫 <p>化学療法抵抗性又は化学療法後に2回以上の再発を認めた臨床病期 III～IV の濾胞性リンパ腫成人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：375 mg/m² (体表面積) の静脈内投与を、週1回、4週間行う。</p> <p>再発又は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マブセラの推奨投与量：375 mg/m² (体表面積) の静脈内投与を、週1回、4週間行う。(5.1 参照)</p> <p><i>成人のびまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫</i></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 mg/m² (体表面積) で化学療法による各治療サイクルの day 1 において、CHOP 療法を構成するグルココルチコイドの静脈内投与後に投与し、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を対象とした治療において、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 mg/m² (体表面積)、第 2 サイクル以降は day 1 に 500 mg/m² (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>マブセラの治療を受けた患者には各投与時に患者カードを渡す。</p> <p>マブセラ治療コースは、1000 mg を 2 回静脈内投与する。マブセラの推奨投与量は 1 回あたり 1000 mg の静脈内投与であり、1 回目投与から 2 週間後に 2 回目の静脈内投与を行う。</p>
--	--

	<p>2 コース目以降の治療の必要性は、前回の治療から 24 週間後に判断する。疾患活動性の残存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が再燃するまで再投与を行わない。</p> <p>これまで得られているデータから、マブセラによる臨床効果は、通常、最初の投与から 16~24 週の間に見られることが示されている。この期間内に治療効果が認められなかった患者については、継続治療の実施を慎重に検討する。</p> <p>多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) 及び顕微鏡的多発血管炎 (MPA) マブセラの治療を受けた患者には各投与時に患者カードを渡す。</p> <p><i>成人の寛解導入療法</i></p> <p>成人の GPA 及び MPA に対する寛解導入治療におけるマブセラの推奨投与量は、375 mg/m² (体表面積) の静脈内投与を、週 1 回、4 週間投与である (合計 4 回投与)。</p> <p><i>成人の維持療法</i></p> <p>マブセラによる寛解導入後、成人の GPA 及び MPA 患者には最後のマブセラ投与から 16 週間以上後に維持療法を開始すべきである。</p> <p>他の標準的な免疫抑制薬による寛解導入後、マブセラによる維持療法は寛解後 4 週間以内に開始すべきである。</p> <p>マブセラは 500 mg を 2 週間間隔で 2 回静脈内投与し、その後、500 mg を 6 ヶ月毎に静脈内投与すべきである。寛解に至った (臨床症状、徴候のない) 患者も、少なくとも 24 ヶ月間マブセラを投与されるべきである。再発リスクの高い患者に対しては、医師は最高 5 年間まで、マブセラ維持療法の延長を考慮すべきである。</p> <p><i>尋常性天疱瘡</i></p> <p>マブセラの治療を受けた患者には各投与時に患者カードを渡す。</p> <p>尋常性天疱瘡患者に対するマブセラの推奨投与量は 1 回当たり 1000 mg の静脈内投与であり、グルココルチコイドの漸減コースと組み合わせ、2 週間間隔で 2 回静脈内投与を行う。</p>
--	--

	<p>維持療法</p> <p>12、18 ヶ月に 500 mg の維持投与を行い、その後は臨床評価に基づき、必要に応じて 6 ヶ月毎に投与する。</p> <p>再発の治療</p> <p>再発時は、1000 mg を静脈内投与する。医師は、臨床評価に基づき、グルココルチコイドの投与量の維持又は増量も考慮すべきである。その後の投与は、前回の投与から 16 週間以上間隔を空ける。</p> <p>特別な患者集団への投与</p> <p>小児</p> <p>非ホジキンリンパ腫</p> <p>6 ヶ月齢以上 18 歳未満の小児の未治療進行性 CD20 陽性 DLBCL/BL/BAL/BLL 患者において、マブセラは全身性の Lymphome Malin B (LMB) 化学療法と併用して投与すること (表 1、2 参照)。マブセラの推奨投与量は 375 mg/m² (体表面積) で、投与方法は静脈内投与とする。BSA 以外を用いた用量調整は実施しないこと。</p> <p>未治療進行性 CD20 陽性 DLBCL/BL/BAL/BLL 以外の疾患における、6 ヶ月齢以上 18 歳未満の小児患者に対するマブセラの有効性、安全性は確立していない。なお、3 歳以下の患者に関するデータは限られている。詳細については 5.1 の項を参照。誕生から 6 ヶ月齢未満の小児の CD20 陽性 DLBCL 患者に対しては使用を控えること (5.1 参照)。</p> <p style="text-align: center;">表 1 非ホジキンリンパ腫小児患者に対するマブセラ投与量</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;">サイクル</th> <th style="width: 30%;">治療日</th> <th style="width: 50%;">投与詳細</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>前段階 (COP)</td> <td>マブセラ未投与</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">導入コース 1 (COPDAM1)</td> <td>Day -2 (前段階の 6 日目に対応) 初回マブセラ投与</td> <td>初回導入コース期間中、マブセラ投与前にプレドニゾンを化学療法コースの一部として投与する。</td> </tr> <tr> <td>Day 1 2 回目のマブセラ投与</td> <td>初回のマブセラ投与から 48 時間後にマブセラを投与する。</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">導入コース 2 (COPDAM2)</td> <td>Day -2 3 回目のマブセラ投与</td> <td>2 回目の導入コースにおいて、マブセラ投与時にプレドニゾンを投与しない。</td> </tr> <tr> <td>Day 1 4 回目のマブセラ投与</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>		サイクル	治療日	投与詳細	前段階 (COP)	マブセラ未投与	—	導入コース 1 (COPDAM1)	Day -2 (前段階の 6 日目に対応) 初回マブセラ投与	初回導入コース期間中、マブセラ投与前にプレドニゾンを化学療法コースの一部として投与する。	Day 1 2 回目のマブセラ投与	初回のマブセラ投与から 48 時間後にマブセラを投与する。	導入コース 2 (COPDAM2)	Day -2 3 回目のマブセラ投与	2 回目の導入コースにおいて、マブセラ投与時にプレドニゾンを投与しない。	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。
サイクル	治療日	投与詳細																
前段階 (COP)	マブセラ未投与	—																
導入コース 1 (COPDAM1)	Day -2 (前段階の 6 日目に対応) 初回マブセラ投与	初回導入コース期間中、マブセラ投与前にプレドニゾンを化学療法コースの一部として投与する。																
	Day 1 2 回目のマブセラ投与	初回のマブセラ投与から 48 時間後にマブセラを投与する。																
導入コース 2 (COPDAM2)	Day -2 3 回目のマブセラ投与	2 回目の導入コースにおいて、マブセラ投与時にプレドニゾンを投与しない。																
	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。																

地固めコース 1 (CYM/CYVE)	Day 1 5 回目のマブセラ投与	マブセラ投与時にプレドニゾンを投与しない。
地固めコース 2 (CYM/CYVE)	Day 1 6 回目のマブセラ投与	マブセラ投与時にプレドニゾンを投与しない。
維持コース 1 (M1)	地固めコース 2 (CYVE) の Day 25~28 マブセラ未投与	地固めコース 2 (CYVE) 以降に、ANC > 1.0 × 10 ⁹ /L と血小板 > 100 × 10 ⁹ /L の血球数が回復した時に開始。
維持コース 2 (M2)	維持期 1 (M1) の Day 28 マブセラ未投与	—
ANC = Absolute Neutrophil Count; COP = Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone; COPDAM = Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisolone, Doxorubicin, Methotrexate; CYM = CYtarabine (Aracytine, Ara-C), Methotrexate; CYVE = CYtarabine (Aracytine, Ara-C), VEposide (VP16)		

表 2 非ホジキンリンパ腫小児患者に対する治療計画：化学療法とマブセラの併用

治療計画	患者のステージ	投与詳細
グループ B	ステージ III 高 LDH 値 (> N×2) ステージ IV CNS 陰性	前段階後に 4 コース : HDMTX 3 g/m ² と導入療法 (COPADM) 2 コースと地固め療法 (CYM) 2 コース
グループ C	グループ C1 : B-AL CNS 陰性 ステージ IV/BAL CNS 陽性 CSF 陰性	前段階後に 6 コース : HDMTX 8 g/m ² と導入療法 (COPADM) 2 コースと地固め療法 (CYVE) 2 コースと維持療法 (M1 と M2) 2 コース
	グループ C3 : BAL CSF 陽性 ステージ IV CSF 陽性	
継続的なコースは血球数回復し、患者の同意が得られたらすぐに実施すること。ただし、28 日間間隔の維持コースは除く。		
BAL = Burkitt leukaemia (mature B-cell acute leukaemia); CSF = Cerebrospinal Fluid; CNS = Central Nervous System; HDMTX = High-dose Methotrexate; LDH = Lactic Acid Dehydrogenase		

多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) 及び顕微鏡的多発血管炎 (MPA)

寛解導入

小児の重症で疾患活動性の高い GPA 又は MPA 患者において、マブセラの推奨用量は 375 mg/m² BSA、を週 1 回、4 週間静脈内投与である。

重症で疾患活動性の高い GPA 又は MPA 以外の適応症において、小児 (2 歳以上 18 歳未満) 患者に対するマブセラの有効性、安全性は確立していない。

2 歳未満の小児の重症で疾患活動性の高い GPA 患者又は MPA 患者

	<p>に対しては、一般的なワクチン（麻疹、おたふく風邪、風疹、ポリオの予防に有効なワクチン）に対する免疫反応が不十分となる可能性があるため、マブセラの使用は控えること（5.1 参照）。</p> <p><i>高齢者</i></p> <p>高齢者（65 歳を超える患者）に対する用法・用量の調整は必要ない。</p> <p><i>投与方法</i></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。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十分注意すること（4.4 参照）。重症の反応、特に重症の呼吸困難、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、投与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 infusion-related reaction（IRR）（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><i>初回投与</i></p> <p>投与開始時の推奨注入速度は 50 mg/時であり、投与開始 30 分後から 30 分毎に 50 mg/時ずつ、最大 400 mg/時まで注入速度を上げることができる。</p> <p><i>2 回目以降の投与</i></p> <p><i>全ての適応症</i></p> <p>2 回目以降のマブセラの投与は 100 mg/時で開始し、30 分毎に 100 mg/時ずつ最大 400 mg/時まで注入速度を上げることができる。</p> <p><i>小児患者—非ホジキンリンパ腫</i></p>
--	--

	<p>初回投与 推奨される最初の注入速度は 0.5 mg/kg/時（最大で 50 mg/時）；過敏反応又は infusion-related reaction の発現がない場合には、30 分毎に 0.5 mg/kg/時ずつ、最大 400 mg/時まで注入速度を増加させる。</p> <p>2 回目以降の投与 マブセラの 2 回目以降の投与時の最初の注入速度は 1 mg/kg/時（最大で 50 mg/時）；30 分毎に 1 mg/kg/時ずつ、最大 400 mg/時まで注入速度を増加できる。</p> <p><i>関節リウマチのみ</i> 初回投与後に使用できる急速投与スケジュール 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 infusion-related reaction を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（4 mg/mL で全量 250 mL）を使用して、急速投与ができる。250 mg/時で 30 分間投与した後、600 mg/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。 不整脈を含む臨床的に注意が必要な心血管障害を有する患者や、生物学的製剤やマブセラ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。</p>
承認年月（または英国における開発の有無）	1998 年 6 月 2 日（初回承認、濾胞性非ホジキンリンパ腫）
備考	ループス腎炎に対する承認はない（2022 年 6 月現在）
3) 独国 ¹⁾	
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。
承認年月（または独国内における開発の有無）	1998 年 6 月 2 日（初回承認、濾胞性非ホジキンリンパ腫）
備考	ループス腎炎に対する承認はない（2022 年 6 月現在）
4) 仏国 ¹⁾	
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。
承認年月（または仏	1998 年 6 月 2 日（初回承認、ろ胞性非ホジキンリンパ腫）

国における開発の有無)	
備考	ループス腎炎に対する承認はない (2022年6月現在)
5) 加国 ¹²⁾	
効能・効果	<p>適応症と臨床使用</p> <p>非ホジキンリンパ腫 (NHL)</p> <p>リツキサシ (リツキシマブ) は以下の適応症に使用される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・再発/難治性の低悪性度又は濾胞性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の濾胞性CD20陽性B細胞性非ホジキンリンパ腫に対する、CVP療法 (シクロホスファミド、ビンクリスチン及びプレドニゾン) との併用療法。 ・CHOP又はCHOPとリツキサシ併用療法による寛解導入療法で効果が認められた濾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、高腫瘍量の濾胞性非ホジキンリンパ腫患者に対するCHOP療法とリツキシマブとの併用、又はCVPとリツキシマブとの併用による寛解導入療法奏効例へのリツキシマブ単剤による維持療法。 <p>慢性リンパ性白血病 (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>リツキサシは、CLLに対する無増悪生存期間の改善に基づき使用される。既治療のCLL患者において全生存期間の改善は認められていない。過去にR-FC療法 (リツキサシ、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を対象とした臨床試験の探索的サブグループ解析において、高齢者で本剤の有効性及び安全性の相違が認められている。詳細は、CLINICAL TRIALS及びADVERSE REACTIONSを参照。</p>

	<p>関節リウマチ (RA)</p> <p>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成人患者の治療に使用される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・中等症～重症の疾患活動性を有し、1剤以上の抗TNF製剤による治療で効果が不十分又は忍容性が認められない成人患者の症状の緩和。 <p>リツキサンとメトトレキサートとの併用により、X線診断所見における関節破壊の進行遅延が示されている。</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>リツキサンとグルココルチコイドを併用した、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) の成人患者に対する寛解導入治療。</p> <p>最新の血管炎に関するガイドラインを参照すること。</p>
<p>用法・用量</p>	<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、緊急時に適切な医学的処置が行える環境下 (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、過敏反応や重症のinfusion-related reactionが発現する可能性がある (WARNINGS AND PRECAUTIONSを参照)。</p> <p>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、高血圧治療の中止を考慮すべきである。</p> <p>臨床的に注意を有する不整脈を発現する患者においては、リツキサン投与中及び治療終了後に心機能モニタリングを実施する。狭心症や不整脈などの心疾患を有する患者では、リツキサン投与中及び投与後にモニタリングを実施する。</p> <p>投与準備</p> <p>適切な無菌操作を用いること。無菌の注射針及びシリンジを用いる。リツキサンは防腐剤や静菌剤を含有していない。必要量のリツキサン</p>

	<p>を採取して輸注バッグ中の最終濃度が1 mg/mL～4 mg/mLとなるよう0.9%生理食塩液（米国薬局方）又は5%ブドウ糖液（米国薬局方）で希釈する。泡立ちを防ぐため、穏やかにバッグを反転し液を混和すること。バイアル中に残存する未使用の薬剤は全て破棄すること。バイアル中の薬剤は、投与に先立ち、異物や微粒子、変色を目視で検査する。使用中の安定性については製品情報のSTRAGE AND STABILITYを参照。</p> <p>非ホジキンリンパ腫</p> <p>投与量</p> <p>低悪性度又は濾胞性非ホジキンリンパ腫</p> <p><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必ず行う。</p> <p>リツキサンをグルココルチコイドを含む化学療法と併用しない場合には、グルココルチコイド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推奨投与量として、375 mg/m²を週1回、4回投与する（day 1、8、15及び22）。</p> <p>CVP療法と併用する場合の推奨投与量として、375 mg/m²を8サイクル投与する（21日/サイクル）。リツキサンはCVP療法の各サイクルの第1日目に、CVP療法のコルチコステロイドを静注後に投与する。</p> <p><i>維持療法</i></p> <p>未治療の、進行期、高腫瘍量の濾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し、リツキサン単剤による維持療法を実施する場合の推奨投与量は375 mg/m²（体表面積）とする。リツキサンの維持療法は、化学療法と併用されるリツキサンの投与完了から8週後に開始する。リツキサンは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患者に対する寛解導入療法で効果が認められた患者に対しては、375 mg/m²を疾患の増悪を認めるまで、又は最大2</p>
--	--

	<p>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 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必ず行う。</p> <p>リツキサンをグルココルチコイドを含む化学療法と併用しない場合には、グルココルチコイド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 mg/m²とし、CHOP療法の day 1 に投与する。CHOP療法のグルココルチコイド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>慢性リンパ性白血病 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必ず行う。</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、グルココルチコイド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>未治療又は既治療の CLL 患者に対し化学療法との併用におけるリツキサンの推奨投与量は、第1サイクルでは375 mg/m²を day 1 に投与し、第2サイクル以降は500 mg/m²を day 1 に投与し、合計6サイクル繰り返す。リツキサン投与後に、化学療法の薬剤を投与する。</p> <p>CLL 患者での腫瘍崩壊症候群発現リスクを減らすため、治療開始48時間前に、十分なハイドレーションと尿酸生成阻害剤（アロプリノール等）の投与による予防処置の開始を推奨する。リンパ球数が 25×10^9</p>
--	--

	<p>／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割合及び重症度を軽減させるため、リツキサンの投与直前にメチルプレドニゾロンの静脈内投与を推奨する。</p> <p>ML17102 試験においては、リツキサン投与前にメチルプレドニゾロン 80 mg 相当量（プレドニゾン 100 mg 静注）が投与された。ML17102 試験の R-FC 群では、74%の患者でコルチコステロイドが 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、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応可能である。リツキサン維持療法において、標準的方法で投与した際に重大な臨床的毒性が発現した場合には投与を延期する。</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 250 mg/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 250 mg/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。Zevalin の処方情報全文は製品情報を参照。</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剤を含む化学療法と併用しない場合は、グルココルチコイド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 infusion-related events の軽減に有効である。CLL に対する ML17102 試験において、ほとんどの患者に対し、各サイクル投与前にメチルプレドニゾロン 80 mg 相当量（プレドニゾン 100 mg 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、50 mg/時で静脈内投与を開始する。リツキサンは、他の薬剤で希釈したり、他の薬剤と混ぜたりしないこと。過敏反応又は infusion-related events を認めない場合、30 分毎に 50 mg/時ずつ最大 400 mg/時まで注入速度を上げる。この注入速度による投与時間は 4.25 時間となる。過敏反応又は infusion-related events が発現した場合、注入速度を一時的に減速するか投与を中止する（WARNINGS</p>
--	--

	<p>AND PRECAUTIONS 参照)。症状が改善した後、減速又は中止前の 1/2 の注入速度で投与を継続できる。</p> <p>2 回目以降の投与</p> <p>100 mg/時で投与を開始でき、忍容性がある場合には、30 分毎に 100 mg/時ずつ最大 400 mg/時まで注入速度を上げることができる。この注入速度による投与時間は 3.25 時間となる。</p> <p>投与できなかつた場合</p> <p>投与できなかつた場合や投与が遅延される場合、それらの投与を省略しない。予め規定した治療サイクル数及び治療間隔を遵守するよう、専門医の判断にて後日投与する。</p> <p>関節リウマチ (RA)</p> <p>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必ず行う。</p> <p>Infusion-related reactions の発現割合と重症度を軽減するため、グルココルチコイドによるプレメディケーションを行う。リツキサンの各投与前の 30 分前にメチルプレドニゾロン 100 mg の静脈内投与によるプレメディケーションを完了する。(WARNINGS AND PRECAUTIONS: Rheumatoid Arthritis-Infusion-Related Events を参照)。</p> <p>投与量</p> <p>リツキサン治療では、1000 mg を 2 回点滴静注する。リツキサンの推奨投与量は 1000 mg とし、初回投与から 2 週間後に 2 回目の 1000 mg を投与する。</p> <p>RA 患者に対する再治療</p> <p>再治療は、前回治療から 24 週後に疾患活動性の再評価を行い、疾患活動性が残存する場合又は疾患活動性が再度 DAS28-ESR の 2.6 を超えた場合に考慮する (寛解導入療法)。前回治療から 16 週間以内に再治療を行わないこと。</p> <p>投与方法</p>
--	---

	<p>各治療コースの初回投与</p> <p>投与開始時の注入速度を 50 mg/時として 30 分間投与し、その後 30 分毎に 50 mg/時ずつ、最大 400 mg/時まで注入速度を上げることができる。この注入速度による投与時間は 4.25 時間となる。</p> <p>各治療コースの 2 回目投与</p> <p>2 回目投与の場合、100 mg/時で投与を開始することができ、その後 30 分毎に 100 mg/時ずつ、最大 400 mg/時まで注入速度を上げることができる。この注入速度による投与時間は 3.25 時間となる。</p> <p>2 回目以降の投与における 120 分間投与（4 mg/mL で全量を 250 mL に調製、関節リウマチのみ）</p> <p>初回投与以降に標準的投与スケジュールで投与し、重篤な輸注関連の有害事象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 4 mg/mL で希釈溶液を 250 mL に調製し、120 分間投与を行うことができる。62.5 mL/時（125 mg）で投与を開始し 30 分間投与した後、150 mL/時（875 mg）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。</p> <p>不整脈を含む臨床的に注意が必要な心血管障害を有する患者や、生物学的製剤やリツキサン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。</p> <p>RA 及び GPA/MPA 患者に対するリツキサン投与促進のため、JointEffort®プログラムが立ち上げられている。JointEffort®プログラムについては電話 1-888-748-8926 で確認できる。</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 に対するリツキサンの推奨投与量は 375 mg/m²（体表面積）とし、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では、メチルプレドニゾン 1000 mg/日を 1 日～3 日間投与し、その後、経口プレドニゾン 1 mg/kg/日（但し 80 mg/日を超えることなく臨床経過に応じて漸減する）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</p>
--	---

	<p>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。</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>投与開始時の注入投与速度を 50 mg/時として 30 分間投与し、その後 30 分毎に 50 mg/時ずつ、最大 400 mg/時まで注入速度を上げることができる。この注入速度による投与時間は 4.25 時間となる。</p> <p>2 回目以降の投与</p> <p>2 回目投与の場合、100 mg/時で投与を開始することができ、その後 30 分毎に 100 mg/時ずつ、最大 400 mg/時まで注入速度を上げることができる。この注入速度による投与時間は 3.25 時間となる。</p> <p>GPA/MPA 患者においては、治療中及び治療後にニューモシチス・イロベチイ肺炎 (PCP) に対する予防処置が推奨される。</p> <p>RA 及び GPA/MPA 患者に対するリツキサン投与促進のため、JointEffort®プログラムが立ち上げられている。JointEffort®プログラムについては電話 1-888-748-8926 で確認できる。</p> <p>過剰投与</p> <p>ヒトを対象とした臨床試験においてリツキサンの過剰投与を行った経験はない。これまでに 1 回当たり 1000 mg を超える投与を検討した臨床試験はない。これまでに試験的に投与された最大投与量は、CLL 患者に対する 5 g である。その場合も新たな安全性シグナルは認められていない。リツキサンを過剰投与した患者については速やかに投与を中断し、十分にモニタリングする。モニタリングでの血液細胞数の確認や、患者の B 細胞数が枯渇している間の感染症リスク上昇について念頭に置く。</p> <p>リツキサンの過剰投与が疑われる場合には地域の毒物管理センターに連絡すること。</p>
承認年月 (または加)	2000 年 5 月 17 日 (初回承認、濾胞性非ホジキンリンパ腫)

<p>国における開発の有無)</p>	
<p>備考</p>	<p>ループス腎炎に対する承認はない (2022年6月現在)</p>
<p>6) 豪州¹³⁾</p>	
<p>効能・効果</p>	<p>効能・効果</p> <p>非ホジキンリンパ腫</p> <p>マブセラは、以下の患者の治療に使用される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・未治療、臨床病期 III/IV の CD20 陽性濾胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫。 ・再発又は治療抵抗性の、低悪性度又は濾胞性 CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫。 ・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に対する化学療法との併用療法。 <p>慢性リンパ性白血病</p> <p>マブセラは、化学療法との併用により、CD20 陽性の慢性リンパ性白血病患者の治療に使用される。</p> <p>関節リウマチ</p> <p>マブセラは、重度で疾患活動性を有する成人関節リウマチ患者のうち、1 剤以上の抗 TNF 治療で効果不十分又は忍容性がない成人患者に対する治療においてメトトレキサートとの併用で使用される。</p> <p>マブセラは、メトトレキサートと併用した場合、X 線診断所見における関節破壊の進行遅延が示されている。</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>マブセラとグルココルチコイドの併用療法は、重症で疾患活動性を有する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) 患者に対する寛解導入治療として用いられる。マブセラによる再治療の有効性及び安全性は確立していない。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>投与量及び投与方法</p> <p>マブセラ静注は皮下注射には用いない。患者に対して処方された投与形態 (静注又は皮下注) であることを確認するため、製品ラベルを確認すること。</p> <p>マブセラは外来投与が可能である。マブセラは、十分な緊急対応が</p>

	<p>できる医療施設において、十分な経験を持つ専門医の厳密な管理の下で投与する。</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必ず行う。マブセラを、グルココルチコイドを含む化学療法と併用しない場合には、グルココルチコイドによるプレメディケーションを考慮する。</p> <p>再発/難治性の低悪性度又は濾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として、375 mg/m²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として、375 mg/m²をCHOP療法の各サイクルの第1日目に投与する（6サイクル）。</p> <p>未治療、臨床病期 III/IV の濾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として、375 mg/m²を化学療法の各サイクルの第1日目に投与し、最大8サイクルまで繰り返す。</p> <p>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 infusion related reactions が消失していることを確認する。</p> <p>濾胞性リンパ腫に対する維持療法</p> <p>寛解導入療法に効果を示した未治療患者に対するマブセラ維持療法の推奨投与量は、375 mg/m²（体表面積）を2ヵ月毎に、疾患の増悪を認めるまで又は最大2年間継続する。</p> <p>寛解導入療法に効果を示した再発又は治療抵抗性患者に対するマブセラ維持療法の推奨投与量は、375 mg/m²（体表面積）を3ヵ月毎に疾患の増悪を認めるまで又は最大2年間継続する。</p> <p>びまん性大細胞型B細胞性非ホジキンリンパ腫</p> <p>CHOP療法との併用における推奨投与量として、375 mg/m²を、CHOP療法の各サイクルの第1日目（day 1）に静注し、最大8サイクル繰り返</p>
--	--

	<p>す。</p> <p>慢性リンパ性白血病</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必ず行う。マブセラを、グルココルチコイドを含む化学療法と併用しない場合には、グルココルチコイドによるプレメディケーションを考慮する。</p> <p>化学療法との併用におけるマブセラの推奨投与量は、第1サイクルでは本剤375 mg/m²をday 1に投与、第2サイクル以降は500 mg/m²をday 1に投与し、合計6サイクル繰り返す（5.1 Pharmacodynamic Properties, CLINICAL TRIALS参照）。化学療法はマブセラ投与後に施行する。</p> <p>CLL患者においては、腫瘍崩壊症候群の発現リスクを減らすため、治療開始48時間前に、十分なハイドレーションと尿酸生成阻害剤の投与による予防処置の開始を推奨する。リンパ球数が25×10⁹/Lを超えるCLL患者の場合は、急性のinfusion reaction、及び/又はサイトカイ放出症候群の発現割合及び重症度を軽減させるために、マブセラ投与直前にメチルプレドニゾン100 mgの静脈内投与によるプレメディケーションを推奨する。</p> <p><i>治療中の投与量調整</i></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、化学療法剤の標準的な減量法が適応可能である。</p> <p><i>初回投与</i>：投与開始時の推奨注入速度は50 mg/時とする。過敏反応やinfusion-related eventsを認めない場合、30分毎に50 mg/時ずつ、最大400 mg/時まで注入速度を上げる。過敏反応やinfusion-related event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、減速又は中止前の1/2の速度で投与を継続できる。</p> <p><i>2回目以降の投与</i>：2回目以降の投与は100 mg/時で開始することができ、その後、30分毎に100 mg/時ずつ、最大400 mg/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>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必ず行う。IRRsの発現率及び重症度の軽減を目的として、グルココルチコイドによるプレメディケーションを行う。マブセラの各投与時の30分前にメチルプレドニゾロン100 mgの静脈内投与によるプレメディケーションを完了する（4.4 Special warnings and precautions for use参照）。</p> <p>マブセラによる治療コースでは、1000 mg を2回点滴静注する。マブセラの推奨投与量は1000 mg とし、初回投与から2週間後に2回目の1000 mg を投与する。マブセラは、各患者で忍容性を示す投与量のメトトレキサートと併用する。併用メトトレキサートの最小有効量は確立していない。</p> <p>マブセラ治療中、グルココルチコイド、サリチル酸、非ステロイド系抗炎症薬又は鎮痛剤による薬物治療は継続できる。</p> <p>疾患活動性を定期的に評価し、疾患の徴候や症状により再治療を行う。臨床試験では、先行治療の1回目投与から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。再治療の時期は様々であり、多くの患者は先行治療から6～12ヵ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。</p> <p>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コースの2回目投与時におけるinfusion reaction 又はアレルギー反応の悪化に関連する可能性がある。また、HACAを発現した患者で、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。</p> <p><i>治療中の投与量調整</i></p> <p>各治療コースの初回投与: 投与開始時速度を50 mg/時として30分間投与し、その後30分毎に50 mg/時ずつ、最大400 mg/時まで注入速度を上げることができる。</p>
--	---

	<p>各治療コースの2回目投与:マブセラの2回目以降の投与では100 mg/時で投与を開始することができ、その後30分毎に100 mg/時ずつ、最大400 mg/時まで注入速度を上げることができる。</p> <p>関節リウマチのみ:2回目投与以降の急速投与スケジュール</p> <p>関節リウマチに対してマブセラは1回あたり1000 mgを投与し、infusion related reactions やその他の理由により注入速度の減速や投与中止がなく、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回目投与は3時間15分になると予測される。</p> <p>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infusion related reaction を発現しなかった患者では、2回目以降の投与において、4 mg/mLの希釈濃度(全量を250 mLに調製)を使用して、急速投与を行うことができる。急速投与では250 mg/時で30分間投与した後、600 mg/時で90分間投与する。この急速投与スケジュールでは、1000 mg/250 mLを2時間で投与できる。</p> <p>不整脈を含む臨床的に注意が必要な心血管障害を有する患者や、生物学的製剤やマブセラによる過去の治療で重篤なinfusion reaction を認めた患者では、2時間の急速投与は行わない。</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必ず行う。</p> <p>GPA及びMPAに対する治療のマブセラ推奨投与量は、375 mg/m²を週1回、4週間投与する。</p> <p>重症血管炎の症状に対する治療のため、メチルプレドニゾン1000 mg/日の1日~3日間静注をマブセラに併用し、その後、マブセラ治療中及び治療後に、経口プレドニゾン1 mg/kg/日(但し80 mg/日を超えることなく臨床経過に応じて漸減する)の投与を推奨する。</p> <p>初回投与:投与開始時速度を50 mg/時として30分間投与し、その後30分毎に50 mg/時ずつ、最大400 mg/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回目以降のマブセラ投与の場合、100 mg/時で投与を開始することができ、その後30分毎に100 mg/時ずつ、最大400 mg/時まで注入速度を上げることができる。</p> <p>GPA及びMPA患者に対し、マブセラ治療中及び治療後、必要に応じて、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（PJP）に対する予防処置が推奨される。</p> <p>特別な患者集団への投与</p> <p>高齢者：高齢者（65歳を超える患者）に対する用法・用量の調整は必要ない。</p> <p>投与方法</p> <p>投与準備</p> <p>マブセラは抗菌剤や防腐剤を含有していないため、バイアルや調製後の薬剤が無菌下にあることを確認する。各バイアルは1度のみを使用とし、バイアル中に残存する未使用の薬剤は全て破棄すること。必要量のマブセラを採取して輸注バッグ中の最終濃度が1 mg/mL～4 mg/mLとなるよう0.9%生理食塩液（米国薬局方）又は5%ブドウ糖液（米国薬局方）で希釈する。穏やかにバッグを反転し液を混和すること。投与に先立ち、異物や微粒子、変色を目視で検査する。</p> <p>微生物汚染を避けるため、点滴静注用に希釈したマブセラは調製後速やかに使用する。必要に応じて2℃～8℃の冷蔵下で24時間保存可能である。これにより、infusion reactionが生じた患者で一時的な投与中断や投与再開が生じた際も同調製薬の使用が可能となっている（以下 Administration 参照）。</p> <p>投与</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。</p> <p>マブセラの投与においては適切な無菌操作を用いること。静脈内へのpushやbolusでの投与はしない。マブセラのようなタンパク溶液に対して過敏反応が生じる可能性がある（4.4 Special warnings and precautions for use 参照）。</p>
--	---

承認年月（または豪州における開発の有無）	1998年10月6日（初回承認、濾胞性非ホジキンリンパ腫）
備考	ループス腎炎に対する承認はない（2022年6月現在）

（2） 欧米等6カ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	<p>① American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis（以下、「ACR ガイドライン」）⁵⁾</p> <p>② KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis（以下、「KDIGO ガイドライン」）⁸⁾</p>
<p>効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）</p>	<p>① ACR ガイドライン</p> <p>VIII. 寛解導入療法が奏効しなかった患者における治療変更の推奨</p> <p>Class III/IV のループス腎炎に対する寛解導入療法において、ステロイド+ミコフェノール酸 モフェチル（MMF）又はシクロホスファミド（CYC）による6ヵ月の治療が奏効しなかった場合、CYCをMMFへ、又はMMFをCYCへ変更し、3日間のステロイドパルス療法を併用することを推奨する（level C）。<u>ループス腎炎が6ヵ月間の寛解導入療法後も改善しない又は増悪する場合、あるいはCYCとMMFの治療が奏効しない患者では本剤の投与も考慮する（level C）（61-65）。</u></p> <p><u>ループス腎炎に対する本剤の有効性はオープンラベル試験で示されている（61, 62）。本剤に関する前方視的無作為化プラセボ比較試験で、MMFとステロイドの治療に、本剤又はプラセボを上乗せした場合、治療開始1年後の有効率に有意差がなかったことが示された。</u></p> <p>寛解導入療法としてステロイドとCYC又はMMFを3ヵ月間継続し腎炎が増悪する場合は、他の治療法への変更を推奨する（level C）。<u>MMFとカルシニューリン阻害剤及び本剤とMMFを用いた試験が実施中であり、寛解導入療法が奏効しなかった患者に対して考慮されるが、推奨する治療法とするデータが十分ではない。</u></p> <p>② KDIGO ガイドライン</p> <p>10 ループス腎炎</p> <p>10.2 治療</p> <p>10.2.3 Class III 又は Class IV のループス腎炎</p> <p>10.2.3.1 疾患活動性の高い Class III 又は Class IV のループス腎炎に対</p>

する初期治療

Practice Point 10.2.3.1.6 :

ループス腎炎治療においてB細胞を標的とした生物学的製剤には新たな役割がある。ベリムマブは疾患活動性の高いループス腎炎の標準療法に上乗せすることが可能である。本剤は治療抵抗性又は難治性のループス腎炎に対して使用を考慮し得る。⁷⁵⁹⁻⁷⁶⁷

10.2.4 Class V のループス腎炎

Practice Point 10.2.4.1 :

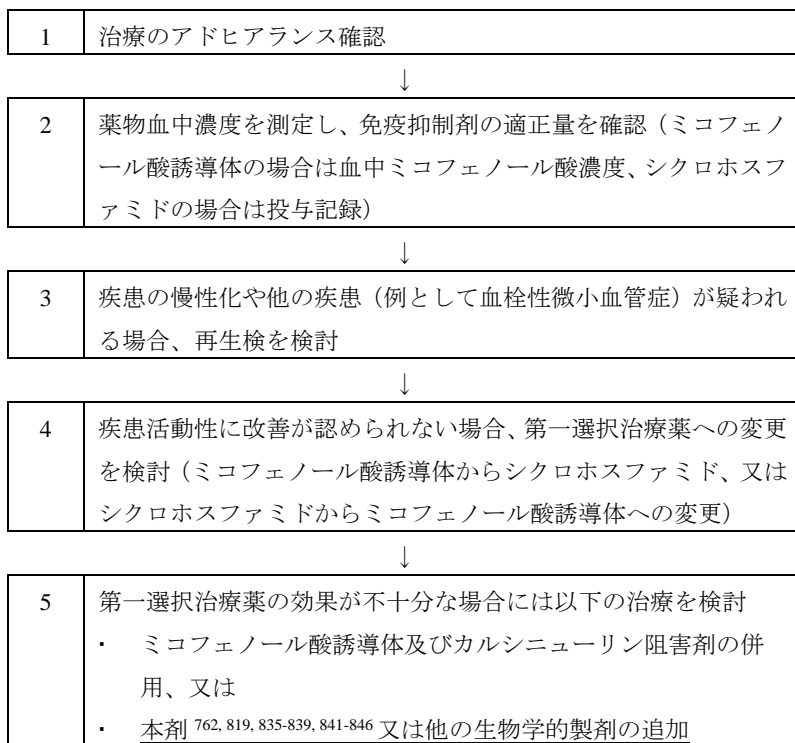
Class V のループス腎炎患者に対して推奨されるアプローチは Figure 94 のとおりである。

尿蛋白がネフローゼ域に達する症例においては、はじめにレニン-アンジオテンシン阻害剤及び高血圧症治療、次のステップとして免疫抑制剤にグルココルチコイド及びその他の薬剤（ミコフェノール酸誘導体、シクロホスファミド、カルシニューリン阻害剤、本剤^{767, 819}、アザチオプリン等）1 剤以上との併用療法、その次にヒドロキシクロロキンによる治療を行う。

10.2.4.2 治療効果が不十分な症例のマネジメント

Practice Point 10.2.4.2.1 :

治療効果が不十分な症例に対する治療アルゴリズムは Figure 96 のとおりである。



	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 10px;"> <p>・ シクロホスファミドパルスの治療コース増加</p> </div> <p><u>10.2.4.3 ループス腎炎の再燃に対する治療</u></p> <p><u>Practice Point 10.2.4.3.1 : 完全又は部分寛解後の再燃に対しては、奏効した導入療法と同様の治療で寛解導入を目指すか、他の第一選択治療に変更する。</u></p> <p><u>10.3.3 小児のループス腎炎に対する治療</u></p> <p><u>Practice Point 10.3.3.1 : 小児のループス腎炎患者に対しては、成人と同様の免疫抑制療法を行うが、治療計画を立てる際には用量調節、成長、生殖能力、心理社会的要因など、小児集団に関連する問題を考慮すること。</u></p>
<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p><u>疾患活動性の高い Class III 又は Class IV のループス腎炎に対する初期治療において、コルチコステロイドや免疫抑制剤の上乗せ治療として本剤 1 g を day 1 及び day 15 に投与。(KDIGO ガイドライン Figure 89)</u></p>
<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>① ACR ガイドライン</p> <p>61 Jónsdóttir T, et al. Rheumatology 2010; 49(8): 1502-1504.²⁾</p> <p>62 Terrier B, et al. Arthritis Rheum 2010; 62(8): 2458-2466.¹⁴⁾</p> <p>63 Merrill JT, et al. Arthritis Rheum 2010; 62(1): 222-233.¹⁵⁾ (SLE に関する報告)</p> <p>64 Rovin BH, et al. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 406A.¹⁶⁾</p> <p>65 Moroni G, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1(5): 925-932. (本剤に関する記載なし)</p> <p>② KDIGO ガイドライン</p> <p>759 Rovin BH, et al. Arthritis Rheum 2012; 64(4): 1215-1226.¹⁷⁾</p> <p>762 Gunnarsson I, et al. Arthritis Rheum 2007; 56(4): 1263-1272.¹⁸⁾</p> <p>763 Karim M, et al. Rheumatology 2009; 48(4): 332-341.¹⁹⁾</p> <p>764 Li, et al. Rheumatology 2009; 48(8): 892-898.²⁰⁾</p> <p>765 Lu TY, et al. Arthritis Rheum 2009; 61(4): 482-487.²¹⁾ (SLE に関する報告)</p> <p>766 Ramos-Casals M, et al. Lupus 2009; 18(9): 767-776.²²⁾</p> <p>767 Condon M, et al. Ann Rheum Dis 2013; 72(8): 1280-1286.²³⁾</p> <p>819 Chavarot N, et al. Medicine 2017; 96(27): e7429.²⁴⁾</p> <p>835 Contis A, et al. Clin Rheumatol 2016; 35(2): 517-522.²⁵⁾</p> <p>836 Díaz-Lagares, et al. Autoimmun Rev 2012; 11(5): 357-364.³⁾</p> <p>837 Garcia-Carrasco M, et al. Lupus 2010; 19(2): 213-219.⁴⁾</p> <p>838 Iaccarino L, et al. Clin Exp Rheumatol 2015; 33(4): 449-456.²⁶⁾</p>

	<p>839 Iwata S, et al. Lupus 2018; 27(5): 802-811.²⁷⁾ 841 Kotagiri P, et al. Intern Med 2016; 46(8): 899-901.²⁸⁾ 842 Melander C, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4(3): 579-587.²⁹⁾ 843 Tanaka Y, et al. Mod Rheumatol 2016; 26(1): 80-86.⁹⁾ 844 Vigna-Perez M, et al. Arthritis Res Ther 2006; 8(3): R83.³⁰⁾ 845 Weidenbusch M, et al. Nephrol Dial Transplant 2013; 28(1): 106-111.³¹⁾ 846 Alshaiki F, et al. Eur J Rheumatol 2018; 5(2): 118-126.³²⁾</p>
備考	<p>Medicare にて以下の効能・効果に対して保険償還あり³³⁾。 [ICD-10 コード : 病名]</p> <ul style="list-style-type: none"> • M32.10 : SLE における特定不能の臓器病変又は全身病変 • M32.14 : SLE における糸球体腎炎 • M32.19 : SLE におけるその他の臓器障害又は組織障害 • M32.9 : SLE (詳細不明)
2) 英国	
ガイドライン名	<p>① 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis (以下、「EULAR/ERA-EDTA リコメンデーション」)⁶⁾</p> <p>② 2019 Update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus (以下、「EULAR リコメンデーション」)⁷⁾</p> <p>③ KDIGO ガイドライン⁸⁾</p> <p>④ European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative (以下、「小児期発症ループス腎炎に関するリコメンデーション」)³⁴⁾</p>
効能・効果 (または効能・効果 に関連のある記載箇所)	<p>① EULAR/ERA-EDTA リコメンデーション⁶⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>成人の治療抵抗性／難治性ループス腎炎に対する治療</u> <u>疾患活動性の高い治療抵抗性や難治性ループス腎炎の場合、初期治療選択肢の中で治療法を切り替えるか、本剤の投与 (1 回当たり 1,000 mg/body を day 0 及び day 14 に投与) も推奨される (level 2b/c)。</u> <u>本剤などの B 細胞枯渇療法は適応外ではあるが、単剤又は MMF、CYC への追加療法として推奨される⁷⁰⁻⁷⁴⁾。血中 B 細胞の完全な枯渇により、76 週時点での臨床的な寛解が期待される⁷⁵⁾。本剤治療後の再燃を認めることがあるため^{77, 78)}、再燃予防のための反復投与や、再燃時の再投与が考慮される。また近年、難治例に対しては本剤と</u>

ベリムマブの併用療法が使用される⁸⁵。

- 小児のループス腎炎に対する治療

成人発症の SLE に比べて小児の SLE では腎病変が多く認められ、臨床症状としても現れることも多く、腎フレアは 50%以上の患者で見られる^{120,121}。

2012 年に発表された EULAR/ERA-EDTA リコメンデーション以降、米国や欧州の小児 SLE やループス腎炎の専門家グループが小児発症ループス腎炎の管理に関するリコメンデーションを発表しており、これらは主に成人における研究からの外挿データに基づいている^{122,123}。小児・成人にかかわらず、2012 年のリコメンデーションの内容に変更はない。診断、治療（小児用量）、モニタリングは成人期の疾患と同様の原則に従う。

② EULAR リコメンデーション⁷⁾

- Table 1 リコメンデーション／ステートメント

2. SLE の治療

2.4 生物学的製剤

2.4.2 臓器障害 (organ-threatening) を伴う SLE で、既存治療で効果不十分（あるいは既存治療に不耐性/禁忌）の場合には本剤の使用を考慮する。(level 2b/C)^{70,77,78}

- 腎病変に対する治療

難治性又は再発性のループス腎炎の場合、本剤の使用を考慮する。

③ KDIGO ガイドライン⁸⁾

「(2) 欧米等 6 カ国での標準的使用状況について 1) 米国」のとおり。

④ 小児期発症ループス腎炎に関するリコメンデーション³⁴⁾

- 腎フレア及び難治性のループス腎炎に対する治療

Class III 及び IV のループス腎炎で、Class V のループス腎炎の有無にかかわらず活動性又は難治性の症例に対しては、他の治療薬に変更する必要がある。例として、MMF で治療している場合には、本剤又は CYC 静注に変更する必要がある。成人のループス腎炎を対象とした本剤に関する 2 つのランダム比較試験では、本剤による治療が主要評価項目に到達しなかったため、ループス腎炎の一次治療として推奨されていない^{84,85}。しかしながら、成人のループス腎炎に関

	<p>する観察研究では、本剤は難治性のループス腎炎の救済治療として使用されている^{86, 87}。小児期発症のループス腎炎における本剤の使用に関するエビデンスは限られている^{45, 56}。小児期発症のループス腎炎の観察的コホート研究では、小児 63 例における本剤の効果を報告しており、36%の患者が本剤にて治療開始されている。本剤の忍容性は良好であり、小児の疾患活動性を改善し、経口コルチコステロイドの投与量を有意に減少させたと報告されている⁸⁸。専門家グループは、難治性のループス腎炎に対して、現在使用されているDMARDに加えて、本剤による治療を検討することを推奨している。</p>
<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>疾患活動性の高い治療抵抗性／難治性ループス腎炎に対して、1回当たり本剤 1,000 mg/body を days 0 及び 14 に投与。(EULAR/ERA-EDTA リコメンデーション)</u> • <u>疾患活動性の高い Class III 又は Class IV のループス腎炎に対する初期治療において、コルチコステロイドや免疫抑制剤の上乗せ治療として本剤 1 g を day 1 及び day 15 に投与。(KDIGO ガイドライン)</u>
<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>① EULAR/ERA-EDTA リコメンデーション⁶⁾</p> <p>70 Alshaiki F, et al. Outcomes of rituximab therapy in refractory lupus: a meta-analysis. Eur J Rheumatol 2018; 5(2): 118-126.³²⁾</p> <p>71 Weidenbusch M, et al. Beyond the LUNAR trial. Efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis. Nephrol Dial Transplant 2013; 28(1): 106-111.³¹⁾</p> <p>72 Davies RJ, et al. Rituximab in the treatment of resistant lupus nephritis: therapy failure in rapidly progressive crescentic lupus nephritis. Lupus 2013; 22(6): 574-582.³⁵⁾</p> <p>73 Jónsdóttir T, et al. Long-term follow-up in lupus nephritis patients treated with rituximab-clinical and histopathological response. Rheumatology 2013; 52(5): 847-855.³⁶⁾</p> <p>74 Zhang J, et al. Effect of rituximab on serum levels of anti-C1q and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in refractory severe lupus nephritis. Cell Biochem Biophys 2015; 72(1):197-201.³⁷⁾</p> <p>75 Gomez Mendez LM, et al. Peripheral blood B cell depletion after rituximab and complete response in lupus nephritis. Clin J Am Soc Nephrol 2018; 13(10): 1502-1509.³⁸⁾</p> <p>77 McCarthy EM, et al. Short-term efficacy and safety of rituximab therapy in refractory systemic lupus erythematosus: results from the British Isles Lupus Assessment Group Biologics Register.</p>

	<p>Rheumatology 2018; 57(3): 470-479.³⁹⁾ (SLE に関する報告)</p> <p>78 Fernández-Nebro A, et al. Multicenter longitudinal study of B-lymphocyte depletion in refractory systemic lupus erythematosus: the LESIMAB study. Lupus 2012; 21(10): 1063-1076.⁴⁰⁾ (SLE に関する報告)</p> <p>85 Kraaij T, et al. The NET-effect of combining rituximab with belimumab in severe systemic lupus erythematosus. J Autoimmun 2018; 91: 45-54.⁴¹⁾</p> <p>120 Elmougy A, et al. Lupus nephritis in Egyptian children: a 16-year experience. J Nephrol 2015; 28(5): 557-562. (本剤に関する記載なし)</p> <p>121 Fiorot FJ, et al. Disease presentation of 1312 childhood-onset systemic lupus erythematosus: influence of ethnicity. Clin Rheumatol 2019; 38(10): 2857-2863. (本剤に関する記載なし)</p> <p>122 Groot N, et al. European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative. Ann Rheum Dis 2017; 76(12): 1965-1973.³⁴⁾</p> <p>123 Mina R, et al. Consensus treatment plans for induction therapy of newly diagnosed proliferative lupus nephritis in juvenile systemic lupus erythematosus. Arthritis Care Res 2012; 64(3): 375-383. (本剤に関する記載なし)</p> <p>② EULAR リコメンデーション⁷⁾</p> <p>70 Díaz-Lagares C, et al. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: pooled data from European cohorts. Autoimmun Rev 2012; 11(5): 357-364.³⁾</p> <p>77 Boletis JN, et al. Rituximab and mycophenolate mofetil for relapsing proliferative lupus nephritis: a long-term prospective study. Nephrol Dial Transplant 2009; 24(7): 2157-2160.⁴²⁾</p> <p>78 Gomez Mendez LM, et al. Peripheral blood B cell depletion after rituximab and complete response in lupus nephritis. Clin J Am Soc Nephrol 2018; 13(10): 1502-1509.³⁸⁾</p> <p>③ KDIGO ガイドライン⁸⁾</p> <p>「(2) 欧米等 6 カ国での標準的使用状況について 1) 米国」のとおり。</p>
--	---

	<p>④ 小児期発症ループス腎炎に関するリコメンデーション³⁴⁾</p> <p>45 Trachana M, et al. Safety and efficacy of rituximab in refractory pediatric systemic lupus erythematosus nephritis: a single-center experience of Northern Greece. <i>Rheumatol Int</i> 2013; 33(3): 809-813.⁴³⁾</p> <p>56 Baskin E, et al. The use of low-dose cyclophosphamide followed by AZA/MMF treatment in childhood lupus nephritis. <i>Pediatr Nephrol</i> 2010; 25(1): 111-117.⁴⁴⁾</p> <p>84 Merrill JT, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. <i>Arthritis Rheum</i> 2010; 62(1): 222-233.¹⁵⁾</p> <p>85 Rovin BH, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. <i>Arthritis Rheum</i> 2012; 64(4): 1215-1226.¹⁷⁾</p> <p>86 Weidenbusch M, et al. Beyond the LUNAR trial. Efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2013; 28(1): 106-111.³¹⁾</p> <p>87 Bang SY, et al. Multicenter retrospective analysis of the effectiveness and safety of rituximab in korean patients with refractory systemic lupus erythematosus. <i>Autoimmune Dis</i> 2012; 2012: 565039.⁴⁵⁾</p> <p>88 Watson L, et al. The indications, efficacy and adverse events of rituximab in a large cohort of patients with juvenile-onset SLE. <i>Lupus</i> 2015; 24(1): 10-17.⁴⁶⁾</p>
備考	National Health Service による、SLE 治療に対する保険償還あり ⁴⁷⁾ 。
3) 独国	
ガイドライン名	「(2) 欧米等6カ国での標準的使用状況について 2) 英国」のとおり。
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	「(2) 欧米等6カ国での標準的使用状況について 2) 英国」のとおり。
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	「(2) 欧米等6カ国での標準的使用状況について 2) 英国」のとおり。

所)	
ガイドラインの根拠論文	「(2) 欧米等6カ国での標準的使用状況について 2) 英国」のとおり。
備考	
4) 仏国	
ガイドライン名	「(2) 欧米等6カ国での標準的使用状況について 2) 英国」のとおり。
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	「(2) 欧米等6カ国での標準的使用状況について 2) 英国」のとおり。
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	「(2) 欧米等6カ国での標準的使用状況について 2) 英国」のとおり。
ガイドラインの根拠論文	「(2) 欧米等6カ国での標準的使用状況について 2) 英国」のとおり。
備考	
5) 加国	
ガイドライン名	KDIGO ガイドライン ⁸⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	「(2) 欧米等6カ国での標準的使用状況について 1) 米国」のとおり。
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	「(2) 欧米等6カ国での標準的使用状況について 1) 米国」のとおり。
ガイドラインの根拠論文	「(2) 欧米等6カ国での標準的使用状況について 1) 米国」のとおり。
備考	
6) 豪州	
ガイドライン名	KDIGO ガイドライン ⁸⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	「(2) 欧米等6カ国での標準的使用状況について 1) 米国」のとおり。

所)	
用法・用量 (または用法・用量 に関連のある記載箇 所)	「(2) 欧米等6カ国での標準的使用状況について 1) 米国」の とおり。
ガイドラインの根拠 論文	「(2) 欧米等6カ国での標準的使用状況について 1) 米国」の とおり。
備考	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

国内開発企業（全薬工業株式会社）が実施した海外臨床試験はない。なお、海外提携企業（米国 Genentech, Inc.）が本剤のループス腎炎^{16) 17)}を対象とした海外臨床試験を実施しており、以下に試験の概要を示した。

- 1) 米国における、本剤のループス腎炎を対象としたプラセボ対照二重盲検無作為化比較による臨床第 III 相試験（LUNAR 試験）

Rovin BH, et al. Effect of rituximab (RTX) on anti-dsDNA and C3 levels and relationship to response: results from the LUNAR trial. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 406A. (ACR ガイドライン引用文献番号 64)¹⁶⁾

Rovin BH, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. Arthritis Rheum 2012; 64(4): 1215-1226. (KDIGO ガイドライン引用文献番号 759、小児期発症ループス腎炎に関するリコメンデーション引用文献番号 85)¹⁷⁾

本剤のループス腎炎に対する有効性及び安全性検証の目的で、ステロイド剤+MMF に本剤を上乗せした場合の治療効果について、多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照第 III 相試験が実施された。

被験対象は、過去 12 ヶ月の腎生検で International Society of Nephrology/Renal Pathology Society 分類（以下、「ISN/RPS 分類」）の 2003 年基準で III 型又は IV 型（±V 型）と診断され、抗核抗体陽性、尿蛋白/尿クレアチニン比（Upr/Ucr）が>1.0 の症例とした。なお、腎生検による組織診断がスクリーニングの 3 ヶ月以前に実施された症例では、活動性の尿沈渣所見（赤血球 >10/HPF、又は赤血球円柱）を認めることとした。50%を超える糸球体硬化症や間質の線維化を認める症例や、糸球体ろ過率の推定値（eGFR）が 25 mL/min/1.73 m² 未満の症例については除外した。

治療スケジュールは下記のとおりであり、被験者は本剤群またはプラセボ群に 1:1 の割合で無作為化割り付けされた。

<治療スケジュール>

- MMF : 1.5 g/day から開始し、忍容性を確認しながら 4 週間までに 3 g/day まで増量、3 g/day 増量後は同量で 1 年間 (52 週間) 投与を継続した。
- ステロイド : メチルプレドニゾン 1,000 mg/body, i.v. を Day 1 に投与し、その後 Day 4 までに 2 回目を投与。経口プレドニゾン 0.75 mg/kg/day (最大 60 mg) を Day 16 まで継続した後、Week 16 までに ≤ 10 mg/day へ漸減した。
- 本剤 (又はプラセボ) : 1 回当たり 1,000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回 (Day 1, 15) 投与し、Day 1 から 6 ヶ月後に同用法・用量で再投与した (Day 168, 182)。本剤投与時の infusion reaction 発現予防の目的で、Day 1 を除く各本剤投与の前に、メチルプレドニゾン 100 mg/body を投与した。

主要評価項目は、Day 1 から 1 年後 (52 週間) における腎奏効率 (完全寛解、部分寛解) とした。

完全寛解 (CRR) : ①血清クレアチニン値の正常化 (ベースラインが正常値内であった場合には、ベースライン値の 115% 以内の変動)、②非活動性の尿沈渣 (赤血球 < 5 個/HPF、及び赤血球円柱を認めない)、及び③Upr/Ucr が < 0.5。

部分寛解 (PRR) : ①血清クレアチニン値がベースライン値の 115% 以内の変動、②尿沈渣における赤血球数がベースラインからの上昇が $\leq 50\%$ 、かつ赤血球円柱を認めず、③Upr/Ucr が $\geq 50\%$ の改善により < 1.0 への低下 (但し、ベースラインの Upr/Ucr が > 3.0 であった場合は、 ≤ 3.0 へ低下)

<結果>

本試験には計 144 例が登録され、被験者の背景を表 1-1 に示した。

表 1-1 被験者背景

	プラセボ群 (n=72)	本剤群 (n=72)
女性 (%)	93.1	87.5
年齢 (歳、平均 \pm SD)	29.4 \pm 9.3	31.8 \pm 9.6
人種 (%)		
白人	36.1	26.4
黒人	27.8	27.8
ヒスパニック系	31.9	40.3
アジア系/太平洋諸島系	4.2	5.6
罹病期間 (月、平均 \pm SD)	28.8 \pm 51.6	32.4 \pm 48.0
最後の腎生検からの期間 (月、平均 \pm SD)	2.2 \pm 2.3	2.0 \pm 2.8
ISN/RPS 分類 (%)		
Class III	33.3	34.7
Class IV	66.7	65.3
Segmental	23.6	25.0

Global	41.7	38.9
Class III + V or IV + V	31.9	36.1
Class III + V	11.1	23.6
Class IV + V	20.8	12.5
血清クレアチニン (mg/dl、平均 ±SD)	1.0 ± 0.5	1.0 ± 0.5
血清アルブミン (mg/L、平均 ±SD)	2.6 ± 0.7	2.7 ± 0.8
尿タンパク : クレアチニン比		
平均 ±SD	4.2 ± 3.0	3.8 ± 2.8
>3 (%)	58.3	52.8
eGFR、mL/分		
平均 ±SD	96.0 ± 51.1	87.7 ± 34.9
≥60 (%)	72.2	76.4
ランダム割付け時の抗核抗体価陽性 (%)	83.3	81.9
抗 ds-DNA 抗体 (IU/ml)		
平均 ±SD	383.5 ± 702.6	449.6 ± 785.6
抗 ENA 抗体陽性率 (%)		
1 つ以上抗体陽性 (≥120)	63.9	61.1
抗 Sm 抗体陽性	36.1	29.2
抗 Ro 抗体陽性	37.5	31.9
抗 RNP 抗体陽性	38.9	34.7
抗 La 抗体陽性	9.7	6.9
C3 (mg/dL)		
平均 ±SD	74.1 ± 27.9	73.6 ± 29.4
<90 (%)	75	73.6
C4 (mg/dL)		
平均 ±SD	13.8 ± 9.4	14.7 ± 8.5
<90 (%)	43.1	38.9
BILAG スコア (平均 ±SD)	15.3 ± 6.2	15.3 ± 6.4
収縮期血圧 (mm/Hg、平均 ±SD)	129.8 ± 18.7	128.8 ± 17.8
拡張期血圧 (mm/Hg、平均 ±SD)	81 ± 14.2	81.4 ± 12.9

有効性について、治療開始日から 52 週時点における腎奏効率は、実薬群とプラセボ群で有意な差を認めなかった (p=0.55、表 1-2)。

表 1-2 52 週時点における腎奏効率

	完全寛解 (CRR)	部分寛解 (PRR)	無効 (NR)
MMF+本剤 (n= 72)	19 例 (26.4%)	22 例 (30.6%)	31 例 (43.1%)
MMF+プラセボ (n= 72)	22 例 (30.6%)	11 例 (15.3%)	39 例 (54.2%)

試験期間中 (52 週) 及びその後半年間の計 78 週において観察された有害事象を表 1-3 に示した。全体として、有害事象の発現頻度は両群で差が無かったが、本剤群で好中球減少、白血球減少、低血圧の発現傾向が高かった。本剤群で 2 例の死亡 (敗血症、肺胞出血) が認められているが、薬剤との関連性は否定されている。

表 1-3 試験期間中（52 週）及びその後半年間の計 78 週において観察された有害事象

	プラセボ群 (n = 71)	本剤群 (n = 73)
何らかの有害事象	68 (95.8)	72 (98.6)
グレード 3 以上の有害事象	31 (43.7)	29 (39.7)
試験薬剤に関連した有害事象	24 (33.8)	25 (34.2)
死亡	0	2 (2.7)
試験中止に至った有害事象	3 (4.2)	1 (1.4)
重篤な有害事象	29 (40.8)	24 (32.9)
感染症	14 (19.7)	14 (19.2)
日和見感染	1 (1.4)	3 (4.1)
Infusion related	2 (2.8)	1 (1.4)
感染症（全グレード）	64 (90.1)	62 (84.9)
グレード 3 以上の感染症	15 (21.1)	12 (16.4)
頻発した感染症		
上気道炎	23 (32.4)	21 (28.8)
尿路感染	20 (28.2)	17 (23.3)
带状疱疹	9 (12.7)	11 (15.1)
Infusion related reaction	29 (40.8)	25 (34.2)
薬剤に関連した infusion related reaction	6 (8.5)	12 (16.4)
頻発した infusion related reaction の種類		
血圧上昇	2(2.8)	4 (5.5)
消化不良	3 (4.2)	2 (2.7)
悪心	3 (4.2)	2 (2.7)
頭痛	2 (2.8)	2 (2.7)
下痢	3 (4.2)	1 (1.4)
味覚障害	3 (4.2)	1 (1.4)

重篤な有害事象の発現はプラセボ群で高い傾向であった（74.3/100pt-year vs. 42.9/100pt-year）。プラセボ、本剤の両群で比較的頻度が高かった重篤な有害事象は、貧血（4.2 % vs. 4.1%）、腎不全（5.6% vs. 1.4%）、及び好中球減少（1.4% vs. 2.7%）であった。重篤な感染症が両群ともに 14 例（プラセボ群：19.9/100pt-year、本剤群：16.6/100pt-year）確認されている。感染症以外で入院が必要となった有害事象は本剤群に比較してプラセボ群で多かった（48.1/100pt-year vs. 17.6/100pt-year）。

Infusion related reaction の発現頻度は両群間で差が無かったが、薬剤に関連すると判断された infusion related reaction は本剤群で多かった（16.4% vs. 8.5%）。

本試験では、主要評価項目における本剤のプラセボに対する優位性を見いだせなかった。その原因として、本試験のデザインは主として完全寛解率の差の検出を念頭に設計されており、部分寛解の差の検出力は低いこと、また、本剤群及びプラセボ群のいずれも大量ステロイドと MMF（3 g/day）による十分なバックグラウンド治療が施されており、本剤の上乗せ効果を検討するには試験デザインの的に問題であったと考察されている。

5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

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

2022年3月14日に、PubMed.gov (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) において、“rituximab and Lupus nephritis”をキーワードに文献を検索した結果、391報を得た。この中より、英語で記載がない文献、総説（Review）、SLEに関する内容であるがループス腎炎に対して個別に集計されていない文献を除き、本剤の有効性及び/又は安全性を検討している、無作為化比較試験、6例以上*で検討している試験報告、及びガイドラインで引用されている文献を成人26件、小児8件を抽出した。そこに、厚生科学研究費事業として実施された国内パイロットスタディを追加した、成人全27件、小児全8件について、以下に示した。

*小児報告についてはこの限りではない。

<海外における臨床試験等>

成人

- 1) Gomez Mendez LM, et al. Peripheral Blood B Cell Depletion after Rituximab and Complete Response in Lupus Nephritis. Clin J Am Soc Nephrol 2018; 13(10): 1502-1509. (EULAR/ERA-EDTA リコメンデーション引用文献番号 75、EULAR リコメンデーション引用文献番号 78) ³⁸⁾

ループス腎炎において本剤治療後に末梢血 B 細胞の枯渇が不十分な場合、腎臓に沈着した尿細管間質性リンパ球の減少も不十分となり、本剤の薬効が十分に発揮されないことにつながると考えられることから、本剤投与後の末梢血 B 細胞の枯渇状態やループス腎炎の完全寛解の関連を評価するため、LUNAR 試験のデータが解析された。

解析対象は本剤を投与された 68 例であり、末梢血 B 細胞の枯渇の定義を 0 cells/ μ l、「完全枯渇」として 78 週間にわたって評価した。ロジスティック回帰分析を用い、78 週時点での B 細胞の完全枯渇と腎の完全寛解（Upr/Ucr< 0.5 mg/mg、かつ、血清クレアチニンが正常値又はベースラインが正常値の場合には 15%未満の上昇、と定義した）の関連について評価した。

53 例（78%）が中央値 182 日（四分位範囲：80-339 日）で完全枯渇（0 cells/ μ l）に至り、完全枯渇が継続した期間中央値は 71 日（四分位範囲：14-158 日）であった。完全枯渇の 25 例（47%）が完全寛解に至った一方で、完全枯渇に至らなかった症例で完全寛解に至った症例は 2 例（13%）のみであり、完全枯渇は完全寛解と関連していた（未調整オッズ比 5.8、95%信頼区間 [95% CI] 1.2; 28、p= 0.03）。完全枯渇までの期間が延長するにつれ、完全寛解の割合が低下していた（未調整オッズ比 0.89、95% CI 0.81; 0.98、p= 0.02）。完全枯渇期間> 71 日（中央値）が完全寛解と相関を示していた（未調整オッズ比 4.1、95% CI 1.5; 11、p= 0.008）。

LUNAR 試験の結果から、本剤の投与を受けたループス腎炎患者の B 細胞枯渇状態に

は多様性が認められることが明らかとなった。末梢血 B 細胞の枯渇と併せて、完全枯渇までの期間と完全枯渇期間が 78 週時点での完全寛解に關与することが示唆された。

- 2) Moroni G, et al. Rituximab vs mycophenolate and vs cyclophosphamide pulses for induction therapy of active lupus nephritis: a clinical observational study. *Rheumatology* 2014; 53(9): 1570-1577.⁴⁸⁾

イタリアにおいて、活動性のループス腎炎に対する本剤、MMF 並びに CYC パルス療法の効果を比較する前方視的オープンラベル観察試験が実施された。

2005 年から 2011 年 1 月までに、2 施設で活動性のループス腎炎を有する 54 例が登録され、登録時にループス腎炎と診断された症例が 27 例、ループス腎炎の再燃が 22 例、治療抵抗性が 5 例であった。重症の血小板減少を認めた 3 例を除く 51 例に腎生検を実施し、ISN/RPS 基準に基づく評価を行ったところ、Class III が 9 例、Class IV が 26 例、Class V が 2 例、Class III+IV が 4 例、Class IV+V が 10 例であった。

全例にステロイド剤を投与し、本剤 (17 例)、MMF (17 例) 並びに CYC パルス療法 (20 例) を併用した。ステロイド剤は、メチルプレドニゾンパルス療法を 3 日間実施し、プレドニゾン 0.5~0.75 mg/kg/日を 1 ヶ月間経口投与した後、医師の判断で漸減した。本剤は、メチルプレドニゾンパルス療法 3 日目の終了時と day 18 に 1g を 2 回投与した。MMF は 2~2.5 g/日を投与し、CYC パルス (0.5 g/回) を 2 週間間隔で 6 回施行した。治療開始から 4 ヶ月後に維持療法として、MMF (1~2 g/日)、アザチオプリン (1~2 mg/kg/日) 又はシクロスポリン (1~2 mg/kg/日) をプレドニゾンに追加して投与した。

主要評価項目は 3 ヶ月時点の奏効率及び 12 ヶ月時点の CR とした。3 ヶ月時点の奏効率は、血清クレアチニンの改善、尿蛋白及び顕微鏡的血尿の 50%の減少と定義した。12 ヶ月時点の CR は、血清クレアチニン値が 1.2 mg/dL 未満 (又は慢性腎不全患者ではベースラインまでの回復)、尿蛋白が 0.5 g/日未満並びに尿中赤血球数が 5 個未満/hpf とし、12 ヶ月時点の PR は、血清クレアチニン値が 1.2 mg/dL 未満 (又は慢性腎不全患者ではベースラインまでの回復) 及び尿蛋白 0.5~2 g/日と定義した。

ループス腎炎の平均罹患期間は、MMF 治療群 (3.1 ± 3.73 年) 及び CYC パルス治療群 (1.62 ± 4.7 年) と比較して、本剤治療群 (7.1 ± 4.54 年) で有意に長く (p= 0.008, p= 0.000)、登録前の平均再発回数も MMF 治療群 (0.82 ± 1.19 回) 及び CYC パルス治療群 (0.2 ± 0.41 回) と比較して、本剤治療群 (2.5 ± 1.5 回) で有意に多かった (p= 0.01, p= 0.000)。なお、本剤治療群で前治療歴がない症例は 1/17 例 (5.9%) のみであった。

3 ヶ月及び 12 ヶ月時点において、全群のほぼ全ての評価項目で改善が認められた。3 ヶ月時点における奏効率は、本剤治療群で 58.8% (10/17 例)、MMF 治療群で 64.7% (11/17 例)、CYC パルス治療群で 63.1% (12/19 例) であり、3 群間で有意差は認めなかった。12 ヶ月時点における CR は、本剤治療群で 70.6% (12/17 例)、MMF 治療群で 52.9% (9/17 例)、CYC パルス治療群で 65% (13/20 例) であり、PR は、それぞれ 29.4% (5/17 例)、

41.1% (7/17 例)、25% (5/20 例) であった。また、組織型分類別の本剤の奏効率で有意差は認めなかった。

本剤治療群において、1 例で 2 回目投与時にアレルギー反応、2 例で本剤投与から数週間後に軽度の感染症（インフルエンザ症候群及び胃腸炎）、1 例で耳炎及び殿部膿瘍を認め、他の 1 例で数週間にわたるびまん性の掻痒感について訴えがあった。

本剤が少なくとも MMF 及び CYC パルスと同等の効果を有することが示された。本剤治療群の症例が、腎予後悪化の因子を多く有していたことを考慮すると、本剤は活動性ループス腎炎の代替治療の選択肢の一つとして考慮されるべきである。

3) Condon MB, et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. Ann Rheum Dis 2013; 72(8): 1280-1286. (KDIGO ガイドライン引用文献番号 767)

23)

英国の 1 施設で、ループス腎炎の患者に対して本剤と MMF の併用療法を実施した前方視的観察試験が実施された。

対象患者は、2006 年 1 月から 2010 年 11 月までに腎生検で ISN/RPS 基準の Class III/IV/V のループス腎炎と診断され、長期の経口ステロイド治療を行っていない 50 例とした。本剤 1 g とメチルプレドニゾン 0.5 g を day 1 及び day 15 に 2 回投与し、MMF は初めに 500 mg を 1 日 2 回投与し、MPA の 12 時間トラフ値が 1.2~2.4 mg/L になるよう調整した（最大 1.5 g を 1 日 2 回）。

効果判定の定義として、CR は、Upr/Ucr が 50 mg 蛋白/mmol 未満かつ血清クレアチニン値がベースラインより 15% を超えて上昇していない場合とし、PR は、Upr/Ucr が 300 mg/mmol 未満（ネフローゼ症候群を呈さない）でベースラインから 50% を超えて減少し、かつ血清クレアチニン値がベースラインより 15% を超えて上昇しない場合とした。

活動性の Class IV 又は Class IV+V が 40% で、Class V が 44% (22 例) であった。50 例中 49 例が追跡可能で、観察期間中央値は 163 週間（範囲：52~237 週間）であった。

2010 年 11 月 1 日のデータカットオフ時点で、CR 又は PR を認めた症例は 45/50 例 (90%) であり、奏効までの期間中央値は 37 週間（範囲：4~200 週間）であった。26 週時点までに 16/50 例 (32%) で CR、15/50 例 (30%) で PR を認め、1 年時点までに、CR が 26/50 例 (52%)、PR が 17/50 例 (34%) と奏効率が改善した。

また、11 例 (22%) で 12 回の再燃を認め、すべてネフローゼ症候群を呈した。寛解から再燃までの期間中央値は 65.1 週間（範囲：20~112 週間）であり、CR 例では 7 例で 8 回、PR 例では 4 例で 4 回の再燃を認めた。再燃した 6 例 (7 回) に対して本剤 1 g を 2 回再投与し（メチルプレドニゾンの併用あり又は併用なし）、3 回で CR、1 回で PR を認めたが、3 回は無効であった。

入院を伴う有害事象は 9/50 例 (18%) に認められ、5 例は感染症でそのうちの 1 例は

帯状疱疹であった。本剤とメチルプレドニゾンによる寛解導入療法後に 1 例で 2 型糖尿病が発現した。死亡例は 2 例 (4%) で、1 例 (61 歳) は本剤投与 31 ヶ月後に重症の末梢血管障害に対する手術の合併症により死亡し (ループス腎炎は CR)、別の 1 例 (71 歳) は、本剤初回投与 28 ヶ月後に自宅での突然死であった。本症例は、1 年時点で PR であったため再生検を実施し、初回投与から 18 ヶ月後に本剤を再投与し、死亡時も PR を維持していた。

本剤と MMF の併用療法により、ループス腎炎治療において経口ステロイド治療を安全に回避できることが示唆された。今後本治療方法が検証されれば、ループス腎炎の治療アプローチが大きな変換点を迎えることになると考えられる。

- 4) Tsanyan ME, et al. Clinical and morphological improvement of lupus nephritis treated with rituximab. Folia Med 2014; 56(4): 245-252.⁴⁹⁾

ロシアにて、腎生検による形態学的な活動性及び慢性化スコアの評価により、ループス腎炎に対する本剤の有効性を解析した結果が報告された。

対象患者は、グルココルチコイド及び細胞増殖抑制剤による標準治療に抵抗性を示すループス腎炎の 45 例とした。WHO 分類 (2003 年版) に基づく重症度分類は、Class IV が 32 例 (71%)、Class III が 8 例 (18%)、Class V 及び Class II が各 2 例 (4%)、Class I が 1 例 (4%) であり、全例でループス腎炎に関連した形態学的所見が確認された。

本剤は、500 mg を 1~4 回又は 1,000 mg を 1~2 回投与した。また、16 例はメチルプレドニゾン及び CYC パルス療法を併用し、29 例は本剤単独投与であった。

本剤投与後の腎生検は 16 例で実施され、観察期間中に 13 例 (81.2%) で CR、1 例で PR (6.3%) を認めた。奏効を認めなかった 2 例のうち、1 例は本剤治療で効果が得られず、別の 1 例では 1 年半後にループス腎炎が再燃した。形態学的な改善は 16 例中 11 例で認められた。また、本剤治療により活動性スコアは有意に減少したが ($p=0.006$)、慢性化スコアで有意な改善は認められなかった ($p=0.14$)。

本長期観察の解析により、抗 B 細胞治療が SLE 活性及び腎臓疾患の治療に有効であることが示された。

- 5) Jónsdóttir T, et al. Clinical improvements in proliferative vs membranous lupus nephritis following B-cell depletion: pooled data from two cohorts. Rheumatology 2010; 49(8): 1502-1504. (ACR ガイドライン引用文献番号 61) ²⁾

膜性ループス腎炎 (WHO 分類 Class V) と増殖性ループス腎炎 (WHO 分類 Class III 又は IV) に対する B 細胞除去療法の臨床的な結果が比較された。

スウェーデン及び英国の 2 施設において、CYC を含む既存の免疫抑制治療で有効性が認められなかった活動性のループス腎炎を有する 43 例を対象として、本剤、CYC 及び

ステロイド剤による B 細胞除去療法後に、臨床検査及び血清学的な評価を経時的に実施した。

43 例のうち、Class III/IV が 28 例、Class V が 15 例であった。本剤は、375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回、又は 1,000 mg を 2 週間間隔で 2 回投与した。また、CYC (500~1,000 mg を 3 週間間隔で 2 回) 及びメチルプレドニゾロン (250 mg を 3 週間間隔で 2 回) を静注にて併用し、その後、グルココルチコイドを経口投与で漸減した。

本剤投与 6 ヶ月後において、Class III/IV、Class V のループス腎炎共に有意な血清アルブミン値の上昇 ($p < 0.005$) 及び補体 C3 レベル ($p < 0.01$) の改善を認めた。また、Class III/IV のループス腎炎で、抗 ds-DNA 抗体価の有意な低下を認めた ($p < 0.02$)。24 時間あたりの尿蛋白は、両群において、本剤投与 9 ヶ月後及び 12 ヶ月後に有意に低下した ($p < 0.05$)。

Class III/IV と Class V のループス腎炎における B 細胞除去療法後の臨床経過は同様であった。

- 6) Zhang J, et al. Effect of rituximab on serum levels of anti-C1q and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in refractory severe lupus nephritis. Cell Biochem Biophys 2015; 72(1):197-201. (EULAR/ERA-EDTA リコメンデーション引用文献番号 74) ³⁷⁾

重症の難治性ループス腎炎に対する本剤及びシクロホスファミド (CTX) の有効性を比較するため、中国にて、血清中の抗 C1q 抗体及び抗好中球細胞質抗体 (ANCA) が有効性の予測因子となる可能性について検討された。

2010 年 2 月から 2014 年 2 月の間に、鄭州大学病院を受診した重症の難治性ループス腎炎 84 例が 42 例ずつ CTX 群又は本剤群 (本剤と CTX の併用) にランダム割り付けされた。各グループの血中抗 C1q 抗体及び ANCA の推移が測定され、薬剤の有効性が比較された。

有効性については完全寛解 (CR)、部分寛解 (PR) 及び無効 (NR) で評価した。それぞれの定義は、CR : 1 日尿蛋白 0.5 g 未満かつ血清アルブミン 35 g/L 以上でループス腎炎の徴候が消失している場合、PR : 1 日尿蛋白 1.5 g 未満かつ血清アルブミン 30 g/L 以上、NR : 臨床的改善が認められない場合やループス腎炎の症状が増悪した場合、とし、全有効率は CR 及び PR の合計とした。全有効率は本剤群で 83.3%、CTX 群で 57.1%であり、CTX 群と比較して本剤群で有意に有効性が高かった ($p < 0.05$)。血中抗 C1q 抗体及び ANCA は本剤群でそれぞれ 11.9 及び 26.2%まで、CTX 群ではそれぞれ 21.4 及び 69.0%まで低下しており、本剤群で有意に減少していた ($p < 0.05$)。ループス腎炎の臨床症状を示す指標は両群で有意に改善していた。一方、尿蛋白、アルブミン、C3、CD19 陽性 B 細胞数割合、及び Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index スコア (以下、SLEDAI スコア) については、CTX 群と比較して本剤群で有意に低下していた ($p < 0.05$)。

本剤と CTX の併用は CTX 単剤よりも有効性に優れており、難治性の重症ループス腎

炎の予後を有意に改善することが示唆された。疾患の予後改善は治療による血清抗 C1q 抗体及び ANCA の減少と直接的に関連していることから、これらの抗体価がループス腎炎の予後予測のための有益なバイオマーカーとなることを示唆している。さらに、これらを活用することによって本剤の投与量調整につながり、患者の QoL 改善をもたらす可能性がある。

7) Jónsdóttir T, et al. Long-term follow-up in lupus nephritis patients treated with rituximab-clinical and histopathological response. Rheumatology 2013; 52(5): 847-855. (EULAR/ERA-EDTA リコメンデーション引用文献番号 73) ³⁶⁾

スウェーデンにおいて、標準治療に抵抗性を示すループス腎炎患者に対する B 細胞除去療法の、長期的な臨床的、組織学的及び血清学的な影響が調査された。

活動性の SLE で腎生検によりループス腎炎と診断され、本剤、CYC 静注療法及びステロイド剤による併用療法を実施した 25 例 (WHO 分類 Class III 又は IV : 15 例、Class V : 9 例、腎生検拒否 : 1 例) を対象とした。2 例を除く全例が CYC 及び/又は MMF を含む標準治療に抵抗性であった。

本剤は、375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与し、1 回目及び 4 回目の投与時に CYC 500 mg を静注にて併用した。なお、2 例では本剤に MMF を併用し、別の 2 例は本剤単独投与であった。また、5 例では、本剤 1,000 mg を 2 週間間隔で 2 回投与した。3 回目の本剤投与開始時に infusion reaction が発現した 1 例では、本剤の投与回数は 3 回、CYC の投与回数は 1 回であった。グルココルチコイドは治療中に増量し (~0.5 mg/kg)、その後漸減した。

試験開始時と 6 ヶ月時点における腎機能を評価した結果、クレアチニン平均値 (100 nmol/L と 84 nmol/L) に有意差を認めなかったが、血清アルブミン平均値の上昇 (27 g/L と 33 g/L、p<0.0001) と 24 時間尿蛋白平均値の減少 (3 g/日と 1.1 g/24 日、p=0.0001) を認めた。また、追跡が可能であった 17 例の 24 時間尿蛋白は、12 ヶ月時点 (1.1 g/24 日) 及び 24 ヶ月時点 (0.5 g/24 日) でさらに減少傾向を認め、36 ヶ月時点まで追跡可能であった 14 例の尿蛋白平均値は、試験開始時の 3 g/日から 0.1 g/日まで減少した (p<0.05)。観察期間中の eGFR は安定していた。

ベースライン時と再生検時 [生検までの平均期間 : 8 ヶ月 (範囲 : 3~12 ヶ月)] の組織学的評価を行った結果、再生検時に多くの患者で組織学的改善を認め、活動性の指標が 4.5 から 2.3 に有意に減少したが (p=0.001)、慢性化の指標に変化はなかった。

効果判定は、British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) の活動性指標により評価し、BILAG C を PR、BILAG D を CR とした。観察期間中央値 12 ヶ月 (範囲 : 6~36 ヶ月) において、25 例中 22 例で奏効を認め、観察期間中央値 24 ヶ月 (範囲 : 6~36 ヶ月) で CR が 16 例であった。なお、再燃を認めた症例は 6 例 (CR 例 3 例、PR 例 1 例、NR 例 2 例) であり、再燃までの平均期間は 29 ヶ月 (範囲 : 10~64 ヶ月) であった。17 ヶ月以

内の早期に再燃した 4 例は全例が Class III/IV の症例であり、60 ヶ月以降の晩期に再燃した 2 例はいずれも Class V の症例であった。

有害事象は、観察期間の最初の 6 ヶ月間で、尿路感染が 3 例、サルモネラ感染が 1 例、帯状疱疹の再活性化が 2 例、infusion reaction が 3 例（2 例が軽度、1 例が中等度）に認められた。また、重篤な有害事象は 4 例で認められ、本剤及び CYC の最終投与から 1 週間後に発熱性好中球減少症を発現した 1 例、重篤な好中球減少症を発現した 2 例、治療の 5 ヶ月後に重篤な壊疽性筋膜炎及び敗血症が発現した 1 例であった。

治療抵抗性のループス腎炎患者において、B 細胞除去療法は、ほとんどの症例で臨床的、組織学的な改善をもたらした。

- 8) Vigna-Perez M, et al. Clinical and immunological effects of Rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study. Arthritis Res Ther 2006; 8(3): R83. (KDIGO ガイドライン引用文献番号 844) ³⁰⁾

メキシコにおいて、ループス腎炎に対する本剤の効果を検討するためにオープンラベルの臨床試験が実施された。

既存治療に抵抗性を示し、WHO 分類に基づき活動性のループス腎炎と診断された 22 例（Class III : 2 例、Class IV : 18 例、Class V : 2 例）を対象とした。全例で免疫抑制剤による治療が継続されており、本剤は 0.5~1 g を day 1 及び day 15 に 2 回投与した。

CR は、尿蛋白が 0.5 g/日未満、血清クレアチニン値の正常化並びに尿沈渣が正常の場合とし、PR は試験開始時に異常を認めた腎機能評価項目が 40% を超えて改善した場合と定義した。

疾患活動性（MEX-SLEDAI index）は、有意に低下し（ $p < 0.05$ ）、24 時間尿蛋白は、試験開始時と比べて本剤初回投与から 60 日後において有意に減少した（ $p < 0.05$ ）。クレアチンクリアランス及び赤血球円柱も改善傾向であったが、有意差はなかった。

22 例中 5 例が CR、7 例が PR であった。また、奏効（CR 又は PR）とは判定されなかったが、6 例で 1 つ以上の腎機能の評価項目の改善を認めた。

22 例中 21 例では、本剤投与による重篤な感染症や有害事象を示唆する臨床所見は認められなかった。1 例において、本剤治療開始 70 日目に、糖尿病に関連した重篤な代謝性アシドーシス及び肺炎を発現し、その 48 時間後にびまん性の肺浸潤により呼吸不全により死亡した。検死の結果、肺に広範囲な出血を伴うヒストプラズマ浸潤を認め、冠動脈にムコール症を認めた。

本剤は、既存治療抵抗性のループス腎炎患者に対するランダム化臨床試験における検証対象の候補になりうると考えられる。

- 9) Goswami RP, et al. Cyclophosphamide Versus Mycophenolate Versus Rituximab in Lupus Nephritis Remission Induction: A Historical Head-to-Head Comparative Study. J Clin Rheumatol

2019; 25(1): 28-35.⁵⁰⁾

ループス腎炎に対する、高用量シクロホスファミド (HDCyC)、低用量シクロホスファミド (LDCyC)、MMF 及び本剤の有効性を比較するため、インドにて後方視的観察研究が行われた。

対象は腎生検にてループス腎炎と診断され、CyC 500 mg 隔週で 6 回投与 (LDCyC) し、その後アザチオプリン (50~100 mg/日) 又は MMF (1~1.5 g/日) を投与、CyC 750~1200 mg 月 1 回で 6 回投与 (HDCyC)、MMF 1.5~3 g/日、又はこれらの治療に本剤を併用又は併用しないいずれかの治療を受けた患者とした。4 グループの有効性評価時点は治療開始 6 ヶ月後とした。6 ヶ月時点の CR は、血清クレアチニンが 1.3 mg/dL 未満、尿検査が正常、24 時間尿蛋白が 500 mg/dL 未満、PR は血清クレアチニンが 1.3 mg/dL 未満、尿検査が正常、24 時間尿蛋白が 500 mg/dL 以上 2,000 mg/dL 未満であるが、50%を超える減少とした。

222 例 (女性は 205/222 例 [92.3%]) が対象となり、26 例が LDCyC (総曝露量 3 g)、113 例が HDCyC (総曝露量平均 5.1 g)、61 例が MMF (平均 2.2 g/日)、22 例が本剤 (総曝露量平均 1.9 g) による治療を受けた。再発/難治性のループス腎炎としては 11 例が HDCyC、1 例が LDCyC、10 例が MMF、14 例が本剤による治療を受けた。

治療後の腎機能については 16.2%の患者で尿蛋白の改善が認められず、18%で PR、65.8% (146/222 例) で CR が認められた。Renal response (RR) は LDCyC 群 (73%) 及び MMF 群 (72%) と比較して、HDCyC 群 (90.3%) 及び本剤群 (90.9%) でより良好であった。本剤は再発性のループス腎炎に対して有効であった (RR: 100%)。

感染症の発現率は HDCyC 群で最も高く、続いて LDCyC 群及び本剤群であった ($p=0.15$)。MMF 群では胃腸関連の副作用の発現率が高かった ($p<0.001$)。

RR の予測因子としては、本剤による治療 (オッズ比 [OR] 20.4、95%信頼区間 [CI] 1.9; 215.7、 $p=0.012$)、ベースライン時点における腎病変の SLEDAI スコア (OR 0.86、95% CI 0.75; 0.99、 $p=0.034$)、及び罹患期間 (OR 0.98、95% CI 0.97; 0.99、 $p=0.009$) が同定された。

インドにおいては、ループス腎炎に対する治療として高用量シクロホスファミド及び本剤の使用が最も有効であり、再発性のループス腎炎に対しては本剤による治療にて高い有効性が示された。

- 1 0) Melander C, et al. Rituximab in severe lupus nephritis: early B-cell depletion affects long-term renal outcome. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4(3): 579-587. (KDIGO ガイドライン引用文献番号 842、オランダガイドライン引用文献番号 73) ²⁹⁾

ループス腎炎に対する本剤治療後の長期成績ついて、後方視的解析が実施された。

2003 年 10 月から 2006 年 12 月までに、フランスの 8 施設にて本剤による治療を受けた

活動性のループス腎炎の患者で、観察期間が 12 ヶ月以上であった 20 例を解析対象とした。本剤治療開始前 3 ヶ月以内の腎生検でループス腎炎を診断し、Class IV が 15 例（4 例は Class IV+V）、Class V が 5 例であった。また、1 回以上の再燃歴を有する症例は 12 例、1 回以上の免疫抑制剤治療を受けている症例は 18 例（CYC 静注の 15 例を含む）であった。18 例は本剤投与前にネフローゼ症候群様の腎機能障害を呈しており、9 例は急性腎不全に至っていた。

本剤は、 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回投与した（2 例は 3 回投与）。3 例で本剤と CYC を併用した。維持療法として本剤を投与した症例は 10 例であった [本剤投与回数中央値：2 回（範囲：1～11 回）]。本剤の投与目的は、12 例が治療抵抗性に対する治療、6 例が再燃に対する治療、2 例が初回治療であった。

CR は、尿蛋白が 0.5 g/日 未満、血尿の消失並びに eGFR が正常値（ $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 以上）又はベースラインから 50% を超える改善を認めた場合とし、PR は、24 時間尿蛋白が 50% を超えて改善し、eGFR が安定した場合と定義した。

観察期間中央値 22 ヶ月（範囲：10～51 ヶ月）において、7 例で CR、5 例で PR を認めた。奏効した 12 例（60%）において、6 ヶ月以内に奏効した症例は 6 例、12 ヶ月以内に奏効した症例は 5 例であり、1 例は 26 ヶ月後の奏効であった。Class IV と診断された 15 例のうち 10 例（66%）が奏効（CR 5 例、PR 5 例）したが、うち 1 例は奏効から 6 ヶ月後に再燃したため本剤を 2 回投与し、PR となった。また、本剤が無効であった 5 例中 4 例は透析へ移行した。Class V と診断された 5 例中 2 例が CR となり、観察期間中の再燃は認めなかった。一方で、二次性に発現した巣状分節性糸球体硬化症により効果判定ができなかった 1 例を含む 3 例は、本剤治療に無効であった。

Infusion reaction は 3 例（頭痛 2 例、悪心 1 例）に発現したが、本剤の忍容性が認められた。観察期間中に 5 例で感染症が発現し、うち透析に至った 2 例（敗血症性ショック 1 例、敗血症性関節炎 1 例）は重篤であった。また、本剤治療中に 1 例で口腔咽頭炎を認めた。本剤投与後 2～18 ヶ月の観察期間中に、4 例で中等度の好中球減少（ $800\sim 1500/\text{mm}^3$ ）を認めた。また、本剤が無効であった 2 例で可逆性白質脳症が発現した。死亡例は、10 ヶ月目に SLE の増悪と高血圧による広範囲な脳出血を発現した 1 例のみであった。

本剤は、再発・難治性のループス腎炎において有効な治療オプションである。

- 1 1) Garcia-Carrasco M, et al. Anti-CD20 therapy in patients with refractory systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 52 Hispanic patients. Lupus 2010; 19(2): 213-219. (KDIGO ガイドライン引用文献番号 837) 4)

ラテンアメリカ系の難治性 SLE 患者に対する本剤治療の有効性及び安全性を検討する試験が実施された。

メキシコの単施設で本剤を投与した SLE 患者 52 例を対象とし、13 例でループス腎炎を合併しており、臨床所見（尿蛋白、細胞性円柱、血圧上昇）によりループス腎炎と診

断された症例が7例、腎生検で診断された症例が6例（WHO分類 Class III：2例、IV：4例）であった。13例全例で、CYC、MMF及びアザチオプリンのいずれかによる治療にもかかわらず活動性の炎症所見を認めた。

本剤は免疫抑制療法に追加して投与し、本剤1,000 mgと静注メチルプレドニゾン500 mgをday 1及びday 15に併用した。

6ヵ月時点におけるループス腎炎の寛解（CR）は、クレアチニン及び血清アルブミン値の正常化、尿沈渣の正常化及び尿中アルブミン漏出量が0.5 g/日未満となった場合とし、部分寛解（PR）は、ベースライン時に異常を認めた腎機能評価項目が50%以上改善し、腎機能評価項目の悪化を認めない場合と定義した。

6ヵ月時点において、13例中5例（38.4%）がCR、5例（38.4%）がPRとなり、3例（23.1%）は改善を認めなかった。CR又はPRの症例では、ベースライン時と比較して24時間尿中アルブミン漏出量の有意な減少（ $3.3 \pm 3.1\text{g}$ から $0.4 \pm 0.6\text{g}$ ）を認めた（ $p=0.002$ ）。

13例中1例で本剤の最終投与から3ヵ月後に好中球減少症を認めたが、重篤な感染症を合併することはなかった。その他、本剤投与後に重篤な有害事象は認められなかった。

既存の免疫抑制療法への本剤の追加は、難治性SLR患者におけるループス腎炎、自己免疫性血小板減少症、炎症性多発性関節炎に対して有効な治療戦略となり得る。

このほか、対象患者数が20例未満であった報告14件については以下のとおりである。

	対象	治療法	有効性	安全性
12) ²⁰⁾ <u>(KDIGO ガイドラ イン引用 文献番号 764)</u>	<ul style="list-style-type: none"> WHO分類 Class III又はIV患者19例（本剤単独投与群：9例、CYC併用群：10例）。（香港） 	<ul style="list-style-type: none"> 本剤1,000 mg/回を2週間間隔で2回投与（day 1, 15）。 併用群は、CYC 750 mgを1回投与（day 1）。 両群ともステロイド剤を併用。 	<ul style="list-style-type: none"> SLICC Renal Activity/Response Exercisesで評価〔尿蛋白：0.5～1 g/日（3点）、1～3 g/日（5点）、>3 g/日（11点）。尿沈渣：赤血球数>10個/hpf（3点）、白血球数>10個/hpf（1点）。CR：評価時スコアが0 PR：評価時スコアがベースラインより低下するが0に達しない。〕 48週時点における奏効率は、CRが21%（4例）、PRが58%（11例）。各群の奏効率は、単独投与群でCRが2例（22.2%）、PRが6 	<ul style="list-style-type: none"> 8週時点で、併用群の1例に人工呼吸と一時的な血液透析を必要とする肺胞出血が発現。 感染症が頻発したが、2例を除き軽度であった。 重篤な感染症は、<i>Staphylococcus aureus</i>による右臍部膿瘍が1例（併用群）、<i>Pneumocystis carinii</i>肺炎が1例（単剤群）に発現。 その他の有害事象はいずれも軽度であり、治療中止となる症例はいなかった。 両群間で有害事象の発現頻度に差は

			例 (66.7%)、併用群で CR が 2 例 (20.0%)、PR が 5 例 (50.0%)。	認められなかった。
13) ⁵¹⁾	<ul style="list-style-type: none"> ISN/RPS 基準 Class III/IV/V で診断時にステロイド剤治療を実施しているループス腎炎患者 18 例。(英国) 	<ul style="list-style-type: none"> 本剤 1 g を 2 週間間隔で 2 回投与 (day 1, day 15)。 必要に応じてメチルプレドニゾロンを静注。 MMF (1 g/日) による維持療法を実施。 効果及びループスの腎外病変の有無によるステロイド剤の中止又は漸減。 	<ul style="list-style-type: none"> ループス腎炎の有効性評価 CR : 尿蛋白が 0.5 g/日未満、血清クレアチニン及び血清アルブミンが正常。 PR : 尿蛋白が 50%以上改善し、血清クレアチニンが安定又は正常化。 治療開始後 12 カ月時点において、CR 及び PR は各 6 例 (33.3%) であった。 	<ul style="list-style-type: none"> 治療開始から 1 カ月後に高血圧に対するノンコンプライアンスで 1 例が死亡。 治療開始 1 年以内に入院を要する感染症は、3 例 (16.7%) で 4 件発現。1 例目は、本剤投与 3 日後にカニューレ部の蜂巣炎を発現。2 例目は、原疾患による心外膜液貯留で入院した後に尿性敗血症を発現。3 例目は、腎外ループスの再燃に対してステロイドを増量した際に胸部感染症を発現し、本剤投与から 1 年後に帯状疱疹を発現。
14) ³⁵⁾ (EULAR/ ERA-EDTA リコメン デーショ ン引用文 献番号 72)	<ul style="list-style-type: none"> 難治性のループス腎炎患者 18 例 ループス腎炎は、WHO 分類及び ISN/RPS 基準に基づき判定。(英国) 	<ul style="list-style-type: none"> 本剤 1 g を 2 週間間隔で 2 回投与。 本剤投与時に、CYC 500 mg 及びメチルプレドニゾロン 500 mg を静注。 	<ul style="list-style-type: none"> ループス腎炎の有効性評価 CR : 尿蛋白が 0.5 g/日未満、血清クレアチニン及び血清アルブミンが正常、尿沈渣正常。 PR : ベースライン時に異常を認めていた全ての腎機能評価項目が 50%以上改善。 治療開始後 6 カ月時点で、CR が 11 例 (61.1%)、PR が 2 例 (11.1%) であった。 血清アルブミン値は、治療開始後 6 カ月時点 (p<0.005) 及び 1 年時 	<ul style="list-style-type: none"> 2 回目の本剤投与中に急性過敏反応として一過性の唇の腫脹を認めた 1 例で本剤の投与を中止。本症例は、長期血液透析中に重症の敗血症を発現し、本剤投与から 6 年後に死亡。 1 例で MRSA による敗血症が発現。治療により回復。 その他、本剤投与後に血球減少や血清異常は認めなかった。

				<p>点 ($p < 0.01$) 共に有意に増加。</p> <ul style="list-style-type: none"> • Upr/Ucr は、治療開始後 1 年時点で有意に減少 ($p = 0.05$)。 • 本剤治療開始後 6 ヶ月～6 年の間に、ループス腎炎又はネフローゼ症候群の再燃が 5 例 (27.8%)。 	
<p>15)²⁵⁾ <u>(KDIGO ガイドライン引用 文献番号 835)</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> • CYC を含む標準治療に抵抗性を示すループス腎炎患者 17 例。 • ループス腎炎は、ISN/RPS 基準に基づき判定。(仏国) 	<ul style="list-style-type: none"> • 本剤 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与 (10 例) 又は 1,000 mg を 2 週間間隔で 2 回投与 (7 例)。 • 全例でプレドニゾンパルス療法 (100 mg ～750 mg) を併用。 	<ul style="list-style-type: none"> • ループス腎炎の有効性評価 CR : 尿蛋白が 0.2 g/日未満、GFR が安定又は 90 mL/分以上、尿沈渣正常。 PR : 尿蛋白が 0.2 g/日～0.5 g/日かつ GFR が安定又は 90 mL/分以上、尿沈渣正常。 • 本剤初回投与後 52 週時点において、CR が 4 例 (23.5%)、PR が 5 例 (29.4%)。 • 尿蛋白は、本剤初回投与後 1 年時点で有意に改善 ($p < 0.0001$)。 • プレドニゾン投与量 (中央値) は、本剤初回投与後 1 年時点で減量が可能であった ($p < 0.002$)。 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 例で、本剤初回投与から 2 年後に低ガンマグロブリン血症を発現し、大腸菌による腎盂腎炎を発現。 	
<p>16)⁴⁵⁾ <u>(KDIGO ガイドライン引用 文献番号 834、小児 期発症ル ープス腎 炎に関するリコメ ンデーション引用</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> • 標準治療に抵抗性を示す SLE 患者 39 例 [ループス腎炎は 39 例中 17 例 (43.6%)]。(韓国) 	<ul style="list-style-type: none"> • 本剤 500 mg を 2 週間間隔で 2 回 (23 例)、375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回 (5 例)、1,000 mg を 2 週間間隔で 2 回 (4 例) 又はその他 (7 例)。 • ステロイド剤及び免疫抑制 	<ul style="list-style-type: none"> • ループス腎炎の有効性評価 CR : 尿蛋白が 0.5 g/日未満、血尿及び細胞性円柱が消失、eGFR が正常。 PR : 尿蛋白及び eGFR 値が治療開始前と比べて 50% を超えて改善。 • 治療開始後 6 ヶ月時点の奏効率は、 	<ul style="list-style-type: none"> • 有害事象は 7/39 例 (17.9%) に発現した。 • 4 例 (10.3%) に軽度の infusion reaction (皮疹、筋肉痛) が発現。 • 3 例 (7.7%) に感染症 (肺炎、結核、膿腫) が発現し、うち 1 例が臀部の多巣性囊腫による 	

<p>文献番号 87)</p>		<p>剤を併用。</p>	<p>64.7% (11/17 例) であり、全例が PR。 ・奏効例 11 例中 1 例で再燃を認めたが、本剤の再投与により 6 ヶ月後に再度奏効。</p>	<p>敗血症性ショックにより死亡した。</p>
<p>17)⁵²⁾</p>	<p>・本剤を投与した 33 例中 31 例が難治性 SLE と診断された [(ループス腎炎は 33 例中 17 例 (51.5%)]。 ・ループス腎炎は WHO 分類に基づき判定。(スウェーデン)</p>	<p>・本剤 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与。 ・免疫抑制剤治療は継続。</p>	<p>・ループス腎炎の有効性評価 CR: 尿中アルブミン量が 0.5 g/日未満、血清クレアチニン及び血清アルブミンが正常、尿沈渣正常。 PR: ベースライン時に異常を認めていた全ての腎機能評価項目が 50% 以上改善し、悪化を認めない。 ・本剤投与後 6 ヶ月から 12 ヶ月時点において、CR は 2 例 (12%)、PR は 9 例 (53%)。 ・12 ヶ月以内に GFR が 25% を超えて増加した症例が 8 例 (47.1%)。 ・奏効例における尿中アルブミン量は、12 ヶ月後に有意に減少し (p= 0.043)、血清アルブミン平均濃度は、6 ヶ月時点 (p= 0.001) 及び 12 ヶ月時点 (p= 0.017) 共に有意に増加。 ・腎機能改善により、10 例で本剤投与後 8 ヶ月以内に CYC を中止。 ・糸球体腎炎の再燃を 4 例で認め、そのうち 1 例で活動性の腎炎を認め、26 ヶ月後及び 36 ヶ月後に本剤を再投与。</p>	<p>SLE 患者 33 例の評価 ・本剤投与中止は 3 例で、1 例が初回投与後の下顎骨炎のため、1 例が 3 回目投与後の発熱、皮疹、関節炎を伴う血清病のため、溶血性貧血の 1 例が 2 回目投与終了後から 3 回目投与前までに呼吸不全及び心不全により死亡した。 ・本剤最終投与後に好中球減少及び緑膿菌敗血症を発現した 1 例が 2 ヶ月間入院。 ・ループス腎炎 1 例が、23 ヶ月後に肺感染症により死亡。 ・自己免疫性血小板減少症の 1 例が、18 ヶ月後に拡張型心筋症により死亡。 ・治療抵抗性の重篤かつ生命を脅かす自己免疫性溶血性貧血を発現した 1 例に同種幹細胞移植を行ったが、本剤治療の 35 ヶ月後にカンジダ感染により死亡。 ・その他 26 例においては、本剤投与後に重篤なアレルギー反応や有害事象は発現しなかった。</p>

<p>18)²⁸⁾ <u>(KDIGO ガイドラ イン引用 文献番号 841)</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> ・難治性の成人ループス腎炎患者 (Class III 又は Class IV、Class V も含む) 14 例。(オーストラリア) 	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤 375 mg/m² を 1 回投与。 ・免疫抑制剤は継続し、担当医の判断により適宜漸減。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ループス腎炎の有効性評価 CR : Upr/Ucr が 35 mg/mmol 以下、血清クレアチニン及び血清アルブミンが正常値となり、尿沈渣正常。 PR : ベースライン時に異常を認めていた腎機能評価項目が 50% 以上改善し、悪化を認めない。 ・11 例 (78.6%) が 5 カ月時点 (中央値、四分位範囲 4~8 カ月) で奏効を認め、CR が 2 例 (14.3%)、PR が 9 例 (64.3%) であった。 ・観察期間終了時点 (中央値 23 カ月、四分位範囲 : 14~24 カ月) で 6 例 (54.5%) が寛解維持。 	<ul style="list-style-type: none"> ・治療開始後 1 年以内に入院を必要とする感染症は 3 例 (帯状疱疹、蜂巣炎、大腸菌敗血症) に発現。 ・進行性多層性白質脳症や好中球減少症は認めなかった。
<p>19)⁵³⁾</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・難治性及び再燃 SLE 患者 31 例 [ループス腎炎は 31 例中 11 例 (35.5%)]。(英国) 	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与 (15 例) 又は 1,000 mg を 2 週間間隔で 2 回投与 (16 例)。 ・一部の症例で、本剤と併用して CYC (500 mg) 及びメチルプレドニゾン (500~1,000 mg) を静注。 ・15 例で本剤抵抗性又は再燃時に本剤を再投与。 ・7 例で本剤 1,000 mg を 6 カ 	<ul style="list-style-type: none"> ・ループス腎炎の有効性評価 CR : 尿蛋白が 0.5 g/日未満、尿沈渣正常、血清クレアチニンが安定又は低下。 PR : 尿蛋白が 50% 以上改善、尿沈渣の赤血球数/hpf が 30 個未満、血清クレアチニンが安定又は低下。 ・ループス腎炎の 11 例中 10 例で奏効 (91%)、CR が 4 例 (36.4%)、PR が 6 例 (54.5%)。 ・2 年間追跡した 9 例の尿蛋白は、登録時と比べ、12 カ月後(有 	<p>SLE 患者 31 例の評価</p> <ul style="list-style-type: none"> ・Infusion reaction は、14 例 (45%) で 20 件発現。重篤な infusion reaction は 7 例 (23%) で発現し、心膜炎、血清病、咽頭腫脹・発疹・頻脈、息切れ・多発性筋痛、広範囲な発疹、アナフィラキシー、発熱・多発性関節痛がそれぞれ 1 例であった。 ・重篤な感染症は 8 例 (26%) で 11 件発現し、そのうち 9 件は胸部感染症、帯状疱疹が 1 件、敗血症が 1 件であった。全ての事象が治療に

			月毎に2年間投与。	意差なし)、18ヵ月後 (p<0.01)、24ヵ月後 (p<0.01) で減少した。また、血清アルブミン値も増加した (p=0.20)。	より回復。 <ul style="list-style-type: none"> 1例に、本剤初回投与から3週間後と2回目治療の4.5ヵ月後に一過性の好中球減少が発現。 本剤初回投与から14, 46, 48ヵ月後に3例が死亡した(活動性のSLE及び感染症、突然の心停止、末期腎不全による重篤な敗血症)。
20) ⁴²⁾ (EULAR リコメン デーショ ン引用文 献番号77)	<ul style="list-style-type: none"> 増殖性ループス腎炎(Class III又はIV)の再燃例10例。(ギリシャ) 	<ul style="list-style-type: none"> 本剤 375 mg/m²を1週間間隔で4回投与。 MMF (2g) 及びプレドニゾン (PSL) (0.5 mg/kg/日) を併用。 	<ul style="list-style-type: none"> ループス腎炎の有効性評価 CR: 尿蛋白が0.5 g/日未満、尿沈渣正常、血清クレアチニンとアルブミンが正常。 PR: ベースライン時に異常を認めていた全ての腎機能評価項目が50%を超えて改善。 奏効率は80% (8例) であり、CRは7例(70%)、PRは1例(10%)で認めた。 登録から38ヵ月時点でCRを維持していた症例は6例。 全症例でクレアチニンクリアランスが有意に改善 (p=0.0002)。 	<ul style="list-style-type: none"> 重篤な感染症又は日和見感染症は認めなかった。 	
21) ⁵⁴⁾	<ul style="list-style-type: none"> 活動性の増殖性ループス腎炎患者(Class III又はIV) 10例。 ループス腎炎は、WHO分類に基づき判定。(ギリシャ) 	<ul style="list-style-type: none"> 本剤 375 mg/m²を1週間間隔で4回投与。 PSL (0.5 mg/kg/日、漸減) を併用。 	<ul style="list-style-type: none"> ループス腎炎の有効性評価 CR: 尿蛋白が0.5 g/日未満、尿沈渣正常、血清クレアチニン及び血清アルブミンが正常。 PR: ベースライン時に異常を認めていた全ての腎機能評価項目が50%以上改善し、悪化を認めない。 	<ul style="list-style-type: none"> 1例で、本剤2回目投与後に過敏反応(発疹、発熱)を発現し、治療で回復したが、以降の本剤の投与を中止した。 B細胞数低下中に軽度の上気道感染又は膀胱炎が3例で発現。 1例で肺炎球菌性髄膜炎が発現した 	

				<ul style="list-style-type: none"> ・10例中8例(80%)が治療開始から1ヵ月～4ヵ月(中央値2ヵ月)でPR、そのうち5例が治療開始から2ヵ月～8ヵ月(中央値3ヵ月)でCRとなった。 ・CRの5例中4例は12ヵ月時点でCRを維持していた。 ・CRの1例、PRの2例で再燃を認めた。 	<p>が、治療により回復。</p>
<p>22)¹⁸⁾ (KDIGO ガイドライン引用 文献番号 762)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・標準治療に抵抗性を示す増殖性ループス腎炎患者(Class III 又は IV) 7例。 ・ループス腎炎は、WHO 分類に基づき判定。(スウェーデン) 	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤 375 mg/m² を1週間間隔で4回投与。 ・本剤にCYC及びステロイド剤を併用。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ループス腎炎の有効性評価 CR:尿中アルブミンが0.5 g/日未満、尿沈渣正常、血清クレアチニン及び血清アルブミン正常。 PR:ベースライン時に異常を認めていた全ての腎機能評価項目が50%以上改善、悪化を認めない。 ・24時間尿中アルブミンは、治療開始から6ヵ月時点で減少した(p=0.055)。 ・6ヵ月時点において、CRは3例(42.9%)、PRは1例(14.3%)。 	<ul style="list-style-type: none"> ・有害事象は、治療開始後6ヵ月までに4例(57.1%)に発現(光線過敏性発疹、限局性の帯状疱疹、発熱性好中球減少症、尿路感染が各1例)。 	
<p>23)⁵⁵⁾</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・重症SLE患者8例(Class IV 又は Class V)のループス腎炎は5例。 ・ループス腎炎は、ISN/RPS 基準に基づき判定。(イタリア) 	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤 375 mg/m² を1週間間隔で4回投与、また、最後の本剤投与から1ヵ月及び2ヵ月後に2回投与。 ・本剤に併用してCYC及びステロイド剤を静注。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ループス腎炎を合併した5例で、治療開始から3, 6, 12ヵ月後の尿蛋白が有意に改善(p<0.001)。 	<p>ループス腎炎5例の評価</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤初回投与から5週間後に、無症候性の尿路感染症が1例で発現した。 ・本剤投与から36ヵ月後に、抗体関連型の第VIII因子欠乏による劇症の子宮出血が1例で発現した。本症例は、 	

					突然の尿蛋白増加及び重症の多発性関節炎を訴えていた。
24) ²⁴⁾ <u>(KDIGO ガイドラ イン引用 文献番号 819)</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Class V の膜性ループス腎炎患者 15 例。 • ループス腎炎は、ISN/RPS 基準に基づき判定。 • Upr/Ucr が 2 g/g 以上で本剤単剤による導入治療を行った患者。(フランス) 	<ul style="list-style-type: none"> • 本剤 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与 (6 例) 又は 1,000 mg を 2 週間間隔で 2 回投与 (9 例)。 • 13 例では低用量経口ステロイド (中央値 7 mg/日、2.5 mg ~ 20 mg) を本剤開始時に併用。 • 本剤の再投与は、最初の 12 カ月間で 4 例 (NR のため投与した 2 例 (8 カ月目と 9 カ月目)、6 カ月目に部分奏効のため 6 カ月目に投与した 2 例) に実施。 • 1 例を除く全症例 (93%) が組み入れ時にヒドロキシクロキンを投与 (5 例が新たに投与、9 例が継続投与)。 	<ul style="list-style-type: none"> • ループス腎炎の有効性評価 CR : Upr/Ucr が 0.5 g/g 未満、GFR が正常又はほぼ正常 (異常であった場合、GFR 正常値の 10% 以内の変動) PR : 尿蛋白が 50% 減少でネフローゼ状態以下、GFR が正常又はほぼ正常 • Treatment failure が 2 例に発生したが、残りの 13 例 (87%、8 例が CR) では寛解が認められ、寛解までの期間中央値は 5 カ月であった。 • 尿蛋白の中央値は 4.9 g/g から 12 カ月目に 0.16 g/g に、24 カ月目には 0.11 g/g まで減少した。 • 血清アルブミンの中央値は 25.5 g/L から 24 カ月目に 36.5 g/L に増加し、全症例が 12 カ月目で 30 g/L を超えた。 • 腎機能は全例で安定していた。尿蛋白の再燃が 3 例に認められた (12、29、34 カ月目)。 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 例で本剤投与中に口腔咽頭痛を訴えたが、注入速度を遅くしたところ治癒した。 • 追跡期間中、2 例で有害事象が発現した。1 例では本剤投与 6 カ月後に非重篤の鼻気管支炎が発生したが、抗生物質を投与せずに治癒した。もう 1 例は本剤投与 26 カ月後に皮膚帯状疱疹ウイルス感染症を発症した。 • 重篤な有害事象は認められなかった。 	
25) ⁴¹⁾ <u>(EULAR/ ERA-EDTA リコメン デーショ ン引用文 献番号 85)</u>	<ul style="list-style-type: none"> • 重症及び難治性の SLE 患者 16 例。 • ループス腎炎 13 例 (Class II ± V : 1 例、Class III ± V : 4 例、Class IV 	<ul style="list-style-type: none"> • 本剤 1,000 mg は 0 週と 2 週目に投与し、ベリムマブ 10 mg/kg は 4、6、8 週目に投与、その後 4 週毎 	<ul style="list-style-type: none"> • ループス腎炎の有効性評価 CR : 尿蛋白が 0.7 g/24hr 以下、血清アルブミン正常、腎機能が安定、尿沈渣正常 	<ul style="list-style-type: none"> • 治療関連の有害事象は 41 件認められ、全症例が少なくとも 1 つの有害事象を経験した。が主な感染症であった。 	

	<p>±V : 5 例、Class V : 3 例)。</p>	<p>に投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ループス腎炎又は重症神経学的病変(例: 横断性脊髄炎)を有する患者は、メチルプレドニゾロンパルス療法(投与量・レジメン変更可能)を併用。 高用量グルココルチコイドを1 mg/kg から開始し(最大量は1日 60 mg)、維持量 7.5 mg/日に向けて漸減した。 	<p>PR : 尿蛋白が 0.7 g/24hr 超から 2.9 g/24hr で、ベースラインから 50%以上低下、血清アルブミンが 30 g/L を超え、血清クレアチニンで評価される腎機能が安定</p> <ul style="list-style-type: none"> ループス腎炎患者 13 例では 11 例で腎奏効が認められ、そのうち 5 例は完全寛解であった。これらの患者では、ベースライン時の尿蛋白中央値 2.3 g/24hr [1~11.2] が、24 週間後に 0.7 g/24hr [0.1~1.8] と大幅に減少した (p= 0.0005)。 本剤による B 細胞枯渇で BlyS レベルが急上昇し、その後のベリムマブ投与で BlyS が消失することが示された。 本剤+ベリムマブによる治療介入は、抗核抗体の特異的減少及び過剰な NETs (好中球細胞外トラップ) 形成の抑制をもたらした。 	<ul style="list-style-type: none"> 重症感染症(自然治癒のウイルス性胃腸炎)が 1 件(2%)、軽症感染症が 15 件(37%)認められた。 低ガンマグロブリン血症が 3 例に認められ、1 例が投与中止となった。2 例目では IgG 値が 2.5 g/L まで低下し、ウイルス性副鼻腔炎の症状がみられたが、ベリムマブの投与間隔を 8 週間に延長し、3 回連続投与したところ効果がみられた。3 例目では IgG 値が 3.4 g/L まで低下したが、併用免疫抑制剤の漸減により回復した。
--	---------------------------------	--	---	---

小児

1) Basu B, et al. Efficacy and safety of rituximab in comparison with common induction therapies in pediatric active lupus nephritis. *Pediatr Nephrol* 2017; 32(6): 1013-1021.⁵⁶⁾

小児期発症ループス腎炎は SLE の中でも重症の症状である。治療関連毒性が認められるにもかかわらず、CYC 及びグルココルチコイド治療がなお標準治療として用いられており、有効かつ安全な代替治療の確立が求められている。

インドにて14歳未満の小児を対象とした後方視的観察研究が実施された。対象は、2008年2月から2016年1月の間にACR診断基準でSLEと診断され、ISN/RPS分類基準で活動性のループス腎炎と生検診断された患者とした。前治療として本剤又はCYCを使用した患者、腎代替療法を実施した患者は除外した。

活動性ループス腎炎を有する3.5～13.8歳（中央値8.4歳）の小児44例のうち32例が登録され、36ヵ月間観察された。導入治療としては、メチルプレドニゾンパルス後（15 mg/kg/日、3日間）に本剤（375 mg/m²を1週間毎に2回、17例）、MMF（1200 mg/m²/日、12例）、又はCYCパルス（500 mg/m²を2週間毎に6回、15例）を経口プレドニゾンの漸減療法と併用していた。維持療法として、全例でMMF（800 mg/m²連日）を治療開始3ヵ月後から、患者の状態により2～3年継続した。

CRは、eGFRによる腎機能の改善（90 mL/min/1.73 m²を超える、慢性腎機能障害を有する患者はベースラインに回復）、尿蛋白が0.5 g/24hr未満、尿沈渣で白血球が5個/hpf以下及び赤血球が5個/hpf以下の場合とし、PRは、ベースラインのeGFRからの低下が25%以下、尿蛋白がベースラインから50%以上の低下又は1 g/24hr未満とした。再発は、初回寛解導入の安定又は改善後に、免疫学的パラメータの力価上昇を伴うループス腎炎に関連する臨床症状及び腎臓機能に関連する生化学パラメータ（ベースラインのeGFRから25%低下又は尿蛋白が1 g/24hrを超える）が再度出現又は悪化した場合とした。

寛解導入後のCR及びPRは、本剤群が76.5%と23.5%、MMF群が41.7%と58.3%、CYC群が46.7%と46.7%であり（有意差なし）、36ヵ月時点の無再発率はMMF群及びCYC群と比較して本剤群で有意に高かった（本剤群：100% vs. MMF群83%及びCYC群53%、p= 0.006）。最終観察時点におけるCRは、本剤群で15例（88.2%）であったのに対し、MMF群では11例（81.7%）、CYC群では9例（64.3%）であった。3ヵ月時点のプレドニゾンの平均投与量は本剤群で他のグループよりも有意に少なかった（p= 0.005 [本剤群 vs. MMF群]; p= 0.0001 [本剤群 vs. CYC群]）。

本剤群（29.4%）と比較してMMF群（58.3%）及びCYC群（100%）で有害事象の発現率が高く、CYC群では重篤な有害事象が認められた。本剤群の4例では、本剤投与直後に蕁麻疹を認めたが、それ以外の事象はみとめず、1例で水痘帯状疱疹感染症を認めたが、入院の必要はなかった。

小児ループス腎炎に対しては、本剤による初期治療とその後のMMF維持療法が有効であり、また中期的な安全性についても確認された。

- 2) Watson L, et al. The indications, efficacy and adverse events of rituximab in a large cohort of patients with juvenile-onset SLE. Lupus 2015; 24(1): 10-17. (小児期発症ループス腎炎に関するリコメンデーション引用文献番号 88) ⁴⁶⁾

若年性SLE患者における本剤の臨床的適応、有効性及び安全性について明らかにするため、英国にてコホート研究が実施された。

対象は、Great Ormond Street Hospital 及び Alder Hey Children's Hospital に通院し、17 歳以前に ACR の分類基準に基づいて若年性 SLE と臨床診断された患者で、2003 年 8 月から 2013 年 3 月までに本剤の投与を受けた患者を、地域の処方記録と英国若年 SLE コホート研究データベースを用いて特定した。

評価対象とした疾患活動性マーカーは、ヘモグロビン濃度、白血球数、好中球数、リンパ球数、赤血球沈降速度 (ESR)、補体 C3 及び C4、免疫グロブリン (IgG、IgA、IgM)、クレアチニン及びアルブミン濃度、早朝尿アルブミン：クレアチニン比、及び抗 dsDNA 抗体価とした。若年 SLE の疾患活動性を前向きに測定した患者では BILAG スコアを記録した。また、関連する有害事象 (本剤投与から追跡調査まで) は、用量関連 (Augmented)、非用量関連 (Bizarre)、用量関連及び時間関連 (Chronic)、時間関連 (Delayed)、休薬 (End of use)、治療失敗 (Failure) の 6 種類に分類した⁵⁸⁾。感染症は医療ケースノートを用いて記録した。

63 例の若年性 SLE 患者が登録され、本剤は合計 104 コース投与されていた。若年性 SLE 診断時の年齢は 12.2 歳 (IQR 9.0~13.9) で、50 例 (79%) が女性であった。民族的出身は白人が 36%、アジア人が 32%、アフリカ系黒人/カリブ人が 30%、混血が 2% であった。本剤投与時の年齢は 14.4 歳 (12.0~15.5 歳) であり、若年性 SLE の診断後 1.4 年 (0.2~3.0 年) であった。若年性 SLE 診断から本剤投与までの期間が短い症例は腎機能障害を有している傾向があった。全例で本剤 750 mg/m² が約 14 日間隔で 2 回投与され、多くの症例でシクロホスファミド (375 mg/m²) の前投与が行われていた。19 例は 2 コース以上本剤を投与しており、19 例の投与コース数の平均は 3.2 コース (範囲：2~6 コース) であった。

本剤を使用した疾患について、難治性のループス腎炎が最も多く (初回コースの 36%)、治療後 2.5 ヶ月 (IQR 1.6~4.3 ヶ月) の全症例 (63 例) を対象とした臨床バイオマーカーの評価では、ESR、C3、C4、クレアチニン、アルブミン、ヘモグロビン、抗 dsDNA 抗体価、尿アルブミン/クレアチニン比が統計的に有意に改善され、IgG、IgA、IgM レベルの減少を認めた ($p < 0.01$)。また、本剤投与後、副腎皮質ステロイドの経口投与量は有意に減少した [投与前 0.26 (0.09~0.44) mg/kg、投与後 0.17 (0.09~0.30) mg/kg、 $p = 0.01$]。

本剤投与全 104 コースのうち 19 コースで有害事象が発生した (18%)。収集された 6 種の有害事象の中では「治療遅延」に関する事象が最も多く、全コースの 8% で発生していた。投与延期の理由は (n= コース数)、好中球減少 (n= 1)、発熱 (n= 3)、食道狭窄手術 (n= 1)、薬剤未入手 (n= 1)、病院のベッド不足 (n= 1)、上気道感染 (n= 1) であった。また、免疫グロブリン補充療法が必要となった症例 (全コースの 2%)、アレルギー反応 (全コースの 6%) が発生したが、そのうちの 4% は軽度/中等度、2% はアナフィラキシーであった。また、2% の症例では治療後 3 ヶ月以内に感染症が認められた (1 例はサイトメガロウイルス及びアデノウイルス、1 例が带状疱疹)。

若年性 SLE に対する本剤治療は、患者の疾患活動性を改善し、重篤な有害事象の発現は稀であることが示された。今後は比較対照試験の実施が求められる。

このほか、対象患者数が 20 例未満であった報告 6 件については以下のとおりである。

	対象	治療法	有効性	安全性
3) ⁴³⁾ <u>(小児期発症ループス腎炎に関するリコメンデーション引用文献番号 45)</u>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 11～18 歳までの重症で難治性のループス腎炎 4 例。 ・ ループス腎炎は、WHO 基準に基づき判定。(ギリシャ) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤 375～500 mg/m²を 14～20 日間隔で 4 回投与。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ SLE の疾患活動性は European Consensus Lupus Activity Measurement (以下、ECLAM) スコアで評価。 ・ ループス腎炎の有効性評価 CR: アルブミン値、尿蛋白 (500 mg/24hr 未満)、血清シスタチン C 値等、腎機能障害に起因する全ての臨床検査値異常が正常化した場合。 PR: 血清シスタチン C 値の安定化又は正常化を伴う尿蛋白の 50% 以上の改善。 ・ 全例が本剤開始後 3.5 ヶ月 (範囲: 2～4) で CR に達し、3 例はフォローアップ期間中もこの寛解を維持した。 ・ 尿蛋白はベースライン時 4,450 mg/day (範囲: 1,000～8,155 mg/day) から 427 mg/day (範囲: 304～489 mg/day) まで減少した。 ・ 1 例は本剤投与開始 15 ヶ月後に再燃し、本剤を 1 回追加投与し、尿蛋白が 50% 低下した。 ・ ECLAM スコアとコルチコステロイド投与量は全例で著明に減少し、補体価は上昇した。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 重篤な輸注関連有害事象や重篤な感染症は認められなかった。
4) ⁵⁸⁾	<ul style="list-style-type: none"> ・ 0～15 歳の新たに SLE と診断され 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤 375 mg/m²を 1 回投与。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤投与後 2 ヶ月以内に SLEDAI スコ 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 19 例中 9 例で感染症を認めたが、市

		<p>た患者 19 例中ループス腎炎患者が 13 例で、本剤投与は Class IV-G (A/C) の難治性 1 例。</p> <ul style="list-style-type: none"> ループス腎炎は、ISN/RPS 基準に基づき判定。(タイ) 		<p>アが 25 から 14 まで低下。</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤投与後、経口プレドニゾン投与と CYC パルスを 18 クール行い、6 ヶ月にわたって血液透析が行われたが、2 年後には eGFR 114.3 ml/1.73 m²/min、Upr/Ucr 1.47、SLEDAI スコア 4、心エコーは正常であった。 	<p>中感染であり、6 例でリンパ球減少を伴っていたが、抗生物質で回復した。目の有害事象が 19 例中 6 例に認められた。</p>
<p>5) ⁵⁹⁾</p>		<ul style="list-style-type: none"> 16 歳未満で SLE と診断され、本剤を投与された難治性患者 11 例 (本剤の初回投与時年齢が 8.3~19.0 歳)。 ループス腎炎患者は 8 例 (Class IV 6 例、Class V 2 例)。(フランス) 	<ul style="list-style-type: none"> 本剤 350~450 mg/m² を 2~12 回投与。 2 例で維持療法を行った (本剤 375 mg/m² を 3~5 ヶ月毎に単剤投与又はアザチオプリン及びメトトレキサートと併用)。 全例で 0.2~1.5 mg/kg/日のプレドニゾンを投与した。 	<ul style="list-style-type: none"> ループス腎炎の有効性評価 CR : 腎機能障害に係る異常値 (アルブミン値、尿蛋白及び又はクレアチニン値) が正常化。 PR : 腎機能障害に係る異常値の 1 つ以上が正常化。 ループス腎炎を有する 8 例では、2 例で CR、4 例で PR が得られ、CYC パルス治療で PR に至らなかった症例でも CR が得られた。 本剤初回投与後 2~9 ヶ月 (平均 4.5 ヶ月) で改善がみられた。 ステロイドは 1 例で低用量 (0.2mg/kg/日未満) にて維持され、5 例ではベースライン用量の 25%~50% まで漸減された。 治療が奏効した症例の平均追跡期間は 13.2 ヶ月 (範囲 : 6~26 ヶ月) であり、再燃後に本剤 2 コース目の投与で再 	<ul style="list-style-type: none"> 11 例中、重症の副作用が 5 例に発現し、敗血症が 2 例 (1 例では本剤投与 2 ヶ月以内に発現) に認められ、重症の血液毒性が 4 例に発現し、2 例では本剤投与の 1~3 日後に発現し、5~10 日以内に回復した。 中等度の副作用 (急性熱性発疹、好中球減少症、血小板減少症、リンパ球減少症) が 5 例に認められ、非重篤の感染症 (口唇ヘルペス及びカンジダ症、腸炎、膿痂疹、帯状疱疹) が 3 例に認められた。 IgG、IgM 値の低下がそれぞれ 3 例、5 例に認められた。4 例が月 1 回の IVIG 投与を実施した。

			<p>治療が成功した 1 例を除き、これら全例で CR 又は PR が持続した。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 例では症状が改善されなかった。本剤 2 回目投与後に重症の副作用により本剤の投与を中止せざるを得なかった 1 例では、1 回目の本剤投与から 4 ヶ月後も改善はみられなかった。 	
6) ⁶⁰⁾	<ul style="list-style-type: none"> • 16 歳未満で難治性 SLE と診断され本剤が投与された 51 例中、重症ループス腎炎を合併した 15 例 (Class III : 2 例、Class IV : 7 例、Class IV-V : 4 例、Class V : 1 例、不明 : 1 例)。 • ループス腎炎は、WHO 分類基準に基づき判定。(米国) 	<ul style="list-style-type: none"> • 初回は本剤 188 mg/m² を 4 時間で投与。2 回目以降は 375 mg/m² を 6~8 時間かけ、1 週間間隔で投与 (合計 2~4 回)。 • 1 コース以上の治療を実施。 	<ul style="list-style-type: none"> • ループス腎炎の有効性評価 CR : Upr/Ucr 及び eGFR が正常化。 PR : Upr/Ucr が 50% を超えて減少。 • 14/15 例 (93%) で、すべてのパラメータが改善又は安定した。 • 尿蛋白について、7 例が CR、他の 7 例が PR を示し、尿蛋白及び腎機能が有意に改善した。 • 腎機能の改善と共に、ほとんどの症例でコルチコステロイドによる維持療法の必要性が低下し、コルチコステロイドの投与量は本剤投与前の 79 ± 29 mg/m²/日から本剤投与後は 13 ± 20 mg/m²/日に減少した (p<0.0001)。 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 例では漿膜炎及び腎炎の抑制のため CYC と本剤を併用したが、黄色ブドウ球菌による心内膜炎を発症し、僧帽弁及び大動脈弁に疣贅が形成された。開心術の後、死亡した。過度の免疫抑制に関連した感染症による死亡と考えられた。 • 全身性血管炎及びループス腎炎を合併した 1 例では、ソル・メドロール、本剤及び MMF の併用療法を行い、奏効を認めたが、本剤 4 回目投与後に脳血管炎の症状が出現し、痙攣及び脳梗塞が MRI で確認された (IVIg 及び CYC の投与で回復)。 • 約半数の患者で本剤投与に関連する軽度の薬物有害反応 (掻痒、悪心、倦怠感) を認めたが、ヒドロコルチゾンの前投与と投与速度を減速し投

				与することで減少した。
7) ⁶¹⁾	<ul style="list-style-type: none"> 既存の免疫抑制療法抵抗性の難治性 SLE 小児患者 7 例中 6 例がループス腎炎を認める (WHO 基準で、Class II が 2 例、Class III が 2 例、Class IV が 2 例、うち 2 例は血漿交換も効果不十分の重度のループス腎炎) 年齢中央値 14.8 歳、範囲が 7.7 ~ 16.1 歳。(英国) 	<ul style="list-style-type: none"> 本剤 750 mg/m² (最大投与量 1 g) を day 1 及び day 15 に投与。 CYC 750 mg 又は 500 mg を day 2 及び day 16 に投与。 本剤投与後に経口プレドニゾロンを投与。 通常の維持治療を継続。 	<ul style="list-style-type: none"> 重度で多臓器に病変を認め致命的な状態で、血漿交換を含む標準的治療に効果不十分の 2 例で腎代替療法から離脱することができた。腎機能が著明に改善し、血清クレアチニン値がベースライン時にそれぞれ 273µmol/L 及び 195µmol/L であったが、本剤投与後には 66µmol/L 及び 61µmol/L まで低下し、尿中アルブミン/クレアチニン比がベースライン時にそれぞれ 3,410 mg/mmol 及び 5,871mg/mmol であったが、本剤投与後に 3.4 mg/mmol、10.6 mg/mmol と正常値まで低下した。 全症例を対象とした場合、腎機能の改善を認めたが、有意差は認めなかった。 	<ul style="list-style-type: none"> 重篤な infusion reaction や遅発性の副作用は認められなかった。
8) ⁴⁴⁾ <u>(小児期発症ループス腎炎に関するリコメンデーション引用文献番号 56)</u>	<ul style="list-style-type: none"> 18 歳未満で、WHO 基準の Class III 及び Class IV のループス腎炎患者 20 例中難治例の 3 例 (Class III : 1 例、Class IV : 2 例) に本剤を投与。 ループス腎炎は、WHO 分類基準に基づき判定。(トルコ) 	<ul style="list-style-type: none"> 本剤 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与。 患者により、シクロスポリン、MMF、血漿交換、IVIG を併用。 	<ul style="list-style-type: none"> 1 例で本剤投与後に血清クレアチニンは安定した (1.6 ~ 1.8 mg/dl)。 他の 2 例では、血漿交換、IVIG 及び本剤による治療を行ったが、腎機能の悪化が進行した。 	<ul style="list-style-type: none"> 1 例で細菌性肺炎を認めた。

<日本における臨床試験等>

成人

- 1) Tanaka Y, et al. Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis who are refractory to conventional therapy. Mod Rheumatol 2016; 26(1): 80-86. (IDEC-C2B8-A4 試験、J-GCP 準拠) (KDIGO ガイドライン引用文献番号 843) ⁹⁾

標準治療に抵抗性を示す SLE 患者を対象とした本剤の多施設共同単一アーム、オープンラベル国内臨床第 II 相試験を実施した (UMIN00000763)。ACR 及び EULAR/ERA-EDTA による診療ガイドラインにおいて、既存治療抵抗例のループス腎炎に対する治療選択肢として本剤投与が推奨されていることから、日本人に対する適応性について検討するため、本試験に登録された症例のうちループス腎炎を合併している症例を対象とした post-hoc 解析を実施した。

本試験は、2007 年 7 月から 2010 年 5 月までに国内 7 施設で実施された。ACR 基準 (1997 年改訂版) を満たす抗核抗体陽性の SLE 患者で、スクリーニング期間を含め 2 週間以上のステロイド治療 (PSL 換算 0.75 mg/kg/日を超える) を継続したが、十分な治療効果が得られなかった 34 例を対象とした。本試験登録前より開始したコルチコステロイド及び免疫抑制剤は、継続して投与した。また、スクリーニング時に高疾患活動性を示した場合、本剤投与開始前 7 日以前よりコルチコステロイドの増量を可能とした。

本剤の用法・用量は、ループス腎炎を対象とした海外第 III 試験である LUNAR 試験と同様のプロトコールとした^{19), 20)}。本剤 1,000 mg を 2 週間間隔で 2 回 (day 1, day 15) 投与し、これを 1 コースとして、最初の投与から 6 ヶ月後 (day 169, day 183) に 2 コース目を実施した。臨床的な改善を認めた時点から、コルチコステロイドの漸減を開始し、2～4 週間毎に約 20% ずつ減量した。

ループス腎炎に対する効果は、LUNAR 試験及び ACR ガイドラインの基準に準じて判定した。LUNAR 試験の CR は、血清クレアチニンがベースラインで異常を認めた場合は正常化、ベースラインで正常範囲であった場合はベースライン時の 115% 以下、尿沈渣正常 (赤血球数/hpf が 5 未満かつ赤血球円柱を認めない)、Upr/Ucr が 0.5 未満と定義し、PR は血清クレアチニンがベースライン時の 115% 以下、尿沈渣は赤血球円柱を認めず赤血球の上昇がベースライン時から 50% 未満、Upr/Ucr は、ベースラインが 3.0 未満の場合は Upr/Ucr が 1.0 未満で 50% 以上の低下、ベースラインが 3.0 を超える場合 3.0 以下への低下とした。ACR ガイドラインの CR は、eGFR がベースラインで異常であった場合 25% 以上の上昇、尿沈渣正常 (赤血球数/hpf が 5 未満かつ赤血球円柱を認めない)、Upr/Ucr が 50% 以上低下し 0.2 に低下した場合と定義し、PR は GFR が安定 (ベースラインの 75% 以上)、尿沈渣正常、Upr/Ucr が 50% 以上低下し 0.2～2.0 に低下した場合と定義した。

登録された 34 例のうち、スクリーニング時の Upr/Ucr が 1.0 以上であった 17 例が post-hoc 解析の対象となった。ISN/RPS 基準に基づき病理組織学的検討を行ったところ、

Class III/IV が 10 例、Class IIb が 1 例、Class VI が 1 例であり、残りの 5 例は腎生検未施行であった。また、試験中止に至った症例は 17 例中 2 例であった。1 例は、スクリーニング時に大量の尿蛋白 (Upr/Uc が 10.0) 及び赤血球数/hpf が 50 個を超える血尿を伴う活動性の高いループス腎炎 (Class IV) と診断された症例で、7 ヶ月間にわたるステロイドパルス療法、血漿交換及び血液透析による前治療歴を有していた。本剤 4 回投与終了後も活動性の高いループス腎炎が確認されたことから、他治療移行のため試験中止となった。もう 1 例は、新規に Class III のループス腎炎と診断された症例で、登録時の血清中の自己抗体量が高値であったことから、本剤 2 回投与後に血漿交換を行うため、試験中止となった。

ループス腎炎 17 例を対象とした有効性解析の結果、Upr/Ucr の中央値は、ベースライン時 (2.2、四分位範囲 : 1.4~3.8) と比べて本剤初回投与後から 53 週時点 (0.4、四分位範囲 : 0.10~2.44) で有意に低下した ($p < 0.0068$)。また、eGFR 中央値もベースライン時と本剤初回投与後から 53 週時点で安定していた ($p = 0.1928$)。LUNAR 試験及び ACR ガイドラインの判定基準に基づく奏効率を表 2-1 に示す。

表 2-1 ループス腎炎症例における奏効率

		CR	PR	奏効率 (95% CI)
ループス腎炎症例 (17 例)	ACR 効果判定基準(%)	35.3	23.5	58.8 (32.9; 81.6)
	LUNAR 効果判定基準(%)	29.4	23.5	52.9 (27.8; 77.0)
ループス腎炎症例 のうち Class III/IV の症例 (10 例)	ACR 効果判定基準(%)	40.0	30.0	70.0 (34.8; 93.3)
	LUNAR 効果判定基準(%)	40.0	20.0	60.0 (26.2; 87.8)

本剤に関連する有害事象は 154 件発現し、多くは grade 1 又は grade 2 であり、grade 3 又は grade 4 の有害事象は 10 件であった。これらの事象は、治療により回復又は改善した。

Infusion reaction は 14 件発現したが、全事象が grade 1 又は grade 2 の事象であり、本剤の投与中止に至った症例はいなかった。

また、本試験における死亡例も認めなかった。

ACR 及び EULAR/ERA-EDTA によるループス腎炎の診療ガイドラインでは、CYC、MMF を含む既存治療に抵抗性を示すループス腎炎に対して、本剤は代替治療の選択肢の 1 つとして推奨されている。今回の post-hoc 解析の結果から、本剤が日本人のループス腎炎に対する治療選択肢としても応用できることが示された。

- 2) 田中良哉, 他. SLE に対する抗 CD20 抗体療法の開発に関する研究. 厚生科学研究費補助金 (免疫・アレルギー疾患予防・治療研究事業) 免疫疾患に対する免疫抑制療法等先端的新規治療法に関する研究 平成 19 年度分担研究報告書.⁶²⁾

厚生科学研究費補助金による研究事業として、既存治療抵抗性の重症 SLE に対する本剤の長期有効性及び長期安全性と、本剤作用機序の検討を目的とした医師主導の国内パイロットスタディが実施された。

対象は、BILAG カテゴリーA を 1 項目以上満たす既存治療抵抗性の SLE 患者 20 例とし、11 例はループス腎炎を合併していた。本剤は、 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 2 回投与した。

疾患活動性スコア SLEDAI は 28 日後に有意に改善し、20 例中 13 例で 1~17 ヶ月以内に寛解 (SLEDAI=0) となった。中枢神経 SLE を合併した 13 例は、本剤投与により全例が回復し、ループス腎炎を伴う 11 例中 8 例で尿蛋白が 0.5 g/日 以下まで改善した。また、20 例中 5 例が本剤投与から 7~23 ヶ月後に再燃し、2 例が本剤を再投与、2 例が静脈内 CYC パルス療法により改善した。しかし、1 例では本剤再投与後に著明な HACA 産生を認めため、パルス療法を施行した。

3 例に帯状疱疹ヘルペス、肺炎及び褥瘡感染症が発現した。また、注射時に浮腫や倦怠感等が発現した。本試験中に 2 例が死亡し、1 例は本剤投与 7 ヶ月後にくも膜下出血により、もう 1 例は本剤再投与から 6 ヶ月後に皮質下出血により、いずれも本剤との因果関係は認めなかった。

SLE の治療における B 細胞を標的とした本剤が、病態解明や治療にブレークスルーをもたらす可能性が明らかになった。

小児

該当なし。

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

成人

- 1) Díaz-Lagares C, et al. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: pooled data from European cohorts. Autoimmun Rev 2012; 11(5): 357-364. (EULAR リコメンデーション引用文献番号 70、KDIGO ガイドライン引用文献番号 836) ³⁾

欧州における実臨床で、生検によりループス腎炎と診断され本剤の治療を受けた患者での有効性に関する統合解析結果が報告された。

2009 年 1 月、イギリス及びスペインで SLE 治療を専門とした 9 つの施設が参加する the UK-BIOGEAS Registry を設立し、実臨床での成人ループス腎炎に対する本剤の適応外使用に関するデータ収集を開始した。2010 年 12 月までに UK-BIOGEAS Registry に 151 例が登録され、選択基準として①1997 年改訂版の ACR 分類基準に基づき SLE と診断され、②本剤投与時の年齢が 14 歳以上、③本剤 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回又は $1,000 \text{ mg}$ を 15 日間隔で 2 回投与した 99 例を解析対象とした。

また、MEDLINE でループス腎炎とリツキシマブをキーワードとして英語で記載された文献（1986年1月1日から2010年10月14日まで）を検索し、成人患者、本剤による治療介入、5例以上の欧州患者を対象とした十分かつ明確な情報を含む文献を5報抽出し、65例を解析対象とした。

UK-BIOGEAS Registry と文献による統合解析の対象患者は、①SLE の分類基準を満たし、②14歳を超える患者で、③腎生検でループス腎炎と診断され、④6ヵ月又は12ヵ月後の治療効果判定の定義が同様であることを満たした164例とした。

治療効果は、CR を血清クレアチニン及び血清アルブミンが正常値となり、尿沈渣正常、尿蛋白が0.5 g/日未満とし、PR をベースライン時に異常を認めた腎機能評価項目が50%を超えて改善し、腎機能評価項目の悪化を認めない場合と定義した。

本剤の投与目的は、標準治療抵抗性に対する治療が82例（50%）、ループス腎炎再燃に対する治療が69例（42%）、初回寛解導入が13例（8%）であり、腎生検所見による組織型分類は、Class IV 93例（57%）、Class III 26例（16%）、Class V 20例（12%）、Class II 6例（4%）、膜性増殖性混合型19例（12%）であった。

治療開始後6ヵ月時点において110例の有効性評価が可能であり、奏効例（CR+PR）は74例（67%、CR 30例、PR 44例）であった。組織型分類別の奏効例は、Class III で16/21例（76%）、Class IV で38/62例（61%）、Class V で8/11例（73%）、膜性増殖性混合型で8/10例（80%）であった。CR は、膜性増殖性混合型が最も高く75%であり、Class III が48%、Class V が27%、Class IV が16%であった。

治療開始後12ヵ月時点では126例の有効性評価が可能であり、奏効例は84例（67%、CR 38例、PR 46例）であった。組織型分類別の奏効例は、Class III で13/16例（81%）、Class IV で45/71例（63%）、Class V で11/17例（65%）、膜性増殖性混合型で12/16例（75%）であった。CR は、Class III が最も高く62%、膜性増殖性混合型が50%、Class IV が22%、Class V が18%であった。Class III の症例は、Class IV 及びClass V の症例と比べて奏効率が有意に高かった（それぞれ $p=0.007$ 、 $p=0.03$ ）。

予後因子の解析のため、治療開始後12ヵ月時点においてCR を認めた症例の治療前の患者背景を検討したところ、CR 例はPR 及びNR 例と比べて、尿蛋白平均値が低値（3.2 g/日 vs. 5.7 g/日、 $p=0.006$ ）、血清アルブミン平均値が高値（31.4 g/L vs. 27.4 g/L、 $p=0.026$ ）、ネフローゼ症候群を呈する頻度が低い（36% vs. 82%、 $p<0.001$ ）、腎不全の頻度が低い（15% vs. 38%、 $p=0.024$ ）傾向であった。

有害事象は、34/164例（21%）に45件認めた。Infusion reaction は8例（5%）に発現し、2例は重症であった。感染症は20例（12%）に21件発現し、呼吸器感染症7件（肺炎4件、気道感染症3件）、敗血症5件、尿路感染症2件、骨関節感染症2件（化膿性関節炎1件、壊死性筋膜炎1件）、ウイルス感染症4件（帯状疱疹3件、サイトメガロウイルス血症1件）並びに肺炎球菌性髄膜炎1件であった。本剤投与後に6例（4%）で好中球減少（3例は発熱性好中球減少症）を認めた。また、抗リン脂質抗体陽性の1例に2件の血栓性イベント（肺血栓、脳血栓）が発現し、その他に少数例に発現した事象として、脳出血が1例、可

逆性後白質脳症が3例、膵炎が1例に認められた。観察期間中の死亡例は3例（敗血症ショック、脳出血、原疾患の増悪）であった。

本剤は、ループス腎炎患者、特に標準治療に抵抗性の患者や免疫抑制療法後に再発した患者において、効果的な選択肢となりうる。

- 2) Terrier B, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French AutoImmunity and Rituximab registry. Arthritis Rheum 2010; 62(8): 2458-2466. (ACR ガイドライン引用文献番号 62) ¹⁴⁾

French Agency for Security of Health Products は、“temporary therapeutic protocols”に基づき、医師の裁量において本剤の難治性自己免疫疾患に対する適応外使用を認めており、難治性 SLE に対して本剤による治療を実施した症例のデータについて、有効性と安全性を前方視的に French Autoimmunity and Rituximab (AIR) へ登録している。2005 年 9 月から 2009 年 6 月の間に 44 施設から SLE 患者 136 例が登録された。

SLE 患者 136 例のうち、腎疾患を合併している症例は 42 例であり、その中で ISN/RPS 基準に基づき腎生検にてループス腎炎と診断された症例は 40 例 (Class IV : 22 例、Class III : 8 例、Class V : 4 例、Class II : 2 例、Class III+IV : 2 例、Class III+V : 1 例、Class IV+V : 1 例) であった。42 例のうち、MMF 抵抗例は 28 例 (67%)、CYC 抵抗例は 26 例 (62%) であり、前治療で MMF 又は CYC を投与していない症例は 10 例 (24%) のみであった。

本剤の有効性は、3 ヶ月以上の観察が可能であった症例を評価対象とした。ループス腎炎の評価は、CR を尿蛋白が 0.5 g/日未満、血尿消失並びに eGFR 正常化と定義し、PR をベースライン時に異常の認められた血清クレアチニン値及び尿蛋白が 50%以上改善の場合と定義した

ループス腎炎の症例で解析対象となった 31 例のうち 23 例 (74%) に奏効が認められ、CR が 14 例 (45%)、PR が 9 例 (29%) であった。奏効例においては、尿蛋白平均値は有意に減少していたが (3.5 ± 2.7 g/日 vs. 0.6 ± 0.9 g/日、 $p < 0.0001$)、血清クレアチニン値は 6 ヶ月時点において変化しなかった (9.2 ± 6.2 mg/L vs. 7.7 ± 3.0 mg/L、 $p = 0.24$)。ループス腎炎に対して本剤を投与した 5 例で再燃を認めた。

ループス腎炎に対して本剤と高用量のコルチコステロイドを投与した 1 例が、重篤な感染症により死亡した。

AIR に登録されたデータより、SLE 患者における本剤の十分な忍容性プロファイルと臨床的有效性が示された。

- 3) Ramos-Casals M, et al. Rituximab in systemic lupus erythematosus: A systematic review of off-label use in 188 cases. Lupus 2009; 18(9): 767-776. (KDIGO ガイドライン引用文献番号 766) ²²⁾

成人 SLE 患者に対する本剤治療の最新の根拠について解析するためシステマティック・レビューを行った。

2002 年 1 月から 2007 年 12 月までの PubMed データベースに対して、“rituximab”、“anti-CD20”及び“systemic lupus erythematosus”のキーワードで検索し、学会抄録や総説等を除いた 35 報（単一アーム試験 9 報、症例報告 26 報）を選択し、本剤で治療された SLE 患者 188 例を対象とした。103 例（55%）がループス腎炎であった。

本剤の主な投与目的は、ステロイド剤及び免疫抑制剤に抵抗性を示す活動性の他臓器に障害を有する SLE 患者の治療であり、105 例（56%）に CYC による前治療歴が行われていた。

本剤の主な用法・用量は、375 mg/m²を 1 週間間隔で 4 回投与（73 例、39%）、1,000 mg を 2 週間間隔で 2 回投与（35 例、19%）であった。全例でステロイド剤を併用しており、58 例（31%）が寛解導入期にメチルプレドニゾロン静注を併用していた。また、97 例（52%）で CYC 静注を、41 例（22%）でメチルプレドニゾロン静注と CYC を併用投与していた。

SLE 患者 188 例を対象とした有効性について、文献間の評価基準や臨床症状及び臓器障害に相違があったため、症状改善による生物学的製剤の中止、又は 1 つ以上の SLE 症状の著明な改善により評価し、その場合の奏効率は 91%（171/188 例）であった。

ループス腎炎の 103 例の奏効率は 91%（94 例）であった。腎生検による組織型分類が可能であった 72 例の奏効率は、Class III が 91%（10/11 例）、Class IV が 96%（55/57 例）、Class V が 100%（4/4 例）であった。CR 又は PR の判定が可能であった 48 例では、CR が 67%、PR が 33%であった。なお、効果が認められなかった症例は、9 例（Class III 2 例、Class IV 1 例、組織型分類不可 6 例）であった。

安全性は SLE 患者 188 例で解析され、有害事象が 44 例（23%）に発現した。最も頻度が高かった有害事象は感染症であり、36 例に 44 件の感染症を認め、その内訳は、皮膚感染 9 件、肺炎 5 件、尿路感染 3 件、敗血症 2 件、CNS 感染 2 件、胃腸炎 1 件、心内膜炎 1 件、その他の詳細不明な感染症報告が 21 件であった。感染症の多くが軽度な細菌感染であり、本剤治療 12 ヶ月後に進行性多巣性白質脳症を発現した 1 例を除き抗生物質投与で回復した。PML を発現した症例は難治性 SLE 症例で、長期にわたるステロイド剤及び免疫抑制剤の治療歴を有していた。

また、肺炎球菌髄膜炎や重篤な肺炎球菌敗血症の発現報告が複数あることから、本剤治療前に肺炎球菌ワクチンの接種や、SLE 関連の心臓弁膜症を認める患者で連鎖球菌による感染性心内膜炎の発現を認めたことから、心電図により心臓弁膜症を認めた場合には、本剤治療中の抗生物質の予防投与も考慮すべきである。

重篤な infusion reaction や血液学的異常は、それぞれ 4 件報告された。その他の有害事象として、本剤投与終了 2 ヶ月後に発現した広汎な血栓症が報告され、抗カルジオリピン抗体及び抗核抗体は低下し、重症のネフローゼ症候群によるとされたが、本剤による血栓症の発現は抗 TNF 抗体よりも頻度が低いと考えられる。

これまでに報告された全症例を包括的に分析した結果、重症で難治性の SLE に対して本

剤を適応外使用することは支持されるが、第一選択薬として、あるいは軽症の患者に使用することは推奨されない。

- 4) Weidenbusch M. et al. Beyond the LUNAR trial. Efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis. Nephrol Dial Transplant 2013; 28(1): 106-111. (EULAR/ERA-EDTA リコメンデーション引用文献番号 71、KDIGO ガイドライン引用文献番号 845、小児期発症ループス腎炎に関するリコメンデーション引用文献番号 86) ³¹⁾

難治性ループス腎炎患者における本剤の効果についてシステマティック・レビューを行った。

PubMed データベースで、2001 年 8 月～2011 年 7 月の文献を“lupus”、“rituximab”をキーワードとして、抗 CD20 抗体（リツキシマブ）治療を行った成人患者（> 18 歳）に関する報告を検索し、さらに同じキーワードで ISI Web of Knowledge database を検索して、引用文献も確認し、文献内容全文を確認し 26 報を選択した。報告に含めたデータは、①ACR 基準により SLE と診断、②腎生検で活動性のループス腎炎と診断され、血清クレアチニンの上昇の臨床所見が持続している、③1 剤以上の免疫抑制剤による治療歴を有する場合を基準にスクリーニングし、対象患者は 300 例であった。26 報のうち、9 報は前方視的試験、9 報が後方視的試験、8 報が症例報告であった。

ISN/RPS 基準による組織型分類は、Class I/II が 3 例（1%）、Class III が 40 例（13%）、Class IV が 118 例（39%）、Class V が 25 例（8%）、Class III/V 又は Class IV/V の混合型が 25 例（8%）、未分類が 91 例（30%）であった。

本剤の用法・用量は、375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与した症例が 150 例（49%）、1,000 mg を 2 週間間隔で 2 回投与した症例が 113 例（37%）であり、34 例（11%）は他の用法・用量が使用された。

有効性は、特記する場合を除いて ACR 基準又は EULAR/ERA-EDTA 基準にて評価され、CR は疾患関連症状の消失、尿沈渣正常、Upr/Ucr 0.5 未満、血清クレアチニンが正常又はベースラインに回復とし、PR は尿沈渣正常、腎機能安定、尿蛋白が 75%低下又は Upr/Ucr 1g/g 未満とした。

観察期間平均値 60 週間後（範囲：12～120 週間）における奏効率は 74%、CR 40%、PR 34%、であった。全例及び組織型分類別の奏効率を表 3-1 に示した。

表 3-1 全体及び組織型分類別の奏効率

	完全寛解 (CR)	部分寛解 (PR)	無効 (NR)
全例	40%	34%	26%
Class III	60%	27%	13%
Class IV	45%	31%	24%
Class V	40%	27%	33%
Mixed type	24%	52%	24%

これらの結果から、標準治療により寛解に達していないループス腎炎患者において、本剤が効果的に寛解を導入しうることが示唆された。

- 5) Murray E, et al. Off-label use of rituximab in systemic lupus erythematosus: a systemic review. Clin Rheumatol 2010; 29(7): 707-716. ⁶³⁾

本剤の SLE に対する適応外使用について、システマティック・レビューを行った。

MEDLINE、Embase、Cochrane library 及び引用文献に対して、“rituximab”及び“systemic lupus erythematosus”をキーワードとして検索し、公表前の報告を企業に確認し、29 報を選択した。

本剤の用法・用量は試験間で様々であり、主に 375 mg/m²を 1 週間間隔で 4 回投与又は 1 g を 2 週間間隔で 2 回投与する方法であった。いずれの用法・用量でも疾患の再燃に先立って B 細胞数の回復を認めた。

ループス腎炎を対象とした小規模なオープン試験の報告 8 件 (計 96 例) の解析は、CR が 26 例 (27%)、PR が 37 例 (39%)、効果無しが 29 例 (30%)、増悪が 4 例 (4%) であった。なお、CR は、血清クレアチニン及び血清アルブミンが正常値となり、尿沈渣正常、尿蛋白が 0.5 g/24hr 未満となった場合とし、PR は、異常を認めた腎機能評価項目が 50%を超えて改善した場合と定義し評価した。

安全性について、安全性試験の結果から、本剤治療群における有害事象の発現頻度はプラセボ群とほぼ同等であり、本剤治療群で多く発現している有害事象は、白血球減少 (12.3% vs. 4.2%)、好中球減少 (5.5% vs. 1.4%)、及び低血圧 (11% vs. 4.2%) であること、報告されたほとんどの有害事象は、軽度な infusion reaction であったこと、まれに重篤な血清病様反応、腫瘍崩壊症候群や進行性多巣性白質脳症が報告されている。

これらの結果から、本剤は SLE 患者の 95%で B 細胞枯渇を誘導し、比較的な良好な安全性プロファイルで、疾患活動性を顕著に低下させることが示唆された。

- 6) Duxbury B, et al. Rituximab in systemic lupus erythematosus: an updated systematic review and meta-analysis. Lupus 2013; 22(14): 1489-1503. ⁶⁴⁾

SLE 患者に対する本剤の有効性を評価するため、システマティック・レビューを行った。

MEDLINE 及び Embase において、2002 年 1 月 1 日から 2012 年 10 月 31 日までに公表された報告を対象に、“rituximab”、及び“systemic lupus erythematosus”のキーワードで検索をした。無作為化試験、比較試験及び成人 10 例以上の臨床成績に関する症例報告を選択し、総説、成人 10 例未満又は小児の症例報告、臨床成績が含まれない文献及び学会抄録を除き 30 試験 1,243 例を対象に解析した。そのうち、ループス腎炎を対象としたオープンラベル試験は 11 試験 201 例であった。

ループス腎炎の 201 例の多くは、治療にもかかわらず活動性の増殖性ループス腎炎であった。WHO 分類の重症度分類又は ISN/RPS 基準に基づく組織型分類は、Class III が 22 例、Class IV が 76 例、Class III/IV が 26 例、Class III/V が 12 例、Class IV/V が 6 例、Class V が 12 例、Class II は 3 例であった。4 つの試験では、SLE に対して治療が行われていたがループス腎炎に対する初期治療で本剤が使用されていた。報告の種類は、後方視的症例報告が 5 件、前方視的症例報告が 5 件、本剤単独投与と本剤と CYC の併用療法を比較した 1 試験、本剤単独投与と CYC を比較した 1 試験（前方視的症例報告の 1 つの報告と重複）であった。

本剤の用法・用量は、1 g を 2 回投与（89 例）、375 mg/m² を 4 回投与（61 例）又はその他の用法・用量であった。

CR 及び PR を評価項目とした 10 試験で、腎機能改善による CR の統合割合は 36.1%（95% CI 25.2%; 48.6%）、PR の統合割合は 37.4%（95% CI 28.5%; 47.3%）であり、11 試験での総合評価の統合奏効率は 72.1%（95% CI; 64.3%; 78.8%）であった。

SLE の治療効果を評価し標準化することは、依然として課題となっている。対照研究と観察研究の間で本剤の有効性が認識されていない理由として、疾患の不均一性と反応基準の厳格性が考えられる。

- 7) Alshaiki, et al. Outcome of rituximab therapy in refractory lupus; a meta-analysis. Eur J Rheumatol 2018; 5(2): 118-126. (EULAR/ERA-EDTA リコメンデーション引用文献番号 70、KDIGO ガイドライン引用文献番号 846) ³²⁾

サウジアラビアの研究者らが、PubMed、EMBASE 等のデータベースにて、“Rituximab”、“Lupus erythematosus”等のキーワードで検索された 1,801 件から、重複や抄録、症例報告等を除く 10 例以上を対象とした臨床研究の英語論文を抽出、これら抽出された論文を 2 名の独立した研究者が精査し、有効性/安全性について言及がある 31 報についてメタ・アナリシスを行った。以下に結果の概要を示す。

- ・ 採択された研究報告は、難治性 SLE について 22 報（計 866 症例）、難治性ループス腎炎について 10 報（計 223 症例）、精神・神経ループスについて 1 報（計 10 例）で、これらの臨床研究は 2005 年から 2016 年の間に実施されたものであった。
- ・ 本剤の投与量は報告によって異なり、375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与、1,000 mg/body を隔週 2 回投与の他、500 mg/body や 750 mg/body の報告もあった。
- ・ 安全性について、最も一般的な副作用は感染症（尿路又は呼吸器）、infusion reaction、敗血症様症候群、血小板減少症、及び血清病様反応であった。
- ・ 水痘肺炎による死亡が 1 例、敗血症による死亡が 1 例、MRSA 感染症が 1 例に報告された。
- ・ 本剤の有効性に関する総合評価について、ループス腎炎では 3 つの研究を統合した計 57 例、SLE では 4 つの研究を統合した計 206 例について評価したところ（異質性

尺度 I2= 44%、p= 0.1)、ループス腎炎及び SLE における有効性はそれぞれ 70% (95%CI 55%; 81%) 及び 73% (95%CI 67%; 78%) であった。

- ・ 完全寛解については、ループス腎炎及び SLE でそれぞれ 51% (95%CI 34%; 68%) 及び 46% (95%CI 38%; 55%) であり、部分寛解は、ループス腎炎及び SLE 患者でそれぞれ 27% (95%CI 18%; 39%) 及び 34% (95%CI 28%; 40%) であった。
- ・ 疾患活動性スコアについて、BILAG スコアの変化量でみた場合、ループス腎炎における治療前後の平均差は-10.0 (95%CI -4.37; -15.63、p< 0.001)、SLE における平均差は-10.16 (95%CI -8.36; -11.97、p< 0.001) と両者ともに有意に活動性の低下が認められた。また、SLEDAI スコアについても、ループス腎炎における平均差は-10.59 (95%CI -9.40; -11.78、p< 0.001)、SLE における平均差は-6.90 (95%CI -4.17; -9.63、p< 0.001) と有意に減少した。
- ・ プレドニゾン投与量 (mg/日) の変化について、ループス腎炎における平均差は-12.50 (95%CI -6.36; -18.64)、p< 0.001)、SLE における平均差は-22.93 (95%CI -0.01; -45.88、p< 0.001) と有意に減少していた。
- ・ 尿蛋白 (g/日) の変化について、ループス腎炎における平均差は-2.52 (95%CI : 0.22; -5.27)、p= 0.07)、SLE における平均差は-2.40 (95%CI -1.39; -3.42、p< 0.001) と、両者で減少がみられたが、有意差については SLE についてのみ認められた。

以上より、本剤は既存治療抵抗性の SLE 及びループス腎炎において優れた臨床効果と良好な安全性プロファイルを有していると考えられる。

8) Iaccarino L, et al. Efficacy and safety of off-label use of rituximab in refractory lupus: data from the Italian Multicentre Registry. Clin Exp Rheumatol 2015; 33(4): 449-456. (KDIGO ガイドライン引用文献番号 838) ²⁶⁾

本剤の SLE に対する有効性及び安全性について評価するため、イタリアにてレジストリー研究が実施された。本試験は、標準治療抵抗性の、少なくとも 1 コースの本剤による治療を受けた成人 SLE 患者を対象とした多施設共同、観察研究データに基づいている。

2003 年 5 月から 2012 年 8 月まで、イタリアの 11 施設から 145 例の SLE 患者のデータが収集された。全症例が ACR の SLE 改訂基準に従って分類され、SLE の難治性症状の定義は欧州での他の registry と同様に医師判断に基づき行われた。なお、本剤に関する基準は、少なくとも 1 種類の免疫抑制剤が無効で、それまでの免疫抑制剤に本剤が追加されるか、本剤に置き換えられた場合とした。

本剤のレジメンは、1 g を 2 週間間隔で 2 回投与 (Scheme A)、375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与 (Scheme B)、375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与し、最後の 1 回投与の 1 ヶ月後と 2 ヶ月後にさらに 2 回投与 (Scheme C) の 3 方式が採用された。Scheme C では、CYC 750 mg のパルスを 2 回 (Day 4、Day 17)、メチルプレドニゾン 15 mg/kg のパルスを 3 回 (Day

1、Day 4、Day 8) 実施した。

完全寛解 (CR) は、ECLAM スコア \leq 1、部分寛解 (PR) は $1 < \text{ECLAM スコア} \leq 3$ と定義された。腎の CR (RCR) 及び腎の PR (RPR) は、EULAR によるループス腎炎の診療に関するリコメンデーションに従って定義された。以下に結果の概要を示す。

- ・ 本剤初回投与前の ECLAM スコア (平均 \pm SD) は 4.11 ± 1.73 (範囲: 3~9) であり、34 例 (25.4%) で高疾患活動性スコア (ECLAM スコアが 5 以上) が認められた。ループス腎炎 68 例の尿蛋白 (平均 \pm SD) は 4.04 ± 2.91 g/日、クレアチニン値は 1.09 ± 0.63 mg/日であった。
- ・ 登録された 145 例の SLE 患者のうち、118 例 (81.4%) が Scheme A、17 例 (11.7%) が Scheme B、10 例 (6.9%) が Scheme C で治療された。59 例で 2 回目の治療コースを実施し、18 例で 3 回目の治療コースを実施した。全ての治療コースを含む平追跡期間は 27.3 ± 18.5 カ月 (範囲: 6~84 カ月) であった。
- ・ 本剤を免疫抑制剤の治療に追加した症例は 110 例 (75.9%) であった。抗マラリア薬併用例は 34 例 (23.4%)、経口コルチコステロイド併用例は 130 例 (89.7%)、静注メチルプレドニゾロン (500、750、1,000 mg) 併用例は 13 例 (8.9%) であった。
- ・ 134 例 (92.4%) で 6 カ月以上の追跡データが入手可能であった。CR 又は PR は、本剤初回投与 6 カ月後で 119/134 例 (88.8%)、12 カ月後には 115/134 例 (85.8%) で認められ、そのうち CR は 6 カ月後と 12 カ月後で 61/134 例 (45.5%) であった。
- ・ ベースライン、3 カ月後、6 カ月後、12 カ月後での ECLAM スコア (平均 \pm SD) はそれぞれ、 4.11 ± 1.73 、 2.17 ± 1.46 、 1.77 ± 1.3 、 1.84 ± 1.67 であった。
- ・ ループス腎炎患者 68 例において、RCR 又は RPR は 12 カ月後に 64/68 例 (94.1%) で認められ、そのうち RCR は 21/68 例 (30.9%) であった。ベースライン時、3 カ月後、6 カ月後、12 カ月後の尿蛋白 (g/日) はそれぞれ、 4.1 ± 2.9 、 1.9 ± 1.9 、 1.3 ± 1.5 、 1.1 ± 1.9 であった。血清クレアチニンの値については観察期間中に差を認めなかった。
- ・ 観察期間中、再燃は奏効例 119 例中 47 例 (35.1%) に認められた。本剤の最終投与から 19.6 ± 21.7 カ月 (範囲: 6~73 カ月) で腎奏効例 (RCR 又は RPR) 20/64 例 (31.2%) において腎フレアが認められた。再治療を行い 6 カ月以上の追跡が行われた 45 例において、38/45 例 (84.4%) で CR 又は PR が、26/45 例 (57.8%) で CR が認められた。
- ・ 腎フレアに対して本剤を再投与したループス腎炎患者 18/20 例 (90%) で RCR、12/20 例 (60%) で RPR を認めた。尿蛋白の平均値はベースラインで 1.61 ± 1.63 g/24hr、3 カ月後で 0.81 ± 0.59 g/24hr ($p=0.011$)、6 カ月後で 0.72 ± 0.41 g/24hr ($p=0.026$)、12 カ月後で 0.57 ± 0.51 g/24hr ($p=0.021$) であった。
- ・ 2 回目の治療の再燃は CR 又は PR を認めた 38 例中 12 例 (31.6%) で認め、また、3 回目治療が 18 例 (12.4%) に行われ、13 例で有効性及び安全性の評価を実施し、11/13 例 (84.6%) で CR 又は PR が、9/13 例 (69.28%) で CR を認めた。
- ・ 本剤初回治療コースにおいて、有害事象は 32/134 例 (23.9%) で発現し、その内訳は、

感染症が 22/134 例 (16.4%)、infusion reaction が 5/134 例 (3.7%) であった。重症の感染症が 8/134 例 (6%) に認められ、その内訳は敗血症 4 例、腸感染 2 例、肺感染が 2 例であった。免疫抑制剤、副腎皮質ステロイドの投与有無による差は認められなかった。

- ・ 静注メチルプレドニゾロンを併用した症例では感染症の発現割合が高く (13.6% vs. 0%、 $p=0.004$)、シクロスポリンを併用した症例では敗血症の発現割合が高かった (50% vs. 7.9%、 $p=0.042$)。
- ・ 2 回目の治療コースにおいて、15 例 (33.3%) で有害事象を認め、10/45 例 (22.2%) に感染症が認められ、3/45 例 (6.7%) に重症感染症 (2 例が上気道、1 例が中枢神経系) が発現した。3 回目の治療コースにおいて、5 例 (38.5%) で有害事象を認め、3/13 例 (23.1%) に軽症の感染症が発現し、重症感染症は認められなかった。Infusion reaction は治療 2 コース目では 11.1%、治療 3 コース目では 15.3% の症例に発現した。
- ・ 重症の infusion reaction や死亡は認められなかった。

結論として、他の欧州のレジストリーの結果と同様に、イタリアレジストリーにおいても標準治療抵抗性の SLE 患者及びループス腎炎患者における本剤の有効性が確認された。安全性プロファイルについても良好であったが、再投与の場合には特に infusion reaction 及び感染症の発現割合が高くなることが予想される。

小児

- 1) Vazzana KM, et al. Principles of pediatric lupus nephritis in a prospective contemporary multi-center cohort. *Lupus* 2021; 30(10): 1660-1670.⁶⁵⁾

米国及びカナダの研究者らによる、小児ループス腎炎の病型や治療研究を目的とした横断的研究組織 The Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) では、これまでに様々なレジストリーを実施している。これらのレジストリーデータから小児ループス腎炎の診断、病型、予後、治療等に関する実態を明らかにし、これらの所見の妥当性について他の研究報告と比較するため、レビューを行った。

本レビューに先立ち、小児 SLE におけるループス腎炎に関する研究報告を検索し、文献調査を行った。PubMed データベースで "pediatric lupus nephritis"、"pediatric SLE and nephritis"、"lupus nephritis in children" をキーワードとして検索した。この文献検索により、1992 年から 2019 年までの 15 件の研究報告が得られ、その中から小児 SLE のループス腎炎について以下 6 項目の共通所見を抽出した。

1. 小児 SLE 患者の 36%～55% がループス腎炎を発症する。
2. 小児 SLE 患者の 82% が診断後 1 年以内にループス腎炎を発症し、92% が診断後 2 年以内にループス腎炎を発症する。

3. 膜性ループス腎炎 (WHO 及び／又は ISN/RPS Class V) は、増殖性ループス腎炎 (WHO 及び／又は ISN/RPS Class III 又は IV) よりも尿蛋白を呈することが多い。
4. 短期的な腎予後は非黒人と比較して黒人の方が悪い。
5. eGFR < 60 mL/min/1.73 m² 及び／又は中等度の尿蛋白を呈する患者では、短期的な腎予後が悪化する (Upr/Ucr > 1 mg/mg)。
6. 本剤は増殖性ループス腎炎治療において steroid-sparing 薬剤として用いられる。

これらの共通所見について、CARRA のレジストリー研究結果と比較検討した。レジストリーの解析では、母集団の全体像、ループス腎炎の発症頻度、ループス腎炎発症までの期間、本剤の使用頻度、短期的アウトカムを明らかにするため、要約統計量を用いた。

レジストリー登録された小児 SLE 患者計 677 例において、本剤は小児ループス腎炎患者の 55 例 (25.5%)、非ループス腎炎小児 SLE 患者の 55 例 (12%) に投与されており (p < 0.0001)、本剤使用頻度においては、ループス腎炎の病型や年齢、人種、民族、性別等の患者背景による差は認められなかった。本剤の使用においては、多くの場合に免疫抑制剤が併用されていた (本剤投与患者の 87.3% にミコフェノール酸製剤、67.3% に CYC が併用されていた)。

本剤治療を実施した患者において、ループス腎炎の病型による本剤の使用割合に差は認められなかったが、患者数が少ない (n = 55) ために解析が制限された。しかしながら、本剤等による B 細胞枯渇療法は、ループス腎炎の生物学メカニズムの観点から有望視される。

今回のレジストリー解析では、1/3 の患者で寛解状態を評価するための十分なデータ (尿蛋白及びクレアチニン) を有していない等、いくつかの制限がある。現在進行中の CARRA レジストリーは、比較的新しい多施設コホートであり、この登録が継続されれば、小児 SLE におけるループス腎炎の短期及び長期の転帰を評価するためのさらなる研究が可能になる。また、登録患者数と追跡期間が増加すれば、全ての小児 SLE 患者及びサブグループにおける治療反応性を評価することができる。縦断的なデータにより、治療アプローチや予後に関する情報をより深く理解することができると考えられる。

2) Mahmoud I, et al. Efficacy and Safety of Rituximab in the Management of Pediatric Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. J Pediatr 2017; 187: 213-219.⁶⁶⁾

これまでの研究から、標準的治療に抵抗性を示す SLE 患者に対する本剤の使用が示唆されているものの、本剤は SLE に対する治療薬として承認されていない。現在までに得られているエビデンスを理解し解釈するため、小児 SLE に対する本剤の有効性及び安全性を評価するためのシステマティック・レビューが実施された。

本システマティック・レビューは、Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) ガイドラインに準拠して実施された。検索方法は、MEDLINE、Scopus、Web of Knowledge、Cochrane Library のデジタルデータベースにて検索を実施した。また、検索には ACR、EULAR、フランスリウマチ学会の電子データベースも使用し、収録

された研究の参考文献を確認することによるハンドサーチを実施した。全てのデータベースについて最も古い記録から 2016 年 7 月までの記録を検索した。検索のキーワードは、“RTX”、“lupus”、“child” の用語及び同義語を含めた。

データの選択基準として、本剤で治療された小児 SLE 患者（18 歳未満）の臨床試験及び観察研究の両方を対象とし、全文又は抄録が発表されているものとした。言語の制限は設けず、5 例以上の報告を対象とした。また、小児と成人の両方を含む研究については、小児のデータが個別に抽出できない場合は除外した。なお、論文の抽出は、予め定義されたデータフィールドを使用し、2 名の調査員が独立して行った。以下に結果の概要を示す。

- ・ 検索の結果、549 件の引用があり、そのうち論文 10 件と抄録 2 件（患者数 32 例）を含む 12 件（患者数 272 例）が選択基準を満たした。全ての研究が症例報告であり、対照群は設けられていなかった。
- ・ 全ての研究で目的、患者の選択除外基準、患者背景、主な所見が明確に記述され、全ての研究でアウトカムが明確に定義されていた。多施設共同研究が 3 件、前向きなデータ収集が 3 件、連続的な患者のレジストリーが 3 件であった。
- ・ 主に英国、米国、カナダの研究であった（合計 162 例、60%）。患者の多くは女性で（80%）、年齢は 6 歳から 28 歳であった。SLE の平均発症年齢は 6 つの研究で報告されており、7.8 歳から 12.5 歳であった。平均罹病期間は 9 つの研究で報告されており、1.4 年から 4.7 年であった。
- ・ 前治療については、全例で CYC と MMF が無効であり、多くの患者では少なくとも 1 種類の他の免疫抑制剤（アザチオプリン、IVIG、メトトレキサート、シクロスポリン、タクロリムス、サリドマイド等）が無効であった。追跡期間は 1 ヶ月から 36 ヶ月であった。
- ・ 主に難治性ループス腎炎に対する本剤治療（7 研究）であり、それ以外では、血球減少（5 研究）、血管炎（3 研究）、関節炎（3 研究）、漿膜炎（2 研究）、神経精神疾患（4 研究）、皮膚障害（2 研究）、肺高血圧（2 研究）、眼障害（1 研究）、全身症状（1 研究）等、様々な疾患症状に対して治療が行われていた。
- ・ 本剤の投与量は 11 の研究（264 例）で報告され、レジメンは多様であった。最も一般的なレジメンは、375 mg/m²/週であった。1 コース当たりの投与回数は 2~4 回で、コース数は 1~12 回であった。4 件の研究では、本剤 750 mg/m²（最大 1 g）を約 14 日間隔で 2 回投与していた。7 つの研究で併用薬剤が報告され、重症の疾患に対して CYC が併用され、多くの研究でグルココルチコイド及び生物学的製剤ではない免疫抑制剤が併用されていた。
- ・ 3 つの研究で短期的（1~8 ヶ月間）な疾患活動性の有意な改善（CR が 50%から 96%、PR が 36%~56%）が報告されている。また、3 つの研究で、再発が報告され、全体として再発率は 9%から 30%であり、再発までの期間の中央値は 2 ヶ月から 22 ヶ月であった。再発と B 細胞の回復との相関に注目した研究はほぼない。

- ・ 合計 89 例 (33%) が本剤療法を受ける前に腎炎を合併しており、7 つの研究で 2~12 ヶ月以内に腎機能の有意な改善と尿蛋白の減少が認められていた。
- ・ 本剤は steroid-sparing 効果という点で有効と考えられる。7/12 件の研究では短期から長期 (1~12 ヶ月) の間にコルチコステロイドの投与量を有意に減少させたと報告されている。
- ・ 10 件の研究で合計 78 例に有害事象が報告された。最も頻度の高い有害事象は、infusion reaction (n= 14) 及びウイルス感染症 (n= 10) であった。22 例で重篤な有害事象が認められ、その中には重症の血球減少 (n= 11)、中枢神経血管炎 (n= 1)、生命を脅かす infusion reaction (n= 2) が含まれていた。6 例が本剤に関連性がある重症の感染症を発症し、うち 2 例が日和見感染症であった。

本剤が有効性と安全性に関して十分なプロファイルを示したことから、小児 SLE に対する有望な治療法であり、さらに研究を進めるべきであると考えられる。

3) Vachvanichsanong P, et al. Pediatric lupus nephritis: more options, more chances? Lupus 2013; 22(6): 545-553.⁶⁷⁾

小児ループス腎炎の総説において、本剤に関する以下の記載がある。

リツキシマブ

本剤 375 mg/m² の週 4 回投与は、当初 B 細胞性悪性リンパ腫で使用が開始された。形質細胞には作用しないことから免疫グロブリンを減少させず、感染症の発現率に影響しないとされている。本剤は CYC 等の免疫抑制剤と併用され、標準治療に抵抗性の患者に寛解をもたらすことが可能である。

CYC 及び副腎皮質ステロイドによる first-line 治療が無効となった後、本剤 375 mg/m² を週 2~4 回投与した小児期発症の重症ループス腎炎 18 例の研究では、治療後に、17 例で疾患活動性スコア、腎機能、尿蛋白、抗 ds-DNA 抗体価が改善された。一方、本剤の複数回投与を必要とする症例 (5 例) や、感染性心内膜炎により死亡した症例も報告されている。

また、CYC を含む複数の免疫抑制剤による治療歴を有する小児の難治性ループス腎炎 7 例の別の試験では、本剤 750 mg/m² (最大 1 g) を 1 日目及び 15 日目に投与し、CYC 500 ~750 mg を 2 日目及び 16 日目に併用投与したところ、全例で奏効が認められた。維持治療は、経口プレドニゾロン、経口 AZA 及び MMF が含まれる。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th Edition

Part 11 Immune-Mediated, Inflammatory, and Rheumatologic Disorders ⁶⁸⁾

Chapter 349 Systemic Lupus Erythematosus (P. 2515-2526.)

Life-threatening SLE: proliferative forms of lupus nephritis

活動期の SLE に対する B 細胞を標的とした生物学的製剤の使用について、盛んに研究が行われている。特に、標準的な併用療法に抵抗性を示す SLE 患者への抗 CD20 抗体 (rituximab) の使用は議論的である。いくつかのオープンラベル試験では、ループス腎炎や非腎症ループスで、標準的な併用療法に抵抗性を示す SLE 患者の多くで本剤の有効性が示されている。しかし、最近行われた前方視的プラセボ対照無作為化比較試験 (腎症状を有する SLE を対象とした試験が 1 つ、腎症状以外の症状を有する SLE を対象とした試験が 1 つ) で、標準治療に抗 CD20 抗体を追加した群とプラセボを追加した群との間に有意差はみられなかった。

2) Goldman-Cecil Medicine. 26th editionSection XXII Rheumatic diseases ⁶⁹⁾

Chapter 250 Systemic Lupus Erythematosus (P.1725-1734.)

Figure 250-4 にて、ACR ガイドラインで提示されている Class III/IV のループス腎炎に対する寛解導入療法のアルゴリズムが引用されており、6 ヶ月の寛解導入療法後も改善しない又は増悪する場合で、CYC から MMF 又は MMF から CYC へ変更しグルココルチコイドパルスを併用した治療でも効果を認めない場合には本剤の投与を考慮することが示されている。

治療

補助治療及びその他の治療

生物学的治療

B 細胞の表面に発現する CD20 に特異的なモノクローナル抗体であるリツキシマブは、B 細胞性リンパ腫に対して承認されており、他治療が無効の SLE 患者に対しても使用されている。本剤は、数ヶ月間にわたり B 細胞を枯渇させ、抗原提示細胞として作用する活性化 B 細胞を除去することにより、T 細胞の活性化を制限すると考えら。しかし、本剤のループス患者を対象とした比較臨床試験では、有効性が認められていない。活動性の増殖性ループス腎炎患者を対象としたプラセボ対照二重盲検無作為化第 III 相比較試験では、本剤治療により奏効率が改善し、抗 ds-DNA 抗体価及び C3/C4 レベルを著明に低下させたが、治療 1 年後の臨床アウトカムは改善しなかった^{A12}。このような状況にもかかわらず、本剤は従来の治療法に抵抗性のループス腎炎や血球減少症の患者に対する使用機会が増加している。

Grade A References

A12 Rovin BH, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012; 64(4): 1215-1226.¹⁷⁾

<日本における教科書等>

1) ハリソン内科学 日本語版 第5版

Part 15 免疫異常による炎症性およびリウマチ疾患⁷⁰⁾

378 全身性エリテマトーデス (P. 2176-2187)

生命にかかわる SLE (増殖性ループス腎炎、P.2184-2185)

活動期の SLE に対する B 細胞を標的とした生物学的製剤の使用は、盛んに研究が行われている。特に、標準的併用療法に抵抗性を示す SLE 患者への抗 CD20 抗体 (rituximab) の使用は議論のあるところであるが、いくつかの非盲検試験では、ループス腎炎や非腎症ループスの両者に対して、ほとんどの症例で有効性が示されている。しかし、腎症 SLE および非腎症 SLE に対する最近行われた前向きランダム化比較前向き試験では、標準的併用療法に抗 CD20 抗体を加える群とプラセボを追加する群との間に有意差はみられなかった。

(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) ACR ガイドライン

American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis⁵⁾

2) EULAR/ERA-EDTA リコメンデーション

2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis⁶⁾

3) EULAR リコメンデーション

2019 Update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus⁷⁾

4) KDIGO ガイドライン

KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis⁸⁾

以上のガイドラインについては「(2) 欧米等 6 カ国での標準的使用状況について」の項参照。

5) オランダガイドライン

van Tellingen AV, et al. Dutch guidelines for diagnosis and therapy of proliferative lupus nephritis

71)

ループス腎炎の治療

寛解導入療法

SLE の発症に B 細胞が関与している明確な根拠があり、B 細胞特異的な標的に対するモノクローナル抗体が開発され、B 細胞除去療法はループス腎炎に対する有望な治療法として考えられている。複数の小規模で単一アームのオープンラベル試験で、増殖性ループス腎炎に対する本剤の初期寛解導入療法の有効性が報告されている。⁵²⁻⁵⁴

一方で、ループス腎炎の治療として、MMF とコルチコステロイドで治療中の患者に対して、抗 CD20 抗体を上乗せした 2 つの無作為化比較試験の結果では、有意な上乗せ効果が示されなかった。⁵⁵⁻⁵⁶

よって、本剤を第一選択の補助治療薬として寛解導入療法時に追加して使用することは、適切ではない (level A)。

維持療法

難治性のループス腎炎に対する治療

難治性ループス腎炎に対して、免疫抑制剤投与の根拠が乏しい。複数の小規模な観察研究で、標準治療に抵抗性を示す活動性のループス腎炎患者に対して本剤が有効であると報告されている。^{52, 53, 69-73}しかし、これらの観察研究で使用されている本剤の投与スケジュールは統一されておらず、解釈を難しくしている。⁵⁴

難治性ループス腎炎に対する補助治療レジメンは、Table 6 に記載がある (Level C)。

<Table 6> 治療抵抗性ループス腎炎の治療

リツキシマブ

プレドニゾン (PDN) 1 mg/kg/日 (最大量 60 mg/日) に追加して、1,000 mg を day 1 と day 15 に投与する。

52 Bhat P, et al. B lymphocytes and lupus nephritis: new insights into pathogenesis and targeted therapies. *Kidney Int* 2008; 73(3): 261-268.⁷²⁾

53 Pepper R, et al. Rituximab is an effective treatment for lupus nephritis and allows a reduction in maintenance steroids. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(12): 3717-3723.⁵¹⁾

54 Murray E, et al. Off-label use of rituximab in systemic lupus erythematosus: a systemic review. *Clin Rheumatol* 2010; 29(7): 707-716.⁶³⁾

55 Furie RA, et al. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. *Arthritis Rheum* 2009; 61(9): 1143-1151.⁷³⁾

56 Rovin BH, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the lupus nephritis assessment with rituximab (LUNAR) study. *Arthritis Rheum* 2012; 64(4): 1215-1226.¹⁷⁾

69 Sfikakis PP, et al. Remission of proliferative lupus nephritis following B-cell depletion

therapy is preceded by down-regulation of the T cell costimulatory molecule CD40 ligand. *Arthritis Rheum* 2005; 52(2): 501-513.⁵⁴⁾

70 Vigna-Perez M, et al. Clinical and immunological effects of rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study. *Arthritis Res Ther* 2006; 8(3): R83.³⁰⁾

71 Gunnarsson I, et al. Histopathologic and clinical outcomes of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56(4): 1263-1272.¹⁸⁾

72 Boletis JN, et al. Rituximab and mycophenolate mofetil for relapsing proliferative lupus nephritis: a long-term prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(7): 2157-2160.⁴²⁾

73 Melander C, et al. Rituximab in severe lupus nephritis early B-cell depletion affects long-term renal outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(3): 579-587.²⁹⁾

<日本におけるガイドライン等>

本邦の SLE 診療の標準化を目指して、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 自己免疫疾患に関する調査研究（自己免疫班）及び日本リウマチ学会の合同で 2019 年に「全身性エリテマトーデス（SLE）の診療ガイドライン」⁷⁴⁾が作成された。

ループス腎炎に対しては以下の記載がある。

- SLE 診療のアルゴリズムにおいて、ループス腎炎 Class III/IV 及び Class V のうち既存治療で効果不十分な場合の 3rd line 治療の 1 つとして本剤が含まれている。
- CQ9 ループス腎炎 ISN/RPS 分類 Class V の適切な寛解維持の治療は何か？

推奨文

ループス腎炎 Class V の寛解維持療法には、必要最小限のグルココルチコイドに加えて、MMF、アザチオプリン、カルシニューリン阻害薬の投与を提案する（エビデンスレベル C）。

まとめ

ループス腎炎 Class V に限定した寛解維持療法に関するエビデンスは乏しいが Class III ± V、Class IV ± V、Class V を含む少数の RCT と分析疫学的研究の結果からループス腎炎 Class V に対し、必要最小限の低用量 PSL と免疫抑制薬の併用による寛解維持療法を行うことを推奨する。併用する免疫抑制薬として国際的には MMF か AZP が使用され、我が国では保険診療上の制約から CsA、TAC、MZR が長らく使用されてきた。各薬剤とも Class V の寛解維持療法としての推奨に足る質の高いエビデンスを欠くことから現状では Class III、IV に対する治療戦略や特発性膜性腎症に対する TAC、CsA、本剤（保険適応外）のエビデンスを参考に挙児希望の有無や合併症などを考慮し症例ごとの背景に応じて選択するのがよい。

また、ループス腎炎以外に対する本剤の推奨は以下のとおりである。

- ・ 神経精神ループスに対する本剤の投与は、既存治療抵抗性の場合の治療選択肢として提案する（エビデンスレベル C）。[CQ12]
- ・ SLE に伴う自己免疫性溶血性貧血に対しては、高用量のグルココルチコイドで治療することを推奨する（エビデンスレベル C）。治療抵抗例に対しては、種々の免疫抑制薬や本剤の投与を提案する（エビデンスレベル D）。[CQ22-1]
- ・ SLE による血小板減少症に対しては、グルココルチコイド、ヒドロキシクロロキンで治療することを推奨する（エビデンスレベル C）。治療抵抗例に対しては、種々の免疫抑制薬、本剤、トロンボポエチン受容体作動薬、脾摘を提案する（エビデンスレベル D）。[CQ22-2]
- ・ SLE に伴う血栓性微小血管症（TMA）に対しては、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）と診断した場合は、血漿交換療法およびグルココルチコイド治療を推奨する（エビデンスレベル C）。TTP 以外の TMA と診断した場合は、血漿交換療法、グルココルチコイド治療を提案する（エビデンスレベル D）。いずれの場合も、必要に応じてシクロホスファミド間欠静注療法などの免疫抑制剤や本剤による治療も提案する（エビデンスレベル D）。[CQ22-3]

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

（1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

本邦では、「難治性 SLE を対象としたリツキシマブの臨床第 II 相試験（IDEC-C2B8-A4）試験」を 2007 年 7 月～2010 年 5 月に実施しており、登録症例の中でループス腎炎を合併した症例を対象に post-hoc 解析を実施した。

本試験は、並行して実施された「SLE を対象としたリツキシマブのプラセボ対照二重盲検比較試験臨床第 II/III 単相試験（IDEC-C2B8-A3 試験）」で、プラセボ群に割り付けられた場合には臨床的に問題ありと判断される既存治療抵抗性の難治性 SLE を対象としたオープンラベル・シングルアーム試験として実施した（5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について（(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況 <日本における臨床試験等> 1）参照））。

なお、IDEC-C2B8-A3 試験は、先行して米国で実施されていた「リツキシマブの SLE を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（EXPLORER 試験）」¹⁵を本邦に外挿する目的で同様の試験デザインとしたが、EXPLORER 試験の有効性評価で実薬群のプラセボ群に対する有意な改善が確認されず、海外における SLE に対する本剤の開発が中止された。これに伴い、IDEC-C2B8-A3 試験を中止するとともに国内での SLE に対する開発を中止したが、IDEC-C2B8-A4 試験は症例登録を完了した。なお、国内において、IDEC-C2B8-A3 試験及び IDEC-C2B8-A4 試験データを用いた承認申請は行っていない。

また、現在までに本邦において、ループス腎炎に対する本剤の開発は行われていない。

(2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

1. 本邦での臨床使用に関する公表論文及び学会報告としての報告状況

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

2022年4月8日に、独立行政法人 科学技術振興機構が提供する JDreamIII (<http://jdream3.com/>) において、「rituximab 又はリツキシマブ」を含み、「SLE、systemic lupus erythematosus 又は全身性エリテマトーデス」を含む報告、あるいは「リツキシマブ及びループス腎炎」又は「rituximab 及び lupus nephritis」で検索し、ループス腎炎に対して本剤が投与された報告の中から総説を除いた 39 件（成人 32 件、小児 7 件）の使用報告を以下に示す。

成人

- 1) Saito K, et al. Successful treatment with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) of life-threatening refractory systemic lupus erythematosus with renal and central nervous system involvement. *Lupus* 2003; 12(10): 798-800.⁷⁵⁾

B リンパ球の高活性化を伴う SLE に関連した症状として、重篤で難治性のループス腎炎（WHO 分類 Class V）に CNS ループスを併発した 1 例の症例報告。症例は、35 歳女性。35 歳時に SLE と診断され、その後、難治性のループス腎炎及び CNS ループスを発現した。IVCY、シクロスポリン及びメチルプレドニゾロンパルス療法を行ったが改善が認められず、本剤 375 mg/m² を 1 週間間隔で 2 回投与した。本剤初回投与から 5 日後には、持続していた高熱が消失し、尿蛋白が改善した。また、血清アルブミン値及び補体値は正常値に戻った。初回投与から 25 日後に局在性の帯状疱疹を一時的に認めたものの、重篤な有害事象は発現しなかった。

- 2) 名和田雅夫、他. 致死性合併症を併発した治療抵抗性 SLE に対して抗 CD20 抗体 (rituximab) が著効した 3 症例. *日本臨床免疫学会会誌* 2003; 26(4): 243.⁷⁶⁾

ループス腎炎に CNS ループスを併発した 2 例の報告。1 例目は、35 歳女性。WHO 分類 Class V のループス腎炎で CNS ループスが増悪し、高熱、抗 ds-DNA 抗体異常高値、ネフローゼの増悪、重篤な意識障害を発現した。本剤投与にて、すみやかに解熱し、意識正常化、自己抗体及び尿蛋白の著減に至り、投与後約 1 年時点において寛解状態を維持している。2 例目は、46 歳女性。WHO 分類 Class IV のループス腎炎に CNS ループス（意識障害、痙攣発作）を併発した。ステロイド大量療法及び IVCY に抵抗性を示したため本剤を投与し、意識正常化、痙攣消失に至った。なお、ループス腎炎に関する転帰は不明である。

- 3) 田中良哉. 全身性エリテマトーデス—免疫異常と腎症の最近の知見 分子標的薬. *腎と透析* 2013; 74(1): 81-87.⁷⁷⁾

治療抵抗性 SLE 症例 20 例 [ループス腎炎 11 例（うち WHO 分類 Class IV 8 例）を含

む] に対するパイロットスタディの報告。本剤投与4週後に19例の疾患活動性が改善し、10例は本剤投与1～8ヵ月後に寛解導入に至った。また、本剤投与2年後には、12例が寛解を維持していた。なお、ループス腎炎11例のうち、本剤投与1年後に尿蛋白が正常化した症例は7例であった。

- 4) 増田智広、他. 肺胞出血を繰り返した SLE の 1 例. 第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会／第 19 回国際リウマチシンポジウム 2010; 54th-19th: 631.⁷⁸⁾

ループス腎炎 [type4-G (A/C)] に肺胞出血を併発した 31 歳男性 1 例の症例報告で、ステロイドパルス療法、IVCY、血漿交換、IVIG による治療を行ったが、ステロイド剤の減量で肺胞出血の再燃を繰り返したため、本剤 375 mg/m² を 4 回投与した。MMF を併用した結果、肺胞出血は改善した。なお、ループス腎炎に関する転帰は不明である。

- 5) 東光久、他. 3 年間の寛解後に再燃し、Rituximab (RTX) 再投与にて再寛解となった難治性ループス腎炎の一例. 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会／第 18 回国際リウマチシンポジウム 2009; 53th-18th: 356.⁷⁹⁾

難治性ループス腎炎が再燃した 1 例の症例報告。症例は、27 歳女性。19 歳時にループス腎炎を発症し、ステロイドパルス療法、IVCY、シクロスポリン等による治療を行ったが、効果は不応又は一過性であった。24 歳時に本剤投与により寛解、PSL の減量が可能となったが、27 歳時に SLE が再燃した。本剤 375 mg/m² を 4 回投与し、再投与から 5 ヶ月後の妊娠及び 13 ヶ月後の出産を経て、22 ヶ月後時点で再寛解を維持している。本剤再投与時に発現した有害事象は、一過性の好中球減少及び発熱のみであった。

- 6) 花見健太郎、他. リツキシマブによる血管障害の改善を Magnetic resonance angiography (MRA) にて評価し得た神経精神 SLE (NPSLE) の 2 症例. 第 52 回日本リウマチ学会総会・学術集会／第 17 回国際リウマチシンポジウム 2008; 52th-17th: 268.⁸⁰⁾

治療抵抗性の神経精神 SLE (NPSLE) にループス腎炎と溶血性貧血を合併した 2 例の症例報告。1 例目は、34 歳女性。ステロイド大量療法、IVCY による治療を実施したが治療抵抗性を示したため、本剤 375 mg/m² を 2 回投与した。本剤投与から 3 週目に精神症状が改善し、核磁気共鳴血管撮影 (MRA) で血管障害の改善が確認された。2 例目は、28 歳女性。ステロイド大量療法、IVCY による治療を実施したが治療抵抗性を示したため、本剤 375 mg/m² を 2 回投与した。本剤投与後すみやかに精神症状は改善し、投与 2 週目の MRA で血管障害の改善が確認された。なお、2 例ともループス腎炎に関する転帰は不明である。

- 7) 長谷川均、他. 生物学的製剤による難治性膠原病疾患の治療. 日本内科学会雑誌 2009; 98: 201.⁸¹⁾

SLE に大動脈閉鎖不全症とループス腎炎を合併した 1 例の症例報告。症例は、19 歳男

性。SLE に大動脈閉鎖不全症とループス腎炎を合併し、本剤を投与したが、ループス腎炎は軽快しなかった。

- 8) 藤井幸一、他. 抗 CD20 抗体 rituximab は重篤な SLE 3 症例に奏効した. 第 48 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2004; 48th: 215.⁸²⁾

重篤な SLE にループス腎炎を合併した 2 例の症例報告。1 例目は、ループス腎炎 (WHO 分類 Class V) に CNS ループスに伴う重篤な意識障害を併発した女性。ステロイドパルス療法や IVCY 等の強化療法に不応性であったが、本剤投与後すみやかに意識障害が回復した。また、本剤投与 1 年後も寛解を維持している。2 例目は、ループス腎炎 (WHO 分類 Class IV) に CNS ループスに伴う意識障害と痙攣発作を併発した女性。ステロイドパルス療法や IVCY 等の強化療法に不応性であったが、本剤投与後すみやかに意識障害が回復した。なお、ループス腎炎に関する転帰は不明である。

- 9) 西岡重紀、他. 抗 CD20 モノクローナル抗体 (リツキシマブ) が難治性ループス腎炎に有効であった一例. 第 50 回日本リウマチ学会総会・学術集会/第 15 回国際リウマチシンポジウム 2006; 50th-15th: 322.⁸³⁾

SLE に難治性ループスを合併した 1 例の症例報告。症例は、35 歳女性。SLE にループス腹膜炎を合併し、ステロイドパルス療法を施行した。2 年後、ネフローゼ症候群を発症し、WHO 分類 IV と診断され、再度ステロイドパルス療法による治療を開始した。尿蛋白は減少したものの 2 年後にループス腎炎が再燃したため、ステロイドパルス療法及び CYC パルス療法を行ったが、尿蛋白の減少は一時的なものであり治療抵抗性を示した。本剤 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与した結果、抗 ds-DNA 抗体値は低下し、尿蛋白も減少した。

- 10) 益田加奈子、他. 肺動脈性肺高血圧症を合併した全身性エリテマトーデスに対しリツキシマブが奏効した 1 例. 九州リウマチ 2015; 35(1): 61-66.⁸⁴⁾

益田加奈子、他. 肺動脈性肺高血圧症を合併した全身性エリテマトーデスに対しリツキシマブが奏効した 1 例. 九州リウマチ 2015; 35(1): S8.⁸⁵⁾

益田加奈子、他. 肺動脈性肺高血圧症を合併した全身性エリテマトーデスに対しリツキシマブが奏効した 1 例. 第 48 回九州リウマチ学会 2014; 48th: 49.⁸⁶⁾

SLE 及びループス腎炎 (Class Va) に肺動脈性肺高血圧症 (PAH) を合併した 1 例の症例報告。症例は、26 歳女性。ループス腎炎を合併した SLE に対しステロイドパルス療法や PSL、ミゾリビン及びシクロスポリンの内服で加療していたが、5 年後に PAH が発現した。ループス腎炎及び PAH 増悪時にステロイドパルス療法及び IVCY による治療を行ったが、帯状疱疹や敗血症などの感染症を繰り返し発現したため中止し、MMF、タクロリムス、ベラプラスと及びボンセンタンによる治療を行った。しかし、その後も PAH は改善せず、加えて SLE の増悪傾向が確認されたため、本剤 375 mg/m²

を2週間おきに2回投与した。本剤投与後、病勢は改善傾向を認め、PAHのコントロールも良好であった。また、PSLを漸減し、シルデナフィルを追加投与した。しかし、本剤投与から4年後に発熱、補体低下、尿蛋白、PAHの増悪を認め、PSL及びシルデナフィルを増量し発熱、補体低下、尿蛋白は改善したがPAHは改善しなかったが、PSL漸減で外来加療を継続していたが、蝶型紅斑、全身皮疹、脱毛、補体低下、PAH増悪を認め、前回の本剤投与6年後に、本剤375 mg/m²を2週間おきに4回再投与した。本剤投与に伴う有害事象は認めず、再投与から3ヵ月後の時点でPAH所見は改善し、皮膚症状や補体の改善も認められた。

1 1) 前田真理、他. 難治性ループス腎炎の1例. 日腎会誌 2010; 52(6): 850.⁸⁷⁾

難治性ループス腎炎にSLEの活動性悪化を合併した1例の症例報告。症例は、30歳女性。ループス腎炎(WHO分類 Class IV)に対し、ステロイド治療等の加療を行ったが改善しなかった。治療開始から2年後、SLEの活動性悪化を認めたため、本剤530 mg/回を3回投与した。しかし、高熱、麻疹様皮疹、多発関節痛、著明な白血球減少及び血小板減少が発現し、本剤による治療を中止した。その後、PSLの増量により、SLE症状及び血球減少の改善を認めた。

1 2) 宮村知也、他. 血栓性血小板減少性紫斑病を合併した全身性エリテマトーデスの臨床的検討. 日本臨床免疫学会会誌 2008; 31(3): 159-165.⁸⁸⁾

血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)にループス腎炎を合併し、本剤を投与した5例の症例報告。2005年1月から2006年12月までにSLEとTTPを合併した症例8例の中で、持続性尿蛋白又は細胞性円柱及び腎機能障害を認め、ループス腎炎を合併した症例は6例であった。全例でステロイド剤による治療を行い症例によりIVCY、血漿交換又は新鮮凍結血漿輸注による加療を行った。ループス腎炎の6例において、メチルプレドニゾロンパルスが5例に行われ、本剤が5例に投与され、2例でCYCを使用した。TTP発症前よりループス腎炎(IV)を認めた1例については、本剤による加療後に治療抵抗性を示したため、IVCYによる加療を行った。いずれの症例もSLE及びTTP症状が軽快した。

1 3) 大谷良江、小林凡子、岩本麻里、他. ループス腎炎に合併した難治性TTPにリツキシマブが奏功した一例. 日腎会誌 2007; 49(6): 584.⁸⁹⁾

ループス腎炎に難治性TTP及び感染症を合併した1例の症例報告。症例は、67歳女性。汎血球減少と腎機能障害を発現し、ループス腎炎と診断された。ステロイド治療により症状は改善しつつあったが、TTP、出血性十二指腸潰瘍、感染症(サイトメガロウイルス感染症、クリプトコッカス髄膜炎、カリニ肺炎)を合併した。TTPに対して血漿交換を行ったが効果を認めず、本剤による治療を開始した。本剤投与後より、血小板数は上昇し、十二指腸潰瘍の止血も可能となった。また、各感染症に対する治

療についても効果を認めた。なお、ループス腎炎に関する転帰は不明である。

- 1 4) 東光久、他. Rituximab (抗 CD20 モノクローナル抗体) が有効であった難治性ループス腎炎の一例. 第 48 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2004; 48th: 327.⁹⁰⁾

難治性ループス腎炎を発症した 1 例の症例報告。症例は、24 歳女性。ループス腎炎 (WHO 分類 Class 4B) に対してプレドニン、IVCY 等による治療を開始したが、軽快と再燃を繰り返したため、COP 療法 (プレドニン+IVCY+ビンクリスチン) による治療を行い寛解状態となった。その後、補体 C3 の低下、抗 DNA 抗体の再上昇、尿蛋白の増悪並びに下腿浮腫を認めたため、本剤 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与した。本剤投与 1 ヶ月後より補体 C3 値は上昇、及び抗 DNA 抗体価は低下し、1 日尿蛋白も改善した。

- 1 5) 平栗雅樹、他. 全身性エリテマトーデスに合併した血栓性血小板減少性紫斑病に rituximab が有効であった 2 症例. 成田赤十字病院誌. 2007; 10(1): 13-17.⁹¹⁾

平栗雅樹、他. 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) を合併した難治性 SLE に rituximab が有効であった一例. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会/第 16 回国際リウマチシンポジウム 2007; 51th-16th: 306.⁹²⁾

ループス腎炎を合併した SLE に TTP を発症した 1 例の症例報告。症例は、30 歳女性。SLE にループス腎炎 (WHO 分類 Class IV) を合併し PSL 及び IVCY による治療を開始した。しかし、治療反応性が悪く、抗 ds-DNA 抗体価高値及び低補体血症が持続した。治療開始 2 年後には、血小板数の低下や軽度の意識障害等を認め、TTP 疑いにより血漿交換療法を施行した。血小板の上昇等改善傾向を認め、経過観察となったが、21 日後に痙攣発作等が出現し破碎赤血球の増加を認め TTP と診断された。血漿交換療法を再開したものの改善せず、高度のネフローゼ状態でもあったため、血漿交換療法と本剤 375 mg/m² (500 mg) による加療を 1 週間間隔で 4 回実施した。3 回目より血小板数の上昇と LDH の低下が認められ、4 回目の治療終了後より血漿交換の離脱が可能となった。しかし、腎機能は改善せずに慢性透析へ移行した。以降、ステロイドを漸減し、SLE 及び TTP とともに寛解状態を維持している。感染症等の副作用も発現していない。

- 1 6) 和倉大輔、他. TTP と腸腰筋内血腫を合併し、治療抵抗性であった SLE の一例. 第 50 回日本リウマチ学会総会・学術集会/第 15 回国際リウマチシンポジウム 2006; 50th-15th: 329.⁹³⁾

SLE に TTP と腸腰筋内血腫を合併した 1 例の症例報告。症例は、66 歳女性。下腿浮腫及び尿蛋白が発現し、抗 ds-DNA 抗体陽性を認めたため、ループス腎炎 (Class III+V) と診断された。PSL による治療を開始したが、約 3 週間後に腸腰筋内血腫を認め、腰動脈出血に対し複数回のコイル塞栓術にて止血したものの、その後 TTP を合併し、血

漿交換を開始した。しかし、貧血、血小板減少、補体低下が改善しなかったため、本剤 500 mg を 2 回投与した。初回投与から 5 日後に意識障害が出現し、メチルプレドニゾロンパルス療法の反復により病状は少し改善したが、本剤 2 回目投与から約 1 ヶ月後に全身性痙攣が出現した。IVCY 及び抗痙攣剤を使用するも改善せず、5 日後に死亡した。

- 1 7) 岩田慈、他. SLE に対する抗 CD20 抗体リツキシマブの効果. リウマチ科 2006; 35(1): 45-51.⁹⁴⁾

Tokunaga M et al. Down-regulation of CD40 and CD80 on B cells in patients with life-threatening systemic lupus erythematosus after successful treatment with rituximab. Rheumatology 2005; 44(2): 176-182.⁹⁵⁾

田中良哉. 難治性 SLE に対するリツキシマブの治療成績. リウマチ科. 2005; 33(5): 529-534.⁹⁶⁾

難治性 SLE を発症した 2 例の症例報告。1 例目は、35 歳女性。ループス腎炎 (WHO 分類 Class II) を伴う SLE と診断され治療を開始した。しかし、3 年後に補体レベルの低下、抗 ds-DNA レベルの増加、尿蛋白を発現し、ネフローゼ症候群 (WHO 分類 Class V) を呈した。ステロイドパルス療法、IVCY、免疫抑制剤等により加療するも、増悪と寛解を繰り返した。8 年後に発熱、全身浮腫、尿蛋白量の増悪、低アルブミン血症、抗 ds-DNA 抗体高値、CH50 低値を認め、ステロイド大量療法を含む治療を行った。しかし、CNS ループスに伴う意識障害を併発したため、本剤 375 mg/m² を 1 週間間隔で 2 回投与した。本剤投与 5 日後よりすみやかな解熱と意識正常化が得られ、血清自己抗体価や尿蛋白も著明に減少した。低 γ グロブリン血症は 6 ヶ月以上持続したが、重篤な感染症は認めず、ステロイド剤の減量も可能であった。しかし、22 ヶ月間の長期寛解後、抗 ds-DNA 抗体漸増、低補体進行、尿蛋白の増加を認め、SLE の再燃と診断された。本剤 375 mg/m² を 1 週間間隔で 2 回投与したが、HACA 抗体の異常産生をきたした。血清の本剤検出感度以下の状態で CD19 陽性細胞数は再上昇し、SLE はさらに増悪した。

2 例目は、46 歳女性。皮膚筋炎と SLE の重複症候群と診断された。発熱、抗 ds-DNA 抗体高値、CH50 低値、汎血球減少、自己免疫性肝炎、ループス腎炎 (WHO 分類 Class II) と SLE の増悪を認めたため、ステロイド大量療法、血漿交換、DNA 抗体吸着療法、IVCY 等による加療を行ったが、2 ヶ月後に高熱、血小板減少の進行、尿蛋白の増加、CNS ループスに伴う意識障害、痙攣発作を併発した。また、治療薬剤による血栓性血小板減少性紫斑病や敗血症も呈したため、本剤 375 mg/m² を 1 週間間隔で 2 回投与した。3 日後には意識障害が回復し、尿蛋白の陰性化、低アルブミン血症の改善、血小板上昇を認めた。さらに 2 ヶ月後には、SLE の疾患活動性の指標である SLEDAI は 0 点となった。以降、車椅子介助が可能な状態まで改善し、意識レベルの低下や痙攣発作は認めず、ステロイドの減量も可能となった。

- 1 8) 井上嘉乃、他. 治療抵抗性の関節リウマチと全身性エリテマトーデス併発に対しリツキシマブ投与で疾患活動性制御できた1例. 第48回九州リウマチ学会 2014; 48th: 78.⁹⁷⁾
 治療抵抗性の関節リウマチと SLE を併発した 1 例に対する症例報告。症例は、32 歳女性。SLE 合併の関節リウマチに対し、メトトレキサート等による治療を開始したが効果不十分のためアバタセプトによる治療を開始するも改善を認めなかった。その後、頭痛、尿蛋白、脳血流低下及び髄液 IL-6 高値より NPSLE、腎生検よりループス腎炎 (III (A)) の合併を認め、SLE 疾患活動性も高かったため、ステロイド大量療法及び IVCY による治療を行った。しかし、症状は改善しなかったため、フローサイトメトリー解析を行ったところ、B 細胞の活性化が確認された。本剤を 1 週間間隔で 2 回投与し、多関節炎、NPSLE 所見、SLE の疾患活動性は改善した。以降、B 細胞の活性化及び疾患活動性の再燃は認めていない。
- 1 9) 榮野川清香、他. リツキシマブが著効した難治性全身性エリテマトーデスの 1 例. 第 603 回日本内科学会関東地方会 2014; 603rd: 52.⁹⁸⁾
 難治性 SLE にループス腎炎を合併した 1 例に対する症例報告。症例は、25 歳男性。SLE 発症から 4 年後にループス腎炎を合併した。さらに 2 年後、ネフローゼ症候群、心筋障害、大量胸腹水、ループス腸炎、中枢神経ループス、自己免疫性貧血及び血小板減少を含む重症の SLE 再燃を認め、ステロイドパルス療法、IVCY、血漿交換等による治療を行った。しかし、ステロイドの減量が困難な状態で再燃し、意識レベル低下や疼痛を伴う全身の重症の浮腫、感染症を併発し病臥状態となった。本剤 375 mg/m² を 4 回投与し、全身状態は著明に改善した。また、ステロイド剤減量状態でも、尿蛋白の減少、SLE 活動性スコアも改善した。
- 2 0) 岡本祐子、他. リツキシマブ治験期間中に心外膜炎を発症した全身性エリテマトーデスの 1 例. 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会／第 18 回国際リウマチシンポジウム 2009; 53th-18th: 362-362.⁹⁹⁾
 ループス腎炎を伴う SLE に心外膜炎を合併した 1 例に対する症例報告。症例は、35 歳女性。日光過敏、蝶形紅斑、関節炎が出現し、抗核抗体陽性、抗 ds-DNA 抗体陽性、低補体血症が出現し、SLE (腎生検: WHO 分類 Class IIa) と診断された。ステロイド維持療法中にネフローゼ症候群に至り、7 年後の腎生検では WHO 分類 Class Vb であった。翌年より本剤の治験に参加したが、本剤投与後のステロイド減量中に動悸、浮腫、体重増加を認め、急性心外膜炎と診断された。ステロイド増量にて軽快したが、本剤との因果関係は不明である。
- 2 1) 鈴木知佐子、他. 当科における難治性全身性エリテマトーデスに対する rituximab の使用経験. 日本臨床免疫学会会誌 2006; 29(4): 264.¹⁰⁰⁾

SLE にループス腎炎を合併し、妊娠を契機に腎機能の悪化を認めた 1 例に対する症例報告。症例は、22 歳女性。SLE を発症してから 6 年後にループス腎炎 (WHO 分類 Class IV) が増悪したため、ステロイド大量療法及び IVCY による治療を行った。しかし、PSL 減量中に抗 DNA 抗体価の上昇、補体価の低下を認めた。さらに、妊娠を契機に腎機能の悪化とネフローゼ症候群 (尿蛋白、低アルブミン血症) を呈したため、PSL の増量を検討したが、患者が拒否したため本剤 500 mg を 2 回投与した。しかし、尿蛋白は改善しなかったため、PSL を増量し本剤をさらに 1 回投与したところ、尿蛋白は減少し、抗 DNA 抗体の低下と補体価の上昇を認めた。

- 2 2) 前澤玲華、他. リツキシマブ投与が奏効した中枢神経ループスの一例. 第 50 回日本リウマチ学会総会・学術集会 / 第 15 回国際リウマチシンポジウム, 2006; 50th-15th: 261.¹⁰¹⁾

ループス腎炎を伴う SLE に中枢神経ループスを合併した 1 例の症例報告。症例は、45 歳女性。皮疹が主体となる SLE に対して治療を開始した。22 年後にステロイドを休薬していたが、2 年後に関節痛及び抗 DNA 抗体の陽性化を認めた。腎生検で WHO 分類 Class II と診断されたため、PSL による治療を開始した。しかし、発熱、肝機能障害、抗 DNA 抗体の上昇を認め、ステロイドパルス療法を行ったが、同時期より中枢神経ループスを発症し、不眠、奇異行動の後に昏睡状態となった。IVCY を行うも意識状態の改善が乏しかったため、本剤を投与した。投与後、意識状態の改善と発熱、肝機能障害の改善を認めたが、3 回目の投与終了後に再び抗 DNA 抗体の上昇を認めた。なお、ループス腎炎に関する転帰は不明である。

- 2 3) Tanaka Y et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with lupus nephritis. 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2014; 58th: 706.¹⁰²⁾

国内第 II 相試験に登録された難治性 SLE 患者 34 名のうち、ループス腎炎 (Upr/Ucr >1.0) を認めた 17 名に対する事後解析の結果報告。治療法として、本剤 1,000 mg を 4 回 (day 1, 15, 169, 183) 投与し、初回投与後よりステロイド剤を 2 週間ごとに 20% ずつ漸減した。53 週間の観察期間後の奏効率を ACR 基準及び LUNAR 基準に基づき判定した結果、それぞれ 59% 及び 53% であった。観察期間中にステロイド剤の漸減が可能であった症例は 15 例であった。なお、3 例に本剤の注入に伴う反応が 6 件発現したが、すべて grade 1 又は grade 2 の事象であった。また、grade 3 又は grade 4 の有害事象は 2 例で 3 件発現した。

- 2 4) 轟泰幸、他. リツキシマブ (RTX) がいずれにも奏効した全身性強皮症・関節リウマチ合併血管炎を伴う SLE の一例. 第 52 回九州リウマチ学会 2016; 52nd: 81.¹⁰³⁾

間質性肺炎を伴う全身性強皮症及び関節リウマチに ANCA 陽性血管炎を伴う SLE を合併した 1 例の症例報告。症例は、62 歳女性。30 年前より、間質性肺炎を伴う全身

性強皮症、2年前より血清反応陽性関節リウマチを発症した。その後、高熱、顔面紅斑、下腿紫斑が出現し、中等度の皮膚硬化及び関節リウマチの活動性滑膜炎所見を認めた。さらに、ds-DNA 高値、低補体、ANCA 陽性、皮膚生検での血管炎所見、腎生検でのループス腎炎 (Class III A/C) 所見等から、ANCA 陽性血管炎を伴う活動性の高い SLE と診断された。また、フローサイトメーターにて B 細胞分化異常を認めたことから、ステロイド大量療法に加え本剤を投与した。治療開始 26 週間後には、SLE の疾患活動性は低下し、PSL の減量も可能であった。皮膚硬化も改善し、関節リウマチも寛解状態を維持した。

- 25) 大久保直樹、他. リツキシマブ (RTX) で救命しえた RA の経過中に血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 合併 SLE を発症した一例. 第 51 回九州リウマチ学会 2016; 51st: 73.¹⁰⁴⁾

関節リウマチにループス腎炎を伴う SLE を合併し、その後 TTP を発症した 1 例の症例報告。症例は、48 歳女性。関節リウマチを発症してから 25 年後に尿蛋白が発現した。さらに 3 年後には、両下肢浮腫の増悪、蝶形紅斑、リンパ球減少、抗核抗体陽性、ds-DNA 抗体陽性、尿蛋白が発現し、ループス腎炎合併の SLE と診断された。ステロイドパルス療法や IVCY による治療を行ったが、TTP を合併したため、血漿交換療法を開始したが TTP 病態は改善せず、本剤による治療を開始した。以降、腎機能障害及び血球減少はすみやかに改善し、血漿交換を離脱しステロイド減量後も関節リウマチは寛解を維持した。

- 26) 花井俊一郎、他. リツキシマブとベリムマブ併用療法が奏功した血栓性微小血管症を伴う難治性ループス腎炎の 1 例. 第 65 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2021; 65th: 621.¹⁰⁵⁾

紅斑、血球減少、抗 ds-DNA 抗体陽性等より SLE と診断された 1 例の症例報告。症例は 28 歳女性。血清クレアチニン、尿蛋白を認め、腎生検によりループス腎炎 IV 型と診断された。血栓性微小血管症 (TMA) を併発しており、プレドニゾロン (PSL) 50 mg/日、MMF、単純血漿交換や CYC、タクロリムス等により治療するもループス腎炎、TMA 共に寛解に至らなかった。PSL 減量と共に増悪が認められたことから、本剤 375 mg/m²/週を 4 回、ベリムマブ 10 mg/kg 点滴静注の併用を行ったところ、状態は改善し、低用量 PSL とベリムマブを継続し、安定している。

- 27) 高野杏子、他. ループス腎炎に対しリツキシマブが有効であった一例. 第 64 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2020; 64th: 741.¹⁰⁶⁾

20XX-11 年にループス腎炎 IIIA と診断された 1 例の症例報告。症例は 60 歳代女性。プレドニゾロン (PSL) 8 mg/日とタクロリムス (TAC) 3 mg/日にてフォローしていたところ尿蛋白が悪化した。20XX-6 年ループス腎炎 V 型と TAC による腎虚血と診断され、TAC からアザチオプリン (AZP) に変更した。抗 ds-DNA 抗体 90 IU/ml 台に上昇

し、ミゾリビン（MZR）及びヒドロキシクロロキンを追加したが、20XX-2年より尿蛋白 0.8 g/日に悪化し、MZR から MMF に変更した。大腿骨頭壊死の合併及び本人の意向により PSL の増量が不可能であり、PSL 3 mg/日、MMF 1,500 mg/日、AZP 75 mg/日にて治療したが、AZP や MMF による貧血が疑われ両薬剤を中止した。20XX-1年7月より PSL 3 mg/日、MZR 150 mg/日にて治療するも、尿蛋白 3.5 g/日、尿中赤球多数、抗 ds-DNA 抗体 > 380 IU/ml と悪化した。再度腎生検を施行し、ループス腎炎 IV G-A/C の所見を得た。MZR から MMF に変更、11月より本剤 630 mg/回 2回投与、PSL 3 mg/日、MMF 1,500 mg/日を継続した。20XX年8月には抗 ds-DNA 抗体 62.7 IU/ml、尿蛋白 0.3 g/日にまで減少し、低補体血症も改善した。

- 28) 小國英智、他. 難治性 SLE に対しリツキシマブとベリムマブを併用した一例. 第 64 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2020; 64th: 740.¹⁰⁷⁾

関節リウマチ疑いでイグマチモドが処方されたが改善せず、全身倦怠感と四肢の疼痛が増悪し体動困難となったため救急搬送された 1 例の症例報告。症例は 30 歳女性。口腔内のびらんや頸部リンパ節の腫大を認め、低補体血症、汎血球減少、尿蛋白、抗 ds-DNA 抗体陽性等合わせ SLE の診断となった。ステロイドパルス実施のうえ、プレドニゾロン 60 mg と MMF、タクロリムス併用としたが、低補体血症、腎機能障害の改善に乏しかった。経過中に血球貪食症候群もきたしたため血漿交換を実施したが、その後も低補体血症、腎機能障害が遷延していたため本剤とベリムマブの併用を開始した。本剤及びベリムマブ投与により低補体血症や腎機能障害の改善が見られ、自己抗体も減少傾向が確認された。

- 29) 飯田和馬、他. Infusion reaction でリツキシマブ投与が困難なループス腎炎に対しオフアツムマブで寛解導入を行った一例. アレルギー 2018; 68(4-5): 586.¹⁰⁸⁾

桐戸敬介、他. Infusion reaction のためリツキシマブ投与が困難であった難治性ループス腎炎に対しオフアツムマブを用いて寛解導入を行った 1 例. 千葉医学 2020; 96(3月4日): 79.¹⁰⁹⁾

SLE、ループス腎炎（WHO-3 型）1 例の症例報告。症例は 42 歳女性。ループス腎炎に対し、プレドニゾロン大量+CYC パルス療法にて寛解導入を行うも、再燃したため本剤を投与。長期寛解を維持していたが再燃したため、プレドニゾロン増量に加え、本剤を再投与したが infusion reaction のため中止となった。タクロリムス、MMF、ベリムマブを投与するも寛解維持は困難であったため、オフアツムマブを投与したところプレドニゾロンの減量が可能となった。

- 30) 岩田慈、他. 治療抵抗性 SLE に対する抗 CD20 抗体（リツキシマブ）の有効性、安全性およびその作用機序の検討. 日本内科学会雑誌 2019; 108: 278.¹¹⁰⁾

岩田慈、他. 治療抵抗性 SLE に対する抗 CD20 抗体（リツキシマブ）の有効性および安

全性. 九州リウマチ 2018; 38(2): S46.¹¹¹⁾

岩田慈、他. 治療抵抗性 SLE に対する抗 CD20 抗体 (リツキシマブ) の有効性および安全性. アレルギー 2018; 67(4-5): 572.¹¹²⁾

岩田慈、他. 治療抵抗性 SLE に対する抗 CD20 抗体 (リツキシマブ) の有効性および安全性. 九州リウマチ学会 2018; 55th: 69.¹¹³⁾

Iwata S, et al. Efficacy and Safety of anti-CD20 antibody rituximab for patients with refractory systemic lupus erythematosus. Lupus 2018; 27(5): 802-811. (KDIGO ガイドライン引用文献番号 839) ²⁷⁾

岩田慈、他. 治療抵抗性 SLE に対する抗 CD20 抗体 (リツキシマブ) 療法の有効性. 九州リウマチ 2017; 37(1): S11.¹¹⁴⁾

Iwata S, et al. The efficacy and safety of anti-CD20 antibody rituximab for refractory patients with Systemic Lupus Erythematosus. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2017; 61st: 362.¹¹⁵⁾

産業医科大学にて難治性 SLE と診断され本剤を投与された 65 例に関する後方視的研究報告。平均年齢は 33.8 歳、男女比 7/58、罹患期間 91.5 ヶ月、ステロイドは全例に使用され (43.9 mg/day)、25/65 例 (38.5%) で中枢神経病変 (NPSLE)、37/65 例 (56.9%) でループス腎炎を合併し、36/65 例 (55.4%) で CYC 大量間歇静注療法 (IVCY) の治療歴を有していた。本剤は 500 mg/回を 1 週間間隔で 2 回又は 4 回、あるいは、1,000 mg/回を 2 週間間隔で 2 回又は 1 週間間隔で 4 回投与した。主要評価項目として 1 年後の BILAG 反応性を検討した結果、61 例が評価可能 (1 例死亡、3 例転院) で、高反応群 36/61 例 (59%)、中反応群 15/61 例 (24.6%) であった。副次評価項目: 1 年後 SLEDAI 17.4→3.4、BILAG 17.7→3.5 (LOCF)、PSL 43.9→8.4 mg/day であり、ループス腎炎 (WHO II: 2 例、III: 5 例、IV: 23 例、V: 4 例、IV+V: 2 例、未評価 1 例) に対する効果は、血清クレアチニン 0.99→0.85 と改善傾向にあり (p= 0.067)、33/37 例 (89.2%) で BILAG A 又は B→C 又は D に改善した。1 年目までに感染症を中心に有害事象が 67 件発現し、2 例で脳梗塞、2 例で脳出血、2 例の死亡が認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定的であった。

3 1) 島村芳子、他. マントル細胞リンパ腫にループス腎炎を合併し、リツキシマブ、ボルテゾミブ治療が奏功した一例. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2017; 61st: 745.¹¹⁶⁾

刑部有紀、他. マントル細胞リンパ腫にループス腎炎を合併した一例. 日本腎臓学会誌 2016; 58(6): 954.¹¹⁷⁾

マントル細胞リンパ腫 (MCL) にループス腎炎を合併した 1 例の症例報告。症例は 74 歳男性。MCL 初発に対して CHOP 療法で寛解するも 7 年後に再燃し、R-CHOP 療法で再寛解した。その後、全身倦怠感が出現、貧血と血小板減少、浮腫、血清クレアチニン 1.9 mg/dL と尿蛋白を認め、骨髓生検にて MCL 再燃と診断した。MCL 及び急

性腎障害、ネフローゼ症候群の精査のため入院したところ、ループス腎炎 IV-S(A) 及び MCL 腎浸潤の併発と診断された。プレドニゾン 40 mg/日で治療開始後、血清クレアチニン 1.2 mg/dL、尿蛋白 1.5 g/gCr と改善傾向を認め、さらに本剤、ボルテゾミブによる化学療法を行い、末梢血 MCL の消失、尿蛋白陰性化を認め寛解導入が可能となった。

小児

- 1) 中村真隆、他. 継続的血漿交換療法と免疫抑制剤の併用療法が奏効した TTP 合併 SLE の一例. 九州リウマチ 2008; 28(2): 125-129.¹¹⁸⁾

SLE に TTP を合併した 1 例の症例報告。症例は、19 歳女性。SLE に対してステロイド治療を開始したが、2 年後に持続的な尿蛋白が確認されループス腎炎 (WHO 分類 Class Vb) と診断された。ステロイドパルス療法にて尿蛋白は軽快したが、6 年後に通院及び服薬を自己中断したところ、発熱、全身倦怠感、下腿浮腫、血小板減少を認め TTP の合併と診断された。ステロイドパルス療法を行ったが LDH 及び血小板数の改善を認めないため、血漿交換及び本剤 500 mg による加療を行った。しかし、本剤投与 10 日後に突然の全身性硬直性痙攣が出現し NPSLE を認めたため、本剤 500 mg の再投与及びステロイドパルス療法を行った。SLE の活動性は比較的すみやかに低下したが、TTP の活動性は消長を繰り返したため、血漿交換を継続的に実施した。約 1 ヶ月後、急激な LDH 上昇、血小板減少及び腎機能障害の増悪を認めたため、血液透析を開始し、ステロイドパルス療法及び本剤 500 mg による 3 回目の加療を行い、NPSLE 所見は消失した。その後、漿膜炎に伴う心タンポナーデにより急性左心不全及び肺水腫が出現したが、加療により軽快した。最終的に、TTP 及び SLE の増悪は認めず、腎機能改善を認め透析からも離脱している。

- 2) 菅野修人、他. 難治性全身性エリテマトーデス (SLE) 症例に対するリツキシマブ投与の効果. 日本小児腎臓病学会学術集会 第 50 回記念大会 2015; 50th: 212.¹¹⁹⁾

川崎幸彦、他. 難治性全身性エリテマトーデス (SLE) 症例に対する Rituximab (RTX) 投与の効果. アレルギー 2015; 64(3-4): 594.¹²⁰⁾

菅野修人、他. 小児期発症難治性全身性エリテマトーデス (SLE) 発症に対するリツキシマブ投与の効果. 日腎会誌 2015; 57(6): 1012.¹²¹⁾

菅野修人、他. リツキシマブ投与にて投与薬剤の減量が可能となった難治性 SLE 患者の 1 例. 日本小児科学会雑誌 2015; 119(6): 1051.¹²²⁾

菅野修人、他. リツキシマブ投与にて投与薬剤の減量が可能となった難治性 SLE 患者の 1 例. 福島医学雑誌 2016; 66(1): 54.¹²³⁾

川崎幸彦、他. 難治性 SLE 症例に対する Rituximab (RTX) 投与後の長期効果に関して. アレルギー 2017; 66(4-5): 688.¹²⁴⁾

川崎幸彦、他. 難治性全身性エリテマトーデス (SLE) 症例に対するリツキシマブ

(RTX) 投与後の長期効果に関して. 第 28 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会 2018; 28th: 105.¹²⁵⁾

難治性 SLE を発症した 1 例の症例報告。症例は、17 歳女性。8 歳時に、発熱、蝶形紅斑、口腔内潰瘍、尿蛋白及び血尿、汎血球減少、抗核抗体陽性、抗 ds-DNA 抗体陽性、低補体血症を認め、ループス腎炎 Class IVG (A) を合併した SLE と診断された。メチルプレドニゾロンパルス療法により寛解に至ったが、後療法時に SLE が再燃し、シクロスポリン等による治療を行った。疾患活動性は低下したが、その後シクロスポリン腎症を認め、薬剤を変更したがシクロスポリンに再変更し加療した。以降 PSL とシクロスポリンにより管理していたが、減量ができず、高血圧等の副作用も確認されたため、治療開始から 9 年後に本剤を投与した。本剤投与後に抗 ds-DNA 抗体は陰性化し、高血圧も改善した。また、PSL 及びシクロスポリンの減量も可能となり、3 年以上経過した時点で SLE の再燃はなく、明らかな副反応も認めていない。

- 3) 海野杏奈、沢登恵美、中澤眞平、他. 抗 CD20 抗体療法を施行後に尿蛋白と血尿が改善した幼児期発症ループス腎炎. 日本小児腎臓病学会雑誌 2006; 19(1): 141.¹²⁶⁾

金井宏明、他. ステロイド投与により γ グロブリン関連無菌性髄膜炎の発症が予防できた SLE 女児例. 日本小児科学会雑誌. 2008; 112(2): 365.¹²⁷⁾

ITP にループス腎炎を伴う SLE を合併した 1 例に対する症例報告。症例は、4 歳女児。生後 8 ヶ月時に ITP を発症し、3 歳時より尿蛋白、全身浮腫、低蛋白血症を認めた。ステロイドパルス療法及び IVCY による治療後、ループス腎炎 (WHO 分類 Class Vb) を伴う SLE と診断された。また、高度尿蛋白の低ガンマグロブリン血症に対して頻回の補充療法を行った。IVCY を 7 クール施行後、血小板数正常化、尿蛋白低下を認めたが、感染症により尿蛋白増悪と寛解を繰り返し、5 歳時の腎生検で WHO 分類 Class V+IIIa と診断され、ステロイドパルス療法及び IVCY に併用して、本剤 350 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与し、その後 350 mg/m² を 3 ヶ月に 1 回投与した。本剤投与後、腎炎は著明に改善し副作用も認めていない。

- 4) 近藤應、他. ステロイドパルス、シクロホスファミドパルス療法に抵抗性であったループス腸炎の一例. 日本小児科学会雑誌 2007; 111(2): 401.¹²⁸⁾

ループス腎炎を伴うネフローゼ症候群に蛋白漏出性腸症を合併した 1 例の症例報告。症例は、14 歳女児。ネフローゼ症候群と診断され、PSL による治療を開始した。しかし、症状は改善せず、ループス腎炎を併発したため、ステロイドパルス療法、IVCY、シクロスポリンによる治療を開始した。尿蛋白及び血液中の補体レベル (CH50、C3、C4) は改善したが、尿所見改善後も低蛋白、低アルブミン血症、全身浮腫は改善せず、便中の $\alpha 1$ アンチトリプシン陽性を認めたため消化管シンチグラフィーを施行し、小腸からの蛋白漏出を認め、ループス腸炎に伴う蛋白漏出性腸症と診断された。本剤を 2 ヶ月間にわたり毎週 1 回投与したところ、蛋白漏出は改善傾向にあった。しかし、3

ヵ月後にループス腸炎が再燃し、死亡した。

- 5) 高木陽子、他. マルチターゲット療法にヒドロキシクロロキン、免疫吸着療法、リツキシマブ投与を加えて寛解導入し得た小児期発症重症ループス腎炎の 1 例. 小児リウマチ 2018; 9(1): 45-50.¹²⁹⁾

高木陽子、他. 寛解導入に難渋している全身性エリテマトーデスの一例. 第 27 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会 2017; 27th :110.¹³⁰⁾

既存の免疫抑制療法に抵抗性の小児ループス腎炎 1 例の症例報告。症例は 11 歳男児。初回の腎生検で ISN/RPS 分類 IV-S(A) であり、ステロイドパルス療法と MMF に加え、経静脈的 CYC 療法 (IVCY) を併用したが寛解に至らなかった。治療開始 7 ヶ月後に SLE が悪化し、ステロイドパルス療法、タクロリムス、ヒドロキシクロロキンを追加した。その後の腎生検でほぼすべての糸球体に半月体又は巣状硬化を認める IV-G(A/C) と悪化を認め、免疫吸着療法と本剤 (500 mg/body を 2 回) の投与を行い、再燃から約 10 ヶ月後に尿所見は正常化した。その後 CD19 陽性 B 細胞の上昇に一致して抗 ds-DNA 抗体の上昇、赤沈、CRP の軽度上昇があったことから、本剤の定期投与を行い、腎機能の悪化や臨床症状の悪化なく経過している。本剤投与に伴う副作用については、投与時の明らかな infusion reaction を認めなかった。また、定期投与中に帯状疱疹を発症したが、発見時に既に水疱形成がみられ、バルガンシクロビルの内服により速やかに改善した。その他、入院を要するような重症感染症の発症はなく、低ガンマグロブリン血症も認めていない。

- 6) 豊福悦史、他. ループス腎炎に続発したネフローゼ症候群へのリツキシマブの使用経験. 第 27 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会 2017; 27th :87.¹³¹⁾

ループス腎炎に続発した難治性ネフローゼ症候群に対して本剤を投与し、ループス腎炎に対しても有効性が認められた小児 1 例の症例報告。症例は 15 歳女児。リンパ球減少、抗核抗体高値、抗 ds-DNA 抗体高値 (343 IU/mL) 低補体血症 (CH50< 8 U/mL、C3 31mg/dL、C4 2 mg/dL) 等から SLE と診断され、腎生検では WHO 分類で Class III であった。メチルプレドニゾンパルス療法 (MPT) で寛解導入し、維持療法としてプレドニゾン (PSL) 及び各種免疫抑制剤を併用 (アザチオプリン、ミゾリビン、MMF、タクロリムス、CYC 大量静注療法、ヒドロキシクロロキンを適宜変更) して治療した。経過中に原疾患の再燃を 9 回認め、8 度目の再燃時 (13 歳時) に尿蛋白 (4.36 g/g・Cre) が顕在化し、低アルブミン血症とあわせてネフローゼ症候群の診断基準を満たした。MPT で原疾患が改善すると共にネフローゼ症候群は改善したが、9 回目の再燃時 (14 歳時) に尿蛋白が増加したため、難治性ネフローゼ症候群に対して本剤 500 mg/回を 1 週間ごとに計 4 回投与した。本剤投与後は B 細胞の消失と共に尿蛋白の減少を認め、PSL 減量も可能となった。

7) 高木陽子、他. 群馬大学で経験した小児期発症重症ループス腎炎 8 例の後方視的検討. 日本小児腎臓病学会雑誌 2017; 30(1): 173.¹³²⁾

群馬大学で経験した重症ループス腎炎 8 例の後方視的報告。症例は ISN/RPS 分類で III(a) を除く III 型又は IV 型のループス腎炎で、観察期間は中央値 5 年 (1~17 年)、発症年齢は中央値 11 歳 (10~4 歳)、男女比は 4:4 であった。治療はプレドニゾロン 8 例、メチルプレドニゾロンパルス 7 例、CYC 5 例、ミゾリビン 4 例、MMF 6 例、タクロリムス 4 例、アザチオプリン 1 例、本剤 1 例、免疫吸着療法 1 例であった。

本剤に関する有効性、安全性については言及されていない。

2. 国内使用実態調査により報告された本剤の臨床使用実態等

日本リウマチ学会、日本腎臓学会、日本小児リウマチ学会及び日本小児腎臓病学会により実施されたループス腎炎に対する国内使用実態調査 (以下、「国内使用実態調査」の結果は以下のとおりであった^{133), 134)}。

I. 患者背景

- 対象;過去に腎病変を有する SLE と診断され、本剤を投与された 115 例[女性 95 例 (82.6%)、男性 20 例 (17.4%)]
- 年齢 ; 15 歳未満 3 例 (2.6%)、15 歳以上 112 例 (97.4%)
 平均値±標準偏差 34.7 ± 13.1 歳
 中央値 (範囲) 34.0 歳 (11~69 歳)
- 組織型分類 (ISN/PRS 分類) ;
 Class I : 1 例 (0.9%)、Class II : 8 例 (7.0%)、Class III : 12 例 (10.4%)、Class IV : 40 例 (34.8%)、Class V : 20 例 (17.4%)、Class III+V : 5 例 (4.3%)、Class IV+V : 10 例 (8.7%)、不明/未実施 : 19 例 (16.5%)
- 本剤による治療介入時のループス腎炎の発症状況 ;
 初発 : 47 例 (40.9%)、再燃 : 59 例 (51.3%)、不明 9 例 (7.8%)
- 本剤に先行する SLE・ループス腎炎に対する治療歴 ;
 有り : 108 例 (93.9%)、無し : 6 例 (5.4%)
 [「有り」と回答した 108 例における主な治療の種類 : 副腎皮質ステロイド 104 例 (96.3%)、タクロリムス水和物 33 例 (30.6%)、MMF 26 例 (24.1%)、CYC 25 例 (23.1%)]

II. 本剤の用法・用量

表 1 1 回当たりの投与量

	実際の投与量	体表面積当たりの投与量に換算		例数	割合 (%)
		中央値 (mg/m ²)	範囲 (mg/m ²)		
1 回当たりの投与量	375 mg/m ²	—	—	41	35.7
	500 mg/body	341	288 - 397	36	31.3

600 mg/body	368	359 - 393	6	5.2
700 mg/body	342	—	1	0.9
1,000 mg/body	642	547 - 833	31	27.0

表 2 1 コース当たりの投与回数とコース数

1 コース当たりの投与回数	投与回数/コース	コース数	例数	割合
1 回当たり 375 mg/m ² を 1 週間 間隔で投与*1	4	1	54	47.0%
	3	2	1	0.9%
	2	5	1	0.9%
	2	2	2	1.7%
	2	1	22	19.1%
	1	2	2	1.7%
	1	1	2	1.7%
1 回当たり 1,000 mg/body を 2 週間間隔で投与	2	3	1	0.9%
	2	2	11	9.6%
	2	1	16	13.9%
	1	2	1	0.9%
	1	1	2	1.7%

*1 1 回当たり 500 mg/body, 600 mg/body, 700 mg/body 投与例も 375 mg/m² 投与群に含めて集計。

III. 併用薬剤の使用状況

表 3 本剤に併用した薬剤の種類と投与量

		例数	本剤治療開始時 1 日投与量 (mg/日) 平均 ± SD	有効性評価時 1 日投与量 (mg/日) 平均 ± SD	p 値
副腎皮質ステロイド〔プレドニゾン換算量〕		114	39.1 ± 27.4	13.9 ± 9.1	<0.0001
高用量副腎皮質ステロイド 〔プレドニゾン換算量〕		1	156.3 (週 1 回×2 回)	0.0	-
		1	1200 (単回)	-	
シクロホスファミド水和物静注療法		1	500 (月 1 回×2 回)	-	
		1	800 (月毎)	600 (月毎)	
免疫抑制剤	ヒドロキシクロロキン硫酸塩	13	192.3 ± 144.1	276.9 ± 83.2	NS
	ミコフェノール酸モフェチル	27	963.0 ± 921.7	1305.6 ± 694.5	NS
	タクロリムス水和物	23	2.1 ± 1.5	2.6 ± 0.9	NS
	アザチオプリン	9	57.3 ± 66.5	45.0 ± 34.1	NS
	ミゾリピン	8	134.9 ± 109.3	181.3 ± 116.3	NS
	シクロスポリン	5	124.0 ± 121.0	168.0 ± 110.1	NS
	メトトレキサート	2	11.0 ± 1.4 (週毎)	12.3 ± 0.4 (週毎)	NS

略語 : NS, 有意差なし; SD, 標準偏差.

IV. 臨床検査の推移

表 4 臨床検査値

		例数	本剤 治療開始時 (平均 ± SD)	有効性評価時 (平均 ± SD)	p 値	
血液・血液生化	白血球数	($\times 10^3/\mu\text{L}$)	115	6.9 ± 3.5	7.2 ± 3.0	NS
	赤血球数	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	115	363.8 ± 73.5	408.2 ± 67.7	p<0.0001
	血小板数	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	115	19.6 ± 11.2	24.4 ± 9.9	p<0.0001
	血清タンパク	(g/dL)	112	5.9 ± 1.4	6.3 ± 1.6	p<0.0001
	血清アルブミン	(g/dL)	115	3.0 ± 0.8	3.8 ± 0.6	p<0.0001
	血清クレアチニン	(mg/dL)	115	1.10 ± 1.02	1.01 ± 0.92	NS
尿	尿蛋白 (定量)	(g/日)	17	3.32 ± 3.15	1.76 ± 2.82	p=0.0057
	尿蛋白/クレアチニン比 (g/gCr)		59	3.01 ± 3.40	1.03 ± 1.33	p<0.0001
	尿蛋白 (定性)		112			
		—		14	41	
		±		8	15	
		1+		21	23	
		2+		26	19	p<0.0001
		3+		38	13	
		4+		5	1	
	尿潜血		113			
		—		37	50	
		±		11	16	
	1+		13	23	p<0.0001	
	2+		19	14		
	3+		33	10		
腎機能	CCr	(mL/分)	6	72.0 ± 21.6	72.4 ± 22.2	NS
	eGFR	(mL/min/1.73m ²)	115	76.9 ± 41.4	75.5 ± 35.4	NS
SLE serology	C3	(mg/dL)	94	64.0 ± 27.9	86.0 ± 25.7	p<0.0001
	C4	(mg/dL)	91	14.4 ± 9.2	21.8 ± 9.6	p<0.0001
	CH50	(U/mL)	103	33.8 ± 16.4	43.5 ± 13.8	p<0.0001
	赤沈	(mm/時)	64	39.4 ± 34.1	22.1 ± 19.5	p<0.0001
	抗 ds-DNA IgG	(IU/mL)	86	89.7 ± 157.8	21.2 ± 48.6	p<0.0001
免疫グロブリン	IgG	(mg/dL)	103	1205.8 ± 812.5	870.0 ± 374.7	p<0.0001
	IgA	(mg/dL)	44	259.5 ± 158.9	186.9 ± 108.1	p<0.0001
	IgM	(mg/dL)	43	132.9 ± 150.4	60.4 ± 52.3	p=0.0018

略語：CCr, クレアチニンクリアランス; NS, 有意差なし; SD, 標準偏差.

V. 副作用

副作用は、21.7% (25/115 例) に 45 件が報告された。このうち重篤な副作用は 7.0% (8/115 例) に 12 件報告された。なお、重篤性評価は各医師の判断による。

表 5 副作用一覧

有害事象(副作用)	例数(合計)			375 mg/m ²			1,000 mg/body		
	有	無							
	25	90		17	67		8	23	
有害事象(副作用)	件数(合計)			375 mg/m ²			1,000 mg/body		
	非重篤	重篤	計	非重篤	重篤	計	非重篤	重篤	計
	33	12	45	21	4	25	12	8	20
Infusion reaction	6	5	11	5	0	5	1	5	6
発熱	1	1	2	1	0	1	0	1	1
関節痛	0	1	1	0	0	0	0	1	1
悪寒	0	1	1	0	0	0	0	1	1
浮腫	0	1	1	0	0	0	0	1	1
発疹	0	1	1	0	0	0	0	1	1
悪心	1	0	1	0	0	0	1	0	1
咽喉刺激感	1	0	1	1	0	1	0	0	0
口腔咽頭痛	1	0	1	1	0	1	0	0	0
その他(事象名の報告なし)	2	0	2	2	0	2	0	0	0
感染症	12	3	15	9	2	11	3	1	4
帯状疱疹	2	0	2	2	0	2	0	0	0
硬膜外膿瘍	0	1	1	0	1	1	0	0	0
細菌性腸炎	0	1	1	0	0	0	0	1	1
ニューモシチス・イロベチ肺炎	0	1	1	0	1	1	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシル大腸炎	1	0	1	1	0	1	0	0	0
インフルエンザ	1	0	1	0	0	0	1	0	1
上咽頭炎	1	0	1	1	0	1	0	0	0
骨髄炎	1	0	1	0	0	0	1	0	1
肺炎	1	0	1	1	0	1	0	0	0
尿路感染	1	0	1	1	0	1	0	0	0
サイトメガロウイルス性腸炎	1	0	1	1	0	1	0	0	0
感染性腸炎	1	0	1	0	0	0	1	0	1
サイトメガロウイルス血症	1	0	1	1	0	1	0	0	0
細菌性肺炎	1	0	1	1	0	1	0	0	0
発熱	1	0	1	0	0	0	1	0	1
腹痛	4	0	4	0	0	0	4	0	4
肝障害	1	1	2	1	0	1	0	1	1
脳梗塞	0	1	1	0	0	0	0	1	1
関節痛	1	0	1	0	0	0	1	0	1
腸炎	1	0	1	0	0	0	1	0	1
頭痛	1	0	1	1	0	1	0	0	0
浮動性めまい	1	0	1	0	0	0	1	0	1
不正子宮出血	1	0	1	1	0	1	0	0	0
血小板数減少	2	0	2	2	0	2	0	0	0
汎血球減少症	0	1	1	0	1	1	0	0	0
無顆粒球症	0	1	1	0	1	1	0	0	0

低γグロブリン血症	2	0	2	2	0	2	0	0	0
-----------	---	---	---	---	---	---	---	---	---

VI. Renal response

日本リウマチ学会（JCR）リツキシマブ使用調査小委員会が作成した renal response の基準（表 6）に従った、本実態調査における本剤の renal response を図 1, 2 に示した。また、LN class 毎の response を図 3, 4 に示した。

表 6 Renal Response Criteria

<p>JCR リツキシマブ使用調査小委員会作成基準-I（ACR 寛解基準^{*1}を基に作成）</p> <ol style="list-style-type: none"> Complete renal response (CRR) : 以下のすべてを満たす場合 <ul style="list-style-type: none"> eGFR の $\geq 25\%$ 上昇（ベースライン値が異常値を示す場合） 活動性尿沈渣の消失（赤血球数 < 5 個/hpf、かつ赤血球円柱を認めない） 尿蛋白値 $\geq 50\%$ の改善による Upr/Ucr 比の 0.2 未満への減少。 Partial renal response (PRR) : 以下のすべてを満たす場合 <ul style="list-style-type: none"> eGFR がベースライン値の $\geq 75\%$ を維持 活動性尿沈渣の消失（赤血球数 < 5 個/hpf、かつ赤血球円柱を認めない） 尿蛋白値 $\geq 50\%$ の改善による Upr/Ucr 比の 0.2~2.0 への減少
<p>JCR リツキシマブ使用調査小委員会作成基準-II（LUNAR 試験の寛解基準^{*2}を基に作成）</p> <ol style="list-style-type: none"> Complete renal response (CRR) : 以下のすべてを満たし、CRR の基準に該当しない場合 <ul style="list-style-type: none"> 血清クレアチニン値の正常化（ベースライン値が異常値を示す場合）、またはベースライン値の $\leq 115\%$（ベースライン値が正常値を示す場合）。 活動性尿沈渣の消失（赤血球数 < 5 個/hpf、かつ赤血球円柱を認めない） Upr/Ucr 比が < 0.5 Partial renal response (PRR) : 以下のすべてを満たす場合 <ul style="list-style-type: none"> 血清クレアチニン値がベースライン値の $\leq 115\%$ 尿沈渣の改善（赤血球数の増加が $< 50\%$、赤血球円柱を認めない） Upr/Ucr の $\geq 50\%$ の改善（但し、ベースラインの Upr/Ucr が ≤ 3.0 であった場合は < 1.0 まで低下、ベースラインの Upr/Ucr が > 3.0 であった場合は ≤ 3.0 まで低下の条件を満たす）

^{*1} Renal Disease Subcommittee of the American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria. The American College of Rheumatology response criteria for proliferative and membranous renal disease in systemic lupus erythematosus clinical trials. Arthritis Rheum 2006; 54(2): 421-432.¹³⁵⁾

^{*2} Rovin BH, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. Arthritis Rheum 2012; 64(4): 1215-1226.¹⁷⁾

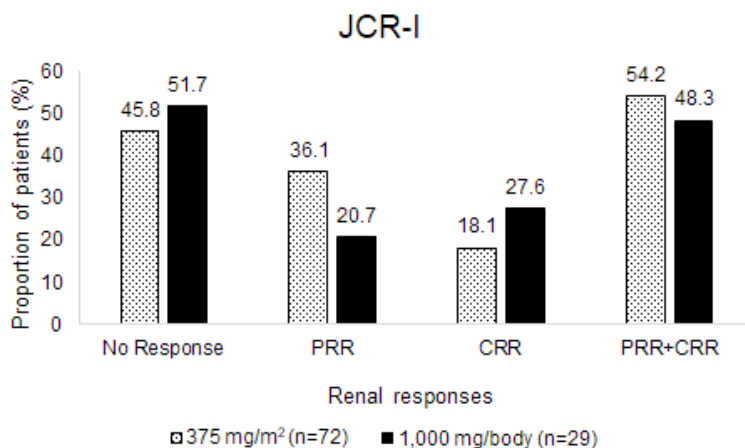


図1 JCR リツキシマブ使用調査小委員会作成基準-Iによる renal response

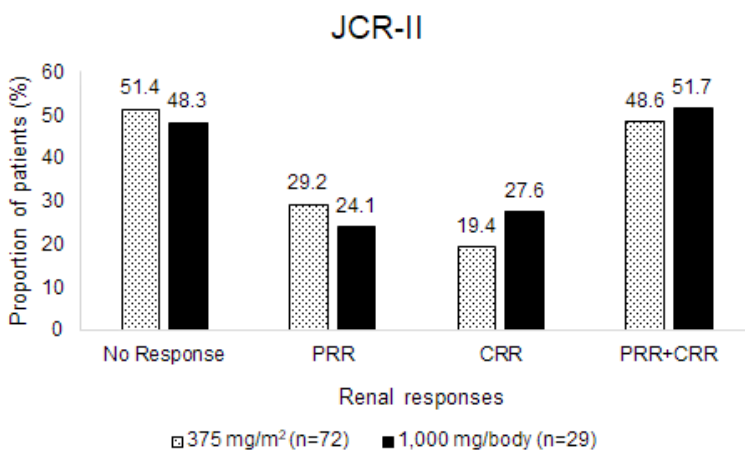


図2 JCR リツキシマブ使用調査小委員会作成基準-IIによる renal response

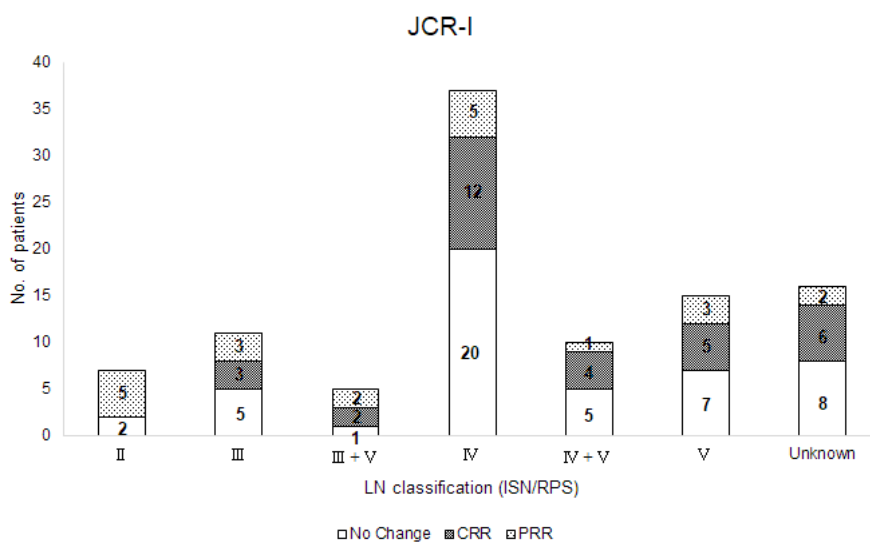


図3 LN class 毎の response (JCR リツキシマブ使用調査小委員会作成基準-Iによる)

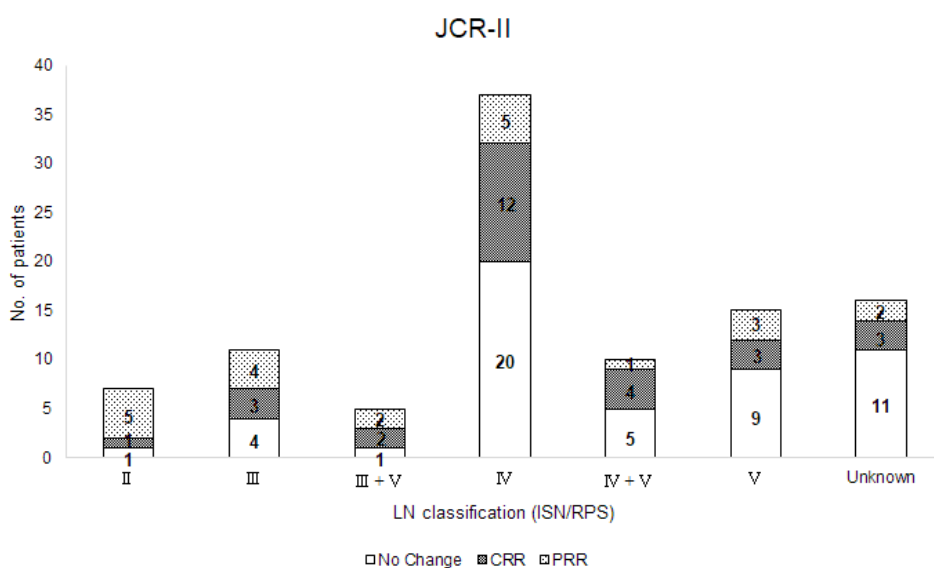


図4 LN class 毎の response (JCR リツキシマブ使用調査小委員会作成基準-II による)

VII. Investigator's global assessment

疾患活動性の低下、臨床検査値の改善などを参考にした医師による全般的改善度評価 (Extremely effective、Effective、No change/Ineffective) を図5に示した。

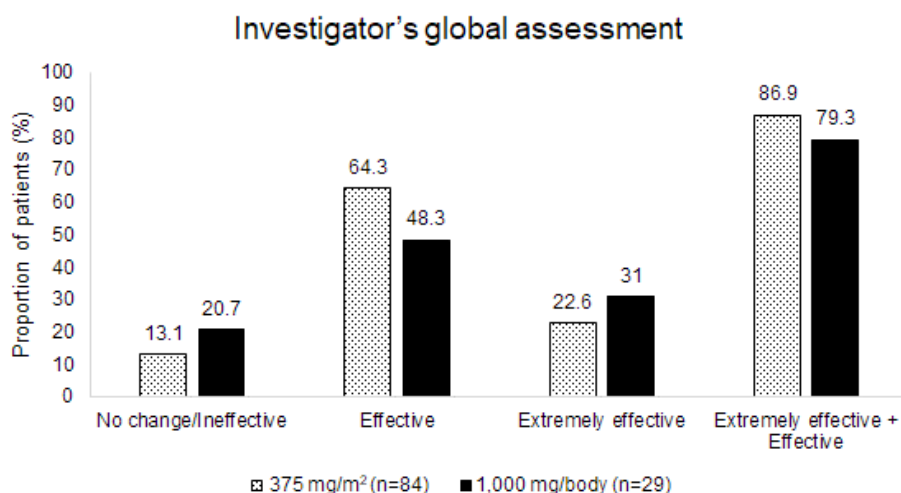


図5 医師による全般的改善度評価

VIII. 小児例 (7歳以上15歳未満)

今回調査対象とした計115例には小児例3例が含まれており、その詳細を表7に示した。

表7 小児報告例一覧

	年齢 (歳)	性別	本剤の用法・用量	有効性*1	安全性

症例 1	11	男	1 回当たり 500 mg/body を 1 週間間隔で 2 回投与	基準 I : NR 基準 II : NR	副作用として帯状疱疹を認めたが、回復が確認されている。
症例 2	14	女	1 回当たり 375 mg/m ² を 1 週間間隔で 2 回投与	基準 I : PRR 基準 II : NR	副作用は認められなかった。
症例 3	11	女	1 回当たり 375 mg/m ² を 1 週間間隔で 4 回投与	基準 I : NE 基準 II : NE	副作用は認められなかった。

*1 JCR リツキシマブ使用調査小委員会作成基準による renal response (表 6 参照)。

略語 : NE, not evaluable; NR, no response; PRR, partial renal response.

7. 公知申請の妥当性について

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

本剤のループス腎炎を対象としたプラセボ対照二重盲検無作為化比較による臨床第 III 相試験 (LUNAR 試験)^{16) 17)}では、プラセボと比較して有意な有効性は認められなかったが、試験デザインに課題があったことが考察されており、事後解析³⁸⁾では末梢血 B 細胞の低下・枯渇と、枯渇までの期間と枯渇期間が 78 週時点の完全寛解に関連することが見出されている。

「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の「(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」において、前方視的オープンラベル観察試験⁴⁸⁾や前方視的観察試験²³⁾をはじめ、海外のループス腎炎に対する本剤の検討や症例報告^{2) 4) 18) 20) 24) 25) 28) 29) 30) 35) 36) -37) 41) 42) 45) 48) 49) -50) 52) -55)}で有効性が示されており、「(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況」で示したレジストリー研究、システマティック・レビュー及びメタ・アナリシス等の研究報告^{3) 14) 22) 26) 31) 32) 63) 64)}においても、既存治療抵抗性のループス腎炎に対する本剤の有効性が報告されており、尿蛋白の改善、疾患活動性の改善に加え、併用ステロイドの漸減が期待されている。また、各国の治療ガイドラインやリコメンデーション^{5) -8) 71)}においては、既存治療で十分な効果が得られない場合や既存治療に不耐容・禁忌の場合に本剤の使用を考慮するよう推奨があり、保険償還されている場合^{33) 47)}もある。

日本においては、オープンラベル臨床第 II 相試験 (IDEC-C2B8-A4 試験) が実施され、既存治療抵抗性のループス腎炎患者を含む難治性 SLE 患者に対する本剤の有効性及び安全性が示唆される結果が得られ⁹⁾、パイロットスタディ⁶²⁾の結果も報告されていること、国内から臨床使用報告^{75) -117)}が確認されていることから、既存治療で効果不十分な難治性ループス腎炎患者に対して本剤が治療選択肢の一つになり得ると考える。

国内外の報告で示されているループス腎炎に対する奏効率 (完全寛解及び部分寛解) を以下に示す。対象患者や評価基準の相違はあるが、国内外で異なる傾向はないと考えられ、本剤のループス腎炎に対する有効性が認められていると考える。

ループス腎炎症例における奏効率 (%)					
			CR	PR	奏効率
国内報告 ⁹⁾	ループス腎炎症例 (17例)	ACR 効果判定基準(%)	35.3	23.5	58.8
		LUNAR 効果判定基準(%)	29.4	23.5	52.9
	ループス腎炎症例のうち Class III/IV の 症例 (10例)	ACR 効果判定基準(%)	40.0	30.0	70.0
		LUNAR 効果判定基準(%)	40.0	20.0	60.0
国内報告 ¹³³⁾ ¹³⁴⁾	JCR-I	375 mg/m ²	18.1	36.1	54.2
		1,000 mg/body	27.6	20.7	48.3
	JCR-II	375 mg/m ²	19.4	29.2	48.6
		1,000 mg/body	27.6	24.1	51.7
海外報告	(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況の 8 報 ^{4) 23) 29) 30) 36) 37) 48) 49)}		23%	6%	55%
			~	~	~
	(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況で 20 例未満の報告の 12 報 ^{18) 20) 24) 25) 28) 35) 42) 45) 51)-54)}		81%	38%	100%
			~	~	~
	(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況の 8 報 ^{3) 14) 22) 26) 31) 32) 63) 64)}		12%	10%	53%
			70%	65%	91%
		27%	27%	66%	
		~	~	~	
		67%	63%	100%	

一方、小児ループス腎炎に対する本剤の使用について、「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」及び「6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について」に示したとおり、海外からの臨床使用報告^{43) 44) 46) 56) 58)-61)}があり、海外のリコメンデーション³⁴⁾において本剤の治療を検討することが推奨されていること、レジストリー研究やシステマティック・レビューの結果⁶⁵⁾が公表されていること、国内から臨床使用報告¹¹⁸⁾⁻¹³²⁾が確認されている。また、今般実施された国内使用実態調査の結果^{133) 134)}から、報告例数は限られるものの、小児ループス腎炎に対しても 3 例に対する本剤の使用実態が確認されており、関連 4 学会（日本リウマチ学会、日本腎臓学会、日本小児リウマチ学会、及び日本小児腎臓病学会）から合同ステートメント¹³⁴⁾が公表されている。小児のループス腎炎は、小児 SLE においてほぼ必発であり、最も発症頻度が高く、かつ生命予後にも影響する臓器病変であると報告されている¹³⁶⁾。現在本邦では、小児ループス腎炎の治療薬として、ステロイド及び CYC、MMF 等が用いられているが、ステロイドによる成長障害や CYC による性腺障害等が報告されているこ

と、これらの薬剤が奏効しない難治例が存在することから、他の治療選択肢が必要とされており、小児ループス腎炎に対して治療選択肢を増やすことは医療上大きな意義を有すると考える。

国内外ともに前向きと比較臨床試験の公表文献はないものの、「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について（1）無作為化比較試験，薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」の項に示した国内外の小児に関する公表文献では、本剤の投与により尿蛋白の改善や併用コルチコステロイドの減量等が認められた^{43) 46) 56) 59) 60) 61)}。また、小児 SLE に対する本剤の有効性及び安全性を評価するためのシステマティック・レビュー⁶⁷⁾では、本剤が腎病変を含む症状に対する有効性に関して十分なプロファイルを示したことから、小児ループス腎炎を含む小児 SLE に対する有望な治療法であると結論付けられている。小児期発症ループス腎炎に関するリコメンデーションでは、本剤の成人ループス腎炎における有効性の成績や小児コホートにおける成績から、小児の難治性ループス腎炎に対して本剤の使用を検討するよう推奨がある³⁴⁾。さらに、国内使用実態調査では、小児 3 例における本剤の使用が確認され、問題となる副作用を認めることなく、1 例で部分寛解が認められた（「6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について」表 7）。なお、EULAR/ERA-EDTA リコメンデーション⁶⁾及び KDIGO ガイドライン⁸⁾では、エビデンスには限りがあるものの、既存の小児に関する公表文献や、成人におけるエビデンスに基づき、成人と同様の治療法を推奨するとされている。

以上より、成人と同様に、小児ループス腎炎に対しても本剤の有効性は期待できると考える。

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

「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」及び「6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について」のとおり、ループス腎炎症例に対して本剤を投与した場合に確認された安全性情報は、これまでに確認されている本剤の安全性情報と同様であると考えられるが、重篤な有害事象も確認されていることから、ループス腎炎に対する知識・経験を有する医師のもとで、本剤の特徴的な薬物有害反応である infusion reaction や感染症に十分な注意を払うことで、本剤投与が可能であると考ええる。

海外の報告では、米国における、本剤のループス腎炎を対象としたプラセボ対照二重盲検無作為化比較による臨床第 III 相試験（LUNAR 試験）^{16) 17)}にて、好中球減少、白血球減少、低血圧の発現傾向が高いことが報告されており、その他の報告では、重篤な有害事象として、入院を伴う感染症と重症の末梢血管障害に対する手術の合併症による死亡及び突然死²³⁾、発熱性好中球減少症、重篤な好中球減少症、重篤な壊疽性筋膜炎及び敗血症³⁶⁾、糖尿病に関連した重篤な代謝性アシドーシス及び肺炎の発現とびまん性の肺浸潤による呼吸不全での死亡例³⁰⁾、敗血症性ショック、敗血症性関節炎、可逆性白質脳症及び SLE の増悪と高血圧による広範囲な脳出血による死亡例²⁹⁾、肺胞出血、Staphylococcus aureus による右臍部膿瘍及び

Pneumocystis carinii 肺炎²⁰⁾、カニューレ部の蜂巣炎、尿性敗血症及び胸部感染症と帯状疱疹⁵¹⁾、血液透析中の重症の敗血症及び MRSA による敗血症³⁵⁾、ガンマグロブリン血症と大腸菌による腎盂腎炎²⁵⁾、臀部の多巣性嚢腫による敗血症性ショックによる死亡⁴⁵⁾、下顎骨炎、発熱、皮疹、関節炎を伴う血清病及び呼吸不全と心不全による死亡のため本剤投与を中止、好中球減少及び緑膿菌敗血症、肺感染症による死亡等⁵²⁾、帯状疱疹、蜂巣炎、大腸菌敗血症²⁸⁾、重篤な infusion reaction（心膜炎、血清病、咽頭腫脹・発疹・頻脈、息切れ・多発性筋痛、広範囲な発疹、アナフィラキシー、発熱・多発性関節痛）及び重篤な感染症（胸部感染症、帯状疱疹、敗血症）、活動性 SLE 及び感染症、突然の心停止及び末期腎不全による重篤な敗血症による死亡⁵³⁾、肺炎球菌性髄膜炎⁵⁴⁾、重症感染症⁴¹⁾が報告されている。一方、国内の報告では、帯状疱疹ヘルペス、肺炎及び褥瘡感染症⁶²⁾、grade 3 又は grade 4 の有害事象¹⁰²⁾、脳梗塞、脳出血及び死亡（本剤との因果関係は否定的）^{27) 110)-115)}、infusion reaction（発熱、関節痛、悪寒、浮腫、発疹）、感染症（硬膜外膿瘍、細菌性腸炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎）、肝障害、脳梗塞、汎血球減少症及び無顆粒球症^{133) 134)}が報告されている。

また、小児においては、海外より、MMF 群及び CYC 群と比較して本剤群で有害事象の発現が低いこと⁵⁶⁾、重篤な有害事象の発現は稀であること⁴⁶⁾、敗血症、重症の血液毒性及び IVIG 投与が必要な IgG と IgM 値の低下⁵⁹⁾、漿膜炎、黄色ブドウ球菌による心内膜炎、僧帽弁及び大動脈弁の疣贅を発現し手術後に死亡及び脳血管炎⁶⁰⁾、細菌性肺炎⁴⁴⁾が報告されており、国内においては帯状疱疹^{133) 134)}の発現が報告されている。

本剤に関連する主たる有害事象は本剤投与に伴う infusion reaction であり、本剤投与前にプレメディケーションを実施することで発現及び重症化の予防が可能であり、通常診療においても一般的に行われている。なお、infusion reaction の発現や重症化を予測することは難しいことから、緊急時に処置ができる医療機関及び、SLE やループス腎炎に対する十分な知識・経験を持つ医師のもとで本剤を使用することが望ましいと考える。

また、本剤による B 細胞枯渇に伴い、感染症発現リスクの上昇が懸念され、特にループス腎炎に対する本剤の使用は、標準的治療法で効果が得られない患者が対象となり、本剤投与までにグルココルチコイドや免疫抑制剤による治療が行われていることで、免疫抑制状態にある患者に対する投与が想定されることから、感染症の発現に対しては十分な注意を払う必要があると考える。上述のとおり、成人及び小児にかかわらず、重篤な感染症の発現も認められており、また、ループス腎炎を含む SLE に対する本剤使用の英国におけるレジストリー報告⁴⁰⁾では、特に寛解導入期として本剤と大量ステロイド剤を併用した場合に感染症リスクが高いことが示唆されており、注意を要するとされている。

（3）要望内容に係る公知申請の妥当性について

成人のループス腎炎について

欧米等 6 カ国において、本剤のループス腎炎に対する適応は承認されていないものの、ガイドラインやリコメンデーション⁵⁾⁻⁸⁾において既存治療で十分な効果が得られない場合や既存治療に不耐容・禁忌の場合に本剤の使用を考慮するよう推奨があり、また、保険償還され

ている場合³³⁾⁴⁷⁾もある。

本剤のループス腎炎を対象としたプラセボ対照二重盲検無作為化比較による臨床第 III 相試験 (LUNAR 試験)¹⁶⁾¹⁷⁾では、プラセボと比較して有意な有効性は認められなかったが、試験デザインに課題があったことが考察されており、事後解析³⁸⁾では末梢血 B 細胞の低下・枯渇と、枯渇までの期間と枯渇期間が 78 週時点の完全寛解に関連することが見出されている。

また、前方視的オープンラベル観察試験⁴⁸⁾や前方視的観察試験²³⁾をはじめ、海外のループス腎炎に対する本剤の検討や症例報告²⁾⁴⁾¹⁸⁾²⁰⁾²⁴⁾²⁵⁾²⁸⁾²⁹⁾³⁰⁾³⁵⁾⁻³⁷⁾⁴¹⁾⁴²⁾⁴⁵⁾⁴⁹⁾⁻⁵⁵⁾において、本剤の有効性が認められており、レジストリー研究、システマティック・レビュー及びメタ・アナリシス等の研究報告³⁾¹⁴⁾²²⁾²⁶⁾³¹⁾³²⁾⁶³⁾⁶⁴⁾より、既存治療抵抗性のループス腎炎に対する本剤の有効性が報告されており、尿蛋白の改善、疾患活動性の改善に加え、併用ステロイドの漸減が期待される。

国内においては、オープンラベル臨床第 II 相試験 (IDEC-C2B8-A4 試験)の結果から、既存治療抵抗性のループス腎炎患者を含む難治性 SLE 患者に対する本剤の有効性及び安全性が示唆されており⁹⁾、パイロットスタディ⁶²⁾の結果も報告されていること、国内の臨床使用報告⁷⁵⁾⁻¹¹⁷⁾が確認されていることから既存治療で効果不十分な難治性ループス腎炎患者に対して本剤が治療選択肢の一つになり得ると考える。さらに、今般実施された国内使用実態調査¹³³⁾¹³⁴⁾の結果において、本剤の難治性ループス腎炎に対する国内の使用状況がまとめられ、有効性及び安全性について確認されている。

以上より、難治性ループス腎炎に対する本剤の使用実態は国内外ともに十分にあり、「(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」に示したとおり、本剤の難治性ループス腎炎に対する有効性が期待でき、また、「(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」において示したとおり、標準的治療法で効果が得られないループス腎炎患者の状態を考慮し、また、本剤に特徴的な **infusion reaction** 及び感染症の発現に十分に注意を払いながら、緊急時に処置ができる医療機関及び、SLE やループス腎炎に対する十分な知識・経験を持つ医師のもとで本剤を使用することで、本剤はループス腎炎の治療において使用できると考えられる。

なお、SLE は生殖可能な年齢での発症率が高く¹³⁸⁾、全経過中 SLE の 40~70%に合併¹³⁹⁾するループス腎炎も同様に若年での発症率が高いと考えられるが、現在治療薬として使用されている CYC や MMF には性腺障害や催奇形性の問題があることから、本剤の様な他の治療選択肢が必要とされている。

以上より、海外のガイドラインにおいて本剤の使用が推奨されており、ループス腎炎に対して本剤が投与され、有効性及び安全性について検討された報告及び使用実態を示す報告があり、メタ・アナリシス及び成書においても本剤に関する記載があることから、本剤は、国内外においてループス腎炎に対する標準的な治療法の 1 つとして使用されていると考えられ、公知申請は妥当であると考ええる。

なお、本要望は成人ループス腎炎についての要望であるが、「5. 要望内容に係る国内外の

公表文献・成書等について」及び「6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について」に示したとおり、小児ループス腎炎に対する本剤の使用について海外からの臨床使用報告⁴³⁾⁴⁴⁾⁴⁶⁾⁵⁶⁾⁵⁸⁾⁶¹⁾、海外のリコメンデーション³⁴⁾において、本剤の治療を検討することが推奨されていること、レジストリー研究やシステマティック・レビューの結果⁶⁹⁾が公表されていること、国内から臨床使用報告¹¹⁸⁾¹³²⁾が確認されていること、今般実施された国内使用実態調査で3例の報告があったことから、小児ループス腎炎に対しても本剤の使用実態が確認されており、現在ループス腎炎の治療で用いられている副腎皮質ステロイド及びCYC、MMF等において成長障害や性腺障害、催奇形性等が問題であることを考慮した場合には、小児ループス腎炎に対する本剤の使用についても開発対象として考慮すべきと考える。

SLEは小児患者にも発症することが知られている。小児のSLEは、成人と比較してループス腎炎の合併率が高く、SLEと診断された患者の約50～80%にループス腎炎が認められたとの報告がある¹⁴⁰⁾。令和2年度の特定期疾患（難病）医療受給者証所持者数の調査結果によると、本邦におけるSLE患者は0～9歳が2人、10～19歳が303人であり（厚生労働省 令和2年度衛生行政報告例¹⁴¹⁾）、国内使用実態調査で収集された小児3例の年齢は11歳（2例）及び14歳であった。

また、本邦でループス腎炎を効能・効果として承認されている医薬品としては、タクロリムス、ミゾリビン及びMMFがあるが、タクロリムス及びミゾリビンは小児用法・用量は承認されておらず、小児ループス腎炎の治療薬としては、ステロイド及びCYC、MMF等が用いられている。しかし、小児においてはステロイドによる成長障害やCYCによる性腺障害等が報告されていること、これらの既承認薬剤が奏効しない患者が存在することからも、他の治療選択肢が必要とされている。米国及びカナダの研究者らによる、小児ループス腎炎の病型や治療研究を目的とした横断的研究組織CARRAの調査結果では、小児医療の現場において本剤が選択される傾向が示されている¹⁴²⁾。このような状況や国内外の文献報告及び国内使用実態調査の結果等における有効性及び安全性（「（1）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」及び「（2）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」の項参照）を考慮した場合、ループス腎炎における小児用法・用量の追加について公知申請とすることは妥当と考える。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

（1）効能・効果について

「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」「（4）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況」に示したとおり、海外のガイドラインにおいて、治療抵抗性例に対して本剤の投与が推奨されている。

国内外の使用実態については、「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」「（1）無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」のとおり、主に既存治療抵抗性のループス腎炎を対象に本剤を投与した成績が多く報告されており、有効性及

び安全性が認められている。

活動性の高いループス腎炎が進行した場合、ネフローゼ症候群を呈し末期腎不全に至り、末期腎不全となった場合には透析療法等の代替療法が必要となることから、副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤による寛解導入療法に抵抗性である場合は、本剤の投与を試みるべきであると考え。

以上より、海外ガイドラインの記載状況及び国内外の使用実態から、効能・効果を「既存治療抵抗性のループス腎炎」とすることは妥当であると考え。

また、前述の通り、本剤の小児に対する有効性及び安全性についてはある程度のエビデンスが蓄積されており、既存治療のリスク（副腎皮質ステロイド、CYCに関連する成長障害や性腺障害等）を考慮すると、本剤の小児への使用も考慮されるべきと考え。

（２）用法・用量について

国内外の臨床試験における本剤の用法・用量は「1回あたり 375 mg/m²を1週間間隔で4回投与、又は1回あたり 1,000 mg/bodyを2週間空けて2回投与（Day 1、Day 15）」と2種類の用法・用量が設定されている。

「（４）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況」に示したとおり、海外のガイドラインとしてはKDIGOガイドライン⁸⁾にて、疾患活動性の高いClass III又はClass IVのループス腎炎に対する初期治療において、コルチコステロイドや免疫抑制剤の上乗せ治療として本剤1gをday 1及びday 15に投与と規定されている。また、EULAR/ERA-EDTAリコメンデーション⁹⁾において、本剤の用法・用量として1回当たり1,000 mg/bodyをday 0及びday 14に投与と規定されている。

「５．要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」「（１）無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」においては、主に1回あたり1,000 mgを2週間間隔で2回投与する用法・用量^{2) 4) 20) 23)-25) 30) 35) 36) 38) 41) 45) 48) 49) 51) 53)}、又は375 mg/m²を1週間間隔で4回投与する用法・用量^{2) 18) 24) 25) 29) 36) 42) 45) 52)-55)}が使用されている。（海外では、関節リウマチ及び尋常性天疱瘡に対して1,000 mgを2週間間隔で2回投与する用法・用量が承認されている。本邦において関節リウマチは未承認）。

本邦での臨床使用実態については、「６．本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について」「（２）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について」で示したとおり、375 mg/m²を1週間間隔で4回又は8回投与する用法・用量が既に別の効能・効果において承認されていることから、本剤の用法・用量が確認できた報告では、1回あたり1,000 mgを投与する方法（1回～4回）^{27) 102) 110)-115)}よりも、1回あたり375 mg/m²を1～2週間間隔で1～4回投与している場合が多い^{27) 75) 78)-80) 83)-87) 90) 91)-96) 98) 105) 106) 110)-115)}。また、日本リウマチ学会、日本腎臓学会、日本小児リウマチ学会及び日本小児腎臓病学会により実施された国内使用実態調査^{133), 134)}では、本剤の用法・用量について小児を含めた約70%の症例で1回あたり375 mg/m²を1～2週間間隔で1～4回投与していることが報告されており、当該調査の結果を根拠として策定されたステートメントにおいても同用法・用量の使用が推奨されている。

また、国内臨床第 I/II 相試験 (IDEC-C2B8-A1 試験)¹⁴³⁾及び国内臨床第 II 相試験 (IDEC-C2B8-A4 試験)⁹⁾で本剤 1 回当たり 500 mg/body (≒375 mg/m²) を 1 週間間隔で 4 回投与と、1 回当たり 1,000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回投与 (及び維持療法として 6 ヶ月後に同じ用法・用量にて 2 週間間隔で 2 回) の有効性 (B 細胞枯渇) 及び安全性について検討しており、両用法・用量における有効性及び安全性に差が無かったことを確認している。

一方、小児について、海外では、本剤 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与⁴⁴⁾、本剤 375 mg/m² を 1 週間間隔で 2 回投与⁵⁶⁾、本剤 750 mg/m² を約 14 日間隔で 2 回投与^{46) 61)}、375~500 mg/m² を 14~20 日間隔で 4 回投与⁴³⁾、本剤 375 mg/m² を 1 回投与⁵⁸⁾、350~450 mg/m² を 2~12 回投与し、その後 375mg/m² の維持投与⁵⁹⁾、初回は本剤 188 mg/m²、2 回目以降は 375 mg/m² を 1 週間間隔で (合計 2~4 回) 投与⁶⁰⁾で投与された報告があり、国内では、375 mg/m² を 1 週間間隔で 2 回又は 4 回投与、又は 500 mg/body を 1 週間間隔で 2 回投与¹³⁴⁾、500 mg/回¹¹⁸⁾、350 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与し、その後 350 mg/m² を 3 ヶ月に 1 回投与^{126) 127)}、500 mg/回を 2 回¹²⁹⁾、500 mg/回を 1 週間ごとに 4 回投与¹³¹⁾であり、各試験や各医療機関でバラつきがあるが、本剤の投与量は体表面積を基に算出されること、国内既承認の適応症において、本剤 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与する用法・用量が設定されていることから、成人の用法・用量と合わせて「通常、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。」とすることは可能と考える。

以上より、用法・用量については、「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」「(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」又は「(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況」の報告、国内使用実態調査の結果¹³³⁾及びステートメント¹³⁴⁾、国内の臨床使用報告を考慮し、「通常、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。」とすることが適切と考える。

(3) 上記 (1) 及び (2) 以外の添付文書の記載内容について

1) 国内外の添付文書の記載内容 (注意喚起等) の異同について

欧米等 6 ヶ国及び本邦において、本剤は、ループス腎炎に対して承認されていないことから、いずれの国の添付文書においても本要望に関する記載はない。

2) 上記 1) 以外で本邦の添付文書上で改訂が必要と考えられる箇所の有無について

効能・効果に関連する使用上の注意において、既存治療で効果不十分なループス腎炎患者に対して投与を考慮する旨と、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与する旨記載することが適切と考える。また、ACR ガイドライン⁵⁾及び EULAR/ERA-EDTA リコメンデーション⁶⁾では、本剤の投与に際してはステロイドと併用することが推奨されており、国内ステートメント¹³⁴⁾においても「原則として副腎皮質ステロイドと併用する」と記載されていることから、＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

には、「ループス腎炎に対して本剤を投与する場合、原則として副腎皮質ステロイドと併用する」等記載することが適切と考える。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

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

国内外の文献報告及び国内使用実態調査の結果より、更なる臨床使用実態調査等は必要ないと考える。

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

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

必要に応じて、国内における使用実態調査に基づき設定する用法・用量について周知徹底するとともに、安全性情報の収集が必要と考える。

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- 1) 高崎芳成. 難治性ループス腎炎. 最新医学 2008; 63(5): 930-938.
- 2) Jónsdóttir T, Gunnarsson I, Mourão AF, et al. Clinical improvements in proliferative vs membranous lupus nephritis following B-cell depletion: pooled data from two cohorts. Rheumatology 2010; 49(8): 1502-1504. (ACR ガイドライン引用文献番号 61)
- 3) Díaz-Lagares C, Croca S, Sangle S, et al. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: pooled data from European cohorts. Autoimmun Rev 2012; 11(5): 357-364. (EULAR リコメンデーション引用文献番号 70、KDIGO ガイドライン引用文献番号 836)
- 4) Garcia-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Sandoval-Cruz M, et al. Anti-CD20 therapy in patients with refractory systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 52 Hispanic patients. Lupus 2010; 19(2): 213-219. (KDIGO ガイドライン引用文献番号 837)
- 5) Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. Arthritis Care Res 2012;

- 64(6): 797-808. (ACR ガイドライン)
- 6) Fanouriakis, Kostopoulou M, Cheema K, et al. 2019 update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(6): 713-723. (EULAR/ERA-EDTA リコメンデーション)
- 7) Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019; 78(6): 736-745. (EULAR リコメンデーション)
- 8) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021; 100(4S): S1-S276. (KDIGO ガイドライン)
- 9) Tanaka Y, Takeuchi T, Miyasaka N, et al. Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis who are refractory to conventional therapy. *Mod Rheumatol* 2016; 26(1): 80-86. (KDIGO ガイドライン引用文献番号 843)
- 1 0) 米国添付文書
- 1 1) 欧州製品情報
- 1 2) 加国製品情報
- 1 3) 豪州添付文書
- 1 4) Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French AutoImmunity and Rituximab registry. *Arthritis Rheum* 2010; 62(8): 2458-2466. (ACR ガイドライン引用文献番号 62)
- 1 5) Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab. *Arthritis Rheum* 2010; 62(1): 222-233. (ACR ガイドライン引用文献番号 63、小児期発症ループス腎炎に関するリコメンデーション引用文献番号 84)
- 1 6) Rovin BH, Appel G, Furie R, et al. Effect of rituximab (RTX) on anti-dsDNA and C3 levels and relationship to response: results from the LUNAR trial. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 406A. (ACR ガイドライン引用文献番号 64)
- 1 7) Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012; 64(4): 1215-1226. (KDIGO ガイドライン引用文献番号 759、小児期発症ループス腎炎に関するリコメンデーション引用文献番号 85、オランダガイドライン引用文献番号 56)
- 1 8) Gunnarsson I, Sundelin B, Jónsdóttir T, et al. Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis.

- Arthritis Rheum 2007; 56(4): 1263-1272. (KDIGO ガイドライン引用文献番号 762、オランダガイドライン引用文献番号 71)
- 1 9) Karim MY, Pisoni CN, Khamashta MA. Update on immunotherapy for systemic lupus erythematosus--what's hot and what's not!. Rheumatology 2009; 48(4): 332-341. (KDIGO ガイドライン引用文献番号 763)
- 2 0) Li EK, Tam LS, Zhu TY, et al. Is combination rituximab with cyclophosphamide better than rituximab alone in the treatment of lupus nephritis? Rheumatology 2009; 48(8): 892-898. (KDIGO ガイドライン引用文献番号 764)
- 2 1) Lu TY, Ng KP, Cambridge G, et al. A retrospective seven-year analysis of the use of B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus at University College London Hospital: the first fifty patients. Arthritis Rheum 2009; 61(4): 482-487. (KDIGO ガイドライン引用文献番号 765)
- 2 2) Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ, et al. Rituximab in systemic lupus erythematosus: A systematic review of off-label use in 188 cases. Lupus 2009; 18(9): 767-776. (BSR ガイドライン引用文献番号 202、KDIGO ガイドライン引用文献番号 766)
- 2 3) Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. Ann Rheum Dis 2013; 72(8): 1280-1286. (KDIGO ガイドライン引用文献番号 767)
- 2 4) Chavarot N, Verhelst D, Pardon A, et al. Rituximab alone as induction therapy for membranous lupus nephritis: A multicenter retrospective study. Medicine 2017; 96(27): e7429. (KDIGO ガイドライン引用文献番号 819)
- 2 5) Contis A, Vanquaethem H, Truchetet ME, et al. Analysis of the effectiveness and safety of rituximab in patients with refractory lupus nephritis: a chart review. Clin Rheumatol 2016; 35(2): 517-522. (KDIGO ガイドライン引用文献番号 835)
- 2 6) Iaccarino L, Bartoloni E, Carli L, et al. Efficacy and safety of off-label use of rituximab in refractory lupus: data from the Italian Multicentre Registry. Clin Exp Rheumatol 2015; 33(4): 449-456. (BSR ガイドライン引用文献番号 196)
- 2 7) Iwata S, Saito K, Hirata S, et al. Efficacy and safety of anti-CD20 antibody rituximab for patients with refractory systemic lupus erythematosus. Lupus 2018; 27(5): 802-811. (KDIGO ガイドライン引用文献 839)
- 2 8) Kotagiri P, Martin A, Hughes P, et al. Single-dose rituximab in refractory lupus nephritis. Intern Med J 2016; 46(8): 899-901. (KDIGO ガイドライン引用文献番号 841)
- 2 9) Melander C, Sallée M, Trolliet P, et al. Rituximab in severe lupus nephritis: early B-cell depletion affects long-term renal outcome. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4(3): 579-587. (KDIGO ガイドライン引用文献番号 842、オランダガイドライン引用文献番号 73)
- 3 0) Vigna-Perez M, Hernández-Castro B, Paredes-Saharopulos O, et al. Clinical and

- immunological effects of Rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study. *Arthritis Res Ther* 2006; 8(3): R83. (KDIGO ガイドライン引用文献番号 844、オランダガイドライン引用文献番号 70)
- 3 1) Weidenbusch M, Römmele C, Schröttle A, et al. Beyond the LUNAR trial. Efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(1): 106-111. (EULAR/ERA-EDTA リコメンデーション引用文献番号 71、KDIGO ガイドライン引用文献番号 845、小児期発症ループス腎炎に関するリコメンデーション引用文献番号 86)
- 3 2) Alshaiki F, Obaid E, Almuallim A, et al. Outcomes of rituximab therapy in refractory lupus: A meta-analysis. *Eur J Rheumatol* 2018; 5(2): 118-126. (EULAR/ERA-EDTA リコメンデーション引用文献番号 70、KDIGO ガイドライン引用文献番号 846)
- 3 3) Centers for Medicare & Medicaid Services -Local Coverage Determination (LCD). Available from: <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/lcd.aspx?lcdid=35026&ver=69&keyword=rituximab&keywordType=starts&areaId=all&docType=NCA,CAL,NCD,MEDCAC,TA,MCD,6,3,5,1,F,P&contractOption=all&sortBy=relevance&bc=1> [Cited 2022 June 1]
- 3 4) Groot N, de Graeff N, Marks SD, et al. European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(12): 1965-1973. (小児期発症ループス腎炎に関するリコメンデーション)
- 3 5) Davies RJ, Sangle SR, Jordan NP, et al. Rituximab in the treatment of resistant lupus nephritis: therapy failure in rapidly progressive crescentic lupus nephritis. *Lupus* 2013; 22(6): 574-582. (EULAR/ERA-EDTA リコメンデーション引用文献番号 72)
- 3 6) Jónsdóttir T, Zickert A, Sundelin B, et al. Long-term follow-up in lupus nephritis patientstreated with rituximab-clinical and histopathological response. *Rheumatology* 2013; 52(5): 847-855. (EULAR/ERA-EDTA リコメンデーション引用文献番号 73)
- 3 7) Zhang J, Zhao Z, Hu X. Effect of Rituximab on Serum Levels of Anti-C1q and Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies in Refractory Severe Lupus Nephritis. *Cell Biochem Biophys* 2015; 72(1): 197-201. (EULAR/ERA-EDTA リコメンデーション引用文献番号 74)
- 3 8) Gomez Mendez LM, Cascino MD, Garg J, et al. Peripheral Blood B Cell Depletion after Rituximab and Complete Response in Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13(10): 1502-1509. (EULAR/ERA-EDTA リコメンデーション引用文献番号 75、EULAR リコメンデーション引用文献番号 78)
- 3 9) McCarthy EM, Sutton E, Nesbit S, et al. Short-term efficacy and safety of rituximab therapy in refractory systemic lupus erythematosus: results from the British Isles Lupus Assessment Group Biologics Register. *Rheumatology* 2018; 57(3): 470-479. (EULAR/ERA-EDTA リ

コメンテーション引用文献番号 77)

- 4 0) Fernández-Nebro A, de la Fuente JL, Carreño L, et al. Multicenter longitudinal study of B-lymphocyte depletion in refractory systemic lupus erythematosus: the LESIMAB study. *Lupus* 2012; 21(10): 1063-1076. (EULAR/ERA-EDTA リコメンテーション引用文献番号 78)
- 4 1) Kraaij T, Kamerling SWA, de Rooij ENM, et al. The NET-effect of combining rituximab with belimumab in severe systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* 2018; 91: 45-54. (EULAR/ERA-EDTA リコメンテーション引用文献番号 85)
- 4 2) Boletis JN, Marinaki S, Skalioti C, et al. Rituximab and mycophenolate mofetil for relapsing proliferative lupus nephritis: a long-term prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(7): 2157-2160. (EULAR リコメンテーション引用文献番号 77、オランダガイドライン 72)
- 4 3) Trachana M, Koutsonikoli A, Farmaki E, et al. Safety and efficacy of rituximab in refractory pediatric systemic lupus erythematosus nephritis: a single-center experience of Northern Greece. *Rheumatol Int* 2013; 33(3): 809-813. (小児期発症ループス腎炎に関するリコメンテーション引用文献番号 45)
- 4 4) Baskin E, Ozen S, Cakar N, et al. The use of low-dose cyclophosphamide followed by AZA/MMF treatment in childhood lupus nephritis. *Pediatr Nephrol* 2010; 25(1): 111-117. (小児期発症ループス腎炎に関するリコメンテーション引用文献番号 56)
- 4 5) Bang SY, Lee CK, Kang YM, et al. Multicenter retrospective analysis of the effectiveness and safety of rituximab in Korean patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Autoimmune Dis* 2012; 2012: 565039. (KDIGO ガイドライン引用文献番号 834、小児期発症ループス腎炎に関するリコメンテーション引用文献番号 87)
- 4 6) Watson L, Beresford MW, Maynes C, et al. The indications, efficacy and adverse events of rituximab in a large cohort of patients with juvenile-onset SLE. *Lupus* 2015; 24(1): 10-17. (小児期発症ループス腎炎に関するリコメンテーション引用文献番号 88)
- 4 7) Clinical Commissioning Policy Rituximab for refractory Systemic Lupus Erythematosus (SLE) in adults and post-pubescent children [200402P]. Available from: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/07/Rituximab-for-refractory-Systemic-Lupus-Erythematosus-in-adults-and-post-pubescent-children-2.pdf> [Cited 2022 June 1]
- 4 8) Moroni G, Raffiotta F, Trezzi B, et al. Rituximab vs mycophenolate and vs cyclophosphamide pulses for induction therapy of active lupus nephritis: a clinical observational study. *Rheumatology* 2014; 53(9): 1570-1577.
- 4 9) Tsanyan ME, Soloviev SK, Radenska-Lopovok SG, et al. Clinical and morphological improvement of lupus nephritis treated with rituximab. *Folia Med* 2014; 56(4): 245-252.
- 5 0) Goswami RP, Sircar G, Sit H, et al. Cyclophosphamide Versus Mycophenolate Versus Rituximab in Lupus Nephritis Remission Induction: A Historical Head-to-Head Comparative

- Study. *J Clin Rheumatol* 2019; 25(1): 28-35.
- 5 1) Pepper R, Griffith M, Kirwan C, et al. Rituximab is an effective treatment for lupus nephritis and allows a reduction in maintenance steroids. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(12): 3717-3723. (オランダガイドライン引用文献番号 53)
 - 5 2) Lindholm C, Börjesson-Asp K, Zendjanchi K, et al. Longterm clinical and immunological effects of anti-CD20 treatment in patients with refractory systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2008; 35(5): 826-833.
 - 5 3) Catapano F, Chaudhry AN, Jones RB, et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in refractory and relapsing systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(11): 3586-3592.
 - 5 4) Sfikakis PP, Boletis JN, Lionaki S, et al. Remission of proliferative lupus nephritis following B cell depletion therapy is preceded by down-regulation of the T cell costimulatory molecule CD40 ligand: an open-label trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52(2): 501-513. (オランダガイドライン引用文献番号 69)
 - 5 5) Roccatello D, Sciascia S, Rossi D, et al. Intensive short-term treatment with rituximab, cyclophosphamide and methylprednisolone pulses induces remission in severe cases of SLE with nephritis and avoids further immunosuppressive maintenance therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(12): 3987-3992.
 - 5 6) Basu B, Roy B, Babu BG. Efficacy and safety of rituximab in comparison with common induction therapies in pediatric active lupus nephritis. *Pediatr Nephrol* 2017; 32(6): 1013-1021.
 - 5 7) Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000; 356(9237): 1255-1259.
 - 5 8) Pusongchai T, Jungthirapanich J, Khositseth S. Pediatric systemic lupus erythematosus in Thammasat University Hospital. *J Med Assoc Thai* 2010; 93 Suppl 7: S283-S293.
 - 5 9) Willems M, Haddad E, Niaudet P, et al. Rituximab therapy for childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Pediatr* 2006; 148(5): 623-627.
 - 6 0) Nwobi O, Abitbol CL, Chandar J, et al. Rituximab therapy for juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol* 2008; 23(3): 413-419.
 - 6 1) Marks SD, Patey S, Brogan PA, et al. B lymphocyte depletion therapy in children with refractory systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005; 52(10): 3168-3174.
 - 6 2) 田中良哉, 斎藤和義. SLE に対する抗 CD20 抗体療法の開発に関する研究. 厚生科学研究費補助金 (免疫・アレルギー疾患予防・治療研究事業) 免疫疾患に対する免疫抑制療法等先端的新規治療法に関する研究 平成 19 年度分担研究報告書.
 - 6 3) Murray E, Perry M. Off-label use of rituximab in systemic lupus erythematosus: a systemic review. *Clin Rheumatol* 2010; 29(7): 707-716. (オランダガイドライン引用文献番号 69)
 - 6 4) Witt M, Grunke M, Proft F, et al. Clinical outcomes and safety of rituximab treatment for

- patients with systemic lupus erythematosus (SLE) - results from a nationwide cohort in Germany (GRAID). *Lupus* 2013; 22(11): 1142-1149.
- 6 5) Vazzana KM, Daga A, Goilav B, et al. Principles of pediatric lupus nephritis in a prospective contemporary multi-center cohort. *Lupus* 2021; 30(10): 1660-1670.
- 6 6) Mahmoud I, Jellouli M, Boukhris I, et al. Efficacy and Safety of Rituximab in the Management of Pediatric Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *J Pediatr* 2017; 187: 213-219.
- 6 7) Vachvanichsanong P, McNeil E. Pediatric lupus nephritis: more options, more chances? *Lupus* 2013; 22(6): 545-553.
- 6 8) Harrison's Principles of Internal Medicine 20th Edition
- 6 9) Goldman-Cecil Medicine. 26th edition
- 7 0) ハリソン内科学 日本語版 第5版
- 7 1) van Telling AV, Voskuyl AE, Vervloet MG, et al. Dutch guidelines for diagnosis and therapy of proliferative lupus nephritis. *Neth J Med* 2012; 70(4): 199-207. (オランダガイドライン)
- 7 2) Bhat P, Radhakrishnan J. B lymphocytes and lupus nephritis: new insights into pathogenesis and targeted therapies. *Kidney Int* 2008; 73(3): 261-268. (オランダガイドライン引用文献番号 52)
- 7 3) Furie RA, Petri MA, Wallace DJ, et al. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. *Arthritis Rheum* 2009; 61(9): 1143-1151. (オランダガイドライン引用文献番号 55)
- 7 4) 日本リウマチ学会編. 全身性エリテマトーデス診療ガイドライン 2019. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 自己免疫疾患に関する調査研究.
- 7 5) Saito K, Nawata M, Nakayamada S, et al. Successful treatment with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) of life-threatening refractory systemic lupus erythematosus with renal and central nervous system involvement. *Lupus* 2003; 12(10): 798-800.
- 7 6) 名和田雅夫、斎藤和義、中塚敬輔、他. 致死性合併症を併発した治療抵抗性 SLE に対して抗 CD20 抗体 (rituximab) が著効した 3 症例. *日本臨床免疫学会会誌* 2003; 26(4): 243.
- 7 7) 田中良哉. 全身性エリテマトーデス—免疫異常と腎症の最近の知見 分子標的薬. *腎と透析* 2013; 74(1): 81-87.
- 7 8) 増田智広、尾崎武徳、伊藤功、他. 肺胞出血を繰り返した SLE の 1 例. 第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会／第 19 回国際リウマチシンポジウム 2010; 54th-19th: 631.
- 7 9) 東光久、石丸裕康、八田和大. 3 年間の寛解後に再燃し、Rituximab (RTX) 再投与にて再寛解となった難治性ループス腎炎の一例. 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会／第 18 回国際リウマチシンポジウム 2009; 53th-18th: 356.

- 80) 花見健太郎、斎藤和義、名和田雅夫、他. リツキシマブによる血管障害の改善を Magnetic resonance angiography (MRA) にて評価し得た神経精神 SLE (NPSLE) の 2 症例. 第 52 回日本リウマチ学会総会・学術集会/第 17 回国際リウマチシンポジウム 2008; 52th-17th: 268.
- 81) 長谷川均、河野政志、阿部圭見、他. 生物学的製剤による難治性膠原病疾患の治療. 日本内科学会雑誌 2009; 98: 201.
- 82) 藤井幸一、斎藤和義、中塚敬輔、他. 抗 CD20 抗体 rituximab は重篤な SLE 3 症例に奏効した. 第 48 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2004; 48th: 215.
- 83) 西岡亜紀、橋本尚明、北野将康、他. 抗 CD20 モノクローナル抗体 (リツキシマブ) が難治性ループス腎炎に有効であった一例. 第 50 回日本リウマチ学会総会・学術集会/第 15 回国際リウマチシンポジウム 2006; 50th-15th: 322.
- 84) 益田加奈子、林田真衣子、秋元正樹、他. 肺動脈性肺高血圧症を合併した全身性エリテマトーデスに対しリツキシマブが奏効した 1 例. 九州リウマチ 2015; 35(1): 61-66.
- 85) 益田加奈子、窪田佳代子、林田真衣子、他. 肺動脈性肺高血圧症を合併した全身性エリテマトーデスに対しリツキシマブが奏効した 1 例. 九州リウマチ 2015; 35(1): S8.
- 86) 益田加奈子、窪田佳代子、林田真衣子、他. 肺動脈性肺高血圧症を合併した全身性エリテマトーデスに対しリツキシマブが奏効した 1 例. 第 48 回九州リウマチ学会 2014; 48th: 49.
- 87) 前田真理、北川章充、神村豊、他. 難治性ループス腎炎の 1 例. 日腎会誌 2010; 52(6): 850.
- 88) 宮村知也、渡邊秀之、高濱宗一郎、他. 血栓性血小板減少性紫斑病を合併した全身性エリテマトーデスの臨床的検討. 日本臨床免疫学会会誌 2008; 31(3): 159-165.
- 89) 大谷良江、小林凡子、岩本麻里、他. ループス腎炎に合併した難治性 TTP にリツキシマブが奏功した一例. 日腎会誌 2007; 49(6): 584.
- 90) 東光久、石丸裕康、八田和夫、他. Rituximab (抗 CD20 モノクローナル抗体) が有効であった難治性ループス腎炎の一例. 第 48 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2004; 48th: 327.
- 91) 平栗雅樹、元山天佑、岩本太郎、他. 全身性エリテマトーデスに合併した血栓性血小板減少性紫斑病に rituximab が有効であった 2 症例. 成田赤十字病院誌 2007; 10(1): 13-17.
- 92) 平栗雅樹、柳沢孝夫. 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) を合併した難治性 SLE に rituximab が有効であった一例. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会/第 16 回国際リウマチシンポジウム 2007; 51th-16th: 306.
- 93) 和倉大輔、庄田武司、光広玲子、他. TTP と腸腰筋内血腫を合併し、治療抵抗性であった SLE の一例. 第 50 回日本リウマチ学会総会・学術集会/第 15 回国際リウマチシンポジウム 2006; 50th-15th: 329.
- 94) 岩田慈、田中良哉. SLE に対する抗 CD20 抗体 リツキシマブの効果. リウマチ科

- 2006; 35(1): 45-51.
- 9 5) Tokunaga M, Fujii K, Saito K, et al. Down-regulation of CD40 and CD80 on B cells in patients with life-threatening systemic lupus erythematosus after successful treatment with rituximab. *Rheumatology* 2005; 44(2): 176-182.
- 9 6) 田中良哉. 難治性 SLE に対するリツキシマブの治療成績. *リウマチ科* 2005; 33(5): 529-534.
- 9 7) 井上嘉乃、中野和久、宮崎佑介、他. 治療抵抗性の関節リウマチと全身性エリテマトーデス併発に対しリツキシマブ投与で疾患活動性制御できた 1 例. 第 48 回九州リウマチ学会 2014; 48th: 78.
- 9 8) 榮野川清香、横川直人、綿貫聡、他. リツキシマブが著効した難治性全身性エリテマトーデスの 1 例. 第 603 回日本内科学会関東地方会 2014; 603rd: 52.
- 9 9) 岡本祐子、立石睦人、北群宏次、他. リツキシマブ治療期間中に心外膜炎を発症した全身性エリテマトーデスの 1 例. 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会／第 18 回国際リウマチシンポジウム 2009; 53th-18th: 362.
- 1 0 0) 鈴木知佐子、小原美琴子、山本元久、他. 当科における難治性全身性エリテマトーデスに対する rituximab の使用経験. *日本臨床免疫学会会誌* 2006; 29(4): 264.
- 1 0 1) 前澤玲華、倉沢和宏、松野和彦、他. リツキシマブ投与が奏功した中枢神経ループスの一例. 第 50 回日本リウマチ学会総会・学術集会／第 15 回国際リウマチシンポジウム 2006; 50th-15th: 261.
- 1 0 2) Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with lupus nephritis. 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2014; 58th: 706.
- 1 0 3) 轟泰幸、中野和久、久保智史、他. リツキシマブ (RTX) がいずれにも奏効した全身性強皮症・関節リウマチ合併血管炎を伴う SLE の一例. 第 52 回九州リウマチ学会 2016; 52nd: 81.
- 1 0 4) 大久保直樹、中野和久、岩田慈、他. リツキシマブ (RTX) で救命しえた RA の経過中に血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 合併 SLE を発症した一例 第 51 回九州リウマチ学会. 2016; 51st: 73.
- 1 0 5) 花井俊一郎、小林義照、伊藤遼介、他. リツキシマブとベリムマブ併用療法が奏功した血栓性微小血管症を伴う難治性ループス腎炎の 1 例. 第 65 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2021; 65th: 621.
- 1 0 6) 高野杏子、長沢英治、横井俊介、他. ループス腎炎に対しリツキシマブが有効であった一例. 第 64 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2020; 64th: 741.
- 1 0 7) 小國英智、倉島悠子、茂木誠司、他. 難治性 SLE に対しリツキシマブとベリムマブを併用した一例. 第 64 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2020; 64th: 740.
- 1 0 8) 飯田和馬、中島裕史、池田啓、他. Infusion reaction でリツキシマブ投与が困難なループス腎炎に対しオフアツムマブで寛解導入を行った一例. *アレルギー* 2018; 68(4-5): 586.

- 1 0 9) 桐戸敬介、飯田和馬. Infusion reaction のためリツキシマブ投与が困難であった難治性ループス腎炎に対しオファツムマブを用いて寛解導入を行った 1 例. 千葉医学 2020; 96(3月4日): 79.
- 1 1 0) 岩田慈、齋藤和義、大久保直紀、他. 治療抵抗性 SLE に対する抗 CD20 抗体 (リツキシマブ) の有効性、安全性およびその作用機序の検討. 日本内科学会雑誌 2019; 108: 278.
- 1 1 1) 岩田慈、齋藤和義、大久保直紀、他. 治療抵抗性 SLE に対する抗 CD20 抗体 (リツキシマブ) の有効性および安全性. 九州リウマチ 2018; 38(2): S46.
- 1 1 2) 岩田慈、齋藤和義、大久保直紀、他. 治療抵抗性 SLE に対する抗 CD20 抗体 (リツキシマブ) の有効性および安全性. アレルギー 2018; 67(4-5): 572.
- 1 1 3) 岩田慈、齋藤和義、大久保直紀、他. 治療抵抗性 SLE に対する抗 CD20 抗体 (リツキシマブ) の有効性および安全性. 九州リウマチ学会 2018; 55th: 69.
- 1 1 4) 岩田慈、齋藤和義、大久保直紀、他. 治療抵抗性 SLE に対する抗 CD20 抗体 (リツキシマブ) 療法の有効性. 九州リウマチ 2017; 37(1): S11.
- 1 1 5) Iwata S, Saito K, Ohkubo N, et al. The efficacy and safety of anti-CD20 antibody rituximab for refractory patients with Systemic Lupus Erythematosus. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2017; 61st: 362.
- 1 1 6) 島村芳子、堀野太郎、刑部有紀、他. マントル細胞リンパ腫にループス腎炎を合併し、リツキシマブ、ボルテゾミブ治療が奏功した一例. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2017; 61st: 745.
- 1 1 7) 刑部有紀、松本竜季、大出佳寿、他. マントル細胞リンパ腫にループス腎炎を合併した一例. 日本腎臓学会誌 2016; 58(6): 954.
- 1 1 8) 中村真隆、宮村知也、渡邊秀之、他. 継続的血漿交換療法と免疫抑制剤の併用療法が奏功した TTP 合併 SLE の一例. 九州リウマチ 2008; 28(2): 125-129.
- 1 1 9) 菅野修人、川崎幸彦、小野敦史、他. 難治性全身性エリテマトーデス (SLE) 症例に対するリツキシマブ投与の効果. 日本小児腎臓病学会学術集会 第 50 回記念大会 2015; 50th: 212.
- 1 2 0) 川崎幸彦、菅野修人、大原信一郎、他. 難治性全身性エリテマトーデス (SLE) 症例に対する Rituximab (RTX) 投与の効果. アレルギー. 2015; 64: 594.
- 1 2 1) 菅野修人、川崎幸彦、小野敦史、他. 小児期発症難治性全身性エリテマトーデス (SLE) 発症に対するリツキシマブ投与の効果. 日腎会誌 2015; 57(6): 1012.
- 1 2 2) 菅野修人、川崎幸彦、陶山和秀、他. リツキシマブ投与にて投与薬剤の減量が可能となった難治性 SLE 患者の 1 例. 日本小児科学会雑誌 2015; 119(6): 1051.
- 1 2 3) 菅野修人、川崎幸彦、陶山和秀、他. リツキシマブ投与にて投与薬剤の減量が可能となった難治性 SLE 患者の 1 例. 福島医学雑誌 2016; 66(1): 54.
- 1 2 4) 川崎幸彦、菅野修人、大原信一郎、他. 難治性 SLE 症例に対する Rituximab (RTX) 投与後の長期効果に関して. アレルギー 2017; 66(4-5): 688.

- 1 2 5) 川崎幸彦、管野修人、前田亮、他. 難治性全身性エリテマトーデス (SLE) 症例に対するリツキシマブ(RTX) 投与後の長期効果に関して. 第 28 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会 2018; 28th: 105.
- 1 2 6) 海野杏奈、沢登恵美、中澤眞平、他. 抗 CD20 抗体療法を施行後に蛋白尿と血尿が改善した幼児期発症ループス腎炎. 日本小児腎臓病学会雑誌 2006; 19(1): 141.
- 1 2 7) 金井宏明、海野杏奈、松下香子、他. ステロイド投与により γ グロブリン関連無菌性髄膜炎の発症が予防できた SLE 女児例. 日本小児科学会雑誌 2008; 112(2): 365.
- 1 2 8) 近藤應、寺本貴英、青木美奈子、他. ステロイドパルス, シクロホスファミドパルス療法に抵抗性であったループス腸炎の一例. 日本小児科学会雑誌. 2007; 111(2): 401.
- 1 2 9) 高木陽子、小林靖子、池内由果、他. マルチターゲット療法にヒドロキシクロロキン、免疫吸着療法、リツキシマブ投与を加えて寛解導入し得た小児期発症重症ループス腎炎の 1 例. 小児リウマチ 2018; 9(1): 45-50.
- 1 3 0) 高木陽子、吉澤千景、池内由果、他. 寛解導入に難渋している全身性エリテマトーデスの一例. 第 27 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会 2017; 27th :110.
- 1 3 1) 豊福悦史、檜佐香織、鹿間芳明、他. ループス腎炎に続発したネフローゼ症候群へのリツキシマブの使用経験. 第 27 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会 2017; 27th :87.
- 1 3 2) 高木陽子、吉澤千景、池内由果、他. 群馬大学で経験した小児期発症重症ループス腎炎 8 例の後方視的検討. 日本小児腎臓病学会雑誌 2017; 30(1): 173.
- 1 3 3) Tanaka Y, Nakayamada S, Yamaoka K, et al. Rituximab in the Real-World Treatment of Lupus Nephritis: A Retrospective Cohort Study in Japan. Mod Rheumatol 2022. [Online ahead of print.]
- 1 3 4) 日本リウマチ学会、日本腎臓学会、日本小児リウマチ学会、他. ループス腎炎に対するリツキシマブ（遺伝子組換え）使用に関するステートメント.2022年2月18日第1版.
- 1 3 5) Renal Disease Subcommittee of the American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria. The American College of Rheumatology response criteria for proliferative and membranous renal disease in systemic lupus erythematosus clinical trials. Arthritis Rheum 2006; 54(2): 421-432.
- 1 3 6) 伊藤秀一. 小児 SLE とループス腎炎—診断と治療戦略—. 日本小児腎臓病学会雑誌 2016; 29(1): 1-7.
- 1 3 7) Kobayashi M, Kageyama Y, Ando T, et al. All-case Japanese post-marketing surveillance of the real-world safety and efficacy of rituximab treatment in patients with refractory nephrotic syndrome. Clin Exp Nephrol 2021; 25(8): 854-864.
- 1 3 8) 難病情報センターウェブサイト. 全身性エリテマトーデス (SLE) (指定難病 49) . Available from: <http://www.nanbyou.or.jp/entry/53> [Cited 2022 June 9]

- 1 3 9) 高部朋、唐沢一憲、内田啓子. 全身性エリテマトーデス ループス腎炎. 日本臨牀 2019; 77(3): 437-444.
- 1 4 0) Brunner HI, Gladman DD, Ibañez D, et al. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008; 58(2): 556-562.
- 1 4 1) 難病情報センターウェブサイト. 令和 2 年度 衛生行政報告例. Available from: <http://www.nanbyou.or.jp/entry/5354> [Cited 2022 June 9]
- 1 4 2) Gilbert M, Goilav B, Hsu JJ, et al. Differences in rituximab use between pediatric rheumatologists and nephrologists for the treatment of refractory lupus nephritis and renal flare in childhood-onset SLE. *Pediatr Rheumatol Online J* 2021; 19(1): 137.
- 1 4 3) 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.