# 医療上の必要性の高い未承認薬･適応外薬検討会議
# 公知申請への該当性に係る報告書
# リツキシマブ（遺伝子組換え）
# 広義の自己免疫性溶血性貧血（温式、冷式を含む）

## 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：リツキサン点滴静注 100 mg、同点滴静注 500 mg | |
| | 会社名：全薬工業株式会社 | |
| 要望者名 | 一般社団法人　日本血液学会 | |
| 要望内容 | 効能・効果 | 広義の自己免疫性溶血性貧血（温式、冷式を含む） |
| | 用法・用量 | リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m$^2$ を 1 週間間隔で計 4 回点滴静注する。 |
| | 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

第 58 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（令和 6 年 3 月 22 日）において、別添のとおり医療上の必要性の基準に該当すると判断した。

## ３．公知申請の妥当性について

企業見解を提出した企業は、公知申請の妥当性について下記のとおり説明している。

- 有効性について、別紙 1 の企業見解 p.55 及び別紙 2 の企業見解 p.50 記載のとおり、海外の臨床試験成績、国内外の教科書、診療ガイドライン及び症例報告等から、成人及び小児における温式又は冷式の自己免疫性溶血性貧血に対するリツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）の有効性は期待できる。
- 安全性について、別紙 1 の企業見解 p.55 及び別紙 2 の企業見解 p.51 に記載のとおり、温式又は冷式の自己免疫性溶血性貧血の治療に本薬を用いた際の安全性は、温式又は冷式の自己免疫性溶血性貧血の治療に十分精通している医師のもとで、既承認の効能・効果と同様の適切な安全対策をとった上であれば、本薬の既知の安全性情報の範囲内と推定できる。

- 以上より、成人及び小児における温式又は冷式の自己免疫性溶血性貧血に対する本薬の有用性は医学薬学上公知である。

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）は、別紙の企業見解に記載された成人及び小児における温式又は冷式の自己免疫性溶血性貧血に対する本薬の有効性及び安全性を踏まえると、成人及び小児における温式又は冷式の自己免疫性溶血性貧血に対する本薬の有用性は、医学薬学上公知であると判断する。

**４．効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について**

**（１）効能・効果について**

効能・効果については、以下のように設定し、注意喚起することが適当と検討会議は考える。

【効能・効果】（要望内容に関連する部分のみ抜粋）
自己免疫性溶血性貧血

【効能・効果に関連する注意】（要望内容に関連する部分のみ抜粋）
〈自己免疫性溶血性貧血〉

- 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温式又は冷式の自己免疫性溶血性貧血患者に使用すること。

【設定の妥当性について】

海外の臨床試験、国内外の症例報告等において、温式又は冷式の自己免疫性溶血性貧血治療における本薬の有用性が認められている（別紙 1 の企業見解 p.56 及び別紙 2 の企業見解 p.52）。

温式の自己免疫性溶血性貧血の治療については、海外の診療ガイドラインでは、ステロイドで効果不十分の場合の二次治療として本薬が推奨されており、国内の診療ガイドラインでは、二次治療として本薬が推奨されている他、重症例やステロイドの長期投与を避ける必要がある患者に対する一次治療として、本薬とステロイドとの併用を検討してもよい旨が記載されている（別紙 1 の企業見解 p.56 及び別紙 2 の企業見解 p.52）。

冷式の自己免疫性溶血性貧血の治療については、国内外の診療ガイドラインにおいて、寒冷凝集素症に対する一次治療として本薬が推奨されており、発作性寒冷ヘモグロビン尿症に関しては、記述は限定的であるものの、ステロイドで効果不十分な患者で本薬が有効であったとの報告が記載されている（別紙 1 の企業見解 p.56 及び別紙 2 の企業見解 p.52）。

以上を踏まえ、効能・効果を「自己免疫性溶血性貧血」とし、効能・効果に関連する注意において、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本薬の投与が適切と判断される温

式又は冷式の自己免疫性溶血性貧血患者に使用する旨を記載することが妥当と判断する。

**（２）用法・用量について**

用法・用量については、以下のように設定することが適当と検討会議は考える。

【用法・用量】（要望内容に関連する部分のみ抜粋）
〈自己免疫性溶血性貧血〉
通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m$^2$ を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。

【設定の妥当性について】
海外の臨床試験、国内外の症例報告等では、多くの場合に本薬は「1 回量 375 mg/m$^2$ を 1 週間間隔で 4 回点滴静注」で用いられており、この用法・用量が、国内外の診療ガイドラインで本薬の標準的な用法・用量とされている（別紙 1 の企業見解 p.57 及び別紙 2 の企業見解 p.53）。以上を踏まえると、自己免疫性溶血性貧血に対する本薬の用法・用量は、上記のとおりとすることが妥当と判断する。なお、当該用法・用量は、多くの既承認の効能・効果（多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症、既存治療で効果不十分なループス腎炎及び難治性のネフローゼ症候群）における本薬の用法・用量と同一である。

**５．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**

検討会議は、要望内容に関して不足しているエビデンスはないと判断した。

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

なし

**（３）その他、製造販売後における留意点について**

なし

**６．備考**

なし

７．参考文献一覧

| |
|---|
| なし |

（添付資料）

別紙 1（IV-168）開発要請に対する企業見解

別紙 2（IV-169）開発要請に対する企業見解

別添 第 58 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（令和 6 年 3 月 22 日）資料 3-1（抄）

別紙１

（公知申請への該当性に係る企業見解の様式）

要望番号；IV-168

# 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）
# 小児の広義の自己免疫性溶血性貧血（温式、冷式を含む）

## 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：リツキサン点滴静注 100mg、リツキサン点滴静注 500mg | |
| | 会社名：全薬工業株式会社 | |
| 要望者名 | 一般社団法人　日本血液学会 | |
| 要望内容 | 効能・効果 | 広義の自己免疫性溶血性貧血（温式、冷式を含む） |
| | 用法・用量 | リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m$^2$ を 1 週間間隔で計 4 回点滴静注する。 |
| | 効能･効果及び用法･用量以外の要望内容（剤形追加等） | 該当なし |
| 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

自己免疫性溶血性貧血（以下、「AIHA」）は、赤血球膜上の抗原に対する自己抗体により赤血球の傷害及び溶血が生じる免疫性溶血性貧血の総称であり、自己抗体が体温（37℃）近くで反応する場合（温式 AIHA）と、体温以下の低温条件で反応する場合（冷式 AIHA：寒冷凝集素症〈以下、「CAD」〉及び発作性寒冷ヘモグロビン尿症〈以下、「PCH」〉）がある。

温式 AIHA、CAD 及び PCH の臨床像は多様であり、重度の貧血等により死亡に至る場合がある。また、慢性的に溶血が持続しステロイド剤等の長期投与が必要となった場合でも、感染症等の生命に重大な影響を及ぼす副作用を発現するおそれがある。

したがって、重篤性は「ア：生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」に該当すると考える。

（２）医療上の有用性についての該当性

要望された適応について、リツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「本剤」）に欧米等 6 ヵ国における承認はないものの、以下の理由等から、有用性は「ウ：欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待

できると考えられる」に該当すると考える。

① 海外の臨床試験や国内外の症例報告等において、温式 AIHA、CAD 及び PCH に対する本剤の有用性が報告されていること（温式 AIHA：Br J Haematol 2013; 163(3): 393-399、Am J Hematol 2017; 92(1): 23-27 等、CAD：Blood 2004; 103(8): 2925-2928、Leuk Lymphoma 2006; 47(2): 253-260 等、PCH：Transfusion 2007; 47(10): 1902-1904）。また、国内外の診療ガイドラインにおいて、温式 AIHA、CAD 及び PCH に対する治療選択肢として本剤が記載されていること。

② AIHA は臨床症状や好発年齢等、種々の観点から異なる特徴を有する病態を包含するが、自己抗体（温式抗体又は冷式抗体）により溶血が生じる病態は共通であり、B 細胞傷害作用により自己抗体の産生を抑制する本剤は、温式 AIHA、CAD 及び PCH のいずれに対しても治療効果を示すことが期待されること。

## 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[17] | |
|---|---|
| 効能・効果 | 1 適応症と用法<br>1.1 非ホジキンリンパ腫（NHL）<br>リツキサンは、以下の成人患者の治療に使用される。<br>・再発又は難治性、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する単剤療法<br>・未治療のろ胞性、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寛解又は部分寛解した患者に対する単剤維持療法<br>・非進行性（含 安定状態）の低悪性度、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する初回シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾン併用（CVP）化学療法後の単剤療法<br>・未治療のびまん性大細胞型 B 細胞、CD20 陽性 NHL に対するシクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン併用（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<br>リツキサンは以下の 6 ヵ月齢以上の小児患者の治療に使用される。<br>• 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<br>1.2 慢性リンパ性白血病（CLL） |

| | |
|---|---|
| | リツキサンは、フルダラビン及びシクロホスファミド（FC）に併用して未治療及び既治療の CD20 陽性成人 CLL 患者の治療に使用される。<br>1.3 関節リウマチ（RA）<br>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～重症の活動性の成人関節リウマチ患者の治療にメトトレキサートと併用して使用される。<br>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）<br>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。<br>1.5 尋常性天疱瘡（PV）<br>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。 |
| 用法・用量 | 2 投与量と投与法<br>2.1 重要な投与の情報<br>投薬は静脈内投与のみとすること [*投与量と投与法（2.8）参照*]。<br>静脈内への push や bolus での投与はしないこと。<br>リツキサンは、重症の infusion-related reaction が発現して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*]。<br>各投与時にはプレメディケーションを実施すること [*投与量と投与法（2.8）参照*]。<br><br>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*]。初回投与の前に、血小板を含む全血球測定値（CBC）を得ること。<br><br>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。<br><br>・初回投与：<br>*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。<br>*成熟 B-NHL/B-AL の小児患者に対する投与*：<br>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。<br>・2 回目以降の投与：<br>*標準投与*：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。<br>*未治療の成人ろ胞性 NHL 及び DLBCL 患者に対する投与*：<br>第 1 サイクルに Grade 3/4 の infusion-related reaction の発現を認めなかった患者においては、グルココルチコイド含有治療とリツキサンの併用療法において、第 2 サイクルは 90 分投与による投与ができる。<br>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。<br>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/mm$^3$以上の患者には、90 分間投与は行わないこと [*臨床試験（14.4）参照*]。<br>*成熟 B-NHL/B-AL の小児患者に対する投与*：<br>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。<br>・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。<br>2.2 非ホジキンリンパ腫（NHL）への推奨投与量<br>推奨投与量は 375 mg/m$^2$ で、以下のスケジュールにより静脈内投与 |

する。

・再発又は難治性、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する投与

1 週間に 1 回で、4 回又は 8 回投与する。

・再発又は難治性、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する再投与

1 週間に 1 回で、4 回投与する。

・未治療のろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する投与

化学療法の各サイクルの 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 週後よりリツキサン単剤を 8 週毎に 12 回投与する。

・初回 CVP 療法施行後の非進行性の低悪性度、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する投与

CVP 療法を 6～8 サイクル完了した後、6 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、寛解導入療法コースの COPDAM1 及び COPDAM2 の期間にそれぞれ各 2 回投与され、CYM/CYVE の 2 回の地固めコースのそれぞれに各 1 回投与される（詳細は表 1 参照）。

表 1：成熟 B-NHL/B-AL の小児患者に対するリツキサン投与量

| サイクル | 治療日 | 投与詳細 |
|---|---|---|
| Pre-phase（COP） | リツキサン未投与 | － |
| 寛解導入療法コース 1 及び 2（COPDAM1 及び COPDAM2） | Day -2<br>1回目及び3回目のリツキサン投与 | 初回寛解導入療法コース期間中、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<br>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<br>5回目及び6回目のリツキサン投与 | － |

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)

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/m$^2$ 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/m$^2$ を投与する。

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

・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/m$^2$ 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。

2.5 関節リウマチ（RA）に使用する場合の推奨投与量

・1,000mg 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、メチルプレドニゾロン 100mg 又はメチルプレドニゾロン 100mg に相当する量のグルココルチコイドを各投与時の 30 分前に静注することが推奨される。

・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。

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

成人の活動性 GPA/MPA に対する寛解導入療法

・活動性 GPA 又は MPA に対し、375 mg/m$^2$ を週 1 回、4 週間静脈内に投与する。

・メチルプレドニゾロン 1,000 mg/day を 1～3 日間投与し、その後、経口プレドニゾンを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 週間の寛解導入終了後も継続する。

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

・500mg を 2 週間間隔で 2 回静脈内に投与し、続いて 500mg を 6 ヵ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。<br>・活動性疾患に対する寛解導入療法が他の免疫抑制薬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。<br>小児の活動性 GPA/MPA に対する寛解導入療法<br>・375 mg/m$^2$ を週 1 回、4 週間静脈内に投与する。<br>・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/day を超えない）を 1 日 1 回 3 日間投与する。<br>・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。<br>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<br>・250 mg/m$^2$ を 2 週間間隔で 2 回静脈内に投与し、続いて 250 mg/m$^2$ を 6 ヵ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。<br>・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。<br>・活動性疾患に対する寛解導入療法が他の免疫抑制薬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。<br>2.7 尋常性天疱瘡（PV）に使用する場合の推奨投与量<br>・グルココルチコイドの漸減コースとの組み合わせで 1,000mg を 2 週間隔週で 2 回静脈内に投与する。<br>・維持療法<br>12 ヵ月後及びその後 6 ヵ月毎に、又は臨床評価に基づき、500mg を静脈内に投与する。<br>・再発時の投与<br>再発時に 1,000mg 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。<br>二回目以降の治療は前回の投与から 16 週間後以降に投与する。<br>2.8 推奨されるプレメディケーション及び予防治療 |

| | |
|---|---|
| | 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*]。<br>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 30～60 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。<br>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 30 分前に投与することが推奨される。<br>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、ニューモシスチス・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*]。<br>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チス肺炎（PCP）に対する予防措置が推奨される。<br>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る。 |
| 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、ろ胞性 NHL） |
| 備考 | 広義の自己免疫性溶血性貧血（温式、冷式を含む）に対する承認はない（2025 年 4 月現在） |
| ２）英国 [18)] | |
| 効能・効果 | 4.1 適応症<br>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。<br><br>非ホジキンリンパ腫（NHL）<br>化学療法との併用で、未治療の臨床病期 III～IV のろ胞性リンパ腫成人患者に対する治療。<br><br>寛解導入療法に効果を示したろ胞性リンパ腫成人患者に対する維持療法。<br><br>マブセラ単剤投与として、化学療法抵抗性又は化学療法後に 2 回以上の再発を認めた臨床病期 III～IV のろ胞性リンパ腫成人患者に対する治療。 |

（公知申請への該当性に係る企業見解の様式）

要望番号；IV-168

| | |
|---|---|
| | 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。<br>マブセラと化学療法の併用療法として、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）又はバーキット様リンパ腫（BLL）の小児（6 ヵ月齢以上 18 歳未満）の患者に対する治療。<br><br>慢性リンパ性白血病（CLL）<br>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。<br>詳細情報は、5.1 を参照。<br><br>関節リウマチ<br>マブセラとメトトレキサートの併用で、1 剤以上の腫瘍壊死因子（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重症活動性の成人関節リウマチに対する治療。<br><br>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。<br><br>多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎<br>マブセラとグルココルチコイドとの併用で、重症活動性の多発血管炎性肉芽腫症（ヴェゲナ肉芽腫症）（GPA）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）の成人患者に対する治療。<br><br>マブセラとグルココルチコイドとの併用で、重症活動性の 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。<br><br>尋常性天疱瘡<br>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。 |
| 用法・用量 | 4.2 投与量及び投与方法 |

| | |
|---|---|
| | 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）。<br><br>プレメディケーション及び予防的治療<br>*全ての適応症*<br>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ず行うこと。<br><br>*NHL 及びCLL*<br>成人の NHL 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。<br>小児の NHL 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。更に、表 1 に従いプレドニゾンの投与を行うこと。<br>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 $25\times10^9$/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 100mg の静脈内投与を行う。<br><br>*関節リウマチ、GPA 及びMPA、尋常性天疱瘡*<br>関節リウマチ患者、寛解導入療法中の 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 100mg 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。<br><br>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/day 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 週間の寛解導入療法後に、経口プレドニゾン 1 mg/kg/day を投与すること（80 mg/day 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）。 |

| | |
|---|---|
| | 成人及び小児の GPA/MPA 患者又は成人の 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。<br><br>小児の GPA/MPA 患者において、重症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/day（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/day は、更に 3 日間まで追加可能である。<br><br>メチルプレドニゾロンの静脈内投与完遂後、小児患者は 1 mg/kg/day（60 mg/day 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）。<br><br>投与量<br>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。<br><br>*治療中の投与量調整*<br>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。<br><br>*ろ胞性非ホジキンリンパ腫*<br>併用療法<br>化学療法との併用により、未治療又は再発／難治性のろ胞性リンパ腫患者を対象に寛解導入療法を行う場合のマブセラの推奨投与量:375 mg/m$^2$（体表面積）/サイクルで、最大 8 サイクル繰り返す。<br>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。<br><br>維持療法<br>・未治療ろ胞性リンパ腫<br>寛解導入療法に効果を示した未治療のろ胞性リンパ腫患者を対象とした維持療法でのマブセラの推奨投与量： 375 mg/m$^2$（体表面積）を 2 ヵ月毎に（寛解導入療法の最終投与から 2 ヵ月後に開始）、疾患の増悪を認めるまで、又は最大 2 年間継続する（合計 12 回投与）。 |

・再発／難治性ろ胞性リンパ腫

寛解導入療法に効果を示した再発又は難治性のろ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/m$^2$（体表面積）を 3 ヵ月毎に（寛解導入療法の最終投与から 3 ヵ月後に開始）、疾患の増悪を認めるまで、又は最大 2 年間継続する（合計 8 回投与）。

単剤投与

・再発／難治性ろ胞性リンパ腫

化学療法抵抗性又は化学療法後に 2 回以上の再発を認めた臨床病期 III～IV の成人ろ胞性リンパ腫患者に対するマブセラ単剤による寛解導入療法で、投与推奨投与量：375 mg/m$^2$（体表面積）の静脈内投与を、週 1 回、4 週間行う。

再発又は難治性のろ胞性リンパ腫に対する先行治療で、マブセラ単剤で効果を示した患者に対し、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/m$^2$（体表面積）の静脈内投与を、週 1 回、4 週間行う。（5.1 参照）

*成人のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫*

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/m$^2$（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。

慢性リンパ性白血病（CLL）

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/m$^2$（体表面積）、第 2 サイクル以降は day 1 に 500 mg/m$^2$（体表面積）を投与し、合計 6 サイクル繰り返す。化学療法はマブセラ投与後に施行する。

関節リウマチ

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。

マブセラ治療コースは、1000mg の静脈内投与 2 回で構成される。マブセラの推奨投与量は 1 回当たり 1000mg 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。<br><br>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上昇するまで再投与を行わない。<br><br>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 週の間に現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。<br><br>多発血管炎性肉芽腫症（GPA）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）<br>マブセラの治療を受けた患者には各投与時に患者警告カードを渡す。<br><br>*成人の寛解導入療法*<br>成人の GPA 及び MPA に対する寛解導入療法におけるマブセラの推奨投与量は、375 mg/m$^2$（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）。<br><br>*成人の維持療法*<br>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。<br><br>他の標準的な免疫抑制薬による寛解導入療法後、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。<br><br>マブセラは 500mg を 2 週間間隔で 2 回静脈内投与し、その後、500mg を 6 ヵ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 ヵ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。<br><br>尋常性天疱瘡<br>マブセラの治療を受けた患者には各投与時に患者警告カードを渡す。 |

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 1000mg 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。

*維持療法*

12、18 ヵ月に 500mg 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 ヵ月毎に投与する。

*再発の治療*

再発時は、1000mg 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。

*特別な患者集団への投与*

*小児*

非ホジキンリンパ腫

6 ヵ月齢以上 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/m$^2$（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。

未治療進行性 CD20 陽性 DLBCL/BL/BAL/BLL 以外の疾患における、6 ヵ月齢以上 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 ヵ月齢未満の小児の CD20 陽性 DLBCL 患者に対しては使用を控えること（5.1 参照）。

表 1　NHL 小児患者に対するマブセラ投与量

| 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（COP pre-phase 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<br>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<br>（CYM/CYVE） | Day 1<br>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<br>（CYM/CYVE） | Day 1<br>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<br>（M1） | 地固めコース 2（CYVE）の Day 25～28<br>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<br>（M2） | 維持期 1（M1）の Day 28<br>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　NHL 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）<br>ステージ IV CNS 陰性 | 前段階後に 4 コース：HDMTX 3g/$m^2$ 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：<br>BAL CNS 陰性<br>ステージ IV/BAL CNS 陽性<br>CSF 陰性 | 前段階後に 6 コース：HDMTX 8 g/$m^2$ と導入療法（COPDAM）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：<br>BAL CSF 陽性<br>ステージ IV CSF 陽性 | |
| 継続的なコースは血球数が回復し、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*

小児の重症活動性の GPA 又は MPA の患者において、マブセラの推奨用量は 375 mg/$m^2$ BSA を週 1 回、4 週間静脈内投与である。

重症活動性の 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活動性の GPA 患者又は MPA 患者に対しては、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）。<br><br>*高齢患者*<br>65 歳以上の患者で投与量の調節は必要とされない。<br><br>投与方法<br>*全ての適応症*<br>点滴静注用に調製したマブセラは専用ラインを通じて静脈内注射すること。静脈内への push 又は bolus 投与はしないこと。<br><br>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。NHL 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。<br><br>軽症及び中等症の 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。<br><br>*成人 NHL、CLL、関節リウマチ、尋常性天疱瘡、成人及び小児の GPA 及び MPA*<br>初回投与<br>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。<br><br>2 回目以降の投与<br>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。 |

| | |
|---|---|
| | *小児患者―非ホジキンリンパ腫*<br>初回投与<br>推奨される最初の注入速度は 0.5 mg/kg/時（最大で 50 mg/時）；過敏症又は 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。<br><br>2 回目以降の投与<br>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。<br><br>*関節リウマチ*<br>初回投与後に使用できる急速投与スケジュール<br>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 250mL）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。<br>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。 |
| 承認年月（または英国における開発の有無） | 1998 年 6 月 2 日（中央審査方式）（初回承認、ろ胞性 NHL） |
| 備考 | 広義の自己免疫性溶血性貧血（温式、冷式を含む）に対する承認はない（2025 年 4 月現在） |
| ３）独国 [18)] | |
| 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（または独国における開発の有無） | 1998 年 6 月 2 日（中央審査方式）（初回承認、ろ胞性 NHL） |
| 備考 | 広義の自己免疫性溶血性貧血（温式、冷式を含む）に対する承認はない（2025 年 4 月現在） |

（公知申請への該当性に係る企業見解の様式）

要望番号；IV-168

| | |
|---|---|
| ４）仏国 [18)] | |
| 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（または仏国における開発の有無） | 1998 年 6 月 2 日（中央審査方式）（初回承認、ろ胞性 NHL） |
| 備考 | 広義の自己免疫性溶血性貧血（温式、冷式を含む）に対する承認はない（2025 年 4 月現在） |
| ５）加国 [19)] | |
| 効能・効果 | 1. 適応症<br>非ホジキンリンパ腫（NHL）<br>リツキサン（注射用リツキシマブ）の適応は以下のとおり：<br>・再発／難治性の低悪性度又はろ胞性CD20陽性B-NHLの治療。<br>・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。<br>・未治療の臨床病期III／IVのろ胞性CD20陽性B-NHL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ロン）との併用療法。<br>・CHOP又はCHOPとリツキサン併用療法による寛解導入療法で効果が認められたろ胞性NHL患者に対する維持療法。<br>・未治療の、進行期、高腫瘍量のろ胞性NHL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。<br><br>慢性リンパ性白血病（CLL）<br>リツキサン（注射用リツキシマブ）の適応は以下のとおり：<br>・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。<br>リツキサンは、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（リツキサン、フルダラビン及びシクロホスファミド）による治療歴がある患者に対するR-FC療法再治療の効果は検討されていない（詳細は、14 CLINICAL TRIALSを参照）。<br><br>関節リウマチ（RA）<br>リツキサン（注射用リツキシマブ）の適応は以下のとおり： |

（公知申請への該当性に係る企業見解の様式）

要望番号；IV-168

| | |
|---|---|
| | ・1種類以上の腫瘍壊死因子（TNF）阻害薬による治療で効果不十分又は不忍容となった、中等症から重症の活動性の成人関節リウマチ患者において、徴候や症状を軽減する。<br><br>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。<br><br>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）<br>リツキサン（注射用リツキシマブ）とグルココルチコイド併用の適応は以下のとおり：<br>重症で疾患活動性の高い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療法。<br><br>最新の血管炎に関する診療ガイドラインを参照すること。<br><br>1.1 小児<br>小児（18歳未満）：小児患者に対するリツキサンの安全性及び有効性は確立していない。そのため、Health Canadaは小児患者に対する適応を承認していない。<br><br>1.2 高齢者<br>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、14 CLINICAL TRIALS 及び 8 ADVERSE REACTIONS を参照。 |
| 用法・用量 | 4 投与量及び投与方法<br>4.1 投与に関する注意<br><br>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（7 WARNINGS AND PRECAUTIONSを参照）。リツキサン投与中に一時的な血圧低下が認められる場合があることから、リツキサン投与の12時間前から投与終了まで、高血圧治療の中止を考慮する。<br><br>臨床的に注意を有する不整脈を発現した患者においては、リツキサ |

| | |
|---|---|
| | ン投与中及びその後のリツキサン投与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。<br><br>4.2 推奨投与量及び投与量の調整<br>非ホジキンリンパ腫<br>通常投与量<br><br>低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫<br>*プレメディケーション*<br>リツキサンの各投与前に、鎮痛剤又は解熱剤（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。<br>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（7 WARNINGS AND PRECAUTIONS: Non-Hodgkin’s Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia-Infusion-Related Eventsを参照）。<br><br>*初回治療*<br>リツキサン単剤治療の推奨投与量として、375 mg/m$^2$を週1回、4回投与する（day 1、8、15及び22）。<br>CVP療法と併用する場合の推奨投与量として、375 mg/m$^2$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。<br><br>*寛解維持療法*<br>未治療の、進行期、高腫瘍量のろ胞性リンパ腫に対する寛解導入療法で完全奏効又は部分奏効を認めた患者に対し、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/m$^2$（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。<br>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/m$^2$ を疾患の増悪を認めるまで、又は最大 2 年間、3 ヵ月毎に投与する。<br><br>びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 |

| | |
|---|---|
| | *プレメディケーション*<br>リツキサンの各投与前に、鎮痛剤又は解熱剤（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。<br><br>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（7 WARNINGS AND PRECAUTIONS: Non-Hodgkin’s Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia-Infusion-Related Events を参照）。<br><br>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/m$^2$ 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。<br><br>慢性リンパ性白血病<br>*プレメディケーション*<br>リツキサンの各投与前に、鎮痛剤又は解熱剤（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。<br>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（7 WARNINGS AND PRECAUTIONS: Non-Hodgkin’s Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia-Infusion-Related Events を参照）。<br><br>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/m$^2$ を day 1 に投与し、第 2 サイクル以降は 500 mg/m$^2$ 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。<br><br>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$^9$ ／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。 |

| | |
|---|---|
| | 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 80mg 相当量（プレドニゾン 100mg 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。<br><br>治療中の投与量調整<br>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。<br><br>Zevalin®（イブリツモマブ チウキセタン）療法に使用する場合<br>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/m$^2$ 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/m$^2$ とし、$^{90}$Y-イブリツモマブ チウキセタンの投与前 4 時間以内に投与する。Zevalin の処方情報全文は製品情報を参照。<br><br>関節リウマチ（RA）<br>*プレメディケーション*<br>リツキサンの各投与前に、鎮痛剤又は解熱剤（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。<br><br>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時の 30 分前にメチルプレドニゾロン 100mg の静脈内投与によるプレメディケーションを完了する。（7 WARNINGS AND PRECAUTIONS: Rheumatoid Arthritis-Infusion-Related Events を参照）。<br><br>通常投与量<br>リツキサン治療では、1000mg を 2 回点滴静注する。リツキサンの推奨投与量は 1000mg とし、初回投与から 2 週間後に 2 回目の 1000mg を投与する。<br><br>RA 患者に対する再治療 |

| | |
|---|---|
| | 再治療は、前回治療から 24 週後に疾患活動性の評価を行い、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）。前回治療から 16 週間以内に再治療を行わないこと。<br><br>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）<br>GPA/MPA に対するリツキサンの推奨投与量は 375 mg/m$^2$（体表面積）とし、週 1 回、4 週間投与する。<br><br>重症の血管炎症状を有する患者では、メチルプレドニゾロン 1000 mg/day を 1～3 日間投与し、その後、経口プレドニゾン 1 mg/kg/day（但し、80 mg/day 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。<br><br>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（7 WARNINGS AND PRECAUTIONS 及び 14 CLINICAL TRIALS 参照）。<br><br>4.3 調製<br>非経口薬剤：<br>投与準備：<br>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を採取して輸注バッグ中の最終濃度が1～4 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11 STRAGE, STABILITY AND DISPOSALを参照。<br><br>配合変化<br>リツキサンは、ポリ塩化ビニル又はポリエチレンバッグによる配合変化は確認されていない。 |

4.4 投与方法
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（3 SERIOUS WARNINGS AND PRECAUTIONSを参照）において、重症の輸注時反応への対処が可能な医師の管理のもとで行う。
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。

慢性リンパ性白血病
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 80mg 相当量（プレドニゾン 100mg 静注）が投与された。

初回投与
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（7 WARNINGS 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。

2 回目以降の投与
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。

関節リウマチ
各治療コースの初回投与
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。

| | |
|---|---|
| | 各治療コースの 2 回目の投与<br>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。<br><br>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）<br>標準的投与スケジュールによる先行投与で、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 250mL に調製し、120 分間投与を行うことができる。62.5 mL/時（125mg）で投与を開始し 30 分間投与した後、150 mL/時（875mg）で 90 分間投与する。120 分間投与の忍容性が認められた場合、その後の投与は、120 分間投与スケジュールで投与することができる。<br><br>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、120 分間投与は行わない。<br><br>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。<br><br>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）<br>初回投与<br>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。<br><br>2 回目以降の投与<br>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。<br><br>GPA/MPA 患者においては、治療中及び治療後にニューモシスチス・イロベチイ肺炎（PCP）に対する予防処置が推奨される。 |

| | |
|---|---|
| | 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。<br><br>投与できなかった場合の対応<br>投与できなかった場合や投与が延期される場合、それらの投与を省略せず、予め規定した治療サイクル数及び投与間隔に基づき、医師の判断で、後日投与する。<br><br>過剰投与<br>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 1000mg 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 5g 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。モニタリングでは、血液細胞数の定期的な確認の必要性や、患者の B 細胞数が枯渇している間の感染症発現リスクの上昇を考慮する。<br><br>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。 |
| 承認年月（または加国における開発の有無） | 2000 年 5 月 17 日（初回承認、ろ胞性 NHL） |
| 備考 | 広義の自己免疫性溶血性貧血（温式、冷式を含む）に対する承認はない（2025 年 4 月現在） |
| ６）豪州 | |
| 効能・効果 | |
| 用法・用量 | |
| 承認年月（または豪州における開発の有無） | 1998 年 8 月 21 日にろ胞性 NHL で初回承認を取得したが、2022 年 2 月 25 日で販売が終了している。 |
| 備考 | |

（２） 欧米等６カ国での標準的使用状況について

| |
|---|
| １）米国 |

（公知申請への該当性に係る企業見解の様式）

要望番号；IV-168

| | |
|---|---|
| ガイドライン名 | 該当なし |
| 効能・効果<br>（または効能・効果に関連のある記載箇所） | |
| 用法・用量<br>（または用法・用量に関連のある記載箇所） | |
| ガイドラインの根拠論文 | |
| 備考 | 本剤治療に関する保険償還有り。<br>・ CMS.gov の Medicare Coverage Database での情報<br>1) 症候性の重症冷式 AIHA 患者に対するファーストライン治療としての本剤の使用、ファーストライン治療で効果不十分な難治性温式 AIHA に対するセカンドライン治療としての本剤の使用[20), 21)]。（用法・用量に関する記載はなし）<br>2) 従来治療（副腎皮質ステロイド薬や脾摘等）抵抗性の AIHA に対する本剤の使用[22), 23)]。（用法・用量に関する記載はなし） |
| ２）英国 | |
| ガイドライン名 | The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia.[15)] |
| 効能・効果<br>（または効能・効果に関連のある記載箇所） | 1. Primary warm AIHA - first line treatment: Recommendations<br>・ First line therapy is prednisolone 1 mg/kg/day (1B)<br>・ Second line therapy should be considered if (2C):<br>〇No response to 1 mg/kg/day after 3 weeks<br>〇Relapse during or after steroid reduction<br>特発性温式 AIHA に対するファーストライン治療<br>・ ファーストライン治療はプレドニゾロン 1 mg/kg（1B）<br>・ 以下の場合はセカンドライン治療を考慮（2C）<br>〇プレドニゾロン 1 mg/kg を 3 週間投与で効果が得られない場合<br>〇ステロイド漸減中又は漸減終了後の再発<br><br>2. Primary warm AIHA - second line treatment: Recommendation<br>Rituximab (1B)<br>特発性温式 AIHA に対するセカンドライン治療<br>リツキシマブ（1B）<br><br>3. Treatment of primary CHAD: Recommendations |

| | |
|---|---|
| | ・Patients should be advised to avoid cold exposure where possible (1C)<br>・Indications for treatment: symptomatic anaemia, severe circulatory symptoms or transfusion dependence (1C)<br>・First line treatment: rituximab, or if clonality has been demonstrated, the addition of fludarabine may be considered (1B)<br>特発性 CAD に対する治療<br>・可能な限り寒冷曝露を避ける（1C）<br>・治療の適応：症候性の貧血、重篤な循環器症状、輸血依存症（1C）<br>・ファーストライン治療：リツキシマブ、又はクローナルな増殖が認められる場合はフルダラビンの追加を考慮する（1B）<br><br>4. Childhood AIHA<br>Management<br>The management of AIHA in children is similar to that described in the adult sections above.…（中略）…The best-studied second line agent is rituximab, with response rates of 75-100% in children with primary or secondary AIHA.<br>小児 AIHA<br>管理<br>小児 AIHA の管理は、成人の場合と同様である。…（中略）…最も研究されているセカンドライン治療薬はリツキシマブであり、小児の原発性又は続発性 AIHA における本剤の奏効率は 75～100%である。<br>（下線部は要望内容に係る部分） |
| 用法・用量<br>（または用法・用量に関連のある記載箇所） | Specific management strategies<br>1. Primary warm AIHA - second line treatment: Recommendation<br>Rituximab<br>The standard regimen is 375 mg/m$^2$ weekly for four consecutive weeks but low dose rituximab achieves profound B cell suppression when used for autoimmune disorders (Provan et al, 2007). Rituximab 100mg weekly for 4 weeks with prednisolone, first or second line (Barcellini et al, 2012), produced comparable response rates. However, rituximab was used at an earlier disease stage than studies of standard dose therapy, and variable definitions of response and short follow-up further limit comparison.<br>具体的な管理戦略<br>特発性温式 AIHA に対するセカンドライン治療 |

| | |
|---|---|
| | リツキシマブ：<br>標準的なレジメンは 375 mg/m$^2$ を週 1 回、4 週間投与であるが、自己免疫疾患に使用する場合は、低用量のリツキシマブで大幅な B 細胞抑制を達成する（Provan et al, 2007）。リツキシマブ 100mg の週 1 回 4 週間投与にプレドニゾロンを併用し、ファーストライン治療又はセカンドライン治療として投与した場合、同等の奏効率を示した（Barcellini et al, 2012）。しかし、標準用量での治療研究と比較してリツキシマブが早期の疾患ステージで使用されており、奏効の定義が多様であることや追跡期間が短いことから、比較には限界がある。<br><br>2. Primary CHAD<br>Rituximab<br>In prospective studies, the overall response rate to rituximab 375 mg/m$^2$ weekly for 4 weeks was 51% (27/53) [n= 4/6 (Berentsen et al, 2001), n= 14/27 (Berentsen et al, 2004), n= 9/20 (primary and secondary CHAD) (Schollkopf et al, 2006)] and treatment was well tolerated. However 57-89% relapsed with a median response duration of 6.5-11 months. In a prospective study of rituximab combined with fludarabine, the response rate was 76% and estimated median response duration >66 months although 44% had grade 3-4 haematological toxicity (Berentsen et al, 2010).<br>前向き研究において、リツキシマブ 375 mg/m$^2$ を週 1 回、4 週間投与した場合の全奏効率は 51%（27/53 例）［n= 4/6（Berentsen et al, 2001）、n= 14/27（Berentsen et al, 2004）、n= 9/20（primary and secondary CHAD）（Schollkopf et al, 2006）］であり、治療に対する忍容性は良好であった。しかし、57～89%が再発し、奏効期間中央値は 6.5～11 ヵ月であった。リツキシマブとフルダラビンを併用した前向き試験では、奏効率は 76%、奏効期間中央値は 66 ヵ月以上であったが、44%に grade 3 又は 4 の血液毒性が認められた（Berentsen et al, 2010）。<br>（下線部は要望内容に係る部分） |
| ガイドラインの根拠論文 | 1. 温式 AIHA：24), 25), 26), 27), 28), 29), 62), 63)<br>2. CAD：30), 31), 32), 64) |
| 備考 | 原発性免疫不全症に合併する血球減少（AIHA を含む）に対する本剤治療について、保険償還有り [33]。（用法・用量に関する記載はなし） |
| 3）独国 | |

（公知申請への該当性に係る企業見解の様式）

要望番号；IV-168

| | |
|---|---|
| ガイドライン名 | 該当なし |
| 効能・効果<br>（または効能・効果に関連のある記載箇所） | |
| 用法・用量<br>（または用法・用量に関連のある記載箇所） | |
| ガイドラインの根拠論文 | |
| 備考 | |
| ４）仏国 | |
| ガイドライン名 | 該当なし[*1] |
| 効能・効果<br>（または効能・効果に関連のある記載箇所） | |
| 用法・用量<br>（または用法・用量に関連のある記載箇所） | |
| ガイドラインの根拠論文 | |
| 備考 | *1 開発要望書では、仏国のガイドラインとして「Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) An´emie H´emolytique Auto-Immune.」が引用されていたが、仏語での記載であり企業側にて内容確認が困難であったため、該当なしとした。 |
| ５）加国 | |
| ガイドライン名 | 該当なし |
| 効能・効果<br>（または効能・効果に関連のある記載箇所） | |
| 用法・用量<br>（または用法・用量に関連のある記載箇所） | |
| ガイドラインの根拠論文 | |
| 備考 | |
| ６）豪州 | |

（公知申請への該当性に係る企業見解の様式）

要望番号；IV-168

| | |
|---|---|
| ガイドライン名 | 該当なし |
| 効能・効果<br>（または効能・効果に関連のある記載箇所） | |
| 用法・用量<br>（または用法・用量に関連のある記載箇所） | |
| ガイドラインの根拠論文 | |
| 備考 | |

**４．要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について**

企業により実施された海外臨床試験はない。

**５．要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について**

**（１）無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況**

＜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＞

2024 年 3 月 26 日に PubMed.gov（http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed）において“rituximab and (autoimmune hemolytic anemia)”で検索し、日本語又は英語で記載された文献 634 報を得た。

そのうち、要望効能・効果並びに用法・用量に係る臨床試験報告及び診療ガイドラインで引用されている報告計 12 報の概要を以下に示した。

＜海外における臨床試験等＞

（１）温式 AIHA に関する報告

１）温式 AIHA を対象としたリツキシマブのランダム化臨床第 III 相試験（英国診療ガイドライン引用文献）[24)]

本試験は、新規に温式 AIHA と診断された未治療の 64 例を対象とした、多施設共同ランダム化オープンラベル臨床第 III 相比較試験（NCT001134432）で、デンマークの 8 施設において、2005～2012 年の期間で実施された。特発性 AIHA が対象であるが、自己免疫疾患や低悪性度 B 細胞リンパ増殖性の悪性腫瘍を併発した症例も含まれた。

【方法】

直接クームス試験（IgG のみ、又は IgG と C3）陽性、かつ症状を認める新規に温式 AIHA と診断された未治療の患者を、1：1 の割合で、プレドニゾロン単剤群とプレドニゾロンと本剤併用群にランダム化割付けした。全ての患者で、プレドニゾロン 1.5 mg/kg/day を 2 週

間投与し、week 3 に 0.75 mg/kg/day、week 4 に 0.5 mg/kg/day を投与し、正常なヘモグロビン値を維持している場合には 4～8 週かけて徐々に漸減した。プレドニゾロンと本剤併用群においては、本剤 375 mg/m$^2$ を週 1 回、4 回投与した。

本試験の主目的は、両群間の治療反応の相違を検証することとし、治療開始から 3 ヵ月、6 ヵ月及び 12 ヵ月時点で評価した。完全奏効（CR）は、溶血の検査所見を認めず、免疫抑制療法が実施されていない状態でのヘモグロビン値の正常化とし、部分奏効（PR）は、低用量のプレドニゾロン治療（10 mg/day 未満）を実施しているがその他の CR の要件を満たす場合、又はプレドニゾロン治療（10 mg/day 未満）を除く他治療の必要が無く、ヘモグロビン値が安定し許容可能な代償性溶血性貧血の場合とし、CR 及び PR 以外は非奏効例とした。

【結果】

プレドニゾロン単剤群（PSL 群）及びプレドニゾロンと本剤併用群（PSL＋RTX 群）にそれぞれ 32 例がランダム化された（表 1）。

表 1　患者背景

| | PSL 群 | PSL＋RTX 群 | p 値 |
|---|---|---|---|
| 症例数 | 32 例 | 32 例 | |
| 年齢 | 67（35-90） | 65（41-89） | 0.62 |
| 性別（男性/女性） | 17/15 | 20/12 | 0.61 |
| リンパ増殖性疾患 | 2 例 | 4 例 | 0.35 |
| 自己免疫疾患 | 1 例 | 0 例 | 1.0 |
| ヘモグロビン（g/L）*1 | 74（48-128） | 80（48-112） | 0.18 |
| 網状赤血球数（×10$^9$/L）*1 | 197（2-715） | 205（45-746） | 0.58 |
| 血小板数（×10$^9$/L）*1 | 317（20*2-750） | 327（127-540） | 0.96 |
| ビリルビン（μmol/L）*1 | 35（8-114） | 51（4-207） | 0.44 |
| LDH（U/L）*1 | 511（25-918） | 431（88-1566） | 0.85 |
| ALT（U/L）*1 | 30（6-300） | 26（8-88） | 0.54 |
| クレアチニン（μmol/L）*1 | 79（47-122） | 85（45-142） | 0.21 |

【略語】PSL, プレドニゾロン, RTX, リツキシマブ.

*1 中央値（範囲）

*2 Evans 症候群

治療開始から 3 ヵ月時点の奏効率（CR＋PR）は、両群で約 50%であったが、6 ヵ月時点の CR 率は、プレドニゾロン単剤群が 39%［95%信頼区間（CI）22-59］、プレドニゾロンと本剤併用群が 63%（95%CI 44-80）、12 ヵ月時点の CR 率はそれぞれ 36%（95%CI 19-56）と 75%（95%CI 55-89）で、プレドニゾロンと本剤併用群で有意に高かった（p= 0.003）。観察期間 36 ヵ月時点では、ステロイド単剤群では 45%の症例が奏効（CR 又は PR）を維持していたのに対し、プレドニゾロンと本剤併用群では 70%が奏効を維持していた。奏効を認めた症例の無再発生存期間はプレドニゾロンと本剤併用群で有意に長く（p= 0.02）、ハザード比は 0.33（95%CI 0.12-0.88）であった。また、奏効例を対象に登録から非奏効を認めた期間、又は追跡終了までの期間の赤血球輸血の回数を比較した場合、群間差を認めず、また、

再発や非奏効の場合の脾摘実施例数は、両群で同様であった。

有害事象及び重篤な有害事象（SAE、致死的又は致死的ではない事象）の発現状況は両群で差を認めず、主な事象は呼吸困難、消化不良、不眠症、頭痛、疲労であり、それらの多くはプレドニゾロンとの関連性が考えられた。

死亡に至った SAE はプレドニゾロンと本剤併用群で 4 例［肺炎、虚血性脳卒中（2 例）、心不全］、プレドニゾロン単剤群で 3 例（虚血性脳卒中、心不全、殺人犠牲者）であった。プレドニゾロンと本剤併用群の 1 例で発現した肺炎は、免疫抑制治療による合併症であり関連性が否定されなかった。他の 6 例の死亡に至った SAE については免疫抑制治療に関連する事象とは判断されなかった。プレドニゾロンと本剤投与例でアレルギー反応は認められなかった。

２）温式 AIHA を対象としたリツキシマブのランダム化臨床第 III 相試験（RAIHA study）[34)]

本試験は、新規に温式 AIHA と診断された 18 歳以上の患者のうち、プレドニゾン治療が 6 週未満の 32 例を対象とした、多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化臨床第 III 相試験（NCT01181154）であり、仏国において 2011～2015 年の期間に実施された。

【方法】

新規に温式 AIHA と診断され［ヘモグロビン値が 10 g/dL 以下、溶血の徴候を認める（ハプトグロビンが 4 mg/L 未満）、直接クームス試験（IgG のみ、又は IgG と C3）陽性］、プレドニゾン治療が 6 週未満の 32 例に対し、本剤 1,000mg を 2 週間間隔で 2 回投与する群（リツキシマブ群）とプラセボ群に 1：1 の割合でランダム化した。

登録前に副腎皮質ステロイド薬が投与されており、全例でプレドニゾン 1.0 mg/kg/day を 2 週間以上投与し（2 週間で効果が認められない場合には、1.5～2.0 mg/kg/day に増量可能）、Day 15 以降、PR（ヘモグロビン値がベースラインから 2 g/dL 増加し 10 g/dL 超となった症例）を認めた症例で、10 日間毎に 10mg ずつ（最大 20mg）減量し、20mg から 10mg に減量する際は 10 日間毎に 5mg ずつ減量し、10mg から 5mg に減量する際は 2.5mg ずつ減量し、効果が維持されている場合には 10 日後に中止した。登録後 6 週間でプレドニゾンの増量にもかかわらず PR を認めない場合には、医師の判断でダナゾールや他の免疫抑制薬の投与又は脾摘を施行可能とした。

主要評価項目は 1 年時点の全奏効率（ORR、CR 例と PR 例の合計）とし、CR は、直接クームス試験の陽性・陰性に関係なく、ヘモグロビン値が 11 g/dL（女性）又は 12 g/dL（男性）以上で、溶血の徴候がなく、温式 AIHA に対する治療が 4 週間実施されておらず、輸血が行われていないことと定義され、PR は、ヘモグロビン値がベースラインから 2 g/dL 増加し 10 g/dL 以上、プレドニゾン 10 mg/day 以下投与以外の治療を実施しておらず、輸血が行われていない場合と定義した。非奏効例は、1 年間で CR 又は PR に達することができない場合、温式 AIHA に有効な治療（プレドニゾン及び輸血を除く）を実施した場合、登録

後 1 年以内に脾摘を行った場合とした。

【結果】

リツキシマブ群及びプラセボ群にそれぞれ 16 例がランダム化された（表 2）。

表 2　患者背景

| | リツキシマブ群 | プラセボ群 | p 値 |
|---|---|---|---|
| 年齢[*1] | 70.1 ± 16.6 | 71.4 ± 16.5 | 0.678 |
| 女性 | 7（44%） | 10（63%） | 0.288 |
| 診断時のヘモグロビン（g/dL）[*1] | 7.09 ± 1.26 | 7.14 ± 1.25 | 0.77 |
| 網状赤血球数（$\times 10^9$/L）[*2] | 215（124-275） | 244（166-434） | 0.144 |
| LDH（UI/L）[*2] | 642（437-936） | 478（325-595） | 0.168 |
| 総ビリルビン（μmol/L）[*2] | 34（28-69） | 50（34-66） | 0.274 |
| ハプトグロビン（mg/L）[*2] | 0.08（0.01-0.1） | 0.05（0.01-0.1） | 0.658 |
| 登録前の輸血歴有（%） | 8（50%） | 5（31%） | 0.340 |
| 赤血球濃厚液パックの数（平均） | 2.0 | 1.3 | 0.397 |

*1　平均 ± 標準偏差

*2　中央値（範囲）

有効性の結果を表 3 に示す。ランダム化から 1 年時点の ORR の比較について、ITT 解析ではリツキシマブ群で 75%（95%CI 47.6-92.7%、CR：11 例、PR：1 例）、プラセボ群で 31%（95%CI 11.0-58.7%、CR：5 例）であり（p= 0.032）、per-protocol 解析では、リツキシマブ群で 16 例中 12 例、プラセボ群では 11 例中 5 例で効果を認めた（p= 0.224）。また、累積無再発生存期間を Kaplan-Meier 法で推定した結果、プラセボ群と比較してリツキシマブ群で有意に累積無再発生存期間の中央値が延長した（図 1、log-rank 検定、p= 0.023)。

表 3　有効性

| | リツキシマブ群 | プラセボ群 | p 値 |
|---|---|---|---|
| 1 年時点の ORR（ITT） | 75% [47.6-92.7]<br>CR 11 例/PR 1 例 | 31% [11.0-58.7]<br>CR 5 例 | 0.032 |
| 1 年時点の ORR（per-protocol） | 12/16 例 | 5/11 例 | 0.224 |
| 2 年時点の CR（ITT） | 63%（10/16 例） | 19%（3/16 例） | 0.029 |
| 無再発生存期間 | - | - | 0.023 |
| プレドニゾン累積投与量 | 4.32 ± 2.27g | 5.94 ± 3.16g | 0.14 |
| プレドニゾン投与期間 | 20.1 週間 | 24.3 週間 | 0.31 |
| 入院患者数[*1] | 4 例（10 回） | 10 例（23 回） | 0.073 |
| 入院期間[*1] | 13 日[IQR 6-26] | 28 日[IQR 19-61] | 0.076 |
| 輸血例数 | 4 例 | 5 例 | - |
| 52 週間に使用された赤血球濃厚液パック数（unit） | 4.0 ± 2.82 | 5.6 ± 4.15 | - |
| 52 週時点の直接クームス試験陰性例（全例） | 61.5%<br>（8/13 例） | 20%<br>（2/10 例） | - |
| 死亡例（追跡期間 24 ヵ月） | 0 | 6 例<br>84 歳[IQR 71-90] | 0.017 |

IQR, 四分位範囲。

*1 投与後 12 ヵ月間の追跡期間中。

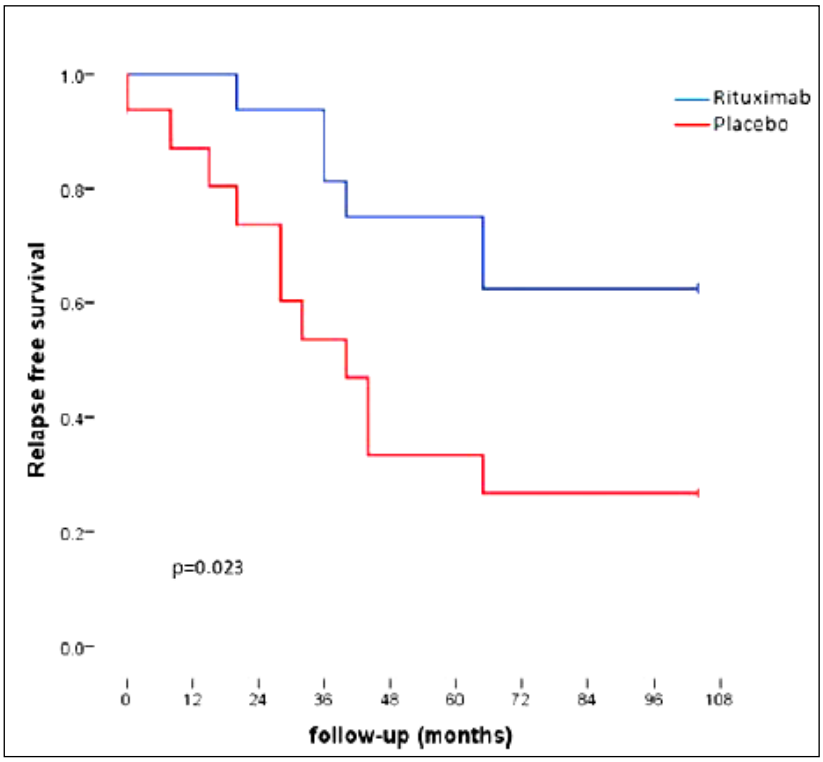


図 1 リツキシマブ群及びプラセボ群の無再発生存期間に関する Kaplan-Meier 曲線

安全性について、両群で infusion reaction は認めなかった。重篤な有害事象がプラセボ群で 7 例 10 件、リツキシマブ群で 3 例 4 件認められた。リツキシマブ群の 2 例において、初回投与後 8 週間から 4 ヵ月の間に grade 3 の好中球減少症を認めた。また、2 例で重症感染症（肺炎）を認め、1 例はニューモシスチス・イロベチイ肺炎、他の 1 例は肺胞性肺炎と診断された。プラセボ群の重篤な有害事象のほとんどが重症感染症であり、一部の事象は致死的であり、また、1 例では広範な肺塞栓を認めた。

3）温式 AIHA を対象としたリツキシマブ投与に関する後方視的解析（英国診療ガイドライン引用文献）[25)]

本剤投与を受けた温式 AIHA 患者 27 例を対象に、後方視的解析が行われた。女性が 16 例（59%）、平均年齢が 49.7 ± 21 歳、診断時のヘモグロビン中央値が 5.9 g/dL（範囲 2.2-9.8 g/dL）、特発性の温式 AIHA が 17 例（63%）、続発性の温式 AIHA が 10 例（37%）であり、27 例中 6 例が Evans 症候群と診断された。先行治療として 2.1 ± 1.4 種類の治療が行われ、全例で副腎皮質ステロイド薬が投与され、7 例（26%）で免疫抑制薬の投与、6 例で脾摘が行われていた。17 例で赤血球濃厚液の輸血が行われていた。

診断時から本剤投与までの期間は 40.3 ± 22 ヵ月で、24 例では 375 mg/m$^2$ を週 1 回、4 回投与を行い、2 例で有害事象により 2 回又は 3 回投与となり、他の 1 例では、2 週間間隔で 1,000mg を 2 回投与した。本剤投与の理由は、ステロイド治療抵抗性（プレドニゾン 1 mg/kg/day 以上の 2 週間投与で奏効を認めない）のためが 5 例（19%）、ステロイド依存性

（プレドニゾン 10 mg/day 超を継続）のためが 16 例（59%）、初回 PR 又は CR 後の再発に対する治療が 6 例（22%）であった。本剤投与時、26 例で経口副腎皮質ステロイド薬が投与されており、2 例でアザチオプリン、1 例でミコフェノール酸 モフェチル（以下、MMF）が投与されていた。

本剤の有効性は 25 例（93%）で認められ、CR（治療中止で溶血の徴候を認めずヘモグロビン値が 11 g/dL 超（女性）/12 g/dL 超（男性））が 8 例（30%）、PR［輸血を実施せずヘモグロビン値が治療開始前から 2 g/dL 以上上昇し 10 g/dL 超、治療中止又はプレドニゾン 10 mg/day 以下の投与で、溶血の徴候（ハプトグロビン低値又は/及び LDH 高値）が持続］が 17 例（63%）であった。本剤投与開始から 1 ヵ月以内に 14 例（56%）で効果の発現を認め（効果発現までの期間中央値 : 6 週間、範囲 : 2-16 週間）、奏効例では輸血が不要であった。ヘモグロビン中央値は、治療開始前と比較して本剤投与後で改善を認め（8.3 g/dL [2.2-12.9] から 13.3 g/dL [11.3-15.5]、p< 0.0001）、本剤投与時と比較して最終観察時点では、ビリルビン平均値の改善を認め（3.1 mg/dL から 0.82 mg/dL、p< 0.0001）、網状赤血球数平均値は減少した（$276\times10^9$/L から $120\times10^9$/L、p< 0.0001）。本剤初回投与からの追跡期間平均 20.9 ± 10.2 ヵ月時点で 25 例中 18 例が奏効を維持しており、11 例が副腎皮質ステロイド薬を中止し、5 例で再発し、2 例の死亡を認めた。3 例で本剤再治療が行われ、1 例が CR、2 例で PR を認めた。1 例では、本剤の再投与が約 1 年毎に 3 回行われ、それぞれで PR を認めた。奏効を認めなかった 2 例のうち 1 例は、B 細胞性非ホジキンリンパ腫を併存し、脾摘により CR を認め、もう 1 例は重症の IgA 関連温式 AIHA であり、MMF で効果を認めなかったが、脾摘で PR を認めた。

安全性について、2 例（7%）で蕁麻疹及び一時的な多発性関節炎を認めた。CLL（Stage A）を併存する 1 例（74 歳）で重症の好中球減少症を認め（本剤 2 回目投与の 4 日目に $0.4\times10^9$/L）、5 ヵ月後に回復を認めた。2 例で重症の感染症を認め、1 例（73 歳、膀胱がんの既往、糖尿病が併存、脾摘後皮膚カポジ肉腫を発現）は本剤投与の 2 ヵ月後に大腸菌の血流感染を伴う急性腎炎を発現し、また、本剤投与の 2 ヵ月後にニューモシスチス・イロベチイ肺炎（PCP）を発現し、薬剤治療で PCP は回復したが、敗血症による重症肢虚血で 6 ヵ月後に死亡した。もう 1 例では、本剤投与の 2.5 ヵ月後に死亡し、心筋梗塞が原因とされた。

4）温式 AIHA を対象としたリツキシマブ投与に関する後方視的解析（英国診療ガイドライン引用文献）[28)]

前治療で効果を認めなかった温式 AIHA 患者 34 例（特発性、続発性）に、本剤 375 mg/m$^2$ を週 1 回、4 回投与した場合の有効性、安全性及び効果持続期間について、後方視的解析が行われた。

温式 AIHA の診断は、初回診断時のヘモグロビンが 100 g/L 未満、直接クームス試験が陽性、溶血の徴候を認める患者とし、年齢中央値は 59 歳（範囲 14-38 歳）、男女比は 1：1.2、47%（16/34 例）に基礎疾患があり、続発性 AIHA（16 例中 8 例が CLL）に分類された。全

例で副腎皮質ステロイド薬による治療が行われており、29 例で本剤投与時に併用された（プレドニゾンを 10mg から 100mg）。11 例（32%）で、本剤投与前に 2 種類以上の治療が行われていた。追跡期間中央値は 36 ヵ月（範囲 6-90 ヵ月）であった。

PR は、治療開始後 6 ヵ月以上、ヘモグロビン値がベースラインから 20 g/L 上昇、又は、ヘモグロビン値 100 g/L 超を維持、CR はヘモグロビン値、ビリルビン及び/又は LDH の正常化が 6 ヵ月以上継続と定義し、再発はヘモグロビン値が 100 g/L を下回る又は新たな治療（副腎皮質ステロイド薬の再導入及び増量を含む）が必要な場合とした。

ORR は 70.6%（24/34 例）、CR は 26.5%（9/34 例）であり、奏効例の 87.5%（21/24 例）は本剤初回投与から 28 日以内に効果を認め、3 ヵ月時点では全例で奏効を認めた。

奏効例の追跡期間中央値 30 ヵ月（範囲 3-60 ヵ月）時点で、奏効例の 50%で再発を認め、再発までの期間中央値は 16.5 ヵ月（範囲 9-60 ヵ月）であった。治療開始から 90 日で 70.5%（24/34 例）が奏効を維持しており、36 ヵ月時点では 28.5%（6/21 例）が奏効を維持し治療が不要であった。

3 例で、再発時に本剤再投与（375 mg/m$^2$ を週 1 回、4 回投与）を実施し、奏効を認めた。1 例目は PR で 9 ヵ月後に再発したため再投与を行い、32 ヵ月後の再発まで治療が不要であった。2 例目は CR で 5 年間奏効を維持し、本剤再投与後 3 ヵ月間の奏効を確認しており、3 例目は CR で再発まで 19 ヵ月間奏効を維持し、本剤再投与後は再度 CR を認め、41 ヵ月間 CR を維持した。

本剤の忍容性は高かった（infusion reaction は副作用として取り扱わなかった）。1 例で重症好中球減少性敗血症が認められ、真菌性敗血症の可能性から人工呼吸と治療を必要とした。当該患者は骨髄抑制治療薬を服用していなかった。

５）特発性温式 AIHA を対象としたリツキシマブの後方視的研究（英国診療ガイドライン引用文献）[26)]

直接抗グロブリン試験（DAT）陽性及び溶血症状を有する成人温式 AIHA 患者 11 例（男性 5 例）において、メチルプレドニゾロンによるファーストライン治療後に AIHA の再燃が認められたため、AIHA の診断から平均 959 日（範囲 20-5110 日）後に本剤（375 mg/m$^2$ を週 1 回、4 週間）が投与された。

有効性評価の定義について、CR はヘモグロビン値が 12 g/dL 以上で安定しており、輸血歴がなく、溶血の臨床的・検査的徴候がないこと（黄疸がなく、乳酸脱水素酵素、ハプトグロビン、間接ビリルビンの血清中濃度が正常で、網状赤血球数が正常であること）、PR はヘモグロビン値が 2 g/dL 以上上昇し、輸血を必要とせず、あるいは輸血の必要性が減少し、溶血の臨床症状及び検査所見が改善した場合とした。

本剤の初回投与において発熱が 1 例、悪寒が 1 例に発現した。全例が本剤に反応し、ヘモグロビン値が上昇した（平均値 3.3 g/dL、95%CI: 2.1-4.4）。本剤投与前に 3 例で赤血球輸血が必要であったが、2 例で本剤 2 回目投与後に、1 例で本剤 3 回目投与後に不要となった。本剤 4 回投与終了後、5 例（45%）で DAT 陰性となり、6 例（55%）で CR、5 例（45%）

で PR を認めた。2 例はヘモグロビン値正常化までに 3 ヵ月を超える期間を要した。最終観察時点において、8 例（73%）で CR、3 例（27%）で PR が認められた。2 例では本剤維持療法（1 ヵ月に 1 回、3 ヵ月間）が実施された。観察期間平均値は 604 日（範囲 30-2884）であり、全症例が生存し、輸血不要となったが、3 例は低用量の経口副腎皮質ステロイド薬の維持投与を必要としていた。AIHA を再発した症例は認められなかった。AIHA 発症前に免疫性血小板減少性紫斑病（以下、ITP）の既往歴があった 1 例において、AIHA 発症 10 ヵ月後に ITP が再発し、メチルプレドニゾロン、免疫グロブリン大量静注（以下、IVIg）療法、本剤 4 回投与による治療を行ったところ、血小板数は回復した。当該 ITP の再発後、8 ヵ月及び 4 ヵ月の間隔で再発が続いたが、本剤の投与により血小板数は回復した。当該症例の臨床的症状や臨床検査値に異常は認められず、DAT は常時陰性であった。また、免疫グロブリンを測定していた症例では、本剤投与前後で本剤との関連性が疑われる数値の低下は認められなかった。

（2）CAD に関する報告

1）CAD を対象としたリツキシマブの有効性及び安全性を確認する臨床第 II 相試験（英国診療ガイドライン引用文献）[32)]

CAD 患者に対する本剤の有効性と安全性を確認する多施設共同臨床第 II 相試験が実施され（デンマークの 7 診療科）、2002 年 10 月から 2003 年 4 月に被験者 20 例が登録された。

臨床及び生化学的に溶血の徴候を認め、寒冷凝集素力価が 64 以上及び直接クームス試験の典型的なパターン（C3 陽性、IgG 陰性）を示した CAD 患者を対象とした。なお、特発性又は基礎疾患としてリンパ増殖性 B 細胞障害の有無を確認した。本剤は 375 $mg/m^2$ を週 1 回、4 週間投与した。

有効性評価の定義について、CR はヘモグロビン値が正常化し、溶血の徴候（モノクローナルな IgM を含む）を認めず、CAD の臨床症状が消失した場合とし、PR はヘモグロビン値が 1 ヵ月間以上 1.0 g/dL 以上の上昇を認めており、輸血が不要、CAD の臨床症状が改善し、血清 IgM が高値の症例では 50%以上の低下を認めた場合とし、CR 及び PR に該当しない場合は非奏効とした。

20 例が登録され、15 例が女性、年齢中央値が 75 歳（範囲 54-86 歳）、11 例で登録前 3 ヵ月の間に輸血を実施しており、12 例が特発性、3 例がリンパ形質細胞性リンパ腫、2 例が小リンパ球性リンパ腫、2 例が非特異的なリンパ増殖疾患を認めた（1 例は骨髄検査未実施のため特発性とされた）。9 例が未治療例、2 例が副腎皮質ステロイド薬の治療歴があり、8 例はクロラムブシル単剤又は副腎皮質ステロイド薬との併用治療が行われており、1 例はクロラムブシルとシクロホスファミドの併用治療が行われていた。診断時のヘモグロビン値中央値は 10.3 g/dL（範囲 7.3-15.3）であった。

16 例で 1 年以上追跡が行われ、4 例が CAD とは関連しない理由で早期に試験を中止した［直腸がん、腎不全を合併した敗血症、肺炎（死亡）、不明（死亡）］。9 例（45%）が奏効し、1 例が CR、8 例が PR であった。リンパ増殖性疾患 7 例のうち 5 例（71%、PR 5 例）、

特発性 CAD 13 例のうち 4 例（31%、CR 1 例、PR 3 例）で奏効を認めた。最大効果を認めるまでの期間中央値は 3 ヵ月（範囲 1-5 ヵ月）であった。非奏効例の 1 例で本剤の再投与が行われたが、奏効を認めず、別の 1 例では溶血が改善しヘモグロビン値の回復を認めたものの PR には至らず、本剤再投与（2 回投与）を行い溶血の消失を認めた。また、続発性 CAD の症例では、全例で骨髄の組織学的評価で CR 又は PR を認めた（有効性の評価が非奏効の症例も含む）。

奏効を認めた 9 例中 6 例で追跡期間の 48 週間のうちに再発を認め、奏効期間中央値は 6.5 ヵ月（範囲 2-10 ヵ月）であり、奏効を維持していた 1 例（PR）は 48 週時の最終観察以降も奏効を維持し、残りの 2 例（いずれも PR）は奏効を認めた 14 ヵ月後に再発を認めた。

本剤の忍容性は良好であり、重症の infusion reaction は認めなかった。8 例で発熱、咳嗽、頭痛、悪心、下痢、振戦又は眩暈を認めたが、全症例が対症療法なく治癒した。また、3 例で生理食塩水注入時の低血圧を認めた。治療の中止が必要となる症例は認められなかった。

２）CAD を対象としたリツキシマブの有効性及び安全性を確認する臨床第 II 相試験（英国診療ガイドライン引用文献）[31)]

CAD 患者に対する本剤の有効性と安全性を確認する多施設共同（ノルウェーの 10 施設）、臨床第 II 相試験が実施され、2001 年 10 月から 2003 年 5 月に被験者 27 例が登録された。

慢性溶血を認め、寒冷凝集素力価が 64 以上及び直接クームス試験の典型的なパターン（C3 強陽性、IgG 陰性又は弱陽性）を示し、治療を要する臨床症状（貧血、レイノー症状）を認める CAD 患者を対象とした。また、血清中の IgMκ バンドと骨髄中の $CD20^{+}\kappa^{+}$のクローナルな増殖により定義される $CD20^{+}\kappa^{+}$のクローナルなリンパ増殖による血清又は骨髄異常を確認した。なお、続発性 CAD 患者は除外した。

本剤は 375 mg/m$^2$ を週 1 回、4 回投与し、治療開始から 3 ヵ月以内に効果を認めない場合や試験中に再発を認めた場合には、本剤（375 mg/m$^2$ を週 1 回、4 回投与）とインターフェロン（IFN）（500 万単位を週 3 回、20 週間）の併用療法を実施した。

有効性評価の定義について、CR は貧血及び溶血の徴候を認めず、臨床症状が消失し、モノクローナル血清タンパクを認めず、骨髄組織検査でクローナルなリンパ増殖を認めない場合とし、PR はヘモグロビン値が 20 g/L 以上安定的に上昇又は正常化し、血清 IgM が 50%以上減少又は正常化し、臨床的な症状が改善し、輸血の離脱が可能な場合とし、CR 及び PR に該当しない場合は非奏効とした。

27 例に 37 コースの本剤治療が実施された。18 例が女性、平均年齢が 71 歳（範囲 51-91 歳）、12 例が未治療で、10 例で 1 種類の治療が実施されており、5 例で 2 種類以上の治療が実施されていた。ベースラインのヘモグロビン値中央値は 82 g/L（範囲 62-123）、IgM 値中央値は 5.0 g/L（範囲 0.6-51.7）、寒冷凝集素力価（4℃）中央値は 6,000（範囲 64-256,000）、骨髄の κ/λ 比中央値は 8.4（範囲 4.7-77.0）であり、リンパ形質細胞性リンパ腫が 15 例、辺縁帯細胞リンパ腫が 2 例、小リンパ球性リンパ腫（B 細胞）が 2 例、非特異的でクローナ

ルなリンパ増殖が 6 例、反応性のリンパ球浸潤／非クローナルなリンパ増殖性障害が 2 例であった。

27 例中 14 例で本剤のファーストライン治療が奏効し（CR が 1 例、PR が 13 例）、効果を認めなかった 2 例に対して本剤と IFN の併用治療が行われ、1 例が PR、1 例では効果を認めなかった。8 例で再発を認め、3 例に本剤と IFN の併用治療が行われ、5 例に対して本剤単剤治療が行われ、5 例で PR を認め、3 例では効果を認めなかった。2 例では 2 回目の再発に対して本剤単剤治療を実施し、PR を認めた。本剤治療は合計 37 コース実施され、CR が 1 コース、PR が 19 コースで認められ、効果を認めるまでの期間中央値は 1.5 ヵ月（範囲 0.5-4.0 ヵ月）であった。

奏効を認めた 17 例の奏効期間（奏効を認めた後の再発又は 12 ヵ月を超える場合）中央値は、11 ヵ月（範囲 2-42 ヵ月）であり、1 例（28 ヵ月後に PR を維持）を除きその他の症例では 12 ヵ月を超えた時期で再発を認めた。CR を認めた症例では 42 ヵ月間、奏効を維持した。12 例で本剤治療後に骨髄障害の消失を認めた。

重篤な infusion reaction の発現は認められなかったが、1 例で本剤初回投与時に筋肉痛を認めた。本剤に関連のある血液毒性が 1 例（grade 4 の好中球減少症、grade 2 の発熱、grade 1 の感染症）に認められた。本剤単剤治療が無効であった 2 例が、治療と関係ない疾患によりそれぞれ治療後 4 ヵ月、12 ヵ月で死亡したが、その他の症例については治療後 3～43 ヵ月時点で生存を認めている。

（3）AIHA（共通）に関する報告

1）AIHA を対象としたリツキシマブの有効性及び安全性に関する後方視的解析 [35)]

AIHA 患者又は ITP 患者に対する本剤治療に関する多施設共同の後方視的解析がベルギーで実施され、17 施設から AIHA 患者 53 例の解析結果が報告された。

対象患者は、特発性又は続発性の AIHA で、1 種類以上の前治療が奏効せず本剤治療が 1 コース以上実施された患者とした。女性が 28 例（53%）、本剤投与開始時の年齢中央値は 65 歳（範囲 1-87 歳）、18 例（34%）で基礎疾患を認めず、温式 AIHA が 36 例（68%）、CAD が 14 例（26%）、不明が 3 例（6%）、前治療数中央値は 2（範囲 1-4）、脾摘実施例が 10 例（19%）、診断から初回本剤投与までの期間中央値は 10 ヵ月（範囲 0.5-132 ヵ月）、本剤投与前に輸血が必要だった症例が 26 例（49%）、ヘモグロビン値中央値が 8.8 g/dL（範囲 4.0-14.2 g/dL）であった。

92.7%の症例に対して本剤 375 mg/m$^2$ の週 1 回、4 回投与が行われ、本剤単剤投与が 12 例（22.6%）でそれ以外の症例では副腎皮質ステロイド薬を含む併用治療が行われた。

CR は免疫抑制療法が実施されない状態でヘモグロビン値が正常化及び溶血の徴候を認めない場合とし、PR は輸血を実施していた症例では輸血が不要となった場合、及び/又はヘモグロビン値が 2 g/dL 上昇とし、それら以外は非奏効とした。

本剤初回投与時の ORR は 79%（42/53 例、CR：47%、PR：32%）、本剤単剤治療の 12 例においても、ORR が 75%、CR が 42%、PR が 33%であった。本剤初回投与からの追跡期間

中央値 15 ヵ月（範囲 0-62 ヵ月）時点で、15 例で増悪、再発又は死亡を認め、1 年時及び 2 年時の無再発生存率は 72%及び 56%であった。9 例で本剤の再投与が行われ（2 コース：5 例、3 コース：2 例、4 コース：1 例、5 コース：1 例）、再投与により奏効期間が長くなる症例も認められたが、治療成績は初回投与時と同様であった。また、初回投与では効果を得られなかったものの再治療で PR を認めた 1 例も報告された。

２）小児 AIHA に対するリツキシマブの有効性及び安全性に関する症例報告 [36)]

仏国にて 1999 年 8 月から 2000 年 2 月の間に、プレドニゾン治療に対して治療抵抗性を示す小児 AIHA 患者 6 例に対して本剤を投与した際の有効性及び安全性について報告された。

男児／女児が各 3 例、年齢は 7～35 ヵ月で、罹患期間は 2.5～10 ヵ月、全例で 1 種類以上の治療と輸血が行われており、2 例で脾摘が行われていた。本剤は 375 $mg/m^2$ を週 1 回、4 週間投与し、2 例では 14 週間の中で更に 8 回投与した。

末梢血中の CD19 及び CD20 陽性細胞は、治療開始から 2 週間以内に検出限界以下となり、血中の B 細胞は 6～13 ヵ月間（本剤の最終投与から 5～9 ヵ月）にわたり回復を認めなかったが、その後全例で 1 ヵ月以内に正常値まで回復した。血中の免疫グロブリン値は、B 細胞が枯渇している期間に正常値を下回り、5 例で本剤最終投与後 9～10 ヵ月間、予防的な IVIg 療法を継続した。網状赤血球数は、5 例で本剤投与開始から 2～4 週間後に顕著に低下し、残りの 1 例では当初網状赤血球減少症を示したが、貧血が回復する前の治療 2 ヵ月目に網状赤血球数は増加し、3 ヵ月目には正常値に回復した。赤血球輸血は本剤の投与開始から 14 日以内に中止され、4 ヵ月以内にヘモグロビン値と網状赤血球数低値（$100\times10^9$/L 未満）の正常化を確認し、その期間は 15～22 ヵ月（本剤投与開始後から最終追跡時点まで持続）であった。クームス試験は陰性となり、関連する自己免疫学的特徴は 12 週間以内に消失した。

プレドニゾン投与量は全例で漸減され、シクロスポリンとアザチオプリンを投与していた 1 例では、それぞれ 6 週間後と 3 ヵ月後に中止が可能であった。本剤投与後に脾摘が必要な症例はなかった。

本剤の忍容性は良好であり、投与関連の副作用は認められず、感染症の発生率も低かった。大腸菌による腎盂腎炎と発熱性気管支炎を各 1 例で認めたが、治療により回復した。

３）小児 Evans 症候群を対象としたリツキシマブの有効性及び安全性に関するレジストリー研究 [37)]

The French Society of Pediatric Hematology and Immunology の小児（15 歳未満）Evans 症候群レジストリーを基に後方視的解析が実施された。

仏国の小児血液センター25 施設からデータを収集し、2004 年までの情報を後方視的に解析し、その後は前方視的に情報を収集した。2006 年 12 月にデータカットオフし、本剤が投与された、免疫不全又はその他の自己免疫疾患が併存しない 17 例を対象に解析した。

本剤初回投与時の年齢中央値は 7.7 歳（範囲 0.7-15 歳）、全例でプレドニゾンが投与され（プレドニゾン単剤：8 例、免疫抑制薬との併用：9 例）、7 例で脾摘が行われており、全例が前治療による効果を認めず本剤が投与され、3 例では再発後に本剤の再投与が行われた。本剤投与の対象は、6 例が AIHA、1 例が ITP、10 例が AIHA と ITP で、375 mg/m$^2$ を 3 回又は 4 回投与されていた。

AIHA に対する CR は、ヘモグロビン値 11 g/dL 超及び網状赤血球数 120×10$^9$/L 未満を 4 週間持続、PR はヘモグロビン値 7～11 g/dL 又はヘモグロビン値 11 g/dL 超並びに網状赤血球数 120×10$^9$/L 超を 4 週間持続した場合と定義した。なお、ITP の CR は血小板数が 150×10$^9$/L 超を 4 週間持続、PR は血小板数が 2 倍上昇し 50～150×10$^9$/L が 4 週間持続した場合と定義した。また、救援療法や支持療法が実施されていない場合に奏効例とした。

AIHA 症例では、ORR が 75%（12/16 例）、AIHA と ITP が併存した 10 例では 6 例で改善を認めた。CR 又は PR を認めるまでの期間は、AIHA と ITP を合わせたデータで平均 1.5 ヵ月（範囲 0.2-4 ヵ月）であり、奏効期間は平均 2.4 年（範囲 0.5-7 年）であった。AIHA の 2 例では再発を認め、1 例で本剤が再投与され、再度 CR を認めた。

本剤の忍容性は良好であった。3 例で本剤投与中に中等症の副作用（嘔吐、顔面浮腫、蕁麻疹・発疹）を認めたが、対症療法により回復した。1 例で本剤投与から 2 週間以内に一時的な好中球減少症を認め、もう 1 例では本剤 4 回目投与から 7 日後の IVIg 療法中に重症ではない肺炎を認めた。

４）小児 AIHA を対象としたリツキシマブの有効性及び安全性に関する前方視的解析 [38)]

伊国の小児 AIHA 患者 15 例（温式 AIHA 患者 13 例、CAD 患者 1 例、自己抗体の種類不明の患者 1 例）を対象に、本剤投与の有効性及び安全性が前方視的に解析された。

男児及び女児それぞれ 5 例及び 10 例、診断時年齢中央値が 2 歳（範囲 0.3-14 歳）、6 例が Evans 症候群と診断され、4 例で AIHA 診断時に基礎疾患（SLE 患者 1 例、関節リウマチ患者 2 例、尋常性白斑患者 1 例）を認め、1 例はムコ多糖症治療の同種骨髄移植後に AIHA を発現していた。全例で 2 種類以上の免疫抑制療法が実施されており、11 例では 3 種類以上の免疫抑制療法が実施され、2 例で脾摘が行われていた。10 例で輸血が行われており（中央値 4 パック [範囲 2-11 パック]）、4 例は輸血依存性を示していた。

本剤の用法・用量は、375 mg/m$^2$ 週 1 回を 2 回投与が 3 例、3 回投与が 10 例、4 回投与が 2 例であり、2 例が単剤投与、13 例が他剤との併用（副腎皮質ステロイド薬が 9 例、副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬の併用が 4 例）で、全例が本剤治療後に低ガンマグロブリン血症予防を目的とした IVIg 療法を受けた。

奏効の定義は、本剤治療開始から 2 ヵ月以内にヘモグロビン値が 1.5 g/dL 以上上昇し、かつ網状赤血球数が 50%低下した場合とした。

有効性について、15 例中 13 例（87%）で本剤が奏効し、奏効例におけるヘモグロビン値の 1.5 g/dL 上昇は本剤初回投与後中央値 12 日（範囲 5-72 日）で認められ、網状赤血球数の 50%減少は本剤初回投与後中央値 21 日（範囲 5-82 日）で認められた。奏効例では、併用し

た副腎皮質ステロイド薬及び免疫抑制薬の漸減・中止が可能であった。奏効例の 3 例では再発を認めたため（本剤初回投与から 7 ヵ月後、8 ヵ月後又は 10 ヵ月後）、全例で本剤の再投与を行ったところ、全例で奏効が認められた。1 例では再発に対して 3 コース及び 4 コース目の再投与が実施され、いずれも奏効を認めた。残りの 10 例については、治療後中央値 13 ヵ月（範囲 10-28 ヵ月）時点で免疫抑制薬が不要であった。

本剤の忍容性は良好であり、3 例で中等症の infusion reaction（発熱が 2 例、上気道浮腫が 1 例）を認めたものの対症療法で回復し、また、1 例では本剤投与から 2 ヵ月後に水痘帯状疱疹ウイルス感染症を認めたが、抗ウイルス治療で回復し後遺症は認めなかった。

５）小児 AIHA を対象としたリツキシマブの有効性及び安全性に関するコホート研究[39)]

仏国の小児 AIHA 又は Evans 症候群患者に対する本剤の有効性及び安全性を確認する前方視的観察試験（OBS'CEREVANCE cohort）の結果について報告された。

2000 年 1 月から 2014 年 12 月の間に、Evans 症候群（AIHA に ITP が併存又は既往がある 15 例）又は AIHA（46 例）と診断された 61 例を対象に本剤が投与された。本剤は 375 mg/m$^2$ を週 1 回、4 週間投与した。

有効性評価の定義について、非奏効（NR）はヘモグロビン値が 70 g/L 未満、PR はヘモグロビン値が 70-110 g/L 及び／又は網状赤血球数が 120×10$^9$/L 超、CR は直接クームス試験及び治療に関係なくヘモグロビン値が 110 g/L 以上及び／又は網状赤血球数が 120×10$^9$/L 以下、持続的な CR（CCR）は無治療で再発を認めず CR が 1 年間持続する場合、ORR は PR と CR の合計とした。

61 例の診断時の年齢中央値は 5.5 歳（IQR 2.7-12.4）、ヘモグロビン値中央値 55 g/L（IQR 43-73）、網状赤血球数中央値が 288.1×10$^9$/L（IQR 139-440）、直接クームス試験 IgG 陽性が 28 例、IgG$^+$C3d 陽性が 31 例、C3d のみ及び IgG$^+$C3d と IgA 陽性がそれぞれ 1 例であった。本剤投与開始時の年齢中央値は 8.5 歳（IQR 3.3-14.9）、診断から本剤投与までの期間中央値は 9.9 ヵ月（IQR l.6-28.5）、本剤の投与回数は 4 回（範囲 2-12 回）、前治療の種類は 1 種類（範囲 1-5）であった。追跡期間中央値は、診断時から 6 年（IQR 3.8-9.3）、本剤投与開始後 4.3 年（IQR 2.5-7.8）であった。

有効性について、ORR は 75%（46/61 例、CR 40 例、PR 6 例）、治療効果を認めるまでの期間中央値は 1.6 ヵ月（IQR 0.9-2.8）であり、本剤の投与が 4 回未満の 7 例中 4 例が CR であった。20 例で再発を認め、本剤投与開始後から再発までの期間中央値は 10.8 ヵ月（IQR 3.9-18.7）であり、PR 例で有意に短い傾向にあった［PR 例 : 2.7 ヵ月（IQR 2.3-5.7）、CR 例 : 15.3 ヵ月（IQR 6.5-28.5）］。6 年無再発生存率（RFS）は 48%であった。44 例（72%）では副腎皮質ステロイド薬からの離脱が可能であった。Evans 症候群の症例と比較し、AIHA のみの症例では CR 率が高く（AIHA のみ：74%、Evans 症候群：46%、p= 0.02）、6 年 RFS 率が有意に高かった（AIHA のみ：53%、Evans 症候群：36%、p= 0.04）。61 例中 10 例は乳児であり、そのうち 7 例で奏効を認め、6 年 RFS 率は 71%であった。

安全性について、2 例でアレルギー反応、1 例で血清病を認め、最長 11 年の追跡期間中

に進行性多巣性白質脳症は認められなかった。5 例で死亡を認め、1 例では本剤投与から死亡までの期間を考慮し、本剤との関連性があると考えられた。当該症例は、Evans 症候群の罹患期間が長く、本剤投与前に高用量の副腎皮質ステロイド薬、ビンクリスチン及びシクロスポリンによる治療が行われており、末梢血中の好中球減少を断続的に認め、本剤 4 回目投与から 2.5 ヵ月後に、無顆粒球症状態下で緑膿菌敗血症及び肺炎を発症し無顆粒球症により死亡した。1 歳未満の症例で致死的な事象は認めなかった。

また、AIHA 診断時及び本剤投与時に低ガンマグロブリン血症を認めなかった 50 例のうち、16 例（32%）で有意な低ガンマグロブリン血症が認められた。当該 16 例中 3 例は未治療で、9 例は中央値 14.7 ヵ月間（範囲 5-16 ヵ月）にわたり一時的な治療を受け、最終観察時点では 4 例が本剤投与後 5 年、8 年、10 年、12 年経過後も持続性の症候性低ガンマグロブリン血症のため IVIg 療法を受けた。

＜日本における臨床試験等＞
該当なし。

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

2024 年 3 月 26 日に PubMed.gov（http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed）において“rituximab and (autoimmune hemolytic anemia)”で検索し、日本語又は英語で記載された文献 634 報を得た。

そのうち、英国診療ガイドラインに引用されているリツキシマブ治療に関するメタ・アナリシス 1 報及び最新（2023 年公表分）の総説 5 報について以下に概要を示した。

１）Efficacy and safety of rituximab in auto-immune hemolytic anemia: A meta-analysis of 21 studies.（Autoimmun Rev 2015; 14(4): 304-313. 英国診療ガイドライン引用文献）[40)]

2014 年 3 月時点の MEDLINE から解析対象試験を選択し、2 名の独立した担当者が試験デザイン、患者背景、臨床的特徴（AIHA の病型、罹患期間、先行治療）、リツキシマブの用法・用量、治療・追跡期間、毒性に関するデータを抽出した。

本剤の有効性はデータを統合した ORR 又は CR 率で評価し、有効性と毒性について、異質性を考慮し固定効果モデル又はランダム効果モデルにより加重平均比率を算出した。

21 試験の 409 例を対象にメタ・アナリシスを実施した。これらのうち、4 試験の 25 例が小児を対象とした試験であった。本解析コホートの患者背景は、男性が 43%、年齢中央値 50 歳、脾摘を受けた症例の範囲は 0～50%であり、特発性 AIHA、温式 AIHA、成人患者が最も多かった。ランダム効果モデルにより算出した ORR は 73%（95%CI 64-81%）であり、CR 率は 37%（95%CI 26-49%、20 試験 397 例の結果）であった。病型及び特発性／続発性別による ORR 及び CR 率を表 4 に示す。CR 率は本剤投与後の 2～4 ヵ月間で最も高かった［13 試験 203 例のデータ、70%（95%CI 57-80%）］。

表 4　病型及び特発性／続発性別による ORR 及び CR 率

| 病型 | ORR | CR 率 |
|---|---|---|
| 温式 AIHA | 79%（95%CI 60-90%）<br>（11 試験 154 例） | 42%（95%CI 27-58%）<br>（11 試験 154 例） |
| 特発性 AIHA | 67%（95%CI 49-81%）<br>（10 試験 161 例） | 32%（95%CI 17-51%）<br>（11 試験 176 例） |
| 続発性 AIHA | 72%（95%CI 60-82%）<br>（8 試験 66 例） | 46%（95%CI 30-62%）<br>（9 試験 87 例） |
| CAD | 57%（95%CI 47-66%）<br>（6 試験 109 例） | 21%（95%CI 6-51%）<br>（7 試験 118 例） |

安全性に関しては、19 試験の 364 例で 38 件の有害事象が認められ［14%（95%CI 9-21%）］、そのうち、16 件（42%）が注入に関連する有害事象であり、そのほとんどが軽症～中等症の悪寒、発熱であったが、22 件（58%）が重症と判断された。ニューモシスチス・イロベチイ肺炎が 1 件認められた。364 例中 17 例（4.6%）が観察期間中に死亡した。

２）Antibody based therapeutics for autoimmune hemolytic anemia.（Expert Opin Biol Ther 2023; 23(12): 1227-1237.）[41)]

最新の治療の 1 つとして B 細胞標的抗体治療が挙げられており、温式 AIHA のセカンドライン治療薬、症候性貧血や末梢循環障害を有する CAD のファーストライン治療薬、混合型 AIHA に対する治療薬として本剤に関する記載がある。

３）The Role of the Spleen and the Place of Splenectomy in Autoimmune Hemolytic Anemia-A Review of Current Knowledge.（Diagnostics (Basel). 2023; 13(18): 2891.）[42)]

AIHA に対する新既治療戦略として本剤が推奨されており、下記のとおり記載がある。

温式 AIHA については、副腎皮質ステロイド薬に反応しない場合、副腎皮質ステロイド薬の漸減中又は中止後に再発した場合、高用量ステロイド薬（10～15 mg/day 以上）を必要とする場合にリツキシマブの導入が推奨される。リツキシマブは通常用量（375 mg/m$^2$ を週 1 回、4 週間）又は低用量（1 回あたり 100mg を週 1 回、4 週間）で投与され、副腎皮質ステロイド薬と併用される。通常用量のリツキシマブ治療は、治療を必要とする冷式 AIHA 患者にとって治療選択肢となり得るが、冷式 AIHA に対する本剤の効果は温式 AIHA より低い。冷式 AIHA における完全奏効は非常に稀であるため、リツキシマブはベンダムスチンやフルダラビン等の細胞傷害性薬剤と併用される。

４）Molecular pharmacology in complement-mediated hemolytic disorders.（Eur J Haematol 2023; 111(3): 326-336.）[43)]

温式 AIHA 及び CAD に対する治療薬として、本剤について下記のとおり記載がある。

症候性の CAD では、副腎皮質ステロイド薬による効果は許容範囲を超える高用量投与の場合にのみ得られ、リツキシマブが奏効率 45%～60%（主に部分奏効）でファーストライン治療に位置づけられるようになった。

（公知申請への該当性に係る企業見解の様式）

要望番号；IV-168

温式 AIHA の標準的治療法は、ファーストライン治療に副腎皮質ステロイド薬、セカンドライン治療にリツキシマブ及び脾摘がある。これらはいずれも高い奏効率（一般に 70%以上）を示すが、奏効が持続する症例は 1/3 に限定され、副作用のリスクもある。リツキシマブの用法・用量は CAD と同様に 375 mg/m$^2$ を週 1 回、4 週間投与であり、多くの国では適応外使用となっている。

５）The choice of new treatments in autoimmune hemolytic anemia: how to pick from the basket?（Front Immunol 2023; 14:1180509.）[44)]

温式 AIHA、CAD 及び混合型 AIHA に対する治療薬として、本剤について下記のとおり記載がある。

温式 AIHA については、2 つのランダム化試験でリツキシマブ（375 mg/m$^2$ を週 1 回、4 週間投与、又は 1 回あたり 1,000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回投与）のファーストライン治療への追加について検証しており、プレドニゾロン単剤と比較し、本剤を追加した場合には長期奏効率が 2 倍になり、2 つの試験結果がほぼ同様であったことから、国際コンセンサス会議のリコメンデーションにおいては、重症貧血患者（ヘモグロビン値が 8 g/dL 未満と定義）には、リツキシマブとプレドニゾロンの併用療法をファーストライン治療として考慮すべきであると示されている。

CAD に対する B 細胞標的治療のメリットは、治療期間が限られること、ベンダムスチンとリツキシマブの併用療法では全奏効率及び完全奏効率が高く奏効期間が長いこと、溶血性貧血のみならず循環器症状にも効果があること、リツキシマブ単独療法では毒性が比較的低いことである。

混合型 AIHA は治療が困難であり、前向き試験は実施されていない。これまでの臨床経験から、ファーストライン治療としてリツキシマブと高用量副腎皮質ステロイド薬を投与すべきである。

６）Monoclonal antibodies for treatment of cold agglutinin disease.（Expert Opin Biol Ther 2023; 23(5): 395-406.）[45)]

CAD に対する治療薬として、本剤について下記のとおり記載がある。

リツキシマブは CAD に対する最も歴史が古く、最もよく立証されている治療法であり、現在 CAD のファーストライン治療として推奨されている。

リツキシマブは通常、375 mg/m$^2$ を週 1 回、4 週間点滴静注する。期待される治療効果は低用量で得られる可能性があるが、温式 AIHA と比較して CAD での効果は小さいようである。

（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）Goldman-Cecil medicine (27th ed)[46)]

疾患活動性が高い CAD、あるいは再発性の症候性 CAD に対しては、リツキシマブ単剤又

はリツキシマブとフルダラビン又はベンダムスチンとの併用療法が治療選択肢になり得るとの記載がある。

温式 AIHA に対する治療においては、セカンドライン治療としてのリツキシマブの有効性が記載されており、用法・用量については 375 mg/m$^2$ を週 1 回 4 週間投与、又は 1,000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回投与としている。安全性については、遅発性好中球減少症やニューモシスチス・イロベチイ肺炎等の日和見感染が稀に生じるものの、良好としている。また、ファーストライン治療の副腎皮質ステロイド薬が奏効しなかった患者や、副腎皮質ステロイド薬による副作用発現リスクの高い糖尿病併存高齢患者に対しては、セカンドライン治療として早期（脾摘前）にリツキシマブ投与することを推奨している。

２）Harrison's Principles of Internal Medicine (21st ed)[47)]

リツキシマブはこれまでに温式 AIHA に対するセカンドライン治療として推奨されていたが、最近では副腎皮質ステロイド薬と低用量（100mg を週 1 回、4 週間）リツキシマブの併用療法がファーストライン治療になりつつあり、本治療により再発率が低下する傾向にあると考えられるとの記載がある。

また、リツキシマブの重症 CAD に対する奏効率は最大 60%とされ、寛解後の再発に対するリツキシマブの再投与は有効である可能性があり、特にリンパ増殖性疾患関連の CAD に対しては、リツキシマブとフルダラビンの併用によって奏効期間が延長する可能性があると記載されている。

３）Williams Hematology (10th ed)[48)]

経口副腎皮質ステロイド薬が奏効しない、又は経口副腎皮質ステロイド薬治療後に再発した難治性 AIHA に対するリツキシマブ使用について記載されており、これまでの報告から、小児温式 AIHA に対してリツキシマブ 375 mg/m$^2$ を週 1 回 2～4 週間投与して奏効が認められたこと、成人患者に対する同様の用法・用量のリツキシマブ投与で 40～100%の奏効率が得られたこと、ファーストライン治療又はセカンドライン治療として副腎皮質ステロイド薬と低用量（100 mg/m$^2$ を週 1 回 2～4 週間）リツキシマブを併用したところ、100%の奏効率が得られたこと、リツキシマブ治療後 3 年時点で 2/3 を超える患者に持続的な寛解が認められたことが記載されている。また、副腎皮質ステロイド薬単剤と比較して、副腎皮質ステロイド薬とリツキシマブの併用が無再発生存率を延長することが示されている。

B 細胞傷害治療が CAD に対する標準的なファーストライン治療であり、CAD に対するリツキシマブ投与は忍容性が良好であり、約 50%の患者が 375 mg/m$^2$ を週 1 回 4 週間投与に反応し、再発時のリツキシマブ再投与の場合も同様の奏効率が得られることが記載されている。低用量（100 mg/m$^2$）リツキシマブ投与の奏効率は 60%であり、375 mg/m$^2$ と同等の成績であったこと、リツキシマブとベンダムスチンの併用療法の奏効率は 71%であり、そのうち 40%が CR であったことが示されている。

４）Wintrobe’s Clinical Hematology (15th ed)[49)]

これまでの症例報告から、リツキシマブが CAD に対するファーストライン治療に位置づけられており、最も有効性が高く、最もよく立証されている用法・用量は悪性リンパ腫に対する用法・用量（375 mg/m$^2$ を週 1 回、4 週間投与）であると記載されている。再発時のリツキシマブ再投与も有効であり、小児患者では 2 回投与で有効性が得られたことが示されている。また、リツキシマブが無効な CAD を対象としたリツキシマブとフルダラビンの併用療法についても報告があるが、患者数が限定されており、フルダラビンが grade 3 又は grade 4 の好中球減少症を誘発し、感染症の発現率を上昇させることが示されている。結論として、リツキシマブは CAD に対して有効で忍容性が高く、高い奏効率が得られる薬剤であるが、必ずしも CR や持続的な寛解が得られるわけではなく、難治性患者においてはフルダラビン又はベンダムスチンとの併用も選択肢であると示されている。

また、温式AIHA のセカンドライン治療として本剤が記載されており、難治性 AIHA や Evans 症候群に対する有効性が報告されており、標準的な用法・用量は悪性リンパ腫に対する用法・用量（375 mg/m$^2$ を週 1 回、4 週間投与）であると記載されている。小児の難治性 AIHA に対するリツキシマブ投与では 87%の奏効率が得られていること、治療が奏効した 23%の患者で生じた再発については、リツキシマブ再投与によって再度寛解が得られることが示されている。これまでに副作用はほぼ報告されていないが、投与に関連した稀な副作用が認められていると記載されている。

５）Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood (8th ed)[50)]

標準治療が奏効しなかった小児の難治性 AIHA 患者を対象としたリツキシマブの 3 つのコホート研究では、リツキシマブ 375 mg/m$^2$ を週 1 回 4～6 週間（中央値 4 週間）投与したところ、90%を超える患者で CR を認め、寛解が 7～28 ヵ月間（中央値 16 ヵ月）持続したことが示されている。再発した 3 例全例がリツキシマブの再投与を受けたところ、再び寛解したことも示されている。その他多くの症例報告では、そのほとんどで CR が認められていたことが記載されている。

また、小児の難治性 AIHA に対してリツキシマブを投与する際は早期の導入を考慮すべきであり、副腎皮質ステロイド薬が奏効するも副作用を認める場合にもリツキシマブの投与を検討すべきとしている。

安全性については、稀に重症 infusion reactions や感染症等が報告されていること、リツキシマブ投与後にはより若年齢で一過性の低ガンマグロブリン血症が生じ得るが、IVIg にて管理可能であることが示されている。

６）Nelson textbook of pediatrics (21st ed)[51)]

リツキシマブは、標準治療に抵抗性を示す慢性温式 AIHA 及び CAD に対する治療として有効であるとの記載がある。

（公知申請への該当性に係る企業見解の様式）

要望番号；IV-168

＜日本における教科書等＞

1）血液疾患最新の治療 2023-2025[52)]

温式 AIHA 及び CAD に対する治療において、下記の記載がある。

① 温式 AIHA

抗 CD20 抗体 rituximab は、セカンドラインの治療薬として 70～80%の有効率が報告されているが、30%の患者が 3 年以内に再発するとされる。

② CAD

Rituximab 投与は 45～60%の有効率が報告されているが、完全寛解となることはまれで、12～15 ヵ月でほとんどが再発する。bendamustine と rituximab の併用での長期にわたる有効性や、ibrutinib、bortezomib などの有効性が報告されているが、本邦では rituximab 単剤を含め、いずれも未承認である。

2）血液専門医テキスト（改訂第 4 版）[53)]

① 温式 AIHA

セカンドライン治療として、抗 CD20 モノクローナル抗体製剤 rituximab（保険適用外）が推奨される。

② CAD

溶血性貧血に対して補体 C1s を標的とした遺伝子組換えヒト化 IgG4 モノクローナル抗体（sutimlimab：保険適用）あるいは B 細胞を標的とした薬剤（rituximab 単独、rituximab + bendamustine 併用：適応外使用）が選択されるが、優劣を示すデータに乏しい。末梢循環不全症状が強い場合は B 細胞を標的とした薬剤が考慮される。

3）専門医のための血液病学 [54)]

① 温式 AIHA

ステロイド不応性の温式 AIHA に対するリツキシマブ（週 1 回 375 mg/m$^2$ 4 回点滴静注）治療の有効率は 70～80%、完全寛解率は 40%であり、安全性に関しても大きな問題はない。脾摘が困難な場合（重度の肥満や血栓症の合併など）や手術拒否の場合の選択肢と考えられる。リツキシマブ治療に不応もしくは再発時には、脾摘やリツキシマブ再投与が推奨されている。ステロイド・リツキシマブ併用療法や、低用量（週 1 回 100mg 4 回投与）のリツキシマブと短期間のステロイド投与の併用治療の有用性、ステロイド減量効果が報告されている。

② CAD

近年、慢性特発性 CAD はリンパ増殖性疾患と考えられており、リツキシマブ単独やベンダムスチン、フルダラビンとの併用療法の有効性が報告されている。

4）小児血液・腫瘍学（改訂第 2 版）[55)]

① 温式 AIHA

（公知申請への該当性に係る企業見解の様式）

要望番号；IV-168

ステロイドの効果がない場合や再発した場合には、二次治療として海外ではリツキシマブ（375 mg/m$^2$/回週 1 回で 4 回投与、100 mg/m$^2$/回の低用量の報告もある）が推奨（有効率 70～80%）されているが、わが国では保険適応がない。

② CAD

成人型の低悪性度リンパ増殖性疾患が確認された場合はリツキシマブをベースにした化学療法が第一選択である。

③ PCH

重症 PCH では、交換輸血や血漿交換も検討する。ハプトグロビンを腎機能保護を目的として用いることもある。さらに、PCH は補体経路下流の活性化という点で PNH と類似の病態を示すことから、エクリズマブの奏功例も報告されている。このほかステロイド、リツキシマブ、シクロフォスファミドの使用例も報告されている。

5）内科学（第 12 版）[56)]

① 温式 AIHA

近年、抗 CD20 モノクローナル抗体（リツキシマブ）がステロイド不応例に対する新規治療法として有望視されている。

（4）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

＜海外におけるガイドライン等＞

英国診療ガイドライン [15)]については、「**3.（2）欧米等６カ国での標準的使用状況について**」を参照。

その他、ガイドラインに準じると考えられる 3 件を以下に示す。

1）Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting（国際コンセンサス会議のリコメンデーション）[57)]

5. 推奨治療

5.1 温式 AIHA

特発性温式 AIHA の治療

- 温式 AIHA のファーストライン治療は経口プレドニゾ（ロ）ン（1 mg/kg 連日投与から開始）である。重症患者や併存疾患を有する高齢患者の一部では、プレドニゾ（ロ）ン及びリツキシマブ併用療法をファーストライン治療とすることを考慮する（100%合意）。
- 温式 AIHA のセカンドライン治療としては、リツキシマブ 375 mg/m$^2$ を週 1 回、4 週間投与することが望ましい。代替レジメンとして、1g を 1 日目、15 日目に投与する投与方法も考慮され得る。ファーストライン治療でリツキシマブが投与された患者への再投与については、有意に奏効期間が延長した患者（例：1 年以上）で考慮され、それ以外であればサードライン治療を検討する（96%合意）。

続発性温式 AIHA の治療

- CLL 関連温式 AIHA の管理は、CLL の病期と活動性を考慮する必要がある。ステージ A の CLL 患者については、特発性温式 AIHA として管理可能だが、活動性の CLL 患者に対しては、リツキシマブ＋化学療法±デキサメタゾンを含む併用療法を検討する必要がある。TP53 変異を有する患者やその他の難治性例にはキナーゼ阻害薬の投与を検討するべきである。フルダラビン又はクロラムブシルの単剤使用は避けるべきである（100%合意）。
- リツキシマブは、ステロイド抵抗性又は依存性の全身性エリテマトーデスに関連した温式 AIHA の治療選択肢である。リツキシマブに不応又は重症の非血液学的症状を示す場合、ミコフェノール酸 モフェチルが有効である可能性がある。脾摘については、特に抗リン脂質抗体症候群を合併している患者では避けられるべきである（88%合意）。
- リツキシマブは、CVID 関連 wAIHA の治療において、セカンドライン治療として、副腎皮質ステロイド薬の使用量を減らす目的で考慮されうる。副腎皮質ステロイド薬やその他の免疫抑制薬が投与された患者や脾摘後の患者に対しては、重症又は再発性の感染症の既往がない場合においても、免疫グロブリンによる維持療法が強く推奨される（98%合意）。

5.2. CAD

- リツキシマブ単剤、又はベンダムスチンとの併用療法は、ファーストライン治療として最もよく知られている（100%合意）。
- リツキシマブは、単剤又はベンダムスチン、フルダラビンとの併用でセカンドライン治療として繰り返し投与可能である。ボルテゾミブについても有効性が示されている（100%合意）。

5.4. 混合型 AIHA の診断と臨床的兆候

- 混合型 AIHA は一般的に重症であり、各種治療に難治性を示すため、副腎皮質ステロイド薬やリツキシマブによる積極的な治療を早期に開始するべきであり、新薬の臨床試験への参加も検討すべきである（100%合意）。

5.5 発作性寒冷ヘモグロビン尿症

- 特に成人の場合、リツキシマブによる免疫抑制治療が奏効している。

10. 治療のポイント

- ファーストライン治療としてリツキシマブを追加することは、一部の患者において検討されるべきである。
- 多くの温式 AIHA 患者において、リツキシマブはセカンドライン治療として推奨されるべきである（ファーストライン治療で使用していない場合）。
- 治療が必要とされる CAD 患者では、個々の患者背景を考慮したうえで、ファースト

ライン治療としてリツキシマブ単剤療法、又はリツキシマブ＋ベンダムスチン併用療法を選択する。

2）Autoimmune hemolytic anemia（米国血液学会での教育講演要旨）[58)]

① 特発性温式 AIHA

- AIHAは稀な疾患であり治療の指針となるエビデンスが弱いが、2つのランダム化臨床第III相試験において、特発性（一部、続発性含む）温式AIHAのファーストライン治療としてプレドニゾ（ロ）ン単剤とプレドニゾ（ロ）ン＋リツキシマブ併用療法を比較している。デンマークの試験では、64例の患者がプレドニゾロン単剤又はプレドニゾロン＋リツキシマブ併用療法（375 mg/m$^2$を週1回、4週間投与）に無作為に割り付けられた。12ヵ月後の奏効率はプレドニゾロン＋リツキシマブ群で有意に高く（75% vs 36%、p= 0.003）、有害事象に関して差は認められなかった。仏国の試験では、32例の患者がプレドニゾン＋プラセボ群、プレドニゾン＋リツキシマブ群（リツキシマブを1日目と15日目に各1 g投与）に無作為に割り付けられた。主要評価項目である12ヵ月時点における全奏効率はリツキシマブ投与群で有意に高く（75% vs. 31%、p= 0.032）、有害事象も同様であった。理想的には、輸血の必要性、ステロイドの累積投与量、及び健康関連のQOLに対してリツキシマブが与える影響を明らかにするためにより長期間の大規模な試験を実施することが、ファーストラインの標準治療の確立に役立つと考えられる。しかし、副腎皮質ステロイド薬は再発患者の救済に使用されることが多く、長期使用は感染症、糖尿病、骨折の大きなリスクを伴うことから、高齢者や併存疾患を有する患者には、比較的短期の副腎皮質ステロイド薬にリツキシマブをファーストライン治療として使用することが示唆されている。
- 最新の英国と仏国のガイドラインでは、リツキシマブが推奨されている。これは、比較的多くの症例集積が報告され、その有効性と忍容性の確実性が高まったことを反映している。154例の患者を対象としたメタ・アナリシスでは、リツキシマブに対する温式AIHAの全奏効率は79%であったが、全例がファーストライン治療としてではなく、一部でステロイドを併用していた。リツキシマブを投与されたAIHA患者364例中38例（14%）に有害事象が発現し、その中には18例の重症感染症が含まれていた。奏効した患者の約25～50%は2～3年以内に再発し、長期の奏効率は不明である。

② 特発性CAD

- ファーストライン治療は通常、リツキシマブ（375 mg/m$^2$を週1回、4週間投与）である。温式AIHAと比較して奏効率が低い理由は、基礎疾患としてクローン性のリンパ増殖性疾患が存在するため、又は奏効基準として溶血だけでなく寒冷関連症状やクローン性疾患の改善も含まれているためと考えられる。奏効期間中央値は11ヵ月であったが、奏効した10例中6例はリツキシマブ2コース目においても奏効を認めた。

・ リツキシマブとベンダムスチン（BR）、又はリツキシマブとフルダラビンを併用した2つの前方視的非対照試験が実施されている。これらの試験は直接比較できるものではないが、使用された奏効基準は同等であり、BRを投与された患者ではCR率が高く、感染症が少なかったようである。併用療法は持続的な奏効を得る機会が多いが、毒性リスクも高まる。BRは、適応となる患者のセカンドライン治療、又は重症患者のファーストライン治療に適している。

3）Immune Hemolysis: Diagnosis and Treatment Recommendations（溶血性貧血の診断と治療に関するリコメンデーション）[59)]

① 温式 AIHA の治療

・ 近年、リツキシマブはセカンドライン治療で選択されるようになっている（約 60%の患者）。複数の症例報告、後方視的研究、メタ・アナリシスによると、リツキシマブは約 70～80%の全奏効率（半数は CR）、奏効期間中央値は 1～2 年、無病生存期間は 1 年時点で約 70%、2 年時点で 55%であることが示されている。前方視的試験による直接比較はされていないが、脾摘とリツキシマブの奏効率は同等であると考えられる。リツキシマブによる治療では、脾摘と比較して長期的な奏効を維持できる患者は少ないようであるが、多くの患者で再発時にリツキシマブが追加投与され、奏効を認めている。奏効までの期間中央値は、初回のリツキシマブ投与後 4～6 週間だが、3～4 ヵ月後に奏効することは稀である。最近の前方視的ランダム化比較試験では、ステロイド及びリツキシマブ併用療法を実施した患者の約 70%が 36 ヵ月後も奏効状態にあったのに対し、ステロイド単剤で治療した患者では約 45%だったことが示されており、ファーストライン治療としてステロイド＋リツキシマブ併用療法がステロイド単剤より優れていることが強く示唆されている。更に、前方視的なパイロット試験により、低用量リツキシマブ（100mg を週 1 回、4 週投与）＋副腎皮質ステロイドの短期コースによるファーストライン治療は、従来のリツキシマブの標準用量での投与と比較して有効であり、steroid-sparing effect を有することが示されている。リツキシマブは、安全性プロファイルが確立しているが（感染性の発現率は約 7%）、特に腫瘍・血液疾患において進行性多巣性白質脳症や B 型肝炎再活性化、他のウイルス感染症が少数例で報告されている。リツキシマブ投与後及びステロイドの長期投与後の B 型肝炎の再活性化を防ぐために、現在では抗ウイルス薬の予防投与が推奨されている。

② CAD の治療

・ リツキシマブは、CAD のファーストライン治療として現在推奨されているが、CR 率や奏効の持続期間については不明である。リツキシマブは約 60%の患者で有効で（CR 率は 5～10%）、奏効までの期間中央値は 1～2 ヵ月、奏効期間は 1～2 年である。しかしながら、再発例では、2 コース又は 3 コース目の治療でも奏効が認められる。

更に、リツキシマブと経口フルダラビン（40 mg/m$^2$ を 1～5 日目に投与）の併用療法では、奏効率が高く（76%）、奏効が持続した（推定奏効期間中央値 6.5 年）。血液毒性や感染症の合併が頻繁に認められるため、リツキシマブ＋フルダラビン併用療法はリツキシマブの 1 コース又は 2 コースに不応の患者に対し推奨される。

＜日本におけるガイドライン等＞

1）自己免疫性溶血性貧血診療の参照ガイド（令和 4 年度改訂版）[1)]

① 温式 AIHA のファーストライン治療

（推奨グレード カテゴリー２A）副腎皮質ステロイドのプレドニゾロン 1 mg/kg が推奨される。

国際コンセンサス会議報告書を参考に、ファーストライン治療にプレドニゾロン 1 mg/kg を推奨し、新規に診断された重症例または副腎皮質ステロイドの長期投与を避ける必要がある症例に、リツキシマブ併用を検討しても良い（適応外）。

② 温式 AIHA のセカンドライン治療

（推奨グレード カテゴリー２A）リツキシマブを推奨する（適応外）。

セカンドライン治療には、リツキシマブ、脾臓摘出術（脾摘）、免疫抑制薬がある。歴史的に脾摘が第二選択と考えられてきたが、脾摘による感染や血栓症の懸念から、現在では副腎皮質ステロイド単独療法でファーストライン治療を受け、無効あるいは初期反応後に病態が再発した温式 AIHA 患者にはリツキシマブが優先されている。欧米のガイドラインでも、脾摘よりもリツキシマブを推奨している。再発・難治性温式 AIHA 患者の 50%以上が脾摘に反応するが、反応した患者の 25%以上が 1 年以内に再発し、寛解の長期持続性は不明である。

③ CAD に対する治療

（推奨グレード：カテゴリー２B）寒冷回避でも改善しない中等症以上の CAD に対し確立された標準的治療法はない。溶血性貧血に対して抗補体 C1s 抗体薬（スチムリマブ）、B 細胞を標的とした薬剤（適応外）[注1] が推奨されるが、優劣は付け難い。末梢循環不全症状が強い場合は B 細胞を標的とした薬剤（適応外）が推奨される。

注 1 診療ガイドライン本文中の解説から、本剤を指すと判断した。

④ PCH に対する治療

ステロイド不応の PCH（64 歳女性）例でリツキシマブ投与が有効であったとの報告がある。

## ６．本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

### （１）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

（公知申請への該当性に係る企業見解の様式）

要望番号；IV-168

本邦において、本剤の小児 AIHA に対する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

**「５．要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」**に記載したとおり、本邦での臨床試験成績に関する報告はないが、小児の AIHA 患者に対する本剤の症例報告が公表されている（別表参照）。

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

**「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、海外では成人の AIHA 患者を対象にした比較試験等が実施され、本剤 375 mg/m$^2$ を 1 週間間隔で 4 週間投与した場合の有効性が報告されている。また、国内外で小児の AIHA 患者を対象とした本剤の比較試験は実施されていないが、海外においては小児の AIHA 患者を対象にレジストリー研究や前方視的解析等が実施され、本剤 375 mg/m$^2$ を 1 週間間隔で 4 週間投与の有効性が報告されている。

その他、国内における臨床使用実態が 37 件確認されており（別表参照）、文献報告間で患者背景や併用薬剤に相違はあるものの、本剤を投与することにより、貧血、溶血所見の改善、併用副腎皮質ステロイド薬の漸減や輸血への依存からの脱却等の効果が認められたと報告されている。

本剤は、B 細胞表面の CD20 抗原に対するモノクローナル抗体であり、作用発現に人種差はないことから、上記の海外で実施された臨床試験等の結果、メタ・アナリシス／システマティックレビュー、総説、国内外の診療ガイドライン及び教科書の記述、並びに国内の使用実態の状況を踏まえ、本剤の小児の AIHA 患者に対する有効性が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」**に示したとおり、成人の AIHA 患者での忍容性が認められており、さらに小児の AIHA 患者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、これまでに蓄積された本剤の安全性情報と同様であると考えられることから、本剤の特徴的な副作用である infusion reaction や感染症に十分注意し、予防処置を実施することで、本邦においても小児の AIHA 患者に対して本剤の投与は可能であると考える。

その他、国内における臨床使用実態が 37 件確認されているが（別表参照）、本剤投与による新たな有害事象の発現や、小児の AIHA 患者で特有な有害事象等は認められていない。

小児の AIHA 患者に対する本剤の投与によって報告された有害事象の多くは軽症から中等

症の事象であり、また、本剤でこれまでに確認されている infusion reaction、アレルギー反応や感染症が主な事象であった。これら報告された有害事象については、本剤に特徴的な有害事象として既に添付文書で注意喚起されている。

なお、死亡例に関する報告があるが、その原因は治療とは関連がない場合がほとんどであり、治療と関連がありと判断された症例[39]では、罹患期間が長く、高用量の副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬による治療歴があることから、本剤と副腎皮質ステロイド薬の併用や、副腎皮質ステロイド薬又は免疫抑制作用を有する薬剤の治療歴を有する患者においては、免疫抑制状態や感染症に十分な注意が必要と考えられる。

以上より、本剤を小児の AIHA 患者に対して投与する際の安全性については、AIHA の治療に十分精通している医師のもとで、本剤の既承認の効能又は効果と同様の適切な安全対策をとった上であれば、本剤の既知の安全性情報の範囲内であると推定できる。

**（３）要望内容に係る公知申請の妥当性について**

**「７．公知申請の妥当性について」**の**「（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」**に示したとおり、本剤は、海外の臨床試験の結果、メタ・アナリシス／システマティックレビュー、国内外の教科書及びガイドラインで示された内容から有効性が期待でき、本剤を小児の AIHA 患者に対して投与することにより安全性上の懸念が生じる恐れはないと考える。

国内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」**に示したとおり、37 件の報告があり（別表参照）、臨床現場で小児の AIHA 患者に対して本剤が使用されている実態が確認されている。

以上より、国内外の診療ガイドラインにおいて本剤の使用が推奨されていること、海外のレジストリー研究や前方視的解析等の研究にて小児の AIHA 患者に対する本剤の有効性及び安全性が報告されており、メタ・アナリシス／システマティックレビューや総説で本剤に関する報告があり、さらに教科書に小児の AIHA 患者に対する本剤使用の記載があること、国内で小児の AIHA 患者に対する本剤使用の報告があることから、本剤は国内外において小児の AIHA 患者に対する治療選択肢の 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**

本剤は、遺伝子組換え技術により創製されたマウス（可変部領域）とヒト（定常部領域）のキメラ型の抗 CD20 モノクローナル抗体（IgG1κ）であり、ヒト成熟 B 細胞の細胞表面に発現している CD20 に特異的に結合し、補体依存性細胞傷害作用、抗体依存性細胞介在性細胞

傷害作用等の作用メカニズムによって、標的細胞である CD20 陽性 B 細胞を傷害する。自己抗体が関与する疾患においては、自己抗体産生 B 細胞を傷害、除去することで治療効果を発揮する。

AIHA は、赤血球膜上の抗原と反応する自己抗体が後天的に産生され、抗原抗体反応の結果、赤血球が傷害を受け、赤血球寿命が著しく短縮（溶血）することによって生じる免疫性溶血性貧血の総称である[1)]。自己抗体の出現につながる病因の詳細は不明であるが、温式 AIHA では抗赤血球自己抗体が体温近くである 37℃で、冷式 AIHA（CAD 及び PCH）の場合は体温以下の低温条件でそれぞれ自己赤血球と結合し、凝集、溶血、あるいは抗グロブリン血清の添加によって凝集を引き起こす[1)]。AIHA は抗体の性状のほか、臨床的表現型、好発年齢等の種々の観点から異なる特徴を有する病態を包含するが、温式 AIHA、冷式 AIHA で自己抗体（温式抗体または冷式抗体）の出現は共通である。したがって、本剤による B 細胞傷害は温式抗体及び冷式抗体の産生を抑制し、AIHA に対する治療効果が期待される。

国内外の診療ガイドラインでは、ファーストライン治療である副腎皮質ホルモン薬に抵抗性を示す温式 AIHA に対するセカンドライン治療として、CAD に対してはファーストライン治療として本剤がそれぞれ推奨されており[1), 15)]、温式 AIHA 患者のうち、新規に診断された重症例や副腎皮質ステロイド薬の長期投与を避ける必要がある患者等に対するファーストライン治療[47), 48), 57), 58), 59)]での本剤使用が示されている。さらに、海外の臨床試験、国内の症例報告、総説及びメタ・アナリシス等では、本剤の温式 AIHA 及び CAD に対する有効性及び安全性が報告されている。PCH については、現在ではわずかに小児の感染後性と成人の特発性病型を認めるにとどまっており[1)]、2000 年以降の国内報告では多くの症例が支持療法（安静、保温、輸液）により改善傾向を示したことが報告されている[60)]。PCH は温式 AIHA 及び CAD と比較して症例数が少なく、国内外の診療ガイドラインにおいてもその治療に関する記述は限られているが、その中で、症例数は限定されているものの、本剤が副腎皮質ホルモン薬で効果不十分の PCH に対して有効であったとの報告がある[61)]。成人・小児共に当該病型については今後も発現する可能性があることが予測され、PCH に対する副腎皮質ホルモン薬治療に抵抗性を示す症例の治療として、本剤が使用される可能性が考えられる。

以上より、効能・効果については、病型を限定することなく「自己免疫性溶血性貧血」と設定し、効能又は効果に関連する注意にて、「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温式又は冷式 AIHA 患者に使用する」旨を記載することが適切と考える。

**（２）用法・用量について**

AIHA に関する国内外の診療ガイドラインでは、温式 AIHA 及び CAD に対して要望された用法及び用量である「1 回あたり 375 mg/m$^2$ を 1 週間間隔で 4 回投与」が推奨されている[1), 15)]。また、学会より提出された要望書に示されているとおり、国内外からの臨床試験の報告や症例報告においても、多くの場合に当該用法・用量が使用されており、有効性及び安全性が認められていることが報告されている。更に、当該用法・用量は本剤の既承認である CD20 陽

（公知申請への該当性に係る企業見解の様式）

要望番号；IV-168

性の B 細胞性悪性リンパ腫及び免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患の範囲内であり、多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症、難治性ネフローゼ症候群（なお、ネフローゼ症候群では、1 回あたりの最大投与量を 500mg までとしている）、及び既存治療で効果不十分なループス腎炎の用法・用量と同一であり、日本人における安全性情報の蓄積もある。

なお、免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患、慢性特発性血小板減少性紫斑病、難治性ネフローゼ症候群、及び既存治療で効果不十分なループス腎炎に対する本剤の当該用法・用量は小児への投与も想定されている。

したがって、「自己免疫性溶血性貧血」を効能・効果とする場合の用法・用量は、「通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m$^2$ を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。」と設定することが妥当と考える。

**（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 ヵ国及び本邦において、小児の AIHA に対して本剤は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**

**「7．公知申請の妥当性について（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」**に示したとおり、小児の AIHA 患者に対して本剤を投与した場合に報告された有害事象の多くは、本剤に特徴的な有害事象として既に添付文書で注意喚起されている事象の範囲と考えられ、小児の AIHA 患者に対する本剤の投与に際し、現状より安全性上の懸念が高まる恐れはないと考える。したがって、現状では本剤の安全性に関する新たな注意喚起は不要であり、特に改訂を要する箇所はないと考える。

**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**

本剤は、英国の診療ガイドラインにて、ファーストライン治療である副腎皮質ホルモン薬に抵抗性を示す温式 AIHA に対するセカンドライン治療として、CAD に対してはファーストライン治療薬としてそれぞれ推奨されており [15]、小児の AIHA に対する治療法は成人の場合と同様とされている。また、現状では国内の診療ガイドラインにおいても本剤は英国の診療ガイドラインと同様の位置づけがなされている [1]。なお、温式 AIHA 患者のうち、特定の患者（重症例、副腎皮質ステロイド薬の長期投与を避ける必要がある患者等）ではファーストライン治療 [47), 48), 57), 58), 59)]で、本剤の使用が考慮される。

（公知申請への該当性に係る企業見解の様式）

要望番号；IV-168

小児の AIHA 患者における本剤の使用実態としては、**「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」**に記載のとおり、海外において、前方視的試験、後方視的試験、症例報告が報告されており、その他、メタ・アナリシス／システマティックレビューや総説による報告や国内外教科書における記載も確認されている。

また、**「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」**に記載のとおり、国内の使用実態と臨床的有用性が報告されていることから、臨床使用実態に不足はないと考える。なお、PCH は温式 AIHA 及び CAD と比較して症例数が少なく、国内外の診療ガイドラインにおいてもエビデンスは限られているが、症例数は限定的であるものの、本剤が副腎皮質ホルモン薬で効果不十分の PCH に対して有効であったとの報告がある[61]。

**（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**

国内でも臨床使用実態があり、現時点では、製造販売後調査等により迅速かつ重点的に情報を収集する必要性はないと考える。承認後は、通常の安全性監視体制にて情報を収集し、検討を要する問題点が見出された場合には、速やかに適切な製造販売後調査等を実施する必要があると考える。

**（３）その他、製造販売後における留意点について**

該当なし

**１０．備考**

該当なし

**１１．参考文献一覧**


1) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班 自己免疫性溶血性貧血の診断基準と診療の参照ガイド改訂版作成のためのワーキンググループ作成．自己免疫性溶血性貧血診療の参照ガイド 令和 4 年度改訂版, 2023.
2) Murphy S, LoBuglio AF. Drug therapy of autoimmune hemolytic anemia. Semin Hematol 1976; 13(4): 323-334.
3) 小峰光博, 自己免疫性溶血性貧血の長期予後 : 二つの症例集団の追跡調査成績. 平成 8 年度報告書（血液系疾患調査研究班特発性造血障害分科会）, pp64-66.
4) Berentsen S, Ulvestad E, Langholm R, et al. Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients. Haematologica 2006; 91(4): 460-466.

5) Randen U, Trøen G, Tierens A, et al. Primary cold agglutinin-associated lymphoproliferative disease: a B-cell lymphoma of the bone marrow distinct from lymphoplasmacytic lymphoma. Haematologica 2014; 99(3): 497-504.
6) Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia 2022; 36(7): 1720-1748.
7) Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, et al. Cold agglutinin disease revisited: a multinational, observational study of 232 patients. Blood 2020; 136(4): 480-488.
8) Barcellini W, Fattizzo B, Zaninoni A, et al. Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients. Blood 2014; 124(19): 2930-2936.
9) Lecouffe-Desprets M, Néel A, Graveleau J, et al. Venous thromboembolism related to warm autoimmune hemolytic anemia: a case-control study. Autoimmun Rev 2015; 14(11): 1023-1028.
10) Yusuf HR, Hooper WC, Grosse SD, et al. Risk of venous thromboembolism occurrence among adults with selected autoimmune diseases: a study among a U.S. cohort of commercial insurance enrollees. Thromb Res 2015; 135(1): 50-57.
11) Barcellini W, Zaninoni A, Fattizzo B, et al. Predictors of refractoriness to therapy and healthcare resource utilization in 378 patients with primary autoimmune hemolytic anemia from eight Italian reference centers. Am J Hematol 2018; 93(9): E243-E246.
12) Audia S, Bach B, Samson M, et al. Venous thromboembolic events during warm autoimmune hemolytic anemia. PLoS One 2018; 13: e0207218.
13) Broome CM, Cunningham JM, Mullins M, et al. Increased risk of thrombotic events in cold agglutinin disease: a 10-year retrospective analysis. Res Pract Thromb Haemost 2020; 4(4): 628-635.
14) Hendrick AM. Auto-immune haemolytic anaemia--a high-risk disorder for thromboembolism? Hematology 2003; 8(1): 53-56.
15) Hill QA, Stamps R, Masseyet E, et al. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. Br J Haematol 2017; 176(3): 395-411.
16) Koppel A, Lim S, Osby M, et al: Rituximab as successful therapy in a patient with refractory paroxysmal cold hemoglobinuria. Transfusion 2007; 47(10):1902-1904.
17) 米国添付文書 Rituxan®（2021 年 12 月改訂版）
18) 欧州製品情報 Mabthera®（2024 年 10 月改訂版）
19) 加国製品情報 Rituxan®（2023 年 6 月改訂版）
20) Local Coverage Determination (LCD): Off-label Use of Rituximab and Rituximab Biosimilars (L38920). Medicare Coverage Database. Available from: https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/lcd.aspx?lcdid=38920&ver=11&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 2025 Mar 27]

21) Billing and Coding: Off-label Use of Rituximab and Rituximab Biosimilars (A58582). Medicare Coverage Database. Available from: https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/article.aspx?articleid=58582&ver=14&keyword=rituximab&keywordType=starts&areaId=all&docType=NCA%2CCAL%2CNCD%2CMEDCAC%2CTA%2CMCD%2C6%2C3%2C5%2C1%2CF%2CP&contractOption=all&sortBy=relevance&bc=1 [Cited 2025 Mar 27]
22) Local Coverage Determination (LCD): Off-label Use of Rituximab and Rituximab Biosimilars (L35026). Medicare Coverage Database. Available from: https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/lcd.aspx?lcdid=35026&ver=75&keyword=rituximab&keywordType=starts&areaId=all&docType=NCA%2CCAL%2CNCD%2CMEDCAC%2CTA%2CMCD%2C6%2C3%2C5%2C1%2CF%2CP&contractOption=all&sortBy=relevance&bc=1 [Cited 2025 Mar 27]
23) Billing and Coding: Rituximab (A56380). Medicare Coverage Database. Available from: https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/article.aspx?articleId=56380&ver=54 [Cited 2025 Mar 27]
24) Birgens H, Frederiksen H, Hasselbalch HC, et al. A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy versus glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia. Br J Haematol 2013; 163(3): 393-399.
25) Bussone G, Ribeiro E, Dechartres A, et al. Efficacy and safety of rituximab in adults' warm antibody autoimmune haemolytic anemia: retrospective analysis of 27 cases. Am J Hematol 2009; 84(3): 153-157.
26) D'Arena G, Califano C, Annunziata M, et al. Rituximab for warm-type idiopathic autoimmune hemolytic anemia: a retrospective study of 11 adult patients. Eur J Haematol 2007; 79(1): 53-58.
27) Barcellini W, Zaja F, Zaninoni A, et al. Low-dose rituximab in adult patients with idiopathic autoimmune hemolytic anemia: clinical efficacy and biologic studies. Blood 2012; 119(16): 3691-3697.
28) Maung SW, Leahy M, O'Leary HM, et al. A multi-centre retrospective study of rituximab use in the treatment of relapsed or resistant warm autoimmune haemolytic anaemia. Br J Haematol 2013; 163(1): 118-122.
29) Provan D, Butler T, Evangelista ML, Amadori S, Newland AC, Stasi R. Activity and safety profile of low-dose rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias in adults. Haematologica 2007; 92(12): 1695-1698.
30) Berentsen S, Tjønnfjord GE, Brudevold R, et al. Favourable response to therapy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in primary chronic cold agglutinin disease. Br J Haematol 2001; 115(1): 79-83.
31) Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, et al. Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. Blood 2004; 103(8): 2925-2928.

32) Schöllkopf C, Kjeldsen L, Bjerrum OW, et al. Rituximab in chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 20 patients. Leuk Lymphoma 2006; 47(2): 253-260.
33) NHS England. Clinical Commissioning Policy: Rituximab for cytopaenia complicating primary immunodeficiency. Available from: https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/07/Rituximab-for-cytopaenia-complicating-primary-immunodeficiency.pdf [Cited 2024 Apr 23]
34) Michel M, Terriou L, Roudot-Thoraval F, et al. A randomized and double-blind controlled trial evaluating the safety and efficacy of rituximab for warm auto-immune hemolytic anemia in adults (the RAIHA study). Am J Hematol 2017; 92(1): 23-27.
35) Dierickx D, Verhoef G, Hoof AV, et al. Rituximab in auto-immune haemolytic anaemia and immune thrombocytopenic purpura: a Belgian retrospective multicentric study. J Intern Med 2009; 266(5): 484-491.
36) Quartier P, Brethon B, Philippet P, Landman-Parker J, Le Deist F, Fischer A. Treatment of childhood autoimmune haemolytic anaemia with rituximab. Lancet 2001; 358(9292): 1511-1513.
37) Bader-Meunier B, Aladjidi N, Bellmann F, et al. Haematologica 2007; 92(12): 1691-1694.
38) Zecca M, Nobili B, Ramenghi U, et al. Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children. Blood 2003; 101(10): 3857-3861.
39) Ducassou S, Leverger G, Fernandes H, et al. Benefits of rituximab as a second-line treatment for autoimmune haemolytic anaemia in children: a prospective French cohort study. Br J Haematol 2017; 177(5): 751-758.
40) Reynaud Q, Durieu I, Dutertre M, et al. Efficacy and safety of rituximab in auto-immune hemolytic anemia: A meta-analysis of 21 studies. Autoimmun Rev 2015; 14(4): 304-313.
41) Cavallaro F, Barcellini W, Fattizzo B. Antibody based therapeutics for autoimmune hemolytic anemia. Expert Opin Biol Ther 2023; 23(12): 1227-1237.
42) Cvetković Z, Pantić N, Cvetković M, et al. The Role of the Spleen and the Place of Splenectomy in Autoimmune Hemolytic Anemia-A Review of Current Knowledge. Diagnostics (Basel). 2023; 13(18): 2891.
43) Bortolotti M, Barcellini W, Fattizzo B. Molecular pharmacology in complement-mediated hemolytic disorders. Eur J Haematol 2023; 111(3): 326-336.
44) Berentsen S, Fattizzo B, Barcellini W. The choice of new treatments in autoimmune hemolytic anemia: how to pick from the basket? Front Immunol 2023; 14:1180509.
45) Gelbenegger G, Berentsen S, Jilma B. Monoclonal antibodies for treatment of cold agglutinin disease. Expert Opin Biol Ther 2023; 23(5): 395-406.
46) Goldman-Cecil medicine 27th ed volume 1. pp1087-1092.
47) Harrison's Principles of Internal Medicine 21st ed. pp786-788.
48) Williams Hematology 10th Edition. pp907-910.
49) Wintrobe’s Clinical Hematology 15th Edition volume 1. pp776-784.
50) Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood 8th ed volume 1.

pp419-423.
51) Nelson textbook of pediatrics 21st edition. pp2562-2564.
52) 血液疾患最新の治療 2023-2025, 松村到・張替秀郎・神田善伸編集, 東京, 南江堂, 2022, pp1-6.
53) 血液専門医テキスト 改訂第 4 版, 日本血液学会編集, 東京, 南江堂, 2023, pp187-190.
54) 専門医のための血液病, 鈴木隆浩・竹中克斗・池添隆之編集, 東京, 医学書院, 2022, pp84-90.
55) 小児血液・腫瘍学 改訂第 2 版, 日本小児血液・がん学会編集, 東京, 診断と治療社, 2022, pp390-393.
56) 内科学 第 12 版, 矢崎義雄・小室一成総編集, 東京, 朝倉書店, 2022, V-85-86.
57) Jäger U, Barcellini W, Broome CM, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. Blood Rev 2020; 41: 100648.
58) Hill A and Hill QA. Autoimmune hemolytic anemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2018; 2018(1): 382-389.
59) Barcellini W. Immune Hemolysis: Diagnosis and Treatment Recommendations. Semin Hematol 2015; 52(4): 304-312.
60) 中原衣里菜, 谷ヶ﨑博, 菅野仁. 我が国の発作性寒冷ヘモグロビン尿症～文献的考察. 日本輸血細胞治療学会誌 2021; 67(6): 541-548.
61) Koppel A, Lim S, Osby M, et al: Rituximab as successful therapy in a patient with refractory paroxysmal cold hemoglobinuria. Transfusion 2007; 47(10): 1902-1904.
62) Barcellini W, Zaja F, Zaninoni A, et al. Low-dose rituximab in adult patients with idiopathic autoimmune hemolytic anemia: clinical efficacy and biologic studies. Blood 2012; 119(16): 3691-3697.
63) Carson KR, Evens AM, Richey EA, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. Blood 2009; 113(20): 4834-4840.
64) Berentsen S, Randen U, Vågan AM, et al. High response rate and durable remissions following fludarabine and rituximab combination therapy for chronic cold agglutinin disease. Blood 2010; 116(17): 3180-3184.

## ６．（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

別表　小児の AIHA 患者に対するリツキシマブの国内使用報告一覧

| No. | 書誌情報 | 対象患者<br>（年齢、性別、疾患） | 本薬の用法・用量/<br>併用療法 | 有効性 | 安全性 |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 2022; 66th: 641. | 8 歳女児。<br>ステロイド抵抗性 AIHA。SLE 合併。 | RTX を 1 週間毎に 4 回投与。<br>MMF を併用。 | RTX は B リンパ球を全リンパ球の 0.1%まで枯渇させたが、貧血は持続した。 | 記載なし |
| 2 | 日本血液学会学術集会抄録 (Web) 2021; 83rd: 77 (WEB ONLY). | 13 歳女児。<br>ステロイド依存性 AIHA。 | RTX を 4 回投与。 | 効果は認められなかった。 | 記載なし |
| 3 | 外科集談会プログラム・抄録集 2021; 859th: 27.<br>日本臨床外科学会雑誌 2021; 82(5): 1018-1019. | 10 ヵ月女児。<br>CAD。生体肝移植後に発症。 | RTX を投与（詳細不明）。<br>高用量グロブリン、ステロイドを併用。 | 徐々に改善し、軽快、退院した。 | 記載なし |
| 4 | 日本小児血液・がん学会雑誌 (Web) 2018; 55(4): 325(J-STAGE). | 9 ヵ月女児。<br>ステロイド依存性温式 AIHA。 | RTX 250 mg/m$^2$ を 1 週間毎に 4 回投与。<br>ステロイド併用。 | 速やかに貧血、溶血所見が改善した。現在ステロイドを漸減・中止しながら経過観察中である。 | 記載なし |
| 5 | 日本小児血液・がん学会雑誌 (Web) 2019; 56(4): 324(J-STAGE). | 1 歳 7 ヵ月女児。<br>難治性 AIHA。造血細胞移植後に発症。 | RTX を投与（詳細不明）。<br>PSL、シクロスポリン A、IVIG 併用。 | RTX 投与の約 50 日後から輸血依存を脱したが、PSL の減量に伴い溶血が再燃した。 | 記載なし |
| 6 | 日本小児血液・がん学会雑誌 (Web) 2019; 56(4): 258(J-STAGE).<br>日本小児血液・がん学会雑誌 (Web) 2019; 56(3): 348-352(J-STAGE). | 9 ヵ月男児。<br>ステロイド、IVIG 抵抗性 AIHA。骨髄移植後に発症。 | RTX 375 mg/m$^2$ を 1 週間毎に 4 回投与。<br>その後エベロリムスを投与。 | 貧血の緩徐な改善を認めた。<br>RTX 投与開始から約 8 ヵ月後の時点で、AIHA の再燃は認めていない。 | RTX 投与開始から 3 ヵ月後に CMV 脳炎、4 ヵ月後に CMV 網膜炎を発症した。 |
| 7 | 日本小児血液・がん学会雑誌 (Web) 2019; 56(4): 237(J-STAGE). | 9 例中 1 例が RTX 投与。<br>9 例の年齢中央値は 2 歳（範囲 4 ヵ月-14 歳）。<br>RTX を投与した 1 例は初発温式 AIHA。 | Third-line 治療として RTX を投与。 | drug-free remission を達成した。 | 記載なし |
| 8 | 日本小児血液・がん学会雑誌 (Web) 2019; 56(2): 244(J-STAGE). | 9 歳男児。<br>AIHA。ITP を合併（Evans 症候群）。骨髄移植後の GVHD に伴う。 | RTX を投与（詳細不明）<br>プレドニゾロン、セファランチン、IVIG を併用。 | 改善が得られず、非血縁者間臍帯血移植を施行した。 | 記載なし |

６．（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

| No. | 書誌情報 | 対象患者<br>（年齢、性別、疾患） | 本薬の用法・用量/<br>併用療法 | 有効性 | 安全性 |
|---|---|---|---|---|---|
| 9 | 日本小児血液・がん学会雑誌 (Web) 2016; 53(4): 393(J-STAGE). | 2 歳男児。<br>AIHA。移植後リンパ増殖症、類天疱瘡、自己免疫性好中球減少症、免疫性血小板減少症を合併。同種臍帯血移植後に発症。 | RTX を投与（詳細不明）。<br>ステロイドと併用。 | RTX 投与後、各種自己免疫疾患は軽快傾向となった。 | 記載なし |
| 10 | 日本小児血液・がん学会雑誌 (Web) 2016; 53(4): 380(J-STAGE).<br>日本小児科学会雑誌 2016; 120(1): 110. | 1 ヵ月男児。<br>ステロイド及び IVIG 抵抗性の冷式又は mixed AIHA。 | RTX 375 mg/m$^2$ を 1 週間毎に 2 回投与。 | RTX 投与開始の 8 日後からヘモグロビン濃度が上昇した。RTX 治療から 1 年半後の時点で、他治療なく、寛解を維持している。 | 記載なし |
| 11 | 埼玉小児医療センター医学誌 2019; 34: 31-35. | 1 歳 5 ヵ月男児<br>ステロイド依存性 AIHA。複合免疫不全症合併。 | RTX 375 mg/m$^2$ を 1 週間毎に 4 回投与。<br>PSL 併用。 | 病状は安定した。 | 記載なし |
| 12 | 日本小児科学会雑誌 2019; 123(2): 451. | 2 例。<br>①4 歳男児。<br>AIHA。ITP 合併（Evans 症候群）。臍帯血移植後に発症。<br>②3 歳男児。<br>AIHA。ITP を合併（Evans 症候群）。骨髄移植後に発症。 | ①RTX 375 mg/m$^2$ を 1 回投与。<br>②RTX 375 mg/m$^2$ を 1 週間毎に 2 回投与。再燃時に 4 週間追加投与。 | ①RTX 投与の 1 日前に脳内出血を発症しており、RTX 投与 2 日後に脳浮腫進行のため死亡した。<br>②初回投与後、部分寛解が得られたが、その後早期に再燃を認め再投与した。再投与後は 12 ヵ月時点で部分寛解を維持している。 | 記載なし |
| 13 | 日本小児血液・がん学会雑誌 (Web) 2017; 54(4): 360(J-STAGE). | 5 歳女児。<br>ステロイド依存性 AIHA。巨細胞性肝炎、脳障害を合併。 | RTX 375 mg/m$^2$ を 1 ヵ月毎に投与。<br>PSL を併用。 | RTX は重篤な AIHA に効果的であった。数ヶ月後には PSL 投与量を減量することができ、脳障害に伴う合併症も改善した。 | 記載なし |
| 14 | 日本小児科学会雑誌 2018; 122(6): 1117-1118. | 13 歳男児。<br>治療抵抗性 AIHA。 | RTX 単回投与。 | 徐々にヘモグロビン値が上昇し寛解を維持している。 | 記載なし |
| 15 | 日本小児血液・がん学会雑誌 (Web) 2017; 54(5): 433-437(J-STAGE). | 4 歳 1 ヵ月女児。<br>ステロイド依存性 AIHA 又は CAD。 | RTX 375 mg/m$^2$ を 1 週間毎に 4 回投与。PSL を併用。 | 検査場の溶血所見は残存したが、ヘモグロビン値は 9 g/dL 以上を維持し、部分寛解を得た。 | 急性輸注反応や感染症などの有害事象は認めなかった。 |
| 16 | 日本小児血液・がん学会雑誌 (Web) 2015; 52(4): 379(J-STAGE). | 5 歳男児。<br>ステロイド抵抗性 AIHA。骨髄移植後に発症。 | RTX を投与（詳細不明）。<br>再燃時に再投与。 | RTX を投与し軽快した。初発から 10 ヵ月後に再燃したが、再度の RTX 投与にて寛解に至った。 | 記載なし |
| 17 | 日本小児血液・がん学会雑誌 (Web) 2015; 52(4): 369(J-STAGE). | 2 歳男児。<br>ステロイド抵抗性 AIHA。WAS に合併。 | RTX 375 mg/m$^2$ を 1 回投与。ステロイドを併用。 | 治療開始 14 日目以降、溶血所見が改善し、赤血球輸血不要となった。 | 記載なし |

６．（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

| No. | 書誌情報 | 対象患者<br>（年齢、性別、疾患） | 本薬の用法・用量/<br>併用療法 | 有効性 | 安全性 |
|---|---|---|---|---|---|
| 18 | 日本小児血液・がん学会雑誌 (Web) 2015; 52(4): 360(J-STAGE). | 4 歳女児。<br>ステロイド依存性 AIHA。 | RTX を投与（詳細不明）。 | 治療後部分寛解を認め、5 年時点で無治療で経過観察している。 | 記載なし |
| 19 | 日本小児科学会雑誌 2018; 122(2): 498. | 2 ヵ月女児。<br>治療抵抗性冷式 AIHA。予防接種後に発症。 | RTX を投与（詳細不明）。 | 記載なし | 記載なし |
| 20 | 臨床血液 2017; 58(9): 1651. | 10 歳男児。<br>ステロイド抵抗性 CAD。EB-LPD 合併。 | RTX を投与（詳細不明）。 | 効果なく、CAD 及び EB-LPD により死亡した。 | 記載なし |
| 21 | 神奈川医学会雑誌 2017; 44(1): 77-78. | 4 歳女児。<br>治療抵抗性 AIHA。臍帯血移植後に発症。 | RTX を 1 週間毎に 4 回投与。 | RTX 投与開始から 10 日後に輸血依存を脱した。 | 記載なし |
| 22 | 日本造血細胞移植学会総会プログラム・抄録集 2017; 39th: 274. | 2 例。<br>①5 歳 3 ヵ月男児。<br>ステロイド抵抗性 AIHA。骨髄移植後に発症。<br>②4 歳 4 ヵ月女児。<br>治療抵抗性 AIHA。臍帯血移植後に発症。 | ① RTX を投与（詳細不明）。貧血再燃時に再投与。<br>② RTX を 4 週間投与。 | ①RTX2 回投与後に貧血の改善を認めた。10 ヵ月後に AIHA が再燃したが、RTX2 回投与後に貧血の改善を認めた。現在、無治療で経過観察中。<br>②RTX 投与 10 日後に輸血依存を脱した。発症 1 ヵ月時点で溶血所見は改善し、ヘモグロビンの上昇を認めている。 | 記載なし |
| 23 | 臨床血液 2016; 57(9): 1692. | 2 ヵ月男児。<br>ステロイド抵抗性 AIHA。PRCA 合併。 | RTX を 2 回以上投与(詳細不明)。 | RTX 投与開始の 2 週後から徐々に AIHA は軽快した。 | 記載なし |
| 24 | 日本造血細胞移植学会総会プログラム・抄録集 2016; 38th: 302. | 9 歳女児。<br>AIHA。臍帯血移植後の GVHD 合併。 | RTX を 1 週間毎に投与。 | RTX を 3 回投与した時点で貧血は改善傾向にある。 | 記載なし |
| 25 | 日本造血細胞移植学会総会プログラム・抄録集 2014; 36th: 283. | 5 例中 2 例が AIHA 単独、2 例が AIHA と ITP を合併（Evans 症候群）。<br>5 例中 3 例に RTX を投与。<br>年齢は 3-12 歳。<br>全例造血幹細胞移植後に発症。 | 状況に応じて 5 例中 3 例に RTX を投与（詳細不明）。 | 3 例中 1 例で有効であった。 | 記載なし |
| 26 | International Journal of Hematology 2013; 98(2): 237-239. | 3 ヵ月女児。<br>治療抵抗性 AIHA。 | RTX 375 mg/m$^2$ を 1 週間毎に 3 回投与。<br>PSL 併用。 | B 細胞は RTX 投与 14 日後に減少し、ヘモグロビンは RTX 投与 21 日後に増加した。B 細胞は RTX 投与の 140 日後に回復した。その後 30 ヵ月間、無治療で CR を維持している。 | RTX による重篤な有害事象はなかった。 |

６．（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

| No. | 書誌情報 | 対象患者<br>（年齢、性別、疾患） | 本薬の用法・用量/<br>併用療法 | 有効性 | 安全性 |
|---|---|---|---|---|---|
| 27 | 日本小児血液・がん学会学術集会・日本小児がん看護学会・がんの子供を守る会公開シンポジウムプログラム・総会号 2012; 54th-10th-17th: 399. | 6 歳男児。<br>AIHA。ITP 合併（Evans 症候群）。<br>骨髄移植後に発症。 | RTX を投与（詳細不明）。<br>PSL、IVIG、ロミプロスチム併用。 | ヘモグロビンの改善を認めた。 | 記載なし |
| 28 | 日本小児血液・がん学会学術集会・日本小児がん看護学会・がんの子供を守る会公開シンポジウムプログラム・総会号 2012; 54th-10th-17th: 363.<br>日本小児科学会雑誌 2012; 116(11): 1769. | 3 ヵ月女児。<br>治療抵抗性 AIHA。 | RTX 375 mg/m$^2$ を 1 週間毎に 3 回投与した。<br>ステロイド併用。 | RTX 投与後すみやかに貧血と溶血所見は改善し、ステロイドの離脱か可能であった。B 細胞数は RTX 初回投与後 140 日で正常化し、抗体産生も回復した。治療後 2 年経過時点で再発は認めていない。 | 記載なし |
| 29 | 日本小児血液・がん学会学術集会・日本小児がん看護学会・がんの子供を守る会公開シンポジウムプログラム・総会号 2011; 53rd-9th-16th: 329. | 4 ヵ月女児。<br>治療抵抗性 AIHA。ITP 合併（Evans 症候群）。 | RTX 375 mg/m$^2$ を 2 回投与。 | AIHA に対する効果に関する記載なし。 | 多臓器不全の進行と呼吸状態の悪化により死亡した。 |
| 30 | 日本小児血液・がん学会学術集会・日本小児がん看護学会・がんの子供を守る会公開シンポジウムプログラム・総会号 2011; 53rd-9th-16th: 306. | 7 ヵ月男児。<br>ステロイド依存性温式 AIHA。 | RTX 375 mg/m$^2$ を 1 週間毎に 3 回投与。<br>PSL、IVIG 併用。 | RTX 投与開始から 3 ヵ月時点で溶血の再燃を認めていない。 | RTX 投与に伴う急性期の有害事象は見られなかった。 |
| 31 | 臨床血液 2011; 52(9): 1229. | 4 歳女児。<br>ステロイド依存性 CAD。 | RTX を投与（詳細不明） | PSL の減量が可能となり、ヘモグロビンは増加した。 | 記載なし |

６．（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

| No. | 書誌情報 | 対象患者<br>（年齢、性別、疾患） | 本薬の用法・用量/<br>併用療法 | 有効性 | 安全性 |
|---|---|---|---|---|---|
| 32 | 日本小児血液学会・日本小児がん学会・日本小児がん看護学会・財団法人がんの子供を守る会公開シンポジウムプログラム・総会号 2010; 52nd-26th-8th-15th: 348. | 8 ヵ月女児。<br>治療抵抗性 mixed AIHA。ITP 合併（Evans 症候群）。 | RTX 375 mg/m$^2$ を 1 週間毎に 4 回投与。 | RTX 投与終了の 2 週間後より溶血は緩やかとなったが、完全に輸血を中止することはできなかった。 | 記載なし |
| 33 | 日本小児科学会雑誌 2009; 113(6): 1030. | 3 ヵ月男児。<br>ステロイド依存性 AIHA。ITP 合併（Evans 症候群）。 | RTX を投与（詳細不明）。<br>PSL、シクロスポリン A 併用。 | 貧血の改善が得られた。シクロスポリン A、PSL は漸減終了し、無治療観察で寛解を維持している。 | 記載なし |
| 34 | 日本小児血液学会雑誌 2006; 20(4): 224-226.<br>日本小児血液学会雑誌 2005; 19(5): 362.<br>臨床血液 2005; 46(4): 285. | 3 ヵ月男児。<br>ステロイド依存性 AIHA。 | RTX 375 mg/m$^2$ を 1 週間毎に 3 回投与。 | RTX 投与後、速やかに貧血の改善が得られ、溶血所見も消失し、ステロイド剤を中止することができた。投与後 1 年時点で溶血所見は見られていない。 | 記載なし |
| 35 | 日本内科学会関東支部関東地方会 2023; 685th: 65. | 10 代女児。<br>Evans 症候群。 | RTX を投与（詳細不明）。<br>PSL、IVIG 併用。 | AIHA に対する効果に関する記載なし。 | PSL 及び IVIG に抵抗性を示したため、二次治療として RTX を投与した直後より血圧が上昇し、低酸素血症を呈し、その後意識障害及び痙攣が出現した。頭部 MRI で後頭葉を含む両側大脳皮質から皮質下白質にかけて異常信号及び脳血管攣縮を認め、PRES と診断された。急性心不全も合併したため、降圧薬、利尿薬を投与した。降圧療法後に意識障害は改善し、発症 2 週間後の頭部 MRI では異常信号及び血管攣縮の所見は軽減した。その後症状の再燃は認めなかった。 |
| 36 | 日本輸血細胞治療学会誌 2023; 69(2): 353. | 11 ヵ月女児。<br>CAD。 | RTX を投与（詳細不明）。<br>ステロイド治療併用。 | 徐々に輸血頻度は緩やかになり、輸血なしでヘモグロビン値 9.0 g/dL 以上に回復し退院となった。退院後は輸血を要していない。 | 記載なし。 |

## ６．（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

| No. | 書誌情報 | 対象患者<br>（年齢、性別、疾患） | 本薬の用法・用量/<br>併用療法 | 有効性 | 安全性 |
|---|---|---|---|---|---|
| 37 | 日本輸血細胞治療学会誌 2023; 69(2): 356. | 1 歳男児。<br>混合表現型急性白血病に対し臍帯血移植実施。<br>AIHA。 | RTX を投与（詳細不明）。<br>PSL、IVIG。 | RTX、PSL 及び IVIG による治療を実施し、移植後 100 日頃の検査で温式自己抗体と同種 E･抗 c を検出。LISS 吸着法を実施し同種抗体を検索したが、新たな抗体は産生せず約 10 週間後に陰性化した。 | RTX、PSL 及び IVIG を併用していた、臍帯血移植後 100 日頃より輸血後の溶血所見悪化と発熱を認めた。 |

略語： AIHA, 自己免疫性溶血性貧血; CAD, 寒冷凝集素症; CMV, サイトメガロウイルス; EB-LPD, EB ウイルス関連リンパ増殖性疾患; GVHD, 移植片対宿主病; ITP, 特発性血小板減少性紫斑病; IVIG, 免疫グロブリン大量静注療法; LISS 吸着法, 低イオン強度溶液; MMF, ミコフェノール酸 モフェチル; MRI, 磁気共鳴画像; PRCA, 赤芽球癆; PRES, 可逆性後頭葉白質脳症; PSL, プレドニゾロン; RBC, 赤血球; RTX, リツキシマブ; SLE, 全身性エリテマトーデス; WAS, ウィスコット・アルドリッチ症候群.

別紙２

（公知申請への該当性に係る企業見解の様式）

要望番号；IV-169

# 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）
# 広義の自己免疫性溶血性貧血（温式、冷式を含む）

## 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：リツキサン点滴静注 100mg、リツキサン点滴静注 500mg | |
| | 会社名：全薬工業株式会社 | |
| 要望者名 | 一般社団法人　日本血液学会 | |
| 要望内容 | 効能・効果 | 広義の自己免疫性溶血性貧血（温式、冷式を含む） |
| | 用法・用量 | リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m$^2$ を 1 週間間隔で計 4 回点滴静注する。 |
| | 効能･効果及び用法･用量以外の要望内容（剤形追加等） | 該当なし |
| 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

自己免疫性溶血性貧血（以下、「AIHA」）は、赤血球膜上の抗原に対する自己抗体により赤血球の傷害及び溶血が生じる免疫性溶血性貧血の総称であり、自己抗体が体温（37℃）近くで反応する場合（温式 AIHA）と、体温以下の低温条件で反応する場合（冷式 AIHA：寒冷凝集素症〈以下、「CAD」〉及び発作性寒冷ヘモグロビン尿症〈以下、「PCH」〉）がある。

温式 AIHA、CAD 及び PCH の臨床像は多様であり、重度の貧血等により死亡に至る場合がある。また、慢性的に溶血が持続しステロイド剤等の長期投与が必要となった場合でも、感染症等の生命に重大な影響を及ぼす副作用を発現するおそれがある。

したがって、重篤性は「ア：生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」に該当すると考える。

（２）医療上の有用性についての該当性

要望された適応について、リツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「本剤」）に欧米等 6 ヵ国における承認はないものの、以下の理由等から、有用性は「ウ：欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待

できると考えられる」に該当すると考える。

① 海外の臨床試験や国内外の症例報告等において、温式 AIHA、CAD 及び PCH に対する本剤の有用性が報告されていること（温式 AIHA：Br J Haematol 2013; 163(3): 393-399、Am J Hematol 2017; 92(1): 23-27 等、CAD：Blood 2004; 103(8): 2925-2928、Leuk Lymphoma 2006; 47(2): 253-260 等、PCH：Transfusion 2007; 47(10): 1902-1904）。また、国内外の診療ガイドラインにおいて、温式 AIHA、CAD 及び PCH に対する治療選択肢として本剤が記載されていること。

② AIHA は臨床症状や好発年齢等、種々の観点から異なる特徴を有する病態を包含するが、自己抗体（温式抗体又は冷式抗体）により溶血が生じる病態は共通であり、B 細胞傷害作用により自己抗体の産生を抑制する本剤は、温式 AIHA、CAD 及び PCH のいずれに対しても治療効果を示すことが期待されること。

## 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[17] | |
|---|---|
| 効能・効果 | 1 適応症と用法<br>1.1 非ホジキンリンパ腫（NHL）<br>リツキサンは、以下の成人患者の治療に使用される。<br>・再発又は難治性、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する単剤療法<br>・未治療のろ胞性、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寛解又は部分寛解した患者に対する単剤維持療法<br>・非進行性（含 安定状態）の低悪性度、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する初回シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾン併用（CVP）化学療法後の単剤療法<br>・未治療のびまん性大細胞型 B 細胞、CD20 陽性 NHL に対するシクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン併用（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<br>リツキサンは以下の 6 ヵ月齢以上の小児患者の治療に使用される。<br>• 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<br>1.2 慢性リンパ性白血病（CLL） |

| | |
|---|---|
| | リツキサンは、フルダラビン及びシクロホスファミド（FC）に併用して未治療及び既治療の CD20 陽性成人 CLL 患者の治療に使用される。<br>1.3 関節リウマチ（RA）<br>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～重症の活動性の成人関節リウマチ患者の治療にメトトレキサートと併用して使用される。<br>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）<br>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。<br>1.5 尋常性天疱瘡（PV）<br>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。 |
| 用法・用量 | 2 投与量と投与法<br>2.1 重要な投与の情報<br>投薬は静脈内投与のみとすること [*投与量と投与法（2.8）参照*]。<br>静脈内への push や bolus での投与はしないこと。<br>リツキサンは、重症の infusion-related reaction が発現して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*]。<br>各投与時にはプレメディケーションを実施すること [*投与量と投与法（2.8）参照*]。<br><br>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*]。初回投与の前に、血小板を含む全血球測定値（CBC）を得ること。<br><br>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。<br><br>・初回投与：<br>*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。<br>*成熟 B-NHL/B-AL の小児患者に対する投与*：<br>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。<br>・2 回目以降の投与：<br>*標準投与*：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。<br>*未治療の成人ろ胞性 NHL 及び DLBCL 患者に対する投与*：<br>第 1 サイクルに Grade 3/4 の infusion-related reaction の発現を認めなかった患者においては、グルココルチコイド含有治療とリツキサンの併用療法において、第 2 サイクルは 90 分投与による投与ができる。<br>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。<br>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/mm$^3$以上の患者には、90 分間投与は行わないこと [*臨床試験（14.4）参照*]。<br>*成熟 B-NHL/B-AL の小児患者に対する投与*：<br>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。<br>・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。<br>2.2 非ホジキンリンパ腫（NHL）への推奨投与量<br>推奨投与量は 375 mg/m$^2$ で、以下のスケジュールにより静脈内投与 |

する。

・再発又は難治性、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する投与

1 週間に 1 回で、4 回又は 8 回投与する。

・再発又は難治性、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する再投与

1 週間に 1 回で、4 回投与する。

・未治療のろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する投与

化学療法の各サイクルの 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 週後よりリツキサン単剤を 8 週毎に 12 回投与する。

・初回 CVP 療法施行後の非進行性の低悪性度、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する投与

CVP 療法を 6～8 サイクル完了した後、6 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、寛解導入療法コースの COPDAM1 及び COPDAM2 の期間にそれぞれ各 2 回投与され、CYM/CYVE の 2 回の地固めコースのそれぞれに各 1 回投与される（詳細は表 1 参照）。

表 1：成熟 B-NHL/B-AL の小児患者に対するリツキサン投与量

| サイクル | 治療日 | 投与詳細 |
|---|---|---|
| Pre-phase（COP） | リツキサン未投与 | － |
| 寛解導入療法コース 1 及び 2（COPDAM1 及び COPDAM2） | Day -2<br>1回目及び3回目のリツキサン投与 | 初回寛解導入療法コース期間中、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<br>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<br>5回目及び6回目のリツキサン投与 | － |

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)

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/m$^2$ 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/m$^2$ を投与する。

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

・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/m$^2$ 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。

2.5 関節リウマチ（RA）に使用する場合の推奨投与量

・1,000mg 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、メチルプレドニゾロン 100mg 又はメチルプレドニゾロン 100mg に相当する量のグルココルチコイドを各投与時の 30 分前に静注することが推奨される。

・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。

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

成人の活動性 GPA/MPA に対する寛解導入療法

・活動性 GPA 又は MPA に対し、375 mg/m$^2$ を週 1 回、4 週間静脈内に投与する。

・メチルプレドニゾロン 1,000 mg/day を 1～3 日間投与し、その後、経口プレドニゾンを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 週間の寛解導入終了後も継続する。

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

・500mg を 2 週間間隔で 2 回静脈内に投与し、続いて 500mg を 6 ヵ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。<br>・活動性疾患に対する寛解導入療法が他の免疫抑制薬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。<br>小児の活動性 GPA/MPA に対する寛解導入療法<br>・375 mg/m$^2$ を週 1 回、4 週間静脈内に投与する。<br>・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/day を超えない）を 1 日 1 回 3 日間投与する。<br>・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。<br>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<br>・250 mg/m$^2$ を 2 週間間隔で 2 回静脈内に投与し、続いて 250 mg/m$^2$ を 6 ヵ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。<br>・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。<br>・活動性疾患に対する寛解導入療法が他の免疫抑制薬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。<br>2.7 尋常性天疱瘡（PV）に使用する場合の推奨投与量<br>・グルココルチコイドの漸減コースとの組み合わせで 1,000mg を 2 週間隔週で 2 回静脈内に投与する。<br>・維持療法<br>12 ヵ月後及びその後 6 ヵ月毎に、又は臨床評価に基づき、500mg を静脈内に投与する。<br>・再発時の投与<br>再発時に 1,000mg 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。<br>二回目以降の治療は前回の投与から 16 週間後以降に投与する。<br>2.8 推奨されるプレメディケーション及び予防治療 |

| | |
|---|---|
| | 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*]。<br>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 30～60 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。<br>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 30 分前に投与することが推奨される。<br>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、ニューモシスチス・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*]。<br>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チス肺炎（PCP）に対する予防措置が推奨される。<br>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る。 |
| 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、ろ胞性 NHL） |
| 備考 | 広義の自己免疫性溶血性貧血（温式、冷式を含む）に対する承認はない（2025 年 4 月現在） |
| ２）英国 [18)] | |
| 効能・効果 | 4.1 適応症<br>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。<br><br>非ホジキンリンパ腫（NHL）<br>化学療法との併用で、未治療の臨床病期 III～IV のろ胞性リンパ腫成人患者に対する治療。<br><br>寛解導入療法に効果を示したろ胞性リンパ腫成人患者に対する維持療法。<br><br>マブセラ単剤投与として、化学療法抵抗性又は化学療法後に 2 回以上の再発を認めた臨床病期 III～IV のろ胞性リンパ腫成人患者に対する治療。 |

（公知申請への該当性に係る企業見解の様式）

要望番号；IV-169

| | |
|---|---|
| | 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。<br>マブセラと化学療法の併用療法として、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）又はバーキット様リンパ腫（BLL）の小児（6 ヵ月齢以上 18 歳未満）の患者に対する治療。<br><br>慢性リンパ性白血病（CLL）<br>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。<br>詳細情報は、5.1 を参照。<br><br>関節リウマチ<br>マブセラとメトトレキサートの併用で、1 剤以上の腫瘍壊死因子（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重症活動性の成人関節リウマチに対する治療。<br><br>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。<br><br>多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎<br>マブセラとグルココルチコイドとの併用で、重症活動性の多発血管炎性肉芽腫症（ヴェゲナ肉芽腫症）（GPA）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）の成人患者に対する治療。<br><br>マブセラとグルココルチコイドとの併用で、重症活動性の 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。<br><br>尋常性天疱瘡<br>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。 |
| 用法・用量 | 4.2 投与量及び投与方法 |

| | |
|---|---|
| | 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）。<br><br>プレメディケーション及び予防的治療<br>*全ての適応症*<br>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ず行うこと。<br><br>*NHL 及びCLL*<br>成人の NHL 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。<br>小児の NHL 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。<br>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 $25\times10^9$/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 100mg の静脈内投与を行う。<br><br>*関節リウマチ、GPA 及びMPA、尋常性天疱瘡*<br>関節リウマチ患者、寛解導入療法中の 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 100mg 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。<br><br>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/day 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 週間の寛解導入療法後に、経口プレドニゾン 1 mg/kg/day を投与すること（80 mg/day 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）。 |

| | |
|---|---|
| | 成人及び小児の GPA/MPA 患者又は成人の 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。<br><br>小児の GPA/MPA 患者において、重症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/day（1 g/day 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/day は、更に 3 日間まで追加可能である。<br><br>メチルプレドニゾロンの静脈内投与完遂後、小児患者は 1 mg/kg/day（60 mg/day 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）。<br><br>投与量<br>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。<br><br>*治療中の投与量調整*<br>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。<br><br>*ろ胞性非ホジキンリンパ腫*<br>併用療法<br>化学療法との併用により、未治療又は再発／難治性のろ胞性リンパ腫患者を対象に寛解導入療法を行う場合のマブセラの推奨投与量：375 mg/m$^2$（体表面積）/サイクルで、最大 8 サイクル繰り返す。<br>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。<br><br>維持療法<br>・未治療ろ胞性リンパ腫<br>寛解導入療法に効果を示した未治療のろ胞性リンパ腫患者を対象とした維持療法でのマブセラの推奨投与量： 375 mg/m$^2$（体表面積）を 2 ヵ月毎に（寛解導入療法の最終投与から 2 ヵ月後に開始）、疾患の増悪を認めるまで、又は最大 2 年間継続する（合計 12 回投与）。 |

| | |
|---|---|
| | ・再発／難治性ろ胞性リンパ腫<br>寛解導入療法に効果を示した再発又は難治性のろ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/m$^2$（体表面積）を 3 ヵ月毎に（寛解導入療法の最終投与から 3 ヵ月後に開始）、疾患の増悪を認めるまで、又は最大 2 年間継続する（合計 8 回投与）。<br><br>単剤投与<br>・再発／難治性ろ胞性リンパ腫<br>化学療法抵抗性又は化学療法後に 2 回以上の再発を認めた臨床病期 III～IV の成人ろ胞性リンパ腫患者に対するマブセラ単剤による寛解導入療法で、投与推奨投与量：375 mg/m$^2$（体表面積）の静脈内投与を、週 1 回、4 週間行う。<br><br>再発又は難治性のろ胞性リンパ腫に対する先行治療で、マブセラ単剤で効果を示した患者に対し、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/m$^2$（体表面積）の静脈内投与を、週 1 回、4 週間行う。（5.1 参照）<br><br>*成人のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫*<br>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/m$^2$（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。<br><br>慢性リンパ性白血病（CLL）<br>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/m$^2$（体表面積）、第 2 サイクル以降は day 1 に 500 mg/m$^2$（体表面積）を投与し、合計 6 サイクル繰り返す。化学療法はマブセラ投与後に施行する。<br><br>関節リウマチ<br>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。<br><br>マブセラ治療コースは、1000mg の静脈内投与 2 回で構成される。マブセラの推奨投与量は 1 回当たり 1000mg 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。<br><br>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上昇するまで再投与を行わない。<br><br>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 週の間に現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。<br><br>多発血管炎性肉芽腫症（GPA）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）<br>マブセラの治療を受けた患者には各投与時に患者警告カードを渡す。<br><br>*成人の寛解導入療法*<br>成人の GPA 及び MPA に対する寛解導入療法におけるマブセラの推奨投与量は、375 mg/m$^2$（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）。<br><br>*成人の維持療法*<br>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。<br><br>他の標準的な免疫抑制薬による寛解導入療法後、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。<br><br>マブセラは 500mg を 2 週間間隔で 2 回静脈内投与し、その後、500mg を 6 ヵ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 ヵ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。<br><br>尋常性天疱瘡<br>マブセラの治療を受けた患者には各投与時に患者警告カードを渡す。 |

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 1000mg 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。

*維持療法*

12、18 ヵ月に 500mg 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 ヵ月毎に投与する。

*再発の治療*

再発時は、1000mg 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。

*特別な患者集団への投与*

*小児*

非ホジキンリンパ腫

6 ヵ月齢以上 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/m$^2$（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。

未治療進行性 CD20 陽性 DLBCL/BL/BAL/BLL 以外の疾患における、6 ヵ月齢以上 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 ヵ月齢未満の小児の CD20 陽性 DLBCL 患者に対しては使用を控えること（5.1 参照）。

表 1　NHL 小児患者に対するマブセラ投与量

| 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（COP pre-phase 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<br>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<br>（CYM/CYVE） | Day 1<br>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<br>（CYM/CYVE） | Day 1<br>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<br>（M1） | 地固めコース 2（CYVE）の Day 25～28<br>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<br>（M2） | 維持期 1（M1）の Day 28<br>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　NHL 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）<br>ステージ IV CNS 陰性 | 前段階後に 4 コース：HDMTX 3g/$m^2$ 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：<br>BAL CNS 陰性<br>ステージ IV/BAL CNS 陽性<br>CSF 陰性 | 前段階後に 6 コース：HDMTX 8 g/$m^2$ と導入療法（COPDAM）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：<br>BAL CSF 陽性<br>ステージ IV CSF 陽性 | |
| 継続的なコースは血球数が回復し、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*

小児の重症活動性の GPA 又は MPA の患者において、マブセラの推奨用量は 375 mg/$m^2$ BSA を週 1 回、4 週間静脈内投与である。

重症活動性の 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活動性の GPA 患者又は MPA 患者に対しては、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）。<br><br>*高齢患者*<br>65 歳以上の患者で投与量の調節は必要とされない。<br><br>投与方法<br>*全ての適応症*<br>点滴静注用に調製したマブセラは専用ラインを通じて静脈内注射すること。静脈内への push 又は bolus 投与はしないこと。<br><br>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。NHL 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。<br><br>軽症及び中等症の 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。<br><br>*成人 NHL、CLL、関節リウマチ、尋常性天疱瘡、成人及び小児の GPA 及び MPA*<br>初回投与<br>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。<br><br>2 回目以降の投与<br>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。 |

| | |
|---|---|
| | *小児患者―非ホジキンリンパ腫*<br>初回投与<br>推奨される最初の注入速度は 0.5 mg/kg/時（最大で 50 mg/時）；過敏症又は 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。<br><br>2 回目以降の投与<br>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。<br><br>*関節リウマチ*<br>初回投与後に使用できる急速投与スケジュール<br>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 250mL）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。<br>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。 |
| 承認年月（または英国における開発の有無） | 1998 年 6 月 2 日（中央審査方式）（初回承認、ろ胞性 NHL） |
| 備考 | 広義の自己免疫性溶血性貧血（温式、冷式を含む）に対する承認はない（2025 年 4 月現在） |
| ３）独国 [18)] | |
| 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（または独国における開発の有無） | 1998 年 6 月 2 日（中央審査方式）（初回承認、ろ胞性 NHL） |
| 備考 | 広義の自己免疫性溶血性貧血（温式、冷式を含む）に対する承認はない（2025 年 4 月現在） |

（公知申請への該当性に係る企業見解の様式）

要望番号；IV-169

| | |
|---|---|
| ４）仏国[18] | |
| 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（または仏国における開発の有無） | 1998 年 6 月 2 日（中央審査方式）（初回承認、ろ胞性 NHL） |
| 備考 | 広義の自己免疫性溶血性貧血（温式、冷式を含む）に対する承認はない（2025 年 4 月現在） |
| ５）加国[19] | |
| 効能・効果 | 1. 適応症<br>非ホジキンリンパ腫（NHL）<br>リツキサン（注射用リツキシマブ）の適応は以下のとおり：<br>・再発／難治性の低悪性度又はろ胞性CD20陽性B-NHLの治療。<br>・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。<br>・未治療の臨床病期III／IVのろ胞性CD20陽性B-NHL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ロン）との併用療法。<br>・CHOP又はCHOPとリツキサン併用療法による寛解導入療法で効果が認められたろ胞性NHL患者に対する維持療法。<br>・未治療の、進行期、高腫瘍量のろ胞性NHL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。<br><br>慢性リンパ性白血病（CLL）<br>リツキサン（注射用リツキシマブ）の適応は以下のとおり：<br>・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。<br>リツキサンは、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（リツキサン、フルダラビン及びシクロホスファミド）による治療歴がある患者に対するR-FC療法再治療の効果は検討されていない（詳細は、14 CLINICAL TRIALSを参照）。<br><br>関節リウマチ（RA）<br>リツキサン（注射用リツキシマブ）の適応は以下のとおり： |

| | |
|---|---|
| | ・1種類以上の腫瘍壊死因子（TNF）阻害薬による治療で効果不十分又は不忍容となった、中等症から重症の活動性の成人関節リウマチ患者において、徴候や症状を軽減する。<br><br>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。<br><br>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）<br>リツキサン（注射用リツキシマブ）とグルココルチコイド併用の適応は以下のとおり：<br>重症で疾患活動性の高い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療法。<br><br>最新の血管炎に関する診療ガイドラインを参照すること。<br><br>1.1 小児<br>小児（18歳未満）：小児患者に対するリツキサンの安全性及び有効性は確立していない。そのため、Health Canadaは小児患者に対する適応を承認していない。<br><br>1.2 高齢者<br>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、14 CLINICAL TRIALS 及び 8 ADVERSE REACTIONS を参照。 |
| 用法・用量 | 4 投与量及び投与方法<br>4.1 投与に関する注意<br><br>・ 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（7 WARNINGS AND PRECAUTIONSを参照）。リツキサン投与中に一時的な血圧低下が認められる場合があることから、リツキサン投与の12時間前から投与終了まで、高血圧治療の中止を考慮する。<br><br>・ 臨床的に注意を有する不整脈を発現した患者においては、リツキサ |

| | |
|---|---|
| | ン投与中及びその後のリツキサン投与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。<br><br>4.2 推奨投与量及び投与量の調整<br>非ホジキンリンパ腫<br>通常投与量<br><br>低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫<br>*プレメディケーション*<br>リツキサンの各投与前に、鎮痛剤又は解熱剤（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。<br>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（7 WARNINGS AND PRECAUTIONS: Non-Hodgkin’s Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia-Infusion-Related Eventsを参照）。<br><br>*初回治療*<br>リツキサン単剤治療の推奨投与量として、375 mg/m$^2$を週1回、4回投与する（day 1、8、15及び22）。<br>CVP療法と併用する場合の推奨投与量として、375 mg/m$^2$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。<br><br>*寛解維持療法*<br>未治療の、進行期、高腫瘍量のろ胞性リンパ腫に対する寛解導入療法で完全奏効又は部分奏効を認めた患者に対し、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/m$^2$（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。<br>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/m$^2$ を疾患の増悪を認めるまで、又は最大 2 年間、3 ヵ月毎に投与する。<br><br>びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 |

| | |
|---|---|
| | *プレメディケーション*<br>リツキサンの各投与前に、鎮痛剤又は解熱剤（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。<br><br>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（7 WARNINGS AND PRECAUTIONS: Non-Hodgkin’s Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia-Infusion-Related Events を参照）。<br><br>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/m$^2$ 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。<br><br>慢性リンパ性白血病<br>*プレメディケーション*<br>リツキサンの各投与前に、鎮痛剤又は解熱剤（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。<br>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（7 WARNINGS AND PRECAUTIONS: Non-Hodgkin’s Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia-Infusion-Related Events を参照）。<br><br>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/m$^2$ を day 1 に投与し、第 2 サイクル以降は 500 mg/m$^2$ 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。<br><br>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$^9$ ／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。 |

| | |
|---|---|
| | 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 80mg 相当量（プレドニゾン 100mg 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。<br><br>治療中の投与量調整<br>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。<br><br>Zevalin®（イブリツモマブ チウキセタン）療法に使用する場合<br>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/m$^2$ 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/m$^2$ とし、$^{90}$Y-イブリツモマブ チウキセタンの投与前 4 時間以内に投与する。Zevalin の処方情報全文は製品情報を参照。<br><br>関節リウマチ（RA）<br>*プレメディケーション*<br>リツキサンの各投与前に、鎮痛剤又は解熱剤（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。<br><br>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時の 30 分前にメチルプレドニゾロン 100mg の静脈内投与によるプレメディケーションを完了する。（7 WARNINGS AND PRECAUTIONS: Rheumatoid Arthritis-Infusion-Related Events を参照）。<br><br>通常投与量<br>リツキサン治療では、1000mg を 2 回点滴静注する。リツキサンの推奨投与量は 1000mg とし、初回投与から 2 週間後に 2 回目の 1000mg を投与する。<br><br>RA 患者に対する再治療 |

| | |
|---|---|
| | 再治療は、前回治療から 24 週後に疾患活動性の評価を行い、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）。前回治療から 16 週間以内に再治療を行わないこと。<br><br>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）<br>GPA/MPA に対するリツキサンの推奨投与量は 375 mg/m$^2$（体表面積）とし、週 1 回、4 週間投与する。<br><br>重症の血管炎症状を有する患者では、メチルプレドニゾロン 1000 mg/day を 1～3 日間投与し、その後、経口プレドニゾン 1 mg/kg/day（但し、80 mg/day 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。<br><br>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（7 WARNINGS AND PRECAUTIONS 及び 14 CLINICAL TRIALS 参照）。<br><br>4.3 調製<br>非経口薬剤：<br>投与準備：<br>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を採取して輸注バッグ中の最終濃度が1～4 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11 STRAGE, STABILITY AND DISPOSALを参照。<br><br>配合変化<br>リツキサンは、ポリ塩化ビニル又はポリエチレンバッグによる配合変化は確認されていない。 |

| | |
|---|---|
| | 4.4 投与方法<br>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（3 SERIOUS WARNINGS AND PRECAUTIONSを参照）において、重症の輸注時反応への対処が可能な医師の管理のもとで行う。<br>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。<br><br>慢性リンパ性白血病<br>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 80mg 相当量（プレドニゾン 100mg 静注）が投与された。<br><br>初回投与<br>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（7 WARNINGS 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。<br><br>2 回目以降の投与<br>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。<br><br>関節リウマチ<br>各治療コースの初回投与<br>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。 |

| | |
|---|---|
| | 各治療コースの 2 回目の投与<br>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。<br><br>2 回目以降の投与における 120 分間投与（4 mg/mL で全量を 250mL に調製、関節リウマチのみ）<br>標準的投与スケジュールによる先行投与で、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 250mL に調製し、120 分間投与を行うことができる。62.5 mL/時（125mg）で投与を開始し 30 分間投与した後、150 mL/時（875mg）で 90 分間投与する。120 分間投与の忍容性が認められた場合、その後の投与は、120 分間投与スケジュールで投与することができる。<br><br>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、120 分間投与は行わない。<br><br>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。<br><br>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）<br>初回投与<br>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。<br><br>2 回目以降の投与<br>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。<br><br>GPA/MPA 患者においては、治療中及び治療後にニューモシスチス・イロベチイ肺炎（PCP）に対する予防処置が推奨される。 |

| | |
|---|---|
| | 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。<br><br>投与できなかった場合の対応<br>投与できなかった場合や投与が延期される場合、それらの投与を省略せず、予め規定した治療サイクル数及び投与間隔に基づき、医師の判断で、後日投与する。<br><br>過剰投与<br>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 1000mg 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 5g 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。モニタリングでは、血液細胞数の定期的な確認の必要性や、患者の B 細胞数が枯渇している間の感染症発現リスクの上昇を考慮する。<br><br>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。 |
| 承認年月（または加国における開発の有無） | 2000 年 5 月 17 日（初回承認、ろ胞性 NHL） |
| 備考 | 広義の自己免疫性溶血性貧血（温式、冷式を含む）に対する承認はない（2025 年 4 月現在） |
| ６）豪州 | |
| 効能・効果 | |
| 用法・用量 | |
| 承認年月（または豪州における開発の有無） | 1998 年 8 月 21 日にろ胞性 NHL で初回承認を取得したが、2022 年 2 月 25 日で販売が終了している。 |
| 備考 | |

**（２） 欧米等６カ国での標準的使用状況について**

| |
|---|
| １）米国 |

（公知申請への該当性に係る企業見解の様式）

要望番号；IV-169

| | |
|---|---|
| ガイドライン名 | 該当なし |
| 効能・効果<br>（または効能・効果に関連のある記載箇所） | |
| 用法・用量<br>（または用法・用量に関連のある記載箇所） | |
| ガイドラインの根拠論文 | |
| 備考 | 本剤治療に関する保険償還有り。<br>・ CMS.gov の Medicare Coverage Database での情報<br>1) 症候性の重症冷式 AIHA 患者に対するファーストライン治療としての本剤の使用、ファーストライン治療で効果不十分な難治性温式 AIHA に対するセカンドライン治療としての本剤の使用[20), 21)]。（用法・用量に関する記載はなし）<br>2) 従来治療（副腎皮質ステロイド薬や脾摘等）抵抗性の AIHA に対する本剤の使用[22), 23)]。（用法・用量に関する記載はなし） |
| ２）英国 | |
| ガイドライン名 | The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia.[15)] |
| 効能・効果<br>（または効能・効果に関連のある記載箇所） | 1. Primary warm AIHA - first line treatment: Recommendations<br>・ First line therapy is prednisolone 1 mg/kg/day (1B)<br>・ Second line therapy should be considered if (2C):<br>〇No response to 1 mg/kg/day after 3 weeks<br>〇Relapse during or after steroid reduction<br>特発性温式 AIHA に対するファーストライン治療<br>・ ファーストライン治療はプレドニゾロン 1 mg/kg（1B）<br>・ 以下の場合はセカンドライン治療を考慮（2C）<br>〇プレドニゾロン 1 mg/kg を 3 週間投与で効果が得られない場合<br>〇ステロイド漸減中又は漸減終了後の再発<br><br>2. Primary warm AIHA - second line treatment: Recommendation<br>Rituximab (1B)<br>特発性温式 AIHA に対するセカンドライン治療<br>リツキシマブ（1B）<br><br>3. Treatment of primary CHAD: Recommendations |

| | |
|---|---|
| | ・Patients should be advised to avoid cold exposure where possible (1C)<br>・Indications for treatment: symptomatic anaemia, severe circulatory symptoms or transfusion dependence (1C)<br>・First line treatment: rituximab, or if clonality has been demonstrated, the addition of fludarabine may be considered (1B)<br>特発性 CAD に対する治療<br>・可能な限り寒冷曝露を避ける（1C）<br>・治療の適応：症候性の貧血、重篤な循環器症状、輸血依存症（1C）<br>・ファーストライン治療：リツキシマブ、又はクローナルな増殖が認められる場合はフルダラビンの追加を考慮する（1B） |
| 用法・用量<br>（または用法・用量に関連のある記載箇所） | Specific management strategies<br>1. Primary warm AIHA - second line treatment: Recommendation<br>Rituximab<br>The standard regimen is 375 mg/m$^2$ weekly for four consecutive weeks but low dose rituximab achieves profound B cell suppression when used for autoimmune disorders (Provan et al, 2007). Rituximab 100mg weekly for 4 weeks with prednisolone, first or second line (Barcellini et al, 2012), produced comparable response rates. However, rituximab was used at an earlier disease stage than studies of standard dose therapy, and variable definitions of response and short follow-up further limit comparison.<br>具体的な管理戦略<br>特発性温式 AIHA に対するセカンドライン治療<br>リツキシマブ：<br>標準的なレジメンは 375 mg/m$^2$ を週 1 回、4 週間投与であるが、自己免疫疾患に使用する場合は、低用量のリツキシマブで大幅な B 細胞抑制を達成する（Provan et al, 2007）。リツキシマブ 100mg の週 1 回 4 週間投与にプレドニゾロンを併用し、ファーストライン治療又はセカンドライン治療として投与した場合、同等の奏効率を示した（Barcellini et al, 2012）。しかし、標準用量での治療研究と比較してリツキシマブが早期の疾患ステージで使用されており、奏効の定義が多様であることや追跡期間が短いことから、比較には限界がある。<br><br>2. Primary CHAD<br>Rituximab<br>In prospective studies, the overall response rate to rituximab 375 mg/m$^2$ |

| | |
|---|---|
| | weekly for 4 weeks was 51% (27/53) [n= 4/6 (Berentsen et al, 2001), n= 14/27 (Berentsen et al, 2004), n= 9/20 (primary and secondary CHAD) (Schollkopf et al, 2006)] and treatment was well tolerated. However 57-89% relapsed with a median response duration of 6.5-11 months. In a prospective study of rituximab combined with fludarabine, the response rate was 76% and estimated median response duration >66 months although 44% had grade 3-4 haematological toxicity (Berentsen et al, 2010).<br>前向き研究において、リツキシマブ 375 mg/m$^2$ を週 1 回、4 週間投与した場合の全奏効率は 51%（27/53 例）［n= 4/6（Berentsen et al, 2001）、n= 14/27（Berentsen et al, 2004）、n= 9/20（primary and secondary CHAD）（Schollkopf et al, 2006）］であり、治療に対する忍容性は良好であった。しかし、57～89%が再発し、奏効期間中央値は 6.5～11 ヵ月であった。リツキシマブとフルダラビンを併用した前向き試験では、奏効率は 76%、奏効期間中央値は 66 ヵ月以上であったが、44%に grade 3 又は 4 の血液毒性が認められた（Berentsen et al, 2010）。<br>（下線部は要望内容に係る部分） |
| ガイドラインの根拠論文 | 1. 温式 AIHA：24), 25), 26), 27), 28), 29), 55), 56)<br>2. CAD：30), 31), 32), 57) |
| 備考 | 原発性免疫不全症に合併する血球減少（AIHA を含む）に対する本剤治療について、保険償還有り [33]。（用法・用量に関する記載はなし） |
| ３）独国 | |
| ガイドライン名 | 該当なし |
| 効能・効果<br>（または効能・効果に関連のある記載箇所） | |
| 用法・用量<br>（または用法・用量に関連のある記載箇所） | |
| ガイドラインの根拠論文 | |
| 備考 | |
| ４）仏国 | |
| ガイドライン名 | 該当なし[*1] |
| 効能・効果<br>（または効能・効果に関 | |

| | |
|---|---|
| 連のある記載箇所） | |
| 用法・用量<br>（または用法・用量に関連のある記載箇所） | |
| ガイドラインの根拠論文 | |
| 備考 | *1 開発要望書では、仏国のガイドラインとして「Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) An´emie H´emolytique Auto-Immune.」が引用されていたが、仏語での記載であり企業側にて内容確認が困難であったため、該当なしとした。 |
| ５）加国 | |
| ガイドライン名 | 該当なし |
| 効能・効果<br>（または効能・効果に関連のある記載箇所） | |
| 用法・用量<br>（または用法・用量に関連のある記載箇所） | |
| ガイドラインの根拠論文 | |
| 備考 | |
| ６）豪州 | |
| ガイドライン名 | 該当なし |
| 効能・効果<br>（または効能・効果に関連のある記載箇所） | |
| 用法・用量<br>（または用法・用量に関連のある記載箇所） | |
| ガイドラインの根拠論文 | |
| 備考 | |

４．要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

| |
|---|
| 企業により実施された海外臨床試験はない。 |

**５．要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について**

**（１）無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況**

＜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＞

2024 年 3 月 26 日に PubMed.gov（http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed）において“rituximab and (autoimmune hemolytic anemia)”で検索し、日本語又は英語で記載された文献 634 報を得た。

そのうち、要望効能・効果並びに用法・用量に係る臨床試験報告及び診療ガイドラインで引用されている報告計 8 報の概要を以下に示した。

＜海外における臨床試験等＞

（１）温式 AIHA に関する報告

１）温式 AIHA を対象としたリツキシマブのランダム化臨床第 III 相試験（英国診療ガイドライン引用文献）[24)]

本試験は、新規に温式 AIHA と診断された未治療の 64 例を対象とした、多施設共同ランダム化オープンラベル臨床第 III 相比較試験（NCT001134432）で、デンマークの 8 施設において、2005～2012 年の期間で実施された。特発性 AIHA が対象であるが、自己免疫疾患や低悪性度 B 細胞リンパ増殖性の悪性腫瘍を併発した症例も含まれた。

【方法】

直接クームス試験（IgG のみ、又は IgG と C3）陽性、かつ症状を認める新規に温式 AIHA と診断された未治療の患者を、1：1 の割合で、プレドニゾロン単剤群とプレドニゾロンと本剤併用群にランダム化割付けした。全ての患者で、プレドニゾロン 1.5 mg/kg/day を 2 週間投与し、week 3 に 0.75 mg/kg/day、week 4 に 0.5 mg/kg/day を投与し、正常なヘモグロビン値を維持している場合には 4～8 週かけて徐々に漸減した。プレドニゾロンと本剤併用群においては、本剤 375 mg/m$^2$ を週 1 回 4 週間投与した。

本試験の主目的は、両群間の治療反応の相違を検証することとし、治療開始から 3 ヵ月、6 ヵ月及び 12 ヵ月時点で評価した。完全奏効（CR）は、溶血の検査所見を認めず、免疫抑制療法が実施されていない状態でのヘモグロビン値の正常化とし、部分奏効（PR）は、低用量のプレドニゾロン治療（10 mg/day 未満）を実施しているがその他の CR の要件を満たす場合、又はプレドニゾロン治療（10 mg/day 未満）を除く他治療の必要が無く、ヘモグロビン値が安定し許容可能な代償性溶血性貧血の場合とし、CR 及び PR 以外は非奏効例とした。

【結果】

プレドニゾロン単剤群（PSL 群）及びプレドニゾロンと本剤併用群（PSL＋RTX 群）にそれぞれ 32 例がランダム化された（表 1）。

表 1　患者背景

| | PSL 群 | PSL＋RTX 群 | p 値 |
|---|---|---|---|
| 症例数 | 32 例 | 32 例 | |
| 年齢 | 67（35-90） | 65（41-89） | 0.62 |
| 性別（男性/女性） | 17/15 | 20/12 | 0.61 |
| リンパ増殖性疾患 | 2 例 | 4 例 | 0.35 |
| 自己免疫疾患 | 1 例 | 0 例 | 1.0 |
| ヘモグロビン（g/L）*1 | 74（48-128） | 80（48-112） | 0.18 |
| 網状赤血球数（×$10^9$/L）*1 | 197（2-715） | 205（45-746） | 0.58 |
| 血小板数（×$10^9$/L）*1 | 317（20*2-750） | 327（127-540） | 0.96 |
| ビリルビン（μmol/L）*1 | 35（8-114） | 51（4-207） | 0.44 |
| LDH（U/L）*1 | 511（25-918） | 431（88-1566） | 0.85 |
| ALT（U/L）*1 | 30（6-300） | 26（8-88） | 0.54 |
| クレアチニン（μmol/L）*1 | 79（47-122） | 85（45-142） | 0.21 |

【略語】PSL, プレドニゾロン, RTX, リツキシマブ.

*1 中央値（範囲）

*2 Evans 症候群

治療開始から 3 ヵ月時点の奏効率（CR＋PR）は、両群で約 50%であったが、6 ヵ月時点の CR 率は、プレドニゾロン単剤群が 39%［95%信頼区間（CI）22-59］、プレドニゾロンと本剤併用群が 63%（95%CI 44-80）、12 ヵ月時点の CR 率はそれぞれ 36%（95%CI 19-56）と 75%（95%CI 55-89）で、プレドニゾロンと本剤併用群で有意に高かった（p= 0.003）。観察期間 36 ヵ月時点では、ステロイド単剤群では 45%の症例が奏効（CR 又は PR）を維持していたのに対し、プレドニゾロンと本剤併用群では 70%が奏効を維持していた。奏効を認めた症例の無再発生存期間はプレドニゾロンと本剤併用群で有意に長く（p= 0.02）、ハザード比は 0.33（95%CI 0.12-0.88）であった。また、奏効例を対象に登録から非奏効を認めた期間、又は追跡終了までの期間の赤血球輸血の回数を比較した場合、群間差を認めず、また、再発や非奏効の場合の脾摘実施例数は、両群で同様であった。

有害事象及び重篤な有害事象（SAE、致死的又は致死的ではない事象）の発現状況は両群で差を認めず、主な事象は呼吸困難、消化不良、不眠症、頭痛、疲労であり、それらの多くはプレドニゾロンとの関連性が考えられた。

死亡に至った SAE はプレドニゾロンと本剤併用群で 4 例［肺炎、虚血性脳卒中（2 例）、心不全］、プレドニゾロン単剤群で 3 例（虚血性脳卒中、心不全、殺人犠牲者）であった。プレドニゾロンと本剤併用群の 1 例で発現した肺炎は、免疫抑制治療による合併症であり関連性が否定されなかった。他の 6 例の死亡に至った SAE については免疫抑制治療に関連する事象とは判断されなかった。プレドニゾロンと本剤投与例でアレルギー反応は認められなかった。

２）温式 AIHA を対象としたリツキシマブのランダム化臨床第 III 相試験（RAIHA study）[34)]

本試験は、新規に温式 AIHA と診断された 18 歳以上の患者のうち、プレドニゾン治療が 6 週未満の 32 例を対象とした、多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化臨床第 III 相

試験（NCT01181154）であり、仏国において 2011～2015 年の期間に実施された。

【方法】

新規に温式 AIHA と診断され［ヘモグロビン値が 10 g/dL 以下、溶血の徴候を認める（ハプトグロビンが 4 mg/L 未満）、直接クームス試験（IgG のみ、又は IgG と C3）陽性］、プレドニゾン治療が 6 週未満の 32 例に対し、本剤 1,000mg を 2 週間間隔で 2 回投与する群（リツキシマブ群）とプラセボ群に 1：1 の割合でランダム化した。

登録前に副腎皮質ステロイド薬が投与されており、全例でプレドニゾン 1.0 mg/kg/day を 2 週間以上投与し（2 週間で効果が認められない場合には、1.5～2.0 mg/kg/day に増量可能）、Day 15 以降、PR（ヘモグロビン値がベースラインから 2 g/dL 増加し 10 g/dL 超となった症例）を認めた症例で、10 日間毎に 10mg ずつ（最大 20mg）減量し、20mg から 10mg に減量する際は 10 日間毎に 5mg ずつ減量し、10mg から 5mg に減量する際は 2.5mg ずつ減量し、効果が維持されている場合には 10 日後に中止した。登録後 6 週間でプレドニゾンの増量にもかかわらず PR を認めない場合には、医師の判断でダナゾールや他の免疫抑制薬の投与又は脾摘を施行可能とした。

主要評価項目は 1 年時点の全奏効率（ORR、CR 例と PR 例の合計）とし、CR は、直接クームス試験の陽性・陰性に関係なく、ヘモグロビン値が 11 g/dL（女性）又は 12 g/dL（男性）以上で、溶血の徴候がなく、温式 AIHA に対する治療が 4 週間実施されておらず、輸血が行われていないことと定義され、PR は、ヘモグロビン値がベースラインから 2 g/dL 増加し 10 g/dL 以上、プレドニゾン 10 mg/day 以下投与以外の治療を実施しておらず、輸血が行われていない場合と定義した。非奏効例は、1 年間で CR 又は PR に達することができない場合、温式 AIHA に有効な治療（プレドニゾン及び輸血を除く）を実施した場合、登録後 1 年以内に脾摘を行った場合とした。

【結果】

リツキシマブ群及びプラセボ群にそれぞれ 16 例がランダム化された（表 2）。

表 2　患者背景

| | リツキシマブ群 | プラセボ群 | p 値 |
|---|---|---|---|
| 年齢*1 | 70.1 ± 16.6 | 71.4 ± 16.5 | 0.678 |
| 女性 | 7（44%） | 10（63%） | 0.288 |
| 診断時のヘモグロビン（g/dL）*1 | 7.09 ± 1.26 | 7.14 ± 1.25 | 0.77 |
| 網状赤血球数（$\times 10^9$/L）*2 | 215（124-275） | 244（166-434） | 0.144 |
| LDH（UI/L）*2 | 642（437-936） | 478（325-595） | 0.168 |
| 総ビリルビン（μmol/L）*2 | 34（28-69） | 50（34-66） | 0.274 |
| ハプトグロビン（mg/L）*2 | 0.08（0.01-0.1） | 0.05（0.01-0.1） | 0.658 |
| 登録前の輸血歴有（%） | 8（50%） | 5（31%） | 0.340 |
| 赤血球濃厚液パックの数（平均） | 2.0 | 1.3 | 0.397 |

*1　平均 ± 標準偏差
*2　中央値（範囲）

有効性の結果を表 3 に示す。ランダム化から 1 年時点の ORR の比較について、ITT 解析ではリツキシマブ群で 75%（95%CI 47.6-92.7%、CR：11 例、PR：1 例）、プラセボ群で 31%（95%CI 11.0-58.7%、CR：5 例）であり（p= 0.032）、per-protocol 解析では、リツキシマブ群で 16 例中 12 例、プラセボ群では 11 例中 5 例で効果を認めた（p= 0.224）。また、累積無再発生存期間を Kaplan-Meier 法で推定した結果、プラセボ群と比較してリツキシマブ群で有意に累積無再発生存期間の中央値が延長した（図 1、log-rank 検定、p= 0.023)。

表 3　有効性

| | リツキシマブ群 | プラセボ群 | p 値 |
|---|---|---|---|
| 1 年時点の ORR（ITT） | 75% [47.6-92.7]<br>CR 11 例/PR 1 例 | 31% [11.0-58.7]<br>CR 5 例 | 0.032 |
| 1 年時点の ORR（per-protocol） | 12/16 例 | 5/11 例 | 0.224 |
| 2 年時点の CR（ITT） | 63%（10/16 例） | 19%（3/16 例） | 0.029 |
| 無再発生存期間 | - | - | 0.023 |
| プレドニゾン累積投与量 | 4.32 ± 2.27g | 5.94 ± 3.16g | 0.14 |
| プレドニゾン投与期間 | 20.1 週間 | 24.3 週間 | 0.31 |
| 入院患者数*1 | 4 例（10 回） | 10 例（23 回） | 0.073 |
| 入院期間*1 | 13 日[IQR 6-26] | 28 日[IQR 19-61] | 0.076 |
| 輸血例数 | 4 例 | 5 例 | - |
| 52 週間に使用された赤血球濃厚液パック数（unit） | 4.0 ± 2.82 | 5.6 ± 4.15 | - |
| 52 週時点の直接クームス試験陰性例（全例） | 61.5%<br>（8/13 例） | 20%<br>（2/10 例） | - |
| 死亡例（追跡期間 24 ヵ月） | 0 | 6 例<br>84 歳[IQR 71-90] | 0.017 |

IQR，四分位範囲。
*1 投与後 12 ヵ月間の追跡期間中。

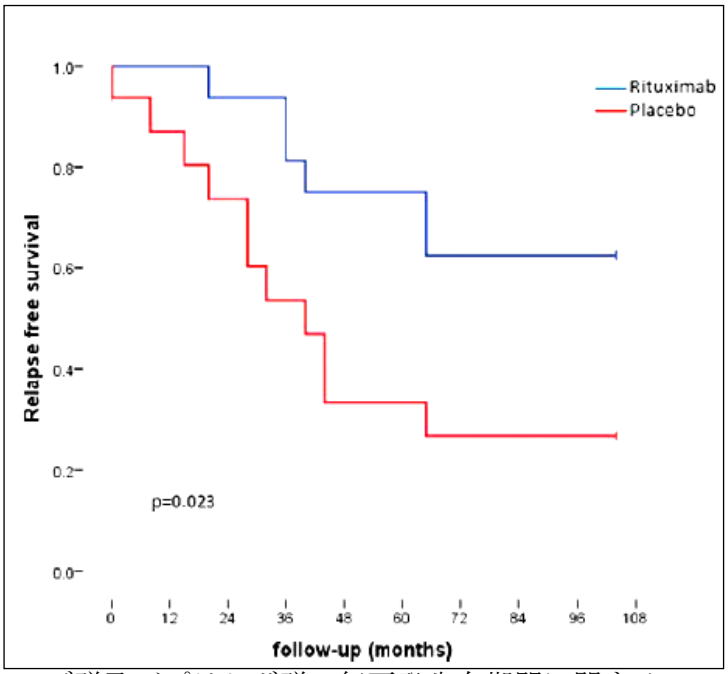


図 1 リツキシマブ群及びプラセボ群の無再発生存期間に関する Kaplan-Meier 曲線

安全性について、両群で infusion reaction は認めなかった。重篤な有害事象がプラセボ群で 7 例 10 件、リツキシマブ群で 3 例 4 件認められた。リツキシマブ群の 2 例において、初回投与後 8 週間から 4 ヵ月の間に grade 3 の好中球減少症を認めた。また、2 例で重症感染症（肺炎）を認め、1 例はニューモシスチス・イロベチイ肺炎、他の 1 例は肺胞性肺炎と診断された。プラセボ群の重篤な有害事象のほとんどが重症感染症であり、一部の事象は致死的であり、また、1 例では広範な肺塞栓を認めた。

3）温式 AIHA を対象としたリツキシマブ投与に関する後方視的解析（英国診療ガイドライン引用文献）[25)]

本剤投与を受けた温式 AIHA 患者 27 例を対象に、後方視的解析が行われた。女性が 16 例（59%）、平均年齢が 49.7 ± 21 歳、診断時のヘモグロビン中央値が 5.9 g/dL（範囲 2.2-9.8 g/dL）、特発性の温式 AIHA が 17 例（63%）、続発性の温式 AIHA が 10 例（37%）であり、27 例中 6 例が Evans 症候群と診断された。先行治療として 2.1 ± 1.4 種類の治療が行われ、全例で副腎皮質ステロイド薬が投与され、7 例（26%）で免疫抑制薬の投与、6 例で脾摘が行われていた。17 例で赤血球濃厚液の輸血が行われていた。

診断時から本剤投与までの期間は 40.3 ± 22 ヵ月で、24 例では 375 mg/m$^2$ を週 1 回 4 回投与、2 例で有害事象により 2 回又は 3 回投与、他の 1 例では 2 週間間隔で 1,000mg を 2 回投与した。本剤投与の理由は、ステロイド治療抵抗性（プレドニゾン 1 mg/kg/day 以上の 2 週間投与で奏効を認めない）のためが 5 例（19%）、ステロイド依存性（プレドニゾン 10 mg/day 超を継続）のためが 16 例（59%）、初回 PR 又は CR 後の再発に対する治療が 6 例（22%）であった。本剤投与時、26 例で経口副腎皮質ステロイド薬が投与されており、2 例でアザチオプリン、1 例でミコフェノール酸 モフェチル（以下、MMF）が投与されていた。

本剤の有効性は 25 例（93%）で認められ、CR（治療中止で溶血の徴候を認めずヘモグロビン値が 11 g/dL 超（女性）/12 g/dL 超（男性））が 8 例（30%）、PR［輸血を実施せずヘモグロビン値が治療開始前から 2 g/dL 以上上昇し 10 g/dL 超、治療中止又はプレドニゾン 10 mg/day 以下の投与で、溶血の徴候（ハプトグロビン低値又は/及び LDH 高値）が持続］が 17 例（63%）であった。本剤投与開始から 1 ヵ月以内に 14 例（56%）で効果の発現を認め（効果発現までの期間中央値 : 6 週間、範囲 : 2-16 週間）、奏効例では輸血が不要であった。ヘモグロビン中央値は、治療開始前と比較して本剤投与後で改善を認め（8.3 g/dL [2.2-12.9] から 13.3 g/dL [11.3-15.5]、p< 0.0001）、本剤投与時と比較して最終観察時点では、ビリルビン平均値の改善を認め（3.1 mg/dL から 0.82 mg/dL、p< 0.0001）、網状赤血球数平均値は減少した（276×10$^9$/L から 120×10$^9$/L、p< 0.0001）。本剤初回投与からの追跡期間平均 20.9 ± 10.2 ヵ月時点で 25 例中 18 例が奏効を維持しており、11 例が副腎皮質ステロイド薬を中止し、5 例で再発し、2 例の死亡を認めた。3 例で本剤再治療が行われ、1 例が CR、2 例で PR を認めた。1 例では、本剤の再投与が約 1 年毎に 3 回行われ、それぞれで PR を認めた。奏効を認めなかった 2 例のうち 1 例は、B 細胞性非ホジキンリンパ腫を併存し、脾摘により

CR を認め、もう 1 例は重症の IgA 関連温式 AIHA であり、MMF で効果を認めなかったが、脾摘で PR を認めた。

安全性について、2 例（7%）で蕁麻疹及び一時的な多発性関節炎を認めた。CLL（Stage A）を併存する 1 例（74 歳）で重症の好中球減少症を認め（本剤 2 回目投与の 4 日目に $0.4\times10^9$/L）、5 ヵ月後に回復を認めた。2 例で重症の感染症を認め、1 例（73 歳、膀胱がんの既往、糖尿病が併存、脾摘後皮膚カポジ肉腫を発現）は本剤投与の 2 ヵ月後に大腸菌の血流感染を伴う急性腎炎を発現し、また、本剤投与の 2 ヵ月後にニューモシスチス・イロベチイ肺炎（PCP）を発現し、薬剤治療で PCP は回復したが、敗血症による重症肢虚血で 6 ヵ月後に死亡した。他の 1 例では、本剤投与の 2.5 ヵ月後に死亡し、心筋梗塞が原因とされた。

4）温式 AIHA を対象としたリツキシマブ投与に関する後方視的解析（英国診療ガイドライン引用文献）[28)]

前治療で効果を認めなかった温式 AIHA 患者 34 例（特発性、続発性）に、本剤 375 mg/m$^2$ を週 1 回 4 週間投与した場合の有効性、安全性及び効果持続期間について、後方視的解析が行われた。

温式 AIHA の診断は、初回診断時のヘモグロビンが 100 g/L 未満、直接クームス試験が陽性、溶血の徴候を認める患者とし、年齢中央値は 59 歳（範囲 14-38 歳）、男女比は 1：1.2、47%（16/34 例）に基礎疾患があり、続発性 AIHA（16 例中 8 例が CLL）に分類された。全例で副腎皮質ステロイド薬による治療が行われており、29 例で本剤投与時に併用された（プレドニゾンを 10mg から 100mg）。11 例（32%）で、本剤投与前に 2 種類以上の治療が行われていた。追跡期間中央値は 36 ヵ月（範囲 6-90 ヵ月）であった。

PR は、治療開始後 6 ヵ月以上、ヘモグロビン値がベースラインから 20 g/L 上昇、又は、ヘモグロビン値 100 g/L 超を維持、CR はヘモグロビン値、ビリルビン及び/又は LDH の正常化が 6 ヵ月以上継続と定義し、再発はヘモグロビン値が 100 g/L を下回る又は新たな治療（副腎皮質ステロイド薬の再導入及び増量を含む）が必要な場合とした。

ORR は 70.6%（24/34 例）、CR は 26.5%（9/34 例）であり、奏効例の 87.5%（21/24 例）は本剤初回投与から 28 日以内に効果を認め、3 ヵ月時点では全例で奏効を認めた。

奏効例の追跡期間中央値 30 ヵ月（範囲 3-60 ヵ月）時点で、奏効例の 50%で再発を認め、再発までの期間中央値は 16.5 ヵ月（範囲 9-60 ヵ月）であった。治療開始から 90 日で 70.5%（24/34 例）が奏効を維持しており、36 ヵ月時点では 28.5%（6/21 例）が奏効を維持し治療が不要であった。

3 例で、再発時に本剤再投与（375 mg/m$^2$ を週 1 回、4 回投与）を実施し、奏効を認めた。1 例目は PR で 9 ヵ月後に再発したため再投与を行い、32 ヵ月後の再発まで治療が不要であった。2 例目は CR で 5 年間奏効を維持し、本剤再投与後 3 ヵ月間の奏効を確認しており、3 例目は CR で再発まで 19 ヵ月間奏効を維持し、本剤再投与後は再度 CR を認め、41 ヵ月間 CR を維持した。

本剤の忍容性は高かった（infusion reaction は副作用として取り扱わなかった）。1 例で重症好中球減少性敗血症が認められ、真菌性敗血症の可能性から人工呼吸と治療を必要とした。当該患者は骨髄抑制治療薬を服用していなかった。

５）特発性温式 AIHA を対象としたリツキシマブの後方視的研究（英国診療ガイドライン引用文献）[26)]

直接抗グロブリン試験（DAT）陽性及び溶血症状を有する成人温式 AIHA 患者 11 例（男性 5 例）において、メチルプレドニゾロンによるファーストライン治療後に AIHA の再燃が認められたため、AIHA の診断から平均 959 日（範囲 20-5110 日）後に本剤（375 $mg/m^2$ を週 1 回、4 週間）が投与された。

有効性評価の定義について、CR はヘモグロビン値が 12 g/dL 以上で安定しており、輸血歴がなく、溶血の臨床的・検査的徴候がないこと（黄疸がなく、乳酸脱水素酵素、ハプトグロビン、間接ビリルビンの血清中濃度が正常で、網状赤血球数が正常であること）、PR はヘモグロビン値が 2 g/dL 以上上昇し、輸血を必要とせず、あるいは輸血の必要性が減少し、溶血の臨床症状及び検査所見が改善した場合とした。

本剤の初回投与において発熱が 1 例、悪寒が 1 例に発現した。全例が本剤に反応し、ヘモグロビン値が上昇した（平均値 3.3 g/dL、95%CI: 2.1-4.4）。本剤投与前に 3 例で赤血球輸血が必要であったが、2 例で本剤 2 回目投与後に、1 例で本剤 3 回目投与後に不要となった。本剤 4 回投与終了後、5 例（45%）で DAT 陰性となり、6 例（55%）で CR、5 例（45%）で PR を認めた。2 例はヘモグロビン値正常化までに 3 ヵ月を超える期間を要した。最終観察時点において、8 例（73%）で CR、3 例（27%）で PR が認められた。2 例では本剤維持療法（1 ヵ月に 1 回、3 ヵ月間）が実施された。観察期間平均値は 604 日（範囲 30-2884）であり、全症例が生存し、輸血不要となったが、3 例は低用量の経口副腎皮質ステロイド薬の維持投与を必要としていた。AIHA を再発した症例は認められなかった。AIHA 発症前に免疫性血小板減少性紫斑病（以下、ITP）の既往歴があった 1 例において、AIHA 発症 10 ヵ月後に ITP が再発し、メチルプレドニゾロン、免疫グロブリン大量静注（以下、IVIg）療法、本剤 4 回投与による治療を行ったところ、血小板数は回復した。当該 ITP の再発後、8 ヵ月及び 4 ヵ月の間隔で再発が続いたが、本剤の投与により血小板数は回復した。当該症例の臨床的症状や臨床検査値に異常は認められず、DAT は常時陰性であった。また、免疫グロブリンを測定していた症例では、本剤投与前後で本剤との関連性が疑われる数値の低下は認められなかった。

（２）CAD に関する報告

１）CAD を対象としたリツキシマブの有効性及び安全性を確認する臨床第 II 相試験（英国診療ガイドライン引用文献）[32)]

CAD 患者に対する本剤の有効性と安全性を確認する多施設共同、臨床第 II 相試験が実施され（デンマークの 7 診療科）、2002 年 10 月から 2003 年 4 月に被験者 20 例が登録された。

臨床及び生化学的に溶血の徴候を認め、寒冷凝集素力価が 64 以上及び直接クームス試験の典型的なパターン（C3 陽性、IgG 陰性）を示した CAD 患者を対象とした。なお、特発性又は基礎疾患としてリンパ増殖性 B 細胞障害の有無を確認した。本剤は 375 $mg/m^2$ を週 1 回、4 週間投与した。

有効性評価の定義について、CR はヘモグロビン値が正常化し、溶血の徴候（モノクローナルな IgM を含む）を認めず、CAD の臨床症状が消失した場合とし、PR はヘモグロビン値が 1 ヵ月間以上 1.0 g/dL 以上の上昇を認めており、輸血が不要、CAD の臨床症状が改善し、血清 IgM が高値の症例では 50%以上の低下を認めた場合とし、CR 及び PR に該当しない場合は非奏効とした。

20 例が登録され、15 例が女性、年齢中央値が 75 歳（範囲 54-86 歳）、11 例で登録前 3 ヵ月の間に輸血を実施しており、12 例が特発性、3 例がリンパ形質細胞性リンパ腫、2 例が小リンパ球性リンパ腫、2 例が非特異的なリンパ増殖疾患を認めた（1 例は骨髄検査未実施のため特発性とされた）。9 例が未治療例、2 例が副腎皮質ステロイド薬の治療歴があり、8 例はクロラムブシル単剤又は副腎皮質ステロイド薬との併用治療が行われており、1 例はクロラムブシルとシクロホスファミドの併用治療が行われていた。診断時のヘモグロビン値中央値は 10.3 g/dL（範囲 7.3-15.3）であった。

16 例で 1 年以上追跡が行われ、4 例が CAD とは関連しない理由で早期に試験を中止した［直腸がん、腎不全を合併した敗血症、肺炎（死亡）、不明（死亡）］。9 例（45%）が奏効し、1 例が CR、8 例が PR であった。リンパ増殖性疾患 7 例のうち 5 例（71%、PR 5 例）、特発性 CAD 13 例のうち 4 例（31%、CR 1 例、PR 3 例）で奏効を認めた。最大効果を認めるまでの期間中央値は 3 ヵ月（範囲 1-5 ヵ月）であった。非奏効例の 1 例で本剤の再投与が行われたが、奏効を認めず、別の 1 例では溶血が改善しヘモグロビン値の回復を認めたものの PR には至らず、本剤再投与（2 回投与）を行い溶血の消失を認めた。また、続発性 CAD の症例では、全例で骨髄の組織学的評価で CR 又は PR を認めた（有効性の評価が非奏効の症例も含む）。

奏効を認めた 9 例中 6 例で追跡期間の 48 週間のうちに再発を認め、奏効期間中央値は 6.5 ヵ月（範囲 2-10 ヵ月）であり、奏効を維持していた 1 例（PR）は 48 週時の最終観察以降も奏効を維持し、残りの 2 例（いずれも PR）は奏効を認めた 14 ヵ月後に再発を認めた。

本剤の忍容性は良好であり、重症の infusion reaction は認めなかった。8 例で発熱、咳嗽、頭痛、悪心、下痢、振戦又は眩暈を認めたが、全症例が対症療法なく治癒した。また、3 例で生理食塩水注入時の低血圧を認めた。治療の中止が必要となる症例は認められなかった。

２）CAD を対象としたリツキシマブの有効性及び安全性を確認する臨床第 II 相試験（英国診療ガイドライン引用文献）[31)]

CAD 患者に対する本剤の有効性と安全性を確認する多施設共同（ノルウェーの 10 施設）、臨床第 II 相試験が実施され、2001 年 10 月から 2003 年 5 月に被験者 27 例が登録された。

（公知申請への該当性に係る企業見解の様式）

要望番号；IV-169

慢性溶血を認め、寒冷凝集素力価が 64 以上及び直接クームス試験の典型的なパターン（C3 強陽性、IgG 陰性又は弱陽性）を示し、治療を要する臨床症状（貧血、レイノー症状）を認める CAD 患者を対象とした。また、血清中の IgMκ バンドと骨髄中の $CD20^{+}\kappa^{+}$のクローナルな増殖により定義される $CD20^{+}\kappa^{+}$のクローナルなリンパ増殖による血清又は骨髄異常を確認した。なお、続発性 CAD 患者は除外した。

本剤は 375 mg/m$^2$ を週 1 回、4 回投与し、治療開始から 3 ヵ月以内に効果を認めない場合や試験中に再発を認めた場合には、本剤（375 mg/m$^2$ を週 1 回、4 回投与）とインターフェロン（IFN）（500 万単位を週 3 回、20 週間）の併用療法を実施した。

有効性評価の定義について、CR は貧血及び溶血の徴候を認めず、臨床症状が消失し、モノクローナル血清タンパクを認めず、骨髄組織検査でクローナルなリンパ増殖を認めない場合とし、PR はヘモグロビン値が 20 g/L 以上安定的に上昇又は正常化し、血清 IgM が 50%以上減少又は正常化し、臨床的な症状が改善し、輸血の離脱が可能な場合とし、CR 及び PR に該当しない場合は非奏効とした。

27 例に 37 コースの本剤治療が実施された。18 例が女性、平均年齢が 71 歳（範囲 51-91 歳）、12 例が未治療で、10 例で 1 種類の治療が実施されており、5 例で 2 種類以上の治療が実施されていた。ベースラインのヘモグロビン値中央値は 82 g/L（範囲 62-123）、IgM 値中央値は 5.0 g/L（範囲 0.6-51.7）、寒冷凝集素力価（4℃）中央値は 6,000（範囲 64-256,000）、骨髄の κ/λ 比中央値は 8.4（範囲 4.7-77.0）であり、リンパ形質細胞性リンパ腫が 15 例、辺縁帯細胞リンパ腫が 2 例、小リンパ球性リンパ腫（B 細胞）が 2 例、非特異的でクローナルなリンパ増殖が 6 例、反応性のリンパ球浸潤／非クローナルなリンパ増殖性障害が 2 例であった。

27 例中 14 例で本剤のファーストライン治療が奏効し（CR が 1 例、PR が 13 例）、効果を認めなかった 2 例に対して本剤と IFN の併用治療が行われ、1 例が PR、1 例では効果を認めなかった。8 例で再発を認め、3 例に本剤と IFN の併用治療が行われ、5 例に対して本剤単剤治療が行われ、5 例で PR を認め、3 例では効果を認めなかった。2 例では 2 回目の再発に対して本剤単剤治療を実施し、PR を認めた。本剤治療は合計 37 コース実施され、CR が 1 コース、PR が 19 コースで認められ、効果を認めるまでの期間中央値は 1.5 ヵ月（範囲 0.5-4.0 ヵ月）であった。

奏効を認めた 17 例の奏効期間（奏効を認めた後の再発又は 12 ヵ月を超える場合）中央値は、11 ヵ月（範囲 2-42 ヵ月）であり、1 例（28 ヵ月後に PR を維持）を除きその他の症例では 12 ヵ月を超えた時期で再発を認めた。CR を認めた症例では 42 ヵ月間、奏効を維持した。12 例で本剤治療後に骨髄障害の消失を認めた。

重篤な infusion reaction の発現は認められなかったが、1 例で本剤初回投与時に筋肉痛を認めた。本剤に関連のある血液毒性が 1 例（grade 4 の好中球減少症、grade 2 の発熱、grade 1 の感染症）に認められた。本剤単剤治療が無効であった 2 例が、治療と関係ない疾患によりそれぞれ治療後 4 ヵ月、12 ヵ月で死亡したが、その他の症例については治療後 3～43 ヵ月時点で生存を認めている。

（３）AIHA（共通）に関する報告

１）AIHA を対象としたリツキシマブの有効性及び安全性に関する後方視的解析[35)]

AIHA 患者又は ITP 患者に対する本剤治療に関する多施設共同の後方視的解析がベルギーで実施され、17 施設から AIHA 患者 53 例の解析結果が報告された。

対象患者は、特発性又は続発性の AIHA で、1 種類以上の前治療が奏効せず本剤治療が 1 コース以上実施された患者とした。女性が 28 例（53%）、本剤投与開始時の年齢中央値は 65 歳（範囲 1-87 歳）、18 例（34%）で基礎疾患を認めず、温式 AIHA が 36 例（68%）、CAD が 14 例（26%）、不明が 3 例（6%）、前治療数中央値は 2（範囲 1-4）、脾摘実施例が 10 例（19%）、診断から初回本剤投与までの期間中央値は 10 ヵ月（範囲 0.5-132 ヵ月）、本剤投与前に輸血が必要だった症例が 26 例（49%）、ヘモグロビン値中央値が 8.8 g/dL（範囲 4.0-14.2 g/dL）であった。

92.7%の症例に対して本剤 375 mg/m$^2$ を週 1 回 4 週間投与し、本剤単剤投与が 12 例（22.6%）でそれ以外の症例では副腎皮質ステロイド薬を含む併用治療が行われた。

CR は免疫抑制療法が実施されない状態でヘモグロビン値が正常化及び溶血の徴候を認めない場合とし、PR は輸血を実施していた症例では輸血が不要となった場合、及び/又はヘモグロビン値が 2 g/dL 上昇とし、それら以外は非奏効とした。

本剤初回投与時の ORR は 79%（42/53 例、CR：47%、PR：32%）、本剤単剤治療の 12 例においても、ORR が 75%、CR が 42%、PR が 33%であった。本剤初回投与からの追跡期間中央値 15 ヵ月（範囲 0-62 ヵ月）時点で、15 例で増悪、再発又は死亡を認め、1 年時及び 2 年時の無再発生存率は 72%及び 56%であった。9 例で本剤の再投与が行われ（2 コース：5 例、3 コース：2 例、4 コース：1 例、5 コース：1 例）、再投与により奏効期間が長くなる症例も認められたが、治療成績は初回投与時と同様であった。また、初回投与では効果を得られなかったものの再治療で PR を認めた 1 例も報告された。

＜日本における臨床試験等＞

該当なし。

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

2024 年 3 月 26 日に PubMed.gov（http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed）において“rituximab and (autoimmune hemolytic anemia)”で検索し、日本語又は英語で記載された文献 634 報を得た。

そのうち、英国診療ガイドラインに引用されているリツキシマブ治療に関するメタ・アナリシス 1 報及び最新（2023 年公表分）の総説 5 報について以下に概要を示した。

１）Efficacy and safety of rituximab in auto-immune hemolytic anemia: A meta-analysis of 21 studies.（Autoimmun Rev 2015; 14(4): 304-313. 英国診療ガイドライン引用文献）[36)]

2014 年 3 月時点の MEDLINE から解析対象試験を選択し、2 名の独立した担当者が試験デ

ザイン、患者背景、臨床的特徴（AIHA の病型、罹患期間、先行治療）、リツキシマブの用法・用量、治療・追跡期間、毒性に関するデータを抽出した。

本剤の有効性はデータを統合した ORR 又は CR 率で評価し、有効性と毒性について、異質性を考慮し固定効果モデル又はランダム効果モデルにより加重平均比率を算出した。

21 試験の 409 例を対象にメタ・アナリシスを実施した。これらのうち、4 試験の 25 例が小児を対象とした試験であった。本解析コホートの患者背景は、男性が 43%、年齢中央値 50 歳、脾摘を受けた症例の範囲は 0～50%であり、特発性 AIHA、温式 AIHA、成人患者が最も多かった。ランダム効果モデルにより算出した ORR は 73%（95%CI 64-81%）であり、CR 率は 37%（95%CI 26-49%、20 試験 397 例の結果）であった。病型及び特発性／続発性別による ORR 及び CR 率を表 4 に示す。CR 率は本剤投与後の 2～4 ヵ月間で最も高かった［13 試験 203 例のデータ、70%（95%CI 57-80%）］。

表 4　病型及び特発性／続発性別による ORR 及び CR 率

| 病型 | ORR | CR 率 |
|---|---|---|
| 温式 AIHA | 79%（95%CI 60-90%）<br>（11 試験 154 例） | 42%（95%CI 27-58%）<br>（11 試験 154 例） |
| 特発性 AIHA | 67%（95%CI 49-81%）<br>（10 試験 161 例） | 32%（95%CI 17-51%）<br>（11 試験 176 例） |
| 続発性 AIHA | 72%（95%CI 60-82%）<br>（8 試験 66 例） | 46%（95%CI 30-62%）<br>（9 試験 87 例） |
| CAD | 57%（95%CI 47-66%）<br>（6 試験 109 例） | 21%（95%CI 6-51%）<br>（7 試験 118 例） |

安全性に関しては、19 試験の 364 例で 38 件の有害事象が認められ［14%（95%CI 9-21%）］、そのうち、16 件（42%）が注入に関連する有害事象であり、そのほとんどが軽症～中等症の悪寒、発熱であったが、22 件（58%）が重症と判断された。ニューモシスチス・イロベチイ肺炎が 1 件認められた。364 例中 17 例（4.6%）が観察期間中に死亡した。

２）Antibody based therapeutics for autoimmune hemolytic anemia.（Expert Opin Biol Ther 2023; 23(12): 1227-1237.）[37)]

最新の治療の 1 つとして B 細胞標的抗体治療が挙げられており、温式 AIHA のセカンドライン治療薬、症候性貧血や末梢循環障害を有する CAD のファーストライン治療薬、混合型 AIHA に対する治療薬として本剤に関する記載がある。

３）The Role of the Spleen and the Place of Splenectomy in Autoimmune Hemolytic Anemia-A Review of Current Knowledge.（Diagnostics (Basel). 2023; 13(18): 2891.）[38)]

AIHA に対する新既治療戦略として本剤が推奨されており、下記のとおり記載がある。

温式 AIHA については、副腎皮質ステロイド薬に反応しない場合、副腎皮質ステロイド薬の漸減中又は中止後に再発した場合、高用量ステロイド薬（10～15 mg/day 以上）を必要とす

る場合にリツキシマブの導入が推奨される。リツキシマブは通常用量（375 mg/m$^2$ を週 1 回、4 週間）又は低用量（1 回あたり 100mg を週 1 回、4 週間）で投与され、副腎皮質ステロイド薬と併用される。通常用量のリツキシマブ治療は、治療を必要とする冷式 AIHA 患者にとって治療選択肢となり得るが、冷式AIHAに対する本剤の効果は温式AIHAより低い。冷式AIHAにおける完全奏効は非常に稀であるため、リツキシマブはベンダムスチンやフルダラビン等の細胞傷害性薬剤と併用される。

４）Molecular pharmacology in complement-mediated hemolytic disorders.（Eur J Haematol 2023; 111(3): 326-336.）[39)]

温式 AIHA 及び CAD に対する治療薬として、本剤について下記のとおり記載がある。

症候性の CAD では、副腎皮質ステロイド薬による効果は許容範囲を超える高用量投与の場合にのみ得られ、リツキシマブが奏効率 45%～60%（主に部分奏効）でファーストライン治療に位置づけられるようになった。

温式 AIHA の標準的治療法は、ファーストライン治療に副腎皮質ステロイド薬、セカンドライン治療にリツキシマブ及び脾摘がある。これらはいずれも高い奏効率（一般に 70%以上）を示すが、奏効が持続する症例は 1/3 に限定され、副作用のリスクもある。リツキシマブの用法・用量は CAD と同様に 375 mg/m$^2$ を週 1 回、4 週間投与であり、多くの国では適応外使用となっている。

５）The choice of new treatments in autoimmune hemolytic anemia: how to pick from the basket?（Front Immunol 2023; 14:1180509.）[40)]

温式 AIHA、CAD 及び混合型 AIHA に対する治療薬として、本剤について下記のとおり記載がある。

温式 AIHA については、2 つのランダム化試験でリツキシマブ（375 mg/m$^2$ を週 1 回、4 週間投与、又は 1 回あたり 1,000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回投与）のファーストライン治療への追加について検証しており、プレドニゾロン単剤と比較し、本剤を追加した場合には長期奏効率が 2 倍になり、2 つの試験結果がほぼ同様であったことから、国際コンセンサス会議のリコメンデーションにおいては、重症貧血患者（ヘモグロビン値が 8 g/dL 未満と定義）には、リツキシマブとプレドニゾロンの併用療法をファーストライン治療として考慮すべきであると示されている。

CAD に対する B 細胞標的治療のメリットは、治療期間が限られること、ベンダムスチンとリツキシマブの併用療法では全奏効率及び完全奏効率が高く奏効期間が長いこと、溶血性貧血のみならず循環器症状にも効果があること、リツキシマブ単独療法では毒性が比較的低いことである。

混合型 AIHA は治療が困難であり、前向き試験は実施されていない。これまでの臨床経験から、ファーストライン治療としてリツキシマブと高用量副腎皮質ステロイド薬を投与すべきである。

６）Monoclonal antibodies for treatment of cold agglutinin disease.（Expert Opin Biol Ther 2023; 23(5): 395-406.）[41)]

CAD に対する治療薬として、本剤について下記のとおり記載がある。

リツキシマブは CAD に対する最も歴史が古く、最もよく立証されている治療法であり、現在 CAD のファーストライン治療として推奨されている。

リツキシマブは通常、375 mg/m$^2$ を週 1 回、4 週間点滴静注する。期待される治療効果は低用量で得られる可能性があるが、温式 AIHA と比較して CAD での効果は小さいようである。

**（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）Goldman-Cecil medicine (27th ed)[42)]

疾患活動性が高い CAD、あるいは再発性の症候性 CAD に対しては、リツキシマブ単剤又はリツキシマブとフルダラビン又はベンダムスチンとの併用療法が治療選択肢になり得るとの記載がある。

温式 AIHA に対する治療においては、セカンドライン治療としてのリツキシマブの有効性が記載されており、用法・用量については 375 mg/m$^2$ を週 1 回 4 週間投与、又は 1,000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回投与としている。安全性については、遅発性好中球減少症やニューモシスチス・イロベチイ肺炎等の日和見感染が稀に生じるものの、良好としている。また、ファーストライン治療の副腎皮質ステロイド薬が奏効しなかった患者や、副腎皮質ステロイド薬による副作用発現リスクの高い糖尿病併存高齢患者に対しては、セカンドライン治療として早期（脾摘前）にリツキシマブ投与することを推奨している。

２）Harrison's Principles of Internal Medicine (21st ed)[43)]

リツキシマブはこれまでに温式 AIHA に対するセカンドライン治療として推奨されていたが、最近では副腎皮質ステロイド薬と低用量（100mg を週 1 回、4 週間）リツキシマブの併用療法がファーストライン治療になりつつあり、本治療により再発率が低下する傾向にあると考えられるとの記載がある。

また、リツキシマブの重症 CAD に対する奏効率は最大 60%とされ、寛解後の再発に対するリツキシマブの再投与は有効である可能性があり、特にリンパ増殖性疾患関連の CAD に対しては、リツキシマブとフルダラビンの併用によって奏効期間が延長する可能性があると記載されている。

３）Williams Hematology (10th ed)[44)]

経口副腎皮質ステロイド薬が奏効しない、又は経口副腎皮質ステロイド薬治療後に再発した難治性 AIHA に対するリツキシマブ使用について記載されており、これまでの報告から、小児温式 AIHA に対してリツキシマブ 375 mg/m$^2$ を週 1 回 2～4 週間投与して奏効が認められ

たこと、成人患者に対する同様の用法・用量のリツキシマブ投与で 40～100%の奏効率が得られたこと、ファーストライン治療又はセカンドライン治療として副腎皮質ステロイド薬と低用量（100 mg/m$^2$ を週 1 回 2～4 週間）リツキシマブを併用したところ、100%の奏効率が得られたこと、リツキシマブ治療後 3 年時点で 2/3 を超える患者に持続的な寛解が認められたことが記載されている。また、副腎皮質ステロイド薬単剤と比較して、副腎皮質ステロイド薬とリツキシマブの併用が無再発生存率を延長することが示されている。

B 細胞傷害治療が CAD に対する標準的なファーストライン治療であり、CAD に対するリツキシマブ投与は忍容性が良好であり、約 50%の患者が 375 mg/m$^2$ を週 1 回 4 週間投与に反応し、再発時のリツキシマブ再投与の場合も同様の奏効率が得られることが記載されている。低用量（100 mg/m$^2$）リツキシマブ投与の奏効率は 60%であり、375 mg/m$^2$ と同等の成績であったこと、リツキシマブとベンダムスチンの併用療法の奏効率は 71%であり、そのうち 40%が CR であったことが示されている。

４）Wintrobe’s Clinical Hematology (15th ed)[45)]

これまでの症例報告から、リツキシマブが CAD に対するファーストライン治療に位置づけられており、最も有効性が高く、最もよく立証されている用法・用量は悪性リンパ腫に対する用法・用量（375 mg/m$^2$ を週 1 回、4 週間投与）であると記載されている。再発時のリツキシマブ再投与も有効であり、小児患者では 2 回投与で有効性が得られたことが示されている。また、リツキシマブが無効な CAD を対象としたリツキシマブとフルダラビンの併用療法についても報告があるが、患者数が限定されており、フルダラビンが grade 3 又は grade 4 の好中球減少症を誘発し、感染症の発現率を上昇させることが示されている。結論として、リツキシマブは CAD に対して有効で忍容性が高く、高い奏効率が得られる薬剤であるが、必ずしも CR や持続的な寛解が得られるわけではなく、難治性患者においてはフルダラビン又はベンダムスチンとの併用も選択肢であると示されている。

また、温式 AIHA のセカンドライン治療として本剤が記載されており、難治性 AIHA や Evans 症候群に対する有効性が報告されており、標準的な用法・用量は悪性リンパ腫に対する用法・用量（375 mg/m$^2$ を週 1 回、4 週間投与）であると記載されている。小児の難治性 AIHA に対するリツキシマブ投与では 87%の奏効率が得られていること、治療が奏効した 23%の患者で生じた再発については、リツキシマブ再投与によって再度寛解が得られることが示されている。これまでに副作用はほぼ報告されていないが、投与に関連した稀な副作用が認められていると記載されている。

＜日本における教科書等＞

１）血液疾患最新の治療 2023-2025[46)]

温式 AIHA 及び CAD に対する治療において、下記の記載がある。

① 温式 AIHA

抗 CD20 抗体 rituximab は、セカンドラインの治療薬として 70～80%の有効率が報告さ

れているが、30%の患者が 3 年以内に再発するとされる。

② CAD

Rituximab 投与は 45～60%の有効率が報告されているが、完全寛解となることはまれで、12～15 ヵ月でほとんどが再発する。bendamustine と rituximab の併用での長期にわたる有効性や、ibrutinib、bortezomib などの有効性が報告されているが、本邦では rituximab 単剤を含め、いずれも未承認である。

2）血液専門医テキスト（改訂第 4 版）[47)]

① 温式 AIHA

セカンドライン治療として、抗 CD20 モノクローナル抗体製剤 rituximab（保険適用外）が推奨される。

② CAD

溶血性貧血に対して補体 C1s を標的とした遺伝子組換えヒト化 IgG4 モノクローナル抗体（sutimlimab：保険適用）あるいは B 細胞を標的とした薬剤（rituximab 単独、rituximab + bendamustine 併用：適応外使用）が選択されるが、優劣を示すデータに乏しい。末梢循環不全症状が強い場合は B 細胞を標的とした薬剤が考慮される。

3）専門医のための血液病学 [48)]

① 温式 AIHA

ステロイド不応性の温式 AIHA に対するリツキシマブ（週 1 回 375 mg/m$^2$ 4 回点滴静注）治療の有効率は 70～80%、完全寛解率は 40%であり、安全性に関しても大きな問題はない。脾摘が困難な場合（重度の肥満や血栓症の合併など）や手術拒否の場合の選択肢と考えられる。リツキシマブ治療に不応もしくは再発時には、脾摘やリツキシマブ再投与が推奨されている。ステロイド・リツキシマブ併用療法や、低用量（週 1 回 100mg 4 回投与）のリツキシマブと短期間のステロイド投与の併用治療の有用性、ステロイド減量効果が報告されている。

② CAD

近年、慢性特発性 CAD はリンパ増殖性疾患と考えられており、リツキシマブ単独やベンダムスチン、フルダラビンとの併用療法の有効性が報告されている。

5）内科学（第 12 版）[49)]

① 温式 AIHA

近年、抗 CD20 モノクローナル抗体（リツキシマブ）がステロイド不応例に対する新規治療法として有望視されている。

**（4）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況**

＜海外におけるガイドライン等＞

英国診療ガイドライン [15]については、「**３．（２）欧米等６カ国での標準的使用状況について**」を参照。

その他、ガイドラインに準じると考えられる 3 件を以下に示す。

1）Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting（国際コンセンサス会議のリコメンデーション）[50]

5. 推奨治療

5.1 温式 AIHA

特発性温式 AIHA の治療

- 温式 AIHA のファーストライン治療は経口プレドニゾ（ロ）ン（1 mg/kg 連日投与から開始）である。重症患者や併存疾患を有する高齢患者の一部では、プレドニゾ（ロ）ン及びリツキシマブ併用療法をファーストライン治療とすることを考慮する（100%合意）。
- 温式 AIHA のセカンドライン治療としては、リツキシマブ 375 mg/m$^2$ を週 1 回、4 週間投与することが望ましい。代替レジメンとして、1g を 1 日目、15 日目に投与する投与方法も考慮され得る。ファーストライン治療でリツキシマブが投与された患者への再投与については、有意に奏効期間が延長した患者（例：1 年以上）で考慮され、それ以外であればサードライン治療を検討する（96%合意）。

続発性温式 AIHA の治療

- CLL 関連温式 AIHA の管理は、CLL の病期と活動性を考慮する必要がある。ステージ A の CLL 患者については、特発性温式 AIHA として管理可能だが、活動性の CLL 患者に対しては、リツキシマブ＋化学療法±デキサメタゾンを含む併用療法を検討する必要がある。TP53 変異を有する患者やその他の難治性例にはキナーゼ阻害薬の投与を検討するべきである。フルダラビン又はクロラムブシルの単剤使用は避けるべきである（100%合意）。
- リツキシマブは、ステロイド抵抗性又は依存性の全身性エリテマトーデスに関連した温式 AIHA の治療選択肢である。リツキシマブに不応又は重症の非血液学的症状を示す場合、ミコフェノール酸 モフェチルが有効である可能性がある。脾摘については、特に抗リン脂質抗体症候群を合併している患者では避けられるべきである（88%合意）。
- リツキシマブは、CVID 関連 wAIHA の治療において、セカンドライン治療として、副腎皮質ステロイド薬の使用量を減らす目的で考慮されうる。副腎皮質ステロイド薬やその他の免疫抑制薬が投与された患者や脾摘後の患者に対しては、重症又は再発性の感染症の既往がない場合においても、免疫グロブリンによる維持療法が強く推奨される（98%合意）。

5.2. CAD

- リツキシマブ単剤、又はベンダムスチンとの併用療法は、ファーストライン治療として最もよく知られている（100%合意）。
- リツキシマブは、単剤又はベンダムスチン、フルダラビンとの併用でセカンドライン治療として繰り返し投与可能である。ボルテゾミブについても有効性が示されている（100%合意）。

5.4. 混合型 AIHA の診断と臨床的兆候

- 混合型 AIHA は一般的に重症であり、各種治療に難治性を示すため、副腎皮質ステロイド薬やリツキシマブによる積極的な治療を早期に開始するべきであり、新薬の臨床試験への参加も検討すべきである（100%合意）。

5.5 発作性寒冷ヘモグロビン尿症

- 特に成人の場合、リツキシマブによる免疫抑制治療が奏効している。

10. 治療のポイント

- ファーストライン治療としてリツキシマブを追加することは、一部の患者において検討されるべきである。
- 多くの温式 AIHA 患者において、リツキシマブはセカンドライン治療として推奨されるべきである（ファーストライン治療で使用していない場合）。
- 治療が必要とされる CAD 患者では、個々の患者背景を考慮したうえで、ファーストライン治療としてリツキシマブ単剤療法、又はリツキシマブ＋ベンダムスチン併用療法を選択する。

2）Autoimmune hemolytic anemia（米国血液学会での教育講演要旨）[51)]

① 特発性温式 AIHA

- AIHAは稀な疾患であり治療の指針となるエビデンスが弱いが、2つのランダム化臨床第III相試験において、特発性（一部、続発性含む）温式AIHAのファーストライン治療としてプレドニゾ（ロ）ン単剤とプレドニゾ（ロ）ン＋リツキシマブ併用療法を比較している。デンマークの試験では、64例の患者がプレドニゾロン単剤又はプレドニゾロン＋リツキシマブ併用療法（375 mg/m$^2$を週1回、4週間投与）に無作為に割り付けられた。12ヵ月後の奏効率はプレドニゾロン＋リツキシマブ群で有意に高く（75% vs 36%、p= 0.003）、有害事象に関して差は認められなかった。仏国の試験では、32例の患者がプレドニゾン＋プラセボ群、プレドニゾン＋リツキシマブ群（リツキシマブを1日目と15日目に各1 g投与）に無作為に割り付けられた。主要評価項目である12ヵ月時点における全奏効率はリツキシマブ投与群で有意に高く（75% vs. 31%、p= 0.032）、有害事象も同様であった。理想的には、輸血の必要性、ステロイドの累積投与量、及び健康関連のQOLに対してリツキシマブが与える影響を明らかにするためにより長期間の大規模な試験を実施することが、ファーストラインの標

準治療の確立に役立つと考えられる。しかし、副腎皮質ステロイド薬は再発患者の救済に使用されることが多く、長期使用は感染症、糖尿病、骨折の大きなリスクを伴うことから、高齢者や併存疾患を有する患者には、比較的短期の副腎皮質ステロイド薬にリツキシマブをファーストライン治療として使用することが示唆されている。

- 最新の英国と仏国のガイドラインでは、リツキシマブが推奨されている。これは、比較的多くの症例集積が報告され、その有効性と忍容性の確実性が高まったことを反映している。154例の患者を対象としたメタ・アナリシスでは、リツキシマブに対する温式AIHAの全奏効率は79%であったが、全例がファーストライン治療としてではなく、一部でステロイドを併用していた。リツキシマブを投与されたAIHA患者364例中38例（14%）に有害事象が発現し、その中には18例の重症感染症が含まれていた。奏効した患者の約25～50%は2～3年以内に再発し、長期の奏効率は不明である。

② 特発性CAD

- ファーストライン治療は通常、リツキシマブ（375 mg/m$^2$を週1回、4週間投与）である。温式AIHAと比較して奏効率が低い理由は、基礎疾患としてクローン性のリンパ増殖性疾患が存在するため、又は奏効基準として溶血だけでなく寒冷関連症状やクローン性疾患の改善も含まれているためと考えられる。奏効期間中央値は11ヵ月であったが、奏効した10例中6例はリツキシマブ2コース目においても奏効を認めた。
- リツキシマブとベンダムスチン（BR）、又はリツキシマブとフルダラビンを併用した2つの前方視的非対照試験が実施されている。これらの試験は直接比較できるものではないが、使用された奏効基準は同等であり、BRを投与された患者ではCR率が高く、感染症が少なかったようである。併用療法は持続的な奏効を得る機会が多いが、毒性リスクも高まる。BRは、適応となる患者のセカンドライン治療、又は重症患者のファーストライン治療に適している。

3）Immune Hemolysis: Diagnosis and Treatment Recommendations（溶血性貧血の診断と治療に関するリコメンデーション）[52)]

① 温式 AIHA の治療

- 近年、リツキシマブはセカンドライン治療で選択されるようになっている（約 60%の患者）。複数の症例報告、後方視的研究、メタ・アナリシスによると、リツキシマブは約 70～80%の全奏効率（半数は CR）、奏効期間中央値は 1～2 年、無病生存期間は 1 年時点で約 70%、2 年時点で 55%であることが示されている。前方視的試験による直接比較はされていないが、脾摘とリツキシマブの奏効率は同等であると考えられる。リツキシマブによる治療では、脾摘と比較して長期的な奏効を維持できる患者は少ないようであるが、多くの患者で再発時にリツキシマブが追加投与され、奏効を認めている。奏効までの期間中央値は、初回のリツキシマブ投与後 4～6 週間

だが、3～4 ヵ月後に奏効することは稀である。最近の前方視的ランダム化比較試験では、ステロイド及びリツキシマブ併用療法を実施した患者の約 70%が 36 ヵ月後も奏効状態にあったのに対し、ステロイド単剤で治療した患者では約 45%だったことが示されており、ファーストライン治療としてステロイド＋リツキシマブ併用療法がステロイド単剤より優れていることが強く示唆されている。更に、前方視的なパイロット試験により、低用量リツキシマブ（100mg を週 1 回、4 週投与）＋副腎皮質ステロイドの短期コースによるファーストライン治療は、従来のリツキシマブの標準用量での投与と比較して有効であり、steroid-sparing effect を有することが示されている。リツキシマブは、安全性プロファイルが確立しているが（感染性の発現率は約 7%）、特に腫瘍・血液疾患において進行性多巣性白質脳症や B 型肝炎再活性化、他のウイルス感染症が少数例で報告されている。リツキシマブ投与後及びステロイドの長期投与後の B 型肝炎の再活性化を防ぐために、現在では抗ウイルス薬の予防投与が推奨されている。

② CAD の治療

- リツキシマブは、CAD のファーストライン治療として現在推奨されているが、CR 率や奏効の持続期間については不明である。リツキシマブは約 60%の患者で有効で（CR 率は 5～10%）、奏効までの期間中央値は 1～2 ヵ月、奏効期間は 1～2 年である。しかしながら、再発例では、2 コース又は 3 コース目の治療でも奏効が認められる。更に、リツキシマブと経口フルダラビン（40 mg/m$^2$ を 1～5 日目に投与）の併用療法では、奏効率が高く（76%）、奏効が持続した（推定奏効期間中央値 6.5 年）。血液毒性や感染症の合併が頻繁に認められるため、リツキシマブ＋フルダラビン併用療法はリツキシマブの 1 コース又は 2 コースに不応の患者に対し推奨される。

＜日本におけるガイドライン等＞

1）自己免疫性溶血性貧血診療の参照ガイド（令和 4 年度改訂版）[1)]

① 温式 AIHA のファーストライン治療

（推奨グレード カテゴリー２A）副腎皮質ステロイドのプレドニゾロン 1 mg/kg が推奨される。

国際コンセンサス会議報告書を参考に、ファーストライン治療にプレドニゾロン 1 mg/kg を推奨し、新規に診断された重症例または副腎皮質ステロイドの長期投与を避ける必要がある症例に、リツキシマブ併用を検討しても良い（適応外）。

② 温式 AIHA のセカンドライン治療

（推奨グレード カテゴリー２A）リツキシマブを推奨する（適応外）。

セカンドライン治療には、リツキシマブ、脾臓摘出術（脾摘）、免疫抑制薬がある。歴史的に脾摘が第二選択と考えられてきたが、脾摘による感染や血栓症の懸念から、現在では副腎皮質ステロイド単独療法でファーストライン治療を受け、無効あるいは初期反応

（公知申請への該当性に係る企業見解の様式）

要望番号；IV-169

後に病態が再発した温式 AIHA 患者にはリツキシマブが優先されている。欧米のガイドラインでも、脾摘よりもリツキシマブを推奨している。再発・難治性温式 AIHA 患者の50%以上が脾摘に反応するが、反応した患者の 25%以上が 1 年以内に再発し、寛解の長期持続性は不明である。

③ CAD に対する治療

（推奨グレード：カテゴリー２B）寒冷回避でも改善しない中等症以上の CAD に対し確立された標準的治療法はない。溶血性貧血に対して抗補体 C1s 抗体薬（スチムリマブ）、B 細胞を標的とした薬剤（適応外）[注1]が推奨されるが、優劣は付け難い。末梢循環不全症状が強い場合は B 細胞を標的とした薬剤（適応外）が推奨される。

注 1 診療ガイドライン本文中の解説から、本剤を指すと判断した。

④ PCH に対する治療

ステロイド不応の PCH（64 歳女性）例でリツキシマブ投与が有効であったとの報告がある。

６．本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

（１）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

本邦において、本剤の AIHA に対する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

**「５．要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」**に記載したとおり、本邦での臨床試験成績に関する報告はないが、成人の AIHA 患者に対する本剤の症例報告が公表されている（別表参照）。

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

**「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、国内で AIHA 患者を対象とした本剤に関する比較試験は実施されていないが、海外においては成人 AIHA 患者を対象にランダム化比較試験等が実施され、本剤 375 mg/m$^2$ を 1 週間間隔で 4 週間投与の有効性が報告されている。

その他、国内における臨床使用実態が 115 件確認されており（別表参照）、文献報告間で患者背景や併用薬剤に相違はあるものの、本剤を投与することにより、貧血、溶血所見の改善、併用副腎皮質ステロイド薬の漸減や輸血への依存からの脱却等の効果が認められたと報告されている。

（公知申請への該当性に係る企業見解の様式）

要望番号；IV-169

本剤は、B 細胞表面の CD20 抗原に対するモノクローナル抗体であり、作用発現に人種差はないことから、上記の海外で実施された臨床試験等の結果、メタ・アナリシス／システマティックレビュー、総説、国内外の診療ガイドライン及び教科書の記述、並びに国内の使用実態の状況を踏まえ、本剤の AIHA 患者に対する有効性が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」**に示したとおり、成人の AIHA 患者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、これまでに蓄積された本剤の安全性情報と同様であると考えられることから、本剤の特徴的な副作用である infusion reaction や感染症に十分注意し、予防処置を実施することで、本邦においても成人の AIHA 患者に対して本剤の投与は可能であると考える。

その他、国内における臨床使用実態が 115 件確認されているが（別表参照）、本剤投与による新たな有害事象の発現や、成人の AIHA 患者で特有な有害事象等は認められていない。

成人の AIHA 患者に対する本剤の投与によって報告された有害事象の多くは軽症から中等症の事象であり、また、本剤でこれまでに確認されている infusion reaction、アレルギー反応や感染症が主な事象であった。これら報告された有害事象については、本剤に特徴的な有害事象として既に添付文書で注意喚起されている。

なお、死亡例に関する報告があるが、その原因は治療とは関連がない場合がほとんどであり、治療と関連がありと判断された症例[24)]では、免疫抑制状態が起因すると考えられたことから、本剤と副腎皮質ステロイド薬の併用や、副腎皮質ステロイド薬又は免疫抑制作用を有する薬剤の治療歴を有する患者においては、免疫抑制状態や感染症に十分な注意が必要と考えられる。

以上より、本剤を成人の AIHA 患者に対して投与する際の安全性については、AIHA の治療に十分精通している医師のもとで、本剤の既承認の効能又は効果と同様の適切な安全対策をとった上であれば、本剤の既知の安全性情報の範囲内であると推定できる。

**（３）要望内容に係る公知申請の妥当性について**

**「７．公知申請の妥当性について」**の**「（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」**に示したとおり、本剤は、海外の臨床試験の結果、メタ・アナリシス／システマティックレビュー、国内外の教科書及びガイドラインで示された内容から有効性が期待でき、本剤を成人の AIHA 患者に対して投与することにより安全性上の懸念が生じる恐れはないと考える。

国内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」**に示したとおり、115 件

の報告があり（別表参照）、臨床現場で成人の AIHA 患者に対して本剤が使用されている実態が確認されている。

以上より、国内外の診療ガイドラインにおいて本剤の使用が推奨されていること、海外の比較試験等の研究にて成人の AIHA 患者に対する本剤の有効性及び安全性が報告されており、メタ・アナリシス／システマティックレビューや総説で本剤に関する報告があり、さらに教科書に成人 AIHA 患者に対する本剤使用の記載があること、国内で成人の AIHA 患者に対する本剤使用の報告があることから、本剤は国内外において成人の AIHA 患者に対する治療選択肢の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

本剤は、遺伝子組換え技術により創製されたマウス（可変部領域）とヒト（定常部領域）のキメラ型の抗 CD20 モノクローナル抗体（IgG1κ）であり、ヒト成熟 B 細胞の細胞表面に発現している CD20 に特異的に結合し、補体依存性細胞傷害作用、抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用等の作用メカニズムによって、標的細胞である CD20 陽性 B 細胞を傷害する。自己抗体が関与する疾患においては、自己抗体産生 B 細胞を傷害、除去することで治療効果を発揮する。

AIHA は、赤血球膜上の抗原と反応する自己抗体が後天的に産生され、抗原抗体反応の結果、赤血球が傷害を受け、赤血球寿命が著しく短縮（溶血）することによって生じる免疫性溶血性貧血の総称である[1)]。自己抗体の出現につながる病因の詳細は不明であるが、温式 AIHA では抗赤血球自己抗体が体温近くである 37℃で、冷式 AIHA（CAD 及び PCH）の場合は体温以下の低温条件でそれぞれ自己赤血球と結合し、凝集、溶血、あるいは抗グロブリン血清の添加によって凝集を引き起こす[1)]。AIHA は抗体の性状のほか、臨床的表現型、好発年齢等の種々の観点から異なる特徴を有する病態を包含するが、温式 AIHA、冷式 AIHA で自己抗体（温式抗体または冷式抗体）の出現は共通である。したがって、本剤による B 細胞傷害は温式抗体及び冷式抗体の産生を抑制し、AIHA に対する治療効果が期待される。

国内外の診療ガイドラインでは、ファーストライン治療である副腎皮質ホルモン薬に抵抗性を示す温式 AIHA に対するセカンドライン治療として、CAD に対してはファーストライン治療として本剤がそれぞれ推奨されており[1), 10)]、温式 AIHA 患者のうち、新規に診断された重症例や副腎皮質ステロイド薬の長期投与を避ける必要がある患者等に対するファーストライン治療[43), 44), 50), 51), 52)]での本剤使用が示されている。さらに、海外の臨床試験、国内の症例報告、総説及びメタ・アナリシス等では、本剤の温式 AIHA 及び CAD に対する有効性及び安全性が報告されている。PCH については、現在ではわずかに小児の感染後性と成人の特発性病型を認めるにとどまっており[1)]、2000 年以降の国内報告では多くの症例が支持療法（安静、保温、輸液）により改善傾向を示したことが報告されている[53)]。PCH は温式 AIHA 及び CAD と比較して症例数が少なく、国内外の診療ガイドラインにおいてもその治療に関する記述は

限られているが、その中で、症例数は限定されているものの、本剤が副腎皮質ホルモン薬で効果不十分の PCH に対して有効であったとの報告がある[54]。成人・小児共に当該病型については今後も発現する可能性があることが予測され、PCH に対する副腎皮質ホルモン薬治療に抵抗性を示す症例の治療として、本剤が使用される可能性が考えられる。

以上より、効能・効果については、病型を限定することなく「自己免疫性溶血性貧血」と設定し、効能又は効果に関連する注意にて、「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温式又は冷式 AIHA 患者に使用する」旨を記載することが適切と考える。

**（２）用法・用量について**

AIHA に関する国内外の診療ガイドラインでは、温式 AIHA 及び CAD に対して要望された用法及び用量である「1 回あたり 375 mg/m$^2$ を 1 週間間隔で 4 回投与」が推奨されている[1),15)]。また、学会より提出された要望書に示されているとおり、国内外からの臨床試験の報告や症例報告においても、多くの場合に当該用法・用量が使用されており、有効性及び安全性が認められていることが報告されている。更に、当該用法・用量は本剤の既承認である CD20 陽性の B 細胞性悪性リンパ腫及び免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患の範囲内であり、多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症、難治性ネフローゼ症候群（なお、ネフローゼ症候群では、1 回あたりの最大投与量を 500mg までとしている）、及び既存治療で効果不十分なループス腎炎の用法・用量と同一であり、日本人における安全性情報の蓄積もある。

したがって、「自己免疫性溶血性貧血」を効能・効果とする場合の用法・用量は、「通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m$^2$ を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。」と設定することが妥当と考える。

**（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 ヵ国及び本邦において、成人の AIHA に対して本剤は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**

**「７．公知申請の妥当性について（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」**に示したとおり、成人 AIHA 患者に対して本剤を投与した場合に報告された有害事象の多くは、本剤に特徴的な有害事象として既に添付文書で注意喚起されている事象の範囲と考えられ、成人の AIHA 患者に対する本剤の投与に際し、現状より安全性上の懸念が高まる恐れはないと考える。したがって、現状では本剤の安全性に関する新たな注意喚起は不要であり、特に改訂を要する箇所はないと考える。

## 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

本剤は、英国の診療ガイドラインにて、ファーストライン治療である副腎皮質ホルモン薬に抵抗性を示す温式 AIHA に対するセカンドライン治療として、CAD に対してはファーストライン治療薬としてそれぞれ推奨されており [15]、現状では国内の診療ガイドラインにおいても本剤は英国の診療ガイドラインと同様の位置づけがなされている [1]。なお、温式 AIHA 患者のうち、特定の患者（重症例、副腎皮質ステロイド薬の長期投与を避ける必要がある患者等）に対してはファーストライン治療 [43), 44), 50), 51), 52)]で、本剤の使用が考慮される。

成人の AIHA 患者における本剤の使用実態としては、**「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」**に記載のとおり、海外において、前方視的試験、後方視的試験等が報告されており、その他、メタ・アナリシス／システマティックレビューや総説による報告や国内外教科書における記載も確認されている。

また、**「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」**に記載のとおり、国内の使用実態と臨床的有用性が報告されていることから、臨床使用実態に不足はないと考える。なお、PCH は温式 AIHA 及び CAD と比較して症例数が少なく、国内外の診療ガイドラインにおいてもエビデンスは限られているが、症例数は限定的であるものの、本剤が副腎皮質ホルモン薬で効果不十分の PCH に対して有効であったとの報告がある [54]。

### （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

国内でも臨床使用実態があり、現時点では、製造販売後調査等により迅速かつ重点的に情報を収集する必要性はないと考える。承認後は、通常の安全性監視体制にて情報を収集し、検討を要する問題点が見出された場合には、速やかに適切な製造販売後調査等を実施する必要があると考える。

### （３）その他、製造販売後における留意点について

該当なし

## １０．備考

該当なし

## １１．参考文献一覧

1) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班 自己免疫性溶血性貧血の診断基準と診療の参照ガイド改訂版作成のためのワーキンググループ作成．自己免疫性溶血性貧血診療の参照ガイド 令和 4 年度改訂版, 2023.
2) Murphy S, LoBuglio AF. Drug therapy of autoimmune hemolytic anemia. Semin Hematol 1976; 13(4): 323-334.
3) 小峰光博, 自己免疫性溶血性貧血の長期予後 : 二つの症例集団の追跡調査成績. 平成 8 年度報告書（血液系疾患調査研究班特発性造血障害分科会）, pp64-66.
4) Berentsen S, Ulvestad E, Langholm R, et al. Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients. Haematologica 2006; 91(4): 460-466.
5) Randen U, Trøen G, Tierens A, et al. Primary cold agglutinin-associated lymphoproliferative disease: a B-cell lymphoma of the bone marrow distinct from lymphoplasmacytic lymphoma. Haematologica 2014; 99(3): 497-504.
6) Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia 2022; 36(7): 1720-1748.
7) Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, et al. Cold agglutinin disease revisited: a multinational, observational study of 232 patients. Blood 2020; 136(4): 480-488.
8) Barcellini W, Fattizzo B, Zaninoni A, et al. Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients. Blood 2014; 124(19): 2930-2936.
9) Lecouffe-Desprets M, Néel A, Graveleau J, et al. Venous thromboembolism related to warm autoimmune hemolytic anemia: a case-control study. Autoimmun Rev 2015; 14(11): 1023-1028.
10) Yusuf HR, Hooper WC, Grosse SD, et al. Risk of venous thromboembolism occurrence among adults with selected autoimmune diseases: a study among a U.S. cohort of commercial insurance enrollees. Thromb Res 2015; 135(1): 50-57.
11) Barcellini W, Zaninoni A, Fattizzo B, et al. Predictors of refractoriness to therapy and healthcare resource utilization in 378 patients with primary autoimmune hemolytic anemia from eight Italian reference centers. Am J Hematol 2018; 93(9): E243-E246.
12) Audia S, Bach B, Samson M, et al. Venous thromboembolic events during warm autoimmune hemolytic anemia. PLoS One 2018; 13: e0207218.
13) Broome CM, Cunningham JM, Mullins M, et al. Increased risk of thrombotic events in cold agglutinin disease: a 10-year retrospective analysis. Res Pract Thromb Haemost 2020; 4(4): 628-635.
14) Hendrick AM. Auto-immune haemolytic anaemia--a high-risk disorder for thromboembolism? Hematology 2003; 8(1): 53-56.

15) Hill QA, Stamps R, Masseyet E, et al. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. Br J Haematol 2017; 176(3): 395-411.
16) Koppel A, Lim S, Osby M, et al: Rituximab as successful therapy in a patient with refractory paroxysmal cold hemoglobinuria. Transfusion 2007; 47(10): 1902-1904.
17) 米国添付文書 Rituxan®（2021 年 12 月改訂版）
18) 欧州製品情報 Mabthera®（2024 年 10 月改訂版）
19) 加国製品情報 Rituxan®（2023 年 6 月改訂版）
20) Local Coverage Determination (LCD): Off-label Use of Rituximab and Rituximab Biosimilars (L38920). Medicare Coverage Database. Available from: https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/lcd.aspx?lcdid=38920&ver=11&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 2025 Mar 27]
21) Billing and Coding: Off-label Use of Rituximab and Rituximab Biosimilars (A58582). Medicare Coverage Database. Available from: https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/article.aspx?articleid=58582&ver=14&keyword=rituximab&keywordType=starts&areaId=all&docType=NCA%2CCAL%2CNCD%2CMEDCAC%2CTA%2CMCD%2C6%2C3%2C5%2C1%2CF%2CP&contractOption=all&sortBy=relevance&bc=1 [Cited 2025 Mar 27]
22) Local Coverage Determination (LCD): Off-label Use of Rituximab and Rituximab Biosimilars (L35026). Medicare Coverage Database. Available from: https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/lcd.aspx?lcdid=35026&ver=75&keyword=rituximab&keywordType=starts&areaId=all&docType=NCA%2CCAL%2CNCD%2CMEDCAC%2CTA%2CMCD%2C6%2C3%2C5%2C1%2CF%2CP&contractOption=all&sortBy=relevance&bc=1 [Cited 2025 Mar 27]
23) Billing and Coding: Rituximab (A56380). Medicare Coverage Database. Available from: https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/article.aspx?articleId=56380&ver=54 [Cited 2025 Mar 27]
24) Birgens H, Frederiksen H, Hasselbalch HC, et al. A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy versus glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia. Br J Haematol 2013; 163(3): 393-399.
25) Bussone G, Ribeiro E, Dechartres A, et al. Efficacy and safety of rituximab in adults' warm antibody autoimmune haemolytic anemia: retrospective analysis of 27 cases. Am J Hematol 2009; 84(3): 153-157.
26) D'Arena G, Califano C, Annunziata M, et al. Rituximab for warm-type idiopathic autoimmune hemolytic anemia: a retrospective study of 11 adult patients. Eur J Haematol 2007; 79(1): 53-58.
27) Barcellini W, Zaja F, Zaninoni A, et al. Low-dose rituximab in adult patients with idiopathic autoimmune hemolytic anemia: clinical efficacy and biologic studies. Blood 2012; 119(16): 3691-3697.
28) Maung SW, Leahy M, O'Leary HM, et al. A multi-centre retrospective study of rituximab use in

the treatment of relapsed or resistant warm autoimmune haemolytic anaemia. Br J Haematol 2013; 163(1): 118-122.

29) Provan D, Butler T, Evangelista ML, Amadori S, Newland AC, Stasi R. Activity and safety profile of low-dose rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias in adults. Haematologica 2007; 92(12): 1695-1698.
30) Berentsen S, Tjønnfjord GE, Brudevold R, et al. Favourable response to therapy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in primary chronic cold agglutinin disease. Br J Haematol 2001; 115(1): 79-83.
31) Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, et al. Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. Blood 2004; 103(8): 2925-2928.
32) Schöllkopf C, Kjeldsen L, Bjerrum OW, et al. Rituximab in chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 20 patients. Leuk Lymphoma 2006; 47(2): 253-260.
33) NHS England. Clinical Commissioning Policy: Rituximab for cytopaenia complicating primary immunodeficiency. Available from: https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/07/Rituximab-for-cytopaenia-complicating-primary-immunodeficiency.pdf [Cited 2024 Apr 23]
34) Michel M, Terriou L, Roudot-Thoraval F, et al. A randomized and double-blind controlled trial evaluating the safety and efficacy of rituximab for warm auto-immune hemolytic anemia in adults (the RAIHA study). Am J Hematol 2017; 92(1): 23-27.
35) Dierickx D, Verhoef G, Hoof AV, et al. Rituximab in auto-immune haemolytic anaemia and immune thrombocytopenic purpura: a Belgian retrospective multicentric study. J Intern Med 2009; 266(5): 484-491.
36) Reynaud Q, Durieu I, Dutertre M, et al. Efficacy and safety of rituximab in auto-immune hemolytic anemia: A meta-analysis of 21 studies. Autoimmun Rev 2015; 14(4): 304-313.
37) Cavallaro F, Barcellini W, Fattizzo B. Antibody based therapeutics for autoimmune hemolytic anemia. Expert Opin Biol Ther 2023; 23(12): 1227-1237.
38) Cvetković Z, Pantić N, Cvetković M, et al. The Role of the Spleen and the Place of Splenectomy in Autoimmune Hemolytic Anemia-A Review of Current Knowledge. Diagnostics (Basel). 2023; 13(18): 2891.
39) Bortolotti M, Barcellini W, Fattizzo B. Molecular pharmacology in complement-mediated hemolytic disorders. Eur J Haematol 2023; 111(3): 326-336.
40) Berentsen S, Fattizzo B, Barcellini W. The choice of new treatments in autoimmune hemolytic anemia: how to pick from the basket? Front Immunol 2023; 14:1180509.
41) Gelbenegger G, Berentsen S, Jilma B. Monoclonal antibodies for treatment of cold agglutinin disease. Expert Opin Biol Ther 2023; 23(5): 395-406.
42) Goldman-Cecil medicine 27th ed volume 1. pp1087-1092.
43) Harrison's Principles of Internal Medicine 21st ed. pp786-788.

44) Williams Hematology 10th Edition. pp907-910.
45) Wintrobe’s Clinical Hematology 15th Edition volume 1. pp776-784.
46) 血液疾患最新の治療 2023-2025, 松村到・張替秀郎・神田善伸編集, 東京, 南江堂, 2022, pp1-6.
47) 血液専門医テキスト 改訂第 4 版, 日本血液学会編集, 東京, 南江堂, 2023, pp187-190.
48) 専門医のための血液病, 鈴木隆浩・竹中克斗・池添隆之編集, 東京, 医学書院, 2022, pp84-90.
49) 内科学 第 12 版, 矢崎義雄・小室一成総編集, 東京, 朝倉書店, 2022, V-85-86.
50) Jäger U, Barcellini W, Broome CM, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. Blood Rev 2020; 41: 100648.
51) Hill A and Hill QA. Autoimmune hemolytic anemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2018; 2018(1): 382-389.
52) Barcellini W. Immune Hemolysis: Diagnosis and Treatment Recommendations. Semin Hematol 2015; 52(4): 304-312.
53) 中原衣里菜, 谷ヶ﨑博, 菅野仁. 我が国の発作性寒冷ヘモグロビン尿症～文献的考察. 日本輸血細胞治療学会誌 2021; 67(6): 541-548.
54) Koppel A, Lim S, Osby M, et al: Rituximab as successful therapy in a patient with refractory paroxysmal cold hemoglobinuria. Transfusion 2007; 47(10): 1902-1904.
55) Barcellini W, Zaja F, Zaninoni A, et al. Low-dose rituximab in adult patients with idiopathic autoimmune hemolytic anemia: clinical efficacy and biologic studies. Blood 2012; 119(16): 3691-3697.
56) Carson KR, Evens AM, Richey EA, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. Blood 2009; 113(20): 4834-4840.
57) Berentsen S, Randen U, Vågan AM, et al. High response rate and durable remissions following fludarabine and rituximab combination therapy for chronic cold agglutinin disease. Blood 2010; 116(17): 3180-3184.

## ６．（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

別表　成人の AIHA に対するリツキシマブの国内使用報告一覧

| No. | 書誌情報 | 対象患者<br>（年齢、性別、疾患） | 本薬の用法・用量/<br>併用療法 | 有効性 | 安全性 |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 臨床血液 2022; 63(6): 709-710. | 60 代男性。<br>ステロイド抵抗性 CAD。血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫、再生不良性貧血合併。 | RTX 単独療法を計 4 回施行。 | 治療開始後，貧血の改善を認めたが再生不良性貧血に伴う貧血・血小板減少のため化学療法は困難であった。 | 記載なし |
| 2 | 医学検査 2022; 71(3): 544-548(J-STAGE).<br>広島県臨床検査技師会報 2021; 50(1): 19. | 50 歳代男性。<br>温式 AIHA。 | RTX 600 mg を 1 週間毎に 3 回投与。<br>RTX 投与前に血漿交換を実施。 | 血漿交換実施後に溶血所見の改善を認めていたが、その後の RTX 投与により更なる病態の回復が確認された。 | 記載なし |
| 3 | 日本内科学会関東支部関東地方会 2021; 673rd: 58. | 20 歳女性。<br>ステロイド抵抗性 AIHA。ITP 合併（Evans 症候群）。シェーグレン症候群合併。 | RTX 投与（詳細不明）。 | RTX 投与後、溶血性貧血と血小板数は著明に改善した。 | 記載なし |
| 4 | 日本内科学会関東支部関東地方会 2021; 673rd: 57. | 85 歳女性。<br>AIHA。SLE に合併。MGUS 併発。 | RTX 投与（詳細不明）。<br>PSL 併用。 | 経過良好。 | 記載なし |
| 5 | 体外循環技術 2021; 48(3): 221. | 80 代男性。<br>CAD。急性 A 型大動脈解離、胸部大動脈瘤合併。 | RTX 投与。<br>血漿交換 2 回併用。 | 治療後、30℃まで凝集は確認されなかった。 | 記載なし |
| 6 | 日本呼吸器学会誌 (Web) 2021; 10: 251.<br>臨床血液 2021; 62(3): 207. | 56 歳男性。<br>AIHA。ITP（Evans 症候群）、抗 ARS 陽性間質性肺炎、血小板輸血不応症を合併。 | RTX 投与（詳細不明）。<br>ステロイドパルス、シクロスポリンを併用。 | 治療開始以降、全ての病態が改善に転じ、6 日間で ICU を退室できた。 | 記載なし |
| 7 | 日本血液学会学術集会抄録 (Web) 2020; 82nd: 881 (WEB ONLY). | 47 歳男性。<br>AIHA。ITP 合併（Evans 症候群）。 | RTX を 4 回投与。<br>PSL 併用。 | 貧血は改善傾向を示し、PSL を減量可能となった。 | 記載なし |
| 8 | 日本内科学会関東支部関東地方会 2021; 667th: 28. | 81 歳男性。<br>PSL 抵抗性 CAD。 | RTX 単剤治療。 | 治療開始 6 週間後には Hb10 g/dL まで回復した。 | 記載なし |
| 9 | 臨床血液 2021; 62(3): 155(J-STAGE). | 33 歳女性。<br>AIHA。B 細胞リンパ腫併発。妊娠中に診断、出産後治療。 | RTX 週 1 回、6 回投与。<br>PSL 併用。 | 溶血性貧血の改善を認めた。 | 記載なし |
| 10 | 日本小児血液・がん学会雑誌 (Web) 2020; 57(4): 236(J-STAGE). | 15 歳女性。<br>温式 AIHA。 | RTX を投与（詳細不明）。<br>PSL 併用。 | AIHA は回復した。<br>しかし 1 年後、AIHA が再発し、RTX とステロイドに抵抗性であった。 | 記載なし |

６．（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

| No. | 書誌情報 | 対象患者<br>（年齢、性別、疾患） | 本薬の用法・用量/<br>併用療法 | 有効性 | 安全性 |
|---|---|---|---|---|---|
| 11 | 臨床血液 2020; 61(8): 983. | 34 歳男性。<br>AIHA。ITP を合併（Evans 症候群）、複合免疫不全症を合併。 | RTX 投与（詳細不明）。<br>PSL 併用。 | RTX 投与後は緩徐に改善し、以降再発はない。 | 感染の合併はない。 |
| 12 | 日本輸血細胞治療学会誌 2020; 66(4): 643-648(J-STAGE). | 28 歳女性。<br>AIHA。ITP を合併（Evans 症候群）。 | RTX 375 mg/m$^2$ を 1 週間毎に 4 回投与。<br>PSL 併用。 | 効果不十分であったため、RTX 治療終了後に PSL を増量した結果、速やかにデータの改善を認め、輸血不要となった。 | 記載なし |
| 13 | 日本造血細胞移植学会総会プログラム・抄録集 2020; 42nd: 317. | 17 歳男性<br>AIHA。臍帯血移植後に発症。 | RTX を投与（詳細不明）。<br>ステロイドパルス療法併用。 | 効果は短期間維持されたが、ステロイドの漸減に伴い溶血は再燃した。 | 記載なし |
| 14 | 臨床血液 2020; 61(3): 251-256(J-STAGE). | 72 歳男性。<br>AIHA。CLL 合併。 | RTX を投与（詳細不明）。<br>PSL を併用。 | AIHA と脾腫は軽快した。<br>無治療観察を継続していたが、2 年後に AIHA の再燃を認めた。 | 記載なし |
| 15 | 中部リウマチ 2020; 49(2): 32. | 64 歳女性。<br>PSL 抵抗性 AIHA。ITP（Evans 症候群）、混合性結合組織病を合併。 | RTX 375 mg/m$^2$ を 4 週投与。 | 改善を認めた。 | 記載なし |
| 16 | 岐阜市民病院年報 2020; (39): 28-30. | 43 歳女性。<br>ステロイド抵抗性 AIHA。臍帯血移植後に発症。 | RTX 8 回投与。<br>PSL 併用。 | RTX 治療開始後から回復し、3 週後に退院した。 | 記載なし |
| 17 | 日本血液学会学術集会抄録 (Web) 2019; 81st: S217 (WEB ONLY). | 49 歳女性。<br>AIHA。PRCA、LPL に合併。 | RTX 単独療法（詳細不明）。 | 溶血は回復した。 | 記載なし |
| 18 | Internal Medicine (Web) 2019; 58(22): 3313-3318(J-STAGE). | 43 歳男性。<br>AIHA。特発性多中心性 Castleman 病を合併。 | RTX 375 mg/m$^2$ を 1 週間間隔で 9 回投与。<br>PSL 併用。 | 貧血は回復した。 | 記載なし |
| 19 | 日本輸血細胞治療学会誌 2019; 65(3): 737. | 3 例中 1 例が AIHA を合併（Evans 症候群）。<br>84 歳男性。<br>AIHA。ITP を合併（Evans 症候群）。 | RTX を投与（詳細不明）。<br>PSL 併用。 | 血小板数が正常化。その後、Evans 症候群と診断され、PSL と RTX を投与。 | 記載なし |
| 20 | Internal Medicine (Web) 2019; 58(7): 999-1002(J-STAGE). | 79 歳男性。<br>温式 AIHA。 | RTX 375 mg/m$^2$ を 1 回投与。<br>ステロイドを併用。 | 貧血は回復したが、RTX 投与の 4 日後に多臓器不全のため死亡した。 | 記載なし |

６．（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

| No. | 書誌情報 | 対象患者<br>（年齢、性別、疾患） | 本薬の用法・用量/<br>併用療法 | 有効性 | 安全性 |
|---|---|---|---|---|---|
| 21 | 日本内科学会雑誌 2019; 108(2): 277-280. | 74 歳女性。<br>ステロイド抵抗性 AIHA。ITP を合併（Evans 症候群）。 | RTX 375 mg/m$^2$ を 1 週間毎に 4 回投与の予定であったが、投与 2 日目に息切れが軽度増悪したため、2 回目の投与は延期し、計 3 回投与した。 | RTX 投与 2 週間後から徐々に貧血は改善傾向となった。最終投与から 13 ヵ月後時点で Hb 10 g/dL を維持している。 | RTX 投与 2 日目より息切れが軽度増悪した。 |
| 22 | 臨床血液 2018; 59(5): 638(J-STAGE). | 76 歳女性。<br>ステロイド抵抗性 AIHA。ITP を合併（Evans 症候群）。 | RTX を投与（詳細不明）。 | Evans 症候群は改善した。 | 記載なし |
| 23 | 臨床血液 2017; 58(11): 2301-2302(J-STAGE). | 72 歳男性。<br>AIHA。CLL に合併。 | RTX を投与（詳細不明）。<br>PSL を併用。 | AIHA は軽快した。 | 記載なし |
| 24 | 臨床血液 2017; 58(11): 2268(J-STAGE). | 63 歳女性。<br>治療抵抗性 CAD。 | RTX 375 mg/m$^2$ を 1 週間毎に投与。現在 4 回目まで投与終了。 | 貧血は軽度回復し、輸血なく維持している。 | 記載なし |
| 25 | 日本内科学会関東支部関東地方会 2018; 647th: 37. | 67 歳女性。<br>AIHA。ITP（Evans 症候群）、肺結核合併。 | RTX 375 mg/m$^2$ を 1 週間毎に 4 回投与。<br>PSL 併用。 | 現時点で溶血はなく、無治療で経過観察中である。 | 記載なし |
| 26 | Journal of Clinical and Experimental Hematopathology (Web) 2018; 58(3): 136-140(J-STAGE). | 75 歳女性。<br>ステロイド抵抗性 AIHA。CLL 合併。イブルチニブ誘発性。 | RTX を 1 週間間隔で 2 回投与。 | 溶血は改善し、Hb は増加し、AIHA は回復した。 | 記載なし |
| 27 | Transfusion 2018; 58(7): 1606-1610. | 33 歳男性。<br>AIHA。造血幹細胞移植後に発症。 | RTX 375 mg/m$^2$ を 1 週間毎に 4 回投与。ステロイド、IVIG を併用。 | RTX 投与後、抗体価は減少し、Hb は 6 ヵ月間以上正常値を維持している。 | 記載なし |
| 28 | 九州リウマチ学会プログラム抄録集 2018; 56th: 72. | 34 歳女性。<br>難治性 AIHA。ITP（Evans 症候群）、シェーグレン症候群合併。 | RTX 投与（詳細不明）。 | 寛解を得た。 | 記載なし |
| 29 | 日本輸血細胞治療学会誌 2018; 64(2): 357. | 70 歳代男性。<br>IgM 型温式 AIHA。 | RTX を投与（詳細不明）。<br>ステロイド、血漿交換を併用。 | 状態は幾分か安定し小康状態となったが、数日後に急変し死亡した。 | 記載なし |
| 30 | 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 2018; 62nd: 693. | 64 歳男性。<br>CAD。B 細胞性リンパ腫、RA 様関節炎合併。 | RTX 375 mg/m$^2$ を 4 回投与。 | 4 回目投与日に増悪を認めた。 | 記載なし |

## ６．（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

| No. | 書誌情報 | 対象患者<br>（年齢、性別、疾患） | 本薬の用法・用量/<br>併用療法 | 有効性 | 安全性 |
|---|---|---|---|---|---|
| 31 | 日本造血細胞移植学会総会プログラム・抄録集 2017; 40th: 271. | 20 歳男性。<br>治療抵抗性 AIHA。ITP 合併（Evans 症候群）。造血幹細胞移植後に発症。 | RTX を 1 週間毎に投与。 | 徐々に回復し、以降、再燃は認めていない。 | 記載なし |
| 32 | 日本内科学会関東支部関東地方会 2018; 639th: 63. | 75 歳女性。<br>PSL 抵抗性 AIHA。ITP 合併（Evans 症候群）。 | RTX を投与（詳細不明） | RTX1 回投与後速やかに Hb は上昇し、30 週後（RTX 最終投与の 25 週後）も Hb の上昇を保っている。 | RTX の投与による Infusion reaction や心不全の増悪は認めなかった。 |
| 33 | 広島医学 2018; 71(1): 43. | 80 歳男性。<br>ステロイド抵抗性 AIHA。B 細胞性リンパ腫を合併。 | RTX を投与（詳細不明）。 | RTX の投与全クール終了後より Hb 値の改善を認めた。 | 記載なし |
| 34 | 日本医学検査学会(Web) 2016; 65th: ROMBUNNO.3-58(166) (WEB ONLY). | 15 歳女性。<br>ステロイド抵抗性 IgG 型 CAD。 | RTX を投与（詳細不明）。<br>ステロイドパルスを併用。 | 徐々に回復傾向を示し、輸血不要となった。 | 記載なし |
| 35 | 日本リンパ網内系学会会誌 2017; 57: 100. | 75 歳女性。<br>PSL 抵抗性 AIHA。CLL 合併。 | RTX を 1 週間毎に 2 回投与。 | 速やかに AIHA は改善した。 | 記載なし |
| 36 | 臨床血液 2017; 58(2): 132-137(J-STAGE). | 48 歳女性。<br>ステロイド抵抗性 CAD。脾辺縁帯リンパ腫を合併。 | RTX 375 mg/m$^2$ を 1 週間毎に 8 回投与。 | 貧血の改善を認めた。 | 記載なし |
| 37 | 臨床血液 2016; 57(9): 1632. | 48 歳女性。<br>CAD。SMZL 合併。 | RTX を 2 週間毎に 8 回投与。 | 貧血は顕著に改善した。 | 記載なし |
| 38 | 臨床血液 2016; 57(9): 1632. | 56 歳男性。<br>治療抵抗性 CAD。 | RTX を投与（詳細不明）。 | 反応は一時的であった。 | 記載なし |
| 39 | 臨床血液 2016; 57(9): 1631. | 79 歳女性。<br>ステロイド依存性 AIHA。骨髄線維症、CLL/SLL 合併。 | RTX を投与（詳細不明）。<br>プレドニゾンを漸減投与。 | 貧血は改善した。 | 記載なし |
| 40 | 臨床血液 2016; 57(2): 193. | 65 歳女性。<br>AIHA。同種骨髄移植後に発症。肺アスペルギルス症、AIN、AITP 合併。 | RTX を投与（詳細不明）。 | 記載なし | 記載なし |
| 41 | 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 2016; 60th: 594. | 63 歳男性。<br>ステロイド抵抗性 AIHA。膜性腎症合併。 | RTX を投与（詳細不明）。 | 記載なし | 記載なし |

６．（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

| No. | 書誌情報 | 対象患者<br>（年齢、性別、疾患） | 本薬の用法・用量/<br>併用療法 | 有効性 | 安全性 |
|---|---|---|---|---|---|
| 42 | 臨床血液 2015; 56(9): 1751. | 3 例。年齢は 44-76 歳。<br>全例 CAD。 | RTX 375 mg/m$^2$ を 1 週間毎に 4 回投与。症状により年間 8 回まで再投与した。 | 3 例全例で PR に達し、PR 維持期間は 8-36 ヵ月（中央値 24 ヵ月）であった。2 例は RTX 治療を継続し、PR 維持期間はそれぞれ 31 ヵ月、7 年であった。他の 1 例は 8 ヵ月時点で RTX 抵抗性となり、骨髄中 B 細胞の CD20 発現量が減少した。 | 記載なし |
| 43 | 臨床血液 2015; 56(9): 1750. | 69 歳男性。<br>CAD。 | RTX 375 mg/m$^2$ を 2 週間毎に 4 回投与。 | 溶血を示す症状は全て消失した。 | 記載なし |
| 44 | 臨床血液 2015; 56(9): 1750. | 70 歳男性。<br>ステロイド依存性温式 AIHA。末梢血幹細胞移植後に発症。 | RTX 100 mg/body を 1 週間毎に 4 回投与。<br>PSL を併用。 | クームス試験院生徒なり、半年間 AIHA は再発していない。 | 記載なし |
| 45 | 臨床血液 2015; 56(9): 1583. | 71 歳男性。<br>ステロイド抵抗性 AIHA。リンパ形質細胞増加症に合併。PRCA に続発。 | RTX 375 mg/m$^2$ を 1 週間毎に 8 回投与。 | Hb 量が回復した。 | 記載なし |
| 46 | 日本輸血細胞治療学会誌 2015; 61(2): 305. | 30 歳男性。<br>AIHA。同種骨髄移植施行後に発症。 | RTX を投与（詳細不明）。<br>ステロイドパルス、γ-グロブリン大量療法を併用。 | 抗体価は低下した。 | 記載なし |
| 47 | 滋賀医学 2015; 37: 119-120. | 80 歳代男性。<br>CAD。原発性マクログロブリン血症合併。 | RTX 375 mg/m$^2$ を 1 ヵ月毎に投与。 | IgM の低下及び寒冷期の貧血進行を抑制することができた。 | 記載なし |
| 48 | 臨床血液 2015; 56(2): 204-209 (J-STAGE).<br>臨床血液 2013; 54(9): 1283. | 77 歳男性。<br>CAD。SLL 合併。 | RTX 375 mg/m$^2$ を 6 コース投与。<br>その後 BR 療法を 6 コース施行。 | RTX を 6 ヵ月間で 6 コース投与したが、貧血の改善は得られなかった。<br>その後 BR 療法により溶血性貧血は徐々に改善し、6 コース終了後には Hb は回復したが、寒冷凝集素価は陰性化には至らなかった。 | 記載なし |
| 49 | 臨床血液 2015; 56(1): 72. | 61 歳女性。<br>ステロイド抵抗性 AIHA。AIN 合併。 | RTX を投与（詳細不明）。 | RTX 投与も改善を認めなかった。 | 記載なし |

６．（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

| No. | 書誌情報 | 対象患者<br>（年齢、性別、疾患） | 本薬の用法・用量/<br>併用療法 | 有効性 | 安全性 |
|---|---|---|---|---|---|
| 50 | 日本老年医学会雑誌 2014; 51(6): 569-575 (J-STAGE). | 81 歳男性。<br>CAD。SMZL 合併。 | RTX 375 mg/m$^2$ を 1 週間毎に 4 回投与。<br>再燃時、再々燃時も同様に投与。<br>その後は維持療法として RTX 375 mg/m$^2$ を 1 年毎に 1 回投与。 | 焼結所見が消失した。<br>1 年後に再燃したが、RTX の再投与により改善が認められた。さらに 2 年後にも再燃したが、同様の治療で寛解が得られ、以降は RTX の維持療法を 1 年毎に 1 回投与し、初回投与から 5 年後の時点で寛解を維持している。 | Infusion reaction や TLS 等の副作用はみられなかった。<br>再投与時も重篤な副作用は認めなかった。 |
| 51 | 日本内科学会関東支部関東地方会 2015; 612nd: 30. | 41 歳男性。<br>AIHA。ITP（Evans 症候群）、AIN 合併。 | RTX を投与（詳細不明）。 | RTX 投与後、まもなく血球数・臨床症状に改善が見られた。 | 記載なし |
| 52 | Journal of Clinical and Experimental Hematopathology 2014; 54(3): 219-224 (J-STAGE). | 80 歳男性。<br>AIHA。PLL、PRCA 合併。 | RTX 375 mg/m$^2$ を 1 週間毎に 4 回投与。<br>PSL 併用。 | 投与後、AIHA に関する臨床検査値は正常値となった。 | 記載なし |
| 53 | 臨床病理 2014; 62: 125. | 2 例中 1 例で RTX 投与。<br>74 歳女性。<br>クームス試験陰性の CAD。 | RTX 375 mg/m$^2$ を 1 週間毎に 4 回投与。<br>PSL 併用。 | Hb は正常化した。 | 記載なし |
| 54 | International Journal of Hematology 2014; 100(5): 490-493. | 79 歳女性。<br>クームス試験陰性 AIHA。PRCA 合併。 | RTX 375 mg/m$^2$ を 1 週間毎に 4 回投与。 | RTX 治療開始の 2 ヵ月後に貧血は徐々に回復した。 | 記載なし |
| 55 | 臨床血液 2014; 55(9): 1654. | 52 歳男性。<br>治療抵抗性 mixed AIHA。 | RTX 375 mg/m$^2$ を 1 週間毎に 4 回投与。 | RTX 治療開始の 3 ヵ月後に Hb 量は回復し、LDH は正常値まで低下し、溶血性貧血は改善した。 | 記載なし |
| 56 | 臨床血液 2014; 55(7): 822. | 60 歳女性。<br>AIHA。ITP（Evans 症候群）、LPL 合併。 | RTX を投与（詳細不明）<br>ロミプロスチム併用。 | 貧血は改善した。 | 記載なし |
| 57 | 日本血栓止血学会誌 2014; 25(2): 319. | 70 歳男性。<br>AIHA。SLE、AH13 合併。 | RTX 375 mg/m$^2$ を 1 週間毎に 4 回投与。<br>その後ステロイドパルス療法を施行。 | AIHA の改善が得られ、再燃なく経過している。 | 記載なし |
| 58 | 日本造血細胞移植学会総会プログラム・抄録集 2014; 36th: 284. | 30 歳代男性。<br>ステロイド抵抗性 AIHA。骨髄移植後に発症。 | RTX を 1 週間間隔で 4 回投与。 | RTX 投与後より徐々に溶血所見は改善し、輸血不要となった。 | 記載なし |

６．（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

| No. | 書誌情報 | 対象患者<br>（年齢、性別、疾患） | 本薬の用法・用量/<br>併用療法 | 有効性 | 安全性 |
|---|---|---|---|---|---|
| 59 | 臨床血液 2013; 54(11): 2053-2055 (J-STAGE). | 40 歳代女性。<br>治療抵抗性 mixed AIHA。 | RTX 375 mg/m$^2$ を 1 週間毎に 4 回投与。<br>PSL 併用。 | RTX の 1 回目投与直後から LDH は低下に転じ、4 回目投与時点で輸血依存から脱していた。発症から 1 年 4 ヵ月経過時点で、PSL を漸減中だが、再発の徴候を認めていない。 | 記載なし |
| 60 | 臨床血液 2013; 54(6): 568-573 (J-STAGE). | 67 歳男性。<br>クームス試験陰性 AIHA。AATP 合併。 | RTX 375 mg/m$^2$ を 1 週間間隔で 8 回投与。<br>PSL 併用。 | RTX 投与開始後より貧血の改善が得られ、投与終了後 19 ヵ月経過時点で輸血不要である。 | 記載なし |
| 61 | 内科 2013; 112(5): 1049-1052. | 81 歳男性。<br>クームス試験陰性 AIHA。<br>RA に合併。 | RTX 375 mg/m$^2$ を 1 週間毎に 8 回投与。 | 貧血症状は改善した。 | 重篤な有害事象は認められなかった。 |
| 62 | 群馬県医師会報 2013; (780): 4-10. | 58 歳女性。<br>AIHA。 | RTX 投与を投与（詳細不明）。 | PSL、アザチオプリン、シクロスポリン、RTX による加療を受けていたが、コントロールが難しい状態が続いた。 | 敗血症を発症し、死亡した。 |
| 63 | 臨床血液 2013; 54(2): 229-231 (J-STAGE). | 68 歳男性。<br>治療抵抗性 AIHA。CLL に合併。 | RTX 375 mg/m$^2$ を 4 回投与した。<br>PSL 併用。 | 2 回目の RTX 投与後、徐々に Hb は上昇し溶血反応も抑制傾向を示した。 | 特に有害事象を認めなかった。 |
| 64 | 臨床血液 2012; 53(12): 2053-2054. | 90 歳男性。<br>治療抵抗性温式 AIHA。 | RTX（低用量）を 1 週間毎に 4 回投与。 | RTX 投与後 16 日間で Hb は回復し、以降 3 ヵ月間悪化していない。 | 副作用は認めなかった。 |
| 65 | International Journal of Hematology 2012; 96(4): 501-505. | 54 歳女性。<br>CAD。 | RTX を 375 mg/m$^2$ を 1 週間毎に 4 回投与を 2 コース。 | RTX を 2 コース投与後に寛解した。 | RTX 単剤治療の 6 年後に LPL を認めた。 |
| 66 | 臨床血液 2012; 53(9): 1443. | 19 歳女性。<br>治療抵抗性 AIHA。潰瘍性大腸炎合併。 | RTX を投与（詳細不明）。<br>PSL 併用。 | RTX 投与後、PSL 減量可能となった。その後、溶血の悪化は認めていない。 | 記載なし |
| 67 | 臨床血液 2012; 53(9): 1395. | 2 例中 1 例が AIHA。<br>67 歳男性。<br>AIHA。AATP 合併。 | RTX を投与（詳細不明）。 | 貧血は改善した。 | 記載なし |
| 68 | 日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 2012; 56th-21st: 690. | 55 歳女性。<br>治療抵抗性 AIHA。SLE 合併。 | RTX 375 mg/m$^2$ を 1 週間毎に 4 回投与。<br>IVIG 併用。 | 貧血の改善を認めた。 | 原因不明の胃潰瘍および大腸炎からの消化管出血を認めた。 |
| 69 | 臨床血液 2011; 52(8): 730-731. | 56 歳女性。<br>AIHA。自己免疫性骨髄線維症、橋本病、膀胱癌合併。 | RTX を 4 回投与。<br>PSL 併用。 | 溶血所見は速やかに消失し、PSL 漸減でも再燃は認めず、膀胱癌手術を施行できた。 | 記載なし |

## ６．（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

| No. | 書誌情報 | 対象患者<br>（年齢、性別、疾患） | 本薬の用法・用量/<br>併用療法 | 有効性 | 安全性 |
|---|---|---|---|---|---|
| 70 | 臨床血液 2011; 52(8): 726. | 68 歳男性。<br>治療抵抗性 AIHA。CLL 合併。 | RTX 375 mg/m$^2$ を 4 回投与。 | Hb は増加した。 | 記載なし |
| 71 | 臨床血液 2011; 52(9): 1365. | 55 歳女性。<br>ステロイド抵抗性 AIHA。臍帯血移植後に発症。 | RTX 375 mg/m$^2$ を 4 回投与。<br>PSL 併用。 | RTX 治療後も溶血は持続し、その後脾摘により AIHA は寛解に達した。 | 記載なし |
| 72 | 臨床血液 2011; 52(9): 988. | 62 歳男性。<br>CAD。 | RTX を投与（詳細不明）。<br>PSL 併用。 | 治療開始から 4 ヵ月時点で AIHA は完全寛解に至った。 | 記載なし |
| 73 | 臨床血液 2011; 52(7): 535-539 (J-STAGE). | 73 歳女性。<br>温式 AIHA。SjS、AIN、AIT 合併。 | RTX 100 mg を 3 回投与。 | AIHA に対する効果に関する記載なし。 | 記載なし |
| 74 | 日本リンパ網内系学会会誌 2011; 51: 97. | 77 歳男性。<br>ステロイド抵抗性 AIHA。CLL 類似疾患合併。 | RTX を 1 週間毎に 4 回投与。 | 溶血所見、貧血ともに回復した。 | 記載なし |
| 75 | 日本造血細胞移植学会総会プログラム・抄録集 2011; 33rd: 248. | 61 歳女性。<br>AIHA。ITP 合併（Evans 症候群）。<br>自家末梢血幹細胞移植後発症。 | RTX を投与（詳細不明） | AIHA に対する効果に関する記載なし。 | 出血性膀胱炎を発現し膀胱炎を契機に赤血球、血小板が再び輸血依存状態となった。 |
| 76 | 日本小児血液学会・日本小児がん学会・日本小児がん看護学会・財団法人がんの子供を守る会公開シンポジウムプログラム・総会号 2010; 52nd-26th-8th-15th: 349. | 15 歳男児。<br>AIHA。ITP 合併（Evans 症候群）。 | RTX を投与（詳細不明）。 | 効果は一時的であった。 | 記載なし |
| 77 | 国立病院総合医学会講演抄録集 2010; 64th: 503. | 55 歳女性。<br>CAD。悪性リンパ腫合併。 | RTX を投与（詳細不明）。 | 寒冷凝集素は減少しなかったが、溶血は改善した。 | 記載なし |
| 78 | 臨床血液 2010; 51(9): 1262. | 21 歳男性。<br>治療抵抗性 AIHA。骨髄移植後に発症。 | RTX 375 mg/m$^2$ を 1 週間毎に 8 回投与。<br>タクロリムス、PSL 併用。 | 貧血は改善した。 | RTX2 回投与後に真菌性肺炎を発症し、一時休薬した。 |
| 79 | 臨床血液 2010; 51(9): 1246. | 81 歳男性。<br>CAD。SMZL 合併。 | RTX 375 mg/m$^2$ を 1 週間毎に 4 回投与。 | Hb は正常化した。<br>1 年後に再燃し、RTX を再投与し、改善した。 | 記載なし |
| 80 | 永寿総合病院紀要 2009; 21: 51-55. | 60 歳男性。<br>CAD。 | RTX 375 mg/m$^2$ を 1 週間毎に 4 回投与。 | RTX 投与開始後約 2 ヵ月間は Hb の有意な上昇はないものの輸血依存からは離脱した。3 ヵ月目に入り Hb の低下を認め、PSL 治療を開始した。 | PSL 投与開始 21 日目（RTX 投与開始 4 ヵ月後）に帯状疱疹を発現した。 |

６．（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

| No. | 書誌情報 | 対象患者<br>（年齢、性別、疾患） | 本薬の用法・用量/<br>併用療法 | 有効性 | 安全性 |
|---|---|---|---|---|---|
| 81 | 日本産婦人科・新生児血液学会誌 2010; 20(1): S115-S116. | 26 歳女性。<br>AIHA。ITP 合併（Evans 症候群）。 | RTX を投与（詳細不明）。 | AIHA に対する効果に関する記載なし。 | 記載なし |
| 82 | 日本輸血細胞治療学会誌 2010; 56(2): 260. | 83 歳男性。<br>ステロイド抵抗性 AIHA。DLBCL 合併。 | RTX を投与（詳細不明）。<br>AZA 併用。 | AIHA に対する効果に関する記載なし。 | 慢性心不全の増悪により死亡した。 |
| 83 | 臨床血液 2009; 50(9): 1248. | 2 例。<br>①76 歳女性。<br>ステロイド依存性温式 AIHA。リンパ増殖疾患合併。<br>②55 歳女性。<br>CAD。 | 2 例とも RTX を投与（詳細不明）<br>①は PSL 併用。<br>②は RTX 単独投与。 | ①PSL は減量可能となり、貧血の再発は認めていない。<br>②IgM は低下し、貧血の再燃も認めていない。 | 記載なし |
| 84 | 日本内科学会関東支部関東地方会 2009; 566th: 31. | 64 歳女性。<br>CAD。CLL を合併。 | RTX を投与（詳細不明）。 | 赤血球数の減少が緩徐となったため退院した。 | 記載なし |
| 85 | 日本内科学会関東支部関東地方会 2009; 563rd: 29. | 81 歳男性。<br>CAD。SMZL 合併。 | RTX を 1 週間毎に 4 回投与。 | 貧血は消失した。 | 記載なし |
| 86 | 日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 2009; 53rd-18th: 362. | 19 歳女性。<br>治療抵抗性 AIHA。SLE 合併。 | RTX 500 mg を 2 週間毎に 4 回投与。 | RTX 投与早期より Hb が増加し、投与終了時には溶血所見は消失した。その後ステロイドとシクロスポリン A の治療を継続しているが、再発はない。 | 記載なし |
| 87 | 日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 2009; 53rd-18th: 359. | 4 例中 1 例が AIHA と ITP を合併（Evans 症候群）。 | RTX 375 mg/m$^2$ を 2 週間毎に 2 回投与。 | AIHA に対する効果に関する記載なし。 | 記載なし |
| 88 | 愛媛医学 2009; 28(1): 35-36.<br>日本輸血細胞治療学会誌 2008; 54(6): 663-664. | 59 歳男性。<br>ステロイド抵抗性 CAD。B 細胞性リンパ腫合併。 | RTX を投与（詳細不明）。 | RTX 投与数日後から貧血の改善を認め、4 回投与後には Hb が回復した。 | 記載なし |
| 89 | 臨床血液 2008; 49(9): 1045. | 2 例中 1 例に RTX 投与。<br>55 歳女性。<br>AIHA。リンパ増殖性疾患合併。 | RTX を投与（詳細不明）。 | AIHA に対する効果に関する記載なし。 | 既存の消化管出血の悪化にて死亡した。 |

６．（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

| No. | 書誌情報 | 対象患者<br>（年齢、性別、疾患） | 本薬の用法・用量/<br>併用療法 | 有効性 | 安全性 |
|---|---|---|---|---|---|
| 90 | 臨床血液 2008; 49(9): 1035. | 79 歳男性。<br>CAD。B リンパ球増殖性疾患合併 | RTX 375 mg/m$^2$ を 4 回投与。 | 60 日時点で Hb 値は改善傾向を示しており、以降無治療にて貧血は更に改善している。 | 記載なし |
| 91 | 徳島市民病院医学雑誌 2008; 21/22: 63-64. | 77 歳男性。<br>ステロイド抵抗性 CAD。 | RTX 500 mg を 1 週間毎に 4 回投与。 | 貧血は徐々に改善した、寒冷凝集素は低下した。 | 記載なし |
| 92 | 臨床血液 2008; 49(7): 526. | 65 歳女性。<br>AIHA。WM 合併。 | RTX を投与（詳細不明）。 | 効果不十分であった。 | 記載なし |
| 93 | 西日本皮膚科 2008; 70(1): 115. | 64 歳男性。<br>CAD。CLL 合併。 | RTX を投与（詳細不明）。 | 貧血は徐々に改善に向かった。 | 記載なし |
| 94 | 臨床血液 2007; 48(11): 1489-1491. | 51 歳女性。<br>AIHA。SMZL 合併。 | RTX 375 mg/m$^2$ を 1 週間毎に 8 回投与。<br>PSL 併用。 | AIHA の悪化はなく、約 3 年間にわたって寛解状態を維持している。 | 記載なし |
| 95 | 臨床血液 2007; 48(9): 1068. | 56 歳男性。<br>治療抵抗性 AIHA。肝移植後に発症。 | RTX 375 mg/m$^2$ を投与。<br>ステロイドパルス療法、AZA 併用。 | RTX、ステロイドパルス、AZA の併用療法には抵抗性であった。 | 記載なし |
| 96 | 臨床血液 2007; 48(9): 1045. | 44 歳男性。<br>AIHA。ITP（Evans 症候群）、MCD 合併。 | RTX を投与（詳細不明）。 | Evans 症候群の改善を認めた。治療後 6 ヵ月経過時点で再発はない。 | 記載なし |
| 97 | 臨床血液 2007; 48(7): 571-575. | 75 歳女性。<br>AIHA。DLBCL 合併。 | RTX 375 mg/m$^2$ を 1 週間毎に 3 回投与。<br>PSL 併用。<br>その後 R-CHOP 療法を 6 コース施行。 | RTX 単剤投与により Hb は改善した。治療終了後 6 ヵ月経過時点で AIHA の再燃はない。 | 治療経過中、感染症の合併はなかった。 |
| 98 | 沖縄医学会雑誌 2006; 45(3): 72. | 71 歳女性。<br>ステロイド抵抗性 AIHA。CLL に合併。 | RTX を投与（詳細不明）。 | 貧血の改善を認めた。<br>RTX 治療から約 1 年経過時点で AIHA の増悪は認めていない。 | 重篤な副作用は認めなかった。 |
| 99 | 日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 2006; 50th-15th: 322. | 55 歳女性。<br>治療抵抗性 CAD。SLE 合併。 | RTX を 2 回投与。 | 溶血性貧血の著名な改善を認めた。 | 記載なし |
| 100 | 臨床血液 2006; 47(9): 1263. | 75 歳男性。<br>治療抵抗性 CAD。DLBCL 合併。 | RTX を投与（詳細不明）。 | RTX 投与後すみやかに輸血への反応が認められるようになった。 | 記載なし |

## ６．（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

| No. | 書誌情報 | 対象患者<br>（年齢、性別、疾患） | 本薬の用法・用量/<br>併用療法 | 有効性 | 安全性 |
|---|---|---|---|---|---|
| 101 | 日本腎臓学会誌 2022; 64(6-W): 736.<br>国立病院総合医学会 2023; 76th: 311. | 67 歳女性。<br>Evans 症候群及び抗リン脂質抗体症候群を伴う SLE。ループス腎炎。 | RTX を投与（詳細不明）。<br>副腎皮質ホルモン薬、HCQ、MMF、ワルファリン併用。 | RTX 投与後、貧血及び血小板減少について改善傾向にある。 | 記載なし |
| 102 | 臨床血液 2022; 63(8): 959-960. | 70 代女性。<br>AIHA。 | RTX を投与（詳細不明）。<br>PSL 0.5 mg/kg 併用。 | 全身状態は改善。 | 記載なし。 |
| 103 | 日本臨床外科学会雑誌 2021; 82(suppl): S525. | 91 歳女性。<br>AIHA を合併した盲腸 MALT リンパ腫。 | RTX を投与（詳細不明）。<br>PSL 15 mg/day 併用。 | PSL を漸減するも貧血の進行は認めなかった。その後 RTX 単剤投与にて AIHA 再燃やリンパ腫の再発所見なく経過している。 | 記載なし。 |
| 104 | 日本集中治療医学会学術集会 2022; 49th: 327. | 63 歳男性。<br>AIHA。 | RTX を投与（詳細不明）。<br>副腎皮質ホルモン薬、ステロイドパルス療法、CHDF、PE 併用。 | 病態は安定し、透析を離脱した。 | 記載なし。 |
| 105 | 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 2023; 67:797. | 77 歳女性。<br>キャッスルマン病。AIHA。ITP を合併（Evans 症候群） | RTX を投与（詳細不明）。<br>PSL 40 mg/日（1 mg/kg）、トロンボポエチン受容体作動薬併用。 | 溶血と血小板減少が改善した。PSL を漸減しながら経過観察中。 | 記載なし。 |
| 106 | 日本血液学会学術集会抄録 2022; 84th: S265. | 45 歳男性。<br>低悪性度 B 細胞性リンパ腫合併 CAD。 | BR 療法 2 コース。<br>PSL 40 mg/day 併用。 | 2 コース目の BR 療法後 15 日目にヘモグロビン値 12.2g/dL に回復した。 | 2 コース目の BR 療法後 25 日目に悪寒と発熱が認められ、無顆粒球症に伴う発熱性好中球減少症と診断された。 |
| 107 | 日本血液学会学術集会抄録 2022; 84th: S319. | 31 歳男性。<br>後天性 TTP 合併 Evans 症候群。 | RTX を投与（詳細不明）。<br>ステロイド併用。 | Evans 症候群が 2 回再発し、TTP は 4 年間寛解を維持した。 | 記載なし |
| 108 | 日本血液学会学術集会抄録 2022; 84th: S337. | 44 歳女性。<br>AIHA。 | RTX 投与（詳細不明）。<br>PSL 1 mg/kg、PE、スチムリマブ併用。 | PSL と RTX 治療から 2 週間後、貧血症状が急速に悪化したため、PE とスチムリマブによる治療を開始したところ、貧血は徐々に改善した。 | 記載なし。 |
| 109 | 日本透析医学会雑誌 2023; 56(suppl 1): 683. | 73 歳男性。<br>CAD。 | RTX 480 mg/body を 1 週間毎に 4 回投与。 | 春季のため RTX の効果は確認できず、RTX 投与開始後約 8 ヵ月後時点でヘモグロビン値 7.1 g/dL に低下した。 | 記載なし。 |
| 110 | 日本内科学会関東支部関東地方会 2023; 684th: 58. | 72 歳男性。<br>Evans 症候群合併 CIDP。 | RTX を投与（詳細不明）。<br>第 2 病日より PSL 35 mg/day 開始、第 10 病日より IVIG 開始、第 20 病日より RTX 開始。 | 赤血球・血小板数は回復傾向となったが、下肢筋力低下は進行した。 | 記載なし。 |

## ６．（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

| No. | 書誌情報 | 対象患者<br>（年齢、性別、疾患） | 本薬の用法・用量/<br>併用療法 | 有効性 | 安全性 |
|---|---|---|---|---|---|
| 111 | 日本輸血細胞治療学会誌 2023; 69(2): 344. | 50 代女性。<br>PSL 不応 CAD。 | RTX 375 mg/m$^2$ を 1 週間毎に 8 回投与、又は BR 療法。<br>再発予防のためスチムリマブ投与 | RTX 375 mg/m$^2$ の 2 回目投与後にヘモグロビン値 8.9 g/dL まで上昇したが、RTX の 8 回目投与終了 4 ヵ月後にヘモグロビン値 5.2 g/dL と貧血が進行した。RTX を再開したが効果を認めなかったため、28 日毎に BR 療法を 4 回施行したところヘモグロビン値 10 g/dL 台まで改善した。<br>BR 療法終了 2 ヵ月後にヘモグロビン値が再度低下したため、RTX 375 mg/m$^2$ を 28 日毎に 11 回投与し、ヘモグロビン値 8 g/dL 台で安定した。<br>RTX 中止で溶血発作の再発が予想されるため、スチムリマブを導入したところ、ヘモグロビン値 12 g/dL 台を維持している。 | 明らかな有害事象は認めていない。 |
| 112 | 日本臨床リウマチ学会プログラム・抄録集 2023; 38th: 289. | 年齢及び性別不明。<br>SLE。難治性 AIHA。 | RTX を投与（詳細不明）。<br>PSL 1 mg/kg 併用。 | 貧血は著明に改善し、ビリルビンや LDH の改善がみられたため、RTX が奏功したと考えられた。 | 記載なし。 |
| 113 | 臨床血液 2022; 63(11): 1590. | 60 代男性。<br>AIHA。 | RTX を投与（詳細不明）。<br>PE、ステロイド併用。 | 救命を得た。 | 記載なし。 |
| 114 | 臨床血液 2023; 64(5): 432. | 58 歳男性。<br>CAS（感染症やリンパ増殖性疾患に続発する CAD）を伴うリンパ形質細胞性リンパ腫。 | ベンダムスチン療法、BR 療法。 | ベンダムスチン療法や BR 療法の施行により IgM の低下を認めていたが、寒冷凝集素価は低下せず、COVID-19 等の感染症を契機に溶血発作を繰り返していた。腫瘍量と寒冷凝集素価は比例しておらず、溶血発作を繰り返した。 | 記載なし。 |
| 115 | 臨床血液 2023; 64(7): 697. | 48 歳女性。<br>CAD。 | RTX 375 mg/m$^2$ を 1 週間毎に 4 回投与。<br>PSL 1 mg/kg、血液透析、輸血併用。 | 緩徐に LDH 及びビリルビンの低下を認め、輸血頻度が減少したが、腎機能の改善は得られなかった。 | 記載なし。 |

略語： AATP, 後天性無巨核球性血小板減少性紫斑病; AH13, 後天性血友病 13; AIHA, 自己免疫性溶血性貧血; AIN, 自己免疫性好中球減少症; AITP, 自己免疫性血小板減少症; ARS, アミノアシル tRNA 合成酵素; AZA, アザチオプリン; BR 療法, ベンダムスチンとリツキシマブの併用療法; CAD, 寒冷凝集素症; CHDF, 持続血液濾過透析; CIDP, 慢性炎症性脱髄性多発神経炎; CLL, 慢性リンパ性白血病; DLBCL, びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫; Hb, ヘモグロビン; HCQ, ヒドロキシクロロキン; ICU, 集中治療室; IgM, 免疫グロブリン M ; ITP, 特発性血小板減少性紫斑病; IVIG, 免疫グロブリン大量静注療法; LDH, 乳酸脱水素酵素; LPL, リンパ形質細胞性リンパ腫; MALT, 粘膜関連リンパ組織; MCD, 多中心性キャッスルマン病; MGUS, 単クローン性免疫グロブリン血症; MMF, ミコフェノール酸 モフェチル; PE, 単純血漿交換; PLL, 前リンパ球性白血病; PR, 部分寛解; PRCA, 赤芽球癆; PSL, プレドニゾロン; RA, 関節リウマチ; R-CHOP 療法, リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロンの併用療

６．（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

法; RTX, リツキシマブ; SjS, シェーグレン症候群; SLE, 全身性エリテマトーデス; SLL, 小リンパ球性リンパ腫; SMZL, 脾辺縁帯リンパ腫; TLS, 腫瘍崩壊症候群; TTP, 血栓性血小板減少性紫斑病; WM, 原発性マクログロブリン血症.

別添

第 58 回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　資料 3-1　抜粋

| | | | |
|---|---|---|---|
| 要望番号 | IV-168, 169 | 要 望 者 名 | 一般社団法人日本血液学会 |
| 要望された医薬品 | | 一　般　名 | リツキシマブ（遺伝子組換え） |
| | | 会　社　名 | 全薬工業株式会社 |
| 要 望 内 容 | | 効能・効果 | 広義の自己免疫性溶血性貧血（温式、冷式を含む） |
| | | 用法・用量 | リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m$^2$ を 1 週間間隔で計 4 回点滴静注する。 |
| 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価 | | | （1）適応疾病の重篤性についての該当性　ア<br>〔特記事項〕<br>自己免疫性溶血性貧血（以下、「AIHA」）は、赤血球膜上の抗原に対する自己抗体により赤血球の傷害及び溶血が生じる免疫性溶血性貧血の総称であり、自己抗体が体温（37℃）近くで反応する場合（温式 AIHA）と、体温以下の低温条件で反応する場合（冷式 AIHA：寒冷凝集素症〈以下、「CAD」〉及び発作性寒冷ヘモグロビン尿症〈以下、「PCH」〉）がある。<br>温式 AIHA、CAD 及び PCH の臨床像は多様であり、重度の貧血等により死亡に至る場合がある。また、慢性的に溶血が持続しステロイド剤等の長期投与が必要となった場合でも、感染症等の生命に重大な影響を及ぼす副作用を発現するおそれがある。したがって、重篤性は「ア：生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」に該当すると判断した。<br><br>（2）医療上の有用性についての該当性　ウ<br>〔特記事項〕<br>要望された適応について、リツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「本剤」）に欧米等 6 カ国における承認はないものの、以下の理由等から、有用性は「ウ：欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当すると判断した。<br>① 海外の臨床試験や国内外の症例報告等において、温式 AIHA、CAD 及び PCH に対する本剤の有用性が報告されていること（温式 AIHA：Br J Haematol 2013; 163: 393-9、Am J Hematol 2017; 92: 23-7 等、CAD：Blood 2004; 103: 2925-8、Leuk Lymphoma 2006; 47: 253-60 等、PCH：Transfusion 2007; 47: 1902-4）。また、国内外の診療ガイドラインにおいて、温式 AIHA、CAD 及び |

| | |
|---|---|
| | PCH に対する治療選択肢として本剤が記載されていること。<br>② AIHA は臨床症状や好発年齢等、種々の観点から異なる特徴を有する病態を包含するが、自己抗体（温式抗体又は冷式抗体）により溶血が生じる病態は共通であり、B 細胞傷害作用により自己抗体の産生を抑制する本剤は、温式 AIHA、CAD 及び PCH のいずれに対しても治療効果を示すことが期待されること。 |
| 備　　考 | |