

(別添様式 1 - 1)

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））

## 1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名；一般社団法人 日本血液学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名； ) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名； )	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	リツキシマブ（遺伝子組換え）
	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
	国内関連学会	日本小児血液・がん学会 (選定理由：自己免疫性溶血性貧血を診療する小児血液専門医が所属する学会であるため)
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	広義の自己免疫性溶血性貧血（温式、冷式を含む）
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 375 mg/m <sup>2</sup> を1週間間隔で計4回点滴静注する。
	備考	(特記事項等)
		<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病用医薬品	<u>約 1,200 人～1,500 人</u> <推定方法>	

<p>の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)</p>	<p>自己免疫性溶血性貧血 (autoimmune hemolytic anemia、以下、AIHA) は、広義には温式 AIHA、寒冷凝集素症 (cold agglutinin disease、以下、CAD) 及び発作性寒冷ヘモグロビン尿症 (paroxysmal cold hemoglobinuria、以下、PCH) を含み、狭義では温式 AIHA を示す。</p> <p>以下の内容から、AIHA の患者数を約 <u>1,200 人～1,500 人</u> と推定する。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業の特発性造血障害に関する調査研究班の自己免疫性溶血性貧血診療の参照ガイド[1]によると、AIHA (広義) の推定患者数は、100 万人対 3～10 人、年間発症率は 100 万人対 1～5 人と示されており、日本の人口を 1 億 2500 万人として換算した場合、本邦における推定患者数は 375～1,250 人、年間発症数は 125～625 人である。</li> <li>2. 本疾患に対する疫学調査である 1998 年度の厚生労働科学研究費特定疾患対策研究事業 特定疾患治療研究事業 未対象疾患の疫学像を把握するための調査研究班 (班長 大野良之) による調査では、AIHA (広義) の受療患者数推計値は 1,500 人 (95%信頼区間: 1,300～1,700 人) であった[2]。また、AIHA (広義) は、抗赤血球自己抗体の反応至適温度によって、温式抗体 (37℃) によるものと、冷式抗体 (4℃) によるものに大別され、温式抗体が原因となる病型は、温式 AIHA (狭義の AIHA) とされる。冷式抗体が原因になる病型は、更に CAD と PCH に分類される。溶血性貧血患者 (推計患者数 2,600 人、95%信頼区間 2,300 人～2,900 人) における患者割合について、温式 AIHA が 47.1%、CAD が 4.0%、PCH が 1.0%と報告[1]されており、患者数は温式 AIHA が 1,225 人、CAD が 104 人、PCH が 26 人と推定される。</li> <li>3. AIHA (広義) は指定難病であり (指定難病 61)、2020 年度末の特定医療費 (指定難病) 受給者証所持者数は 1,275 人であるとの報告がある[3]。</li> </ol>
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>[効能又は効果]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫</li> <li>○ CD20 陽性の慢性リンパ性白血病</li> <li>○ 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患</li> <li>○ 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎</li> <li>○ 難治性のネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)</li> <li>○ 慢性特発性血小板減少性紫斑病</li> <li>○ 後天性血栓性血小板減少性紫斑病</li> <li>○ 全身性強皮症</li> <li>○ 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡</li> <li>○ 視神経脊髄炎スペクトラム障害 (視神経脊髄炎を含む) の再発予防</li> <li>○ 下記の ABO 血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制</li> </ul>

<p>腎移植、肝移植</p> <p>○ インジウム (<math>^{111}\text{In}</math>) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液及びイットリウム (<math>^{90}\text{Y}</math>) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液投与の前投与</p> <p>〔用法及び用量〕</p> <p>〈B 細胞性非ホジキンリンパ腫〉</p> <p>通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 <math>375\text{mg}/\text{m}^2</math> を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1 サイクルあたり 1 回投与する。維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 <math>375\text{mg}/\text{m}^2</math> を点滴静注する。投与間隔は 8 週間を目安とし、最大投与回数は 12 回とする。</p> <p>〈慢性リンパ性白血病〉</p> <p>他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として初回に 1 回量 <math>375\text{mg}/\text{m}^2</math>、2 回目以降は 1 回量 <math>500\text{mg}/\text{m}^2</math> を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルに合わせて、1 サイクルあたり 1 回点滴静注する。最大投与回数は 6 回とする。</p> <p>〈免疫抑制状態下の B 細胞性リンパ増殖性疾患〉</p> <p>通常、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 <math>375\text{mg}/\text{m}^2</math> を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。</p> <p>〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症〉</p> <p>通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 <math>375\text{mg}/\text{m}^2</math> を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。</p> <p>〈難治性のネフローゼ症候群〉</p> <p>通常、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 <math>375\text{mg}/\text{m}^2</math> を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。ただし、1 回あたりの最大投与量は <math>500\text{mg}</math> までとする。</p> <p>〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉</p> <p>通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 <math>1,000\text{mg}/\text{body}</math> を 2 週間間隔で 2 回点滴静注する。</p> <p>〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉</p> <p>通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 <math>375\text{mg}/\text{m}^2</math> を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、初回投与から 6 カ月毎に 1 回量 <math>1,000\text{mg}/\text{body}</math> (固定用量) を 2 週間間隔で 2 回点滴静注する。</p> <p>〈ABO 血液型不適合腎移植・肝移植〉</p> <p>通常、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 <math>375\text{mg}/\text{m}^2</math> を点滴静注</p>
---

	<p>する。ただし、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>〈イブリツモマブ チウキセタンの前投与〉</p> <p>通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 250mg/m<sup>2</sup> を 1 回、点滴静注する。</p> <p>〈効能共通〉</p> <p>本剤は用時生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液にて 1～4mg/mL に希釈調製し使用する。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 （該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な 1 つにチェックする。）</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>（上記の基準に該当すると考えた根拠）</p> <p>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、抗赤血球自己抗体は、体温近くである 37℃（温式 AIHA の場合）、あるいは体温以下の低温条件（CAD、PCH の場合）で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起こす能力を持つ抗体である[1]。</p> <p>AIHA の発症頻度は低く、すべての年齢層に発症し、病因・病態・自然歴は患者毎に多様である。経過により急性（推定発病又は診断から 6 カ月までに寛解）又は慢性（推定発病又は診断から 6 カ月以上遷延）、基礎疾患や随伴疾患の有無により特発性（基礎疾患を認めない）又は続発性（先行又は随伴する基礎疾患を認める）に分類される。また、薬物療法の必要性和ヘモグロビン濃度に基づく重症度分類が示されている[1]。</p> <p>温式 AIHA の自己抗体は原則 IgG であり、多クローン性を示す。臨床像は多様性に富み、発症の仕方も急激から潜行性まで幅広く、急激発症では発熱、全身衰弱、心不全、呼吸困難、意識障害を伴うことがあり、ヘモグロビン尿や乏尿も受診理由となる。急激発症は小児や若年者に多く、高齢者では潜行性が多くなるが例外も多い。受診時の貧血は高度が多く、症状の強さには貧血の進行速度、心肺機能、基礎疾患などが関連する[1]。</p> <p>CAD の自己抗体はほとんどが IgM で、Ii 血液型特異性を示し、補体経路を活性化する。臨床症状は、溶血と末梢循環障害である。循環障害の症状として、四肢末端・鼻尖・耳介のチアノーゼ、感覚異常、Raynaud 現象などがみられる。感染に続発する CAD は、比較的急激に発症し、ヘモグロビン尿を伴い貧血も高度となることが多い。特発性慢性 CAD の発症は潜行性が多く、慢性溶血が持続するが、寒冷曝露による溶血発作を認めることもある[1]。</p> <p>PCH は、特異な IgG 自己抗体である Donath-Landsteiner 抗体（以下、DL 抗体）が原因であり、P 血液型特異性を示す。DL 抗体は寒冷条件で赤血球</p>

と反応し補体第一成分を結合し、その結果補体が活性化されて溶血する。DL抗体は補体活性化能を持つほかのIgM抗体より強い溶血活性を持ち、低温では凝集素活性を示すこともある。古くから梅毒との関連が知られており、梅毒性の定型例では、発作性反復性の血管内溶血とヘモグロビン尿をきたす。寒冷曝露から数分～数時間後に、背部痛、四肢痛、腹痛、頭痛、嘔吐、下痢、倦怠感に次いで、悪寒と発熱を発現する。急性ウイルス感染後の小児PCHは5歳以下に多く、男児に優位で、季節性、集簇性を認めることがある。発症が急激で溶血は激しく、腹痛、四肢痛、悪寒戦慄、ショック状態や心不全をきたし、ヘモグロビン尿に伴って急性腎不全をきたすこともある[1]。

温式AIHAでは、成人例では、無治療か適切な副腎皮質ステロイド薬による治療が行われない場合の死亡率は31～53%と報告されており、何らかの介入を行わなければ予後不良な疾患である。ステロイド療法を行った場合の1年以内の死亡率は8.5～9.1%と適切な治療を行わない場合に比べて著しく低く、有効性も65～84%とおおむね良好であり、特発性症例の80～90%はステロイド薬単独で管理が可能と考えられる[1]。国内ガイドライン[1]に引用されている海外の総説では、適切な治療が行われない場合のAIHAの死亡率が31～46%、副腎皮質ホルモン剤による治療を行った場合の死亡率が28%、適切な治療を行った場合の死亡率が14%（原疾患及び治療が原因の死亡率が11%）、またAIHAが比較的良好な経過を辿ることを示した報告における1年死亡率が9%、との報告がまとめられている[4]。

長期予後と自然歴については、国内で実施された温式AIHAに関する追跡調査成績[1][5]において、コホート1（後方視的研究）では、185例（特発性152例、続発性33例）で9.67年の観察期間（平均）における死亡例が75例（40.5%、特発性53例、続発性22例）、特発性の症例の5年生存率が80%、10年生存率が70%であるが、続発性の症例では1年までに40%が死亡することが報告された。コホート2（前方視的研究）では、223例（特発性160例、続発性63例）で4.83年の観察期間（平均）における死亡例が63例（28.3%、特発性33例、続発性30例）、特発性の5年生存率が80%、10年生存率が74%であるが、続発性の予後は不良であったことが報告されている。

AIHA症例にみる合併症の多くは、疾患自体によるものより、ステロイド薬や免疫抑制薬の長期使用に関連するものがほとんどで、重症感染、消化性潰瘍、心血管障害、脳血管障害、肥満、糖尿病、高血圧、血栓性静脈炎、骨粗鬆症、大腿骨頭壊死、出血傾向などがあり、これらは死因としても重要である[1]。また、数年以上の経過中にほかの自己免疫疾患が加わって免疫異常のスペクトルが広がり、SLEなど他の自己免疫疾患を発現する場合もある[1]。

CAD及びPCHについては、非常に希少な疾患であり体系的なデータを提示することは難しいが、感染後のCAD発現では2～3週の経過で消退し再燃

せず、リンパ性腫瘍に続発するものは基礎疾患によって予後は異なり、慢性特発性 CAD は基本的に高齢者に多く予後は楽観できないものの、自然寿命を著しく短縮するとは考えにくいとする報告もある[1]。近年慢性特発性 CAD は、リンパ形質細胞性リンパ腫 (lymphoplasmacytic lymphoma, LPL) などの低悪性度リンパ腫とは異なる、独立したリンパ増殖性疾患 (lymphoproliferative bone marrow disorder, LPD) であることが分かり[6]、WHO 分類第 5 版でも単クローン性免疫グロブリン血症の一種と位置付けられている[7]。慢性特発性 CAD から悪性リンパ腫に進展する例は 10 年で 3~4% 程度とされ、その程度は低いものと考えられている[8][9]。

以上より、温式 AIHA、CAD 及び PCH は病態の多様性を反映して臨床像も多様であり、症例によっては、原疾患により死亡する場合もあることから、「ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)」に該当し、また、続発性の症例では基礎疾患が併存すること、ステロイド剤や免疫抑制剤による長期治療を要する場合や、慢性的に溶血が持続する場合があるなど、「ウ その他、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」にも該当すると判断した。

## 2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
- ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる

(上記の基準に該当すると考えた根拠)

現状において、リツキシマブ (遺伝子組換え) (以下、リツキシマブ) は海外及び国内において AIHA に対して承認を取得していない。

温式 AIHA について、欧州のガイドラインでは、初期治療として副腎皮質ステロイド薬が使用され、ステロイド療法に対して治療抵抗性を示す場合又はステロイド療法で効果を認めた後の再発やステロイド依存性となった場合において、リツキシマブの使用が推奨されている[10][11]。

また、国内のガイドラインでは、第一選択治療として副腎皮質ステロイド薬が推奨されている。現状においては摘脾術が標準的な二次治療として推奨されているが、各患者の状態を考慮して免疫抑制薬も選択される。また、リツキシマブが、ステロイド治療抵抗性の AIHA に対する二次又は三次の治療として標準治療に位置付けられる可能性があることが示されている[1]。

温式 AIHA に対するステロイド療法により 70~80% の患者が改善を認めるが、そのうちの 15% が治療抵抗性で、60% がステロイド依存性となり、二次治療として摘脾術が実施されること[12]、再発例や摘脾術が実施できない患者に対して免疫抑制剤が使用されるが有効性は約 30% であること[13]が報告

されている。また、温式 AIHA に対するステロイド療法により死亡率の低下を認めるが、過量投与や長期投与によって、不可逆的で重篤な副作用や合併症を発現する可能性がある。ステロイド療法が有効な場合には、長期投与による多彩な副作用（消化性潰瘍、易感染性、満月様顔貌、痤瘡、骨粗鬆症、糖代謝異常（糖尿病）、脂質代謝異常（高脂血症）、白内障、緑内障、大腿骨頭壊死）に注意する必要がある[1]。

摘脾術は、免疫抑制剤と比較して有効性は高く、感染症、血栓症及び高血圧などの発現も懸念されるものの、それらの副作用を考慮した予防や管理は可能であるため、標準的な二次治療として位置付けられている。しかしながら、病態の消失を期待することは困難であり、患者によっては摘脾術が実施できない場合もあることから、新たな治療法が求められている。

リツキシマブは、B リンパ球を選択的に傷害することで抗体産生を抑制すると考えられ、その作用機序から摘脾術と同様の有効性が期待でき[14][15][16][17][18][19]、更に、摘脾術が実施できない患者への投与が可能であり、摘脾術と比較して侵襲性も低い。

以上より、国内外のガイドラインにおいて、リツキシマブは、副腎皮質ステロイド薬の第一選択治療で効果を認めなかった患者への使用が推奨されており、温式 AIHA に対する治療方針は国内外で相違ないと考えられることから、「ウ 欧米等において標準的療法に位置付けられており、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。

CAD について、欧州のガイドラインでは、CAD に対するステロイド療法及び摘脾術は有効性の低さや病因（自己抗体はほとんどが IgM であり、摘脾術では除去できない）から使用が推奨されておらず、アルキル化剤は毒性により使用が推奨されていない。一方で、リツキシマブについては、有効性が示されており[20][21][22][23]、症候性の貧血、重篤な循環障害及び輸血が必要な場合の初期治療として使用が推奨されている[10][11]。

国内ガイドライン[1]では、副腎皮質ステロイド薬による効果が低いこと、摘脾術は一部の特異的な CAD（IgG 型等）のみに適応となること、また特発性慢性 CAD では単クローン性リンパ増殖性疾患に準じた治療が試みられるが効果は一定せず期待できないこと等が示されている。

リツキシマブについては、特発性慢性 CAD に対して有効と考えられ、第一選択治療に推奨するとの意見があるが、効果が一過性であり継続投与が必要であること、及び CAD の貧血が重篤ではないことから適応について慎重な判断が必要であることが示されている。

なお、CAD については 2022 年 6 月にスチムリマブ（遺伝子組換え）（販売名：エジャイモ点滴静注 1.1g）（以下、スチムリマブ）が国内で初めて「寒冷凝集素症」を効能・効果として承認された。スチムリマブは抗補体（C1s）

	<p>モノクローナル抗体であり、古典的補体経路を阻害し、溶血を抑制する。スチムリマブについては、今後の国内外のガイドラインの改訂で CAD に対する治療選択肢に加わると予想されるが、根治的な治療法ではなく、溶血を抑制するためには投与を2週間毎に継続することが必要である点でリツキシマブとは異なっている。また、抗補体モノクローナル抗体であることから、髄膜炎菌等の感染症に注意が必要である点や、CAD の症状のうち、肢端チアノーゼ等の循環器症状については補体を介しておらず、単剤治療では効果がないとされている点について、リツキシマブと異なっており[24]、米国血液学会の「How I treat cold agglutinin disease.」では、高齢患者に対してはリツキシマブ単剤療法を第一選択治療として位置付けており、スチムリマブについては第二選択治療と位置付けている[25]。</p> <p>以上より、国内ガイドライン[1]において、CAD に対するリツキシマブの使用については慎重な判断が求められているが、国内外のガイドラインで、CAD に対する治療方針に大きな相違はないことから、「ウ 欧米等において標準的療法に位置付けられており、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。</p> <p>PCH については、国内外のガイドラインにおいて、溶血の抑制に副腎皮質ステロイド薬の使用が記載されている。リツキシマブについては慢性又は難治性の症例に対して使用され、有効であった症例が紹介されている[1][26]。以上より、「ウ 欧米等において標準的療法に位置付けられており、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。</p>
追加のエビデンス（使用実態調査を含む）収集への協力	<p><input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可</p> <p>（必ずいずれかをチェックする。）</p>
備考	

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等6か国での承認	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州
------------	---

状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	〔欧米等 6 各国での承認内容〕		
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		
	米国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪州	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	欧米等 6 各国での標準的使用状況 (欧米等 6 各国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
		〔欧米等 6 各国での標準的使用内容〕	
欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)			
米国		ガイドライン名	不明
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	

		ガイドラインの根拠論文	
		備考	<p>保険償還あり。</p> <p>CMS.gov の Medicare Coverage Database では、ステロイド療法や脾摘などの既存治療に治療抵抗性を示す自己免疫性溶血性貧血の患者について、適応外であるが保険償還の対象となっていることが示されている[27]。</p> <p>Accepted Off-label Uses Approved by (CONTRACTOR NAME)</p> <p>Autoimmune hemolytic anemia - RITUXIMAB is covered for those patients with autoimmune hemolytic anemia condition that is refractory to conventional treatment (e.g., corticosteroid treatment and splenectomy)</p>
	英国	ガイドライン名	The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. (British Society for Haematology) [10]
		<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>1. <u>Primary warm AIHA - second line treatment: Recommendation</u> <u>Rituximab (1B)</u> <u>特発性温式 AIHA に対する二次治療</u> <u>リツキシマブ (1B)</u></p> <p>2. <u>Treatment of primary CHAD: Recommendations</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Patients should be advised to avoid cold exposure where possible (1C)</li> <li>・ Indications for treatment: symptomatic anaemia, severe circulatory symptoms or transfusion dependence (1C)</li> <li>・ <u>First line treatment: rituximab</u>, or if clonality has been demonstrated, the addition of fludarabine may be considered <u>(1B)</u> <u>特発性 CAD に対する治療</u></li> <li>・ 可能な限り寒冷曝露を避ける (1C)</li> <li>・ 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)</li> <li>・ 初回治療：リツキシマブ、又はクローナ</li> </ul>

		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 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	1. Specific management strategies <u>Primary warm AIHA</u> Rituximab <u>The standard regimen is 375 mg/m<sup>2</sup> weekly for four consecutive weeks</u> but low dose rituximab achieves profound B cell suppression when used for autoimmune disorders (Provan et al, 2007). Rituximab 100 mg 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. <u>特発性温式 AIHA</u> に対する具体的な管理戦略 <u>リツキシマブ</u> : <u>標準的なレジメンは 375 mg/m<sup>2</sup> を週 1 回、4 週間投与であるが</u> 、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深い B 細胞抑制を達成する (Provan et al, 2007)。リツキシマブ 100 mg の週 1 回 4 週間投与にプレドニゾロンを併用し、初回治療又は二次治療として投与した場合は、同等の奏効率を示した (Barcellini et al, 2012)。しかし、リツキシマブの標準用量での治療による試験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り追跡期間が短いため、比較するには限界がある。	
ガイドラインの根拠論文	1. 温式 AIHA : [14] [15] [16] [17] [18] [19] [28] 2. CAD : [21] [22] [23]	
備考	保険償還あり。 NHS England では、原発性免疫不全症に伴う血球減少患者について保険償還の対象となっていることが示されている。自己免疫性の血球減少	

		<p>は、血球に対する自己抗体の産生を特徴とし、自己免疫性溶血性貧血（AIHA）、自己免疫性好中球減少症（AIN）、自己免疫性血小板減少症（ITP）又はこれらの疾患が複数合併している場合が含まれる[29] [30]。</p> <p>Medicines not reimbursed through national prices and directly commissioned by NHS England RITUXIMAB - Cytopenia complicating primary immunodeficiency</p> <p>Definitions: Primary immune deficiency (PID) is a rare condition resulting from the failure of the immune system to produce sufficient antibodies or mount an adequate cellular immune response to fight infections. （中略） The autoimmune cytopaenias are characterised by the production of antibodies against blood cells and include autoimmune haemolytic anaemia (AIHA), autoimmune neutropenia (AIN), autoimmune thrombocytopenia (ITP) or various combinations of these conditions. （後略）</p>
独国	ガイドライ ン名	不明
	効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
	用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	
	ガイドライ ンの根拠論文	
	備考	
仏国	ガイドライ ン名	Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) Anémie Hémolytique Auto-Immune. [11]
	効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	1. Principes du traitement des anémies hémolytiques auto-immunes : - AHAI à auto anticorps « chauds » : <u>En cas de « cortico-résistance »</u> (persistence de l'anémie et d'une hémolyse active avec besoins

			<p>transfusionnels après au moins 3 à 4 semaines de traitement) ou de « <u>cortico-dépendance</u> » (récidive de l'anémie hémolytique lors de la décroissance de la corticothérapie avec nécessité de maintenir une dose de corticoïdes supérieure à 10 mg/j d'équivalent-prednisone), d'autres traitements à visée « d'épargne cortisonique » doivent être envisagés parmi les suivants : <u>le rituximab</u> (hors AMM/RTU, grade A) dont le taux de réponse est de 75% à 1 an lorsqu'il est utilisé en 2ème ligne, les immunosuppresseurs (azathioprine, mycophénolate mofetil...) ou encore la splénectomie.</p> <p><u>温式AIHA (成人、小児) :</u>  <u>ステロイド治療抵抗性</u> (3~4週間の治療後に輸血が必要な貧血及び溶血が持続する場合) 又は <u>ステロイド依存症</u> (&gt; 10 mg/day、ステロイドの減量中に溶血性貧血が再発し副腎ステロイド薬の投与を維持する必要ある場合、以下の治療が考慮されるべきである。  <u>リツキシマブ (適応外/Grade A)</u>、免疫抑制剤 (アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル等) 又は脾摘術</p> <p>2. AHAI à auto-anticorps « froids » :  La MAF de l'adulte ne relève le plus souvent d'aucun traitement médicamenteux « spécifique », et implique avant tout d'éviter l'exposition au froid et à défaut de se protéger de manière adéquate afin de limiter l'intensité de l'acrocyanose et le risque d'apparition de troubles trophiques. La splénectomie est notoirement inefficace (hémolyse intra-hépatique ± intra-vasculaire) et n'a pas sa place dans ce contexte. Le recours aux corticoïdes, dont l'efficacité n'est pas prouvée dans ce contexte, doit être évité et surtout sur le long terme sous peine d'exposer les patients souvent âgés à d'importants effets secondaires.</p>
--	--	--	---

			<p>En cas d'anémie mal tolérée, le patient peut être transfusé avec des concentrés érythrocytaires réchauffés à 37°C. Il existe quelques données dans la littérature suggérant que le recours ponctuel à un agent stimulant l'érythropoïèse (érythropoïétine recombinante par voie sous-cutanée) à forte dose (hors AMM, grade C) pourrait permettre une épargne transfusionnelle en cas de poussées intermittentes d'anémie chez des patients ayant un taux de réticulocytes inadapté. Dans les formes les plus sévères (hémoglobine &lt; 10 g/dl), <u>un traitement par le rituximab (grade B)</u> à doses classiques (4 injections hebdomadaires pendant 4 semaines à la dose 375 mg/m<sup>2</sup>) <u>en monothérapie</u> ou en association à la fludarabine (grade B) et/ou le cyclophosphamide (grade C) par voie orale peut se discuter mais cela relève d'un avis spécialisé hospitalier.</p> <p><u>成人冷式 AIHA (成人 CAD) :</u>  通常、特別な薬物治療は必要なく、第一に寒冷曝露を避け、それが不可能であれば、先端チアノーゼの強度と栄養障害のリスクを抑制するために十分に保護する必要がある。脾摘術は無効である。副腎皮質ホルモン剤の使用は、その有効性が証明されていないため、特に長期的使用は避けるべきである。高齢患者はより重大な副作用発現にさらされることになる。耐性の低い貧血の場合、37°Cに再加熱した赤血球輸血をすることができる。高用量の赤血球生成促進剤（遺伝子組み換えエリスロポエチン皮下投与）の臨時使用（適応外、グレードC）により、網状赤血球レベルが不十分な患者の貧血が断続的に再燃する場合に輸血を温存できるとする文献データが複数報告されている。Hb &lt; 10 g/dl の重症例に対して、<u>リツキシマブの標準的な用法・用量（375 mg/m<sup>2</sup>を週1回、4回投与）による単独療法（グレードB）</u>又はフルダラビン</p>
--	--	--	--

			<p>との併用療法（グレードB）、及び／又はシクロホスファミド（グレードC）が考慮されるが、専門家の助言が必要である。</p>
		<p>用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）</p>	<p>1. Traitement des AHAI à auto-anticorps « chauds »</p> <p>Rituximab (hors AMM, RTU en cours)</p> <p>Si la corticothérapie s'avère totalement inefficace avec nécessité d'un support transfusionnel après 2 semaines de traitement bien conduit, (environ 10 à 15% des patients), une deuxième ligne de traitement doit être discutée précocement en lien avec un centre spécialisé. Actuellement et sur la base de 2 essais contrôlés récents réalisés chez l'adulte, le rituximab (hors-AMM, RTU en cours) est le médicament qui a le meilleur rapport bénéfice/risques (grade A/B). Il peut être utilisé soit selon <u>le schéma classique de 4 injections hebdomadaires à 375 mg/m<sup>2</sup> pendant 4 semaines</u>, soit selon le schéma type « polyarthrite rhumatoïde » correspondant une dose fixe de 1000 mg à 2 semaines d'intervalle (J1 et J15).</p> <p><u>温式 AIHA（成人、小児）：</u> <u>リツキシマブ（適応外）</u></p> <p>副腎皮質ステロイド療法が無効で、2週間以上経過しても輸血が必要な場合（約10～15%の患者）、早期に専門施設と連携して二次治療を検討する必要がある。成人を対象とした2つのランダム化比較試験によると、リツキシマブ（適応外）が最もベネフィット／リスク比が高い薬剤である（グレードA／B）。<u>375 mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で4回投与する古典的なレジメン、又は、1000 mgを2週間間隔（day 1, 15）で投与する関節リウマチ型のレジメンがある。</u></p> <p>2. AHAI à auto-anticorps « froids » :</p> <p>Dans les formes les plus sévères (hémoglobine &lt; 10 g/dl), un traitement par le rituximab (grade</p>

		<p>B) à doses classiques (4 injections hebdomadaires pendant 4 semaines à la dose <u>375 mg/m<sup>2</sup></u>) en monothérapie ou en association à la fludarabine (grade B) et/ou le cyclophosphamide (grade C) par voie orale peut se discuter mais cela relève d'un avis spécialisé hospitalier.</p> <p><u>成人冷式 AIHA (成人 CAD) :</u></p> <p>Hb &lt; 10 g/dl の重症例に対し、リツキシマブの通常用量 (<u>375 mg/m<sup>2</sup></u> を 1 週間間隔で 4 回投与) による単独療法 (グレード B)、又はフルダラビンとの併用 (グレード B) やシクロホスファミドとの併用 (グレード C) が検討されることもあるが、専門家の助言に従わなければならない。</p>
	ガイドラインの根拠論文	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 温式 AIHA : [14] [15] [16] [18] [19] [31] [32] [33] [34] [35] [36] (なお、[33] [34] [35] [36] は小児に対する報告。)</li> <li>● CAD : [22]</li> </ul>
	備考	
加国	ガイドライン名	不明
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
	用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	
豪州	ガイドライン名	不明
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	

	る記載箇所)	
	ガイドライン の根拠論文	
	備考	

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

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

国内外におけるリツキシマブの AIHA に対する臨床試験等の実施状況について調査するため、2022 年 1 月時点の PubMed データベースにおいて“rituximab OR rituxan OR mabthera”及び“autoimmune hemolytic anemia OR AIHA”をキーワードに設定し、article type として“clinical trial”、“randomized controlled trial”を指定して検索し、臨床第 III 相試験の 2 件が該当した。また、ガイドラインに引用されている報告（9 件）を追加し、11 件の報告を以下に示した。

＜海外における臨床試験等＞

#### (1) 温式 AIHA

##### 1) 臨床第 III 相試験

##### a) 温式 AIHA に対する無作為化臨床第 III 相試験（デンマーク、英国及び仏国ガイドラインの引用文献） [15]

新規に温式 AIHA と診断され未治療の 64 例を対象とした多施設、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、且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、プレドニゾン単剤群とプレドニゾンとリツキシマブ併用群にランダム化した。全ての患者で、プレドニゾン 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。プレドニゾンとリツキシマブ併用群においては、リツキシマブ 375 mg/m<sup>2</sup> を週 1 回、4 回投与した。

本試験の主たる評価は 2 群間の奏効率の比較とし、治療開始から 3 カ月、6 カ月及び 12 カ月に評価を実施した。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ン治療（10 mg/日未満）を実施しているがその他の CR の要件を満たす場合、安定した代償性された溶血性貧血の状態であること、又はプレドニゾン治療（10 mg/日未満）を除く他の治療の必要が無

くヘモグロビン値が許容範囲であることとし、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及びプレドニゾロンとリツキシマブ併用群にそれぞれ32例がランダム化された（表1）。

表1 患者背景

	単剤群	併用群	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 ( $\times 10^9/L$ ) *1	192 (2-715)	74 (48-128)	0.58
血小板数 ( $\times 10^9/L$ ) *1	317 (20*2-750)	327 (127-540)	0.96
ビリルビン ( $\mu\text{mol/L}$ ) *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 ( $\mu\text{mol/L}$ ) *1	79 (47-122)	85 (45-142)	0.21

\*1 中央値 (範囲)

\*2 Evans 症候群

治療開始から3カ月時点の奏効率 (CR+PR) は、両群で約50%であったが、6カ月時点のCR率は、プレドニゾロン単剤群が39% (95%信頼区間 (CI) 22-59)、プレドニゾロンとリツキシマブ併用群が63% (95% CI 44-80)、12カ月時点のCR率はそれぞれ36% (95% CI 19-56) と75% (95% CI 55-89) で、プレドニゾロンとリツキシマブ併用群で有意に高かった ( $p=0.003$ )。観察期間36カ月時点では、ステロイド単剤群では45%で奏効 (CR 又は PR) を維持していたのに対し、プレドニゾロンとリツキシマブ併用群では70%で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リツキシマブ併用群で有意に延長し ( $p=0.02$ )、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、両群間で差を認めず、また、再発や非奏効の場合の脾摘実施例数を比較した場合、両群で同様であった。

有害事象及び重篤な有害事象 (SAE、致命的又は致命的ではない事象) 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、倦怠感であり、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リツキシマブ併用群で4例 [肺炎、虚血性脳卒中、心不全 (2例)]、プレドニゾロン単剤群で3例 (虚血性脳卒中、心

不全、殺人)であった。プレドニゾンとリツキシマブ併用群の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例については免疫抑制治療に関連するとは考えられなかった。プレドニゾンとリツキシマブ投与例でアレルギー反応は認められなかった。

b) 温式 AIHA に対する無作為化臨床第 III 相試験 (RAIHA study) (仏国、仏国ガイドラインの引用文献) [31]

新規に温式 AIHA と診断され、プレドニゾン治療が 6 週未満の 32 例を対象とした、前方視的、多施設共同、二重盲検、ランダム化プラセボ比較臨床第 III 相試験 (NCT01181154) で、仏国において 2011~2015 年の期間で実施された。

**【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、リツキシマブ 1000 mg 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。

登録前にステロイド剤が投与されており、全ての患者でプレドニゾン 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 10 mg ずつ (最大 20 mg) 減量し、20 mg から 10 mg に減量する際は 10 日間毎に 5 mg ずつ減量し、10 mg から 5 mg に減量する際は 2.5 mg 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拘わらず PR を認めない場合には、医師の判断で他の免疫抑制剤等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/日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 (×10 <sup>9</sup> /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)

ランダム化から 1 年時点の ORR は、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)。

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] CR 11 例/PR 1 例	31% [11.0-58.7] 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% (8/13 例)	20% (2/10 例)	-
死亡例 (追跡期間 24 カ月)	0	6 例 84 歳 [IQR 71-90]	0.017

IQR, 四分位範囲。

\*1 投与後 12 カ月間の追跡期間中。

両群で infusion reaction の発現は認めなかった。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

において、初回投与後 8 週間から 4 カ月の間に Grade 3 の好中球減少症を認めた。また、2 例で肺炎を認め、1 例はニューモシチス・イロベチイ肺炎と診断された。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。

## 2) 後方視的解析

### a) 温式 AIHA に関する後方視的解析 (仏国、英国及び仏国ガイドラインの引用文献)

#### [16]

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  $49.7 \pm 21$  歳、診断時のヘモグロビン中央値が  $5.9 \text{ g/dL}$  (範囲  $2.2\text{-}9.8 \text{ g/dL}$ )、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  $2.1 \pm 1.4$  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%) に免疫抑制剤、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。

診断時からリツキシマブ投与までの期間は  $40.3 \pm 22$  カ月で、24 例では  $375 \text{ mg/m}^2$  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  $1000 \text{ mg}$  を 2 回投与した。リツキシマブ投与の理由は、ステロイド治療抵抗性 (プレドニゾン  $1 \text{ mg/kg}$ /日以上) 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  $10 \text{ mg}$ /日超を継続) 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。リツキシマブ投与時、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 (MMF) が投与されていた。

リツキシマブの有効性は 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  $11 \text{ g/dL}$  超 (女性) /  $12 \text{ g/dL}$  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  $2 \text{ g/dL}$  以上上昇し  $10 \text{ g/dL}$  超、治療中止又はプレドニゾン  $10 \text{ mg}$ /日以下の投与で、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。リツキシマブ投与開始から 1 カ月以内に 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リツキシマブ投与後で改善を認め ( $8.3 \text{ g/dL}$  [2.2-12.9] から  $13.3 \text{ g/dL}$  [11.3-15.5]、 $p < 0.0001$ )、リツキシマブ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 ( $3.1 \text{ mg/dL}$  から  $0.82 \text{ mg/dL}$ 、 $p < 0.0001$ )、網状赤血球数平均値は減少した ( $276 \times 10^9/\text{L}$  から  $120 \times 10^9/\text{L}$ 、 $p < 0.0001$ )。リツキシマブ初回投与からの追跡期間平均が  $20.9 \pm 10.2$  カ月時点で、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 例で再発を認め、2 例の死亡を確認した。3 例でリツキシマブ再治療が行われ、1 例が CR、2 例で PR を認めた。1 例では、リツキシマブ再治療が約 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。慢性リンパ性白血病 (CLL) (Stage A) を併存する 1 例 (74 歳) で重篤な好中球減少症を認め (リツキシマブ 2 回目投与の 4 日目に  $0.4 \times 10^9/L$ )、5 か月後に回復を認めた。2 例で重篤な感染症を認め、1 例 (73 歳、膀胱がんの既往、糖尿病が併存、脾臓摘出後皮膚カポジ肉腫を発現) はリツキシマブ投与の 2 カ月後に大腸菌の血流感染を伴う急性腎炎を発現し、また、リツキシマブ投与の 2 カ月後にニューモシスチス・イロペチ肺炎 (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 カ月後に死亡した。もう 1 例は、リツキシマブ投与の 2.5 カ月後に心筋梗塞が原因と考えられる死亡を認めた。

b) 温式 AIHA に関する後方視的解析 (アイルランド、英国及び仏国ガイドラインの引用文献) [19]

初期治療で効果を認めなかった温式 AIHA の患者 34 例 (特発性、続発性) について、リツキシマブ  $375 \text{ mg/m}^2$  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、後方視的に解析が行われた。

温式 AIHA の診断は、初回診断時のヘモグロビンが  $100 \text{ g/L}$  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 例でリツキシマブ治療時に併用された (プレドニゾン  $10 \text{ mg}$  から  $100 \text{ mg}$ )。11 例 (32%) で、リツキシマブ治療前に 2 種類以上の治療が行われていた。

追跡期間中央値は 36 カ月 (範囲 6-90 カ月) であった。

PR は、治療開始後 6 カ月以上、ヘモグロビン値がベースラインから  $20 \text{ g/L}$  上昇、又は、ヘモグロビン値  $100 \text{ g/L}$  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 カ月以上継続と定義し、再発はヘモグロビン値が  $100 \text{ g/L}$  を下回る又は新たな治療 (ステロイド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、奏効を認めるまでの期間は、リツキシマブ治療開始後 1 カ月時点で 87.5% (21/24 例)、3 カ月時点で 12.5% (3/24 例) の症例で奏効を認めた。奏効例の 87.5% (21/24 例) はリツキシマブ初回投与から 28 日以内に効果を認め、3 カ月時点で全例が奏効を認めた。

奏効例の追跡期間中央値 30 カ月 (範囲 3-60 カ月) 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 カ月 (範囲 9-60 カ月) であった。治療開始から 90 日で 70.5% (24/34 例) が奏効を維持していたが 36 カ月時点では 28.5% (6/21 例) が奏効を維持し治療が不要であった。

3 例で、再発時にリツキシマブ再治療 ( $375 \text{ mg/m}^2$  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 カ月後に再発し再治療を行い、32 カ月後の再発まで治療が不要であり、2 例目は CR で 5 年間奏効を維持し、再治療後 3 カ

月間の奏効を確認しており、3例目はCRで再発まで19カ月間奏効を維持し、再治療後は再度CRを認め41カ月間CRを維持している。

リツキシマブ治療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)。好中球減少性敗血症を1例で認めた。

## (2) CAD

### 1) 臨床第II相試験

#### a) CADに対する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(デンマーク、英国ガイドラインの引用文献)[23]

CAD患者に対するリツキシマブ治療の有効性と安全性を確認する多施設共同(デンマークの7診療科)、臨床第II相試験が実施され、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以上およ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細胞障害を有するか確認した。

リツキシマブは375 mg/m<sup>2</sup>を週1回、4回投与した。

有効性評価において、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カ月間以上1.0 g/dL以上の上昇を認め、輸血が不要、CADの臨床症状の改善し、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例とした。

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カ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%、PR4例)、特発性CAD13例のうち4例(31%、CR1例、PR3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カ月(範囲1-5カ月)であった。非奏効例の1例でリツキシマブ再治療が行われたが、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が、PRには至らず、リツキシマブ再治療(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 カ月（範囲 2-10 カ月）であり、奏効を維持していた 1 例（PR）は 48 週時の最終観察移行も奏効を維持し、残りの 2 例（いずれも PR）は奏効を認めた 14 カ月後に再発を認めた。

リツキシマブの忍容性は良好であり、重篤な infusion reaction は認めなかった。8 例で発熱、咳、頭痛、悪心、下痢、振戦又はめまいを認めたが、未治療で回復し、また、3 例で生理食塩水注入時の低血圧を認めた。

b) CAD に対する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（ノルウェー、英国及び仏国ガイドラインの引用文献）[22]

CAD 患者に対するリツキシマブ治療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 以上およ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 IgM  $\kappa$  バンドと骨髄中の CD20<sup>+</sup>  $\kappa$ <sup>+</sup> のクローナルな増殖により定義される CD20<sup>+</sup>  $\kappa$ <sup>+</sup> 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。

リツキシマブは 375 mg/m<sup>2</sup> を週 1 回、4 回投与し、治療開始から 3 カ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、リツキシマブ（375 mg/m<sup>2</sup> 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。

有効性評価において、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例とした。

27 例に 37 コースのリツキシマブ治療が実施された。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°C）中央値は 6,000（範囲 64-256,000）、骨髄の  $\kappa/\lambda$  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 例が初回リツキシマブ治療で奏効し（CR が 1 例、PR が 13 例）、効果を認めなかった 2 例にリツキシマブと IFN の併用治療が行われ、1 例が PR、1 例は効果を認めなかった。8 例で再発を認め、3 例にリツキシマブと IFN の併用

治療が行われ、5例に対してリツキシマブ単剤治療が行われ、5例でPRを認め、3例は効果を認めなかった。2例に対し、2回目の再発に対してリツキシマブ単剤治療を実施し、PRを認めた。リツキシマブ治療は合計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カ月（範囲0.5-4.0カ月）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カ月を超える場合）中央値は、11カ月（範囲2-42カ月）であり、1例（28カ月後にPRを維持）を除きその他の症例では12カ月を超えた時期で再発を認めた。CRを認めた症例では42カ月間、奏効を維持した。12例でリツキシマブ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例で初回投与時に筋肉痛を認めた。リツキシマブ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の感染症発現）に認められた。リツキシマブ単剤治療を実施した2例が、治療と関係ない疾患により死亡し、その他の症例は、治療後、3～43カ月の期間で生存を認めている。

### （3）AIHA 共通

#### 1）臨床第II相試験

#### a) 特発性 AIHA に対して低用量リツキシマブを投与した場合の有効性、安全性及び奏効期間を確認する臨床第II相試験（イタリア、英国及び仏国ガイドラインの引用文献） [18]

新規に診断された、又は、初回治療のプレドニゾンに再発した特発性 AIHA の23例を対象として、プレドニゾン併用においてリツキシマブ 100 mg/回を週1回、4回投与する、単アーム、前方視的、多施設共同の臨床第II相試験（NCT01345708）が、イタリアの3施設において、2008年6月から2011年5月までの期間で実施された。

#### 【方法】

18歳以上の新規又は初回治療のプレドニゾンで再発した温式 AIHA 又は CAD の患者で、リンパ増殖性疾患等の基礎疾患が無く、貧血の症状があり、直接クームス試験陽性の患者を対象に、低用量リツキシマブ 100 mg/回を週1回、4回投与し、プレドニゾンは1 mg/kg/day を day 1 から day 30 まで併用し、その後は10 mg/week から0.5 mg/kg/day ずつ減量し、中止まで5 mg/week で投与した。

#### 【結果】

温式 AIHA 14例及びCAD 9例が登録された。患者背景と追跡期間中央値15カ月（範囲6-35カ月）時点の有効性の結果は表4のとおりである。主要評価項目はORR、CR及びPRとし、CRはヘモグロビン値が12 g/dL超で、溶血に関する指標が正常化と定義し、PRはヘモグロビン値が10～12 g/dL又は2 g/dL以上の上昇、及び輸血が不要な状態と定義し、sustained response (SR) は、未治療でヘモグロビン値が10 g/dLを維持している状態と定義した。

表 4

	温式 AIHA	CAD
症例数	14 例	9 例
患者背景		
男性/女性	6 例 (43%) / 8 例 (57%)	1 例 (11%) / 8 例 (89%)
年齢*1	46.5 (27-75) 歳	61 (30-71) 歳
新規患者 (未治療例)	6 例 (43%)	1 例 (11%)
再発例	8 例 (57%)	8 例 (89%)
診断からリツキシマブ投与までの期間*1	8 (0-122) カ月	46 (7-276) カ月
ヘモグロビン値 (g/dL) *1	8.7 (4.4-13.2)	9.4 (7.1-12.2)
網状赤血球数 (×10 <sup>9</sup> /L) *1	205 (40-320)	140 (52-269)
LDH (U/L) *1	623 (314-1961)	629 (420-2173)
間接ビリルビン (mg/dL) *1	1.66 (0.4-6.4)	1.66 (0.6-3.6)
有効性*2		
2 カ月時点	ORR: 100% (14 例/14 例) CR: 78.6% (11 例) PR: 21.4% (3 例) NR: 0 再発率: 0%	ORR: 55.6% (5 例/9 例) CR: 44.4% (4 例) PR: 11.2% (1 例) NR: 0 再発率: 0%
6 カ月時点	SR: 100% (14 例/14 例) CR: 71.4% (10 例) PR: 28.6% (4 例) NR: 0 再発率: 0%	SR: 77.7% (7 例/9 例) CR: 44.4% (4 例) PR: 33.3% (3 例) NR: 11.5% (1 例) 再発率: 11.15% (1 例)
1 年時点	SR: 100% (13 例/13 例) CR: 69.2% (9 例) PR: 30.8% (4 例) NR: 0 再発率: 0%	SR: 50% (3 例/6 例) CR: 16.6% (1 例) PR: 33.3% (2 例) NR: 0 再発率: 33.3% (2 例)

\*1 中央値 (範囲)

\*2 No response

24 カ月時点の推定無再発生存期間は、温式 AIHA が 81%、CAD が 40% であった。

リツキシマブ治療の忍容性は良好であり、infusion reaction の発現は認めなかった。追跡期間中、感染症、血液毒性、非血液毒性、また、白血球数及びリンパ球数の変化、肝臓及び腎臓機能検査の有意な変化は認めなかった。CR で効果を維持 (SR) していた 1 例でリツキシマブ投与 7 カ月後に急性の虚血性心臓発作が発現し、死亡した。その他、副腎皮質ステロイド薬による体重増加 (5 例) と既往症の高血圧の悪化 (1 例) を認めた。

また、本臨床第 II 相試験における症例追加及び追跡期間中央値 25 カ月 (範囲 6-54 カ月) 時点の患者背景及び結果は表 5 の通りである[37] (別途、マイトジェン刺激直接クームス試験 (MS-DAT) による抗 RBC 抗体産生に対する *ex vivo* 効果、及び抗 RBC 抗体産生に対する *in vitro* 用量効果に関する報告がある[21])。

表 5

	温式 AIHA	CAD
症例数	18 例	14 例
登録時の検査結果		
ヘモグロビン値 (g/dL) *1	8.9±2.2	9.4±1.7
網状赤血球数 (× 10 <sup>9</sup> /L) *1	208±126	215±157
LDH (U/L) *1	740±434	750±472
間接ビリルビン (mg/dL) *1	2.3±1.8	2.1±1.1
有効性*2		
6 カ月時点	ORR: 94% (17 例/18 例) CR: 67% (12 例) RFS: 89%	ORR: 85% (11 例/13 例) CR: 54% (7 例) RFS: 85%
12 カ月時点	ORR: 100% (14 例/14 例) CR: 71% (10 例) RFS: 89%	ORR: 100% (7 例/7 例) CR: 44.4% (5 例) RFS: 67%
24 カ月時点	ORR: 100% (12 例/12 例) CR: 92% (11 例) RFS: 76%	ORR: 100% (5 例/5 例) CR: 80% (4 例) RFS: 57%
36 カ月時点	ORR: 100% (7 例/7 例) CR: 86% (6 例) RFS: 76%	ORR: 50% (1 例/2 例) CR: 0 RFS: 57%

\*1 平均±標準偏差

\*2 Relapse-free survival

また、4例でリツキシマブ再治療が行われ（1例は再治療を2回実施）、奏効を認め、奏効期間中央値が18カ月（範囲9-30カ月）であることが報告されている。[37]

追跡期間中央値53カ月（範囲6-120カ月）時点の結果として、54例の結果が報告されている[38]。

54例中、温式AIHAが27例（50.0%）、CADが20例（37%）、その他（mixed type、atypical type）が7例（13.0%）であった。奏効率は、温式AIHAとその他（CAD、mixed type、atypical type）を比較した場合、温式AIHAで高く（ $p=0.05$ ）、無再発生存期間についても、温式AIHAで長い傾向にあった（温式AIHA:64カ月[95%CI 26.6-102]、その他:25カ月[95%CI 9.4-41.6]、 $p=0.004$ ）。

多くの症例で治療開始から2カ月以内に奏効を認め、6カ月以降にさらに効果が改善する傾向にあること、忍容性が高いこと、リツキシマブ再治療が実施可能で有効性（約60%）も認められること、CADにおいては温式AIHAと比較して自己反応性B細胞が多いと考えられることから、標準的なリツキシマブ投与量で有効性が改善できる可能性があることが示されている。

## 2) 後方視的解析又は症例報告

### a) 特発性温式AIHAに対するリツキシマブの後方視的研究（イタリア、英国ガイドラインの引用文献） [17]

直接抗グロブリン試験（DAT）陽性及び溶血症状が認められた温式AIHA 11例（男性5例）に対し、全例で初回治療としてメチルプレドニゾロンが投与されたが再燃し、AIHAの診断から959日（平均値、範囲20-5110日）にリツキシマブ（375 mg/m<sup>2</sup>を週1回、4週間）が投与された。リツキシマブの初回投与において発熱が1例、悪寒が1例に発現した。全例でリツキシマブに反応し、ヘモグロビン値が上昇した（平均値3.3 g/dL、95%信頼区間:2.1-4.4）。リツキシマブ投与前に3例で赤血球輸血が必要であったが、2例においてはリツキシマブ2回目投与後に、1例においてはリツキシマブ3回目投与後に不要となった。リツキシマブ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カ月を要した。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例においてはリツキシマブ維持療法（1カ月に1回、3カ月間）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例は低用量の経口ステロイドによる維持投与をしていた。AIHAを再発した患者は認められなかった。AIHA発症前にITPの既往歴があった1例において、AIHA発症10カ月後にITPが再発し、メチルプレドニゾロン、IVIg、リツキシマブ4回投与を受けたところ、血小板は回復した。ITPの再発から8カ月後、及び、4カ月後に再度ITPが再発し、それぞれリツキシマブ治療を受け、血小板は回復した。臨床的症状や臨床検査値異常はなく、DATは常時陰性であった。免疫グロブリンを測定していた症例では、リツキシマブ投与前後で関連性の

ある低下は認められなかった。

b) 低用量リツキシマブの投与に関する報告（英国及びイタリア、英国ガイドラインの引用文献） [28]

自己免疫性血球減少症で既存治療により効果が認められない 11 例に対して、リツキシマブ 100 mg/回を週 1 回、4 週間投与した場合、AIHA [先行治療：プレドニゾン及び免疫グロブリン静注療法 (IVIG)] の 1 例において PR (ヘモグロビン値が 2 g/dL 以上、安定して上昇し、併用治療を中止) を認め、リツキシマブに関連する infusion reaction 又は遅発性の毒性が認められなかったことが報告されている。最大効果が得られた時期はリツキシマブ初回投与から 12 週後で、奏効期間は 8 カ月以上であった。

c) AIHA に対するリツキシマブの有効性及び安全性を後方視的に解析した報告（ベルギー、仏国ガイドラインの引用文献） [32]

AIHA 患者又は ITP 患者に対するリツキシマブ治療に関する多施設共同の後方視的解析が実施され、17 施設から AIHA 53 例の解析について報告された。

対象患者は、特発性又は続発性の患者で、1 種類以上の先行治療で効果が得られずリツキシマブ治療が 1 回以上実施された患者とした。女性が 28 例 (53%)、リツキシマブ治療開始時の年齢中央値が 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%)、先行治療数中央値が 2 (範囲 1-4)、脾摘実施例が 10 例 (19%)、診断から初回リツキシマブ投与までの期間中央値が 10 カ月 (範囲 0.5-132 カ月)、リツキシマブ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。

リツキシマブは、92.7%の症例に対して 375 mg/m<sup>2</sup>の週 1 回、4 回投与が行われ、リツキシマブ単剤投与が 12 例 (22.6%) でそれ以外の患者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、それら以外は効果なしとした。

初回リツキシマブ治療時の ORR は 79% (42/53 例、CR : 47%、PR : 32%)、リツキシマブ単剤治療の 12 例においても、ORR が 75%、CR が 42%、PR が 33% であった。初回リツキシマブ投与からの追跡期間中央値 15 カ月 (範囲 0-62 カ月) 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% と 56% であった。9 例でリツキシマブ再治療が行われ (2 コース : 5 例、3 コース : 2 例、4 コース : 1 例、5 コース : 1 例) で初回治療時と同様の成績であり、再治療の奏効期間が長くなる傾向にあり、また、1 例で初回治療では効果を認めなかったが、再治療で PR を認めたことが報告された。

＜日本における臨床試験等＊＞

なし。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

国内外におけるリツキシマブの AIHA に対するレビュー、メタ・アナリシス等の報告状況について調査するため、2022 年 1 月時点の PubMed データベースにおいて “autoimmune hemolytic anemia OR AIHA” を検索、article type を “Review”、“Systematic Review” に設定したところ、1,102 件該当し、article type を “Meta-Analysis” に設定したところ、16 件の該当があった。その中から英国及び仏国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・アナリシス及び仏国ガイドラインに引用されているレビューの概要を以下に示す。

### 1) メタ・アナリシス

#### a) AIHA 症例に対するリツキシマブの有効性について評価したメタ・アナリシス（仏国、英国及び仏国ガイドラインの引用文献） [14]

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。

リツキシマブ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。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 試験の 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 6 に示す。CR 率は、リツキシマブ投与後の 2～4 カ月の間で最も高かった [13 試験の 203 例のデータ、70% (95%CI 57-80%)]。

表 6

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

(6 試験の 109 例)

(7 試験の 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、そのほとんどが軽度～中等度の悪寒、発熱であったが、22 件 (58%) が重症と判断された。ニューモシスティス・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。

b) 温式 AIHA 成人患者に対する治療におけるリツキシマブの位置付け (ベルギー、仏国ガイドラインの引用文献) [39]

温式 AIHA 成人患者に対する治療におけるリツキシマブの位置付けについて、リツキシマブの作用機序、リツキシマブの最適な用法・用量、リツキシマブ治療が最適と考えられる患者、脾摘とリツキシマブのどちらが選択されるか又は脾摘が行われた患者におけるリツキシマブの効果、有害事象等についてレビューされた内容がまとめられている。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外、日本における教科書等>

1) ハリソン内科学 日本語版 第 5 版 2017 年[40]

(Harrison's Principles of Internal Medicine vol.19)

- 溶血性貧血および急性失血による貧血 (以下、原文から抜粋)

後天性溶血性貧血

自己免疫性溶血性貧血

治療

(前略) 貧血がたちまちに致死的でないときには、輸血は控えねばならない (なぜなら適合性の問題は輸血した血液ユニットの量によって増加するため)。そして、プレドニゾン (1 mg/kg/日) による薬物療法が即座に行われる必要がある。リツキシマブ (抗 CD20 抗体) は二次治療法と考えられているが、比較的低用量 (100 mg を週 1 回、4 回投与) のリツキシマブとプレドニゾンの併用は次第に一次治療になりつつある。再発、又は、薬物治療に反応しない患者には脾摘が考慮されなければならない。脾摘で疾患は完治しないが、溶血の主たる場を取り去ることで得られる恩恵は大きく、貧血を改善したりまた他の治療の必要度 (例えばプレドニゾンの投与量) を低下させたりもする。リツキシマブの登場で、アザチオプリン、シクロホスファミド、シクロスポリン、免疫グロブリン静注は、二次又は三次治療薬となった。

寒冷凝集素症

(前略) より重症型の CAD においてはその治療は容易ではない。輸血はそれほど有効とはいいがたい。なぜなら、ドナーの赤血球は 1 抗原陽性であり即座に除去さ

れてしまう可能性があるからである。アザチオプリンやシクロホスファミドを用いた免疫抑制／細胞傷害性の治療によって自己抗体の力価を下げるができるが、臨床的効果には限界があり、本疾患が慢性であることを考慮すると、その副作用は受け入れがたい。AIHA とは異なり、プレドニゾンと脾摘は効果がない。血漿交換は抗体を除去するので、理論的には理にかなった方法であるが、労力を要し、効果を得るためには頻回に行わなければならない。CAD の治療はリツキシマブの出現で大きく変貌を遂げた。その衝撃は AIHA ほどではないが、CAD 患者の 60%が治療に反応し、リツキシマブとフルダラビンの併用療法では寛解もより深くなっている。(後略)

#### (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 The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. (British Society for Haematology) [10]及び仏国 Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) Anémie Hémolytique Auto-Immune. [11]については、欧米等 6 か国での標準的使用状況の欄を参照。

その他、ガイドラインに準じると考えられる以下の 3 件を示す。

##### 1) 国際コンセンサス会議のレコメンデーション (Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting) [26]

副腎皮質ステロイド薬は温式 AIHA の第一選択療法であるが、重症例やステロイドで効果が得られない場合にはリツキシマブ治療を早期に考慮する必要があること、治療が必要な CAD に対してリツキシマブ又はリツキシマブとベンダムスチンの併用が第一選択療法とすることが示されている。

(以下、原文から抜粋)

##### 10. Practice points

- AIHA is a heterogeneous group of diseases that should be treated differently.
- A thorough diagnostic workup is required to characterize the subtype of AIHA and select the appropriate treatment.
- Corticosteroids remain first-line therapy in wAIHA. Addition of rituximab in first line should be considered in selected patients.
- In most patients with wAIHA, rituximab (if not given first-line) should be the preferred second-line therapy.
- In patients with CAD requiring treatment, first-line options are rituximab monotherapy or rituximab plus bendamustine, depending on individual patient characteristics.
- Atypical AIHAs (mixed and DAT-negative forms or AIHA driven by IgA or warm-IgM) remain a therapeutic challenge, and some guidance for best practice are provided in this review.
- Complement-directed therapies remain investigational but are promising.

- Patients with wAIHA not responding to first-line treatment, patients with CAD requiring therapy, and patients with rarer AIHAs should be considered for clinical trials if available.

#### 10. 治療のポイント

- AIHA は heterogeneous な疾患群であり、種々の治療が必要である。
- AIHA のサブタイプを特定し適切な治療を選択するために、徹底された診断ワークアップが必要である。
- 副腎皮質ステロイドは、温式 AIHA の初回治療であることに変わりはない。初回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、リツキシマブは二次治療として推奨されるべきである（初回治療でない場合）。
- 治療が必要とされる CAD 患者では、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が初回治療オプションとなるが、個々の患者背景に応じて選択する。
- Atypical AIHA（混合型、DAT 陰性型、IgA 又は warm-IgM による AIHA）は依然として治療上の課題があり、本総説でベストプラクティスのための指針を示している。
- 補体標的治療薬は開発中であるが、有望である。
- 初回治療に反応しない温式 AIHA 患者、治療が必要とされる CAD 患者、及び希少な AIHA 患者は、可能であれば臨床試験の対象として検討されるべきである。

#### 5. Treatment recommendations

##### 5.1 Warm autoimmune hemolytic anemia (wAIHA)

###### Recommendations for treatment of primary wAIHA:

- The indication for treatment of wAIHA is symptomatic anaemia. Exceptionally, in the rare patients with mild and stable anemia, monitoring may be appropriate (“W&W”) (Figure 1) (100% agreement).
- First line treatment for warm AIHA is oral predniso(lo)ne starting at 1 mg/kg daily. Predniso(lo)ne-rituximab may be considered frontline in selected patients with severe disease or in elderly patients with comorbidities (100% agreement).
- In patients responding to predniso(lo)ne at a dose  $\geq 1$  mg/kg, begin to taper after 14–21 days. Also begin to taper by 21 days in unresponsive patients. For patients responding well to predniso(lo)ne, consider stopping the treatment after at least 3 months after a complete response is achieved (see response criteria). Consider second line treatment in unresponsive patients and those relapsing as the steroid is weaned (100% agreement).
- The preferred second line therapy for wAIHA is rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> weekly for 4 weeks. An alternative regimen of 1 g day 1 and 15 may also be considered. For patients receiving rituximab first line, re-treatment may be considered in patients with a response of meaningful duration (e.g., 1 year or more), otherwise consider third line

treatments (96% agreement).

- Third line treatment options include splenectomy, azathioprine, cyclosporin and mycophenolate and should be based on the individual assessment of the benefit over risk ratio (95% agreement).
- Patients with chronic refractory wAIHA not responding to at least 3 treatment-lines (including splenectomy and or at least one immunosuppressant) should be referred to a specialized center and whenever possible treated in the setting of a clinical trial (99% agreement).
- Other lines of therapy to be considered are cyclophosphamide, continuous low dose prednisone, danazol, haematopoietic stem cell transplantation, and bortezomib (82% agreement).
- Management of transfusion-dependent life-threatening wAIHA must combine supportive therapies (ESA ± plasma exchange and/or IVIg), active immunosuppression, and emergency splenectomy/ embolization. Thromboprophylaxis is also indicated in order to minimize the risk of venous thrombosis (97% agreement).

Recommendations for treatment of secondary wAIHA:

- Management of CLL-associated wAIHA must take into account the stage and activity of CLL. Patients with stage A CLL can be managed as primary wAIHA, whereas for patients with active CLL, combination therapies including rituximab+chemotherapy ±dexamethasone should be considered. Kinase inhibitors should be preferred in patients with TP53 aberration and considered in other refractory cases. The use of fludarabine or chlorambucil as a single agent should be avoided (100% agreement).
- Rituximab is a relevant option for the management of corticosteroidrefractory or dependent SLE-associated wAIHA. In case of rituximab refractoriness or severe non-hematologic manifestations, mycophenolate mofetil may be effective. Splenectomy should be avoided, especially for patient with an associated antiphospholipid antibody syndrome, particularly regarding splenectomy) (88% agreement).
- Rituximab can be considered as a second-line and corticosteroid-sparing strategy for the treatment of CVID-associated wAIHA. Maintenance immunoglobulin replacement is strongly recommended in patients receiving corticosteroids, other immunosuppression and following splenectomy even without a history of severe or recurrent infections (98% agreement).

## 5. 推奨治療

### 5.1 温式 AIHA

特発性温式 AIHA の治療

レコメンデーション

- 温式 AIHA の治療の適応は症候性の貧血である。貧血が軽度で安定している稀な患者では、例外的にモニタリングが適切な場合がある（「W&W」）（図 1）（100% 同意）。
- 温式 AIHA の初回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。重症の患者や合併症のあ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初回治療とすることを考慮する（100%同意）。

- 1 mg/kg 以上のプレドニゾ（ロ）ンに反応した患者では、プレドニゾ（ロ）ン開始から 14～21 日後に漸減を開始する。反応のない患者においても、プレドニゾ（ロ）ン開始から 21 日後までに漸減を開始する。プレドニゾ（ロ）ンへの反応が良好な患者では、完全奏効が得られてから 3 カ月後以降に治療中止を検討する（奏効基準を参照）。無反応の患者やステロイドの離脱に伴い再発する患者に対しては二次治療を検討する（100%同意）。
- 温式 AIHA の二次治療としては、リツキシマブ 375 mg/m<sup>2</sup> 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、1 g を 1 日目、15 日目に投与する投与方法もまた考慮されるであろう。初回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、奏効期間が長い患者（例：1 年以上）で考慮され、それ以外であれば三次治療を検討する（96%同意）。
- 三次治療のオプションとしては、脾摘術、アザチオプリン、シクロスポリン、ミコフェノレート等があり、個々のリスク／ベネフィット比の評価に基づいて検討される必要がある（95%同意）。
- 少なくとも 3 つの治療法（脾摘術、及び又は少なくとも 1 つ以上の免疫抑制剤を含む）に反応しない慢性的な難治性温式 AIHA 患者は、専門施設に紹介されるべきであり、可能な限り臨床試験に参加し治療を受けるべきである（99%同意）。
- その他の治療法として、シクロホスファミド、低用量プレドニゾン持続投与、ダナゾール、造血幹細胞移植、ボルテゾミブを検討すべきである（82%一致）。
- 輸血依存性である生命を脅かす温式 AIHA の管理は、支持療法（エリスロポエチン製剤±血漿交換及び／又は免疫グロブリン大量静注療法（IVIg））、積極的な免疫抑制療法、及び緊急脾摘術／塞栓術を組み合わせる必要がある。また、静脈血栓症のリスクを最小限に抑えるために、血栓予防が必要である（97%同意）。

#### 続発性温式 AIHA の治療

##### レコメンデーション

- 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剤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られるべきである（100%同意）。
- リツキシマブは、ステロイド抵抗性又は依存性の SLE に関連した温式 AIHA の治療オプションである。リツキシマブ不応又は重度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。脾摘術は、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%同意）。
- リツキシマブは、COVID 関連 wAIHA の治療において、二次治療として、ステロイドの使用量を減らす目的で考慮されうる。ステロイドやその他の免疫抑制剤が投与された患者や脾臓摘出術後の患者に対しては、重篤な感染症や感染症の再発

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%同意）。

## 5.2. Cold agglutinin disease

### Recommendations:

- Rituximab, alone or in combination with bendamustine, is the best documented first-line treatment (100% agreement).
- Rituximab can be repeated as monotherapy or in combination with bendamustine or fludarabine as second line treatment. Bortezomib has also shown efficacy (100% agreement).
- In case of severe and life-threatening hemolytic anemia requiring repeated transfusions despite high dose of corticosteroids and rituximab, the patient should be managed in intensive care unit in a tertiary referral center. The use of either IVIg and/or plasma exchange can be considered as a transfusion-sparing strategy (99% agreement).
- Other potentially useful agents include tyrosine kinase- or BCL2-inhibitors (94% agreement).
- Complement inhibition at various levels of the complement cascade is a promising novel approach for later treatment lines or emergencies (100% agreement).

## 5.2. CAD

### レコメンデーション

- リツキシマブの単剤、又はベンダムスチンとの併用療法は、初回治療として最もよく知られている（100%同意）。
- 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二次治療として繰り返し投与可能である。ボルテゾミブもまた有効性が示されている（100%同意）。
- 高用量ステロイド及びリツキシマブによる治療にも関わらず頻回の輸血を必要とする重症で生命を脅かす溶血性貧血の場合、患者は三次救急病院の集中治療室で管理する必要がある。IVIg±血漿交換を使用することで輸血回数を減らせることが可能である（99%同意）。
- その他の有益な薬剤としては、チロシンキナーゼ阻害剤又は BCL2 阻害剤が挙げられる（94%同意）。
- 補体のカスケード反応に対する種々の阻害剤は、後期治療ライン又は緊急時において有望な新規のアプローチ方法である（100%一致）。

## 5.4. Mixed AIHA with diagnostic and clinical features of warm and cold antibody mediated disease

### Recommendations:

- Aggressive therapy with corticosteroids and rituximab should start early and inclusion in clinical trials with new drugs should be considered, since mixed AIHA are generally characterized by a severe onset and relapse/refractoriness to several therapies (100%

agreement).

- Splenectomy seems ineffective and is not advisable in mixed AIHA (as with CAD) (99% agreement).

#### 5.4. Mixed AIHA の診断と臨床的兆候

レコメンデーション

- Mixed AIHA は一般的に重症であり、各種治療に再発したり難治性を示すため、ステロイド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%同意）。
- Mixed AIHA では脾摘術は有効でなく、(CAD と同様) 推奨されない (99%同意)。

#### 5.5. Paroxysmal cold hemoglobinuria (PCH)

Clinical symptoms in children include recurrent fever associated with hemoglobinuria (leading symptom), hemolysis, and jaundice<sup>76,78,180</sup>. Hepatosplenomegaly occurs in approximately 25%. Raynaud's phenomenon, cold urticaria and kidney failure occur in some cases. The connection to cold exposure is not always evident. In adults, medical history may include syphilis, autoimmune or lymphoproliferative diseases, or several other conditions<sup>181-185</sup>.

PCH is frequently self-limiting with spontaneous recovery after a few days or weeks with supportive measures and avoidance of cold temperatures. In severe cases, profound anemia will necessitate blood transfusions administered with warming device<sup>76,78</sup>. In cases with chronic or refractory disease, particularly in adults, immunosuppressive treatment with rituximab has been used successfully<sup>182,186</sup>. Mechanistically, there is a rationale for the use of complement inhibitors. In an adult patient with underlying multiple myeloma, eculizumab therapy failed to improve Hb levels although intravascular haemolysis was suppressed<sup>187</sup>. A recently published case observation of typical childhood PCH, however, reported an immediate improvement and rapid resolution after one single dose of eculizumab<sup>188</sup>. In theory, classical pathway modulation is also an attractive possibility, but the effect remains to be determined.

#### 5.5 発作性寒冷ヘモグロビン尿症

小児の臨床症状には、ヘモグロビン尿（主要症状）を伴う再発性発熱、溶血、黄疸がある<sup>76,78,180</sup>。肝脾腫は約 25%に見られる。レイノー現象、寒冷蕁麻疹、腎不全が起こる例もある。寒冷曝露との関連は必ずしも明らかではない。成人では、病歴に梅毒、自己免疫疾患、リンパ増殖性疾患、または他のいくつかの疾患が含まれることがある<sup>181-185</sup>。

PCH は、支持療法と低温の回避により、数日または数週間後に自然回復する自己限定性であることが多い。重症例では、重篤な貧血のため、加温装置を用いた輸血が必要となる<sup>76,78</sup>。慢性または難治性の症例では、特に成人の場合、リツキシマブによる免疫抑制治療がうまく行われている<sup>182,186</sup>。補体阻害剤の使用には、メカニズム的に根拠がある。多発性骨髄腫を基礎疾患とする成人患者では、エクリズマブ治療により血

管内溶血は抑制されたが、Hb 値の改善には至らなかった<sup>187</sup>。しかし、最近発表された典型的な小児 PCH の症例観察では、エクリズマブ 1 回の投与で直ちに改善し、急速に消失したことが報告されている<sup>188</sup>。理論的には、古典的な経路の調節も魅力的な可能性であるが、その効果はまだ確定していない。

## 2) 米国血液学会での教育講演要旨 (Autoimmune hemolytic anemia) [41]

リツキシマブが、現在、特発性温式 AIHA の二次治療、及び特発性 CAD の一次治療として、単剤療法またはベンダムスチンとの併用による治療が推奨されていることが示されている。

(以下、原文から抜粋)

### Primary warm AIHA

Although most patients require treatment, watchful waiting may be appropriate in a minority of patients with mild asymptomatic anemia. For many years, the standard first-line therapy has been glucocorticoids, typically prednis(ol)one at a starting dose of 1 mg/kg. The response rate is ~80%, but ~60% of these lose their response upon weaning or discontinuing steroids.<sup>16,17</sup> Although AIHA is rare, with a weak evidence base to guide treatment, 2 phase 3 prospective randomized trials have compared predniso(lo)ne with predniso(lo) ne-rituximab as first-line treatment for warm AIHA, although not all cases were primary. A Danish study randomized 64 patients to prednisolone or prednisolone with rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> weekly for 4 weeks). The response rate to prednisolone-rituximab was significantly higher (75% vs 36%; P = .003) at 12 months, with no difference in adverse reactions.<sup>18</sup> A French study randomized 32 patients to prednisone-placebo vs prednisone-rituximab (1 g on days 1 and 15). Again, the primary end point of overall response at 12 months was significantly higher (75% vs 31%; P = .032) in patients receiving rituximab, without excess adverse events.<sup>19</sup> Ideally, larger studies of longer duration, powered to determine the impact of rituximab on transfusion requirement, cumulative steroid exposure, and health-related quality of life, would help to inform the first-line standard of care. However, given that steroids are often used to rescue relapsing patients, and prolonged steroid use carries a significant risk for infection, diabetes, and fracture,<sup>17,20</sup> the use of first-line rituximab with a relatively short course of steroids has been suggested for elderly patients or those with comorbidities.<sup>19</sup>

In patients receiving first-line steroids, the long-standing second-line treatment of choice was splenectomy.<sup>21</sup> However, recent United Kingdom<sup>12</sup> and French<sup>22</sup> guidelines have instead favored rituximab. This reflects the relatively large number of published case series that have increased certainty in its effectiveness and tolerability. In a meta-analysis of 154 patients, the overall response rate of warm AIHA to rituximab was 79%, although not all cases were primary, and some received concomitant steroids.<sup>23</sup> Adverse events occurred in 38 of 364 (14%) AIHA patients receiving rituximab, including 18 severe infections. Approximately 25% to 50% of responding patients will relapse within 2 to 3, whereas long-term response rates are unknown.<sup>12</sup>

Approximately 70% of patients with primary warm AIHA respond to splenectomy,<sup>12</sup> and this continues to be a useful second-line option when economic restraints limit access to rituximab.<sup>24</sup> The infective and thrombotic complications following splenectomy are well recognized. Small series suggest ~30% relapse in the short term,<sup>17,25</sup> but unlike splenectomy for ITP, the long-term durability of remission is unknown. Alternative, relatively nontoxic immunosuppressive therapies, such as mycophenolate mofetil, azathioprine, and cyclosporin, can also be used as third-line treatment. Response rates are difficult to estimate because evidence of efficacy is limited to small series that often lack detail, but they are likely to be lower than with rituximab or splenectomy.

Patients who are steroid sensitive, but refractory or relapsing after third-line therapies, may tolerate longer-term treatment with low dose prednisolone (#10 mg), which can be used in conjunction with a steroid-sparing agent.<sup>26</sup> Alternatives with greater potential for toxicity include cyclophosphamide,<sup>27,28</sup> alemtuzumab,<sup>29</sup> and hematopoietic stem cell transplantation.<sup>30</sup>

#### 特発性温式 AIHA

多くの患者で治療を要するが、軽度の無症候性貧血を有する少数の患者においては、経過観察が適切である場合がある。長年にわたり、標準的な初回治療は副腎皮質ステロイドであり、通常プレドニゾ（ロ）ン 1 mg/kgを開始用量とし投与されてきた。奏効率は約80%であるが、そのうち約60%はステロイドの離脱、中止により再発する。<sup>16,17</sup> 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つの無作為化臨床第III相試験において、特発性（一部、続発性含む）温式AIHAの初回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とを比較している。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<sup>2</sup>を週1回、4週間投与）に無作為に割り付けられた。12カ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。<sup>18</sup> 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カ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。<sup>19</sup> リツキシマブが輸血の必要性、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理想的であり、その結果、初回の標準治療として示されることになるであろう。しかし、ステロイドは再発患者を救うために使用されることが多く、ステロイドの長期使用は感染症、糖尿病、骨折の大きなリスクを伴うことから<sup>17,20</sup>、高齢者や合併症を有する患者には、比較的短期のステロイド投与にリツキシマブを初回治療として使用することが示唆されている<sup>19</sup>。

初回治療でステロイドが投与された患者に対し、二次治療として長期間に渡り選択されていたのは脾摘術であった<sup>21</sup>。しかし、最近の英国と仏国のガイドライン<sup>12, 22</sup>では、代わりに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、全例が初回の治療としてではなく、一部でステロイドを併用していた<sup>23</sup>。奏効した患者の約25～50%は2～3年以内に再発するが、長期の奏効率は不明である<sup>12</sup>。

特発性温式AIHAの約70%が脾摘術に反応し<sup>12</sup>、経済的な理由によりリツキシマブの使用が制限される場合、脾摘術は有用な第二選択となり続けている<sup>24</sup>。しかし、ITPに対する脾摘術と異なり、長期的な奏効の持続性は不明である。ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリン、シクロスポリン等の比較的毒性の低い代替免疫抑制療法も、三次治療として使用することが可能である。有効性を示すエビデンスは小規模の報告に限られ、詳細が不明なことが多いため、奏効率を推定することは困難だが、リツキシマブや脾摘術に比べると低いと考えられる。

#### Primary CAD

Patients with mild asymptomatic anemia can be monitored without specific treatment, which should be reserved for symptomatic anemia, severe circulatory symptoms, or transfusion dependence. Because exacerbations can be transient, a period of support with transfusion may be useful before determining the need for pharmacological intervention.

First-line treatment is usually rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> weekly for 4 weeks). Approximately 50% responded in 2 prospective case series, but complete responses were rare.<sup>3</sup> This lower response rate compared with warm AIHA may be due to the presence of an underlying clonal lymphoproliferative disorder and/or because the response criteria used required improvement in cold associated symptoms and the clonal disease, as well as hemolysis. Unfortunately, the median response duration was only 11 months (Table 3), although 6 of 10 responding patients also responded to a second course.<sup>40</sup>

Rituximab has been combined with bendamustine (BR) or fludarabine in 2 prospective uncontrolled studies (Table 3). Although the studies are not directly comparable, the response criteria used were the same, and there appeared to be a higher rate of complete remission and fewer infections in patients receiving BR. Combination therapy provides more opportunity for a durable response but with a greater risk for toxicity. BR is a suitable second-line option for fit patients or a first-line option in selected patients with severe disease.

#### 特発性のCAD

軽度の無症候性貧血は、特に治療することなく経過を観察することが可能であり、症候性の貧血、重度の循環器症状、輸血依存の場合にのみ治療を行うべきである。増悪は一過性であるため、薬理的介入の必要性を判断する前に、輸血でサポートする期間が有効的である場合がある。

初回治療は通常、リツキシマブ（375 mg/m<sup>2</sup>を週1回、4週間投与）である<sup>3</sup>。温式AIHAと比較して奏効率が低いのは、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められているためと考えられる。奏効期間中央値は 11 カ月であったが（表 3）、奏効した 10 例中 6 例は リツキシマブ2 コース目にも奏効を認めた<sup>40</sup>。

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プロスペクティブでコントロールされていない臨床試験が2件実施された（表3）。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、適応となる患者の二次治療、又は重症患者の初回治療として適切である。

### 3) 溶血性貧血の診断と治療に関するレコメンデーション（Immune Hemolysis: Diagnosis and Treatment Recommendations） [42]

リツキシマブがCADに対する初回治療として推奨されている。温式AIHAに対しては、近年、リツキシマブが二次治療としての使用が増加していることが示されている。

（以下、原文から抜粋）

#### TREATMENT OF WARM AIHA

Corticosteroids represent the first-line treatment and should be given at the initial dose of prednisone 1-1.5 mg/kg/d for 1-3 weeks until hemoglobin levels > 10 g/dL are reached. After stabilization of hemoglobin, prednisone should be gradually and slowly tapered off, over a period no shorter than 4-6 months. Side effects should be treated rather than discontinuing the drug too early, as patients receiving low doses of corticosteroids for more than 6 months have a lower incidence of relapse and a longer duration of remission than those discontinuing the medication within 6 months. Moreover, an earlier onset of corticosteroid therapy correlates with a lower probability of relapse. In patients with particularly rapid hemolysis and very severe anemia, or complex cases such as Evans syndrome, intravenous methylprednisolone at a 100-200 mg/d for 10-14 days or 250-1,000 mg/d for 1-3 days may be indicated. First-line therapy with corticosteroids provides a response in 70%-85% of patients; however, it is curative in 20%-30% of cases only.<sup>18,19</sup> Patients unresponsive to first-line therapy, with early relapse, or requiring unacceptable high (more than 10-15 mg prednisone per day) and protracted corticosteroid doses require second-line therapy. In this case they should undergo a diagnostic re-evaluation for a possible underlying disease, since AIHA associated with malignant tumors, with benign ovarian teratomas, or with IgM warm autoantibodies are often corticosteroid-refractory.<sup>18</sup>

Splenectomy is considered the most effective second-line treatment of warm AIHA with an early response rate in approximately 70%, and a presumed curative effect in approximately 20% of cases.<sup>18</sup> It is performed in about 10%-15% of both adult and pediatric cases, particularly in Evans syndrome.<sup>1,4,10,20,21</sup> The drawbacks of this option are the lack of reliable predictors of outcome, the associated surgical complications, and above all the overwhelming sepsis, with a reported risk of 3%-5% and a mortality rate up to 50% even after the recommended introduction of preoperative vaccination against pneumococci, meningococci, and hemophilus.<sup>22-25</sup> The role and efficacy of antibiotic prophylaxis remains unclear, and it is not recommended by all investigators.<sup>1,26</sup> Splenectomy is associated with an

increased risk of thromboembolism and pulmonary hyperrennion.<sup>4,27,28</sup> Thrombotic events occur in 10%-15% of AIHA, independently from the presence of antiphospholipid antibodies, whose role is still a matter of debate.<sup>3,4,29</sup> In older and small series, 9% of patients with AIHA (all splenectomized) died from pulmonary embolism,<sup>30</sup> but more recent series do not entirely confirm these data.<sup>4</sup> In any case, we recommend to be aware of the increased thrombotic risk, particularly in severe cases associated with intravascular hemolysis and/or in splenectomized patients, and we suggest an anti-thrombotic prophylaxis, although prospective studies are required to give precise recommendations.

In recent years, rituximab is increasingly preferred among second-line treatments (~60% of patients).<sup>4,18,19</sup> Several case reports, retrospective studies, and meta-analyses indicate that the drug is associated with an overall response rate of about 70%-80% (half of cases complete responses), with a median duration of response of 1-2 years and a disease-free survival of about 70% at 1 year and 55% at 2 years.<sup>31-33</sup> Thus, the response rates co splenectomy and to rituximab seem equivalent, even if no prospective studies are available comparing them. Although fewer patients treated with rituximab seem to maintain a long-term response compared to splenectomy, most of them respond to additional courses of rituximab at relapse. Median time to response is 4-6 weeks following the first rituximab dose, although responses after 3-4 months are not common. At recent prospective randomized trial showed that approximately 70% of patients treated with glucocorticoids and rituximab were still in remission at 36 months, compared with about 45% of those treated with corticosteroids alone<sup>4</sup>, strongly suggesting that rituximab combined with corticosteroids as first-line treatment is superior to corticosteroid monotherapy. Moreover, a prospective pilot study has shown that first-line treatment with low-dose rituximab (100 mg weekly x 4) plus a short course of corticosteroids compares favorably with conventional doses and has a corticosteroid-sparing effect.<sup>6,7</sup> The drug has a well-established safety profile (infectious events in roughly 7%), although rare cases of progressive multifocal encephalopathy, mostly in onco-hematologic conditions, hepatitis B reactivation, and other viral infections have been reported. To prevent hepatitis B reactivation both after rituximab and prolonged corticosteroid therapy, antiviral prophylaxis is now recommended.<sup>14,31,32</sup>

As regards conventional immunosuppressive drugs (such as azathioprine, cyclophosphamide, cyclosporine), response rates are reported in 40%-60%, but partially attributable to concomitant corticosteroid administration.<sup>1,4</sup> Although their use may be associated with serious side effects (Table 3), immunosuppressants are still used in the clinical practice,<sup>4</sup> and may be considered mostly as corticosteroid-sparing agents when splenectomy is not feasible and/or rituximab unavailable. Mycophenolate has raised increasing interest because of proven effectiveness in approximately 90% of refractory immune cytopenias in children<sup>34</sup> and in post-hematopoietic stem cell transplant AIHA together with rituximab,<sup>35</sup> although larger confirmatory studies are needed to give precise recommendations. Concerning other treatment options, it is worth reminding danazol, with responses reported in older studies in about 40% of cases,<sup>36,37</sup> not confirmed in more recent

series,<sup>38</sup> and intravenous immunoglobulins (IVIG), frequently used in children for their low incidence of adverse effects, with responses in about 40%-50% of cases.<sup>39</sup> Finally, EPO has been successfully used in patients with therapy-refractory AIHA, and may be indicated particularly in the presence of reticulocytopenia.<sup>4,40</sup>

As regards last option treatments for the few patients refractory to previous therapies, it is worth mentioning high-dose cyclophosphamide (50 mg/kg/d for 4 days)<sup>41</sup> and alemtuzumab (particularly in CLL-associated AIHA), whose efficacy is anecdotal and needs further confirmatory studies.<sup>42-44</sup> The results reported in the literature about the efficacy of plasma exchange are controversial, with favorable effects generally short-lived, so that it represents an "heroic or last-ditch efforts on behalf of a patient."<sup>45,46</sup> Information on hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is limited, this option being used in very severe and ultra-refractory cases (mostly Evans syndrome). The overall complete remission rate is approximately 60% in allogeneic and 50% in autologous HSCT, and a continuous remission is reported in 3/7 allogeneic and 1/7 autologous HSCT, with a transplant-related mortality rate of approximately 15%.<sup>47-49</sup>

#### 温式 AIHA の治療

副腎皮質ステロイドは初回治療に位置付けられ、ヘモグロビン値が 10 g/dL を達するまで、プレドニゾン 1~1.5 mg/kg/日の初期投用量を 1~3 週間投与する必要がある。ヘモグロビン値が安定した後、プレドニゾンは 4~6 カ月以上の期間をかけて徐々に漸減する必要がある。低用量ステロイドを 6 カ月以上投与された患者は、6 カ月以内に中止した患者よりも再発率が低く、奏効期間が長いため、ステロイドを早期に中止するよりも副作用に対する治療がされるべきである。更に、ステロイド治療の開始時期が早ければ早い程、再発率が低いという相関性がある。特に溶血が早期、及び貧血が極めて重篤である患者や、Evans 症候群のような複雑な症例では、メチルプレドニゾンを 100~200 mg/日で 10~14 日間、又は 250~1,000 mg/日で 1~3 日間の静注投与が示唆される場合がある。ステロイドによる初回治療は、70~85%の患者で奏効が認められるが、治癒に至るのは 20~30%の症例に限られる<sup>18,19</sup>。早期の再発患者や許容を超えた高用量（プレドニゾン 1 日 10~15 mg 以上）投与が必要な患者等初回治療に反応しない患者、及び長期の副腎皮質ステロイド投与を必要とする患者では、二次治療を必要とされる。この場合、悪性腫瘍関連 AIHA や良性卵巣奇形腫関連 AIHA、又は IgM 型温式 AIHA は、しばしばステロイド抵抗性であるため、基礎疾患の可能性を考慮し診断の再評価を受ける必要がある<sup>18</sup>。

脾摘術は、温式 AIHA の最も有効な二次治療と考えられており、約 70%の症例で奏効、約 20%の症例で治癒すると推定されている<sup>18</sup>。脾摘術は成人及び小児、特に Evans 症候群の 10~15%で実施されている<sup>1,4,10,20,21</sup>。脾摘術の欠点として、有用な予後予測因子がないことや外科手術による合併症が挙げられるが、特に敗血症は、肺炎球菌、髄膜炎菌、ヘモフィルス属の細菌に対する術前ワクチン投与が推奨された後でも、リスクは 3~5%、死亡率は最大 50%であると報告されている<sup>22-25</sup>。抗生剤による予防の役割及び有効性は不明であり、すべての研究者が推奨しているわけではない<sup>4,27,28</sup>。血栓イベントは抗リン脂質抗体の存在とは無関係に AIHA の 10~15%で発現するが、

その役割については議論の余地がある<sup>3,4,29</sup>。過去の少数例の報告では、AIHA患者の9%（全症例で脾摘術実施）が肺塞栓症で死亡した<sup>30</sup>が、最近の報告でこれらのデータを確認する報告はない。いずれの場合においても、特に血管内容血を伴う重症例や脾摘術実施症例では、血栓症のリスクが高まることを認識し、抗血栓薬の予防を行うことを推奨するが、正確な recommendation を提示するには前向きな試験が必要である。

近年、リツキシマブは二次治療において好んで使用されるようになってきている（約60%の患者）<sup>4,18,19</sup>。複数の症例報告、レトロスペクティブ研究、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<sup>31-33</sup>。プロスペクティブ試験で直接比較はされていないが、摘脾術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、脾摘術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カ月後に奏効することは稀である。最近の前向き無作為化比較試験では、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カ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<sup>4</sup>、初回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、プロスペクティブなパイロット試験により、低用量リツキシマブ（100 mg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初回治療は、従来のリツキシマブ標準用量での投与と比較して良好でありステロイド節約効果を有することが示されている<sup>6,7</sup>。リツキシマブは、安全性プロファイルが確立しているが（感染性の有害事象発現率は約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<sup>14,31,32</sup>。

従来の免疫抑制剤（アザチオプリン、シクロホスファミド、シクロスポリン等）については、奏効率は40~60%と報告されているが、ステロイドの併用が部分的に寄与している<sup>1,4</sup>。ミコフェノレートは、小児の難治性自己免疫性血球減少症の約90%に有効であること<sup>34</sup>、リツキシマブとの併用で造血幹細胞移植後のAIHAに対して有効であることが証明されており<sup>35</sup>、関心が高まっているが、正確な recommendation として提示するためには、より大規模な確認試験が必要である。他の治療オプションとしてはダナゾールがあり、約40%の症例に奏効が認められたという古い報告があるが<sup>36,37</sup>、最近の研究では確認されていない<sup>38</sup>。静注の免疫グロブリン（IVIg）は有害事象が少ないため小児に頻繁に用いられ、約40~50%の症例で寛解が認められている<sup>39</sup>。最後に、エリスロポエチン製剤（EPO）は、治療抵抗性のAIHA患者によく使用されており、特に網状赤血球減少を有する場合に適応となりうる<sup>4,40</sup>。

上述の治療に抵抗性を示す少数患者に対する最後の治療オプションとして、高用量シクロホスファミド（50 mg/kg/日を4日間投与）<sup>41</sup>、及びアレムツズマブ（特にCLL

関連 AIHA) が挙げられるが、その有効性は裏付けに欠けており、更なる確認試験が必要とされている<sup>42-44</sup>。血漿交換の有効性の報告結果については賛否両論あり、良好な効果は短期間であり、最後の望みの治療に値する<sup>45,46</sup>。造血幹細胞移植 (HSCT) に関する情報は限定的であり、本治療オプションは非常に重篤であり再燃の症例 (主に Evans 症候群) に選択される。CR 率は同種 HSCT で約 60%、自家 HSCT で約 50%、奏効を持続した症例は同種 HSCT で 3/7、自家 HSCT で 1/7、移植関連死亡率は約 15% であることが報告されている<sup>47-49</sup>。

#### TREATMENT OF CAD

The decision to treat CAD should be reserved for patients with symptomatic anemia, transfusion dependence, and/or disabling circulatory symptoms. In fact, non-severe asymptomatic forms may require only protection against cold exposure and occasional transfusion support during winter.<sup>1,15,19,50</sup> Erythrocyte transfusions can safely be given in CAD, provided appropriate precautions are taken; in particular, the patient and the extremity chosen for infusion should be kept warm, and the use of an in-line blood warmer is recommended.<sup>1,15,51</sup> Corticosteroids are effective in a small fraction of cases (14%-35%) and usually at unacceptably high doses.<sup>1,15,50,52,53</sup> Therefore, this treatment, although still widely used in the clinical practice, is now discouraged. Concerning conventional cytotoxic immunosuppressive drugs, monotherapy with chlorambucil or cyclophosphamide has shown some beneficial effect in small series (16% of cases),<sup>1,53,54</sup> whereas no convincing responses were observed in the few patients treated with azathioprine,<sup>53,55</sup> interferon- $\alpha$ , or low-dose cladribine.<sup>56</sup> Splenectomy is usually ineffective,<sup>1,4,46</sup> due to the fact that clearance of C3b-opsonized erythrocytes primarily occurs in the liver. Rituximab is now recommended as the first-line treatment of CAD,<sup>15</sup> although complete and sustained remissions are uncommon.<sup>57</sup> The drug is effective in approximately 60% of cases (5%-10% complete remissions), with a median time to response of 1-2 months and a response duration of 1-2 years.<sup>31,57-59</sup> However, responses are observed following a second and even a third course in relapsed cases. Furthermore, combined treatment with rituximab and fludarabine orally (40 mg/m<sup>2</sup> on days 1-5) resulted in higher response rates (76% of cases) and sustained remissions (estimated median response duration 6.5 years).<sup>60</sup> Since hematological toxicities and infective complications were common, this regimen is suggested for cases refractory to one or two courses of rituximab.<sup>50</sup> As regards new experimental approaches, improvement of anemia has been observed in two patients following monotherapy with bortezomib<sup>61</sup> and in two cases after administration of eculizumab<sup>62,63</sup>. However, these observations need confirmation in prospective trials. Finally, plasmapheresis may be useful in acute hemolytic crisis and before surgery requiring hypo-thermia,<sup>64,65</sup> although its effect is transient.

#### CAD の治療

CAD については、症候性の貧血、輸血依存症、及び／又は循環器系に障害をきたす症状を有する患者に対してのみ、治療を決定すべきである。実際、重症ではない無症候性に対して、冬期の寒冷暴露を避けること及び必要時の輸血のみでよい場合があ

る<sup>1,15,19,50</sup>。赤血球輸血は、CAD に対し、適切な予防措置がとられれば安全に実施することができる。特に、患者及び輸血する四肢を保温する必要がある、血液加温器の使用を推奨する<sup>1,15,51</sup>。ステロイドが有効性を示すのはごく一部の症例であり（14～35%）、大抵は許容外の高用量投与となる<sup>1,15,50,52,53</sup>ため、臨床で広く使用されているが、現在、推奨されていない。従来の細胞障害性免疫抑制剤に関しては、単剤、又はクロラムブシルやシクロホスファミドの使用であり、小規模の報告では有効性を示しているデータもある（症例の16%）<sup>1,53,54</sup>が、アザチオプリン<sup>53,55</sup>、インターフェロン- $\alpha$ 、低用量クラドリビン<sup>56</sup>による治療を受けた少数例では、十分な効果は認められなかった。脾摘術は、C3b でオプソニン化した赤血球の除去は主に肝臓で行われるため、大抵は無効である<sup>1,4,46</sup>。リツキシマブは、CAD の初回治療として現在推奨されているが<sup>15</sup>、CR 率や奏効の持続期間については不明である<sup>57</sup>。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 カ月、奏効期間は 1～2 年である<sup>31,57-59</sup>。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<sup>2</sup>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）<sup>60</sup>。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提案された<sup>50</sup>。新たな実験的アプローチとして、ボルテゾミブ単剤投与後の 2 例<sup>61</sup>、eclizumab 投与後の 2 例で貧血の改善が認められた<sup>62,63</sup>。しかしながら、これらの観察結果について、プロスペクティブ試験で確認する必要がある。最後に、急性の溶血性クリーゼ、低体温を維持するための外科手術前に、血漿交換が有用である場合がある<sup>64,65</sup>が、その効果は一過性である。

#### <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 1 年改訂版[1]

本邦のガイドラインは、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班が進めてきた臨床病態、治療成績、自然歴などについての知見に基づき基礎研究からみた本症の理解、新しい治療法の動向などを含めて、「診療の参照ガイド」として作成された。

（以下、原文から抜粋）

##### 2) 温式抗体による AIHA の治療

温式 AIHA の治療計画として以下のアルゴリズムが示されている。



は、特発性温式 AIHA として複数の治療法が考慮される。優先順位や適応条件についての明確な基準はなく、患者の個別の状況により選択され、いずれの治療法も AIHA への保健適応はない。唯一、脾摘とリツキシマブについては、短期の有効性が実証されており、脾摘が標準的な 2 次治療として推奨されている。

#### b. ヒト化抗 CD20 モノクローナル抗体（リツキシマブ）

ヒト化抗 CD20 モノクローナル抗体（リツキシマブ）は、IgG1、 $\kappa$  のキメラ抗体で、*in vivo* で B リンパ球を選択的に障害し抗体産生を抑制すると考えられており、難治性自己免疫疾患に試みられている。ステロイド不応性温式 AIHA に対する半世紀ぶりの新たな治療法として注目されており、ステロイド不応 AIHA の二次・三次選択として標準治療に位置付けられる可能性もある<sup>90,112)</sup>。短期の有効性について多くの報告はあるが、保険適用はない。小児の AIHA、Evans 症候群で前治療に不応/再発例に週 1 回 375mg/m<sup>2</sup> を 4 回まで点滴静注すると、有効率 87%、約半数でクームス試験が陰性化し、副作用は軽度という。効果発現も比較的速やかで、一部に再燃があるが再投与に反応した。効果持続も長く、ステロイド薬の長期投与に起因する諸問題を回避できる可能性がある<sup>113)</sup> 【III】。成人の難治性 AIHA や慢性リンパ性白血病に合併した AIHA にも試みられ、有効性が認められている<sup>113,114)</sup> 【IV】。標準治療不応例を中心に試みられ、5 症例以上の治療成績が 9 件 (77 例) 報告されており、40~100%の有効率と長期の寛解維持が認められ、重篤な副作用の報告はない<sup>115)</sup>。抗体療法に対する期待は高く、海外では多施設の共同研究も行われてきている<sup>116)</sup>。安全性に関しても大きな問題はないが、血液腫瘍合併例で 2 例の進行性多巣性白質脳症 (PML) の発症が報告されている<sup>115)</sup>。脾摘が困難な場合 (重度の肥満や血栓症の合併など) や手術を拒否された場合の選択肢と考えられるが、症例の蓄積が少なく、現状では長期の有効性が確認されていない。また、1-3 年ごとに投与を繰り返す必要があり、PML などの感染症リスクの増大やリツキシマブへの耐性化が危惧される。B 型肝炎ウイルス (HBV) キャリアや既感染者への投与は劇症化や HBV 再活性化の危険性があるため、投与前にガイドラインに沿った対応が必要である<sup>94)</sup>。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<sup>90)</sup>。リツキシマブ不応例に対する脾摘例の解析から、脾臓における B 細胞活性化因子 BAFF が再発に関与している可能性が示されている<sup>117)</sup>。

低用量のリツキシマブによる特発性 AIHA の初期治療と 2 次治療に関する前向き研究が報告された<sup>118,119)</sup>。18 例の特発性温式 AIHA 患者 (初発 8 例、ステロイド治療後再発 10 例) に対して、低用量 (100mg、4 週毎投与) のリツキシマブに短期間のステロイド投与を併用したところ、6 か月後 94%、12 ヶ月、24 ヶ月、36 ヶ月後に 100% の有効率が認められ、無再発生存率は 1 年までは 89%、24 ヶ月、36 ヶ月まで 76% と推測された。治療開始までの期間が長いほど再発のリスクは高かった。ステロイドの全投与量は半減され、副作用や感染症の合併は認められなかった。再発時の再投与は有効であった。投与量や使用法について国内の共同試験が待たれる。

最近、第一選択としてのステロイド単剤治療とステロイド・リツキシマブ併用治療

のランダム化比較試験が報告された<sup>120)</sup>。1年後、3年後の有効率ならびに無再発生存率は併用療法で有意に高く、副作用や重篤な合併症には有意差がなかった【Ib】。

成人の温式AIHAに対するリツキシマブの安全性と有効性の評価を目的とした二重盲検無作為化試験がフランスで実施された<sup>121)</sup>。新規に診断され、ステロイド治療開始から6週以内の温式AIHA症例32例（男/女15/17、平均年齢71±16）に対して、リツキシマブまたはプラセボ1,000mgを2週開けて2回投与し、標準的なステロイド治療に併用した。1年後の全奏効率はリツキサン群で75%（CR 11例、PR 1例）、プラセボ群で31%（CR 5例）であった（ $p=0.32$ ）。2年後のCR症例は、リツキシマブ群で10/16、プラセボ群では3/16であった（ $p=0.11$ ）。2年間でプラセボ群では6例が亡くなったが、リツキシマブ群では死亡例はなかった。新規に診断された成人AIHAに対するステロイド療法へのリツキシマブの併用は、プラセボと比較して有効かつ安全であることが示された【Ib】。

リツキシマブの投与量はリンパ系腫瘍に対する標準量が基本となっているが、関与するリンパ球の全体量はAIHAではリンパ球系腫瘍に比較すると極端に少量であると予想される点や、薬剤費、投与に関わる副作用の軽減の点からも低用量での臨床試験の進展が期待される。ただし、低用量の投与では、年齢や性別による有効率の差が明らかになっていることから<sup>122)</sup>、投与量については性・年齢を考慮して調整するプロトコールが望まれる<sup>123)</sup>。また、本邦での投与量や使用法について国内の試験が待たれる。

### 3) 冷式抗体による AIHA の治療

#### (2) 慢性 CAD の治療

##### a. リツキシマブ単剤療法

特発性慢性 CAD に対する抗 CD20 抗体製剤の前方視試験がノルウェーで行われ、期待の持てる成績が報告された<sup>170)</sup>【IIb】。リツキシマブを 375 mg/m<sup>2</sup> を週 1 回、4 週を 1 コースとして点滴静注した。27 例に計 37 コース投与し、14/27 例で初回コースで反応があり、再投与では 6/10 が反応し、全体の有効率は 54% であった。効果持続は中央値 11 カ月であった。反応予測因子は明らかでなかった。強い副作用はなく、再投与でも有効である。ベルギーの多施設共同研究では、特発性慢性 CAD に対するリツキシマブによる治療で、60%近くの有効率と 10%前後の完全寛解が報告されている<sup>115)</sup>。CAD に対する一次治療に推奨する意見もあるが<sup>171)</sup>、効果は一過性であり、継続投与が必要である<sup>172)</sup>。寒冷凝集素症の貧血は重篤でないことが多く、症例の寿命は平均余命と変わらないことから<sup>173)</sup>、適応については慎重な判断が求められる。

プレドニン併用の低用量リツキシマブ治療では、温式 AIHA よりも劣るが、1年後の有効率 50%と報告されている<sup>118)</sup>。

##### b. リツキシマブ+フルダラビン併用療法

特発性慢性 CAD の治療として、フルダラビン経口投与を併用したリツキシマブ治療により 76%の有効率と 21%の完全寛解が報告されている<sup>174)</sup>。リツキシマブ単剤療法に抵抗性の症例にも有効であった。しかしながら、血液毒性、好

中球減少、感染などの有害事象が多く、症例毎にリスクを考慮して適応を判断する必要がある。

### (3) PCH の治療

小児で急性発症する PCH は寒冷曝露との関連が明らかでないが、保温の必要性は同様である。急性溶血期を十分な支持療法で切り抜ける。溶血の抑制に副腎皮質ステロイド薬が用いられ、有効性は高いとされる。小児 PCH での摘脾について十分な成績はないが、積極的な考慮を要する状況もまた少ない。貧血の進行が急速なら赤血球輸血も必要となる。DL 抗体は P 特異性を示すことが多く、供血者赤血球は大多数が P 陽性なので溶血の悪化を招くおそれもある。急性腎不全では血液透析も必要となる。ステロイド不応性の PCH にエクリズマブ投与が試みられたが無効であった<sup>175)</sup>。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<sup>176)</sup>。

### (5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

独立行政法人 科学技術振興機構が提供する 2022 年 12 月時点の J Dream III において、“リツキシマブ OR リツキサン OR rituxan OR mabthera” 及び “自己免疫性溶血性貧血 OR AIHA OR autoimmune hemolytic anemia” で検索をかけ（425 件）、本邦におけるリツキシマブの AIHA に対する使用報告を調査した。その結果からレビュー、化学療法を併用している報告、AIHA に対してリツキシマブを投与していないと考えられる報告を除いた結果、AIHA に対してリツキシマブの 144 件の使用報告が得られた。サブタイプが明確となっていた報告においては、温式 AIHA が 11 件、CAD が 35 件であり、その他は不明、又は、mixed AIHA であった。

成人例については、AIHA に対するリツキシマブの 104 件の使用報告が得られた（別紙国内症例一覧参照）。

### (6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

#### < 要望効能・効果について >

国内外のガイドライン、文献報告、総説及びメタ・アナリシス等から、リツキシマブの温式 AIHA 及び CAD に対する有効性が確認されている。いずれも AIHA に含まれ、国内外のガイドラインにおいても、同一ガイドラインの中に示されており、また、下記の要望用法・用量が同じであることから、個別の効能・効果とせず、「広義の自己免疫性溶血性貧血（温式、冷式を含む）」とする。

温式自己免疫性溶血性貧血（温式 AIHA）については、第一選択治療の副腎皮質ステロイド薬の効果も認められ、主にステロイド不応性の温式 AIHA に対する使用が想定され、エビデンスもあるが、ステロイドが使用できない患者に対する治療において、リツキシマブが投与される可能性があり、寒冷凝集素症（CAD）については、第一選択治療として適切な標準治療がなく、リツキシマブが第一選択治療として推奨されていることから、要望効能・効果として「広義の自己免疫性溶血性貧血（温式、冷式を含む）」とすること

は妥当と考える。

なお、PCH については温式 AIHA、CAD と比較して非常に症例数が少なく、国内外のガイドラインにおいても推奨される治療に関する記述は少ない。そのような状況の中で、リツキシマブを投与し有効であった 1 例が紹介されており、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溶血が生じるという AIHA 共通の病態を考慮すると、CD20 陽性の B 細胞を傷害し、新たな抗体産生を抑制するという作用機序を持つリツキシマブは、温式 AIHA、CAD と同様に PCH においても有効性が見込めると考えられる。そのため、PCH についても要望効能・効果に含め、「広義の自己免疫性溶血性貧血（温式、冷式を含む）」とすることは妥当と考える。

#### <要望用法・用量について>

要望用法・用量は「リツキシマブ（遺伝子組換え）として、1 回量 375 mg/m<sup>2</sup> を 1 週間間隔で計 4 回点滴静注する」とした。

国内外ガイドラインで、温式 AIHA 及び CAD に対して当該用法・用量が推奨されており、また臨床試験等に関する公表文献においても、多くの場合に当該用法・用量が使用されている。

一部の検討では、「100 mg/m<sup>2</sup> を 1 週間間隔で 4 回投与」又は「1000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回投与」が使用されているが、国内のリツキシマブの適応症に対する用法・用量の多くが「375 mg/m<sup>2</sup> を 1 週間間隔で計 4 回点滴静注する」ことを考慮すると、当該用法・用量を設定することは妥当と考える。

#### <臨床的位置付けについて>

リツキシマブは、温式 AIHA に対する二次治療として強く推奨され、治療を要する CAD に対しては一次治療として推奨されている。また、温式 AIHA に対する二次治療、治療を要する CAD の一次治療においては、現状で治療選択肢が限られている一方で、リツキシマブの有用性が示されていることから、標準的治療法と位置付けられる可能性が高く、自己免疫性溶血性貧血の治療に貢献する可能性が高いと考える。

PCH については、支持療法と保温により自然回復する症例が多いが、治療抵抗例に対してリツキシマブが奏効した症例報告が国内外のガイドラインに記載されていることから、既存治療抵抗性の患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考えられる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

自己免疫性溶血性貧血は難治性克服研究事業に指定の難病であり、本邦における患者数は非常に限られている。本邦において、本疾患に対して承認された治療薬は現在のところ、副腎皮質ステロイド薬とスチムリマブ (CAD のみ) 以外になく、一方で、温式 AIHA 及び CAD に対して、リツキシマブの有効性及び安全性に関するエビデンスが蓄積されていることから、自己免疫性溶血性貧血に対する公知申請を要望する。

## 5. 備考

--

## 6. 参考文献一覧

- [1] 三谷絹子, 自己免疫性溶血性貧血診療の参照ガイド 令和1年改訂版. 2020.
- [2] 大野良之, 溶血性貧血. 平成11年度報告書(特定疾患治療研究事業未対象疾患の疫学像を把握するための調査研究班). 2000.
- [3] 難病情報センター 令和2年度末現在の特定医療費(指定難病)受給者証所持者数 (URL: <https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/2022/03/koufu20211.pdf>)
- [4] Murphy S, et al. Drug therapy of autoimmune hemolytic anemia. *Semin Hematol*, 1976. 13(4): 323-34.
- [5] 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, 1997:64-6.
- [6] Randen U, 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.
- [7] Alaggio R, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022; 36(7): 1720-48.
- [8] Berentsen S, et al. Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients. *Haematologica*. 2006; 91(4): 460-6.
- [9] Berentsen S, et al. Cold agglutinin disease revisited: a multinational, observational study of 232 patients. *Blood*. 2020; 136(4): 480-8.
- [10] Hill QA, et al. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol*, 2017. 176(3): 395-411.
- [11] Michel M, et al, Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) Anémie Hémolytique Auto-Immune. Février 2017.
- [12] King KE, et al. Treatment of autoimmune hemolytic anemia. *Semin Hematol* . 2005;42(3):131-6
- [13] Lechner K, et al. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood*. 2010;116(11):1831-8.
- [14] Reynaud Q, et al., Efficacy and safety of rituximab in auto-immune hemolytic anemia: A meta-analysis of 21 studies. *Autoimmun Rev*, 2015. 14(4): 304-13.
- [15] Birgens H, 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): 393-9.
- [16] Bussone G, 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): 153-7.
- [17] D'Arena G, et al. Rituximab for warm-type idiopathic autoimmune hemolytic anemia: a retrospective study of 11 adult patients. *Eur J Haematol*. 2007;79(1):53-8.

- [18] Barcellini W, et al., Low-dose rituximab in adult patients with idiopathic autoimmune hemolytic anemia: clinical efficacy and biologic studies. *Blood*, 2012. 119(16): 3691-7.
- [19] Su W Maung, et al. A multi-centre retrospective study of rituximab use in the treatment of relapsed or resistant warm autoimmune haemolytic anaemia. *British Journal of Haematology*, 2013. 163:118–122.
- [20] Berentsen S, et al. Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia. *Blood Rev*, 2012. 26(3): 107-15.
- [21] Berentsen S, 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.
- [22] Berentsen S, et al., Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. *Blood*, 2004. 103(8): 2925-8.
- [23] Schöllkopf C, et al., Rituximab in chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 20 patients. *Leuk Lymphoma*, 2006. 47(2): 253-60.
- [24] Berentsen S, Tjønnfjord GE. Current Treatment Options in Cold Agglutinin Disease: B-Cell Directed or Complement Directed Therapy? *Transfus Med Rev*. 2022; 36(4): 181-187.
- [25] Berentsen S. How I treat cold agglutinin disease. *Blood*. 2021; 137(10): 1295-1303.
- [26] Jäger U, et al., Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Rev*, 2020. 41: 100648.
- [27] Local Coverage Determination (LCD): Rituximab (L35026). Medicare Coverage Database. (2022.3 現在)
- [28] Provan D, et al. Activity and safety profile of low-dose rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias in adults. *Haematologica*. 2007;92(12):1695-8.
- [29] NHS England drugs list v17 2022-2023. NHS England.
- [30] Rituximab-for-cytopenia-complicating-primary-immunodeficiency. NHS England. (2022.6 現在)
- [31] Michel M, 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): 23-7.
- [32] Dierickx D, et al. Rituximab in auto-immune haemolytic anaemia and immune thrombocytopenic purpura: a Belgian retrospective multicentric study. *J Intern Med*. 2009;266(5):484-91.
- [33] Quartier P, et al. A Fischer. Treatment of childhood autoimmune haemolytic anaemia with rituximab. *Lancet*. 2001;358(9292):1511-3.
- [34] Bader-Meunier B, et al. Rituximab therapy for childhood Evans syndrome. *Haematologica*. 2007;92(12):1691-4.
- [35] Zecca M, et al. Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children. *Blood*. 2003;101(10):3857-61.
- [36] Ducassou S, 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):751-8.
- [37] Barcellini W, et al., Sustained response to low-dose rituximab in idiopathic autoimmune hemolytic anemia. *Eur J Haematol*, 2013. 91(6): 546-51.
- [38] Fattizzo, B, et al. Low-dose rituximab in autoimmune hemolytic anemia: 10 years after. *Blood*, 2019. 133(9): 996-8.
- [39] Dierickx D, et al. The role of rituximab in adults with warm antibody autoimmune hemolytic anemia. *Blood*, 2015. 125(21): 3223-9.
- [40] 福井次矢ら, ハリソン内科学, 第5版, 2017.
- [41] Hill A, et al. Autoimmune hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2018. 2018(1): 382-9.
- [42] Barcellini W, et al., Immune Hemolysis: Diagnosis and Treatment Recommendations. *Semin Hematol*, 2015. 52(4):304-12.