

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（案）  
 リツキシマブ（遺伝子組換え）  
 既存治療で効果不十分なループス腎炎

## 1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：リツキシマブ（遺伝子組換え）	
	販売名：リツキサン点滴静注 100 mg、同点滴静注 500 mg	
	会社名：全薬工業株式会社	
要望者名	一般社団法人日本リウマチ学会	
要望内容	効能・効果	既存治療で効果不十分なループス腎炎
	用法・用量	1回当たり 375 mg/m <sup>2</sup> を 1 週間間隔で 4 回投与、又は 1 回当たり 1,000 mg/body を 2 週間空けて 2 回投与（Day 1、Day 15）
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	なし
備考		

## 2. 要望内容における医療上の必要性について

## (1) 適応疾病の重篤性についての該当性

ループス腎炎は、全身性エリテマトーデス（以下、「SLE」）の主要な臓器病変の中でも高頻度で発現する。難治性の場合には生命予後を左右する場合があることから、「ア：生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当すると判断した。

## (2) 医療上の有用性についての該当性

米国、英国、独国、仏国、加国、豪州のいずれにおいても、「ループス腎炎」について承認されていないが、海外において、既存治療抵抗性のループス腎炎に対してリツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「本剤」）が有用である旨を報告した公表文献等がある。また、これらの公表文献等に基づき、海外の診療ガイドラインでは、ステロイド及び免疫抑制剤による治療が奏効しない場合には、本剤の使用を考慮する旨が記載されている。さらに、既存治療で効果不十分なループス腎炎患者を対象とした本剤の国内臨床試験の結果（有効性及び安全性）や、既存治療抵抗性のループス腎炎患者に対して、現時点で十分な治療法がないこと等を考慮し、本剤は、既存治療抵抗性のループス腎炎に対する治療選択肢として「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

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。

### 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	
効能・効果	—
用法・用量	—
承認年月（または米国における開発の有無）	要望内容に係る承認はない（2022年6月現在）
備考	
2) 英国	
効能・効果	—
用法・用量	—
承認年月（または英国における開発の有無）	要望内容に係る承認はない（2022年6月現在）
備考	
3) 独国	
効能・効果	—
用法・用量	—
承認年月（または独国における開発の有無）	要望内容に係る承認はない（2022年6月現在）
備考	
4) 仏国	
効能・効果	—
用法・用量	—
承認年月（または仏国における開発の有無）	要望内容に係る承認はない（2022年6月現在）
備考	
5) 加国	
効能・効果	—
用法・用量	—

承認年月（または加国における開発の有無）	要望内容に係る承認はない（2022年6月現在）
備考	
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）	要望内容に係る承認はない（2022年6月現在）
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	
ガイドライン名	American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis <sup>1)</sup>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	ループス腎炎がステロイドと、ミコフェノール酸モフェチル（以下、「MMF」）又はシクロホスファミド（以下、「CY」）による6カ月間の寛解導入療法後も改善しない、あるいは増悪する場合、さらにCY又はMMFによる治療がいずれも奏功しない場合、本剤の投与を考慮する旨の記載がある。
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	記載なし
ガイドラインの根拠論文	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jónsdóttir T, et al. Rheumatology 2010; 49: 1502-4. <sup>2)</sup></li> <li>• Terrier B, et al. Arthritis Rheum 2010; 62: 2458-66. <sup>3)</sup></li> <li>• Merrill JT, et al. Arthritis Rheum 2010; 62: 222-33. <sup>4)</sup></li> <li>• Rovin BH, et al. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 406A. <sup>5)</sup></li> </ul>
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	<p>① 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis <sup>6)</sup></p> <p>② 2019 Update of the EULAR recommendations for the management of</p>

	<p>systemic lupus erythematosus <sup>7)</sup></p> <p>③ European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative <sup>8)</sup></p>
<p>効能・効果 (または効能・効果 に関連のある記載箇所)</p>	<p>① 疾患活動性の高い治療抵抗性や難治性のループス腎炎の場合、本剤の投与が推奨される旨の記載がある。</p> <p>② 難治性又は再発性のループス腎炎の場合、本剤の使用を考慮する旨の記載がある。</p> <p>③ 活動性又は難治性の Class III 又は IV (±V) のループス腎炎に対する治療選択肢として、本剤が記載されている。</p>
<p>用法・用量 (または用法・用量 に関連のある記載箇所)</p>	<p>① 本剤 1,000 mg/body を days 0 及び 14 に投与。</p> <p>② 記載なし</p> <p>③ 記載なし</p>
<p>ガイドラインの根拠 論文</p>	<p>①</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alshaiki F, et al. Eur J Rheumatol 2018; 5: 118-26. <sup>9)</sup></li> <li>• Weidenbusch M, et al. Nephrol Dial Transplant 2013; 28: 106-11. <sup>10)</sup></li> <li>• Davies RJ, et al. Lupus 2013; 22: 574-82. <sup>11)</sup></li> <li>• Jónsdóttir T, et al. Rheumatology 2013; 52: 847-55. <sup>12)</sup></li> <li>• Zhang J, et al. Cell Biochem Biophys 2015; 72:197-201. <sup>13)</sup></li> <li>• Gomez Mendez LM, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2018; 13: 1502-9. <sup>14)</sup></li> <li>• McCarthy EM, et al. Rheumatology 2018; 57: 470-9. <sup>15)</sup></li> <li>• Fernández-Nebro A, et al. Lupus 2012; 21: 1063-76. <sup>16)</sup></li> <li>• Kraaij T, et al. J Autoimmun 2018; 91: 45-54. <sup>17)</sup></li> <li>• Groot N, et al. Ann Rheum Dis 2017; 76: 1965-73. <sup>8)</sup></li> </ul> <p>②</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Díaz-Lagares C, et al. Autoimmun Rev 2012; 11: 357-64. <sup>18)</sup></li> <li>• Boletis JN, et al. Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 2157-60. <sup>19)</sup></li> <li>• Gomez Mendez LM, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2018; 13: 1502-9. <sup>14)</sup></li> </ul> <p>③</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trachana M, et al. Rheumatol Int 2013; 33: 809-13. <sup>20)</sup></li> <li>• Baskin E, et al. Pediatr Nephrol 2010; 25: 111-7. <sup>21)</sup></li> <li>• Merrill JT, et al. Arthritis Rheum 2010; 62: 222-33. <sup>4)</sup></li> <li>• Rovin BH, et al. Arthritis Rheum 2012; 64: 1215-26. <sup>22)</sup></li> <li>• Weidenbusch M, et al. Nephrol Dial Transplant 2013; 28: 106-11. <sup>10)</sup></li> <li>• Bang SY, et al. Autoimmune Dis 2012; 2012: 565039. <sup>23)</sup></li> <li>• Watson L, et al. Lupus 2015; 24: 10-7. <sup>24)</sup></li> </ul>
備考	

3) 独国	
ガイドライン名	英国と同じ
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	
4) 仏国	
ガイドライン名	英国と同じ
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	
5) 加国	
ガイドライン名	なし
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	
6) 豪州	
ガイドライン名	なし
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	

#### 4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

国内開発企業である全薬工業株式会社により実施された海外臨床試験はない。全薬工業株式会社の提携企業である米国 Genentech, Inc.,が実施したループス腎炎を対象とした本剤の海外臨床試験について、以下に試験の概要を示す。

- 1) Rovin BH, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 1215-26. <sup>22)</sup>

ステロイド+MMF に本剤を上乗せした場合の有効性及び安全性を検討することを目的として、ループス腎炎患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検第 III 相試験 (LUNAR 試験) が実施された。

本試験の対象は、16～75 歳で、過去 12 カ月の腎生検で International Society of Nephrology/Renal Pathology Society 分類 (以下、「ISN/RPS 分類」) の 2003 年基準で Class III 又は IV (±V) と診断され、抗核抗体陽性、尿蛋白/尿クレアチニン比 (Upr/Ucr) が>1.0 のループス腎炎患者とされた。なお、腎生検による組織診断がスクリーニングの 3 カ月以前に実施された場合には、活動性の尿沈渣所見 (赤血球 >10/HPF、又は赤血球円柱) を認めることとした。50%を超える糸球体硬化症や間質の線維化を認める患者や、糸球体ろ過率の推定値 (eGFR) が 25 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満の患者は除外された。

被験者は本剤群又はプラセボ群に 1 : 1 の割合で無作為に割り付けられた (144 例〈各群 72

例)。用法・用量は、本剤 1,000 mg 又はプラセボを Day 1、15、168 及び 182 に投与することとされた。MMF は 1,500 mg/日から開始し、忍容性を確認しながら 4 週間までに 3,000 mg/日に増量し、52 週まで投与を継続した。メチルプレドニゾン 1,000 mg を Day 1 に静脈内投与し、3 日以内に再投与した。また、infusion reaction の予防のため、Day 15、168 及び 182 の治験薬投与の前には、メチルプレドニゾン 100 mg を静脈内投与した。経口プレドニゾンは、0.75 mg/kg/日（最大 60 mg）を Day 16 まで継続した後、16 週までに 10 mg/日以下に漸減した。

有効性の主要評価項目は、52 週後における腎奏効率とされた。結果は下表のとおりであり、本剤群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかった（ $p=0.55$ 、有意水準両側 5%、Wilcoxon の順位和検定）。

表 52 週時点における腎奏効率

	完全寛解 (CR)	部分寛解 (PR)	無効 (NR)
本剤群 (72 例)	19 例 (26.4%)	22 例 (30.6%)	31 例 (43.1%)
プラセボ群 (72 例)	22 例 (30.6%)	11 例 (15.3%)	39 例 (54.2%)

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

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

投与開始 78 週間までの有害事象の発現状況は下表のとおりであった。有害事象及び副作用の発現頻度は、両群で同程度であったが、本剤群で好中球減少、白血球減少、低血圧の発現頻度が高かった。本剤群で 2 例の死亡 (敗血症、肺胞出血) が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 投与開始 78 週間までの有害事象の発現状況

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

重篤な有害事象の発現頻度は本剤群と比べてプラセボ群で高い傾向であった (プラセボ群 : 74.3/100pt-year vs. 本剤群 : 42.9/100pt-year、以下同順)。いずれの群においても比較的頻度が高かった重篤な有害事象は、貧血 (4.2 % vs. 4.1%)、腎不全 (5.6% vs. 1.4%)、好中球減

少 (1.4% vs. 2.7%) であった。重篤な感染症は、両群ともに 14 例認められた。感染症以外で入院が必要となった有害事象は、本剤群と比べてプラセボ群で高い傾向であった (48.1/100pt-year vs. 17.6/100pt-year)。Infusion related reaction の発現頻度は両群で同程度であったが、副作用と判断された infusion related reaction はプラセボ群 8.5%に対し、本剤群で 16.4% であった。

## 5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

<海外における報告>

#### 成人

- 1) Gomez Mendez LM, et al. Peripheral Blood B Cell Depletion after Rituximab and Complete Response in Lupus Nephritis. Clin J Am Soc Nephrol 2018; 13: 1502-9. <sup>14)</sup>

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

本剤を投与された 68 例を解析対象とし、末梢血 B 細胞の完全枯渇 (0 cells/ $\mu$ L) を 78 週間にわたって評価した。ロジスティック回帰分析を用い、78 週時点での B 細胞の完全枯渇と腎の完全寛解 (Upr/Ucr が <0.5 mg/mg かつ血清クレアチニンが正常値又はベースラインが正常値の場合には 15%未満の上昇) の関連を評価した。

68 例中 53 例 (78%) が中央値 182 日 (四分位範囲 : 80~339 日) で完全枯渇に至り、完全枯渇が継続した期間中央値は 71 日 (四分位範囲 : 14~158 日) であった。完全枯渇に至った 53 例中 25 例 (47%) が完全寛解に至った一方で、完全枯渇に至らなかった症例 15 例のうち完全寛解に至った症例は 2 例 (13%) であり、完全枯渇は完全寛解と関連していた (未調整オッズ比 [95%信頼区間] : 5.8 [1.2, 29])。また、完全枯渇までの期間が延長するのに伴い、完全寛解の割合が低下していた (未調整オッズ比 [95%信頼区間] : 0.89 [0.81, 0.98])。完全枯渇期間 71 日未満 (中央値) が完全寛解と関連していた (未調整オッズ比 [95%信頼区間] : 4.1 [1.5, 11])。

- 2) Moroni G, et al. Rituximab vs mycophenolate and vs cyclophosphamide pulses for induction therapy of active lupus nephritis: a clinical observational study. Rheumatology 2014; 53: 1570-7. <sup>25)</sup>

活動性ループス腎炎に対する本剤、MMF 及び CY パルス療法の効果を比較する前方視的非盲検観察試験が実施された。

活動性ループス腎炎患者 54 例が登録された。内訳は、登録時にループス腎炎と診断された



症例が 27 例、ループス腎炎の再燃が 22 例、治療抵抗性が 5 例であった。重症の血小板減少が認められた 3 例を除く 51 例に腎生検を実施し、ISN/RPS 基準に基づく評価を行ったところ、Class III が 9 例、Class IV が 26 例、Class V が 2 例、Class III+IV が 4 例、Class IV+V が 10 例であった。

登録された 54 例は、本剤 (17 例)、MMF (17 例) 又は CY パルス療法 (20 例) による治療を受け、全例でステロイドを併用した。ステロイドは、メチルプレドニゾンパルス療法を 3 日間実施し、プレドニゾン 0.5~0.75 mg/kg/日を 1 カ月間経口投与した後、医師の判断で漸減した。本剤は、メチルプレドニゾンパルス療法 3 日目の終了時と day 18 に 1,000 mg を 2 回投与した。MMF は、2,000~2,500 mg/日を投与した。CY は、500 mg/回を 2 週間間隔で 6 回投与した。治療開始から 4 カ月後に維持療法として、MMF (1,000~2,000 mg/日)、アザチオプリン (1~2 mg/kg/日) 又はシクロスポリン (1~2 mg/kg/日) をプレドニゾンに追加して投与した。

有効性の主要評価項目は 3 カ月時点の奏効及び 12 カ月時点の CR とされた。3 カ月時点の奏効は、血清クレアチニンの改善、尿蛋白及び顕微鏡的血尿の 50%の減少と定義した。12 カ月時点の CR は、血清クレアチニン値が 1.2 mg/dL 未満 (又は慢性腎不全患者ではベースラインまでの回復)、尿蛋白が 0.5 g/日未満及び尿中赤血球数が 5 個未満/hpf と定義した。

ループス腎炎の平均罹患期間は、MMF 群 (3.1 年) 及び CY パルス群 (1.62 年) と比較して、本剤群 (7.1 年) で長く、登録前の平均再発回数も MMF 治療群 (0.82 回) 及び CY パルス群 (0.2 回) と比較して、本剤治療群 (2.5 回) で多かった。

3 カ月時点における奏効率は、本剤群 58.8% (10/17 例)、MMF 群 64.7% (11/17 例)、CY パルス群 63.1% (12/19 例) であった。12 カ月時点における CR は、本剤群 70.6% (12/17 例)、MMF 群 52.9% (9/17 例)、CY パルス群 65% (13/20 例) であった。

安全性について、本剤群では、1 例で 2 回目投与時にアレルギー反応、2 例で本剤投与から数週間後に軽度の感染症 (インフルエンザ症候群及び胃腸炎)、1 例で耳炎及び殿部膿瘍が認められ、他の 1 例で数週間にわたるびまん性の掻痒感についての訴えがあった。

3) Condon MB, et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1280-6. <sup>26)</sup>

ループス腎炎患者に対して本剤と MMF の併用療法を実施した単施設前方視的観察試験が実施された。

腎生検で ISN/RPS 基準の Class III/IV/V のループス腎炎と診断され、長期の経口ステロイド治療を行っていない 50 例 (19~75 歳) を対象とした。本剤 1,000 mg 及びメチルプレドニゾン 500 mg を day 1 及び day 15 に投与し、MMF は 500 mg の 1 日 2 回投与から開始し、ミコフェノール酸の 12 時間トラフ値が 1.2~2.4 mg/L となるよう投与量を調整した (最大 1,500 mg を 1 日 2 回)。

効果判定の定義として、CR は、Upr/Ucr が 50 mg/mmol 未満かつ血清クレアチニン値がベ

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

活動性の Class IV 又は Class IV+V が 40%（20 例）、Class V が 44%（22 例）であった。50 例中 49 例が追跡可能で、観察期間中央値は 163 週間（範囲：52～237 週間）であった。

観察期間中に CR 又は PR が認められた症例は 45/50 例（90%）であり、奏効までの期間中央値は 37 週間（範囲：4～200 週間）であった。26 週時点までに CR は 16/50 例（32%）、PR は 15/50 例（30%）に認められ、1 年時点までに CR は 26/50 例（52%）、PR は 17/50 例（34%）に認められた。

また、11 例（22%）で 12 回の再燃が認められ、すべてネフローゼ症候群を呈した。寛解から再燃までの期間中央値は 65.1 週間（範囲：20～112 週間）であり、CR 例では 7 例で 8 回、PR 例では 4 例で 4 回の再燃が認められた。再燃した 6 例（7 回）に対して本剤 1,000 mg を 2 回再投与したところ（メチルプレドニゾロンの併用あり又は併用なし）、CR が 3 回、PR が 1 回認められたが、3 回は無効であった。

安全性について、入院を伴う有害事象は 9/50 例（18%）に認められた。5 例は感染症であり、そのうち 1 例は帯状疱疹であった。本剤とメチルプレドニゾロンによる寛解導入療法後に 1 例で 2 型糖尿病が発現した。死亡例は 2 例（4%）で、1 例（61 歳）は本剤治療 31 カ月後に重症の末梢血管障害に対する手術の合併症により死亡した（ループス腎炎は CR）。別の 1 例（71 歳）は、本剤初回治療 28 カ月後に自宅で突然死した。本症例は、1 年時点で PR であったため再生検を実施し、18 カ月時点で本剤を再投与した。死亡時もループス腎炎は PR であった。

#### 4) Tsanyan ME, et al. Clinical and morphological improvement of lupus nephritis treated with rituximab. Folia Med 2014; 56: 245-52.<sup>27)</sup>

ループス腎炎に対する本剤の臨床的及び形態学的な改善効果に関する報告。

ステロイド及び免疫抑制剤による標準治療に抵抗性を示すループス腎炎患者 45 例（23～36 歳）が対象とされた。WHO 分類（2003 年版）に基づく重症度分類は、Class IV が 32 例（71%）、Class III が 8 例（18%）、Class V 及び Class II が各 2 例（4%）、Class I が 1 例（4%）であり、全例でループス腎炎に関連した形態学的所見が確認された。

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

本剤投与開始から 1 年以上後に腎生検が実施された患者は 16 例であり、フォローアップ期間中に CR は 13 例（81.2%）、PR は 1 例（6.3%）に認められた。奏効が認められなかった 2 例のうち、1 例は本剤による治療で効果が得られず、別の 1 例では 1 年半後に再燃が認められた。また、形態学的な改善は 16 例中 11 例で認められた。本剤による治療後に活動性スコアの改善が認められたが、慢性化スコアの改善は認められなかった。

安全性に関する記載はなし。

- 5) Jónsdóttir T, et al. Clinical improvements in proliferative vs membranous lupus nephritis following B-cell depletion: pooled data from two cohorts. *Rheumatology* 2010; 49: 1502-4. <sup>2)</sup>

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

既存の免疫抑制治療で効果が認められなかった活動性ループス腎炎患者 (15~58 歳) 43 例 (Class III/IV : 28 例、Class V : 15 例) が対象とされた。

本剤は、375 mg/m<sup>2</sup> を 1 週間間隔で 4 回又は 1,000 mg を 2 週間間隔で 2 回静脈内投与した。また、CY (500~1,000 mg を 3 週間間隔で 2 回静脈内投与) 及びメチルプレドニゾロン (250 mg を 3 週間間隔で 2 回静脈内投与) を併用し、その後、ステロイドを経口投与で漸減した。

Class III/IV、Class V のいずれにおいても、本剤治療 6 カ月後以降に血清アルブミン値が上昇し、本剤治療 9 及び 12 カ月後に 24 時間あたりの尿蛋白が低下した。

安全性に関する記載はなし。

- 6) Zhang J, et al. Effect of rituximab on serum levels of anti-C1q and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in refractory severe lupus nephritis. *Cell Biochem Biophys* 2015; 72:197-201. <sup>13)</sup>

難治性の重症ループス腎炎に対する本剤及び CY の有効性及び血清中の抗 C1q 抗体及び抗好中球細胞質抗体 (ANCA) が検討された。

難治性の重症ループス腎炎患者 (15~54 歳) 84 例 (各群 42 例) が CY 群又は本剤群に無作為に割り付けられた。

本剤 375 mg/m<sup>2</sup> が 2 週間間隔で 4 回 (0、2、4 及び 6 週時) 静脈内投与された。本剤群では CY が併用され、本剤群及び CY 群のいずれもステロイドが併用された。

有効性は、完全寛解 (CR : 1 日尿蛋白 0.5 g 未満かつ血清アルブミン 35 g/L 以上でループス腎炎の徴候が消失)、部分寛解 (PR : 1 日尿蛋白 1.5 g 未満かつ血清アルブミン 30 g/L 以上) 及び無効 (NR : 臨床的改善が認められない場合やループス腎炎の症状が増悪した場合) で評価された。有効率 (CR 及び PR) は本剤群 83.3% (35 例)、CY 群 57.1% (24 例) であった。血中抗 C1q 抗体陽性例及び ANCA 陽性例は、本剤群でそれぞれ 11.9% (5 例) 及び 26.2% (11 例)、CY 群でそれぞれ 21.4% (9 例) 及び 69.0% (29 例) であった。

安全性に関する記載はなし。

- 7) Jónsdóttir T, et al. Long-term follow-up in lupus nephritis patients treated with rituximab-clinical and histopathological response. *Rheumatology* 2013; 52: 847-55. <sup>12)</sup>

標準治療に抵抗性を示すループス腎炎患者に対する B 細胞除去療法について、長期の臨床的、組織学的及び血清学的な影響が調査された。

活動性の SLE で腎生検によりループス腎炎と診断され、本剤、CY 静注及びステロイドによる併用療法を実施した 25 例 (18~71 歳、WHO 分類 Class III/IV : 15 例、Class V : 9 例、腎生検拒否 : 1 例) を対象とした。2 例を除き、CY 又は MMF を含む標準治療に抵抗性であっ

た。

25 例中 20 例では、本剤 375 mg/m<sup>2</sup> を 1 週間間隔で 4 回投与し、このうち 16 例は CY 併用（1 回目及び 4 回目の本剤投与時に 500 mg を静注）、2 例は MMF 併用、2 例は本剤単独投与であった。3 回目の本剤投与開始時に infusion reaction が発現した 1 例では、本剤の投与回数は 3 回、CY の投与回数は 1 回であった。また、25 例中 5 例では、本剤 1,000 mg を 2 週間間隔で 2 回投与した。ステロイドは治療中に増量し（～0.5 mg/kg）、その後漸減した。

観察期間の平均値は 36 カ月（範囲：9～95 カ月）であった。ベースライン時及び 6 カ月時点における腎機能を評価した結果、クレアチニン平均値には差が認められなかったが（100 nmol/L 及び 84 nmol/L）、血清アルブミン平均値の上昇（27 g/L 及び 33 g/L）、24 時間尿蛋白平均値の減少（3 g/日及び 1.1 g/日）が認められた。また、追跡が可能であった 17 例について、24 時間尿蛋白平均値は、12 カ月時点（1.1 g/日）及び 24 カ月時点（0.5 g/日）でさらに減少傾向が認められ、36 カ月時点まで追跡可能であった 14 例の尿蛋白平均値は 0.1 g/日まで減少した。

ベースライン時及び再生検時（生検までの平均期間 8 カ月（範囲：3～12 カ月））において組織学的評価を行った結果、再生検時に多くの患者で組織学的改善が認められ、活動性の指標は 4.5 から 2.3 に減少したが、慢性化の指標に変化は認められなかった。

効果判定は、BILAG（British Isles Lupus Assessment Group）の活動性指標により評価し、BILAG C を PR、BILAG D を CR とした。観察期間中央値 12 カ月（範囲：6～36 カ月）において、25 例中 22 例で奏効（CR 又は PR）が認められ、観察期間中央値 24 カ月（範囲：6～36 カ月）では 16 例が CR であった。なお、再燃を認めた症例は 6 例（CR：3 例、PR：1 例、無効：2 例）であり、再燃までの平均期間は 29 カ月（範囲：10～64 カ月）であった。17 カ月以内に再燃した 4 例は全例が Class III/IV の症例であり、60 カ月以降に再燃した 2 例はいずれも Class V の症例であった。

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

8) Vigna-Perez M, et al. Clinical and immunological effects of Rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R83. <sup>28)</sup>

既存治療に抵抗性を示し、WHO 分類に基づき活動性ループス腎炎と診断された 22 例（9～56 歳、Class III：2 例、Class IV：18 例、Class V：2 例）が非盲検試験に組み入れられた。免疫抑制剤による治療が全例で継続され、本剤は 500～1,000 mg を day 1 及び day 15 に 2 回投与した。

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

CRは5/22例、PRは7/22例であった。また、6例では奏効（CR又はPR）とは判定されなかったものの、1つ以上の腎機能の評価項目の改善が認められた。

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

9) Goswami RP, et al. Cyclophosphamide Versus Mycophenolate Versus Rituximab in Lupus Nephritis Remission Induction: A Historical Head-to-Head Comparative Study. *J Clin Rheumatol* 2019; 25: 28-35. <sup>29)</sup>

高用量CY、低用量CY、MMF及び本剤のループス腎炎に対する有効性を比較するため、後方視的観察研究が実施された。

CY 500 mgを隔週で6回投与し、その後アザチオプリン（50～100 mg/日）又はMMF（1,000～1,500 mg/日）を投与（低用量CY）、CY 750～1,200 mgを月1回で6回投与（高用量CY）、MMF 1,500～3,000 mg/日、又は本剤による治療を受けたループス腎炎患者を対象とした。有効性評価時点は治療開始6カ月後とし、CRは血清クレアチニンが1.3 mg/dL未満、尿検査が正常及び24時間尿蛋白が500 mg/dL未満、PRは血清クレアチニンが1.3 mg/dL未満、尿検査が正常及び24時間尿蛋白が500 mg/dL以上2,000 mg/dL未満かつ50%を超える減少と定義した。

222例（平均年齢25.9歳）が対象とされ、このうち低用量CY（総曝露量3 g）が26例、高用量CY（総曝露量平均5.1 g）が113例、MMF（平均投与量2.2 g/日）が61例、本剤（総曝露量平均1.9 g）が22例であった。本剤投与例のうち、6例は本剤単独投与、16例はMMF又はCYとの併用投与であった。再発又は難治性のループス腎炎に対しては1例が低用量CY、11例が高用量CY、10例がMMF、14例が本剤による治療を受けた。

腎奏効率（CR又はPR）は、低用量CY：73.1%（19/26例）、高用量CY：90.3%（102/113例）、MMF：72.1%（44/61例）、本剤：90.9%（20/22例）であった。再発又は難治性のループス腎炎に対する腎奏効率（CR又はPR）は、低用量CY：50%（1/2例）、高用量CY：72.7%（8/11例）、MMF：50%（5/10例）、本剤：100%（14/14例）であった。

安全性について、有害事象の発現割合は低用量CY：34.6%（9/26例）、高用量CY：26.5%（30/113例）、MMF：77%（47/61例）、本剤：31.8%（7/22例）、入院を要する重篤な有害事象の発現割合は低用量CY：7.7%（2/26例）、高用量CY：4.4%（5/113例）、MMF：6.6%（4/61例）、本剤：9.1%（2/22例）、感染症の発現割合は低用量CY：23.1%（6/26例）、高用量CY：20.4%（23/113例）、MMF：14.7%（9/61例）、本剤：27.3%（6/22例）であった。また、本剤投与例の1例でてんかん発作が認められた。

10) Melander C, et al. Rituximab in severe lupus nephritis: early B-cell depletion affects long-term

renal outcome. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 579-87. <sup>30)</sup>

ループス腎炎に対する本剤治療後の長期成績について、後方視的解析が実施された。

本剤による治療開始前 3 カ月以内の腎生検で活動性のループス腎炎と診断され、観察期間が 12 カ月以上であった 20 例 (17~37 歳) を解析対象とした。Class IV が 15 例 (4 例は Class IV+V)、Class V が 5 例であった。また、1 回以上の再燃歴を有する症例は 12 例、1 回以上の免疫抑制剤治療を受けている症例は 18 例 (CY 静注の 15 例を含む) であった。18 例は本剤投与前にネフローゼ症候群様の腎機能障害を呈しており、9 例は急性腎不全を生じていた。

本剤は、375 mg/m<sup>2</sup> を 1 週間間隔で 4 回投与した (2 例は 3 回投与)。3 例で CY が併用された。10 例で維持療法として本剤が投与されていた (本剤投与回数の中央値 : 2 回、範囲 : 1~11 回)。本剤の投与目的は、12 例が治療抵抗性に対する治療、6 例が再燃に対する治療、2 例が初回治療であった。

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

観察期間中央値 22 カ月 (範囲 : 10~51 カ月) において、20 例中 CR は 7 例、PR は 5 例であった。奏効 (CR 又は PR) が認められた 12 例のうち、6 カ月以内の奏効例は 6 例、6 カ月以上 12 カ月以内の奏効例は 5 例であり、1 例は 26 カ月後の奏効であった。Class IV について、10/15 例で奏効 (CR 及び PR 各 5 例) が認められたが、うち 1 例は奏効から 6 カ月後に再燃したため本剤を 2 回投与し、PR となった。また、本剤が無効であった 4/5 例は透析へ移行した。Class V について、2/5 例が CR となり、観察期間中の再燃は認めなかった。一方で、二次性に発現した巣状分節性糸球体硬化症により効果判定ができなかった 1 例を含む 3 例は、本剤が無効であった。

安全性について、Infusion reaction が 3 例 (頭痛 2 例、悪心 1 例) に発現したものの、本剤の忍容性が認められた。観察期間中に感染症が 5 例に発現し、うち透析に至った 2 例 (敗血症性ショック 1 例、敗血性関節炎 1 例) は重篤であった。また、本剤治療中に 1 例で口腔咽頭炎が認められた。本剤投与後 2~18 カ月の観察期間中に、中等度の好中球減少 (800~1500/mm<sup>3</sup>) が 4 例に認められた。また、本剤が無効であった 2 例で可逆性白質脳症が発現した。死亡例は、10 カ月目に SLE の増悪と高血圧による広範囲な脳出血を発現した 1 例であった。

11) Garcia-Carrasco M, et al. Anti-CD20 therapy in patients with refractory systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 52 Hispanic patients. Lupus 2010; 19: 213-9. <sup>31)</sup>

難治性 SLE 患者に対する本剤治療の有効性及び安全性を検討する試験が実施された。

SLE 患者 52 例 (19~72 歳) に本剤が投与された。13/52 例でループス腎炎を合併しており、臨床所見により診断された症例が 7 例、腎生検により診断された症例が 6 例 (WHO 分類 Class III : 2 例、IV : 4 例) であった。13 例全例で、CY、MMF 又はアザチオプリンのいずれかによる治療にもかかわらず活動性の炎症所見が認められた。

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

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

6 カ月時点において、CR は 5/13 例 (38.4%)、PR は 5/13 例 (38.4%) であった。

安全性について、ループス腎炎合併例の 1/13 例で本剤の最終投与から 3 カ月後に好中球減少症が認められたが、重篤な感染症を合併は認められなかった。その他、本剤投与後に重篤な有害事象は認められなかった。

12) Li EK, et al. Is combination rituximab with cyclophosphamide better than rituximab alone in the treatment of lupus nephritis? *Rheumatology* 2009; 48: 892-8. <sup>32)</sup>

ループス腎炎に対する本剤+CY 併用投与と本剤単独投与の有効性を比較する非盲検無作為化比較試験が実施された。

24~65 歳の WHO 分類 Class III/IV のループス腎炎患者 19 例 (本剤単独群 : 9 例、CY 併用群 : 10 例) に対して本剤 1,000 mg/回を 2 週間間隔で 2 回投与した (day 1 及び 15)。CY 併用群では、CY 750 mg を 1 回投与した (day 1)。両群ともにステロイド剤を併用した。

腎の評価には、SLICC Renal Activity/Response Exercises (尿蛋白 : 0.5~1 g/日 (3 点)、1~3 g/日 (5 点)、>3 g/日 (11 点)。尿沈渣 : 赤血球数>10 個/hpf (3 点)、白血球数>10 個/hpf (1 点)) を用いた。CR は、評価時スコアが 0、PR は、評価時スコアがベースラインより低下するが 0 に達しない場合とした。

48 週時点において、CR は 21% (4 例)、PR は 58% (11 例) に認められた。本剤単独群では、CR は 2 例 (22.2%)、PR は 6 例 (66.7%) であり、CY 併用群では、CR は 2 例 (20.0%)、PR は 5 例 (50.0%) であった。

安全性について、8 週時点で、CY 併用群の 1 例に人工呼吸と一時的な血液透析を必要とする肺出血が発現した。感染症が頻発したが、2 例を除き軽度であった。重篤な感染症は、*Staphylococcus aureus* による右臍部膿瘍が 1 例 (CY 併用群)、*Pneumocystis carinii* 肺炎が 1 例 (本剤単独群) に認められた。その他の有害事象はいずれも軽度であり、治療中止に至った事象は認められなかった。両群間で有害事象の発現頻度に差は認められなかった。

13) Pepper R, et al. Rituximab is an effective treatment for lupus nephritis and allows a reduction in maintenance steroids. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3717-23. <sup>33)</sup>

23~69 歳の ISN/RPS 基準 Class III/IV/V のループス腎炎患者 18 例を対象とした前方視的研究。本剤 1,000 mg を 2 週間間隔で 2 回投与した (day 1 及び 15)。必要に応じてメチルプレドニゾン静注を併用した。また、MMF (1,000 mg/日) による維持療法を実施した。全例でステロイドを併用していた。

有効性について、CR は、尿蛋白が 0.5 g/日未満、血清クレアチニン及び血清アルブミンが正常とし、PR は、尿蛋白が 50%以上改善し、血清クレアチニンが安定又は正常化と定義した。

12 カ月時点において、CR 及び PR は各 6 例 (33.3%) であった。また、9 カ月時点では PR であったものの、12 カ月時点で尿蛋白の増加を伴う再発が認められた症例が 2 例認められた。併用しているステロイドについて、6 例で中止、6 例で減量が可能であった (残りの 6 例は同一用量を維持)。

安全性について、治療に関連する有害事象の数は少なかった。1 カ月時点で高血圧に対するノンコンプライアンスにより 1 例が死亡した。また、1 年以内に、入院を要する感染症が 3 例 (16.7%) に 4 件認められ、本剤投与 3 日後にカニューレ部の蜂巣炎を発現した 1 例、原疾患による心外膜液貯留で入院後に尿性敗血症を発現した 1 例、腎外ループスの再燃に対してステロイドを増量した際に胸部感染症を発現し、本剤投与 1 年後に帯状疱疹を発現した 1 例であった。

14) Davies RJ, et al. Rituximab in the treatment of resistant lupus nephritis: therapy failure in rapidly progressive crescentic lupus nephritis. *Lupus* 2013; 22: 574-82. <sup>11)</sup>

21~45 歳の既存治療抵抗性ループス腎炎患者 18 例を非盲検試験に組み入れ、本剤 1,000 mg を 2 週間間隔で 2 回投与した。本剤投与時に、CY 500 mg 及びメチルプレドニゾン 500 mg を併用した。

有効性について、CR は、尿蛋白が 0.5 g/日未満、血清クレアチニン及び血清アルブミンが正常、尿沈渣正常とし、PR は、ベースライン時に異常が認められていたすべての腎機能評価項目が 50%以上改善と定義した。

6 カ月時点で、18 例中 CR は 11 例 (61.1%)、PR は 2 例 (11.1%) に認められた。6 カ月~6 年の間に、ループス腎炎又はネフローゼ症候群の再燃が 5 例 (27.8%) に認められた。

安全性について、2 回目の本剤投与中に急性過敏症反応として一過性の唇の腫脹を認めた 1 例で本剤の投与を中止した。本症例は、長期血液透析中に重症の敗血症を発現し、本剤投与から 6 年後に死亡した。1 例で MRSA による敗血症が発現したが、治療により回復した。その他、本剤投与後に血球減少や血清異常は認められなかった。

15) Contis A, et al. Analysis of the effectiveness and safety of rituximab in patients with refractory lupus nephritis: a chart review. *Clin Rheumatol* 2016; 35: 517-22. <sup>34)</sup>

30~44 歳の CY を含む標準治療に抵抗性を示すループス腎炎患者 17 例に対して本剤 375 mg/m<sup>2</sup> を 1 週間間隔で 4 回投与 (10 例)、又は 1,000 mg を 2 週間間隔で 2 回投与した (7 例)。全例でプレドニゾンパルス (100~750 mg) を併用した。

有効性について、CR は、尿蛋白が 0.2 g/日未満、GFR が安定又は 90 mL/分以上、尿沈渣正常とし、PR は、尿蛋白が 0.2~0.5 g/日、GFR が安定又は 90 mL/分以上、尿沈渣正常と定義した。

52 週時点において、CR は 4 例 (23.5%)、PR は 5 例 (29.4%) に認められた。



安全性について、注目すべき有害事象として、本剤初回投与から 2 年後に、低ガンマグロブリン血症であった 1 例で大腸菌による腎盂腎炎が認められた。

- 16) Bang SY, et al. Multicenter retrospective analysis of the effectiveness and safety of rituximab in korean patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Autoimmune Dis* 2012; 2012: 565039. <sup>23)</sup>

標準治療に抵抗性を示す SLE 患者 39 例を対象に本剤が投与された後方視的研究。対象患者の年齢は 32.1±8.6 歳（平均値±標準偏差）であり、39 例中 17 例（43.6%）がループス腎炎合併例であった。

本剤の用法・用量は、500 mg を 2 週間間隔で 2 回（23 例）、375 mg/m<sup>2</sup> を 1 週間間隔で 4 回（5 例）、1,000 mg を 2 週間間隔で 2 回（4 例）、500 mg 単回投与（3 例）、その他（4 例）であった。

ループス腎炎に関する有効性について、CR は、尿蛋白が 0.5 g/日未満、血尿及び細胞性円柱が消失、eGFR が正常とし、PR は、尿蛋白及び eGFR 値が治療開始前と比べて 50%超改善と定義した。

6 カ月時点で、CR 又は PR は 64.7%（11/17 例）に認められ、全例が PR であった。1 例で再燃が認められたが、本剤の再投与により 6 カ月後に再度奏効した。

安全性について、有害事象は 7/39 例（17.9%）に認められた。軽度の infusion reaction（皮疹、筋肉痛）が 4 例（10.3%）に認められた。感染症（肺炎、結核、膿腫）が 3 例（7.7%）に認められ、うち 1 例が臀部の多巣性膿腫による敗血症性ショックで死亡した。

- 17) Lindholm C, et al. Longterm clinical and immunological effects of anti-CD20 treatment in patients with refractory systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2008; 35: 826-33. <sup>35)</sup>

17～71 歳の本剤が投与された患者 33 例を対象とした後方視的研究。本剤が投与された 33 例のうち、難治性 SLE は 31 例であり、ループス腎炎合併例は 17 例であった。

本剤 375 mg/m<sup>2</sup> を 1 週間間隔で 4 回静脈内投与し、免疫抑制剤と併用した。

ループス腎炎に関する有効性について、CR は、尿中アルブミン量が 0.5 g/日未満、血清クレアチニン及び血清アルブミンが正常、尿沈渣正常とし、PR は、ベースライン時に異常が認められたすべての腎機能評価項目が 50%以上改善し、悪化を認めない場合と定義した。

本剤投与後 6～12 カ月時点において、CR は 2/17 例（12%）、PR は 9/17 例（53%）に認められた。糸球体腎炎の再燃が 4 例で認められ、そのうち 1 例で CY 治療を継続したにもかかわらず活動性の腎炎が認められたため、26 及び 36 カ月後に本剤を再投与した。

安全性について、本剤投与中止は 33 例中 3 例であった。内訳は、初回投与後の下顎骨炎により中止した 1 例、3 回目投与後の発熱、皮疹及び関節炎を伴う血清病により中止した 1 例、2 回目投与終了後から 3 回目投与前までに呼吸不全及び心不全により死亡した溶血性貧血の 1 例であった。本剤最終投与後に好中球減少及び緑膿菌敗血症を発現した 1 例が 2 カ月間入院した。ループス腎炎の 1 例が、23 カ月後に肺感染症により死亡した。自己免疫性血小板減少

症の1例が、18カ月後に拡張型心筋症により死亡した。また、治療抵抗性の重症かつ生命を脅かす自己免疫性溶血性貧血を発現した1例に同種幹細胞移植を行ったが、本剤治療の35カ月後にカンジダ感染により死亡した。その他の26例においては、本剤投与後に重症のアレルギー反応や有害事象は認められなかった。

18) Kotagiri P, et al. Single-dose rituximab in refractory lupus nephritis. Intern Med J 2016; 46: 899-901. <sup>36)</sup>

難治性ループス腎炎患者 (Class III/IV±V、年齢の中央値 33 歳 (四分位範囲 : 24~39 歳)) 14 例を対象とした前方視的研究。本剤 375 mg/m<sup>2</sup> を 1 回投与した。免疫抑制剤は継続し、担当医の判断により適宜漸減した。

ループス腎炎に関する有効性について、CR は、Upr/Ucr が 35 mg/mmol 以下、血清クレアチニン及び血清アルブミンが正常値、尿沈渣正常とし、PR : ベースライン時に異常を認めていた腎機能評価項目が 50%以上改善し、悪化を認めない場合と定義した。

5 カ月時点 (中央値、四分位範囲 : 4~8 カ月) で、CR 又は PR は 11 例 (79%) (CR : 2 例、PR : 9 例) に認められた。観察期間終了時点 (中央値 23 カ月、四分位範囲 : 14~24 カ月) で 6 例 (55%) が寛解を維持していた。

安全性について、治療開始後 1 年以内に、入院を必要とする感染症は 3 例 (帯状疱疹、蜂巣炎、大腸菌敗血症) が認められた。進行性多層性白質脳症や好中球減少症は認められなかった。

19) Catapano F, et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in refractory and relapsing systemic lupus erythematosus. Nephrol Dial Transplant 2010; 25: 3586-92. <sup>37)</sup>

13~61 歳の再発又は難治性の SLE 患者 31 例 (ループス腎炎合併例 11 例を含む) を対象とした後方視的研究。本剤 375 mg/m<sup>2</sup> を 1 週間間隔で 4 回投与 (15 例)、又は 1,000 mg を 2 週間間隔で 2 回投与した (16 例)。本剤が無効又は再燃した 15 例に対して本剤を再投与した。また、7 例では本剤 1,000 mg を 6 カ月毎に 2 年間投与した。

ループス腎炎に関する有効性について、CR は、尿蛋白が 0.5 g/日未満、尿沈渣正常、血清クレアチニンが安定又は低下とし、PR は、尿蛋白が 50%以上改善、尿沈渣の赤血球数/hpf が 30 個未満、血清クレアチニンが安定又は低下と定義した。

ループス腎炎合併例 11 例のうち、奏効は 10 例 (CR : 4 例、PR : 6 例) に認められた。

安全性について、infusion reaction は 14 例 (45%) で 20 件認められた。重篤な infusion reaction は 7 例 (23%) に認められた。重篤な感染症は 8 例 (26%) で 11 件 (胸部感染症 9 件、帯状疱疹、敗血症各 1 件) 認められたが、いずれも治療により回復した。1 例に、本剤初回投与から 3 週間後と 2 回目治療の 4.5 カ月後に一過性の好中球減少が認められた。本剤投与後に 3 例が死亡した (活動性 SLE 及び感染症、突然の心停止、末期腎不全による重篤な敗血症)。

20) Boletis JN, et al. Rituximab and mycophenolate mofetil for relapsing proliferative lupus

nephritis: a long-term prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2157-60. <sup>19)</sup>

16～36歳の増殖性ループス腎炎（Class III/IV）が再燃した患者10例を対象とした前方視的観察研究。本剤 375 mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で4回投与した。MMF及びプレドニゾロンを併用した。

ループス腎炎に関する有効性について、CRは、尿蛋白が0.5 g/日未満、尿沈渣正常、血清クレアチニン及びアルブミンが正常とし、PRは、ベースライン時に異常が認められたすべての腎機能評価項目が50%超改善と定義した。

10例中奏効は8例（CR：7例、PR：1例）に認められた。38カ月時点（中央値）において、CRを維持していた症例は6例であった。

安全性について、観察期間中に重篤な感染症や日和見感染症は認められなかった。

21) Sfrikakis PP, et al. Remission of proliferative lupus nephritis following B cell depletion therapy is preceded by down-regulation of the T cell costimulatory molecule CD40 ligand: an open-label trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 501-13. <sup>38)</sup>

19～38歳の活動性の増殖性ループス腎炎患者（WHO分類 Class III/IV）10例が非盲検試験に組み入れられ、本剤 375 mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で4回投与した。経口プレドニゾロンを併用した。

有効性について、CRは、尿蛋白が0.5 g/日未満、尿沈渣正常、血清クレアチニン及び血清アルブミンが正常とし、PRは、ベースライン時に異常が認められたすべての腎機能評価項目が50%以上改善し、悪化を認めない場合と定義した。

10例中8例（80%）が治療開始から1～4カ月（中央値2カ月）でPRとなり、そのうち5例が治療開始から2～8カ月（中央値3カ月）でCRとなった。CRの5例中4例は12カ月時点でCRを維持していた。CRの1例、PRの2例で再燃が認められた。

安全性について、1例で、本剤2回目投与後に過敏反応（発疹及び発熱）が認められ、治療により回復したが、以降の本剤の投与を中止した。B細胞数低下中に軽度の上気道感染又は膀胱炎が3例で認められた。1例で肺炎球菌性髄膜炎が認められたが、治療により回復した。

22) Gunnarsson I, et al. Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1263-72. <sup>39)</sup>

19～43歳の標準治療に抵抗性を示す増殖性ループス腎炎患者（WHO分類 Class III/IV）7例に対して、本剤 375 mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で4回投与した。CY及びステロイドを併用した。

有効性について、CRは、尿中アルブミンが0.5 g/日未満、尿沈渣正常、血清クレアチニン及び血清アルブミンが正常とし、PRは、ベースライン時に異常が認められていたすべての腎機能評価項目が50%以上改善し、悪化を認めない場合と定義した。

6カ月時点において、CRは3/7例、PRは1/7例に認められた。

安全性について、有害事象は、6カ月時点までに7例中4例に認められた（光線過敏性発

疹、限局性の帯状疱疹、発熱性好中球減少症、尿路感染各 1 例)。

- 23) Roccatello D, et al. Intensive short-term treatment with rituximab, cyclophosphamide and methylprednisolone pulses induces remission in severe cases of SLE with nephritis and avoids further immunosuppressive maintenance therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 3987-92. <sup>40)</sup>

27～51 歳の重症 SLE 患者 8 例 (ISN/RPS 基準 Class IV/V のループス腎炎合併例 5 例を含む) を対象とした前方視的研究。本剤 375 mg/m<sup>2</sup> を 1 週間間隔で 4 回投与し、1 週間間隔の最終投与から 1 及び 2 カ月後に 2 回投与した。CY 及びステロイドを併用した。

ループス腎炎を合併した 5 例全例で、治療開始から 3、6 及び 12 カ月後の尿蛋白が改善した。

安全性について、1 例で、本剤初回投与から 5 週間後に無症候性の尿路感染が認められた。また、1 例で、本剤投与から 36 カ月後に、抗体関連型の第 VIII 因子欠乏による劇症の不子宮出血が認められた。本症例は、尿蛋白が突然増加し、重症の多発性関節炎を訴えていた。

- 24) Chavarot N, et al. Rituximab alone as induction therapy for membranous lupus nephritis: A multicenter retrospective study. *Medicine* 2017; 96: e7429. <sup>41)</sup>

21～47 歳の ISN/RPS 基準 Class V の膜性ループス腎炎患者 15 例を対象とした後方視的研究。本剤は、375 mg/m<sup>2</sup> を 1 週間間隔で 4 回投与 (6 例) 又は 1,000 mg を 2 週間間隔で 2 回投与した (9 例)。13 例で低用量の経口ステロイドを本剤開始時に併用した。本剤の再投与は、最初の 12 カ月間で 4 例 (無効のため投与した 2 例 (8 及び 9 カ月目)、6 カ月目に PR のため 6 カ月目に投与した 2 例) に実施した。

有効性評価について、CR は、Upr/Ucr が 0.5 g/g 未満、GFR が正常又はほぼ正常 (異常であった場合、GFR 正常値の 10%以内の変動) とし、PR は、尿蛋白が 50%減少でネフローゼ状態以下、GFR が正常又はほぼ正常と定義した。

観察期間は 6～112 カ月 (中央値 29 カ月) であった。12 カ月までに 15 例中 13 例で CR 又は PR が認められ (8 例が CR)、CR 又は PR までの期間の中央値は 5 カ月であった。尿蛋白の再燃が 3 例に認められた (12 カ月目、12～29 カ月の間、34 カ月目)。

安全性について、1 例で本剤投与中に口腔咽頭痛を訴えたが、注入速度を遅くしたところ回復した。観察期間中に、有害事象が 2 例に認められた。1 例では本剤投与 6 カ月後に非重篤の鼻気管支炎が発現したが、抗生物質を投与せずに回復した。もう 1 例は本剤投与 26 カ月後に皮膚帯状疱疹ウイルス感染症を発現した。重篤な有害事象は認められなかった。

- 25) Kraaij T, et al. The NET-effect of combining rituximab with belimumab in severe systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* 2018; 91: 45-54. <sup>17)</sup>

19～51 歳の重症かつ難治性 SLE 患者 16 例 (ループス腎炎合併例 13 例を含む) が非盲検単群試験に組み入れられた。本剤 1,000 mg は 0 及び 2 週目に投与した。ベリムマブ (遺伝子組

換え) 10 mg/kg は 4、6 及び 8 週目に投与し、その後は 4 週毎に投与した。ループス腎炎又は重症神経学的病変を有する患者は、メチルプレドニゾロンパルス療法を併用した。高用量ステロイドを 1 mg/kg/日 (最大 60 mg/日) から開始し、維持量 7.5 mg/日に向けて漸減した。

ループス腎炎に関する有効性について、CR は、尿蛋白が 0.7 g/日以下、血清アルブミンが正常、腎機能が安定、尿沈渣正常とし、PR は、尿蛋白が 0.7~2.9 g/日かつベースラインから 50%以上低下、血清アルブミンが 30 g/L 超、血清クレアチニンで評価される腎機能が安定と定義した。

24 週時点で、ループス腎炎を合併した 13 例のうち、CR 又は PR は 11 例で認められた (CR は 5 例)。

安全性について、24 週までに有害事象は 16 例全例に 41 件認められた。重要な感染症 (自然治癒のウイルス性胃腸炎) が 1 件、その他の感染症が 15 件認められた。低ガンマグロブリン血症が 3 例に認められた。1 例は投与中止となった。2 例目では IgG 値が 2.5 g/L まで低下し、ウイルス性副鼻腔炎の症状が認められたが、ベリムマブの投与間隔を 8 週間に延長して 3 回投与したところ効果が認められた。3 例目では IgG 値が 3.4 g/L まで低下したが、併用免疫抑制剤の漸減により回復した。

## 小児

26) Basu B, et al. Efficacy and safety of rituximab in comparison with common induction therapies in pediatric active lupus nephritis. *Pediatr Nephrol* 2017; 32: 1013-21. <sup>42)</sup>

14 歳未満の小児ループス腎炎患者を対象とした後方視的観察研究。ACR 診断基準で SLE と診断され、腎生検により ISN/RPS 分類基準で活動性ループス腎炎と診断された患者を対象とした。前治療として本剤又は CY を使用した患者、腎代替療法を実施した患者は除外した。

3.5~13.8 歳 (中央値 8.4 歳) の小児活動性ループス腎炎患者 44 例のうち、32 例が本研究に登録され、36 カ月間観察された。導入治療として、メチルプレドニゾロンパルス (15 mg/kg/日を 3 日間) 施行後に、本剤 (375 mg/m<sup>2</sup>を 1 週間毎に 2 回、17 例)、MMF (1,200 mg/m<sup>2</sup>/日、12 例)、又は CY パルス (500 mg/m<sup>2</sup>を 2 週間毎に 6 回、15 例) を経口プレドニゾロンの漸減療法と併用した。維持療法として、全例で MMF (800 mg/m<sup>2</sup>/日) を治療開始 3 カ月後から、患者の状態により 2~3 年継続した。

CR は、eGFR による腎機能の改善 (90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 超、慢性腎機能障害を有する患者はベースラインに回復)、尿蛋白が 0.5 g/日未満、尿沈渣で白血球が 5 個/hpf 以下及び赤血球が 5 個/hpf 以下の場合とし、PR は、ベースラインの eGFR からの低下が 25%以下、尿蛋白がベースラインから 50%以上の低下又は 1 g/日未満とした。再発は、初回寛解導入による安定又は改善後に、免疫学的パラメータの力価上昇を伴うループス腎炎に関連する臨床症状及び腎臓機能に関連する生化学パラメータ (ベースラインの eGFR から 25%低下又は尿蛋白が 1 g/日超) が再度出現又は悪化した場合とした。

寛解導入後 (3 カ月) の CR は、本剤、MMF 及び CY 投与例でそれぞれ 76.5% (13/17 例)、41.7% (5/12 例) 及び 46.7% (7/15 例) であり、PR はそれぞれ 23.5% (4/17 例)、58.3% (7/12

例) 及び 46.7% (7/15 例) であった。36 カ月時点の無再発率は本剤、MMF 及び CY 投与例でそれぞれ 100% (17/17 例)、83% (10/12 例) 及び 53% (8/15 例) であった。

安全性について、有害事象の発現割合は、本剤、MMF 及び CY 投与例でそれぞれ 29.4% (5/17 例)、58.3% (7/12 例) 及び 100% (15/15 例) であった。重篤な有害事象は、CY 投与例の 4 例に認められた。死亡は CY 投与例の 1 例に認められた。本剤群の 4 例では、本剤投与直後に蕁麻疹を認めたが、それ以外の事象は認められなかった。また、1 例で水痘帯状疱疹感染症を認めたが、入院の必要はなかった。

27) Watson L, et al. The indications, efficacy and adverse events of rituximab in a large cohort of patients with juvenile-onset SLE. *Lupus* 2015; 24: 10-7. <sup>24)</sup>

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

17 歳以前に ACR の分類基準に基づいて若年性 SLE と臨床診断され、本剤の投与を受けた患者を、地域の処方記録と英国若年性 SLE コホート研究データベースを用いて特定した。

若年性 SLE 患者 63 例が登録され、本剤投与時の年齢は 14.4 歳 (四分位範囲: 12.0~15.5 歳) であり、若年性 SLE の診断後 1.4 年 (四分位範囲: 0.2~3.0 年) であった。若年性 SLE 診断から本剤投与までの期間が短い症例は腎機能障害を有している傾向があった。全例で本剤 750 mg/m<sup>2</sup> が約 14 日間隔で 2 回投与され、多くの症例で CY (375 mg/m<sup>2</sup>) の前投与が行われていた。本剤は 63 例で合計 104 コース (約 14 日間隔での 2 回投与を 1 コースとする) 投与されていた。19 例は 2 コース以上本剤を投与しており、19 例の平均投与コース数は 3.2 コース (範囲: 2~6 コース) であった。本剤を使用した適応について、難治性のループス腎炎が最も多かった (初回コースの 36%)。

本剤による治療後 2.5 カ月 (四分位範囲: 1.6~4.3 カ月) における臨床バイオマーカーの評価 (63 例) では、赤血球沈降速度、C3、C4、クレアチニン、アルブミン、ヘモグロビン、抗 dsDNA 抗体価及び尿アルブミン/クレアチニン比が改善し、IgG、IgA 及び IgM レベルが減少した。また、本剤投与後、経口副腎皮質ステロイドの投与量が減少した。

安全性について、本剤投与全 104 コースのうち 19 コースで有害事象が認められた (18%)。本剤 2 回目の投与の延期が必要となった有害事象が全コースの 8% で認められた。投与延期の理由は、発熱 (3 コース)、好中球減少、食道狭窄手術、薬剤未入手、病院のベッド不足、上気道感染 (各 1 コース) であった。また、免疫グロブリン補充療法が必要となった症例が全コースの 2% に認められた。アレルギー反応は全コースの 6% に認められ、そのうちの 4% は軽度又は中等度であり、2% はアナフィラキシーであった。また、2% の症例では治療後 3 カ月以内に感染症が認められた (1 例はサイトメガロウイルス及びアデノウイルス、1 例が帯状疱疹)。

28) Trachana M, et al. Safety and efficacy of rituximab in refractory pediatric systemic lupus erythematosus nephritis: a single-center experience of Northern Greece. *Rheumatol Int* 2013; 33:

809-13.<sup>20)</sup>

11～18歳の重症かつ難治性のループス腎炎患者4例に対して、本剤375～500 mg/m<sup>2</sup>を14～20日間隔で4回投与した。

有効性について、CRは、アルブミン値、尿蛋白(500 mg/日未満)、血清シスタチンC値等、腎機能障害に起因するすべての臨床検査値異常が正常化した場合とし、PRは、血清シスタチンC値の安定化又は正常化を伴う尿蛋白の50%以上の改善と定義した。

4例全例が本剤開始後2～4カ月でCRを達成し、3例はフォローアップ期間中もCRを維持した。1例は本剤投与開始15カ月後に再燃したが、本剤を1回追加投与し、PR(尿蛋白が50%減少)となった。

安全性について、重篤な輸注関連有害事象や重篤な感染症は認められなかった。

29) Willems M, et al. Rituximab therapy for childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Pediatr* 2006; 148: 623-7.<sup>43)</sup>

8.3～19.0歳の難治性SLE患者11例(ループス腎炎患者8例(Class IV:6例、Class V:2例)を含む)を対象とした後方視的研究。本剤350～450 mg/m<sup>2</sup>を2～12回投与した。全例で0.2～1.5 mg/kg/日のプレドニゾンを併用した。2例では維持療法(本剤375 mg/m<sup>2</sup>を3～5カ月毎に単独投与又はアザチオプリン及びメトトレキサートと併用投与)を実施した。

有効性について、CRは、腎機能障害に係る異常値(アルブミン値、尿蛋白及び/又はクレアチニン値)が正常化とし、PRは、腎機能障害に係る異常値の1つ以上が正常化と定義した。

ループス腎炎を有する8例のうち、CRは2例、PRは4例に認められた。CYパルス治療でPRに至らなかった症例においてもCRが認められた。奏効(CR又はPR)は、本剤初回投与後2～9カ月に認められた。奏効例の平均追跡期間は13.2カ月(範囲:6～26カ月)であり、再燃後に本剤2コース目の投与で再治療が成功した1例を除き、全例でCR又はPRが持続した。2例では症状の改善が認められなかった。本剤2回目投与後に重症の副作用により本剤の投与を中止せざるを得なかった1例では、本剤初回投与から4カ月後においても改善は認められなかった。

安全性について、重症の副作用は11例中5例に認められ、敗血症は2例(1例では本剤投与2カ月以内に発現)であった。重症の血液毒性は4例に認められ、2例では本剤投与の1～3日後に発現し、5～10日以内に回復した。中等症の副作用は5例に認められ、重症でない感染症は3例に認められた。IgG値及びIgM値の低下がそれぞれ3例及び5例に認められ、4例では月1回のIVIg投与を実施した。

30) Nwobi O, et al. Rituximab therapy for juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 413-9.<sup>44)</sup>

14.2±3.3歳(平均値±標準偏差)の難治性SLE患者18例(全例がループス腎炎を合併)を対象とした後方視的研究。本剤は、初回の投与量を188 mg/m<sup>2</sup>、2回目以降の投与量を375 mg/m<sup>2</sup>とし、1週間間隔で合計2～4回投与した。

SLE の腎外症状により血液透析を施行した 3 例を除く 15 例（WHO 分類 Class III : 2 例、Class IV : 7 例、Class IV-V : 4 例、Class V : 1 例、不明 : 1 例）中 14 例（93%）で、SLEDAI スコア、抗 ds-DNA 抗体、腎機能及び尿蛋白が改善又は安定した。5 例では B 細胞数の回復を伴う再発により、複数コースの本剤投与が必要となった。

安全性について、漿膜炎及び腎炎の抑制のため CY 及び本剤を併用した 1 例では、黄色ブドウ球菌による心内膜炎を発症し、僧帽弁及び大動脈弁に疣贅が形成された。開心術の後、死亡した。過度の免疫抑制に関連した感染症による死亡と考えられた。

全身性血管炎及びループス腎炎を合併した 1 例では、メチルプレドニゾロン、MMF 及び本剤を併用することで奏効が認められたが、本剤 4 回目投与後に脳血管炎の症状が出現し、痙攣及び脳梗塞が MRI で確認された（IVIG 及び CY の投与により回復）。

約半数の患者で本剤投与に関連する軽度の有害事象（掻痒、悪心、倦怠感）が認められたが、ヒドロコルチゾンの前投与と投与速度を減速して投与することで発現が減少した。

31) Marks SD, et al. B lymphocyte depletion therapy in children with refractory systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3168-74. <sup>45)</sup>

7.7~16.1 歳の既存の免疫抑制剤に抵抗性の活動性 SLE 患者 7 例を非盲検試験に組み入れ、本剤 750 mg/m<sup>2</sup>（最大投与量 1,000 mg）を day 1 及び day 15 に投与した。CY 静注及び高用量の経口ステロイドを併用した。7 例中 6 例でループス腎炎を合併していた（WHO 基準 Class II : 2 例、Class III : 2 例、Class IV : 2 例）。

重度で多臓器に病変を認め致死的な状態で、血漿交換を含む標準的治療に効果不十分であった 2 例では、本剤投与後に腎機能の著明な改善及び尿蛋白の低下が認められた。

安全性について、重篤な infusion reaction や遅発性の副作用は認められなかった。

32) Baskin E, et al. The use of low-dose cyclophosphamide followed by AZA/MMF treatment in childhood lupus nephritis. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 111-7. <sup>21)</sup>

4~21 歳のループス腎炎（WHO 基準 Class III/IV）患者 20 例を対象とした後方視的研究。20 例のうち、難治例（メチルプレドニゾロン+CY、アザチオプリン、MMF による治療が無効）の 3 例（Class III : 1 例、Class IV : 2 例）に本剤 375 mg/m<sup>2</sup>を 1 週間間隔で 4 回投与した。

1 例で本剤投与後に血清クレアチニンは安定した（1.6~1.8 mg/dL）。他の 2 例では、血漿交換、IVIG 及び本剤による治療を行ったものの、腎機能の悪化が進行した。

安全性について、観察期間中に 1 例で細菌性肺炎が認められた。

<日本における報告>

成人

33) Tanaka Y, et al. Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis who are refractory to conventional therapy. *Mod Rheumatol* 2016; 26: 80-6. (IDEC-C2B8-A4 試験、J-GCP 準拠) <sup>46)</sup>



標準治療に抵抗性を示す日本人 SLE 患者を対象とした本剤の多施設共同非盲検第 II 相試験が国内 7 施設で実施された (UMIN000000763)。ACR 及び EULAR/ERA-EDTA による診療ガイドラインにおいて、既存治療抵抗性のループス腎炎に対する治療選択肢として本剤が推奨されていることから、日本人患者に対しても適応できるかを検討するため、本試験に登録された症例のうち、ループス腎炎を合併している症例を対象とした post-hoc 解析を実施した。

ACR 基準 (1997 年改訂版) を満たす抗核抗体陽性の 16~75 歳の SLE 患者で、2 週間以上のステロイド治療 (プレドニゾロン換算 0.75 mg/kg/日超) を継続したが、十分な治療効果が得られなかった被験者が本試験の対象とされた。本試験登録前より開始したステロイド及び免疫抑制剤は、継続して投与した。また、スクリーニング時に高疾患活動性を示した場合、本剤投与開始前 7 日以前よりステロイドの増量を可能とした。

用法・用量は、本剤 1,000 mg を 2 週間間隔で 2 回 (day 1 及び day 15) 投与し、最初の投与から 6 カ月後 (day 169, day 183) に再度投与した。臨床的な改善が認められた時点から、ステロイドの漸減を開始し、2~4 週間毎に約 20% ずつ減量した。

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

本試験に登録された 34 例のうち、スクリーニング時の Upr/Ucr が 1.0 以上であった 17 例 (ISN/RPS 基準 Class III/IV : 10 例、Class IIb : 1 例、Class VI : 1 例、腎生検未施行 : 5 例) を post-hoc 解析の対象とした。

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

LUNAR 試験及び ACR ガイドラインの判定基準に基づく奏効率は、下表のとおりであった。

表 ループス腎炎症例における奏効率

		CR	PR	奏効率 [95%信頼区間]
ループス腎炎 (17例)	ACR 効果判定基準 (%)	35.3	23.5	58.8 [32.9, 81.6]
	LUNAR 効果判定基準 (%)	29.4	23.5	52.9 [27.8, 77.0]
Class III/IV の ループス腎炎 (10例)	ACR 効果判定基準 (%)	40.0	30.0	70.0 [34.8, 93.3]
	LUNAR 効果判定基準 (%)	40.0	20.0	60.0 [26.2, 87.8]

本剤に関連する有害事象は 154 件発現し、多くは grade 1 又は 2 であり、grade 3 又は 4 の有害事象は 10 件であった。これらの事象は、治療により回復又は改善した。Infusion reaction は 14 件発現したが、すべて grade 1 又は 2 の事象であり、本剤の投与中止に至った事象はなかった。また、本試験における死亡例も認められなかった。

34) 田中良哉, 他. SLE に対する抗 CD20 抗体療法の開発に関する研究. 厚生科学研究費補助金 (免疫・アレルギー疾患予防・治療研究事業) 免疫疾患に対する免疫抑制療法等先端的新規治療法に関する研究 平成 19 年度分担研究報告書.<sup>47)</sup>

治療抵抗性の重症 SLE を対象としたパイロットスタディが実施され、本剤の長期有効性、長期安全性等が検討された。

BILAG カテゴリー A を 1 項目以上満たす既存治療抵抗性の SLE 患者 20 例が対象とされた。本剤は、375 mg/m<sup>2</sup> を 1 週間間隔で 2 回投与した。

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

安全性について、帯状疱疹ヘルペスが 3 例、肺炎及び褥瘡感染症が各 1 例に認められた。また、注射時に浮腫や倦怠感等が認められた。本試験中に 2 例が死亡した。1 例は本剤投与 7 カ月後にくも膜下出血により、もう 1 例は本剤再投与から 6 カ月後に皮質下出血により死亡したが、いずれも本剤との因果関係は認められなかった。

## 小児

なし

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

代表的な公表文献の概略について、以下に示す。

### 成人

1) Díaz-Lagares C, et al. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: pooled data from European cohorts. Autoimmun Rev 2012; 11: 357-64. <sup>48)</sup>

腎生検によりループス腎炎と診断され本剤の治療を受けた患者を対象とした統合解析結果に関する報告。

2009年1月に、SLE治療を専門とするイギリス及びスペインの9施設が参加するUK-BIOGEASレジストリを設立し、実臨床における成人ループス腎炎に対する本剤の適応外使用に関するデータ収集を開始した。2010年12月までに151例が登録された。選択基準として、①1997年改訂版のACR分類基準に基づきSLEと診断され、②本剤投与時の年齢が14歳以上、③本剤375 mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で4回又は1,000 mgを15日間隔で2回投与した99例を解析対象とした。

また、MEDLINEで“lupus nephritis”及び“rituximab”をキーワードとして英語の文献(1986年1月1日から2010年10月14日まで)を検索し、成人ループス腎炎患者、本剤による治療介入、欧州の患者を5例以上含む十分かつ明確な情報を含む文献を5報抽出し、65例を解析対象とした。

UK-BIOGEASレジストリと文献による統合解析の対象患者は、①SLEの分類基準を満たし、②年齢が14歳超、③腎生検でループス腎炎と診断され、④6又は12カ月時点の治療効果判定の定義が同様であることを満たした164例とした。

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

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

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

治療開始後12カ月時点においては126例の有効性評価が可能であり、奏効例(CR又はPR)は84例(67%) (CR 38例、PR 46例)であった。組織型分類別の奏効例は、Class IIIで13/16例(81%)、Class IVで45/71例(63%)、Class Vで11/17例(65%)、膜性増殖性混合型で12/16例(75%)であった。

安全性について、有害事象は、34/164例(21%)に45件認められた。Infusion reactionは8例(5%)に認められ、2例は重症であった。感染症は20例(12%)に21件認められ、その内訳は、呼吸器感染症7件(肺炎4件、気道感染症3件)、敗血症5件、尿路感染症2件、骨関節感染症2件(化膿性関節炎1件、壊死性筋膜炎1件)、ウイルス感染症4件(帯状疱疹3件、サイトメガロウイルス血症1件)、肺炎球菌性髄膜炎1件であった。本剤投与後に6例(4%)で好中球減少(3例は発熱性好中球減少症)が認められた。また、抗リン脂質抗体陽性の1例に2件の血栓性事象(肺血栓、脳血栓各1件)が認められ、その他に少数例に認められた事象は、脳出血が1例、可逆性後白質脳症が3例、膝炎が1例であった。観察期間中の死亡例は3例(敗血症性ショック、脳出血、原疾患の増悪各1例)であった。

- 2) Terrier B, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French AutoImmunity and Rituximab registry. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2458-66. <sup>3)</sup>

2005年9月から2009年6月までに44施設からSLE患者136例がFrench Autoimmunity and Rituximab レジストリに登録された。SLE患者136例のうち、腎疾患合併例は42例であり、そのうちISN/RPS基準に基づき腎生検によりループス腎炎と診断された症例は40例（Class IV：22例、Class III：8例、Class V：4例、Class II：2例、Class III+IV：2例、Class III+V：1例、Class IV+V：1例）であった。腎疾患合併例42例のうち、MMF抵抗例は28例（67%）、CY抵抗例は26例（62%）であり、前治療としてMMF又はCYを投与していない症例は10例（24%）のみであった。

本剤の有効性は、3カ月以上の観察が可能であった症例を対象に評価した。CRは、尿蛋白が0.5 g/日未満、血尿消失及びeGFR正常化と定義し、PRは、ベースライン時に異常の認められた血清クレアチニン値及び尿蛋白が50%以上改善した場合と定義した。

ループス腎炎の症例で解析対象となった31例中23例（74%）に奏効（CR又はPR）が認められ、CRは14例（45%）、PRは9例（29%）であった。ループス腎炎に対して本剤を投与した5例で再燃が認められた。

安全性について、ループス腎炎に対して本剤と高用量のステロイドを投与した1例が、重篤な感染症により死亡した。

- 3) Ramos-Casals M, et al. Rituximab in systemic lupus erythematosus: A systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus* 2009; 18: 767-76. <sup>49)</sup>

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

本剤の主な投与目的は、ステロイド及び免疫抑制剤に抵抗性を示し、多臓器に障害を有する活動性SLE患者の治療であり、105例（56%）がCYによる前治療歴を有していた。

本剤の主な用法・用量は、375 mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で4回投与（73例〈39%〉）、1,000 mgを15日間隔で2回投与（35例〈19%〉）であった。全例でステロイドを併用しており、58例（31%）が導入期にメチルプレドニゾン静注を併用していた。また、97例（52%）でCY静注を、41例（22%）でメチルプレドニゾン静注とCYを併用していた。

ループス腎炎103例における奏効率は91%（94例）であった。組織型分類別の奏効率は、Class III：91%（10/11例）、Class IV：96%（55/57例）、Class V：100%（4/4例）、組織型分類不可：89%（25/31例）であった。効果が認められなかった症例は9例（Class III：2例、Class IV：1例、組織型分類不可：6例）であった。

安全性について、SLE患者188例を対象に解析され、有害事象は44例（23%）に認められ

た。最も発現頻度が高かった有害事象は感染症（36例44件）であり、その内訳は、皮膚感染9件、肺炎5件、尿路感染3件、敗血症2件、CNS感染2件、胃腸炎1件、心内膜炎1件、その他の詳細不明な感染症報告が21件であった。感染症の多くが軽度な細菌感染であり、本剤治療12カ月後に進行性多巣性白質脳症を発現した1例を除き、抗生物質投与で回復した。PMLを発現した症例は難治性SLE症例で、長期にわたるステロイド及び免疫抑制剤の治療歴を有していた。肺炎球菌髄膜炎や重篤な肺炎球菌敗血症の発現報告が複数あることから、本剤治療前に肺炎球菌ワクチンの接種が必要かもしれない。また、SLE関連の心臓弁膜症を有する患者で連鎖球菌による感染性心内膜炎の発現が報告されていることから、心電図により心臓弁膜症が認められた場合には、本剤治療中の抗生物質の予防投与も考慮すべきである。重篤なinfusion reaction及び血液学的異常が各4件報告された。その他の有害事象として、本剤投与終了2カ月後に発現した広汎な血栓症が報告された。当該症例では抗カルジオリピン抗体及び抗核抗体は低下し、重症のネフローゼ症候群によるとされたが、本剤による血栓症の発現頻度は抗TNF抗体よりも低いと考えられる。

4) Weidenbusch M, et al. Beyond the LUNAR trial. Efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 106-11. <sup>10)</sup>

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

300例（平均年齢35.1歳）が対象とされた。ISN/RPS基準による組織型分類は、Class I/IIが3例（1%）、Class IIIが40例（13%）、Class IVが118例（39%）、Class Vが25例（8%）、Class III/V又はClass IV/Vの混合型が25例（8%）、未分類が91例（30%）であった。

本剤の用法・用量は、375 mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で4回投与した症例が150/297例（49%）、1,000 mgを2週間間隔で2回投与した症例が113/297例（37%）であり、34/297例（11%）は他の用法・用量で投与されていた。

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

観察期間平均値60週間後（範囲：12～120週間）における奏効率（CR又はPR）は74%であり、組織型分類別の奏効率は、Class III：87%、Class IV：76%、Class V：67%、混合型：74%であった。

- 5) Murray E, et al. Off-label use of rituximab in systemic lupus erythematosus: a systemic review. Clin Rheumatol 2010; 29: 707-16. <sup>50)</sup>

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

本剤の用法・用量は試験間で様々であり、主に 375 mg/m<sup>2</sup> を1週間間隔で4回投与又は1,000 mg を2週間間隔で2回投与されていた。いずれの用法・用量でも疾患の再燃に先立ってB細胞数の回復が認められた。

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

安全性について、報告されたほとんどの有害事象は、軽度な infusion reaction であった。しかしながら、まれに血清病様反応、腫瘍崩壊症候群や進行性多巣性白質脳症を含む重篤な副作用が報告されている。

- 6) Duxbury B, et al. Rituximab in systemic lupus erythematosus: an updated systematic review and meta-analysis. Lupus 2013; 22: 1489-1503. <sup>51)</sup>

MEDLINE 及び Embase において、2002年1月1日から2012年10月31日までに公表された報告を対象に、“rituximab”、及び“systemic lupus erythematosus”のキーワードで検索した。無作為化試験又は10例以上の成人患者を含む症例報告を選択し、総説、成人10例未満又は小児の症例報告、主要な結果が臨床ではない文献及び学会抄録を除く30試験1,243例を対象に解析した。そのうち、ループス腎炎を対象とした非盲検試験は11試験201例であった。

201例の多くは、治療にもかかわらず活動性の増殖性ループス腎炎であった。WHO分類又はISN/RPS基準に基づく分類は、Class III : 22例、Class IV : 76例、Class III/IV : 26例、Class III/V : 12例、Class IV/V : 6例、Class V : 12例、Class II : 3例であった。4つの試験では、ループス腎炎に対する初期治療として本剤が使用されていた(SLEに対する前治療はあり)。

本剤の用法・用量は、1,000 mg を2回投与(89例)、375 mg/m<sup>2</sup> を4回投与(61例)又はその他であった。

CR及びPRを評価項目とした10試験を統合した結果、CRの割合は36.1%、PRの割合は37.4%であった。11試験の総合評価を統合した奏効率は72.1%であった。

- 7) Alshaiki, et al. Outcomes of rituximab therapy in refractory lupus: A meta-analysis. Eur J Rheumatol 2018; 5: 118-26. <sup>9)</sup>

PubMed 及び EMBASE において、“Rituximab”、“Lupus erythematosus”等のキーワードで検索された1,801件から、重複や抄録、症例報告等を除く10例以上を対象とした臨床研究の英語論文を抽出し、これらの論文を2名の独立した研究者が精査し、31報についてメタ・アナ

リシスを実施した。

ループス腎炎に関する主な結果の概要を以下に示す。

- ・ 難治性ループス腎炎に関する研究報告が 10 報 (計 223 例) 含まれた。
- ・ 本剤の用量は研究報告によって異なり、 $375 \text{ mg/m}^2$  を 4 回投与、500 又は  $1,000 \text{ mg}$  を 2 回投与等であった。
- ・ 安全性について、最も一般的な副作用は感染症 (尿路又は呼吸器)、infusion reaction、敗血症様症候群、血小板減少症、血清病様反応であった。水痘肺炎による死亡が 1 例、敗血症による死亡が 1 例、MRSA 感染症が 1 例に報告された。
- ・ 有効性について、CR は、ループス腎炎及び SLE でそれぞれ 51%及び 46%であり、PR は、ループス腎炎及び SLE でそれぞれ 27%及び 34%であった。

8) Iaccarino L, et al. Efficacy and safety of off-label use of rituximab in refractory lupus: data from the Italian Multicentre Registry. Clin Exp Rheumatol 2015; 33: 449-56. <sup>52)</sup>

本剤の SLE に対する有効性及び安全性について評価するため、レジストリ研究が実施された。

2003 年 5 月から 2012 年 8 月までに、イタリアの 11 施設から 145 例の SLE 患者のデータが収集された。全症例が ACR の SLE 改訂基準に従って分類され、SLE の難治性症状の定義は他の欧州レジストリと同様に医師判断に基づき行われた。本剤は、1 種類以上の免疫抑制剤が無効で、免疫抑制剤に追加又は置き換えて投与された。

本剤のレジメンは、 $1,000 \text{ mg}$  を 2 週間間隔で 2 回投与 (A)、 $375 \text{ mg/m}^2$  を 1 週間間隔で 4 回投与 (B)、 $375 \text{ mg/m}^2$  を 1 週間間隔で 4 回投与し、4 回目投与の 1 及び 2 カ月後に 2 回投与 (C) の 3 種類が用いられた。C のレジメンでは、CY  $750 \text{ mg}$  のパルスを 2 回 (Day 4 及び 17)、メチルプレドニゾロン  $15 \text{ mg/kg}$  のパルスを 3 回 (Day 1、4 及び 8) 施行した。

ループス腎炎に関する主な結果の概要を以下に示す。

- ・ ループス腎炎は 68 例であり、尿蛋白及び血清クレアチニン値 (平均値±標準偏差) は  $4.04 \pm 2.91 \text{ g/日}$  及び  $1.09 \pm 0.63 \text{ mg/日}$  であった。
- ・ SLE 患者 145 例について、本剤のレジメンは A : 118 例 (81.4%)、B : 17 例 (11.7%)、C : 10 例 (6.9%) であった。59 例で 2 回目の治療コースを実施し、18 例で 3 回目の治療コースを実施した。全ての治療コースを含む追跡期間 (平均値±標準偏差) は  $27.3 \pm 18.5$  カ月 (範囲 : 6~84 カ月) であった。
- ・ 本剤を免疫抑制剤に併用した症例は 110 例 (75.9%) であった。抗マラリア薬併用例は 34 例 (23.4%)、経口ステロイド併用例は 130 例 (89.7%)、静注メチルプレドニゾロン ( $500$ 、 $750$  又は  $1,000 \text{ mg}$ ) 併用例は 13 例 (8.9%) であった。
- ・ ループス腎炎患者 68 例において、12 カ月後に腎奏効 (CR 又は PR) は 64 例 (94.1%) で認められ、そのうち CR は 21 例 (30.9%) であった。腎の CR 及び PR は、EULAR によるループス腎炎の診療に関するリコメンデーションに従って定義された。
- ・ 本剤の最終投与から  $19.6 \pm 21.7$  カ月 (範囲 : 6~73 カ月) で、腎奏効例 64 例中 20 例 (31.2%)

に腎フレアが認められた。腎フレアに対して本剤を再投与した 20 例中 18 例 (90%) で腎奏効が認められた。

- ・ 本剤の初回治療コースにおいて、有害事象は 32/134 例 (23.9%) に認められた。感染症は 22 例 (16.4%)、infusion reaction は 5 例 (3.7%) に認められた。重症の感染症は 8 例 (6%) に認められ、その内訳は敗血症 4 例、腸感染、肺感染各 2 例であった。免疫抑制剤やステロイドの併用の有無により、有害事象の発現頻度に差は認められなかった。しかしながら、静注メチルプレドニゾン併用例では感染症の発現割合が高く (併用あり : 13.6%、併用なし : 0%)、シクロスポリン併用例では敗血症の発現割合が高かった (併用あり : 50%、併用なし : 7.9%)。
- ・ 2 回目の治療コースにおいて、有害事象は 15/45 例 (33.3%) に認められた。感染症は 10 例 (22.2%) に認められ、3 例 (6.7%) は重症の感染症 (上気道 2 例、中枢神経系 1 例) であった。3 回目の治療コースにおいて、有害事象は 5/13 例 (38.5%) に認められた。感染症は 3 例 (23.1%) に認められたが、いずれも軽度であった。Infusion reaction は 2 コース目では 5 例 (11.1%)、3 コース目では 2 例 (15.3%) に認められた。
- ・ いずれの治療コースにおいても重症の infusion reaction は認められず、死亡も認められなかった。

## 小児

9) Vazzana KM, et al. Principles of pediatric lupus nephritis in a prospective contemporary multi-center cohort. *Lupus* 2021; 30: 1660-70. <sup>53)</sup>

The Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) レジストリに登録された小児 SLE 患者 677 例を対象として、小児 SLE におけるループス腎炎の合併頻度、診断時期、短期的な腎アウトカム、本剤の導入療法としての使用頻度が検討された。

本剤に関する結果の概要を以下に示す。

- ・ CARRA レジストリに登録された小児 SLE 患者 677 例のうち、216 例 (32%) がループス腎炎を有していた。
- ・ 本剤は、小児ループス腎炎患者 55 例 (25.5%)、ループス腎炎を合併しない小児 SLE 患者 55 例 (12%) に投与されていた。ループス腎炎の病型や年齢、人種、民族、性別等の患者背景により、本剤の投与頻度に違いは認められなかった。
- ・ 本剤投与例では免疫抑制剤が併用されていることが多く、87.3%でミコフェノール酸、67.3%で CY が併用されていた。

10) Mahmoud I, et al. Efficacy and Safety of Rituximab in the Management of Pediatric Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *J Pediatr* 2017; 187: 213-9. <sup>54)</sup>

小児 SLE に対する本剤の有効性及び安全性を評価することを目的として、システマティック・レビューが実施された。MEDLINE、Scopus、Web of Knowledge、the Cochrane Library、ACR 及び EULAR のデータベースを検索し、本剤が投与された 18 歳未満の SLE 患者を対象



とした臨床試験及び観察研究を調査した。その結果、12報（272例）が対象となった。

ループス腎炎に関する主な結果の概要を以下に示す。

- ・ すべての研究が症例集積研究であり、対照群は設けられていなかった。
- ・ 主に英国、米国、カナダの研究であった（162例〈60%〉）。年齢は6～28歳であった。SLEの平均発症年齢は6報で報告されており、7.8～12.5歳であった。平均罹病期間は9報で報告されており、1.4～4.7年であった。
- ・ 前治療については、全例でCY及びMMFが無効であり、多くの患者では1種類以上の他の免疫抑制剤（アザチオプリン、IVIg、メトトレキサート、シクロスポリン、タクロリムス、サリドマイド等）が無効であった。追跡期間は1～36カ月であった。
- ・ 難治性ループス腎炎に関する報告は7報であった。
- ・ 本剤の投与量は11報（264例）で報告され、レジメンは多様であった。最も一般的なレジメンは、 $375\text{ mg/m}^2/\text{週}$ であった。1コース当たりの投与回数は2～4回で、コース数は1～12回であった。4報では、本剤  $750\text{ mg/m}^2$ （最大  $1,000\text{ mg}$ ）を約14日間隔で2回投与していた。7報で併用薬剤が報告され、重症の疾患に対してCYが併用され、多くの研究でステロイド及び免疫抑制剤（生物学的製剤でない）が併用されていた。
- ・ ループス腎炎合併例は89例（33%）であり、7報で2～12カ月以内に腎機能の改善及び尿蛋白の減少が報告されている。
- ・ 本剤は *steroid-sparing* 効果という点で有効と考えられる。7報で短期から長期（1～12カ月）の間にステロイドの投与量を減少させたと報告されている。
- ・ 安全性について、有害事象は10報で78例に報告された。頻度の高い有害事象は、*infusion reaction*（14例）、ウイルス感染症（10例）であった。重篤な有害事象は22例に認められ、その中には重症の血球減少（11例）、中枢神経血管炎（1例）、生命を脅かす *infusion reaction*（2例）が含まれていた。本剤に関連する重症の感染症は6例に認められ、うち2例が日和見感染症であった。

11) Vachvanichsanong P, et al. Pediatric lupus nephritis: more options, more chances? *Lupus* 2013; 22: 545-53. <sup>55)</sup>

小児ループス腎炎の総説において、本剤に関する以下の記載がある。

本剤（ $375\text{ mg/m}^2$ を1週間間隔で4回投与）は、当初、B細胞性悪性リンパ腫に対して使用されていた。形質細胞には作用しないことから免疫グロブリンを減少させず、感染症の発現率に影響しないとされている。本剤はCY等の免疫抑制剤と併用され、標準治療に抵抗性の患者に寛解をもたらすことが可能である。

CY及びステロイドによる一次治療が無効となった後、本剤  $375\text{ mg/m}^2$ を1週間間隔で2～4回投与した小児期発症の重症ループス腎炎18例を対象とした研究では、17例で疾患活動性スコア、腎機能、尿蛋白、抗ds-DNA抗体価が改善した。しかしながら、本剤の複数回投与を必要とした症例（5例）や、感染性心内膜炎により死亡した症例（1例）も報告されている。

また、CYを含む複数の免疫抑制剤による治療歴を有する小児の難治性ループス腎炎7例を

対象とした研究では、本剤 750 mg/m<sup>2</sup> (最大 1,000 mg) を 1 日目及び 15 日目に投与し、CY 500 ~750 mg を 2 日目及び 16 日目に併用投与したところ、全例で奏効が認められた。維持治療には、経口プレドニゾロン、経口アザチオプリン又は MMF が含まれる。

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Harrison's Principles of Internal Medicine 21st Edition. McGraw-Hill Education; 2022. <sup>56)</sup>

Chapter 356 Systemic Lupus Erythematosus

Life-threatening SLE: proliferative forms of lupus nephritis

既存治療で効果不十分な SLE に対する治療選択肢として、本剤 (375 mg/m<sup>2</sup> を 1 週間間隔で 4 回投与、又は 1,000 mg を 2 週間間隔で 2 回投与) が記載されている。

また、以下の記載がある。

活動期の SLE に対する B 細胞を標的とした生物学的製剤の使用について、盛んに研究が行われている。特に、標準的な併用療法に抵抗性を示す SLE 患者に対し、抗 CD20 抗体 (rituximab) が広く使用されている。いくつかの非盲検試験では、ループス腎炎や非腎症ループスの両者に対して、有効性が示されている。しかし、腎症 SLE 及び非腎症 SLE に対する前向きプラセボ対照ランダム化比較試験 (腎症状を有する SLE を対象とした 1 試験、腎症状以外の症状を有する SLE を対象とした 1 試験) では、標準的な併用療法に抗 CD20 抗体を追加する群とプラセボを追加する群との間に有意差はみられなかった。

2) Goldman-Cecil Medicine 26th edition. Elsevier; 2020. p1725-34. <sup>57)</sup>

Section XXII Rheumatic diseases

Chapter 250 Systemic Lupus Erythematosus

Figure 250-4 にて、米国ガイドラインで提示されている Class III/IV のループス腎炎に対する寛解導入療法のアルゴリズムが引用されており、6 カ月の寛解導入療法後も改善せず、CY から MMF 又は MMF から CY へ変更しステロイドパルスを併用した治療でも効果を認めない場合には本剤の投与を考慮する旨が示されている。

また、以下の記載がある。

治療

補助治療及びその他の治療

生物学的治療

B 細胞表面に発現する CD20 に特異的なモノクローナル抗体であるリツキシマブは、B 細胞性リンパ腫に対して承認されており、他治療が無効の SLE 患者に対しても使用されている。本剤は、数カ月間にわたり B 細胞を枯渇させ、抗原提示細胞として作用する活性化 B 細胞を除去することにより、T 細胞の活性化を制限すると考えられる。しかし、本剤のループス患者を対象とした比較臨床試験では、有効性が示されていない。活動性の増殖性ループス腎炎

患者を対象としたプラセボ対照二重盲検無作為化第 III 相試験では、本剤治療により奏効率が改善し、抗 ds-DNA 抗体価及び C3/C4 レベルを著明に低下させたが、治療 1 年後の臨床アウトカムは改善しなかった。このような状況にもかかわらず、従来の治療法に抵抗性のループス腎炎や血球減少症の患者に対する本剤の使用機会が増加している。

#### (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>

1) Hahn BH, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 797-808. <sup>1)</sup>

VIII. 寛解導入療法が奏効しなかった患者における治療変更の推奨

Class III/IV のループス腎炎に対する寛解導入療法において、ステロイド+MMF 又は CY による 6 カ月の治療が奏効しなかった場合、ステロイドパルス療法 (3 日間) との併用下、CY から MMF へ、又は MMF から CY への変更を推奨する (level C)。ループス腎炎が 6 カ月間の寛解導入療法後も改善しない、あるいは増悪する場合、CY と MMF による治療がいずれも奏効しない場合には本剤の投与を考慮する (level C)。

本剤の前向き無作為化プラセボ比較試験では、MMF+ステロイド治療に、本剤又はプラセボを上乗せした場合、治療開始 1 年後の有効率に差は認められなかったが、本剤のオープンラベル試験では、ループス腎炎に奏功したことが報告されている。

寛解導入療法としてステロイドと CY 又は MMF を 3 カ月継続したにもかかわらず腎炎が増悪する場合は、他の治療法への変更を推奨する (level C)。MMF+カルシニューリン阻害剤、本剤+MMF については試験が実施中であり、寛解導入療法が奏効しなかった患者に対して考慮されるが、現時点ではデータが十分ではない。

2) Fanouriakis A, et al. 2019 update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 713-23. <sup>6)</sup>

• 成人の治療抵抗性/難治性ループス腎炎に対する治療

疾患活動性の高い治療抵抗性や難治性ループス腎炎の場合、初回治療選択肢の中で治療法を切り替えるか、本剤 (1,000 mg を day 0 及び day 14 に投与) が考慮される (level 2b/c)。

本剤のような B 細胞枯渇療法は適応外ではあるが、単剤療法若しくは MMF 又は CY への追加療法として用いられる。血中 B 細胞の完全な枯渇により、76 週時点での臨床的な寛解が期待される。本剤による治療に反応した後にも再燃を認めることがあるため、再燃予防のための反復投与や、再燃時の再投与が考慮される。

• 小児のループス腎炎に対する治療

成人発症の SLE に比べて小児期発症の SLE では腎病変が多く認められ、臨床症状としても

現れることも多く、腎フレアは 50%以上の患者で認められる。

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

3) Fanouriakis A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 736-45. <sup>7)</sup>

• Table 1 リコメンデーション／ステートメント

2. SLE の治療

2.4 生物学的製剤

2.4.2 臓器障害 (organ-threatening) を伴う SLE で、難治性又は標準的な免疫抑制剤に不耐容／禁忌の場合には本剤の使用を考慮する。(level 2b/C)

• 腎病変に対する治療

難治性又は再発性のループス腎炎の場合、本剤の使用を考慮する。

4) Fanouriakis A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 736-45. <sup>8)</sup>

• 腎フレア及び難治性のループス腎炎に対する治療

Class III/IV (±V) のループス腎炎で、活動性又は難治性の場合には、他の治療薬に変更する必要がある。例として、MMF による治療を行っている場合には、本剤又は CY 静注に変更する必要がある。成人のループス腎炎を対象とした本剤に関する 2 つの無作為化比較試験では、主要評価項目を達成しなかったため、本剤はループス腎炎の一次治療として推奨されない。しかしながら、成人のループス腎炎に関する観察研究では、本剤は難治性のループス腎炎に対するレスキュー治療として使用されている。小児期発症のループス腎炎における本剤の使用に関するエビデンスは限られている。小児期発症のループス腎炎の観察的コホート研究では、小児 63 例における本剤の効果が報告されており、36%の患者で本剤により治療が開始されている。本剤の忍容性は良好であり、小児の疾患活動性を改善し、経口ステロイドの投与量を有意に減少させたと報告されている。専門家グループは、難治性のループス腎炎では、現在使用されている DMARD に追加して、本剤の使用を考慮することを推奨している。

5) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021; 100: S1-S276. <sup>58)</sup>

10 ループス腎炎

## 10.2 治療

### 10.2.3 Class III 又は Class IV のループス腎炎

#### 10.2.3.1 疾患活動性の高い Class III 又は Class IV のループス腎炎に対する初期治療

##### Practice Point 10.2.3.1.6 :

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

### 10.2.4 Class V のループス腎炎

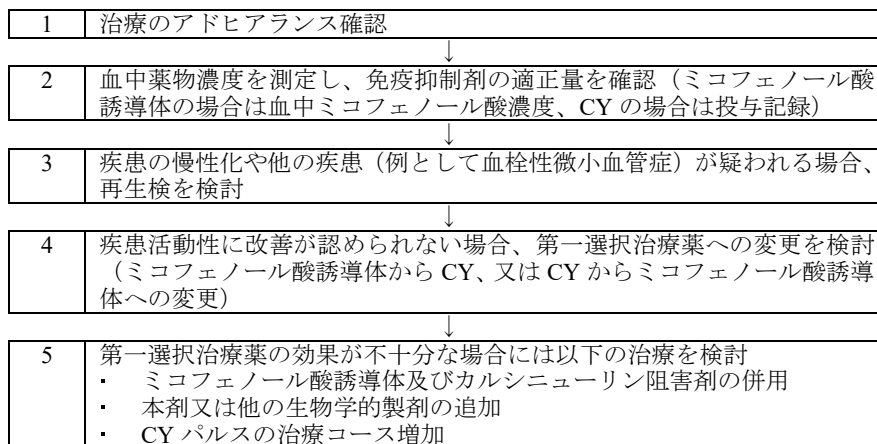
##### Practice Point 10.2.4.1 :

Class V のループス腎炎患者に対して推奨されるアプローチとして、以下の記載がある。尿蛋白がネフローゼ域に達する症例においては、はじめにレニン-アンジオテンシン阻害剤及び高血圧症治療、次のステップとして免疫抑制剤にステロイド及びその他の薬剤（ミコフェノール酸誘導体、CY、カルシニューリン阻害剤、本剤、アザチオプリン等）1 剤以上との併用療法、その次にヒドロキシクロロキンによる治療を行う。

#### 10.2.4.2 治療効果が不十分な症例のマネジメント

##### Practice Point 10.2.4.2.1 :

治療効果が不十分な症例に対する治療アルゴリズムとして、以下の記載がある。



#### 10.2.4.3 ループス腎炎の再燃に対する治療

Practice Point 10.2.4.3.1 : 完全又は部分寛解後の再燃に対しては、奏効した導入療法と同様の治療で寛解導入を目指すか、他の第一選択治療に変更する。

### 10.3.3 小児のループス腎炎に対する治療

Practice Point 10.3.3.1 : 小児のループス腎炎患者に対しては、成人と同様の免疫抑制療法を行うが、治療計画を立てる際には用量調節、成長、生殖能力、心理社会的要因など、小児集団に関連する問題を考慮すること。

6) Telling AV, et al. Dutch guidelines for diagnosis and therapy of proliferative lupus nephritis.

Neth J Med 2012; 70: 199-207. <sup>59)</sup>

## ループス腎炎の治療

### 寛解導入療法

**B** 細胞除去療法はループス腎炎に対する有望な治療法として考えられている。複数の小規模な非盲検単群試験で、増殖性ループス腎炎に対する本剤の初期導入療法の有効性が報告されている。一方で、ループス腎炎の治療として、MMF 及びステロイドで治療中の患者に対して、抗 CD20 抗体を上乗せした 2 つの無作為化比較試験では、有意な上乗せ効果が示されなかった。したがって、本剤を導入時の第一選択の補助治療薬として使用することは適切ではない (level A)。

### 維持療法

#### 難治性のループス腎炎に対する治療

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

難治性ループス腎炎に対する本剤の補助治療レジメンは、プレドニゾン 1 mg/kg/日 (最大 60 mg/日) に追加して、1,000 mg を day 1 及び day 15 に投与である。

#### <日本におけるガイドライン等>

7) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 自己免疫疾患に関する調査研究班、日本リウマチ学会. 全身性エリテマトーデス (SLE) の診療ガイドライン (2019 年 2 月 8 日) <sup>60)</sup>

SLE 診療のアルゴリズムにおいて、ループス腎炎 Class III/IV 及び Class V のうち既存治療で効果不十分な場合の 3rd line 治療の選択肢として本剤が記載されている。

また、以下の記載がある。

・ CQ9 ループス腎炎 ISN/RPS 分類 Class V の適切な寛解維持の治療は何か？

#### 推奨文

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

#### まとめ

ループス腎炎 Class V に限定した寛解維持療法に関するエビデンスは乏しいが、Class III ± V、Class IV ± V、Class V を含む少数の RCT と分析疫学的研究の結果からループス腎炎 Class V に対し、必要最小限の低用量 PSL (プレドニゾン) と免疫抑制薬の併用による寛解維持療法を行うことを推奨する。併用する免疫抑制薬として国際的には MMF か AZP (アザチオプ

リン) が使用され、我が国では保険診療上の制約から CsA (シクロスポリン)、TAC (タクロリムス)、MZR (ミゾリビン) が長らく使用されてきた。各薬剤とも Class V の寛解維持療法としての推奨に足る質の高いエビデンスを欠くことから現状では Class III、IV に対する治療戦略や特発性膜性腎症に対する TAC、CsA、リツキシマブ (保険適応外) のエビデンスを参考に挙児希望の有無や合併症などを考慮し症例ごとの背景に応じて選択するのがよい。

- 8) 日本リウマチ学会、日本腎臓学会、日本小児リウマチ学会、日本小児腎臓病学会. ループス腎炎に対するリツキシマブ (遺伝子組換え) 使用に関するステートメント (2022 年 2 月 18 日 第 1 版) <sup>6)</sup>

ステートメントの目的

リツキシマブ (遺伝子組換え) は、既存治療抵抗性のループス腎炎に対する寛解導入が期待できる薬剤であるが、点滴静注に伴う *infusion reaction* や感染症などの有害事象を合併する可能性がある。本ステートメントは、国内外での臨床成績を基に本剤投与中の有害事象の予防・早期発見・治療のための対策を提示し、各主治医が適正に薬剤を使用することを目的とする。

#### 1. 対象患者

既存治療抵抗性のループス腎炎

1) ISN/RPS 分類による Class III、IV 及び V の患者で、大量副腎皮質ステロイド、または副腎皮質ステロイドと免疫抑制剤による治療効果が不十分な患者：ただし、腎生検の実施が適切ではないとき、臨床症状や検査所見からそれらと推定される場合は、疾患活動性を十分確認の上、投与を行うこと。

2) 原則として副腎皮質ステロイドと併用する。

#### 2. 用法・用量

通常、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量  $375 \text{ mg/m}^2$  を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。

#### 3. 用法・用量に関連する使用上の注意

- ・ 本剤投与時に頻発してあらわれる *infusion reaction* を軽減させるために、本剤投与の 30 分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。また、副腎皮質ステロイドと併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ステロイドの前投与を考慮すること。
- ・ 注入速度に関連して血圧下降、気管支痙攣、血管浮腫等の症状が発現するので本剤の注入速度を守り、注入速度を上げる際は特に注意すること。症状が発現した場合は注入速度を緩めるかもしくは中止する。重篤な症状の場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。また、投与を再開する場合は症状が完全に消失した後、中止時点の半分以下の注入速度で投与を開始する。
- ・ 注入速度は以下のとおりとする。ただし、患者の状態により注入開始速度は適宜減速すること。

初回投与：最初の 30 分は 50 mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後 30 分毎に 50 mg/時ずつ上げて、最大 400 mg/時まで上げることができる。

2 回目以降：初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100 mg/時まで上げて投与を開始し、その後 30 分毎に 100 mg/時ずつ上げて、最大 400 mg/時まで上げることができる。

- 投与禁忌

本剤の成分又はマウスタンパク質由来製品に対する重篤な過敏症又はアナフィラキシーの既往歴のある患者には投与しないこと。

- 注意事項

- 1) Infusion reaction があらわれることがあるので、バイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自覚症状の観察など、患者の状態を十分に観察すること。
- 2) 本剤の投与により、B 型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。本剤投与に先立って B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。
- 3) 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。
- 4) 血球減少があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。
- 5) 本剤の治療中より末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了後も持続すること、また免疫グロブリンが減少した例が報告されていることなど、免疫抑制作用により細菌やウイルスによる感染症が生じる又は悪化する可能性がある。本剤によりニューモシスチス肺炎発現のおそれがあるので、適切な予防措置を考慮すること。
- 6) 消化管穿孔・閉塞があらわれることがあるので、初期症状としての腹痛、腹部膨満感、下血、吐血、貧血等の観察を十分に行うこと。
- 7) 現在までに、本剤の投与により伝達性海綿状脳症（TSE）がヒトに伝播したとの報告はない。本剤は、マスターセルバンク構築時にカナダ、米国又はニュージーランド産ウシの血清由来成分を使用しているが、理論的なリスク評価を行い一定の安全性を確保する目安に達していることを確認している。しかしながら、TSE の潜在的伝播の危険性を完全に排除することはできないことから、疾病の治療上の必要性を十分検討の上、本剤を投与すること。なお、投与に先立ち、患者への有用性と安全性の説明も考慮すること。
- 8) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ヒト IgG は胎盤関門を通過することが知られており、妊娠中に本剤を投与した患者の出生児において、末梢血リンパ球の減少が報告されている。
- 9) 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤は母乳中に移行することが報告されている。



## 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、現在までにループス腎炎に対する本剤の開発は行われていない。

### （2）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

- 1) Iwata S, et al. Efficacy and Safety of anti-CD20 antibody rituximab for patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2018; 27: 802-11. <sup>62)</sup>

産業医科大学にて難治性 SLE と診断され本剤を投与された 63 例に関する後方視的研究報告。年齢は 16～68 歳、罹患期間 87.2 カ月、ステロイドは全例に使用され、26 例で中枢神経病変（NPSLE）、38 例でループス腎炎を合併していた。34 例で CY 大量間歇静注療法の治療歴を有していた。本剤は 500 mg/回を 1 週間間隔で 2 回若しくは 4 回、又は 1,000 mg/回を 2 回（day 1 及び 15）若しくは 4 回（day 1、15、168 及び 182）投与した。

主要評価項目として 1 年後の BILAG 反応性を検討した結果、60 例が評価可能（3 例が追跡不能）であり、高反応例 36 例（60%）、中反応例 15 例（25%）であった。ループス腎炎に対する効果は、1 年後に評価可能であった 36 例中 30 例（83.3%）で、BILAG A 又は B から C 又は D に改善した。また、1 年後に Upr/Ucr 比は低下していた。

安全性について、1 年後までに有害事象が 65 件認められた。感染症は 15 件認められたが、いずれも治療により回復した。1 例が脳出血により死亡したが、本剤との因果関係は否定的であった。

- 2) Tanaka Y, et al. Rituximab in the Real-World Treatment of Lupus Nephritis: A Retrospective Cohort Study in Japan. *Mod Rheumatol* 2022 Feb 15: roac007. doi: 10.1093/mr/roac007 <sup>63)</sup>

日本リウマチ学会、日本腎臓学会、日本小児リウマチ学会、日本小児腎臓病学会。ループス腎炎に対するリツキシマブ（遺伝子組換え）使用に関するステートメント（2022 年 2 月 18 日 第 1 版）<sup>64)</sup>

日本リウマチ学会、日本腎臓学会、日本小児リウマチ学会及び日本小児腎臓病学会により、国内 47 施設を対象に実施されたループス腎炎に対する国内使用実態調査（以下、「国内使用実態調査」）の結果は以下のとおりであった。

#### 患者背景

##### 1) 対象

ループス腎炎の治療の目的で本剤が投与された患者が 26 施設から 115 例登録された。

##### 2) 年齢

平均値±標準偏差：34.7±13.1 歳、中央値（範囲）：34.0 歳（11～69 歳）

##### 3) 組織型分類（ISN/PRS 分類）

Class I : 1 例 (0.9%)、Class II : 8 例 (7.0%)、Class III : 12 例 (10.4%)、Class IV : 40 例 (34.8%)、Class V : 20 例 (17.4%)、Class III+V : 5 例 (4.3%)、Class IV+V : 10 例 (8.7%)、不明/未実施 : 19 例 (16.5%)

4) 本剤による治療介入時のループス腎炎の発症状況

初発 : 47 例 (40.9%)、再発 : 59 例 (51.3%)、不明 : 9 例 (7.8%)

5) 本剤に先行する SLE・ループス腎炎に対する治療歴

有 : 108 例 (93.9%)、無 : 6 例 (5.4%)

〔「有」と回答した 108 例における主な治療の種類 : ステロイド 104 例 (96.3%)、タクロリムス水和物 33 例 (30.6%)、MMF 26 例 (24.1%)、CY 25 例 (23.1%)〕

本剤の用法・用量

表 1 1 回当たりの投与量

	実際の投与量	体表面積当たりの投与量に換算		例数	割合 (%)
		中央値 (mg/m <sup>2</sup> )	範囲 (mg/m <sup>2</sup> )		
1 回当たりの投与量	375 mg/m <sup>2</sup>	—	—	41	35.7
	500 mg/body	341	288 - 397	36	31.3
	600 mg/body	368	359 - 393	6	5.2
	700 mg/body	342	—	1	0.9
	1,000 mg/body	642	547 - 833	31	27.0

表 2 1 コース当たりの投与回数とコース数

1 コース当たりの投与回数	投与回数/コース	コース数	例数	割合 (%)
1 回当たり 375 mg/m <sup>2</sup> を 1 週間 間隔で投与*1 (84 例)	4	1	54	47.0
	3	2	1	0.9
	2	5	1	0.9
	2	2	2	1.7
	2	1	22	19.1
	1	2	2	1.7
1 回当たり 1,000 mg/body を 2 週間間隔で投与 (31 例)	1	1	2	1.7
	2	3	1	0.9
	2	2	11	9.6
	2	1	16	13.9
	1	2	1	0.9
	1	1	2	1.7

\*1 1 回当たり 500、600 及び 700 mg/body 投与例も 375 mg/m<sup>2</sup> 投与として集計。

併用薬剤の使用状況

表 3 本剤に併用した薬剤の種類と投与量

		例数	本剤治療開始時 1 日投与量 (mg/日) 平均±標準偏差	有効性評価時 1 日投与量 (mg/日) 平均±標準偏差
ステロイド〔プレドニゾン換算量〕		114	39.1 ± 27.4	13.9 ± 9.1
高用量ステロイド〔プレドニゾン換算量〕		1	156.3 (週 1 回×2 回)	0.0
CY 静注療法		1	1200 (単回)	-
		1	500 (月 1 回×2 回)	-
		1	800 (月 1 回)	600 (月 1 回)
免疫抑制剤	ヒドロキシクロロキン 硫酸塩	13	192.3 ± 144.1	276.9 ± 83.2
	MMF	27	963.0 ± 921.7	1305.6 ± 694.5
	タクロリムス水和物	23	2.1 ± 1.5	2.6 ± 0.9
	アザチオプリン	9	57.3 ± 66.5	45.0 ± 34.1
	ミゾリビン	8	134.9 ± 109.3	181.3 ± 116.3
	シクロスポリン	5	124.0 ± 121.0	168.0 ± 110.1
	メトトレキサート	2	11.0 ± 1.4 (週 1 回)	12.3 ± 0.4 (週 1 回)

検査値の推移

表 4 臨床検査値

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

副作用

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

表 5 副作用一覧

有害事象(副作用)	例数(合計)			375 mg/m <sup>2</sup>			1,000 mg/body		
	有	無	計	有	無	計	有	無	計
有害事象(副作用)	件数(合計)			375 mg/m <sup>2</sup>			1,000 mg/body		
	33	12	45	21	4	25	12	8	20
Infusion reaction	6	5	11	5	0	5	1	5	6
発熱	1	1	2	1	0	1	0	1	1
関節痛	0	1	1	0	0	0	0	1	1
悪寒	0	1	1	0	0	0	0	1	1
浮腫	0	1	1	0	0	0	0	1	1
発疹	0	1	1	0	0	0	0	1	1
悪心	1	0	1	0	0	0	1	0	1
咽喉刺激感	1	0	1	1	0	1	0	0	0
口腔咽頭痛	1	0	1	1	0	1	0	0	0
その他(事象名の報告なし)	2	0	2	2	0	2	0	0	0
感染症	12	3	15	9	2	11	3	1	4
带状疱疹	2	0	2	2	0	2	0	0	0
硬膜外膿瘍	0	1	1	0	1	1	0	0	0
細菌性腸炎	0	1	1	0	0	0	0	1	1
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	1	1	0	1	1	0	0	0
クロストリジウム・デیفシルレ大腸炎	1	0	1	1	0	1	0	0	0
インフルエンザ	1	0	1	0	0	0	1	0	1
上咽頭炎	1	0	1	1	0	1	0	0	0

骨髄炎	1	0	1	0	0	0	1	0	1
肺炎	1	0	1	1	0	1	0	0	0
尿路感染	1	0	1	1	0	1	0	0	0
サイトメガロウイルス性腸炎	1	0	1	1	0	1	0	0	0
感染性腸炎	1	0	1	0	0	0	1	0	1
サイトメガロウイルス血症	1	0	1	1	0	1	0	0	0
細菌性肺炎	1	0	1	1	0	1	0	0	0
発熱	1	0	1	0	0	0	1	0	1
腹痛	4	0	4	0	0	0	4	0	4
肝障害	1	1	2	1	0	1	0	1	1
脳梗塞	0	1	1	0	0	0	0	1	1
関節痛	1	0	1	0	0	0	1	0	1
腸炎	1	0	1	0	0	0	1	0	1
頭痛	1	0	1	1	0	1	0	0	0
浮動性めまい	1	0	1	0	0	0	1	0	1
不正子宮出血	1	0	1	1	0	1	0	0	0
血小板数減少	2	0	2	2	0	2	0	0	0
汎血球減少症	0	1	1	0	1	1	0	0	0
無顆粒球症	0	1	1	0	1	1	0	0	0
低 $\gamma$ グロブリン血症	2	0	2	2	0	2	0	0	0

### Renal response

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

表 6 Renal Response Criteria

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

<sup>\*1</sup> Arthritis Rheum 2006; 54: 421-32.<sup>135)</sup>

<sup>\*2</sup> Arthritis Rheum 2012; 64: 1215-26.<sup>17)</sup>

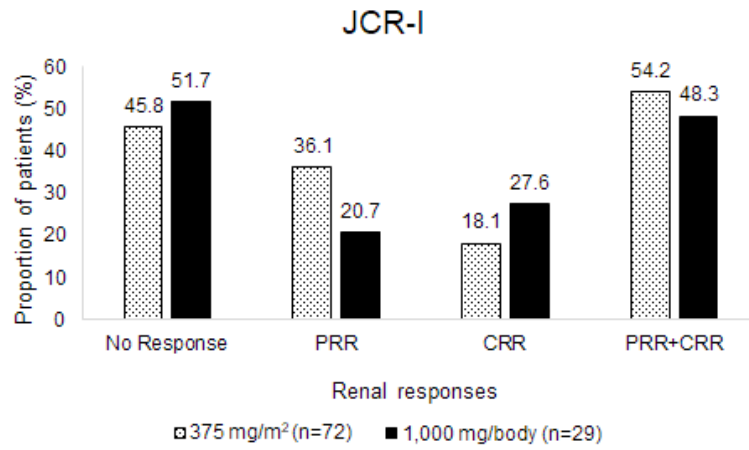


図1 JCR リツキシマブ使用調査小委員会作成基準-Iによる renal response

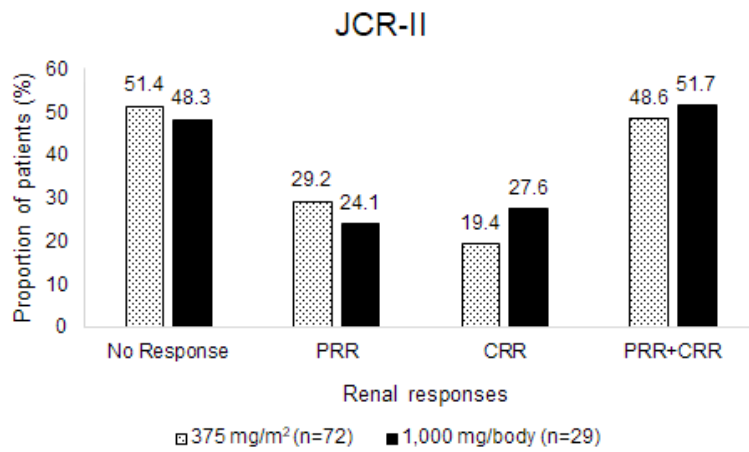


図2 JCR リツキシマブ使用調査小委員会作成基準-IIによる renal response

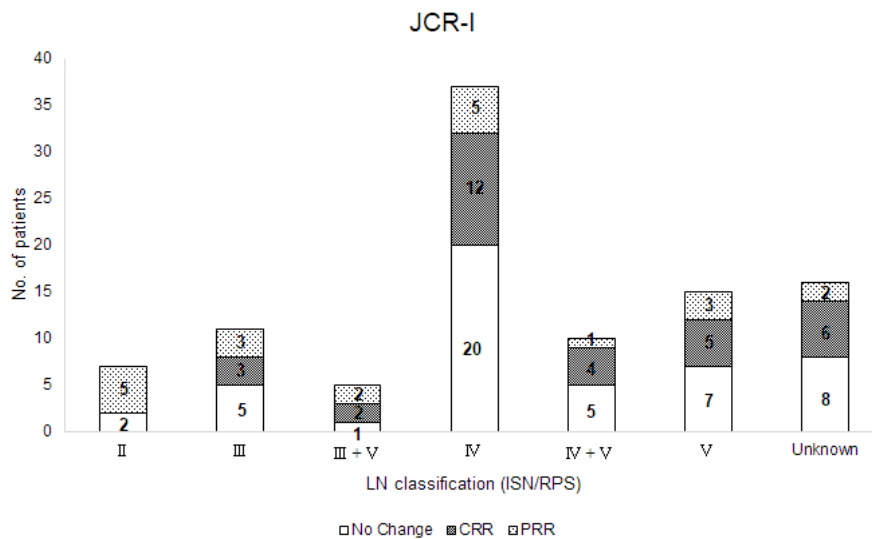


図3 LN class 毎の response (JCR リツキシマブ使用調査小委員会作成基準-Iによる)

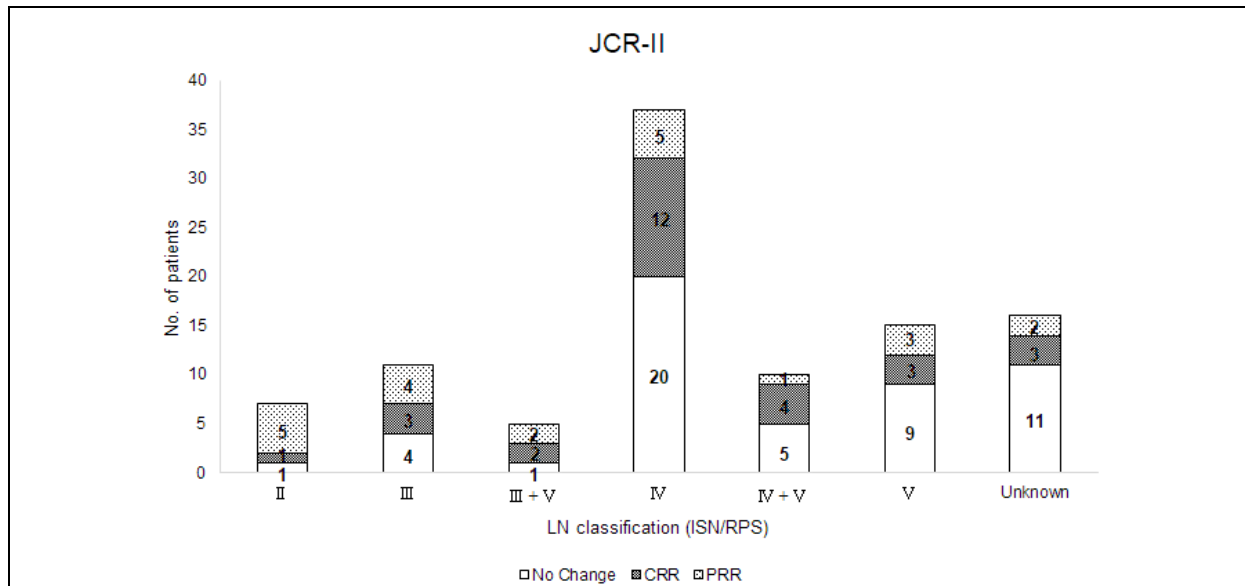


図4 LN class 毎の response (JCR リツキシマブ使用調査小委員会作成基準-II による)

### 小児例 (7 歳以上 15 歳未満)

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

表 7 小児報告例一覧

	年齢 (歳)	性別	本剤の用法・用量	有効性*1	安全性
症例 1	11	男	1 回当たり 500 mg/body を 1 週間間隔で 2 回投与	基準 I : NR 基準 II : NR	副作用として帯状疱疹を認めしたが、回復が確認されている。
症例 2	14	女	1 回当たり 375 mg/m <sup>2</sup> を 1 週間間隔で 2 回投与	基準 I : PR 基準 II : NR	副作用は認められなかった。
症例 3	11	女	1 回当たり 375 mg/m <sup>2</sup> を 1 週間間隔で 4 回投与	基準 I : NE 基準 II : NE	副作用は認められなかった。

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

NE : not evaluable、NR : no response、PR : partial response

## 7. 公知申請の妥当性について

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

海外で実施されたループス腎炎患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検第 III 相試験 (LUNAR 試験) において、本剤のプラセボに対する有効性が示されなかったことから、本剤はループス腎炎に対する一次治療としては推奨されていないものの、既存治療で効果不十分な成人及び小児のループス腎炎に対する本剤の有用性が国内外で報告されており、海外の診療ガイドラインでは、ステロイドや免疫抑制剤による治療が奏功しない場合には本剤の投与を考慮する旨が記載されている。また、国内使用実態調査において本剤の既存治療で効果不十分なループス腎炎に対する使用実態が確認され、当該調査結果を踏まえた「ループス腎炎に対するリツキシマブ (遺伝子組換え) 使用に関するステートメント」 (以下、「国内ステートメント」) が公表されている。また、海外の診療ガイドラインでは、小児に対して成人と同様の治療を行う旨が記載されており、国内使用実態調査においても小児に対する投与経

験が確認されている。

以上より、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、既存治療で効果不十分な成人及び小児のループス腎炎に対する本剤の有効性は期待できると考える。

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

国内外の公表論文等において、既存治療で効果不十分なループス腎炎に対して本剤を投与した際に認められた主な有害事象は、infusion reaction、感染症、血球減少等、本剤の既承認の効能・効果において既知の事象であり、現行の添付文書で注意喚起がなされている。

また、本剤は本邦で2001年に承認されて以降、CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫、難治性ネフローゼ症候群等に係る複数の効能・効果で承認されており、小児を含む日本人における安全性情報が蓄積されている。

以上より、検討会議は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、ループス腎炎に十分な経験・知識を持つ医師のもとで、現行の添付文書に準じて使用されるのであれば、既存治療で効果不十分な成人及び小児のループス腎炎に対する本剤の安全性は許容可能と考える。

## （３）要望内容に係る公知申請の妥当性について

国内外の診療ガイドライン、教科書、公表文献等から、既存治療で効果不十分な成人及び小児のループス腎炎に対する本剤の有効性が認められている（「7.（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」の項参照）。

安全性について、国内外の公表文献等で認められた主な有害事象は、本剤の既承認の効能・効果において既知の事象であり、本剤の現行の添付文書に準じて使用される限り、安全性は許容可能と考える（「7.（2）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」の項参照）。

以上より、検討会議は、既存治療で効果不十分な成人及び小児のループス腎炎に対する本剤の有用性は、医学薬学上公知であると判断する。

## 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

効能・効果については、以下の設定とすることが適切と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【効能・効果】（要望内容に関連する部分のみ抜粋）

○既存治療で効果不十分なループス腎炎

**【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）

- ・既存治療（ステロイド、免疫抑制剤等）で十分な効果が得られない患者に対して本剤の投与を考慮すること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

**【設定の妥当性について】**

国内外の診療ガイドライン、教科書、公表文献の記載内容等を踏まえて、既存治療で効果不十分なループス腎炎に対する本剤の有用性は医学薬学上公知であると考えことから（「7.（3）要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）、「既存治療で効果不十分なループス腎炎」を効能・効果として設定することは妥当と考える。

また、効能・効果に関連する注意において、既存治療（ステロイド、免疫抑制剤等）で十分な効果が得られない患者に対して本剤の投与を考慮する旨、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に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**

用法・用量については、以下の設定とすることが適切と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

**【用法・用量】**（要望内容に関連する部分のみ抜粋）

〈既存治療で効果不十分なループス腎炎〉

通常、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4回点滴静注する。

**【用法・用量に関連する注意】**（要望内容に関連する部分のみ抜粋）

- ・原則として副腎皮質ステロイドと併用すること。
- ・再投与時の有効性及び安全性に関する情報は限られているため、本剤の再投与に関しては、実施の可否を慎重に検討すること。

**【設定の妥当性について】**

国内外の臨床試験等では、「1回あたり 375 mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で4回投与」又は「1回あたり 1,000 mg/body を2週間間隔で2回投与」の用法・用量で主に投与されていた。海外の診療ガイドラインでは、1回あたり 1,000 mg/body を2週間間隔で2回投与する旨が記載されている。本邦で既承認の用法・用量としては主に「1回あたり 375 mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で4回投与」とされており（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、難治性のネフローゼ症候群）、また、国内使用実態調査では、小児を含めた約70%の症例で1回あたり 375 mg/m<sup>2</sup>を1～2週間間隔で1～4回投与していることが報告されている。当該調査の結果を根拠として策定された



国内ステートメントでは、「1回量 375 mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で4回」の投与方法が推奨されている。

以上の国内使用実態等を踏まえ、既存治療で効果不十分なループス腎炎に対する用法・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<sup>2</sup>を1週間間隔で4回点滴静注する。」と設定することが適切と考える。

国内ステートメントにおいて「原則として副腎皮質ステロイドと併用する」と記載されていること等から、用法・用量に関連する注意において、原則として副腎皮質ステロイドと併用する旨を記載することが適切と考える。また、既承認の疾患（免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、難治性のネフローゼ症候群、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、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡）において、再投与時の有効性及び安全性に関する情報は限られているため、本剤の再投与に関しては、実施の可否を慎重に検討する旨の記載が用法・用量に関連する注意にあり、既存治療で効果不十分なループス腎炎についても同様の注意喚起を行うことが適切と考える。

## 9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

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

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

## 10. 備考

なし

## 11. 参考文献一覧

- 1) Hahn BH, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 797-808.
- 2) Jónsdóttir T, et al. Clinical improvements in proliferative vs membranous lupus nephritis following B-cell depletion: pooled data from two cohorts. *Rheumatology* 2010; 49: 1502-4.

- 3) Terrier B, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French AutoImmunity and Rituximab registry. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2458-66.
- 4) Merrill JT, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 222-33.
- 5) Rovin BH, et al. Effect of rituximab (RTX) on anti-dsDNA and C3 levels and relationship to response: results from the LUNAR trial. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 406A.
- 6) Fanouriakis A, et al. 2019 update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 713-23.
- 7) Fanouriakis A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 736-45.
- 8) Groot N, et al. European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1965-73.
- 9) Alshaiki, et al. Outcomes of rituximab therapy in refractory lupus: A meta-analysis. *Eur J Rheumatol* 2018; 5: 118-26.
- 10) Weidenbusch M, et al. Beyond the LUNAR trial. Efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 106-11.
- 11) Davies RJ, et al. Rituximab in the treatment of resistant lupus nephritis: therapy failure in rapidly progressive crescentic lupus nephritis. *Lupus* 2013; 22: 574-82.
- 12) Jónsdóttir T, et al. Long-term follow-up in lupus nephritis patientstreated with rituximab-clinical and histopathological response. *Rheumatology* 2013; 52: 847-55.
- 13) Zhang J, et al. Effect of Rituximab on Serum Levels of Anti-C1q and Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies in Refractory Severe Lupus Nephritis. *Cell Biochem Biophys* 2015; 72:197-201.
- 14) Gomez Mendez LM, et al. Peripheral Blood B Cell Depletion after Rituximab and Complete Response in Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13: 1502-9.
- 15) McCarthy EM, et al. Short-term efficacy and safety of rituximab therapy in refractory systemic lupus erythematosus: results from the British Isles Lupus Assessment Group Biologics Register. *Rheumatology* 2018; 57: 470-9.
- 16) Fernández-Nebro A, et al. Multicenter longitudinal study of B-lymphocyte depletion in refractory systemic lupus erythematosus: the LESIMAB study. *Lupus* 2012; 21: 1063-76.
- 17) Kraaij T, et al. The NET-effect of combining rituximab with belimumab in severe systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* 2018; 91: 45-54.
- 18) Díaz-Lagares C, et al. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis:

- pooled data from European cohorts. *Autoimmun Rev* 2012; 11: 357-64.
- 19) Boletis JN, et al. Rituximab and mycophenolate mofetil for relapsing proliferative lupus nephritis: a long-term prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2157-60.
  - 20) Trachana M, et al. Safety and efficacy of rituximab in refractory pediatric systemic lupus erythematosus nephritis: a single-center experience of Northern Greece. *Rheumatol Int* 2013; 33: 809-13.
  - 21) Baskin E, et al. The use of low-dose cyclophosphamide followed by AZA/MMF treatment in childhood lupus nephritis. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 111-7.
  - 22) Rovin BH, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 1215-26.
  - 23) Bang SY, et al. Multicenter retrospective analysis of the effectiveness and safety of rituximab in Korean patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Autoimmune Dis* 2012; 2012: 565039.
  - 24) Watson L, et al. The indications, efficacy and adverse events of rituximab in a large cohort of patients with juvenile-onset SLE. *Lupus* 2015; 24: 10-7.
  - 25) Moroni G, et al. Rituximab vs mycophenolate and vs cyclophosphamide pulses for induction therapy of active lupus nephritis: a clinical observational study. *Rheumatology* 2014; 53: 1570-7.
  - 26) Condon MB, et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1280-6.
  - 27) Tsanyan ME, et al. Clinical and morphological improvement of lupus nephritis treated with rituximab. *Folia Med* 2014; 56: 245-52.
  - 28) Vigna-Perez M, et al. Clinical and immunological effects of Rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R83.
  - 29) Goswami RP, et al. Cyclophosphamide Versus Mycophenolate Versus Rituximab in Lupus Nephritis Remission Induction: A Historical Head-to-Head Comparative Study. *J Clin Rheumatol* 2019; 25: 28-35.
  - 30) Melander C, et al. Rituximab in severe lupus nephritis: early B-cell depletion affects long-term renal outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 579-87.
  - 31) Garcia-Carrasco M, et al. Anti-CD20 therapy in patients with refractory systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 52 Hispanic patients. *Lupus* 2010; 19: 213-9.
  - 32) Li EK, et al. Is combination rituximab with cyclophosphamide better than rituximab alone in the treatment of lupus nephritis? *Rheumatology* 2009; 48: 892-8.
  - 33) Pepper R, et al. Rituximab is an effective treatment for lupus nephritis and allows a reduction in maintenance steroids. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3717-23.
  - 34) Contis A, et al. Analysis of the effectiveness and safety of rituximab in patients with refractory

- lupus nephritis: a chart review. *Clin Rheumatol* 2016; 35: 517-22.
- 35) Lindholm C, et al. Longterm clinical and immunological effects of anti-CD20 treatment in patients with refractory systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2008; 35: 826-33.
  - 36) Kotagiri P, et al. Single-dose rituximab in refractory lupus nephritis. *Intern Med J* 2016; 46: 899-901.
  - 37) Catapano F, et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in refractory and relapsing systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3586-92.
  - 38) Sfikakis PP, et al. Remission of proliferative lupus nephritis following B cell depletion therapy is preceded by down-regulation of the T cell costimulatory molecule CD40 ligand: an open-label trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 501-13.
  - 39) Gunnarsson I, et al. Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1263-72.
  - 40) Roccatello D, et al. Intensive short-term treatment with rituximab, cyclophosphamide and methylprednisolone pulses induces remission in severe cases of SLE with nephritis and avoids further immunosuppressive maintenance therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 3987-92.
  - 41) Chavarot N, et al. Rituximab alone as induction therapy for membranous lupus nephritis: A multicenter retrospective study. *Medicine* 2017; 96: e7429.
  - 42) Basu B, et al. Efficacy and safety of rituximab in comparison with common induction therapies in pediatric active lupus nephritis. *Pediatr Nephrol* 2017; 32: 1013-21.
  - 43) Willems M, et al. Rituximab therapy for childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Pediatr* 2006; 148: 623-7.
  - 44) Nwobi O, et al. Rituximab therapy for juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 413-9.
  - 45) Marks SD, et al. B lymphocyte depletion therapy in children with refractory systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3168-74.
  - 46) Tanaka Y, et al. Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis who are refractory to conventional therapy. *Mod Rheumatol* 2016; 26: 80-6.
  - 47) 田中良哉, 他. SLE に対する抗 CD20 抗体療法の開発に関する研究. 厚生科学研究費補助金 (免疫・アレルギー疾患予防・治療研究事業) 免疫疾患に対する免疫抑制療法等先端的新規治療法に関する研究 平成 19 年度分担研究報告書.
  - 48) Díaz-Lagares C, et al. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: pooled data from European cohorts. *Autoimmun Rev* 2012; 11: 357-64.
  - 49) Ramos-Casals M, et al. Rituximab in systemic lupus erythematosus: A systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus* 2009; 18: 767-76.
  - 50) Murray E, et al. Off-label use of rituximab in systemic lupus erythematosus: a systemic review.

Clin Rheumatol 2010; 29: 707-16.

- 51) Duxbury B, et al. Rituximab in systemic lupus erythematosus: an updated systematic review and meta-analysis. *Lupus* 2013; 22: 1489-1503.
- 52) Iaccarino L, et al. Efficacy and safety of off-label use of rituximab in refractory lupus: data from the Italian Multicentre Registry. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33: 449-56.
- 53) Vazzana KM, et al. Principles of pediatric lupus nephritis in a prospective contemporary multi-center cohort. *Lupus* 2021; 30: 1660-70.
- 54) Mahmoud I, et al. Efficacy and Safety of Rituximab in the Management of Pediatric Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *J Pediatr* 2017; 187: 213-9.
- 55) Vachvanichsanong P, et al. Pediatric lupus nephritis: more options, more chances? *Lupus* 2013; 22: 545-53.
- 56) Harrison's Principles of Internal Medicine 21st Edition. McGraw-Hill Education; 2022.
- 57) Goldman-Cecil Medicine 26th edition. Elsevier; 2020. p1725-34.
- 58) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021; 100: S1-S276.
- 59) Telling AV, et al. Dutch guidelines for diagnosis and therapy of proliferative lupus nephritis. *Neth J Med* 2012; 70: 199-207.
- 60) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 自己免疫疾患に関する調査研究班、日本リウマチ学会. 全身性エリテマトーデス (SLE) の診療ガイドライン (2019年2月8日)
- 61) 日本リウマチ学会、日本腎臓学会、日本小児リウマチ学会、日本小児腎臓病学会. ループス腎炎に対するリツキシマブ (遺伝子組換え) 使用に関するステートメント (2022年2月18日 第1版)
- 62) Iwata S, et al. Efficacy and Safety of anti-CD20 antibody rituximab for patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2018; 27: 802-11.
- 63) Tanaka Y, et al. Rituximab in the Real-World Treatment of Lupus Nephritis: A Retrospective Cohort Study in Japan. *Mod Rheumatol* 2022 Feb 15: roac007. doi: 10.1093/mr/roac007