

未承認薬・適応外薬の要望

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 ; 一般社団法人日本リウマチ学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)	
優先順位	位 (全 要望中)	
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	リツキサン注 10mg/mL
	会社名	全薬工業株式会社
	国内関連学会	(選定理由)
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input type="checkbox"/> 適応外薬 <input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。)にて実施され、結果がまとめられたもの <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	ループス腎症

	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	1回当たり 375 mg/m ² を1週間間隔で4回投与、又は1回当たり 1,000 mg/body を2週間空けて2回投与 (Day 1, Day 15)
	備 考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)	<p>約 30,000 人 <推定方法></p> <p>ループス腎症は SLE (全身性エリテマトーデス) の約 50%に発現する臓器病変である。本邦において SLE は厚生労働省の特定疾患治療研究事業対象疾患に認定されており、特定疾患医療受給者証交付件数に基づいて患者数推計が可能となっている。平成 23 年の SLE 特定疾患医療受給者証交付件数は 59,553 件とされており、従ってループス腎症の罹患数はその 50%として約 30,000 人と推定した。</p>	
国内の承認内容 (適応外薬のみ)	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p> <p>効能又は効果</p> <ol style="list-style-type: none"> CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 <ul style="list-style-type: none"> ※CD : cluster of differentiation 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患 ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 インジウム (¹¹¹In) 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 (⁹⁰Y) 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>用法及び用量</p> <ol style="list-style-type: none"> <CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合> 通常成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量 375mg/m²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。 <免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合> 通常、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量 375mg/m²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。 <ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に用いる場合> 通常成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量 375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。 <インジウム (¹¹¹In) 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 (⁹⁰Y) 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に用いる場合> 通常成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 250mg/m²を1回、 	

	<p>点滴静注する。</p> <p>2.本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて10倍に希釈調製し使用する。</p> <p>(用法及び用量に関連する使用上の注意)</p> <p>1)本剤投与時に頻発してあらわれる infusion reaction(発熱、悪寒、頭痛等)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、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。</p> <p>2)初回投与時は、最初の30分は50mg/時の速度で点滴静注を開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後注入速度を30分ごとに50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで速度を上げることができる。また、2回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始し、その後30分ごとに100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。なお、患者の状態により、注入開始速度は適宜減速すること。</p> <p>3)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。</p> <p>4)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。</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。)</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 (致死的な疾患)</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>ループス腎炎は、全身性エリテマトーデス (SLE) に合併する糸球体腎炎であり、SLE の予後を左右する重要な臓器合併症の1つである。</p> <p>ループス腎症の特徴は、臨床的には無症候性蛋白尿・血尿、急性腎炎症候群、慢性腎炎症候群、急速進行性腎炎症候群、ネフローゼ症候群など、原発性糸球体腎炎のあらゆるタイプに相当する臨床像をとりうる。</p> <p>治療の主体はステロイド剤、ステロイド剤と免疫抑制剤の併用であるが、これらの治療に抵抗し再燃を繰り返しながら腎不全の状態に進行していく</p>

	<p>難治性の例がみられる。一般に、ループス腎症の 25～30%が難治性で、10～15%程度が腎不全に移行するとされている¹⁾。</p> <p>以上より、ループス腎症は「ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当すると判断した。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 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</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>ループス腎症の治療戦略は欧米と日本で違いは無く、腎生検による ISN/RPS 分類の病理分類に基づいて選択される。</p> <p>ほぼ正常とされる Class I と主たる変化がメサンギウム領域に留まる Class II では一般的に予後が良く、特別な治療を必要としない場合もあるが、蛋白尿が持続する場合や血清学的な異常を認める場合には、ステロイド剤単剤による治療が行われる。Class IIIおよび Class IVの重症な増殖性腎炎では、ステロイドパルス療法などの大量ステロイド、又はステロイドと免疫抑制剤を併用した積極的治療が必要とされている。膜性腎炎の Class Vでは、中等量ステロイドで治療を開始し、反応が認められればその後漸減するが、ステロイドに対する反応性が低い場合には免疫抑制剤を併用する。進行した硬化性ループス腎症の Class VIの場合は腎移植を考慮する。</p> <p>Class III/IV/Vにおいて、大量ステロイド、或いはステロイド剤と免疫抑制剤による治療効果が不十分である場合の治療手段として、本剤（リツキシマブ）が選択される状況である。</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 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載す)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州					
	[欧米等 6 か国での承認内容]					
	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</td> </tr> <tr> <td>米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> </tr> </table>		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)	
	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)					

る。)		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	

欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	〔欧米等6か国での標準的使用内容〕	
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）
米国	ガイドライン名	American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis ²⁾
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	Class III/IVの寛解導入療法において、ステロイド+ (ミコフェノール酸モフェチル: MMF or シクロホスファミド: CYC) による6ヶ月の治療が奏功しなかった場合、ステロイドパルス療法 (3日間) 併用とともに、CYCをMMFへ、またはMMFをCYCへ変更を推奨する (level C)。ループス腎炎が6ヶ月の寛解導入療法後も改善しない、あるいは増悪する場合、CYCとMMFの両者とも奏功しない場合などはリツキシマブ

		<p>使用の投与も考慮する（level C）。</p> <p><u>リツキシマブについての前向き比較試験では、MMF+ステロイド治療に、リツキシマブを上乗せした群とプラセボ上乗せ群との間にける1年後の有効率に差はなかったが、リツキシマブのオープン・ラベル試験では有効であったことが報告されている。</u></p> <p>寛解導入療法としてステロイド+（CYC or MMF）を3ヶ月継続したの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、MMF+リツキシマブが試験中であるが、寛解導入療法が奏功しなかった患者に対して考慮するに値するが、現時点で強いエビデンスはない。</p>
	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"> • Jonsdottir T et al. Rheumatology (Oxford) 2010;49:1502-1504. • Terria B, et al. Arthritis Rheum 2010;62:2458-2466. • Merrill JT, et al. Arthritis Rheum 2010;62:222-233. • Rovin BH, et al. J Am Soc Nephrol 2009;20:406A. • Moroni G, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2006;1:925-932.
	備考	
英国	ガイドライン名	Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplantation Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendation for the management of adult and paediatric lupus nephritis ³⁾
	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	<p>初回治療</p> <p>Class III/IVに対する初回治療として、ミコフェノール酸（MPA）の3g/日、又はシクロホスファミド（CY）の少量（0.5～1 g/m²/月, i.v.）をステ</p>

		<p>ロイド剤と併用して6ヵ月間継続する。</p> <p>予後不良因子を有する例（急速進行性腎炎、持続性の尿沈渣、fibrinoid necrosisを有する例）では、CYを増量する（0.75～1 mg/m²/月, i.v.を6ヵ月、又は2～2.5 mg/kg/日, p.o.を3ヵ月）。</p> <p>難治性病態</p> <p>6ヵ月間の初期治療により、30～40%の例で2年以内に完全寛解に至るとされている。</p> <p><u>治療開始から3～4ヵ月たっても改善しない例</u> <u>や、6～12ヵ月たっても部分寛解に至らない例、</u> <u>2年たっても完全寛解に至らない例、または有害事象等による治療継続困難例については、薬剤を変更する（MPA→CY、CY→MPA）。</u>又はリツキシマブの単剤投与、又は追加投与を考慮する。</p>
	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"> • Diaz-Lagares C, et al. Autoimmun Rev 2012;11:357-64. • Ramos-Casals M, et al. Clin Rev Allergy Immunol 2011;40:159-69
	備考	
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	欧州リウマチ学会、欧州腎臓学会、欧州透析移植学会の合同によるガイドラインであり、欧州全域で支持されると考える。
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	欧州リウマチ学会、欧州腎臓学会、欧州透析移植学会の合同によるガイドラインであり、欧州全域で支持されると考える。
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・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	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

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

国外における本剤のループス腎症に対する報告について調査するため、Pub Med について

“rituximab” AND “Lupus nephritis” のキーワードで検索をかけ、検索された論文から無作為化比較試験、及び 50 例以上（SLE+ループス腎症として計 50 例以上の報告も含む）による比較的大規模な試験報告について以下に要約した。

<海外における臨床試験等>

1) Efficacy and Safety of Rituximab in Patients With Active Proliferative Nephritis ⁴⁾

リツキシマブのループス腎症に対する有効性検証の目的で、ステロイド剤+ミコフェノール酸モフェチルにリツキシマブを上乗せした場合の治療効果について、プラセボ上乗せ群との比較において検討した。

被験対象は、過去 12 ヶ月の腎生検で ISN/RPS のⅢ型またはⅣ型（±Ⅴ型）と診断され、抗核抗体陽性、尿蛋白/尿クレアチニン比（Upr/Ucr）が >1.0 の症例とした。尚、腎生検による組織診断がスクリーニングの 3 ヶ月以前に実施された例では、活動性の尿沈渣所見（赤血球 >10/HPF、又は赤血球円柱）を認めることとした。>50%の糸球体硬化症を認める例や、糸球体ろ過率の推定値（eGFR）が 25 mL/min/1.73m²未満の例については被験対象から除外した。

治療スケジュールは下記の通であり、被験者はリツキシマブ群またはプラセボ群に 1:1 の割合で無作為化割り付けされた。

（治療スケジュール）

- ・ MMF：1.5 g/day から開始し、忍容性を確認しながら 4 週間までに 3 g/day まで増量、3 g/day 増量後は同量で 1 年間（52 週間）継続した。
- ・ ステロイド：メチルプレドニゾロン 1,000 mg/body, i.v. を Day 1～Day 4 の間で 2 回。経口プレドニゾン 0.75mg/kg/day を Day 2～Day 17 の 16 日継続した後、Week 16 までに ≤10 mg/day へ漸減。
- ・ リツキシマブ（又はプラセボ）：1 回当たり 1,000 mg/body を 2 週間空けて 2 回（Day 1, 15）に投与し、Day 1 から 6 ヶ月後に同用法・用量を繰り返した（Day 168, 182 に投与）。リツキシマブ投与時の infusion reaction 発現予防の目的で、Day 1 を除く各リツキシマブ投与の前に、メチルプレドニゾロン 100 mg/body を投与した。

主要評価項目は、Day 1 から 1 年後（52 週間）における完全寛解、部分寛解の割合とした。

完全寛解（CR）：①血清クレアチニン値の正常下（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、および赤血球円柱を認めない）、及び③ Upr/Ucr が <0.5。

部分寛解（CR）：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時と比較して ≤50%、かつ赤血球円柱を認めず、③Upr/Ucr の ≥50%の改善による <1.0 への低下（但し、ベースラインの Upr/Ucr が >3.0 であった場合は、<3.0 へ低下）

その結果、ITT 解析におけるリツキシマブ群およびプラセボ群における有効例の割合は表 1-1 の通りであり、両群に有意な差は認められなかった。

表 1-1

	完全寛解 (CR)	部分寛解 (PR)	無効 (NR)
MMF+リツキシマブ (n=72)	26.4%	30.6%	43.1%
MMF+プラセボ (n=72)	30.6%	15.3%	54.2%

一方、人種差を因子として層別解析したところ、黒人に対するリツキシマブの優越性が確認された (表 1-2)。

表 1-2

	黒人		ヒスパニック		白人	
	リツキシマブ	プラセボ	リツキシマブ	プラセボ	リツキシマブ	プラセボ
有効例 (CR+PR)	70.0 %	45.0 %	55.1 %	47.8 %	52.6 %	50.0
	P = 0.02		NS		NS	

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

表 1-3

	プラセボ (n = 71)	リツキシマブ (n = 73)
何らかの有害事象	68 (95.8)	72 (98.6)
グレード 3 以上の有害事象	31 (43.7)	29 (39.7)
薬剤に関連した有害事象	24 (33.8)	25 (34.2)
死亡	0	2 (2.7)
試験中止に至った有害事象	3 (4.2)	1 (1.4)
重篤な有害事象	29 (40.8)	24 (32.9)
感染症	14 (19.7)	14 (19.2)
日和見感染	1 (1.4)	3 (4.1)
Infusion related	2 (2.8)	1 (1.4)
感染症 (全グレード)	64 (90.1)	62 (84.9)
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)
帯状疱疹	9 (12.7)	11 (15.1)
Infusion related reaction	29 (40.8)	25 (34.2)
薬剤に関連した infusion related reaction	6 (8.5)	12 (16.4)
頻発した infusion related reaction の種類		
血圧上昇	2(2.8)	4 (5.5)
消化不良	3 (4.2)	2 (2.7)
悪心	3 (4.2)	2 (2.7)

頭痛	2 (2.8)	2 (2.7)
下痢	3 (4.2)	1 (1.4)
味覚障害	3 (4.2)	1 (1.4)

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

Infusion related reaction の発現頻度は両群間で差が無かったが、薬剤に関連すると判断された infusion related reaction はリツキシマブで多かった（16.4% vs 8.5%）。

本試験では、主要評価項目におけるリツキシマブのプラセボに対する優位性を見いだせなかった。その原因として、本試験のデザインは主として完全寛解率の差の検出を念頭に設計されており、部分寛解の差の検出力は低いことにある。また、リツキシマブのループス腎症に対する有効性については、多くの症例検討やオープン試験で報告されているが、これらの報告は既存治療抵抗例を対象としているのに対し、本試験例の半分以上は初回治療例であったことも原因していると考えられた。

2) Safety and Efficacy of Rituximab in Systemic Lupus Erythematosus – Results From 136 Patients From French Autoimmunity and Rituximab Registry.⁵⁾

French Agency for Security of Health Products では“temporary therapeutic protocol”のもとで、医師の責任においてリツキシマブを難治性の自己免疫疾患に対する適応外使用を認めており、難治性の全身性エリテマトーデス（SLE）に対するリツキシマブ治療の症例データについても、有効性と安全性に関する前向き研究のため French Autoimmunity and Rituximab（AIR）に登録することになっている。

2005 年 9 月から 2009 年 6 月の間に全仏 44 施設から 2,551 例の AIR への登録があり、このうち SLE 症例は 136 例、腎症合併例は 42 例であった。136 例の背景を表 1-4 に示した。

表 1-4

被験者背景（AIR 登録時の SLE 症例 136 例）	
人口統計学的背景	
年齢：平均±SD（範囲）	39.1±14.4（9-87）
女性/男性	111/25
罹患年：平均±SD（範囲）	8.9±6.7（0.1-30.6）
治療歴	
プレドニゾン	134 例（99%）
ヒドロキシクロロキン	115 例（85%）
ヒドロキシクロロキン以外の免疫抑制剤	102 例（75%）
アザチオプリン	59 例（43%）

ミコフェノール酸モフェチル	57例 (42%)
メソトレキセート	51例 (38%)
シクロホスファミド	46例 (34%)
前治療回数：平均±SD (範囲)	1.8±1.3 (0-5)
罹患臓器	
皮膚粘膜	72例 (53%)
関節	58例 (43%)
腎臓	42例 (31%)
血液	37例 (27%)
漿膜炎	18例 (13%)
中枢神経	10例 (7%)
心筋炎	3例 (2%)
末梢神経障害	3例 (2%)
肺	2例 (1%)
疾患活動性	
SELENA-SLEDAI スコア	11.3±8.9 (2-56)
抗 DNA 抗体陽性	81例 (69%)
補体 C3 (g/L)	0.84±0.29 (0.16-1.58)
リツキシマブ用法・用量	
1,000 mg×2回	82例 (60%)
375 mg/m ² ×4回	48例 (36%)
その他	6例 (4%)
リツキシマブに併用した治療剤	
プレドニゾン	125例 (92%)
ヒドロキシクロロキン	72例 (53%)
ヒドロキシクロロキン以外の免疫抑制剤	71例 (52%)
アザチオプリン	31例 (23%)
ミコフェノール酸モフェチル	14例 (10%)
メソトレキセート	13例 (10%)
シクロホスファミド	10例 (7%)
レフルノミド	2例 (1%)
シクロスポリン	1例 (1%)

安全性の解析結果を表 1-5 に示す。2 件の重篤な infusion reaction および 5 件の血清病様反応が認められている。重篤な感染症が 12 例 (9%) に発現しており、これは 6.6/100pt-year に相当する。

5 例の死亡が報告されているが、3 例が感染症 (敗血症、心内膜炎、胆管炎)、2 例が原疾患によるものであった。感染症による死亡の 3 例の年齢は、15 歳、25 歳、81 歳で、臨床症状はループス腎症、自己免疫性溶血性貧血、末梢神経障害であった。3 例ともに大量コルチコステロイド (2 例が 60 mg/day、1 例が 20 mg/day) の併用使用があり、1 例は重篤な感染症の罹患歴を有していた。

表 1-5

重篤な有害事象	16例 (12%)
急性の infusion reaction	12例 (9%)
軽度の infusion reaction (発熱、血圧の低下/上昇、皮疹)	10例 (7%)

重篤な infusion reaction	2 例 (1%)
遅発性の infusion reaction	5 例 (4%)
血清病様反応	5 例 (4%)
血栓塞栓	6 例 (4%)
重篤な感染症	12 例 (9%)
死亡	5 例 (4%)

有効性解析は、リツキシマブ治療後少なくとも 3 ヶ月の経過観察が可能であった 113 例を対象とした。

全体的有効性評価には、SELENA-SLEDAI スコアの 3 以上の減少を認めた場合に有効とし、各臓器の完全寛解 (CR)、部分寛解 (PR) の基準は下記の通りとした

皮膚粘膜：臨床症状 (血管炎、紅斑、脱毛、口内炎) の完全消失で CR、50%以上の改善で PR。

関節：臨床症状 (節腫脹、関節痛) の完全消失で CR、50%以上の改善で PR。

腎症：尿蛋白値の 0.5g/日未満への減少、活動性尿沈渣の消失、eGFR の正常化で CR。尿蛋白、血清クレアチニン値の $\geq 50\%$ 改善で PR。

溶血性貧血：溶血所見が無く、Hb 値の $>11\text{g/dL}$ (女性)、 $>12\text{g/dL}$ (男性) で CR。治療前 Hb 値の 2g/dL 以上の上昇による Hb 値の $>10\text{g/dL}$ で PR。

血小板減少：血小板数の $\geq 100,000/\mu\text{L}$ への回復で CR。血小板数の 2 倍以上の回復で $30,000\sim 100,000/\mu\text{L}$ 未満の場合に PR。

その結果、80/113 例 (71%) が全体的有効性評価基準 (SELENA-SLEDAI スコアの 3 以上の減少) を満たしていた。また、臓器別の有効性解析結果を表 1-6 に示した。

表 1-6

	例数 (%)	SELENA-SLEDAI スコア変化 平均 \pm SD (P)
関節	N=50	
完全寛解	26 (52)	-8.8 \pm 6.6 (<0.0001)
部分寛解	10 (20)	-7.3 \pm 4.0 (0.002)
無効	14 (28)	-3.8 \pm 4.4 (0.02)
皮膚粘膜	N=61	
完全寛解	29 (48)	-12.1 \pm 9.0 (<0.0001)
部分寛解	14 (23)	-8.4 \pm 6.7 (0.0002)
無効	18 (29)	-4.6 \pm 4.0 (0.01)
ループス腎症	N=31	
完全寛解	14 (45)	-14.9 \pm 10.1 (0.0001)
部分寛解	9 (29)	-9.4 \pm 7.8 (0.004)
無効	8 (26)	0.25 \pm 4.2 (0.88)
自己免疫性溶血性貧血	N=13	
完全寛解	9 (69)	-8.9 \pm 8.6 (0.004)
部分寛解	2 (16)	-9.0 \pm 1.4 (NA)
無効	2 (16)	-1 (NA)

自己免疫性血小板減少性紫斑病	N=13	
完全寛解	10 (77)	-4.9±4.0 (0.004)
部分寛解	2 (15)	-5.0±4.2 (NA)
無効	1 (8)	0 (NA)

また、免疫抑制剤の併用の有無によるリツキシマブの有効性を表 1-7 に示した。免疫抑制剤の併用群では、ベースラインの疾患活動性が高く、より重症例と推測された。リツキシマブの有効性は免疫抑制剤併用の有無による差は認められなかった。

表 1-7

	リツキシマブ with 免疫抑制剤 (n=56)	リツキシマブ without 免疫抑制剤 (n=57)	<i>P</i>
疾患活動性 (SELENA-SLEDAI)			
治療前 (平均±SD)	13.1±9.9	8.7±7.1	0.003
治療 6±3 ヶ月後 (平均±SD)	4.6±6.2	2.1±3.5	0.02
差	-8.4±9.0	-6.5±6.7	0.26
プレドニン量 (mg/day)			
治療前 (平均±SD)	26.9±21.3	29.5±26.6	0.73
治療 6±3 ヶ月後 (平均±SD)	12.5±12.2	10.9±10.5	0.31
差	-14.3±21.6	-18.6±25.9	0.63
リツキサンの有効率			
全体	39/56 (70%)	48/57 (84%)	0.08
関節	17/26 (65%)	19/24 (79%)	0.35
皮膚粘膜	22/30 (73%)	21/31 (68%)	0.78
腎臓	14/21 (67%)	9/10 (90%)	0.22
血液	5/6 (83%)	17/19 (89%)	1.00
再発率	16/39 (41%)	17/48 (35%)	0.66
再発までの期間 (平均±SD 月)	18.6±6.0	13.5±8.2	0.04

6 ヶ月以上の後観察可能であった 76 例の奏効例のうち、31 例が 14.6±7.6 ヶ月 (平均±SD) 時点で再発を認めている。この再発例における罹患臓器は、皮膚粘膜 and/or 関節 (n=14)、自己免疫性血球減少 (n=10)、ループス腎症 (n=5)、末梢神経障害 (n=1)、間質性肺炎 (n=1) であった。

この再発 31 例のうち 25 例がリツキシマブの再投与を受けた。そのうち 22 例が評価可能であり、20 例 (20/22=91%) に再寛解が認められている。

本試験の結果から、リツキシマブのループス腎症を含む SLE に対する有効性が示された。本試験はオープン・ラベルの registry 試験として、実臨床における SLE 治療の実態が示されていると考えられる。臨床試験では実施が困難な中枢神経系および自己免疫性血球減少例が含まれており、これらの臓器系を含めリツキシマブは SLE 全般に有効であり、疾患活動性の低下と併用ステロイド量の減量が可能であったことが確認された。

リツキシマブのループス腎症を対象とした二重盲検比較試験（前述 1）の試験では、リツキシマブとプラセボの間に有効性の差を認めなかった。本試験におけるループス腎症例は 76%がシクロホスファミド（CYC）又はミコフェノール酸モフェチル（MMF）治療抵抗例であるのに対し、二重盲検試験における被検対象には治療抵抗例が含まれていない。リツキシマブの ANCA 血管炎を対象とした CYC との比較試験においても、リツキシマブは再発例に対して有効であったことが報告されている⁶⁾。

3) Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: Pooled data from European cohorts.⁷⁾

2009 年 1 月、イギリス及びスペインで SLE 治療を専門とする 9 つの施設が参加する UK-BIOGEARS Registry を設立し、実臨床におけるリツキシマブの成人ループス腎症に対する適応外使用に関するデータ収集を開始した。2010 年 10 月時点で 151 例の登録があり、これらの中から①腎生検によるループス腎症診断例、②年齢 14 歳以上、③リツキシマブの 375 mg/m²を 4 回、又は 1,000 mg/body を 2 回投与治療に合致する例 99 を抽出し、さらに MEDLINE データベース検索にて同基準に合致する医学論文 5 報 65 例の 164 例について解析した。

完全寛解（CR）は、血清クレアチニン値、血清アルブミン値の正常化、非活動性の尿沈渣、及び 24 時間尿蛋白 <0.5g とし。部分寛解（PR）は、治療前異常を示した検査値の >50%改善の場合とした。

解析対象 164 例の内訳は、男/女=19/145、ループス腎症発症年齢中央値は 32.3 歳、白人 82 例（56%）、黒人 46 例（28%）、東洋人 22 例（13%）であった。

リツキシマブ投与は 82 例（50%）が既存治療抵抗性、69 例（42%）が SLE flare 発現により、13 例（8%）が初回寛解導入と目的していた。前治療歴としては、シクロホスファミドが 131（例 80%）、ミコフェノール酸モフェチル 105 例（64%）、アザチオプリン 98 例（60%）、メトトレキサート 23 例（14%）、シクロスポリン A10 例（6%）であった。腎生検所見による病型は、IV 型 93 例（57%）、III 型 26 例（16%）、V 型 20 例（12%）、II 型 6 例（4%）、膜性増殖性混合型 19 例（12%）であった。

リツキシマブ投与後 6 ヶ月時において 110 例の有効性評価が可能であり、奏効率（CR+PR）は 74 例（CR 30 例、PR 44 例）/110 例（67%）であった。病型別での奏効率は、III 型で 16/21 例（76%）、IV 型で 38/62 例（61%）、V 型で 8/11 例（73%）、膜性増殖性混合型で 8/10 例（80%）であった。CR に限定した場合、膜性増殖性混合型が最も多く 75%、次いで III 型 48%、V 型 27%、IV 型 16%であった。

リツキシマブ投与後 12 ヶ月時点では 126 例が評価可能であり、奏効率（CR+PR）は 84（CR 38 例、PR 46 例）/126 例（67%）であった。病型別での奏効率は、III 型で 13/16 例（81%）、IV 型で 45/71 例（63%）、V 型で 11/17 例（65%）、膜性増殖性混合型で 12/16 例（75%）であった。CR に限定した場合、III 型が最も多く 62%、次いで膜性増殖性混合型の 50%、IV 型 22%、V 型 18%であった。

奏効例における治療前の患者背景を検討したところ、CR 例では尿蛋白が低値（3.2 g

vs. 5.7 g, $P=0.006$)、血清アルブミン高値 (31.4 g/L vs. 27.4 g/L, $P=0.026$)、ネフローゼを呈する頻度が低く (36% vs. 82%, $P<0.001$)、腎 flare 発現頻度も低かった (15% vs. 38%)。

安全性としては、34/164 例 (21%) に何らかの有害事象が発現した。8 例 (5%) に infusion reaction の発現が認められ、このうち 2 例は重篤であった。20 例 (12%) に 21 件の感染症が発現し、その内訳は呼吸器感染 7 件 (肺炎 4 件、気道感染 3 件)、敗血症 5 件、尿路感染 2 件、骨関節 2 件 (敗血性関節炎 1 件、壊死性筋膜炎 1 件)、ウイルス感染 4 件 (帯状疱疹 3 件、サイトメガロウイルス血症 1 件) および肺炎球菌性髄膜炎 1 件であった。6 例 (4%) に好中球減少 (3 例は発熱性好中球減少) が認められた。その他として、抗リン脂質抗体陽性の 1 例に 2 件の血栓性イベント (肺血栓、脳血栓) が発現、脳出血 1 例、可逆性後白質脳症 3 例、膵炎 1 例が認められている。また、観察期間中に 3 例の死亡 (敗血性ショック、脳出血、原疾患の進行) が報告されている。

結論として、リツキシマブは既存治療抵抗性のループス腎症の 2/3 に有効であり、実臨床における治療手段として有用と考えられた。

4) Prospective observational single-center cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids⁸⁾

イギリスの Imperial College Healthcare NHS Trust Lupus Center における単一施設の前向き観察試験。

腎生検により ISN/RPS クラス III、IV、又は V と診断されたループス腎症で、長期の経口ステロイド治療を有さない例に対し、リツキシマブは 1 回当たり 1,000 mg/body をメチルプレドニゾロン 500 mg/body/回との併用で Day 1 と Day 15 の 2 回投与した。加えて、ミコフェノール酸モフェチル (MMF) の 1.0~1.5 g/day 及びアンギオテンシン阻害剤を連日併用し、少なくとも 12 ヶ月 (52 週) 継続した。

完全寛解 (CR) を尿蛋白/クレアチニン比 (Upr/Ucr) が <0.5 、かつ血清クレアチニンの $<15\%$ の上昇。部分寛解 (PR) を Upr/Ucr の $>50\%$ 改善で <3.0 、かつ血清クレアチニンの $<15\%$ の上昇とした。

50 例がプロトコール治療を受け、1 例を除く 49 例について長期の観察が可能であり、観察の中央値は 163 週 (範囲 52-237 週) であった。その結果、全体として 45/50 例 (90%) が奏効 (CR+PR) し、その到達中央値は 37 週 (範囲 4-200 週) であった。26 週時までに 16/50 例 (34%) が CR を達成し、15/50 (30%) が PR を達成した。1 年時においては CR が 26/50 (52%)、部分寛解率は 17/50 (34%) であった。

観察期間中 11 例で計 12 回の再発が認められ、再発までの中央値は 65.1 週 (範囲: 20-112 週) であった。このうち 7 回の再発に対しリツキシマブの再投与が施行され、3 回で CR、1 回で PR、3 回が無効であった。

有害事象は 18% (9/50 例) に認められ、5/9 例は感染症由来であった。1 例において、リツキシマブとメチルプレドニゾロンによる寛解導入療法後に 2 型糖尿病を発症した。死亡が 2 例に認められ、1 例は 61 歳の女性でリツキシマブ投与 31 ヶ月後に末梢

血管障害に対する手術の後遺症により死亡（腎症は CR）、もう 1 例は 71 例の男性で 28 ヶ月時に自宅で原因不明で死亡した。本症例は 1 年観察時で PR の状態であったことから腎の再生検を受けていた。その後、最初のリツキシマブ投与から 18 ヶ月時にリツキシマブの再投与を受けており、死亡時は PR を維持していた。

ループス腎症に対する MMF+ステロイド、又はシクロホスファミド+ステロイドは現時点で最も有効とされる治療法であるが、本試験におけるリツキシマブ+MMF without 経口ステロイドの維持的投与は同様に有効であり、長期ステロイド使用による副作用を回避するうえで有用であると考察された。

<日本における臨床試験等※>

- 1) リツキシマブの難治性の全身性エリテマトーデスを対象とした ICH-GCP 準拠の国内臨床第 II 相試験が 2006～2011 年にかけて実施されている⁹⁾。

被験対象は、プレドニゾロン換算 0.75 mg/kg/day のステロイド治療を継続するにもかかわらず治療効果不十分な SLE とし、腎症合併例においては尿蛋白/尿クレアチニン比 (Upr/Ucr) >1.0、かつ活動性尿沈渣 (赤血球 ≥ 10 /HPF、又は尿円柱を認める) 陽性例を対象とした。

リツキシマブは、1 回当たり 1,000 mg/body を 2 週間空けて 2 回 (Day 1、Day 15) 投与し、これを 1 クールとして最初のリツキシマブ投与から 6 ヶ月後に 2 クール目を投与した (Day 169、Day 183)。併用ステロイドは、治験責任医師 (又は分担医師) の判断による疾患活動性の改善を認めた時点から減量を開始し、2 週間で 20%を目処として 10 mg/day を目指して漸減した。

主要評価項目は、リツキシマブの第 1 回目投与 1 年後 (Week 53) における有効例の割合とした。腎症に対する有効性については、米国リウマチ学会によるループス腎症に対する評価基準¹⁰⁾ および米国におけるリツキシマブのループス腎症を対象とした試験 (LUNAR 試験) に用いた基準⁴⁾ に従って評価した。

(米国リウマチ学会基準)

完全寛解 (CR) : eGFR ベースラインから $\geq 25\%$ (但しベースラインが異常を示す場合)、非活動性の尿沈渣 (赤血球 <5/HPF および細胞性円柱を認めない)、及び尿蛋白の >50%改善で Upr/Ucr <0.2。

部分寛解 (PR) : eGFR のベースラインの >75%を維持、非活動性の尿沈渣 (赤血球 <5/HPF および細胞性円柱を認めない)、及び尿蛋白の >50%改善で Upr/Ucr 0.2～2.0。

(LUNAR 試験における評価基準)

完全寛解 (CR) : 血清クレアチニン値の正常化 (但しベースラインが正常範囲であった場合にはベースライン値の $\leq 115\%$ 以内の変動)、非活動性の

尿沈渣（赤血球 <5/HPF および細胞性円柱を認めない）、及び Upr/Ucr <0.5。

部分寛解（PR）：血清クレアチニン値のベースライン 115%以内の変動、尿沈渣（赤血球）がベースラインの >50%改善、および細胞性円柱を認めない、及び Upr/Ucr の \geq 50%改善による <1.0 への低下（但し、ベースライン Upr/Ucr が >3.0 であった場合には、Upr/Ucr <3.0 へ低下）

本試験には計 34 例が登録され、その内 17 例がループス腎症例であった。ループス腎症例の患者背景を表 1-8 に示した。

表 1-8

	平均 (SD)	中央値 (範囲)
年齢	32.9 (9.0)	30 (20-53)
女性/男性	14/3	
IDN/RPS 病型分類 n (%)		
Class II	1 (5.9)	
Class III	1 (5.9)	
Class IV	8 (47.1)	
Class III/IV	1 (5.9)	
Class VI	1 (5.9)	
不明	5 (29.4)	
血清クレアチニン (mg/mL)	1.2 (1.2)	0.8 (0.5-5.8)
尿蛋白 (Upr/Ucr)	3.3 (2.6)	2.2 (1.0-10.0)
腎臓以外の SLE 臓器障害		
あり, n (%)	10 (58.8)	
なし, n (%)	7 (41.2)	
抗 dsDNA IgG (IU/mL)	85.1 (116.6)	27.0 (5.0-400.0)
C3 レベル (mg/dL)	61.5 (17.2)	64.0 (41.0-94.0)
C4 レベル (mg/dL)	14.5 (8.7)	16.0 (3.0-31.0)
CH50 レベル (mg/dL)	24.7 (11.4)	25.6 (12.0-42.2)
試験開始時のプレドニゾン量 (mg/day)	50.0 (18.6)	50 (15.0-90.0)

これら 17 例における有効率は表 1-9 の通りであり、腎生検にて INS/RPS 分類 class III型/IV型を確認し得た 10 例における有効率を表 1-10 に示した。また、リツキシマブに関連性ありと判断された有害事象を表 1-11 に示した。

表 1-9 : ループス腎症例に対する有効率 (N=17)

	CR	PR	ORR (CR+PR)	95%CI (ORR)
ACR 基準	35.3%	23.5%	58.8%	32.9-81.6
LUNAR 基準	29.4%	23.5%	52.9%	27.8-77.9

表 1-10 : INS/RPS Class III/IV型例における有効率 (N=10)

	CR	PR	ORR (CR+PR)	95%CI (ORR)
ACR 基準	40.0%	30.0%	70.0%	34.9-93.3
LUNAR 基準	40.0%	20.0% ⁵	60.0%	26.2-87.8

表 1-11 : リツキシマブに関連ありと判断された有害事象 (薬物有害反応)

	件数	症状 (グレード)
発現件数総数	95	
グレード 3 以上の薬物有害反応	3	単純ヘルペス (G3)、神経痛 (G3)、白血球減少 (G4)
Infusion-related reactions		
第 1 コース目		
第 1 回目投与時	2	発熱 (G2)、悪心 (G1)
第 2 回目投与時	3	発熱 (G2)、関節痛 (G1)、指振せん (G1)
第 2 コース目		
第 1 回目投与時	0	頭痛 (G1)
第 2 回目投与時	1	

ループス腎症 17 例におけるリツキシマブ治療前 (Week 0) におけるステロイド量の中央値は 50 mg/body/day (範囲 : 15-90 mg/body/day) であったのに対し、リツキシマブ治療開始から 1 年後 (Week 53) の併用ステロイド量の中央値は 6mg/body/day (範囲 : 4-50mg/day) と、有意に減少した (図 1-1)。

また、腎症以外の SLE 疾患活動性について BILAG スコアで評価したところ、リツキシマブ治療後は治療前に比較して有意な改善が認められた (図 1-2)。

以上より、リツキシマブは既存治療抵抗性のループス腎症の選択肢の 1 つとして有用と考えられた。

図 1-1

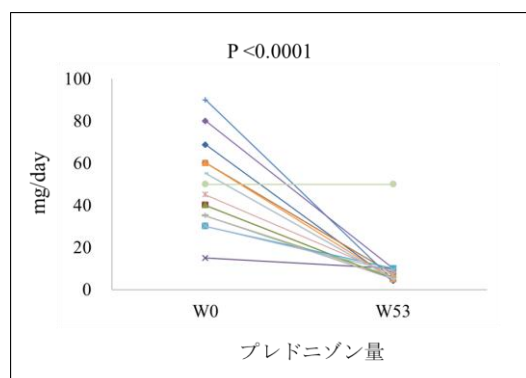
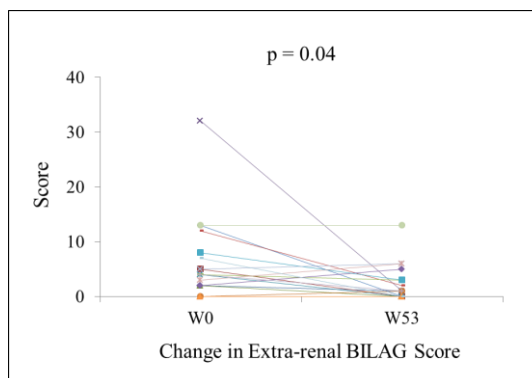


図 1-2



※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

1) Rituximab in systemic lupus erythematosus. A systemic review of off-label use in 188 cases.¹¹⁾

PubMed データベースについて 2002 年 1 月から 2007 年の期間、“rituximab”、“anti-CD20”、“systemic lupus erythematosus” のキーワードで検索をかけ、学会抄録や総説を除いた 35 件の論文報告における、計 188 例について統合解析を行っている。

178 例 (95%) が女性、10 例 (5%) が男性で、平均年齢 33 歳、平均 SLE 罹患期間 10 年であった。罹患臓器は、腎症が 103 例 (55%)、関節 101 例 (55%)、皮膚粘膜 88 例 (47%)、血液系 53 例 (28%)、漿膜炎 32 例 (17%)、中枢神経 29 例 (15%)、心肺 14 例 (7%) であった。

ほとんどの例が多臓器 (3 臓器以上) に病変を有しており、ステロイドと免疫抑制剤の併用に対して治療抵抗性であった。半数以上 (105 例、56%) がシクロホスファミドによる前治療歴を有していた。

リツキシマブの投与量は、悪性リンパ腫の場合と同じ 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回の投与 (73 例、39%)。又は関節リウマチの場合と同じ 1,000 mg/body を 2 週間空けて 2 回投与 (35 例、19%) が主であった。全ての例でステロイド剤が併用されており、58 例 (31%) では寛解導入期に静注メチルプレドニゾロンの併用があった。また、97 例 (52%) で静注シクロホスファミドが、41 例 (22%) で静注メチルプレドニゾロンとシクロホスファミドが併用投与されていた。

有効性については、参照した各論文での評価基準の違いや SLE 侵襲臓器の違いはあるものの、多くは論文報告が症状改善による生物学的製剤の使用を中止する場合や、1 つ以上の SLE 症状の著明な改善をもって有効としており、この基準に従った場合の有効率は 171/188 例 (91%) に達した。詳細を表 2-1 に示した。

表 2-1

	有効例/治療例	有効率 (%)
罹患臓器		
心肺	12/12	100
血液	50/53	94
腎臓	94/193	91
関節	92/101	91
中枢神経	26/29	89
皮膚粘膜	76/88	89
臓器特異的症状		
てんかん	6/6	100
V型腎炎	4/4	100
気管支浸潤	4/4	100
心膜炎	2/2	100
肺胞出血	2/2	100

IV型腎症	56/57	98
溶血性貧血	24/25	96
血小板減少	15/16	93
白血球減少	11/12	92
関節炎	92/101	91
皮膚血管炎	17/19	89
急性錯乱症候群	7/8	87
皮膚症状	50/57	87
漿膜炎	28/32	87
Ⅲ型腎症	9/11	82
口内炎	7/9	78
心外膜炎	1/2	50

ループス腎症の103例を対象とした場合の全体的奏効率は91%であった。腎生検による病型判定が可能であった72例における病型別の有効性については、Ⅲ型(11例)、Ⅳ型(57例)、Ⅴ型(4例)、それぞれ90%、96%、100%であった。

安全性については、44/188例(23%)に認められており、感染症が最も頻度が高かった。36例に44件の感染症発現が認められており、皮膚感染9例、肺炎5例、尿路感染3例、敗血症2例、CNS感染2例、胃腸炎2例、その他の詳細不明な感染症報告が21例存在する。しかしながら、多くの感染症は軽度な細菌感染であり抗生物質の経口投与で回復している。一方、1例においてリツキシマブ治療12ヶ月後に進行性多巣性白質脳症(PML)の発症が報告されている。当該症例は難治性SLEで長期に及ぶステロイド、免疫抑制剤による治療歴を有していた。

また、重篤な肺炎の発現報告が複数あることから、リツキシマブ治療前に肺炎ワクチンの接種や、リツキシマブ治療中の予防的抗生物質投与も考慮されるべきである。

重篤なinfusion reactionや血液学的異常の発現が、それぞれ4例報告がある。その他の有害事象として、抗リン脂質抗体陽性例における血栓症の報告がある。本血栓症はネフローゼ症候群に起因するところが大きいとされているが、リツキシマブによる血栓症発現報告件数は抗TNF抗体よりも頻度が高い。

結論として、リツキシマブのSLEに対する有効率は高く、有害事象も許容範囲内にあることから、既存治療抵抗性に対する2nd choiceとして有用と考えられる。

2) Beyond the LUNAR trial, Efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis¹²⁾

リツキシマブによる難治性のループス腎症に対する治療成績に関する報告論文(2001年8月~2011年7月)について、PubMedから“lupus”、“rituximab”をキーワードとして233報を検索。その中から臨床成績が確認可能な70報を抽出し、小児(18歳以下)、データの重複報告など44報を除き、最終的に①米国リウマチ学会基準によりSLEと診断、②腎生検もしくは血清クレアチニン値上昇、活動性尿沈渣など客観的にループス腎症を確認出来る、③少なくとも1剤以上による免疫抑制剤の治療歴を有するなどの基準を満たす26報、計300例のデータについて統合解析した。

26報のうち、9報は非ランダム化ではあるが前方視的試験、9報が後方視的試験、8

報がケーススタディーに関するものであった。

300 例の平均年齢は 35.1 歳で 78%が女性であった。300 例中 138 例について人種の特定が可能であり、白人 59 例 (43%)、アフリカ・カリブ系 31 例 (22%)、アジア系 28 例 (20%)、ラテン・アメリカ系 18 例 (13%) であった。腎外臓器合併例は 110 例で、主たる臓器は皮膚粘膜系 88%、筋骨格系 82%、血液系 81%であった。

ループス腎症の ISN/RPA による病型分類の構成率、前治療歴を、それぞれ表 2-2、表 2-3 に示した。

表 2-2

	人数	%
Class I or II	3	1
Class III	40	13
Class IV	118	39
Class V	25	8
Mixed type (III/V or IV/V)	25	8
Not classified	91	30

表 2-3

	人数	%
Data available	289	96
シクロホスファミド	175	60
ミコフェノール酸モフェチル	139	47
アザチオプリン	138	47
ハイドロキシクロロキン	87	30
メトトレキサート	57	19
シクロスポリン A	23	8
タクロリムス	1	0.3

リツキシマブの用法・用量は、1 回当たり 375 mg/m² を 4 回投与が 49%で最も多く、次いで 1 回当たり 1,000 mg/body を 2 回が 37%、その他が 11%であった。

有効性は、特記する場合を除いて米国リウマチ学会基準¹⁰⁾、もしくは欧州リウマチ学会の基準¹³⁾にて評価されており、平均 60 週 (範囲 12-120 週) の follow-up の結果、完全寛解 (CR) 40%、部分寛解 (PR) 34%、無効 (NR) 26%であり、全体的奏効率 (CR+PR) は 74%であった。全体および病型別の奏効率を表 2-4 に示した。

表 2-4

	完全寛解 (CR)	部分寛解 (PR)	無効 (NR)
全体	40%	34%	26%
Class III	60%	27%	23%
Class IV	45%	31%	24%
Class V	40%	27%	33%
Mixed type	24%	52%	24%

過去のリツキシマブのループス腎症を対象とした MMF+ステロイド併用下での比較試験では、リツキシマブの上乗せによる治療効果が認められなかったが、今回の解析結果は免疫抑制剤による既存治療抵抗性のループス腎症に対するリツキシマブの有効性を示すものである。このようなメタ・アナリシスにおいては、publication bias 等も考慮する必要がある。またループス腎症は、罹患期間、病理組織型、前治療回数、治療反応性の点で heterogeneity な集団であり、実際のリツキシマブのループス腎症に対する有効性はここに報告したよりも低くなると予想される。しかしながら、ここに示すリツキシマブの高い有効性は、実臨床における標準的治療でコントロール不十分のループス腎症に対する治療手段として有用と判断される。

(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. 18th Edition¹⁴⁾

Part 15, Chapter 319

リツキシマブ (375 mg/m²/週×4回投与、または 1,000 mg/body を 2 週間空けて 2 回) を、ステロイド、ミコフェノール酸モフェチル、シクロホスファミド、アザチオプリンなどと、治療抵抗例に対する治療手段として Table 319-5 : Medicines for the management of SLE にリストアップされている。また、下記の記載がある。

- Life-threatening SLE: Proliferative form of lupus nephritis.

(前略)

Use of biologicals directed against B cells for active SLE is under intense study. Use of anti-CD20 antibody (Rituximab), particularly in those patients with SLE who are resistant to the more standard combination therapies discussed above, is controversial. Several open trials have shown efficacy in a majority of such patients – both for nephritis and for extrarenal lupus. However, recent prospective placebo-controlled randomized trials did not show a difference between anti-CD20 and placebo when added to standard combination therapies. (後略)

<日本における教科書等>

1) ハリソン内科学 日本語版 第4版¹⁵⁾

Part 15 関節および隣接組織の疾患

生命にかかわる SLE (増殖性ループス腎症)

SLE の炎症症状のうち、生命にかかわるものや主要臓器を傷害するようなものに対しては、おもにグルココルチコイドの全身投与による治療が行われている (0.5~1 mg/kg/日の経口投与、あるいは 1,000mg/日の methylprednisolone sodium succinate の静注を 3 日間行った後、0.5~1 mg/kg/日の predonisone の経口投与またはその等

価物を投与) (中略)。

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

1. 米国リウマチ学会のガイドライン

American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis.¹⁾

Class III/IVの寛解導入療法において、ステロイド+ (ミコフェノール酸モフェチル: MMF or シクロホスファミド: CYC)による6ヶ月の治療が奏功しなかった場合、ステロイドパルス療法 (3日間)併用とともに、CYCをMMFへ、またはMMFをCYCへ変更を推奨する (level C)。ループス腎炎が6ヶ月の寛解導入療法後も改善しない、あるいは増悪する場合、CYCとMMFの両者とも奏功しない場合などはリツキシマブ使用の投与も考慮する (level C)。

リツキシマブに関しての前向き比較試験では、MMF+ステロイド治療に、リツキシマブ上乗せ群とプラセボ上乗せ群の間にける1年後の有効率に差はなかったが、リツキシマブのオープン・ラベル試験では有効であっ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+ (CYC or MMF) を3ヶ月継続したの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、MMF+リツキシマブが試験中であるが、寛解導入療法が奏功しなかった患者に対して考慮するに値するが、現時点で強いエビデンスはない。

2. 欧州リウマチ学会のガイドライン

Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplantation Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendation for the management of adult and paediatric lupus nephritis.²⁾

初回治療:

Class III/IVに対する初回治療として、ミコフェノール酸 (MPA) の3g/日、又はシクロホスファミド (CY) の少量 (0.5~1 g/m²/月, i.v.) をステロイド剤と併用して6ヵ月間継続する。予後不良因子を有する例 (急速進行性腎炎、持続性の尿沈渣、fibrinoid

necrosis を有する例) では、CY を増量する (0.75~1 mg/m²/月, i.v. を 6 ヶ月、又は 2~2.5 mg/kg/日, p.o. を 3 ヶ月)。

難治性病態：

6 ヶ月間の初期治療により、30~40%の例で 2 年以内に完全寛解に至るとされている。治療開始から 3~4 ヶ月経っても改善しない例や、6~12 ヶ月経っても部分寛解に至らない例、2 年経っても完全寛解に至らない例、または有害事象等による治療継続困難例については、薬剤を変更する (MPA→CY、CY→MPA)。又はリツキシマブの単剤投与、又は追加投与を考慮する。

3. 国際腎臓学会のガイドライン：KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis.¹⁶⁾

Chapter 12 Lupus nephritis.

Class I 型のループス腎症：腎症症状を呈することはほとんど無く、長期的にも腎機能の低下を認めないことから、腎外臓器に対する治療を優先する (2D)。

Class II 型のループス腎症：尿蛋白 <1g/day では、腎外臓器に対する治療を優先する。尿蛋白 >3g/day の場合には、コルチコステロイドまたはカルシニューリン阻害剤による治療が推奨される (2D)。

Class III 型及び IV 型のループス腎症：初回治療としてステロイド剤 (A) とシクロホスファミド (1B) またはミコフェノール酸モフェチル (1B) の併用治療を推奨する。初回治療継続 3 ヶ月間に腎症悪化を認める場合には、もう一方の推奨薬へ変更する。

Class V 型のループス腎症：腎機能が正常で、尿蛋白量がネフローゼ域にまで至って以いない場合には、降圧剤や尿蛋白血症に対する対症療法を行い、腎外病変がある場合にはステロイドや免疫抑制剤の使用を考慮する (2D)。尿蛋白量がネフローゼ症候群の域に達している場合には、ステロイド剤に免疫抑制剤のシクロホスファミド (2C)、カルシニューリン阻害剤 (2C)、ミコフェノール酸モフェチル (2D) 又はアザチオプリン (2D) を併用する。

治療抵抗性のループス腎症：初回治療の後、血清クレアチニン値や尿蛋白量の悪化を認める場合には再度腎生検を行い、活動性を認める場合には初回治療で用いた薬剤以外の推奨薬剤による治療を試みる。推奨薬剤の 1 つ以上に抵抗性を示す場合にはリツキシマブ、静注免疫グロブリン、カルシニューリン阻害剤による治療を行う。

<日本におけるガイドライン等>

なし

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

1) 独立行政法人 科学技術振興機構が提供する JDream III から検索された報告を中心

に、本邦におけるリツキシマブのループス腎炎への応用に関する報告を以下に示す。
なお、全身性エリテマトーデス (SLE)として報告された症例を含む。

1. Successful treatment with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) of life-threatening refractory systemic lupus erythematosus with renal and central nervous system involvement. **著者名** : K Saito (The First Department of Internal Medicine, University of Occupational & Environmental Health, School of Medicine), et al. **資料名** : Lupus Vol.12 Page.798-800 (2003)。 **報告例数** : 1 症例。 **有効性に関する記述** : 全身状態、尿蛋白ともに劇的な改善が認められた。(参考文献 17)
2. 致死性合併症を有した治療抵抗性 SLE に対して抗 CD20 抗体 (rituximab) が著効した 3 症例。 **著者名** : 名和田雅夫 (産業医科大学医学部 第一内科学講座), 他。 **資料名** : 日本臨床免疫学会会誌 Vol.26 Page.243 (2003.8.31)。 **報告例数** : 3 症例。 **有効性に関する記述** : 自己抗体・尿蛋白が著減したほか、ステロイドの減量が可能となった。(参考文献 18)
3. 特集 : 全身性エリテマトーデスー免疫異常と腎症の最近の知見 分子標的薬。 **著者名** : 田中良哉 (産業医科大学医学部 第一内科学講座)。 **資料名** : 腎と透析 Vol.74 No.1 Page.81-87 (2013.1.25)。 **報告例数** : 20 症例 (11 例のループス腎炎症例含む)。 **有効性に関する記述** : リツキシマブ治療 4 週後に 19 例の疾患活動性が改善し、10 例は投与後 1~8 ヶ月後に寛解導入を可能とした。2 年後には 12 例が寛解を維持した。8 例の IV 型を含む 11 例のループス腎炎では、1 年後に 7 例の尿蛋白が正常化した。(参考文献 19)
4. 肺胞出血を繰り返した SLE の 1 例。 **著者名** : 増田智広 (名古屋大学腎臓内科), 他。 **資料名** : 日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 Vol.54th-19th Page.631 (2010.3.19)。 **報告例数** : 1 症例。 **有効性に関する記述** : 病勢の改善が得られ、ステロイド減量し退院となった。(参考文献 20)
5. 3 年間の寛解後に再燃し、Rituximab (RTX) 再投与にて再寛解となった難治性ループス腎炎の一例。 **著者名** : 東光久 (国立がんセンター中央病院 血液内科、天理よろづ相談所病院 総合内科), 他。 **資料名** : 日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 Vol.53rd-18th Page.356 (2009.3.19)。 **報告例数** : 1 症例。 **有効性に関する記述** : 尿蛋白は陰性化し、寛解を維持している。(参考文献 21)
6. リツキシマブによる血管障害の改善を Magnetic resonance angiography (MRA) にて評価し得た神経精神 SLE (NPSLE) の 2 症例。 **著者名** : 花見健太郎 (産業医科大学医学部 第一内科学講座), 他。 **資料名** : 日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 Vol.52nd-17th Page.268 (2008)。 **報告例数** : 2 症例。 **有効性に関する記述** : 中枢神経症状の速やかな改善が認められた。(参考文献 22)
7. 生物学的製剤による難治性膠原病疾患の治療。 **著者名** : 長谷川均 (愛媛大学大学院生体統御内科学), 他。 **資料名** : 日本内科学会雑誌 Vol.98 Page.201 (2009.2.20)。 **報告例数** : 2 症例 (間質性肺炎と血球貪食症候群を合併した SLE1 例、自己免疫性溶

血性貧血 (AIHA) 合併 SLE1 例)。有効性に関する記述：各臨床症状が劇的に改善した。(参考文献 23)

8. 抗 CD20 抗体 rituximab は重篤な SLE 3 症例に奏効した。著者名：藤井幸一 (産業医科大学医学部 第一内科学講座), 他。資料名：日本リウマチ学会総会・学術集会抄録集。Vol.48th Page.215 (2004.4)。報告例数：3 症例 (ループス腎炎+CNS ループス合併 SLE2 例、自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) 合併 SLE1 例)。有効性に関する記述：ループス腎炎+CNS ループス合併 SLE 症例では速やかな意識障害の回復を、AIHA 合併 SLE 症例では溶血性貧血の回復を認めた。(参考文献 24)
9. リツキシマブの投与が有効であった難治性血小板減少症を伴った SLE/APS の一症例。著者名：八木田正人 (田附興風会医学研究所 北野病院 リウマチ膠原病内科), 他。資料名：日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 Vol.50th-15th Page.322 (2006.3.23)。報告例数：1 症例。有効性に関する記述：血小板数は長期にわたり 5-7 万と安定し、外来通院が可能となった。(参考文献 25)
10. 抗 CD20 モノクローナル抗体 (リツキシマブ) が難治性ループス腎炎に有効であった一例。著者名：西岡亜紀 (兵庫医科大学病院 内科学リウマチ膠原病科), 他。資料名：日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 Vol.50th-15th Page.322 (2006.3.23)。報告例数：1 症例。有効性に関する記述：抗 ds-DNA 抗体値の低下、尿蛋白減少を認めた。(参考文献 26)
11. 抗 CD20 抗体療法が有効であった全身性エリテマトーデスに合併した寒冷凝集素症の 1 例。著者名：光広玲子 (大阪医科大学 第 1 内科), 他。資料名：日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 Vol.50th-15th Page.322 (2006.3.23)。報告例数：1 症例。有効性に関する記述：溶血性貧血、SLE の著明な改善を認めた。(参考文献 27)

(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 >

1) ループス腎症

< 要望用法・用量について >

- 1) 1 回当たり 375 mg/m² を 4 週間投与、または 1 回当たり 1,000 mg/body を 2 週間空けて 2 回投与 (day 1, 15)。

1 回当たり 375 mg/m² を 4 週間投与は、本邦におけるリツキシマブの悪性リンパ腫、ANCA 関連血管炎に対する承認用法・用量であり、安全性についての情報の蓄積がある。

一方、1 回当たり 1,000 mg/body を 2 週間空けて 2 回投与する方法は、海外におけるリツキシマブの関節リウマチに対する用法・用量である。

ループス腎症を対象とした海外における多くのコホート研究にて、上記いずれかの用法・用量が使用されており、有効及び安全であった事が報告されている。また、本用法・用量はハリソン内科学にも記載がある。

国内においては、全身性エリテマトーデス（SLE）を対象とした臨床第Ⅰ/Ⅱ相試験（ICH-GCP 準拠）を行い、上記 2 つの用法・用量の日本人における忍容性を確認している²⁸⁾。また、国内の難治性ループス腎症を含む難治性 SLE を対象とした臨床第Ⅱ相試験（ICH-GCP 準拠）では、1 回当たり 1,000 mg/body を 2 週間空けて 2 回投与（day 1, 15）する用法・用量を用いており、有効性と安全性を確認している⁹⁾。

<臨床的位置づけについて>

1) 海外ガイドラインに準じ、既存治療抵抗性のループス腎症とするのが望ましい。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 本剤のループス腎症に対する有効性は複数の大規模 registry 試験等で確認されている。メタ・アナリシスの結果や registry 試験等における本剤の既存治療抵抗性ループス腎症に対する有効率は 60~70%であり、本邦における臨床第Ⅱ相試験でも同等の結果である。安全性については、本剤に起因する主たる有害事象は infusion reaction であり、その発現頻度、重篤度も既承認の効能効果であり非ホジキン B 細胞リンパ腫で認められる範囲内である。

また、米国リウマチ学会ガイドライン、及び欧州リウマチ学会・欧州腎臓学会・欧州透析移植学会合同ガイドライン、また国際腎臓学会ガイドラインにて推奨されており、既にエビデンス十分と考えられ、公知申請が妥当と判断するが、市販後調査を必須とする。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) 高崎一成 最新医学. 1987;70:1040-1045.
- 2) Hahn BH, et al.: American College of Rheumatology Guideline for Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis. Arthritis Care Res 2012;64:797-808.
- 3) Bertias GK, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for management of adult and paediatric lupus nephritis. Ann Rheum Dis 2012;71:1771-1782.
- 4) Rovin BH, et al. Efficacy and Safety of Rituximab in Patients With Active Proliferative Nephritis. Arthritis Rheum 2012;64:1215-1226.
- 5) 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;62:2458-2466.

- 6) Stone JH et al: Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010; 363: 221-232.
- 7) Diaz-Lagares C, et al. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: Pooled data from European cohorts. *Autoimmun Rev* 2012;11:357-364.
- 8) Condon MB, et al. Prospective observational single-center cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1280-1286.
- 9) Tanaka Y, et al. Efficacy of rituximab in patients with refractory lupus nephritis: a post-hoc analysis from phase II trial in Japanese. *Arthritis Rheum* 2013;65(S10):S253.
- 10) Matthew H, et al. The American college of rheumatology response criteria for proliferative and membranous renal disease in systemic lupus erythematosus clinical trials. *Arthritis Rheum* 2006;54:421-432.
- 11) Ramos-Casals M, et al.: Rituximab in systemic lupus erythematosus A systemic review of off-label use in 188 cases. *Lupus* 2009;18 :767-776.
- 12) Weidenbusch M, et al.: Beyond the LUNAR trial. Efficacy of rituximab in lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:106-111.
- 13) Gordon C, et al.: European consensus statement on the terminology used in the management of lupus glomerulonephritis. *Lupus* 2009;18:257-263.
- 14) Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th Edition Part 15, Chapter 319, pp2732-2734.
- 15) ハリソン内科学 日本語版 第4版, Part 15, pp2362-2363.
- 16) *Kidney International Supplements* 2012
- 17) K Saito, et al. Successful treatment with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) of life-threatening refractory systemic lupus erythematosus with renal and central nervous system involvement. *Lupus* 2003;12:798-800.
- 18) 名和田雅夫、他. 致死性合併症を有した治療抵抗性 SLE に対して抗 CD20 抗体 (rituximab) が著効した 3 症例. *日本臨床免疫学会会誌* 2003;26:243.
- 19) 田中良哉. 特集: 全身性エリテマトーデス—免疫異常と腎症の最近の知見 分子標的薬. *腎と透析* 2013;74:81-87.
- 20) 増田智広、他. 肺胞出血を繰り返した SLE の 1 例. *日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集* 2010, pp631.
- 21) 東光久、他. 3 年間の寛解後に再燃し、Rituximab (RTX) 再投与にて再寛解となった難治性ループス腎炎の一例. *日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集* 2009, pp356.
- 22) 花見健太郎、他. リツキシマブによる血管障害の改善を *Magnetic resonance angiography (MRA)* にて評価し得た神経精神 SLE (NPSLE) の 2 症例. *日本リウマチ学*

会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 2008, pp268.

- 23) 長谷川均、他. 生物学的製剤による難治性膠原病疾患の治療. 日本内科学会雑誌 2009;98:201.
- 24) 藤井幸一、他. 抗 CD20 抗体 rituximab は重篤な SLE 3 症例に奏効した. 日本リウマチ学会総会・学術集会抄録集 2004, pp215.
- 25) 八木田正人、他. リツキシマブの投与が有効であった難治性血小板減少症を伴った SLE/APS の一症例. 日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 2006, pp322.
- 26) 西岡亜紀、他. 抗 CD20 モノクローナル抗体 (リツキシマブ)が難治性ループス腎炎に有効であった一例. 日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 2006, pp322.
- 27) 光広玲子、他. 抗 CD20 抗体療法が有効であった全身性エリテマトーデスに合併した寒冷凝集素症の 1 例. 日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 2006, pp322.
- 28) Tanaka Y, et al. A multicenter phase I/II trial of rituximab for refractory lupus erythematosus. Mod Rheumatol 2007;17:191-7.