

(別添様式 1 - 1)

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（１）（２））

1. 要望内容に関連する事項

要 望 者 (該当するものにチェックする。)	☒ 学会 (学会名；日本リウマチ学会) ☐ 患者団体 (患者団体名；) ☐ 個人 (氏名；)	
要望する 医薬品	成 分 名 (一 般 名)	リツキシマブ（遺伝子組換え） Rituximab (Genetical Recombination)
	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 (必ずいずれかをチェックする。)	☐ 未承認薬 ☒ 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	既存治療で効果不十分な関節リウマチ
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	メトトレキサートとの併用で、1 回当たり 1,000mg/body を 2 週間間隔で計 2 回 (day 1, 15) 点滴静注する。各リツキシマブの投与前に、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤、及び静注メチルプレドニゾロン 100mg によるプレメディケーションを行う
	備 考	(特記事項等)
		☐ 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病 用医薬品	約 _____ 人 <推定方法>	

の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)	
国内の承認内容 (適応外薬のみ)	(効能・効果及び用法・用量を記載する) 【効能又は効果】 1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 2. 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患 3. ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 4. 難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合） 5. インジウム (^{111}In) 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 (^{90}Y) 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 ※CD : cluster of differentiation 【用法及び用量】 1.<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 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 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。<u>他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1 サイクルあたり 1 回投与する。</u> <u>維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 $375\text{mg}/\text{m}^2$ を点滴静注する。投与間隔は 8 週間を目安とし、最大投与回数は 12 回とする。</u> <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 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 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 $375\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。 <難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）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 $375\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。ただし、1 回あたりの最大投与量は 500mg までと

	する。 <インジウム (^{111}In) 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 (^{90}Y) 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 $250\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 回、点滴静注する。 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。
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な 1 つにチェックする。)	1. 適応疾病の重篤性 ☐ ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) ☒ 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 ☐ ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 関節リウマチは不可逆的な関節破壊を主とする全身性慢性炎症疾患であり、疾患の進行に伴い関節の変形・身体機能障害をきたし、歩行障害など患者の QOL は著しく低下することから、『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』と判断される。 2. 医療上の有用性 ☐ ア 既存の療法が国内にない ☐ イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる (上記の基準に該当すると考えた根拠) ・ 現在、関節リウマチ治療に関するガイドラインは日米欧ではほぼ共通しており、メトトレキサート等の疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) を基本とし、DMARDs 効果不十分な場合や中等度以上の疾患活動性を有する例、又は予後不良因子を有する例に対して、DMARDs に併用して抗 TNF 抗体などの TNF 阻害薬が使用される。TNF 阻害薬による治療が効果不十分な場合、他の TNF 阻害薬への変更や作用機序の違う生物学的製剤への切り替えが推奨されている。リツキシマブは B 細胞を標的とした抗体製剤であり、TNF 阻害剤と作用機序が違っており、欧米のガイドライン等では TNF 阻害剤が効果不十分な場合の代替薬の一つとして位置付けられている。 ・ リツキシマブはヒト B 細胞表面に発現する CD20 を標的 (抗原) とし

	た B 細胞標的治療薬である。既に B 細胞性の悪性リンパ腫に対して日米欧を含む世界 80 ヶ国以上で承認となっており、有効性（B 細胞傷害作用）や副作用の頻度・種類に人種差は認められていない。 ・ 関節リウマチを含むリウマチ性疾患/自己免疫疾患においては、何らかの原因で自己反応性を獲得した B 細胞（自己反応性 B 細胞）が、自己抗体産生・自己抗原提示・炎症性サイトカイン産生等を介して疾患の発症、維持に関係していることが国内外における基礎的、臨床的研究から明らかになっており、各種のリウマチ性疾患に対する B 細胞標的治療の有用性が確認されている ・ 既に欧米では関節リウマチに対するリツキシマブを用いた B 細胞標的治療の有用性は確立されたものとなっており、本邦においても関節リウマチ治療の一手段として有用と判断される。 ・ さらに欧米での最新の関節リウマチ治療ガイドラインでは、特定の状況（悪性腫瘍ないしリンパ種の既往歴、神経脱髄疾患の合併等）の患者に対して第一に推奨される薬剤と位置付けられた。これらの患者にとってリツキシマブは他剤で代替しがたい生物学的製剤であり、本邦における当該状況の患者に対しても主たる治療薬として重要な役割を担うことが期待される。
追加のエビデンス（使用実態調査を含む）収集への協力	☒ 可 ☐ 不可 （必ずいずれかをチェックする。）
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)	☒ 米国 ☒ 英国 ☒ 独国 ☒ 仏国 ☒ 加国 ☒ 豪州		
	〔欧米等 6 か国での承認内容〕		
		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）	
	米国	販売名（企業名）	RITUXAN®（Genentech Inc）
	効能・効果	1. 適応症と用法	

る。)			1.1 非ホジキンリンパ腫 (NHL) Rituxan®(rituximab) は、以下の患者の治療に使用される。 ・ 再発又は治療抵抗性、低悪性度又はろ胞性 CD20 陽性 B 細胞性 NHL に対する単剤療法。 ・ 前治療の無いろ胞性 CD20 陽性 B 細胞性 NHL に対し、初回化学療法との併用療法、及び、Rituxan 併用化学療法で完全寛解又は部分寛解に達した患者に対する Rituxan 単剤による維持療法。 ・ 非進行期 (含 安定状態) の低悪性度 CD20 陽性 B 細胞性 NHL に対する初回 CVP 療法後の Rituxan 単剤療法。 ・ 前治療の無いび慢性大細胞型 CD20 陽性 B 細胞性 NHL に対する CHOP 又はアントラサイクリンを含む化学療法との併用療法。 1.2 慢性リンパ球性白血病 (CLL) ・ 前治療の無い、又は前治療を有する CD20 陽性 CLL に対し、フルダラビン、シクロホスファミド併用療法(FC)に追加併用。 1.3 関節リウマチ (RA) ・ <u>Rituxan® (rituximab) とメトトレキサートの併用において、少なくとも 1 剤以上の抗 TNF 製剤による治療が効果不十分である中等～重度の疾患活動性を有する成人関節リウマチの治療。</u> 1.4 Wegener 肉芽腫 (WG) 及び 顕微鏡的多発血管炎 (MPA) 成人の Wegener 肉芽腫 (WG) 及び 顕微鏡的多発血管炎 (MPA) に対するグルココルチコイドとの併用療法。
	用法・用量		2 投与量と投与方法 2.1 投与方法 静脈内への push や bolus 投与はしないこと。 本剤の各回投与前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤によるプレメディケーションを行う。関節リウマチ例に対しては、本剤の各投与の 30 分前に静注メチルプレドニゾロン 100 mg (又は当量) によるプレメディケーションが推奨される。 ・ 初回投与: 50 mg/hr で点滴静注を開始する。投与に関連した輸注時反応が発現しない場合、30 分毎に 50 mg/hr ずつ最大

			400 mg/hr まで注入速度を上げる。 ・二回目以降の投与: 100 mg/hr で点滴静注を開始する。投与に関連した輸注時反応が発現しない場合は、30 分毎に 100 mg/hr ずつ最大 400 mg/hr まで注入速度を上げる。 ・輸注時反応が出現した場合、投与を一時中断するか注入速度を緩める。症状が改善したら、減速又は中断前の 1/2 の注入速度で投与を続ける。 2.2 非ホジキンリンパ腫 (NHL) への推奨投与量 本剤の 1 回当たり 375mg/m² を、以下のスケジュールにより静脈内投与する。 ・再発又は治療抵抗性、低悪性度又はろ胞性 CD20 陽性 B 細胞性 NHL に対する投与 1 週間につき 1 回投与を、4 回又は 8 回繰り返す。 ・再発又は治療抵抗性、低悪性度又はろ胞性 CD20 陽性 B 細胞性 NHL に対する再投与 1 週間につき 1 回投与を、4 回繰り返す。 ・前治療歴の無い、ろ胞性 CD20 陽性 B 細胞性 NHL に対する投与 併用する化学療法の各サイクルの 1 日目に投与し、最大 8 サイクル繰り返す。Rituxan 併用化学療法にて完全寛解又は部分寛解に至った患者に対しては、その 8 週後より Rituxan 単剤による維持療法を開始し、8 週毎に 12 回繰り返す。 ・CVP による初回療法後の非進行期の低悪性度 CD20 陽性 B 細胞性 NHL に対する投与 6～8 サイクルの CVP 療法完了後、Rituxan 単剤を週 1 回間隔で 4 回投与、これを 6 ヶ月毎に最大 4 回繰り返す (最大 16 回投与)。 ・び慢性大細胞型、CD20 陽性 B 細胞性 NHL に対する投与 併用する化学療法の各サイクルの 1 日目に投与、最大 8 サイクルを繰り返す。 2.3 慢性リンパ球性白血病 (CLL) への推奨投与量 FC 化学療法開始前日に本剤 375 mg/m² を 1 回投与し、その後の 2～6 サイクル目は各サイクルの第 1 日目 (day 1)
--	--	--	---

			に 500 mg/m²を投与する(28 日毎に繰り返す)。 2.4 Zevalin[®]療法に使用する場合の推奨投与量 - Indium-111-(In-111-) Zevalin 及び Yttrium-90- (Y-90-) Zevalin.を投与する 4 時間以内に本剤の 250 mg/m²を 1 回投与する。 - リツキサンと In-111-Zevalin の投与は、リツキサンと Y-90-Zevalin 投与の 7～9 日前に行う。 - Zevalin の治療レジメンに関しては Zevalin の処方情報全文を参照のこと。 2.5 関節リウマチ (RA) に使用する場合の推奨投与量 1 回当たり 1000 mg/body を 2 週間空けて 2 回静脈内投与する。 - 輸注時反応の発現頻度、重篤度を軽減するため、静注メチルプレドニゾロン 100 mg (又は当量) を本剤各投与の 30 分前に投与することが推奨される。 - 本剤の再投与は、前回投与から 24 週空けて、又は臨床評価に基づいて投与可能であるが、少なくとも前回の投与から 16 週間の間隔を空ける。 - Rituxan による関節リウマチ治療に当たってはメトトレキサートと併用する。 2.6 Wegener 肉芽腫 (WG) 及び 顕微鏡的多発血管炎 (MPA) に使用する場合の推奨用量 - リツキサンの 1 回当たり 375 mg/m²を 1 週間間隔で 4 回繰り返す。 - 重篤な血管炎症状に対する治療においては、静注メチルプレドニゾロン 1000 mg/日 (又は当量) を 3 日間、その後、経口プレドニゾロン 1mg/kg/day (但し 80 mg/day を超えない。以降漸減する) の併用投与が推奨される。このステロイド併用は Rituxan 投与開始と同時に、又は Rituxan 投与開始前の 14 日以内に始め、リツキサン投与期間中及びリツキサン投与期間終了後も継続することが望ましい。 - 本剤の再投与における安全性と有効性は確立していない。
--	--	--	---

			2.7 推奨される併用療法 本剤の各投与前にアセトアミノフェンと抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションを行うこと。 RA 患者では、各投与 30 分前に、静注メチルプレドニゾロン 100 mg（又は当量）の投与が推奨される。 WG 及び MPA 患者では、グルココルチコイドをリツキサンに併用して投与する。 CLL 患者では、投与中及び投与終了後 12 ヶ月間、適宜、ニューモシスティス肺炎 (PCP) 及びヘルペスウイルスに対する予防的処置が推奨される。 PCP に対する予防的処置は、WG 及び MPA 患者にも、リツキサン投与中及びリツキサン最終投与後 6 ヶ月間以上継続することが推奨される。
		備考	
	英国	販売名（企業名）	MabThera 100mg/500mg concentrate for solution for infusion (Roche Registration Limited)
		効能・効果	4.1 適応症 MabThera は、成人患者において、以下の適応症に使用される。 非ホジキンリンパ腫 (NHL) - 化学療法との併用で、前治療の無い臨床病期Ⅲ-Ⅳのろ胞性リンパ腫患者に対する治療。 - 寛解導入療法に奏功したろ胞性リンパ腫患者に対する本剤単剤による維持療法。 - 化学療法抵抗性もしくは化学療法後 2 回以上の再発を認めた臨床病期Ⅲ-Ⅳのろ胞性リンパ腫患者に対する単剤治療。 - CD20 陽性び慢性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対する CHOP（シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾロン）との併用療法。 慢性リンパ球性白血病 (CLL) 前治療の無い、又は再発／治療抵抗性の慢性リンパ球性白血病患者に対する化学療法との併用療法。過去に MabThera を含むモノクローナル抗体による治療歴がある患者、もしくは MabThera と化学療法の併用療法に抵抗性を示した患者に関する有効性と安

			全性については、データが限られている。 関節リウマチ <u>少なくとも1つ以上の抗TNF製剤を含む疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）が効果不十分もしくは不耐容性の、高度の疾患活動性を有する成人関節リウマチに対するメトトレキサートとの併用療法。</u> <u>MabTheraとメトトレキサートの併用療法は、X線所見における構造的関節破壊の進行遅延と、身体機能改善効果が示されている。</u>
		用法・用量	4.2 薬量学及び投与方法 MabTheraは、十分な経験を持つ医師の厳密な管理のもとで、緊急時に最大限の蘇生措置を採りうる医療施設において投与を行う。 非ホジキンリンパ腫 治療中の投与量調整 MabThera投与量の減量は推奨しない。MabTheraを化学療法と併用して使用する場合、化学療法剤に適用される標準的減量手順による減量が可能である。 ろ胞性非ホジキンリンパ腫 併用療法 前治療の無い、又は再発／治療抵抗性のろ胞性リンパ腫で、MabTheraと化学療法との併用による寛解導入療法：MabThera 1回当たり 375 mg/m²/サイクルで、最大8サイクル繰り返す。 MabTheraは各サイクルの第1日目に投与することとし、可能であれば化学療法に組み込まれている静注ステロイド投与後に投与する。 維持療法 未治療ろ胞性リンパ腫 前治療の無いろ胞性リンパ腫患者で、先行する寛解導入療法に奏功した例に対する維持療法：MabThera 1回当たり 375 mg/m²を2ヶ月ごとに（寛解導入療法終了から2ヶ月後に開始）疾患の増悪を認めるまで、もしくは最大2年間継続する。 再発又は治療抵抗性ろ胞性リンパ腫 再発又は治療抵抗性のろ胞性リンパ腫患者で、先行する寛解導入療法に奏功した例に対する維持療法：MabThera 1回当たり 375

			mg/m²を3ヶ月ごとに(寛解導入療法終了から3ヶ月後に開始)疾患の増悪を認めるまで、もしくは最大2年間継続する。 単剤療法 再発又は治療抵抗性ろ胞性リンパ腫 化学療法抵抗性または化学療法後に2回以上の再発を認めた臨床病期Ⅲ・Ⅳの成人ろ胞性リンパ腫患者に対する MabThera 単剤による寛解導入療法：MabThera1 回当たり 375 mg/m²を1週間間隔で4回投与する。 再発又は治療抵抗性のろ胞性リンパ腫に対する MabThera 単剤による再投与：MabThera1 回当たり 375 mg/m²を1週間間隔で4回投与する。 び慢性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 MabThera は CHOP 化学療法と併用し、MabThera の1回当たり 375 mg/m²を、CHOP 療法の各サイクルの第1日目(day 1)に投与し、これを8サイクル繰り返す。び慢性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対し、CHOP 以外の化学療法との併用による MabThera の安全性と有効性は確立されていない。 慢性リンパ球性白血病 (CLL) CLL 患者においては、腫瘍崩壊症候群のリスクを減らすため、治療開始 48 時間前に十分なハイドレーション及び尿酸生成阻害剤の投与による予防的処置を推奨する。CLL 患者のリンパ球数が $25 \times 10^9/L$ を超える場合は、急性の輸注時反応及び/又はサイトカイン放出症候群の発現率、重篤度を軽減させるため、MabThera 投与直前にプレドニゾン/プレドニゾロン 100 mg の静脈内投与を行う。 前治療の無い、及び再発又は治療抵抗性 CLL 患者に対して、化学療法併用における MabThera の1回当たりの推奨投与量は、第1サイクルでは day 0 に 375 mg/m²、第2サイクル以降は day1 に 500 mg/m²で、合計6サイクル行う。併用する化学療法は MabThera 投与後に施行する。 関節リウマチ MabThera の治療を受けた患者には各投
--	--	--	--

			与時に患者カードを渡す。 <u>MabThera の推奨投与量は 1 回当たり 1,000 mg/body を 2 週間間隔で計 2 回投与する。</u> <u>再投与に当たっては、前回の投与から 24 週間空けた後に疾患活動性を評価し、疾患活動性が残存する場合に行う。活動性病変が認められない場合には、疾患活動性が再燃した時点で再投与を行う。</u> <u>これまで得られているデータから、MabThera による治療効果発現は、最初の投与から 16～24 週の間に現れることが示されている。この期間内に治療効果が得られなかった患者については、継続治療の実施を慎重に検討する。</u> <u>MabThera の投与に伴う輸注時反応の発現率、重篤度を軽減するために、MabThera 投与の 30 分前までにメチルプレドニゾン 100 mg の静脈内投与によるプレメディケーションを行う。</u> 各コースの初回投与 投与開始時は 50 mg/hr の注入速度で 30 分間投与し、その後、30 分毎に 50 mg/hr ずつ、最大 400 mg/hr まで注入速度を上げる。 各コースの 2 回目投与 2 回目以降の投与では、100 mg/hr で投与を開始することができ、その後 30 分ごとに 100 mg/hr ずつ、最大 400 mg/hr まで注入速度を上げることができる。
			備考
	独国	販売名（企業名）	MabThera 100mg/500mg concentrate for solution for infusion (Roche Registration Limited)
		効能・効果	中央審査方式による承認のため、英国と同様
		用法・用量	中央審査方式による承認のため、英国と同様
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	MabThera 100mg/500mg concentrate for solution for infusion (Roche Registration Limited)
		効能・効果	中央審査方式による承認のため、英国と同様
		用法・用量	中央審査方式による承認のため、英国と同□
		備考	
	加国	販売名（企業名）	RITUXAN [®] (Hoffmann-La Roche Ltd.)

		効能・効果	適応症と臨床使用 非ホジキンリンパ腫 (NHL) ・ 再発又は治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性 CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫の治療。 ・ CD20 陽性び慢性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 (DLBCL) に対する、CHOP 療法（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾン）との併用療法。 ・ 前治療歴の無い臨床病期Ⅲ/Ⅳのろ胞性 CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する、CVP 療法（シクロホスファミド、ビンクリスチン及びプレドニゾン）との併用療法。 ・ CHOP 又は CHOP とリツキシマブ併用療法により寛解導入に至ったろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に対する維持療法。 ・ 前治療歴の無い、進行期、高腫瘍量のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者について、CHOP 療法とリツキシマブとの併用、又は CVP とリツキシマブとの併用による寛解導入療法の奏功例に対する、リツキシマブ単剤による維持療法。 慢性リンパ球性白血病 (CLL) 治療歴の無い、又は治療歴を有する Binet 分類 B 又は C の B 細胞性慢性リンパ球性白血病 (B-CLL) に対するフルダラビン、シクロホスファミドとの併用療法。 臨床試験の結果では、CLL に対するリツキシマブの使用により無増悪生存期間の改善が認められているが、全生存期間の改善は認められていない。過去に R-FC 療法（リツキシマブ、フルダラビン及びシクロホスファミド）による治療歴がある患者に対する R-FC 療法の再投与による治療効果は検討されていない。 高齢者 (65 歳以上) : CLL を対象とした臨床試験結果の探索的サブグループ解析において、高齢者においては本剤の有効性及び安全性に違いが出ている。詳細は、CLINICAL TRIALS 及び ADVERSE REACTIONS を参照。 関節リウマチ (RA) リツキシマブはメトトレキサートとの併用において下記の成人関節リウマチの治療に対し処方される。
--	--	--------------	--

			・中等度～重度の疾患活動性を有し、少なくとも 1 剤以上の抗 TNF 製剤による治療で効果が不十分、もしくは忍容性が認められない患者に対する症状の緩和。リツキシマブとメトトレキサートとの併用は、構造的関節破壊の進行を遅らせることが X 線診断所見により示されている。
		用法・用量	投与量及び投与方法 リツキサン（リツキシマブ）投与は、緊急時の救命対応が可能な環境下において、重篤な輸注時反応への対処が可能な医師の管理のもとで行う。 リツキサンは、専用ラインにより静脈内投与する。静脈内へ、push や bolus での投与はしないこと。 リツキサンの投与により、過敏症状や重篤な輸注時反応が発現する可能性がある。リツキサン投与中に一時的な血圧低下が認められる場合があることから、リツキサン投与の 12 時間前から投与終了まで、高血圧治療剤の服用中止を考慮すべきである。リツキサン投与に当たっては、解熱/鎮痛剤（アセトアミノフェン等）及び抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）によるプレメディケーションを必ず行う。CLL ML17102 試験においては、ほとんどの症例に対しリツキサン投与前に高用量の静脈コルチコステロイド投与が行われた。 狭心症や不整脈などの心疾患を有する患者、臨床的に注意を有する不整脈を発現する患者においては、リツキサン投与中及び投与後に心機能のモニタリングを実施する。 非ホジキンリンパ腫 投与量 低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫： 初回治療： リツキサン単剤治療の場合、1 回当たり $375\text{mg}/\text{m}^2$ を、週 1 回で 4 回繰り返す（day1、8、15 及び 22）。 CVP 療法との併用においては、リツキサンの 1 回当たり $375\text{mg}/\text{m}^2$ を、CVP の各サイクルの第 1 日目に、静脈コルチコステロイド投与完了後に投与する。以降 CVP 療法の投与スケジュール（21 日/サイクル）に合わせて 8 サイクル繰り返す。 維持療法： 前治療歴の無い、進行期、高腫瘍量のろ胞

			性リンパ腫に対する寛解導入療法で、完全寛解又は部分寛解達成例に対するリツキサン単剤による維持療法の推奨投与量は、1回当たり 375 mg/m^2 とし、化学療法と併用されるリツキサンの投与完了から 8 週後に開始する。リツキサン投与は 8 週間毎に最大 12 回（2 年間）投与する。 再発又は治療抵抗性に対する寛解導入療法で効果が認められた患者に対しては、リツキサンの 1 回当たり 375 mg/m^2 を 3 ヶ月毎に投与し、疾患の増悪を認めるまで、又は最大 2 年間継続する。 び慢性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫: CHOP 療法との併用で、リツキサンの 1 回当たり 375 mg/m^2 を、CHOP 療法の day 1 に投与する。リツキサンの投与に当たっては、CHOP 療法の静脈ステロイド投与後に行い、リツキサン投与後に CHOP 療法の他の薬剤（シクロホスファミド、ドキソルビシン及びビンクリスチン）を投与する。 慢性リンパ球性白血病: 治療歴の無い、又は治療歴を有する CLL 患者に対し、化学療法との併用において、併用化学療法の第 1 サイクルでは 1 回当たり 375 mg/m^2 を day1 に投与し、第 2 サイクル以降は 500 mg/m^2 を day1 に投与し、合計 6 サイクル繰り返す。リツキサン投与は併用する化学療法の投与前に行う。 CLL 患者においては、腫瘍崩壊症候群のリスクを減らすため、治療開始 48 時間前に、十分なハイドレーションと尿酸生成阻害剤（アロプリノール）の投与による予防的措置の開始を推奨する。CLL 患者のリンパ球数が $25 \times 10^9 / \text{L}$ を超える場合は、急性の輸注時反応、及び／もしくはサイトカイン放出症候群の発現率・重篤度を軽減させるために、リツキサンの投与直前にプレドニゾン／プレドニゾロン 100 mg の静脈内投与を推奨する。ML17102 試験においては、リツキサン投与前にメチルプレドニゾロン 80 mg 当量（100 mg プレドニゾン静注）を投与している。 治療中の投与量調整 リツキサン投与量の減量は推奨しないが、
--	--	--	---

			CLL ML17102 試験の 47%の症例において、投与延期及び/又は減速が必要であり、17%の症例では初回投与を 2 日に分割した。リツキサンを CHOP 療法と併用する場合、CHOP 療法の標準的な減量法が適応可能である。 リツキサンを維持療法で投与する場合、重篤な有害事象が発現した場合には投与延期を考慮する。 Zevalin®(イブリツモマブ チウキセタン)療法に使用する場合 Zevalin 治療に伴い、リツキサンを 2 回投与する。リツキサンの初回投与は 1 回当たり 250mg/m² の単回投与であり、2 回目投与の 7～9 日前に行う。第 2 回目投与はリツキサン 1 回当たり 250mg/m² とし、⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタンの投与前 4 時間以内に投与する。詳細は Zevalin の製品モノグラフを参照。 投与方法 静脈内へ push や bolus での投与はしないこと。 リツキサンを、ステロイドを含む化学療法と併用しない場合は、糖質コルチコイドによるプレメディケーションを考慮すること。プレメディケーションは輸注時反応の減弱に有効である。CLL ML17102 試験において、ほとんどの症例に対し、各サイクル投与前にメチルプレドニゾロン 80mg 相当量 (100mg プレドニゾン静注) を投与した。 初回投与: リツキサン希釈溶液は、50 mg/hr で静脈内投与を開始する。リツキサンは、他の薬剤で希釈したり、他の薬剤と混ぜたりしないこと。過敏反応又は輸注時反応を認めない場合、30 分毎に 50 mg/hr ずつ最大 400 mg/hr まで注入速度を上げる。過敏反応又は輸注時反応を発現した場合、注入速度を一時的に緩めるか投与を中止する。症状が改善した後、減速又は中止前の 1/2 の注入速度で投与を継続できる。 二回目以降の投与: 100 mg/hr で投与を開始でき、忍容性がある場合には、30 分毎に 100 mg/hr ずつ最大 400 mg/hr まで注入速度を上げることができる。 投与できなかった場合
--	--	--	--

			投与できなかった場合や投与が延期される場合、それらの投与を省略しない。予め規定した治療サイクル数及び治療間隔を遵守するよう、専門医の判断にて後日投与する。 関節リウマチ (RA) 投与量 <u>リツキサンによる治療は、1 回当たり 1,000 mg/body の点滴静注の 2 回で構成され、最初の投与から 2 週間後に 2 回目の点滴静注を行う。</u> <u>輸注時反応の発現率と重篤度の軽減目的にて、各回のリツキシマブ投与 30 分前にメチルプレドニゾロン 100 mg の静脈内投与によるプレメディケーションを完了する。</u> RA 患者に対する再治療 <u>再治療については、前回投与から 24 週後に疾患活動性の再評価を行い、DAS28-ESR2.6 以上の疾患活動性が残存する場合に考慮する。また、再投与に当たっては前回治療から少なくとも 16 週間以上空けること。</u> 投与方法 各コースの初回投与：投与開始時は 50 mg/hr で 30 分間投与し、その後 30 分毎に 50 mg/hr ずつ、最大 400 mg/hr まで注入速度を上げることができる。 各コースの二回目投与：二回目投与の場合、100 mg/hr で投与を開始することができ、その後 30 分毎に 100 mg/hr ずつ、最大 400 mg/hr まで注入速度を上げることができる。
		備考	
	豪州	販売名（企業名）	MABTHERA [®] (Roche Products Pty Limited)
		効能・効果	効能効果 非ホジキンリンパ腫 ・治療歴の無い、臨床病期Ⅲ/Ⅳの CD20 陽性ろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫。 ・再発又は治療抵抗性の、低悪性度又はろ胞性 CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫。 ・び慢性大細胞型の、CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する化学療法との併用療法。

			慢性リンパ球性白血病 CD20 陽性の慢性リンパ球性白血病に対する化学療法との併用療法 関節リウマチ 高度の疾患活動性を有する成人関節リウマチで、少なくとも 1 剤以上の抗 TNF 治療が効果不十分、又は不認容である症例に対する、メトトレキサートとの併用療法 * MABTHERA はメトトレキサートとの併用療法において、X 線所見における構造的関節破壊の進行を遅延させる
		用法・用量	投与量及び投与方法 MABTHERA は外来投与が可能である。MABTHERA は、緊急時の救命措置が可能な環境下で、十分な経験を持つ医師の管理のもとで投与する。 投与量 非ホジキンリンパ腫 再発又は治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫 MABTHERA 単剤治療においては 1 回当たり 375mg/m² を週 1 回間隔で 4 回投与する。 CHOP 療法との併用においては、本剤の 1 回当たり 375mg/m² を CHOP 療法の各サイクルの第 1 日目に投与する（6 サイクル）。 治療歴のない、臨床病期 III/IV のろ胞性非ホジキンリンパ腫 化学療法との併用において、本剤の 1 回当たり 375mg/m² を化学療法の各サイクルの第 1 日目に投与し、最大 8 サイクルまで繰り返す。 MABTHERA 投与は化学療法剤投与に先立って投与すること。MABTHERA 投与後の化学療法剤の投与は、MABTHERA による輸注時反応が消失していることを確認すること。 維持療法 寛解導入療法が奏功した例に対し、本剤の 1 回当たり 375mg/m² を 3 ヶ月毎に投与し、腫瘍増悪を認めるまで、もしくは最大 2 年間継続する。 び慢性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ

			腫 本剤の 1 回当たり 375 mg/m²を、CHOP 化学療法各サイクルの第 1 日目 (day) 1 に静投与し、最大 8 サイクル繰り返す。 慢性リンパ球性白血病 化学療法との併用において、第 1 サイクルでは本剤の 1 回当たり 375 mg/m²を day1 に投与し、第 2 サイクル以降は 500 mg/m²を day1 に投与する。合計 6 サイクル繰り返す。尚、併用する化学療法は MABTHERA 投与終了後に開始する。 CLL 患者においては、腫瘍崩壊症候群のリスクを減らすため、治療開始 48 時間前に、十分なハイドレーションと尿酸生成阻害剤の投与による予防的措置の開始を推奨する。CLL 患者のリンパ球数が $25 \times 10^9 / L$ を超える場合は、急性の輸注時反応、及び/もしくはサイトカイ遊離症候群の発現率・重篤度を軽減させるために、各 MABTHERA 投与の前にプレドニゾン/プレドニゾロン 100 mg の静脈内投与によるプレメディケーションを行う。 治療中の投与量調整 MABTHERA 投与量の減量は推奨しない。MABTHERA を化学療法と併用して使用する場合、化学療法剤の標準的な減量法が適応可能である。 初回投与：投与開始時は 50 mg/hr とする。過敏症状や輸注時反応が発現しない場合、30 分毎に 50 mg/hr ずつ、最大 400 mg/hr まで注入速度を上げる。過敏症状や輸注時反応が発現した場合、一時的に注入速度を緩めるか投与を中止する。症状が改善した後、減速又は中止前の 1/2 の投与速度で投与を継続できる。 二回目以降の投与：二回目以降の投与は 100 mg/hr で開始することができ、その後、30 分毎に 100 mg/hr ずつ、最大 400 mg/hr まで注入速度を上げることができる。 関節リウマチ MABTHERA による治療は、1 回当たり 1,000 mg/body の点滴静注の 2 回で構成され、最初の投与から 2 週間後に 2 回目の点滴静注を行う。 MABTHERA による治療に当たっては、メトトレキサートと併用する。メトトレキサート
--	--	--	---

			トの用量は各患者における忍容量とする。併用メトトレキサートの最小有効量は確立していない。 輸注時反応の発現率、重篤度の軽減目的にて、各回のリツキシマブ投与 30 分前にメチルプレドニゾロン 100 mg の静脈内投与によるプレメディケーションを完了する。 ステロイド剤、非ステロイド性抗炎症剤、解熱鎮痛剤等は MABTHERA 治療時も継続する。 疾患活動性を定期的に評価し、疾患活動性が残存・再発する場合には再治療を行う。臨床試験では、先行治療から 16 週間以内に MABTHERA による再治療を実施した症例はいない。再投与の時期は多様であり、多くの患者は先行治療から 6～12 ヶ月後に再治療を受けていた。一部の患者では、頻繁な再治療が不要であった。再治療の有効性及び安全性については、先行治療と同様であった。 中和抗体（ヒト抗キメラ抗体：HACA）は、MABTHERA 初回治療コース後に一部の患者で発現した。HACA の存在は、以降の MABTHERA 治療時における輸注時反応又はアレルギー反応の発現に関連する可能性がある。また、HACA を発現した 1 例について、再治療時に B 細胞枯渇が十分でなかったことが認められている。MABTHERA の再治療に当たっては、MABTHERA 治療のベネフィットとリスクのバランスについて慎重に検討し、再治療を行う場合は、16 週間以上の間隔を空けること。 各コースの初回投与：投与開始時は 50 mg/hr として 30 分間投与し、その後 30 分毎に 50 mg/hr ずつ、最大 400 mg/hr まで注入速度を上げることができる。 各コースの二回目投与：二回目投与の場合 100 mg/hr で投与を開始することができ、その後 30 分ごとに 100 mg/hr ずつ、最大 400 mg/hr まで注入速度を上げることができる。
		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)	☐ 米国 ☐ 英国 ☐ 独国 ☐ 仏国 ☐ 加国 ☐ 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	

IV-2

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。）		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	
	英国	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	
	独国	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 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	

		る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	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＞

PubMed 等において（rituximab AND rheumatoid arthritis AND clinical trial）で検索し、その中から米国リウマチ学会、欧州リウマチ学会等の学会誌、及びピアレビュージャーナルに掲載されている無作為化比較臨床試験の論文、また、海外承認取得者の製品概要、各国のガイドライン等に引用されている無作為比較臨床試験の論文について抽出した。

1)

＜海外における臨床試験等＞

1) リツキシマブの関節リウマチに対する有効性及び安全性の検討を目的とした研究者主

導によるプラセボ投与群を含むオープンラベル 4 群比較臨床試験¹⁾。

Edwards JCW, et al. Efficacy of B-cell-target therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. New Eng J Med 2004;350:2572-81.

米国リウマチ学会治療ガイドライン (American College of Rheumatology 2008 recommendation for the Use of Nonbiological and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis) にて引用 (引用文献番号 113 番)

(対象)

年齢 21 歳以上、リウマトイド因子陽性 (≥ 20 IU/mL) で、メトトレキサート (MTX) 10mg/週による治療にもかかわらず活動性の疾患を有する例

(活動性の疾患の定義)

- ・腫脹関節数 ≥ 8 関節、及び圧痛関節数 ≥ 8 関節、及び
- ・下記うちの少なくとも 2 項目該当
 - a) CRP > 1.5 mg/dL、b) 赤沈 > 30 mm/h、c) 朝のこわばりが 45 分以上継続

(方法)

下記 4 群による無作為化比較試験で、リツキシマブは 1 回当たり 1,000mg/body を 2 週間空けて 2 回 (day 1, 15) 点滴静注した。主要評価項目は 24 週目における ACR 反応率 (症状改善の指標) とし、副次的評価を 48 週目における ACR 反応率とした。

	治療開始 (day 1)	治療 17 日 (day 17)	効果判定 (治療開始から 24, 48 週)
	≥ 16 weeks		
グループ A	MTX (≥ 10 mg/week)	プラセボ+MTX + ステロイド (連日)	MTX のみ継続
グループ B	MTX (≥ 10 mg/week)	リツキシマブ 1,000mg/週 $\times 2$ (day 1, 15) + ステロイド (連日)	
グループ C	MTX (≥ 10 mg/week)	リツキシマブ 1,000mg/週 $\times 2$ (day 1, 15) + CTX 750 mg/週 $\times 2$ (day 3, 17) + ステロイド (連日)	
グループ D	MTX (≥ 10 mg/week)	リツキシマブ 1,000mg/週 $\times 2$ (day 1, 15) + MTX + ステロイド (連日)	MTX のみ継続

MTX: methotrexate, CTX: cyclophosphamide

注) 1) IDEC-C2B8 の投与を受けないグループ A 群においてはプラセボが投与された

2) 全治療群に対し、治療 17 日間にステロイド剤を以下の用法用量で投与

- ・ methylprednisolone 100mg 点滴静注 (day 1, 3, 15, 17)
- ・ prednisolone 60mg 経口投与 (治療 1 週目: day 2, 4, 5, 6, 7)
- ・ prednisolone 30mg (治療 2 週目: day 8~14)。Day 16 にはステロイド剤投与無し

(結果)

試験 24 週時および 48 週時における ACR 反応率 (ACR 基準 20%、50%、70%改善) をそれぞれに表 1、2 に示した。リツキシマブとシクロホスファミド (CTX) あるいはメトトレキサート (MTX) の併用は MTX 単独に比較して有意に改善率が高く、この改善効果は 48 週時にも持続していた。

表 1：24 週時における ACR 反応率評価

	グループ A MTX 単独 (n=40)	グループ B リツキシマブ 単独 (n=40)	グループ C リツキシマブ +CTX (n=41) □	グループ D リツキシマブ +MTX (n=40)
ACR20	38%	65%	76%***	73%**
ACR50	13%	33%	41%**	43%**
ACR70	5%	15%	15%	23%*

*p<0.05, **p<0.005, ***p<0.001 vs グループ A (MTX 単独)

表 2：48 週時における ACR 反応率評価

	グループ A MTX 単独 (n=40)	グループ B リツキシマブ 単独 (n=40)	グループ C リツキシマブ +CTX (n=41)	グループ D リツキシマブ +MTX (n=40) □
ACR20	20%	33%	49%**	□65%***
ACR50	5%	15%	27%*	35%**
ACR70	0%	10%	10%	15%*

*p<0.05, **p<0.005, ***p<0.001 vs グループ A (MTX 単独)

安全性については、グループ A、B、C 及び D 間の 48 週時までの有害事象発現率は、それぞれ 85%、90%、85%、88%であり、重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 10%、10%、17%、10%と、試験群間における差は認められなかった。

頻発した有害事象（≥5%の発現率）は、血圧変動、鼻咽頭炎、関節痛、皮疹、掻痒、背部痛、咳、悪心、呼吸困難などであり、ほとんどは重篤度評価において軽微であった。

以上より、MTX 治療にても活動性が残存する関節リウマチに対し、リツキシマブと MTX 等の併用療法は有用であると考察された。

2) 抗 TNF 療法に効果不十分の活動性関節リウマチを対象としたプラセボ対照二重盲検比較臨床第Ⅲ相試験 (REFLEX trial) ²⁾

Cohen SB, et al. Rituximab for Rheumatoid Arthritis Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy – Results of a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial Evaluating Primary Efficacy and Safety at Twenty-Four Weeks. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2793-806.

本試験は欧米におけるリツキシマブの関節リウマチに対する効能取得に当たっての枢軸試験 (pivotal study) である。

欧州リウマチ学会ガイドライン (EULAR recommendation for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs) にて引用 (引用文献番号 99 番)

(対象)

米国リウマチ学会による関節リウマチ (RA) 分類基準で RA と診断され、①先行治療において少なくとも 1 種類の抗 TNF 療法が効果不十分 (治療抵抗性、又は認容性に問題あり) の RA 患者で、②腫脹関節数 ≥ 8 及び圧痛関節数 ≥ 8 、③CRP $\geq 1.5\text{mg/dL}$ 又は ESR $\geq 28\text{mm/時}$ 、④X 線所見による骨びらん ≥ 1 を満たす中等～高度の疾患活動性を有する例が対象とされた

(方法)

リツキシマブ 1,000mg/body またはプラセボを 2 週間開けて 2 回点滴静注した (day 1, 15)。各リツキシマブ (又はプラセボ) 投与時に静注メチルプレドニゾロン (mPSL) 100mg の投与を行い、それ以外はプレドニゾロン (PSL) の経口投与を行った (day 2～7: 60mg, day 8～14: 30mg)。また、全ての症例において経口または静注の MTX 10～25mg/週を併用し、その他の疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) は使用不可とした。

有効性は、24 週目の ACR 反応率で評価した。ACR 基準 20%以上改善 (ACR20) を主要評価項目とし、ACR 基準 50%以上、70%以上改善 (ACR50, 70)、ヨーロッパリウマチ連盟 (The European League Against Rheumatism; EULAR) が提唱する EULAR 改善基準 (EULAR response)、関節破壊を評価する Genant-modified Sharp スコアを副次的評価項目とした。

(結果)

24 週目における ACR20, 50, 70 改善率は表 3 の通りであり、プラセボに比較してリツキシマブ群で有意に改善率が高かった。ACR コアセット各項目の改善率を表 4 に示したが、全ての項目でリツキシマブ群が有意に改善している。DAS28 を指標とした EULAR 改善率は表 5 の通りであり、プラセボに比較してリツキシマブ群で改善率が高い傾向を示した。

またリツキシマブ群では X 線所見における関節破壊進行の抑制傾向が伺えた (表 6)。

表 3 : ACR 反応率 (24 週目)

	プラセボ群 (N=201)	リツキシマブ群 (N=298)	p 値
ACR20	18%	51%	p<0.0001
ACR50	5%	27%	p<0.0001
ACR70	1%	12%	p<0.0001

表 4 : ACR コアセット各項目

	プラセボ群 (N=201)	リツキシマブ群 (N=298)	p 値
腫脹関節数	-2.6 $\pm$ 10.4	-10.4 $\pm$ 13.0	<0.0001
圧痛関節数	-2.7 $\pm$ 15.5	-14.4 $\pm$ 17.5	<0.0001
患者の総合的評価 (VAS)	-5.3 $\pm$ 22.9	-26.0 $\pm$ 30.0	0.0048
医師の総合的評価 (VAS)	-6.2 $\pm$ 27.1	-29.5 $\pm$ 27.4	<0.0001
QOL 身体障害指数	-0.1 $\pm$ 0.5	-0.4 $\pm$ 0.6	<0.0001
患者の疼痛度評価 (VAS)	-2.5 $\pm$ 23.3	-23.4 $\pm$ 29.4	0.0045

CRP (mg/dL)	0.0±3.6	-2.1±3.5	<0.0001
ESR (mm/hr)	-4.1±25.1	-18.5±22.6	<0.0001

VAS: visual analog scale (0-100mm)

表 5 : EULAR Response

	プラセボ群 (N=201)	リツキシマブ群 (N=298)	p 値
Moderate/Good response	22%	55%	<0.0001
Low disease□	2%	15%	ns
Remission	0%	9%	ns

ns: not significant

表 6 : 関節破壊進行抑制効果

	プラセボ群 (N=177)	リツキシマブ群 (N=268)	p 値
Genant-modified Sharp スコア 変化量	20%	50%	ns
関節裂隙狭小化スコア変化量	2%	15%	0.016
骨びらんスコア変化量	0%	0%	ns

ns: not significant

安全性については、試験期間中に關された有害事象を表 7 に示したが、ほとんどが軽度なものであり、重篤（CTCAE グレード 3 又は 4）と判断された有害事象は、プラセボ群、リツキシマブ群それぞれ 23%、18%であった。また、試験薬剤（リツキシマブ、メトトレキサート、又はステロイド）と関連性ありと判断されたものは、いずれの群においても全有害事象の 40%以下であった。重症と判断された有害事象はプラセボ群で多く（プラセボ群 10%、リツキシマブ群 7%）、試験中止となった有害事象はプラセボ群で 2 件（胃癌、血小板増加症）、リツキシマブ群で 8 件（リツキシマブ投与時の輸注時反応 5 件、心タンポナーデ、自然流産、関節リウマチの悪化）であった。

全体を通じ、有害事象の種類、発現頻度において両群間に差は認められなかった。

リツキシマブ投与後 24 時間以内に出現した輸注時反応（infusion reaction）を表 8 に示した。治験薬の第 1 回目投与時の輸注時反応はリツキシマブ群で高かったが、症状はいずれも軽度であり、2 回目投与時には両群で差が無かった。

表 7 : 有害事象の種類

	プラセボ群 (N=209)	リツキシマブ群 (N=308)
	発現件数 発現率(%)	発現件数 発現率(%)
有害事象		
全有害事象	138 (88)	261 (85)
重篤な有害事象*1	49 (23)	55 (18)
関連性ありの有害事象*2	77 (37)	119 (39)
重症な有害事象	21 (10)	23 (7)
試験中止に至った有害事象	2 (<1)	8 (3)

死亡	0 (0)	0 (0)
発現率 ≥5%の有害事象	138 (88)	261 (85)
関節リウマチの悪化	87 (42)	65 (21)
頭痛	19 (9)	26 (8)
上気道感染	14 (7)	24 (8)
鼻咽頭炎	12 (6)	23 (7)
悪心	5 (2)	22 (7)
疲労	12 (6)	21 (7)
血圧上昇	11 (5)	21 (7)
下痢	16 (8)	18 (6)
関節炎	10 (5)	17 (6)
発熱	7 (3)	15 (5)
めまい	8 (4)	14 (5)
気管支炎	12 (6)	13 (4)
咳	11 (5)	10 (3)
副鼻腔炎	11 (5)	10 (3)
尿路感染	16 (8)	10 (3)

*1：グレード3、4の有害事象

*2 試験薬（リツキシマブ、MTX、又はステロイド）との関連性ありと判断された有害事象

表8：輸注時反応（Infusion reaction）の種類

	プラセボ群 (N=209)		リツキシマブ群 (N=308)	
	1回目投与時	2回目投与時	1回目投与時	2回目投与時
輸注時反応総数	38 (18%)	24 (11%)	72 (23%)	26 (8%)
頭痛	10 (5%)	2 (<1%)	15 (5%)	3 (<1%)
血圧上昇	4 (2%)	4 (2%)	9 (3%)	7 (2%)
悪心	2 (<1%)	-	8 (3%)	2 (<1%)
掻痒	2 (<1%)	-	7 (2%)	-
蕁麻疹	1 (<1%)	-	7 (2%)	-
下痢	1 (<1%)	1 (<1%)	5 (2%)	3 (<1%)
紅潮	2 (<1%)	1 (<1%)	5 (2%)	2 (<1%)
発熱	1 (<1%)	2 (<1%)	5 (2%)	-
めまい	4 (2%)	2 (<1%)	4 (1%)	2 (<1%)

以上より、リツキシマブは抗TNF療法が無効又は非認容性のため十分な治療効果が得られない関節リウマチ症例に対し、有用な治療手段であると判断された。

3) メトトレキサートに効果不十分の活動性の関節リウマチ（RA）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較臨床第Ⅱ相試験（DANCER trial）³⁾

Emery P, et al. The Efficacy and Safety of Rituximab in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Despite Methotrexate Treatment — Results of Phase IIb Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1390-1400.

米国リウマチ学会治療ガイドライン（American College of Rheumatology 2008 recommendation for the Use of Nonbiological and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis）にて引用（引用文献番号 114 番）

（対象）

少なくとも 1 剤（メトトレキサートを除く）の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）及び/又は生物学的製剤治療に抵抗性で、メトトレキサート（MTX）10～25mg/週を 12 週間継続するも活動性（腫脹関節数 $\geq$ 8 及び圧痛関節数 $\geq$ 8、及び CRP $\geq$ 1.5mg/dL 又は ESR $\geq$ 28mm/時）を呈する RA 患者が対象とされた。

（方法）

下記の 3 $\times$ 3 群=9 群比較で行った（表 9）。

被験者は試験開始 4 週間前から MTX 以外の DMARDs を中止（生物学的製剤の場合は 8 週間前から中止）し、試験前から服用中の MTX（10-25mg/週）を試験期間中も継続した。非ステロイド性抗炎症剤については、試験開始前からの用量を変更することなく継続可とした。主要評価項目は、試験開始後 24 週目の ACR20 達成率とした。

表 9：試験群（3 $\times$ 3）

プラセボ ^{a)}	+ステロイド併用なし
	+静注ステロイドのみ併用 ^{b)}
	+静注ステロイド+経口ステロイド ^{c)}
リツキシマブ 500mg/body $\times$ 2 回 ^{a)}	+ステロイド併用なし
	+静注ステロイドのみ併用 ^{b)}
	+静注ステロイド+経口ステロイド ^{c)}
リツキシマブ 1,000mg/body $\times$ 2 回 ^{a)}	+ステロイド併用なし
	+静注ステロイドのみ併用 ^{b)}
	+静注ステロイド+経口ステロイド ^{c)}

a) プラセボ又はリツキシマブは 2 週間間隔で 2 回（Day 1, Day 15）点滴静注

b) 静注メチルプレドニゾロン 100 mg をリツキシマブ（又はプラセボ）の各回投与 30～60 前に投与

c) 経口プレドニゾンの 60 mg/day を Day 2～7 に、30mg/day を Day 8～14 に投与

（結果）

主要評価項目の 24 週目における ACR 反応率を表 10 に示した。両リツキシマブ投与群ともプラセボ群に比較して ACR20, 50, 70 の達成率が有意に高かった。リツキシマブの 500mg 投与群と 1,000mg 投与群との間における ACR 反応率に差はなかった。

また、ステロイド併用の影響については、いずれの試験群においても ACR 反応率への寄与は認められなかった。しかしながら、各リツキシマブ投与前に行った静注ステロ

イドについては、リツキシマブ投与時の輸注時反応の軽減に寄与することが示された（表 11）。

表 10：24 週時の ACR 反応率

	プラセボ +MTX (n=122)	リツキシマブ (500mg×2 回) +MTX (n=123)	リツキシマブ (1,000mg×2 回) +MTX (n=122)
ACR20	28%	55%**	54%**
ACR50	13%	33%**	34%**
ACR70	5%	13%*	20%**

*p<0.05, **p<0.001 vs プラセボ

表 11：第 1 回目投与時の輸注時反応発現率

	プラセボ +MTX	リツキシマブ (500mg×2 回) +MTX	リツキシマブ (1,000mg×2 回) +MTX
静注ステロイド併用なし	14%	32%	37%
静注ステロイド併用あり	19%	19%	29%

試験期間中に頻発（≧5%）した有害事象を表 12 に示したが、これらの有害事象のほとんどはグレード 1 又は 2 の軽微なものであり、主に治験薬の第 1 回目投与時に発現した。

表 12：有害事象発現率

	プラセボ +MTX (n=149)	リツキシマブ (500mg×2 回) +MTX (n=124)	リツキシマブ (1,000mg×2 回) +MTX (n=192)
すべての有害事象	70 %	81 %	85 %
RA の悪化	30	17	14
頭痛	13	11	11
悪心	9	6	10
上気道感染	6	8	6
鼻咽頭炎	5	6	5
関節痛	3	4	6
下痢	5	6	3
疲労感	5	4	4
血圧上昇	3	4	6
悪寒	2	4	7
めまい	4	3	5
重篤な有害事象 (感染症を除く)	1	7	5
重篤な感染症	1	0	2

以上より、活動性の関節リウマチに対し、リツキシマブとメトトレキサートの併用

の治療は安全かつ有効な治療であると判断された。

- 4) メトトレキサートに効果不十分の活動性の関節リウマチ (RA) を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験および再投与試験 (SERENE trial) ⁴⁾

Emery P, et al. Efficacy and safety of different dose and retreatment of rituximab: a randomized, placebo-controlled trial in patients who are biological naïve with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. Ann Rheum Dis 2010;69:1629-35.

(対象)

メトトレキサート (MTX) に効果不十分かつ生物学的製剤未使用の関節リウマチ例で、MTX (10~25 mg/週) を 12 週以上使用するも①腫脹関節数 ≥ 8 及び圧痛関節数 ≥ 8 、及び②CRP $\geq 0.6\text{mg/dL}$ 又は ESR $\geq 28\text{mm/時}$ を満たす中～高度の活動性を有する患者が対象とされた。

(方法)

試験開始前の MTX (10-25mg/週) に併用し、リツキシマブ 500mg、1,000mg またはプラセボを 2 週間開けて 2 回点滴静注した (day1, 15)。各回投与時に mPSL 100mg によるプレメディケーションを行った。16 週目以降～23 週目の間に腫脹関節数及び圧痛関節数の $\geq 20\%$ 改善を認めない例については、生物学的製剤以外の DMARD 1 種類による救済的追加治療を受けることを可能とした。

また、24 週時 DAS28-ESR 評価において臨床的寛解 (DAS < 2.6) に達しない例については、2 コース目としてリツキシマブを 1 コース目と同じ用法・用量で投与し、1 コース目にプラセボが投与された例には、2 コース目としてリツキシマブ 500mg を投与した。主要評価項目は、24 週目の ACR20 達成率とし、副次的評価項目は、24 週目と 48 週目の DAS28 寛解率とした。

(結果)

有効性について、24 週目の ACR 反応率は、両リツキシマブ群ともプラセボ群に比べ統計的に有意に高かった (表 13)

表 13 : ACR 反応率 (24 週目)

	プラセボ +MTX (n=172)	リツキシマブ (500mg×2 回) +MTX (n=167)	リツキシマブ (1,000mg×2 回) +MTX (n=170)
ACR20	23.3 %	54.5 %*	50.6 %*
ACR50	9.3 %	26.3 %*	25.9 %*
ACR70	5.2 %	9.0 %	10.0 %

*p ≤ 0.0001 (vs プラセボ)

また、24, 48 週目において、QOL 評価を身体機能障害度評価 : Health Assessment

Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)、疲労感/倦怠感評価: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy –Fatigue (FACIT-F)、全般的 QOL 評価: MOS Short-Form 36-Item Health Survey (SF-36) を用いて行った。治療前から各評価時における各 QOL 評価のスコア比較において、臨床的に意味ありとする最小の差 (Minimal Clinically Important Differences: MCIDs) を HAQ-DI ≥ 0.22 、FACIT-F ≥ 4 、SF-36 (身体的 QOL) > 5.42 、SF-36 (精神的 QOL) > 6.33 と定義した場合、24 週目における MCIDs 達成率はプラセボ群に比べ両リツキシマブ群で有意に高く、リツキシマブ 1,000mg 群では全ての QOL 評価指標において有意に改善していた (表 14)。

安全性については、0 から 24 週における有害事象の発現率はプラセボ群、リツキシマブ各投与量間で差が無く (プラセボ: 74%、リツキシマブ 500mg: 77%、リツキシマブ 1,000mg: 76%)、0 から 48 週における有害事象の発現率も両リツキシマブ群間で差が無かった (リツキシマブ 500mg: 86%、リツキシマブ 1,000mg: 81%)。最も頻出した有害事象は投与時の輸注時反応で、初回投与時でリツキシマブ 500mg 群に比べリツキシマブ 1,000mg 群の方が発現頻度が高かったが (25%: 19%)、どちらの用量でも重篤な投与時反応は発現しなかった。重篤な感染症の発現率はプラセボ群で 8.81 回/100pt-year だったのに対しリツキシマブ 500mg 群、リツキシマブ 1,000mg 群でそれぞれ 2.62, 1.95 回/100pt-year であった。

これらの結果より、リツキシマブと MTX の併用治療は、活動性の RA に対するファーストラインの治療法として十分に効果的かつ安全であることが示された。

表 14

	プラセボ +MTX (n=172)	リツキシマブ (500mg×2) +MTX (n=167)		リツキシマブ (1,000mg×2) +MTX (n=170)	
	24 週時 (%)	24 週時 (%)	48 週時 (%)	24 週時 (%)	48 週時 (%)
EULAR response					
Moderate	29.1	49.1***	53.3	51.2***	47.6
Good	4.7	17.4***	19.8	11.8***	20.6
DAS28					
≤ 3.2 (低疾患活動性)	4.7	17.5**	20.0	12.4*	24.3
< 2.6 (臨床的寛解)	2.3	9.6*□	9.1	9.4**	11.2
HAQ-DI ≥ 0.22	47.7	66.1**	73.3	58.2**	68.8
FACIT-F ≥ 4	2.12	5.51**	-	6.53***	-
SF-36 (身体) > 5.42	30.6	46.1**	-	48.4**	-
SF-36 (精神) > 6.33	23.8	33.6	-	34.8*	-

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.0001 vs プラセボ

5) 構造的関節破壊の進展抑制を検討したプラセボ対照二重盲検比較試験⁵⁾。

Tak PP, et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with

rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial.
Ann Rheum Dis 2011;70:39-46

(対象)

関節リウマチ罹患歴 8 週以上、4 年以下で、メトトレキサート (MTX) 治療歴を有さず、活動性病変 (腫脹関節数 ≥ 8 及び圧痛関節数 ≥ 8 、及び CRP $\geq 1.0\text{mg/dL}$)、リウマトイド因子陰性例では X 線所見による骨破壊性変化を認める例を対象とし、リツキシマブによる関節破壊の抑制についてプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本試験には、欧州、米国、南米、アジア、豪州より 169 施設が参加した。

(方法)

MTX を開始するとともに、リツキシマブ 500mg、1,000mg またはプラセボを 2 週間開けて 2 回点滴静注した (day1, 15)。MTX は 7.5mg/週から開始し、忍容性を確認しながら 8 週目までに 20mg/週へと増量した。リツキシマブの各回投与時に静注メチルプレドニゾロン (mPSL) 100mg によるプレメディケーションを行った。試験開始から 24 週目時点で疾患活動性を評価し、(臨床的寛解とされる) DAS28-ESR < 2.6 に至らない場合には治験薬 (リツキシマブ or プラセボ) の再投与を可能とし、24 週目以降に DAS28-ESR が ≥ 2.6 に再上昇した例についてはその時点で再投与を行った。試験期間中は、経口ステロイド剤、および非ステロイド性抗炎症剤の用法用量を変更することなく継続可としたが、静注ステロイドや DMARDs の追加は禁止した。

スクリーニング時、24 週目、及び 52 週目に関節の X 線検査を実施し、関節破壊進行抑制を Genant-modified total Sharp score (mTSS) 用いてを評価した。主要評価は 52 週目における mTSS とし、併せて ACR 反応率、EULAR response についても評価した。

(結果)

計 755 例が登録され、748 例において有効性/安全性評価が、715 例において X 線所見による関節破壊の検討が可能であった。ほとんどの症例が再投与を受け (80~84%、再投与率について各群間の差なし)、再投与例の約 80%は 30 週目までに再投与を受けた。有効性を表 15 に示したが、主要評価項目である 52 週時における Genant-modified total Sharp score (mTSS) の変化量は、プラセボ群に比較してリツキシマブ 1,000mg 群において有意に低値を示し、関節破壊進行の抑制が示された。リツキシマブ 500mg 群においても、関節破壊の抑制効果は認められるが、プラセボ群との比較において有意な差は認められなかった。リツキシマブ群における関節破壊抑制効果は 24 週時においても確認されている。

また、関節破壊進行の抑制に加え、症状改善 (ACR 反応率)、臨床的改善 (EULAR response, DAS28-ESR)、QOL の改善も認められた。

表 15

	プラセボ + MTX (N=232)	リツキシマブ (500mg×2) + MTX (N=239)	リツキシマブ (1000mg×2) + MTX (N=239)

関節破壊 24 週時			
mTTS 変化量	0.701	0.580	0.328 *
% pts with no progression	59%	63%	70% *
52 週時			
mTTS 変化量	1.079	0.646	0.359 **
% pts with no progression	53%	58%	64% *
疾患活動性 (52 週時)			
ACR20	64%	77% *	80% ***
ACR50	42%	59% ***	65% ***
ACR70	25%	42% ***	47% ***
ACR90	9%	17% *	16% *
EULAR good response	18%	39% ***	42% ***
DAS28-ESR 変化量	-2.06	-3.05 ***	-3.21 ***
QOL 改善 HAQ-DI 変化量	-0.628	-0.905 ***	-0.916 ***

*p<0.05, **p<0.001, ***p<0.0001 vs プラセボ

安全性については、プラセボ群、リツキシマブ 500mg 群、リツキシマブ 1,000mg における有害事象の発現率は、それぞれ 81%、76%、79%であり、このうち重篤な有害事象は、それぞれ 10%、9%、10%であった。重篤な感染症の発現率は、プラセボ群、リツキシマブ 500mg 群、リツキシマブ 1,000mg 群、それぞれ 5%、2%、3%であり、各群間において差がなかった。

試験継続が困難であった有害事象は、関節リウマチの悪化（プラセボ群の 5 例）、輸注時反応（リツキシマブ 500mg 群の 1 例、リツキシマブ 1,000mg 群の 3 例）であった。死亡例が 3 例（肺炎 2 例、脳梗塞 1 例）に認められたが、いずれもプラセボ群であった。

リツキシマブ投与に伴う輸注時反応の主なものは、咽頭違和感、掻痒、皮疹および発熱であり、リツキシマブ 1,000mg 群の第 1 回目投与時に頻発したが、2 回目以降の投与時の発現頻度はリツキシマブ 500mg 群と差が無かった。

以上より、リツキシマブは疾患活動性の改善のみならず、関節破壊の進展抑制にも有用であると考察される。

6) リツキシマブの繰返し投与による安全性と有効性を検討した二重盲検比較臨床試験⁶⁾

Rubbert-Roth A, et al. Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: results of a Phase III randomized study (MIRROR). Rheumatology 2010;49:1683-1693.

(対象と方法)

メトトレキサート (MTX) 10~25mg/週の一定量を 12 週間継続するも活動性（腫脹関節数 $\geq$ 8 及び圧痛関節数 $\geq$ 8、及び CRP $\geq$ 6mg/L または ESR $\geq$ 28mm/時）を呈する

RA 患者を対象とし、下記の 3 群に割り付けた (表 16)。MTX は試験開始前の用量を継続した。

表 16

	1 コース目	2 コース目
グループ 1	リツキシマブ 500mg×2 回	リツキシマブ 500mg×2 回
グループ 2	リツキシマブ 500mg×2 回	リツキシマブ 1,000mg×2 回
グループ 3	リツキシマブ 1,000mg×2 回	リツキシマブ 1,000mg×2 回

各コースともリツキシマブの投与は 2 週間間隔で 2 回 (Day1, Day 15) 点滴静注した。2 コース目の投与は 1 コース目開始から 24 週後に行い、主要評価項目は 1 コース開始から 48 週時 (2 コース開始から 24 週時) の ACR 反応率とし、副次的評価項目として 48 週時 EULAR response、DAS28 評価とした。

(結果)

主要評価項目の 48 週時の ACR 反応率を表 17 に、副次的評価項目を表 18 に示した。ACR 反応率は、グループ 3 がグループ 1、2 に比較して反応率が高い傾向を示したが、有意差は認められなかった。一方 EULAR response では、グループ 3 がグループ 1、2 に比較して有意に改善率が高かった。

表 17：48 週時の ACR 反応率

	グループ 1 リツキシマブ 500mg/500mg (n=134)	グループ 2 リツキシマブ 500mg/1,000mg (n=119)	グループ 3 リツキシマブ 1,000mg/1,000mg (n=93)
ACR20	64%	64%	72%
ACR50	39%	39%	48%
ACR70	20%	19%	23%

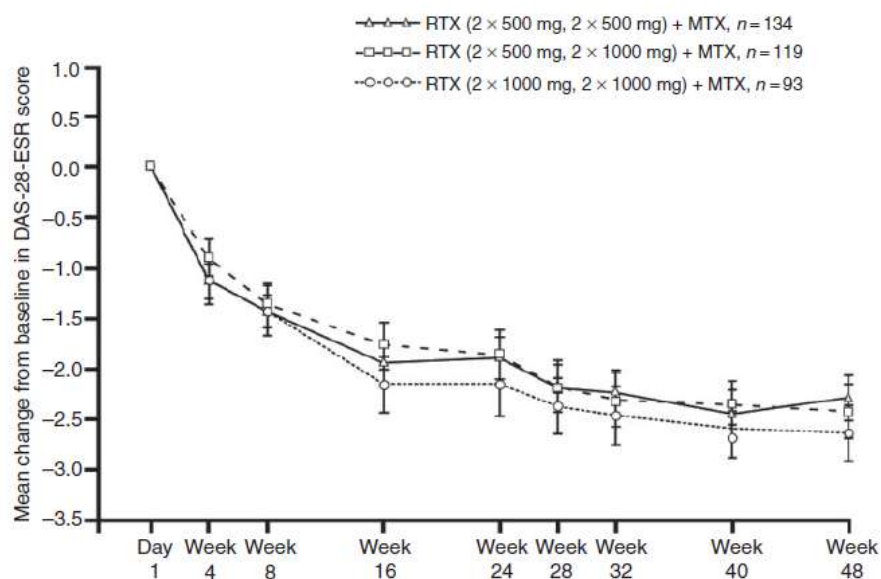
表 18：48 週時 EULAR response、DAS28 評価

	グループ 1 リツキシマブ 500mg/500mg (n=134)	グループ 2 リツキシマブ 500mg/1,000mg (n=119)	グループ 3 リツキシマブ 1,000mg/1,000mg (n=93)
EULAR response 中等度以上改善	73%	72%	89%*
DAS28 低疾患活動性 寛解	23% 9%	17% 13%	27% 19%

*P<0.05 vs グループ 1 (リツキシマブ 500mg/500mg)

DAS28-ESR を指標とする疾患活動性の推移を図 1 に示したが、いずれの試験群でも 48 週を通じて疾患活動性の持続的低下が認められた。

図 1



安全性について表 19 に示したが、主たる有害事象の種類は、鼻咽頭炎、上気道感染、輸注時反応であった。輸注時反応の種類としては、咽頭浮腫、気管支攣縮、紅潮、血圧低下、咽頭部違和感、掻痒、発熱等であり、1 コース目で発現率が高く 2 コース目には減少した。感染症は約 60%の例で発現しており、上気道炎、下気道炎、尿路感染であった。日和見感染は認められなかった。尚、有害事象の発現傾向に試験群間の差は認められなかった。

表 19

	グループ 1 リツキシマブ 500mg/500mg (n=134)	グループ 2 リツキシマブ 500mg/1,000mg (n=119)	グループ 3 リツキシマブ 1,000mg/1,000mg (n=93)
全有害事象 n(%)	121(90)	106(89)	85(91)
重篤な有害事象 n(%)	15(11)	21(18)	16(17)
輸注時反応 n(%)			
第 1 コース目			
全輸注時反応	44(33)	27(23)	25(27)
重篤な輸注時反応	4 (3)	0 (0)	0 (0)
第 2 コース目			
全輸注時反応	22(18)	16(15)	17(19)
重篤な輸注時反応	0 (0)	1(<1)	0 (0)
感染症 n(%)			
全感染症	75(56)	73(61)	60(65)
重篤な感染症	4 (3)	4 (3)	2 (2)

<日本における臨床試験等*>

1) なし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

1) Cochrane review

Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews (Review). Singh JA, et al. Publication: Issue 4, 2010.

Cochrane review では、関節リウマチ治療に用いられる生物学的製剤（アバタセプト-CTLA4-Ig、アダリムマブ-抗 TNF 製剤、アナキンラ-IL-1R アンタゴニスト、エタネルセプト-抗 TNF 製剤、インフリキシマブ-抗 TNF 製剤、およびリツキシマブ-抗 CD20 抗体の 6 種類）について有効性、安全性の比較目的にて Chochrane Library のレビューを行った。

有効性評価を、各薬剤のプラセボに対する ACR50（米国リウマチ学会基準における臨床症状の 50%改善）達成率で比較した場合、アナキンラ（抗 IL-1 受容体アンタゴニスト）有効性に劣っている以外、いずれの生物学的製剤もほぼ同等の有効性を有していると判断された（表 1-1）。

安全性については、有害事象による被験薬の投与中止率を指標として評価した場合、アダリムマブ、アナキンラ、インフリキシマブで中止率が高かったが、他の薬剤の中止率は低かった（表 1-2）。

表 1-1

	オッズ比 (95%CI) *	評価論文数
アバタセプト	2.98 (1.79-4.97)	6
アダリムマブ	3.70 (2.40-5.70)	8
アナキンラ	1.68 (0.83-3.41)	3
エタネルセプト	4.97 (2.70-9.13)	4
インフリキシマブ	2.92 (1.37-6.24)	3
リツキシマブ	4.10 (2.02-8.33)	3

*各薬剤群のプラセボ群に対する ACR50 達成率のオッズ比

表 1-2

	オッズ比 (95%CI) *	評価論文数
アバタセプト	1.24 (0.88-1.76)	6
アダリムマブ	1.54 (1.12-2.12)	8
アナキンラ	1.67 (1.22-2.29)	5
エタネルセプト	0.82 (0.56-1.19)	4
インフリキシマブ	2.21 (1.28-3.82)	3
リツキシマブ	1.39 (0.65-2.76)	3

*各薬剤群のプラセボ群に対する投与中止率のオッズ比

2) Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. Buch MH, et al. Ann Rheum Dis 2011;70:909-920 ⁷⁾

欧米のリウマチ専門医、臨床試験に参加した患者の代表ら一堂に会し、MEDLINE、EMBASE 及び COCHRANE データベースより抽出してきたリツキシマブの有効性、安全性に関する報告について総合的に評価し、リツキシマブを用いた関節リウマチ治療における有効性、安全性、使用に当たっての留意点をまとめている。

カテゴリーIa： システマティックレビュー又はメタ・アナリシス

カテゴリーIb： 無作為化比較試験

カテゴリーIIa： 非無作為化試験

カテゴリーIIb： その他の準実験的研究

カテゴリーIII： 症例集積研究、症例報告、横断研究

カテゴリーIV： 専門家委員会や有識者意見

B 細胞は形質細胞の前駆細胞としてのみならず、（自己）抗体産生、（自己）抗原提示やサイトカイン産生等を介して自己免疫疾患の発症と維持に重要な役割を果たしている。リツキシマブは B 細胞表面の CD20 分子を標的とし、B 細胞を ADCC や CDC、アポトーシス誘導を介して B 細胞を傷害することで、自己免疫疾患の改善に導く。CD20 は pre-B からメモリー B 細胞に発現し、幹細胞やプラズマ細胞には発現していない。リツキシマブにより末梢血中の B 細胞は枯渇状態となるが、骨髄や滑膜組織における B 細胞消失は部分的である。リツキシマブ投与による B 細胞枯渇の後、未熟 B 細胞から成る新たな B 細胞集団が再構築される。B 細胞の再構築と共に病状の再発を認める例もいるが、持続的寛解を認める例もあり、この点については今後更なる検討が必要である。

欧米においては、リツキシマブは抗 TNF 治療抵抗性の関節リウマチに対して効能効果を有しており、既に 100,000 人に使用されている。1 コース当たりの用法用量は、リツキシマブ 1 回当たり 1,000mg を 2 週間空けて計 2 回投与する。リツキシマブは、単剤よりもメトトレキサート（MTX）との併用で臨床的有用性が高く（カテゴリーIa）、奏功例においては、1 コースの治療で通常 6 ヶ月以上改善効果が持続する（カテゴリーIb）。また、関節破壊の進展抑制についても 2 年間持続ことが報告されている（カテゴリーIb）。

リツキシマブは自己抗体（リウマチ因子（RF）、抗 CCP 抗体）陰性例に比較し、陽性例においてより効果が高く、治療対象の選択において有用な指標となる（カテゴリーIa）。MTX 治療抵抗性の関節リウマチを対象とした 2 つの無作為化比較試験の統合分析の結果を表 2-1 に示したが、MTX 未治療例や、抗 TNF 治療無効例を対象とした試験においても、自己抗体陰性例に比較し、陽性例に対する治療効果が高い。

表 2-1： MTX 治療抵抗性の関節リウマチを対象とした 2 つの無作為化比較試験の統合分析

	Week 24		Week 48	
	自己抗体(+)	自己抗体(-)	自己抗体(+)	自己抗体(-)
ACR 反応率 (n)	514	106	506	101
ACR20 (%)	62.3*	50.9	71.7	51.5
ACR50 (%)	32.7*	19.8	44.9**	22.8
ACR70 (%)	12.1	5.7	20.9*	6.9
EULAR outcome (n)	507	105	496	101

EULAR response (%)	74.8*	62.9	84.3*	72.3
DAS28 平均低下度	-1.97**	-1.50	-2.48***	-1.72

*p<0.05, **p<0.001, ***p<0.0001 vs 自己抗体(-)

疾患活動性が高い例 (DAS28 >3.2) については、生物学的製剤による治療介入が勧められるが、臨床試験では抗 TNF 治療無効との判断から 4～8 週間以内にリツキシマブ治療が開始されている。リツキシマブ投与による肝炎ウイルスの再活性化が悪性リンパ腫において報告されていることから、リツキシマブによる治療開始に先立ち HBV, HCV の検査が勧められる。しかしながら、関節リウマチに対するリツキシマブ投与により肝炎ウイルスの再活性化が生じたとの報告は今のところ 1 件のみである。

抗 TNF 治療においては、活動性結核および潜在性結核感染のスクリーニングが必須とされているが、リツキシマブの臨床試験では活動性結核の検査のみが実施されている。悪性リンパ腫における所見では、リツキシマブ投与により結核の発現率が増加したとの報告はない。

リツキシマブの投与量については、抗 TNF 治療効果不十分例に対する用法用量として 1 回当たり 1,000mg/body を Day 1 と Day 15 の計 2 回投与が承認となっている。本用法用量において、臨床症状、身体機能の改善に加え、X 線所見による関節破壊の進展抑制が確認されている。その後、MTX を含む疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) 治療抵抗例を対象に、リツキシマブの 1 回当たり 500mg/body の計 2 回投与が検討されているが、臨床的改善効果は低用量 (500 mg×2 回) と高用量 (1,000 mg×2 回) との間でほぼ同等である (カテゴリー Ib)。X 線所見による関節破壊の進展についても、低用量と高用量とでほぼ同等の進展抑制効果が得られているが、高用量ではプラセボとの比較において統計的有意差をもって関節破壊の進展抑制が認められている。

リツキシマブの投与に当たっては、リツキシマブ投与時の輸注時反応 (infusion reaction) の頻度および重篤度の軽減のため、リツキシマブ投与の前に 100mg/body の静注メチルプレドニゾロンによるプレメディケーションが推奨される (カテゴリー Ib)。このプレメディケーションはリツキシマブの第 1 回目投与時に特に重要である。臨床試験では、解熱鎮痛剤や抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションが施行されているが、抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションの必要性についての意義は不明である。

リツキシマブによる治療効果発現は、抗 TNF 製剤と比較してやや緩慢であり、通常は治療開始から少なくとも 16 週内に効果発現が期待される (カテゴリー Ia)。一方、リツキシマブによる B 細胞枯渇は急激に生じる (カテゴリー Ia)。臨床的寛解に至らない例 (DAS28 ≥2.6) や疾患活動性が残存する例についてはリツキシマブによる再投与を考慮するが、再投与は 24 週目以降に考慮する (カテゴリー IV)。リツキシマブの再投与に関しては、症状再発時に投与、または定期的維持療法 (例えば 6 ヶ月毎) などを含め、まだ十分に検討されていない。

安全性については、主たる有害事象はリツキシマブ投与時の輸注時反応であり、第 1 回目投与時に頻発し (ステロイドによるプレメディケーションを行った場合で 30～35% の例に発現)、2 回目投与時には減少する (カテゴリー Ia)。輸注時反応はの重篤

度は、ほとんどは軽度～中等度であり、治療介入（解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤、気管支拡張剤、ステロイドなどの投与）を必要とするものは稀であり、リツキシマブ投与を断念せざるを得ない輸注時反応も極めて稀（<1%）である。輸注時反応は静注ステロイドによるプレメディケーションで予防可能である（カテゴリーIa）。

感染症については、悪性リンパ腫における所見では、带状疱疹、日和見感染を含め、リツキシマブによる感染症リスクの増加は認められていない（カテゴリーIIb）。関節リウマチを対象とした長期安全性観察において、带状疱疹の発現が 2%の症例（0.98 events/100 patient-year）に発現しているが、この発現率は抗 TNF 製剤と同等である（1.11 events/100 patients-year）。関節リウマチを対象とした 2 つの臨床試験において、プラセボ群に比較してリツキシマブ 1,000mg×2 回投与群に重篤な感染症発現率が高い傾向を示しているが（日和見感染はなし）、最近の 3 つの無作為化比較試験を組み込んだメタ・アナリシスでは、プラセボ群と比較してリツキシマブ群における感染症リスクの増加は認められていない。リツキシマブによる関節リウマチを対象とした 9 つの試験の統合解析より、発現率≥2%の感染症について表 2-2 に示した。

リツキシマブの投与を受けた関節リウマチ症例のうち 6 例に進行性多巣性白質脳症（PML）の発現が報告されており、発現リスクは 1:20,000 と概算される。（参考：乾癬に対する efalizumab では 1:400 の発現リスク、多発性硬化症に対する natalizumab では 1:1,000 の発現リスク）。これら PML 発症の関節リウマチ例では、1 例を除き、長期罹病歴に伴う長期の免疫抑制治療歴を有していた（1 例については早期の関節リウマチで MTX 治療歴を有していなかった）。現時点では、PML 発症のリスクファクターは同定されておらず、リスクは低いものの今後の観察は継続されるべきである。

表 2-2：プラセボ群との比較による 6 ヶ月の間に発現した有害事象件数・感染症の種類

	プラセボ+MTX (n=570)	リツキシマブ+ MTX (n=877)
何らかの有害事象*の発現例数 (%)	223 (39.1)	353 (40.3)
発現率≥2%の感染症		
鼻咽頭炎	43 (7.5)	63 (7.2)
上気道炎	37 (6.5)	64 (7.3)
尿路感染	31 (5.4)	31 (3.5)
気管支炎	19 (3.3)	27 (3.1)
副鼻腔炎	20 (3.5)	25 (2.9)
胃腸炎	14 (2.5)	12 (1.4)
咽頭炎	12 (2.1)	11 (1.3)
重篤な感染症の発現例数 (%)	9 (1.6)	15 (1.7)

肺炎	2 (0.4)	2 (0.2)
胃腸炎	2 (0.4)	1 (0.1)
腎盂腎炎	0	3 (0.3)
気道感染	2 (0.4)	0
細菌性膿瘍	1 (0.2)	0
腸管膿瘍	1 (0.2)	0
気管支炎	0	1 (0.1)
気管支肺炎	1 (0.2)	0
蜂巣炎	0	1 (0.1)
壊疽性蜂巣炎	0	1 (0.1)

*輸注時反応を含む

(まとめ)

Points to Consider for treatment with rituximab

1. 適応

- ・ 抗 TNF 製剤で効果不十分（又は抗 TNF 製剤に不認容）の関節リウマチで、少なくとも中等度の疾患活動性を有する症例
- ・ 抗 TNF 製剤が禁忌（例えばリンパ腫併発の例など）で、メトトレキサート等の疾患修飾性抗リウマチ薬の効果が不十分な症例

2. 禁忌

- ・ リツキシマブに対する過敏性を有する例
- ・ 活動性の感染症や心不全合併例
- ・ 妊婦

3. 治療前のスクリーニング

- ・ 罹患歴、身体検査、理学的検査、臨床検査
- ・ 免疫グロブリン値
- ・ B 型肝炎（C 型肝炎についても考慮）
- ・ ワクチン投与の必要性（必要と判断された場合にはリツキシマブ治療前に施行）

4. 用法用量、併用薬

- ・ 1 回当たり 1,000mg/body を 2 週間空けて 2 回（承認用法用量）
- ・ 1 回当たり 500mg/body を 2 週間空けて 2 回投与する場合でも、(1,000mg×2 回と)同様の臨床的・機能的・画像診断上の改善が期待される（但し、抗 TNF 製剤未治療例を対象としたデータであり、抗 TNF 治療抵抗性を対象とした場合のデータは無い）
- ・ 各リツキシマブ投与前に、静注ステロイド 100mg によるプレメディケーションを行う
- ・ メトトレキサートの併用がより効果的であり、他の疾患修飾性抗リウマチ薬との併用もおそらく有効である。

5. 効果判定基準

- ・ バリデートされた指標を用いること
- ・ 最小的有効性基準は DAS28 における 1.2 以上の減少量（又は他の評価方法による同等基準）
- ・ 寛解目標（DAS28<2.6、simplified disease activity index: SDAI ≤ 3.3、又は clinical disease activity index: CDAI ≤ 2.8）、又は低疾患活動性（DAS28 ≤ 3.2、SDAI ≤ 11、又は CDAI ≤ 10）を目指す

- ・ 機能的改善、QOL の改善は、通常 16 週内に達成する

6. 再投与

- ・ 先行するリツキシマブ治療の有効例について、先行治療から 16 週以降の評価で疾患活動性が残存、或いは再燃例に実施する。
- ・ 残存する疾患活動性 (DAS28 $\geq$ 3.2、SDAI>3.3、又は CDAI>2.8)
- ・ 再燃 (DAS28 の 0.6 以上の増加)

7. 有害事象

- ・ 輸注時反応 (Infusion reaction) : 第 1 回目投与時に 30~50% の例で発現、2 回目投与時には発現率減少
- ・ 重篤な輸注時反応の発現は稀
- ・ 感染症の発現率は、特に血中 IgG 値が低下する例において、プラセボ群と比較して若干高くなる
- ・ PML の発現報告あり (~1:20,000)

3) Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic disease, 2010. Furst DE, et al. Ann Rheum Dis 2011;70:i2-i36.⁹⁾

各地域 (欧州、米国、南米、豪州、アジア) のリウマチ学専門家が集い、関節リウマチ治療に使用される各生物学的製剤 (リツキシマブを含め計 6 剤) の安全性・有効性に関する最近の報告についてシステマティックレビュー/メタ・アナリシスを行った。リツキシマブについての特記事項は下記の通りである。

- ・ リツキシマブは米国 FDA、欧州 EMEA から TNF α 阻害剤効果不十分で中等～高度の疾患活動性を有する関節リウマチに対して承認が得られている (カテゴリー A 及び D)。TNF α 阻害剤が適さない場合の代替としても有用である (カテゴリー D)。リツキシマブによる臨床症状の改善効果は、疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) 治療効果不十分例、及び TNF α 阻害剤効果不十分例のいずれを対象とした場合でも、自己抗体陽性 (RF、抗 CCP 抗体) の例においては自己抗体陰性例に比較して高い (カテゴリー C、D)。
- ・ リツキシマブの臨床試験では、1 回当たり 500mg $\times$ 2 回、又は 1,000mg $\times$ 2 回の 2 用量が用いられている。ACR 反応率評価では、どちらの用量でも有効性に大差ないが、レントゲン所見による関節破壊の進展抑制においては、高用量 (1,000mg $\times$ 2 回) の方が低用量 (500mg $\times$ 2 回) より効果が高い (カテゴリー A)。リツキシマブはメトトレキサート (MTX)、又は他の疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) との併用使用、又はリツキシマブ単独で使用される (カテゴリー A、D)。
- ・ 臨床試験では、リツキシマブによる治療効果の発現は、治療開始から 8~16 週に表れる (カテゴリー A、D)。リツキシマブ奏功例へのリツキシマブ再投与は同様に有効であり (カテゴリー C、D)、オープンラベルによるリツキシマブ継続投与試験では 6 年間寛解を維持している (カテゴリー D)。リツキシマブ再投与を受けた例のほ

とんどは前回のリツキシマブ投与から 24 週以降に再投与を受けているが、リツキシマブの 6 ヶ月毎の定期的治療継続は、疾患活動性が再上昇した際に投与する **ondemand treatment** に比較し、リツキシマブ投与に伴う有害事象発現率が低く有効と考えられる（カテゴリーB）。リツキシマブ無効例へのリツキシマブ再投与については議論の余地あり（カテゴリーC）。

- ・ レトロスペクティブ解析および 2,500 例の観察的試験の結果、ある TNF 阻害剤が効果不十分であった場合、他の TNF 阻害剤への切り替えに比較し、リツキシマブへの切り替えの方がより有効性が高かった。ランダム化試験では、リツキシマブによる臨床的改善効果はリツキシマブ単独に比較してリツキシマブと MTX の併用使用で高かった（カテゴリーA）。リツキシマブ関節破壊進展の抑制効果については、MTX の治療歴を有さない例や抗 TNF 治療効果不十分のどちらにおいても認められており（カテゴリーA）、リツキシマブ 1,000mg×2 回と MTX の併用は、MTX 単独に比較して 1 年後の関節破壊が有意に抑制されていた（カテゴリーB）。
- ・ リツキシマブによる悪性リンパ腫治療にて、B 型肝炎ウイルスの再活性化による死亡例が認められており、B 型肝炎罹患例へのリツキシマブ投与は通常では禁忌である。C 型肝炎例については、C 型肝炎ウイルス関連の寒冷凝集素血症性血管炎に対するリツキシマブ投与の有効性が報告されている（カテゴリーA、D）が、C 型肝炎陽性例の関節リウマチへの使用報告はない。
- ・ 通常、抗 TNF 製剤による治療に先立ち、結核（活動性結核および潜在性結核）のスクリーニングが必須とされる。リツキシマブの抗 TNF 治療効果不十分例を対象とした臨床試験では、活動性結核の例について除外されている。悪性リンパ腫においてはリツキシマブによる結核の発現率の上昇は認められていないが、結核のスクリーニングの必要性を否定する十分なデータはない。
- ・ 抗 TNF 製剤および他の生物学的製剤と同様に、リツキシマブにおいても重篤な細菌感染のリスク上昇が懸念される。リツキシマブ継続投与試験において、合計 9 回の繰り返し治療が施行されているが、重篤な感染症の発現件数の増加はみとめられていない（カテゴリーA、D）。リツキシマブの投与により、血中 IgM, IgA, IgG の低下が認められるが、IgM 低下例における重篤な感染症発現の増加は認められていない（カテゴリーB）。リツキシマブの繰り返し投与により血中 IgG が正常値下限を下回った例において、感染症の発現件数が増加しているが（カテゴリーC）、リツキシマブの継続投与のオープン試験において、IgG が正常値範囲内にあった例における感染症発現の増加は認められていない。一方、リツキシマブ投与前から血中 IgM, IgA が正常値下限を下回っている例においては感染症への注意が必要である（カテゴリーC）。リツキシマブと抗 TNF 製剤（アダリムマブ or エタネルセプト）の併用療法に関する試験においては、試験期間 6 ヶ月の間で感染症の発現増加は認められなかった（カテゴリーC）。
- ・ リツキシマブの有害事象の主たるものは、リツキシマブ投与に伴う輸注時反応で

る。この輸注時反応は、リツキシマブ第1回目投与時に頻発し（～35%の発現率）、2回目投与時には減少する（5～10%）。静注ステロイドによるプレメディケーションは、輸注時反応の発現率低下、重篤度軽減に有効である（カテゴリーA、C、D）。

- ・ リツキシマブ投与を受けたリウマチ性疾患の患者で進行性多巣性白質脳症（PML）の発現例が報告されているが、リツキシマブと PML 発症の因果関係については不明である。
- ・ リツキシマブ投与後、肺炎球菌等に対する免疫応答の減弱が報告されている。また、リツキシマブ投与後にインフルエンザワクチンに対する抗体価の減少が認められている（しかしながら、低値ではあるが 6～10 ヶ月間抗体価は持続）。リツキシマブ治療を受けるに当たっては、必要に応じて各年毎に予防的ワクチンの接種が推奨される（カテゴリーB）。

カテゴリーA：少なくとも1つ以上のランダム化比較試験の結果、又は複数のランダム化比較試験のメタ・アナリシス

カテゴリーB：少なくとも1つ以上の非ランダム化比較試験、又はその他の実験的研究、又はランダム化比較試験やメタ・アナリシスから外挿される勧告

カテゴリーC：非実験的記述的研究（比較研究、相関研究、症例対照研究）

カテゴリーD：専門家委員会や権威者の意見、又はランダム化比較試験、メタ・アナリシス、非ランダム化試験、実験的研究等から外挿される勧告

4) Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systemic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. Nam JL, et al. Ann Rheum Dis 2010;69:976-986.⁸⁾

欧州リウマチ学会（EULAR: European League Against Rheumatism）におけるガイドライン（recommendation）作成に当たり、関節リウマチ治療における生物学的製剤の有効性、安全性に関する報告を総合的にレビューした論文。

（方法）

Medline, Embase および Cochrane データベースについて、インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、セルトリズマブ・ペゴール、ゴリムマブ（以上、抗 TNF 製剤）、アナキンラ（抗 IL-1R 拮抗剤）、アバタセプト（抗 CTLA-4 製剤）、トシリズマブ（抗 IL-6R 抗体）、およびリツキシマブ（抗 CD20 抗体）の9種の生物学的製剤に関する1962年～2009年に発行された臨床論文、並びに2007年及び2008年の米国リウマチ学会、欧州リウマチ学会要旨集の抄録について総合的にレビューした。

（結果）

計 11,458 の公表論文、抄録をスクリーニングし、評価基準に合致した 87 の臨床論文および 40 の抄録についてレビューの上、総合的に解析した。

結論として、関節リウマチに対する生物学的製剤の使用は主として、(1)メトトレキサート (MTX) 未治療例、(2)MTX 効果不十分例、(3)他の疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) 効果不十分例を対象としており、これらの背景を有する患者集団を対象とした多くの無作為化比較臨床試験にて有効性が確認されている (エビデンスレベル 1B)。

インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブの各薬剤 (およびこれらの抗 TNF 製剤による成績の統合評価)、並びにアナキンラ、アバタセプト、トシリズマブについては、幾つかのシステマティックレビューやメタ・アナリシスの報告があり、アナキンラについては、他の生物学的製剤に比較して有効性が劣る。

抗 TNF 製剤の有効性は普遍的ではなく、ある抗 TNF 製剤が効かなくなった場合には他の抗 TNF 製剤への切換えが有効と考えられるが、いずれも小規模の非比較試験しか実施されておらず十分なデータはない (エビデンスレベル 3b)。

作用機序の違う生物学的製剤 (アバタセプト、リツキシマブ、トシリズマブ)、および最近承認となったゴリムマブについては、抗 TNF 製剤効果不十分例に対し、プラセボ対照比較試験が実施されており、当該患者集団に対する有効性が示されている (エビデンスレベル 1B)。しかしながら、抗 TNF 製剤効果不十分例に対してこれらの生物学的製剤のどれを選択するのがベストかについては、直接の比較が行われておらず不明である。

生物学的製剤と DMARDs との併用は、DMARDs 単独に比較して高い治療効果をもたらすが、MTX を含む DMARDs 不認容の例における生物学的製剤の単独治療についても有効であることが示されている (但し、アバタセプトおよびインフリキシマブについては当該集団に対する臨床試験は実施されておらず不明である)。また、抗 TNF 製剤とリツキシマブの併用は、抗 TNF 製剤単剤治療に比較して有効性が高いことも報告されている (エビデンスレベル 1B)。

安全性については、生物学的製剤の使用は DMARDs に比較し、使用開始から 6 ヶ月間における細菌感染のリスクが高い。また、抗 TNF 抗体製剤の使用に当たっては結核の発現に注意が必要である (エビデンスレベル 3B)。抗 TNF 製剤以外の生物学的製剤の結核発現のリスクについては、現時点では少ないと判断される。

悪性腫瘍の発現率については、現時点では生物学的製剤の使用の有無で差が無いと判断される (エビデンスレベル 3B)。

以上より、関節リウマチに対する生物学的製剤の有効性が確認された。一方で安全性については引き続きサーベイランスを継続する必要があると判断された。

(参考データ)

- ① メトトレキサート (MTX) 効果不十分である関節リウマチ症例に対する MTX と生物学的製剤の併用使用成績

評価対象とした生物学的製剤の 9 種類いずれも、MTX 効果不十分の関節リウマチ症例に対する臨床試験（MTX+生物学的製剤）vs（MTX+プラセボ）にて、その有効性が確認されている。これら 9 種類の生物学的製剤の計 16 論文の統合解析では、6 ヶ月目における ACR20、ACR50、ACR70 の相対リスクは、それぞれ 2.16 (95%CI: 1.83~2.55)、3.20 (95%CI: 2.6~3.95)、4.82 (95%CI: 2.43~9.57) であった。

12 ヶ月目における ACR20、ACR50、ACR70 について、アバタセプト、アダリムマブ、セルトリズマブ・ペゴール、インフルキシマブ、トシリズマブおよびリツキシマブの 6 種類、計 7 論文の統合解析では、それぞれ 2.47 (95%CI: 1.99~3.07)、3.64 (95%CI: 2.74~4.83)、4.79 (95%CI: 3.65~6.29) であった。

12 ヶ月目における X 線所見による関節破壊の進行抑制では、アバタセプト、アダリムマブ、セルトリズマブ・ペゴール、インフリキシマブ、トシリズマブで改善、12 ヶ月目における QOL 評価では、アバタセプト、アダリムマブ、セルトリズマブ・ペゴールおよびリツキシマブで改善が認められている。

②抗 TNF 生物学的製剤が効果不十分である関節リウマチ症例に対する生物学的製剤単剤の使用成績

抗 TNF 以外の作用機序を有する生物学的製剤であるアバタセプト、リツキシマブ、トシリズマブ、および最近承認となった抗 TNF 製剤であるゴリムマブについて、既存の抗 TNF 製剤治療で効果不十分の関節リウマチ例を対象とした試験成績が報告されている。アバタセプト、リツキシマブ、トシリズマブ、又はゴリムマブ+DMARDs vs. プラセボ+DMARDs との比較試験の統合解析では、6 ヶ月目の ACR20、ACR50、ACR70 はそれぞれ 2.78 (95%CI: 2.28~3.38)、5.00 (95%CI: 3.45~7.24)、8.27 (95%CI: 3.65~18.76) であった。

6 ヶ月目における X 線所見による関節破壊進行の抑制効果はリツキシマブで高く、QOL についてはアバタセプト、リツキシマブ、トシリズマブ、およびゴリムマブのいずれでも改善効果が認められている。

（3）教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Primer on the rheumatic disease (13 版)

リツキシマブは DMARDs の効果が不十分、もしくは抗 TNF 製剤に治療抵抗性を示す活動性の高い関節リウマチ患者を対象に承認されている。リツキシマブの用法用量は、1 回当たり 1000 mg/body を 2 週間空けて 2 回投与し、これを 1 コースとする。リツキシマブの投与前にメチルプレドニゾロンによるプレメディケーションを行うことでリツキシマブ投与に伴う輸注時反応の減弱が可能である。

リツキシマブの関節リウマチにおける正確な作用機序は明確ではないが、B 細胞を枯

渴することにより、B 細胞から T 細胞への抗原提示の遮断による T 細胞抑制、および B 細胞性サイトカインの減少が考えられる。

リツキシマブ投与により末梢血中 B 細胞数は 97%以上減少するが、免疫グロブリン濃度は正常範囲内を維持する。リウマチ因子は減少する場合もあるが、臨床効果はリウマチ因子の減少前から発現する。

リツキシマブによる末梢血 B 細胞の減少は 3 ヶ月以上持続し、投与後 8 ヶ月当たりから naïve B 細胞を主体とする B 細胞ポピュレーションの再構成に伴う B 細胞数の増加が認められる。

リツキシマブの再投与は病勢コントロールに有効であり、リツキシマブの忍容性は、リツキシマブ投与時の軽度～中等度の輸注時反応以外ほとんど問題ない。尚、長期投与における安全性については未だ十分なデータの集積は無い。

2) Harrison's Rheumatology (第 2 版)

リツキシマブは抗 TNF 製剤に治療抵抗性を示す関節リウマチ患者を対象に承認されている。メトトレキサートとの併用において、関節リウマチの徴候・症状を改善し、関節破壊の進行を抑制する。また、リツキシマブによる主たる有害事象はリツキシマブ投与時に発現する輸注時反応 (infusion reaction) であるが、ステロイド剤で対処可能である。リツキシマブの最適な治療レジメンは確立されていないが、治療は通常、B 細胞の回復する 6 ヶ月間隔で行う。

3) Textbook of Rheumatology (第 8 版)

リツキシマブは、活動性の関節リウマチを対象とした臨床試験において、メトトレキサート併用下にリツキシマブ 1 回当たり 1g/body の計 2 回投与とする 1 コース治療において、持続的かつ抗 TNF 製剤に匹敵する臨床効果を示している。

現時点での蓄積データから判断すると、リツキシマブの最も適当とされる治療間隔は 6~12 ヶ月であり、リツキシマブの再投与において、最初の治療と同等もしくはそれ以上の改善効果、改善持続が期待される。

リツキシマブの安全性については、臨床試験においてリツキシマブの投与に伴う輸注時反応 (infusion reaction) が認められているが、主に軽度から中等度の重篤度であり、忍容性に問題なかった。リツキシマブ投与前に静脈メチルプレドニゾロンによるプレメディケーションを行うことで、輸注時反応の発現頻度および重篤度の軽減が期待される。

リツキシマブは、患者の徴候・症状、身体機能を改善し、病気の進行を遅らせる。またリツキシマブは、治療抵抗性を示す患者、特に抗 TNF 製剤による効果不十分例に対しても有効性を示すため、関節リウマチの治療を前進させたと評されている。

4) Harrison's principle of internal medicine (第 18 版)

リツキシマブは B 細胞を除去することで炎症反応の軽減をもたらすと考えられているが、詳細なる機序は不明である。リツキシマブはメトトレキサートとの併用において、治療抵抗性の関節リウマチ患者に対する治療として承認を得ており、血清学的陽性例において、陰性例よりも効果が高いとの報告がなされている。リツキシマブの投与に伴い軽度から中等度の **infusion reaction** の発現することが知られており、また、感染症リスクの増加が懸念される。

リツキシマブの使用により、致死性の脳の疾患である進行性多巣性白質脳症 (PML) が発現したとの報告があるが、PML 発症例は以前からリツキシマブ以外の強力な免疫抑制剤を使用していたという背景があり、関節リウマチ患者におけるリツキシマブ使用による PML 発症のリスクは非常に低いと推測される。

5) Cecil Medicine (第 23 版)

リツキシマブは 500~1000mg の投与量にて 2 週間の間隔をあけて計 2 回投与する。リツキシマブは末梢血中の B 細胞を枯渇することで臨床効果をもたらす。追加投与の必要性和タイミングは患者の病態に応じて決定する。

<日本における教科書等>

1) 記載なし

(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) 米国リウマチ学会ガイドライン

American college of rheumatology 2008 recommendations for use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. Saag KG, et al. Arthritis Rheum 2008;59:762-784.¹⁰⁾

関節リウマチの治療戦略は、TNF を標的とした生物学的製剤 (抗 TNF 製剤) によりパラダイムシフトがもたらされ、かつては不可能であった臨床的寛解を目的とした治療が現実的となったことから、米国リウマチ学会では 2008 年に治療ガイドラインの改定している。

2008 年ガイドラインでは、罹患期間、疾患活動性、予後不良因子等の有無を考慮し、メトトレキサート (MTX) 等の低分子の疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs)、および生物学的製剤の使用に関する治療方針決定に当たっての選択ツリーが示されており、生物学的製剤の使用については下記の通りに推奨されている。

(1) 抗 TNF 製剤

- ① 関節リウマチ罹患期間が 6 ヶ月未満、DMARDs 未使用の場合で、疾患活動性の高い状態 (例 DAS28 >5.1) が 3 ヶ月以上持続する症例や、疾患活動性が高い状

態が 3 ヶ月未満でも予後不良の兆候（HAQ による機能障害、リウマチ結節、シェーグレン症候群、血管炎、フェルティ症候群、肺病変などの関節外病変合併、リウマチ因子陽性、抗 CCP 抗体陽性）を認める症例に対する抗 TNF 製剤と MTX との併用使用（エビデンス C*）。

- ② 罹患期間 6 ヶ月以上で、MTX 単剤治療が効果不十分である高度疾患活動性の症例、および MTX 単剤治療が効果不十分の中等度疾患活動性例で、予後不良の兆候を有する症例に対する抗 TNF 製剤の使用。
- ③ 罹患期間 6 ヶ月以上で、MTX を含む DMARDs 多剤治療（多剤併用または連続的使用）が効果不十分であり、少なくとも中等度以上の疾患活動性を有する症例（予後不良の兆候の有無は問わない）に対する抗 TNF 製剤の使用（エビデンス A）。

抗 TNF 生物学的製剤（アバタセプト、インフリキシマブ、エタネルセプト）は、単剤または MTX（又は他の DMARDs）との併用で、疾患活動性の改善、QOL の改善、構造的関節破壊の進展抑制に有効である。

(2) アバタセプト（CTLA4-Ig）

罹患期間 6 ヶ月以上で、MTX を含む DMARDs 多剤治療（多剤併用または連続的使用）が効果不十分であり、少なくとも中等度以上の疾患活動性を有し、予後不良因子をも有する症例に対し推奨（エビデンス A）。

(3) リツキシマブ（抗 CD20 抗体）

罹患期間 6 ヶ月以上で、MTX を含む DMARDs 多剤治療（多剤併用または連続的使用）が効果不十分であり、少なくとも中等度以上の疾患活動性を有し、予後不良因子をも有する症例に対し推奨（エビデンス A）。

エビデンス A：複数の無作為化比較試験、又はメタ解析の結果から推奨

エビデンス B：単一の無作為化比較試験、又は非無作為化試験の結果から推奨

エビデンス C：専門家協議の一致する意見、症例検討から推奨

エビデンス C*：エビデンス B と C の中間

2) 米国リウマチ学会ガイドライン 2012 年更新版

2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis.

Singh JA, et al. Arthritis Care Res 2012;64:625-639.¹¹⁾

2008 年版ガイドラインは 2012 年に更新された。基本的な治療方針に大きな変更はないが、特に新たに言及された点は以下のとおりである。

- (1) 治療薬としてトシリズマブ、セルトリズマブペゴル、ゴリムマブを追加

- (2) 結核スクリーニングと治療の流れ図を変更
- (3) 特定のリスクを有する患者への治療推奨を明記

(3) における「特定のリスクを有する患者」として、エビデンスレベル C としながらも、5 年以内の固形腫瘍およびメラノーマ以外に皮膚がんの治療歴、時期を問わずメラノーマまたはリンパ系腫瘍の治療歴を有する患者の治療として生物学的製剤を用いる際には、リツキシマブを第一に推奨することが明記された。本推奨にあたっては、当該リスクを有する患者は通常臨床試験被験者の除外対象となるため、臨床試験の追跡期間からの知見や観察研究の結果に基づくこと、及び主に RA 以外の疾患における知見に基づくものであることから、エビデンスレベル C が提示されている。

3) 欧州リウマチ学会のガイドライン

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs.

Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis 2010;69:964-975.¹²⁾

関節リウマチの治療に当たっては、早期診断、早期治療により出来るだけ早く寛解または低疾患活動性の状態を目指すべく、関節リウマチと診断がつき次第、メトトレキサート (MTX) による治療を開始する (推奨レベル A)。MTX が禁忌である場合には、他の疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) を使用する (推奨レベル A)。MTX 又は他の DMARDs 治療は 3~6 ヶ月間継続することが望ましい。

MTX または他の DMARDs が効果不十分であった場合で、予後不良因子 (リウマトイド因子陽性、抗 CCP 抗体陽性、CRP/ESR 高値、早期からの骨びらん) を有さず、また疾患活動性も高度でない例では、他の DMARDs への変更や複数の DMARDs の併用も有効である。DMARDs 治療が効果不十分な場合で、予後不良因子、及び/又は高度の疾患活動性を有する例においては生物学的製剤の投与を考慮する (推奨レベル A)。

生物学的製剤投与に当たっては MTX (又は他の DMARDs) と併用することで、より有効性が高くなることが、抗 TNF 製剤、アバタセプト、リツキシマブの臨床試験で確認されている (推奨レベル A)。本ガイドライン作成時点において、EU で DMARDs 治療抵抗性の関節リウマチに対して承認となっている生物学的製剤は、抗 TNF 製剤とトシリズマブであり、アバタセプト、リツキシマブは抗 TNF 製剤治療抵抗性の関節リウマチに対して承認となっている。

アバタセプト、ゴリムマブ、リツキシマブ、トシリズマブについては、抗 TNF 製剤による効果不十分例を対象とした無作為化比較試験において有効性が確認されており (推奨レベル A)、抗 TNF 製剤不応例においては、他の抗 TNF 製剤またはリツキシマブへの変更が有効である。

持続的寛解を達成している例では、DMARDs を継続しながら生物学的製剤の減量が可能である。しかしながら、“持続的” の期間として統一見解はなく、専門家意見とし

て12ヶ月間が提唱されている。

生物学的製剤は通常、前述の通り DMARDs 不応性の関節リウマチ例に対して使用されるが、DMARDs 未治療であっても極めて高度の疾患活動性を有する例や、早期に関節破壊を有する予後不良例においては、最初から生物学的製剤と MTX の併用が考慮される。

推奨レベル A：単一又は複数の無作為化比較試験結果のシステマティックレビュー

推奨レベル B：コホート研究、又はケースコントロール研究

推奨レベル C：症例集積研究

推奨レベル D：専門家の意見

4) 欧州リウマチ学会ガイドライン 2013 年更新版

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update.

Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis 2014;73:492-509.¹³⁾

2013 年の更新では、治療薬としてバイオシミラー（生物学的製剤後発品）とトファシチニブが選択肢として追加されるとともに、生物学的製剤を導入する場合の選択薬として抗 TNF 製剤、アバタセプト、トシリズマブと並列で、「特定の状況下」における第一選択薬としてリツキシマブが明記された。この「特定の状況下」として以下が示されている。

(1) リンパ腫の既往歴

(2) 結核蔓延地域在住で抗結核薬使用禁忌の潜在性結核

(3) 神経脱髄性疾患の既往歴

さらに、リウマチ医によってはすべての悪性腫瘍の既往歴を有する患者に優先的に使用するという意見があることも示されている。

5) 英国 NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) の診療ガイドライン

Nice technology appraisal guidance 195. Adalimumab, etanercept infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor (2010 年 8 月発行)

英国 NICE は英国の国営保険制度の一施設であるが、診療ガイドラインの作成に当たり、無作為化比較臨床試験や疫学研究等の科学的根拠に加え、医療経済学的分析を考慮するほか、作成グループの中に医学専門家に加え患者側が参加する点を特徴としている。

NICE 診療ガイドラインでは、少なくとも 1 剤の抗 TNF 製剤（生物学的製剤）を含め、メトトレキサート（MTX）等の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）の使用にもかかわらず疾患活動性が高い例に対する治療薬として、医療経済学的観点からリツキシマブ（MTX との併用）を推奨している。

当該背景の患者集団を対象とした無作為化比較臨床試験は、リツキシマブおよびアバタセプトの 2 剤の報告があり、いずれの薬剤もプラセボ群に比較して有効性を認めている。一方、アダリムマブ、エタネルセプト、インフリキシマブなどの抗 TNF 製剤については、当該背景集団を対象とした無作為化比較試験の報告は無く、症例対照研究等の報告のみであり医学的エビデンスは低いと判断されている。

これらの無作為化比較臨床試験、症例対照研究、および英国リウマチ学会生物学的製剤登録研究（British Society for Rheumatology Biologic Register）などの疫学研究等から各薬剤の有効性、有効持続期間（再投与までの間隔）について系統的にレビューし、治療費（薬剤費、入院費、その他の間接経費）を考慮した医療経済学的解析の結果、リツキシマブが最も治療効果が高く、かつ治療経費が最も安いと判断され、費用対効果において最も優れていた。

増分費用対効果（ICER: incremental cost-effectiveness ratio）で見た場合、DMARDs 単独を対照とした費用増分はリツキシマブで £ 20,000～£ 30,000/QALY であったのに対し、アバタセプトで £ 100,000/QALY、抗 TNF 製剤（アダリムマブ、エタネルセプト、インフリキシマブ）で £ 80,000/QALY と試算された。

リツキシマブが禁忌または不耐容性であった場合に対し、アダリムマブ、エタネルセプト、インフリキシマブまたはアバタセプト（いずれの薬剤もメトトレキサートと併用）を使用が推奨され、メトトレキサートが禁忌または不耐容であった場合に、アダリムマブ単剤またはエタネルセプト単剤による治療を推奨している。

<日本におけるガイドライン等>

1) 記載なし

（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) 本邦におけるリツキシマブの承認は B 細胞性悪性リンパ腫および ANCA 関連血管炎であり、関節リウマチに対する適応外使用実態については明らかでない。

国内のリツキシマブの臨床試験については、関節リウマチと同じく代表的自己免疫疾患である全身性エリテマトーデス（SLE）の国内試験が実施されていた経緯がある。まず初めに臨床第 I / II 相試験を行い、本剤の日本人における忍容性を確認している¹²⁾。

難治性全身性エリテマトーデスに対するリツキシマブの多施設第 I/II 相試験：A

multicenter phase I/II trial of rituximab for refractory lupus erythematosus. TANAKA Yoshiya (Univ. Occupational and Environmental Health, Japan, Kitakyushu, JPN), YAMAMOTO Kazuhiko (Univ. Tokyo, Tokyo, JPN), TAKEUCHI Tsutomu (Saitama Medical Univ., Kawagoe, JPN), NISHIMOTO Norihiro, SHIMA Yoshihito (Osaka Univ., Suita, JPN), MIYASAKA Nobuyuki, TAKADA Kazuki (Tokyo Medical and Dental Univ., Tokyo, JPN), SUMIDA Takayuki, MATSUMOTO Isao (Univ. Tsukuba, Ibaraki, JPN), KOIKE Takao (Hokkaido Univ., Sapporo, JPN). Mod Rheumatol Vol.17 No.3 Page.191-197 (2007)

この後、SLEに対するリツキシマブの有効性検証を目的としたプラセボ比較二重盲検比較試験が開始されたが、残念ながら先行する米国臨床試験において、リツキシマブ群とプラセボ群との間に統計的有意差を見出すことが出来なかったとの結論を受け、本邦における試験も途中で中止となっている。尚、このSLEを対象とした米国試験の失敗は、リツキシマブの薬効不足ではなく、試験デザインの不備によるものと考察されている^{13), 14)}。

一方で、関節リウマチを含む自己免疫疾患におけるB細胞は、自己抗体産生のみならず、自己抗原の免疫系への提示などを介して自己免疫疾患の発症と維持に関わっており、リツキシマブによるB細胞標的治療は既に多くの難治性自己免疫疾患の治療に使用されている実態が学会発表等から伺える。関節リウマチに対しては、悪性リンパ腫合併患者に対して使用した報告と、難治性の自己免疫病態を合併した症例に対する使用報告が散見され、ハイリスク患者に適応外使用されている現状がうかがわれる。しかし国内では関節リウマチを対象としてリツキシマブの系統的臨床試験は実施されておらず、症例を集積した報告も認められなかった。

例1) 関節リウマチ関連 (年代順に列記)

1. 関節リウマチに対しリツキシマブを投与した2症例の検討。**著者名**：猪口翔一郎、河野正太郎、東岡和彦、田中淳、上田尚靖、木本 泰孝、三苫 弘喜、赤星 光輝、有信 洋二郎、新納 宏昭、塚本 浩、赤司 浩一 (九州大学病院 免疫・膠原病・感染症内科)。**資料名**：九州リウマチ Vol.35 PageS4(2015.3)。
2. 治療抵抗性関節リウマチに合併した急速進行性糸球体腎炎に対しリツキシマブを投与した一例。**著者名**：天笠 允仁(昭和大学藤が丘病院 腎臓内科)，兼島 伸青，高安 真美子，佐藤 芳憲，廣瀬 真，長谷川 毅，田山 宏典，吉村 吾志夫。**資料名**：日本腎臓学会誌 Vol.56 No.6 Page821(2014.08)。
3. 関節リウマチに合併したCoombs陰性自己免疫性溶血性貧血に対してrituximabが奏効した1例。**著者名**：山田 充子(製鉄記念室蘭病院 消化器・血液腫瘍内科)，黒田 裕行，定免 渉，前田 征洋，亀崎 豊実。**資料名**：内科 Vol.112 No.5 Page1049-1052(2013.11)。
4. 悪性関節リウマチに伴う難治性皮膚潰瘍にアザチオプリンおよびリツキシマブが有効と考えられた一例。**著者名**：神尾 尚馨(京都府立医科大学 大学院医学研究科免疫内科学)，妹尾 高宏，木田 節，石垣 里紗，井上 拓也，松末 亜希子，荻田 祐司，永原 秀剛，藤井 渉，村上 憲，山本 相浩，河野 正孝，川人 豊。**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.57th-22nd Page636(2013.03)。

5. リツキシマブにより寛解したメソトレキセート関連副腎悪性リンパ腫合併関節リウマチの一例。**著者名**：大山 友香子(中部ろうさい病院 リウマチ膠原病内科), 尾関 貴哉, 土師 陽一郎, 今泉 貴広, 山口 真, 野村 篤史, 谷澤 雅彦, 富野 竜人, 志水 英明, 藤田 芳郎。**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.56th-21st Page505(2012.03)。
6. 関節リウマチの治療 新しい生物学的製剤 悪性リンパ腫合併関節リウマチに対しリツキシマブ投与を行った1例。**著者名**：松原 絵里佳(JR 東京総合病院 リウマチ膠原病科), 津田 篤太郎。**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.55th-20th Page250(2011.06)。
7. Infliximab 投与中に診断されたリンパ増殖症合併難治性関節リウマチに対し rituximab が効奏した2例。**著者名**：田村裕昭, 松本巧, 長谷川公範, 桂川高雄(勤医協 中央病院 内科), 石原敏道, 中井秀紀(勤医協 札幌病院 内科)。**資料名**：北海道勤労者医療協会医学雑誌 Vol.32 Page.47-54 (2010.08.25)。
8. MTX 投与中のEBV 関連リンパ腫に対しリツキシマブ単独投与で寛解した関節リウマチの1例。**著者名**：石山健太郎(順天堂大 医 順天堂医院 膠原病・リウマチ内科), 石山健太郎(佐々木研 杏雲堂病院 内科・リウマチ科)。**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 Vol.54th-19th Page.608 (2010.03.19)。
9. リツキシマブ投与が奏功したMTX 治療中に悪性リンパ腫を合併したRAの一症例。**著者名**：三浦靖史(神戸大 大学院医学研究科 整形外科), 伊藤光宏(神戸大 大学院医学研究科 血液内科), 大月直樹(神戸大 大学院医学研究科 耳鼻咽喉科 頭頸部外科), 林祥剛(神戸大 大学院医学研究科 微生物感染症学 感染病理学分野), 林祥剛(神戸大 大学院医学研究科 感染症セ)。**資料名**：臨床リウマチ Vol.21 No.4 Page.390-395 (2009.12.30)。
10. 膝関節にリンパ腫を発症し,リツキシマブ併用化学療法にて加療した関節リウマチの一例。**著者名**：藤永洋(富山県中央病院 内科と漢診療科), 岩城憲子(富山県中央病院 内科(血液)), 伊井定雄(富山県中央病院 整形外科), 伊井定雄(八尾総合病院 整形外科), 三輪淳夫(富山県中央病院 臨床病理科)。**資料名**：日本臨床リウマチ学会プログラム・抄録集 Vol.24th Page.139 (2009)。
11. Rituximab が著効した悪性リンパ腫を合併した関節リウマチ患者の2例報告。**著者名**：中谷宏幸(住友病院)。**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.294 (2009.03.19)。
12. リツキシマブ投与が奏功した多剤耐性関節リウマチの一例とその免疫学的解析。**著者名**：山本晃範(埼玉医大 医 リウマチ膠原病科)。**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.500 (2008)。
13. 悪性リンパ腫に対する Rituximab+CHOP 療法で,リウマチの緩解ももたらされた関節リウマチの一例。**著者名**：山本茂生(労働福祉事業団 関西労災病院 内科)。**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.499 (2008)。

14. インフリキシマブにて関節リウマチ治療中に非ホジキンリンパ腫を発症し,リツキシマブで治療した 1 例。**著者名**：小谷俊雄（市立札幌病院 リウマチ血液内科）。**資料名**：北海道医学雑誌 Vol.82 No.6 Page.442 (2007.11.01)。
15. リツキシマブ投与により慢性関節リウマチの一時的な臨床症状の改善がみられた悪性リンパ腫。**著者名**：河野浩（古賀総合病院 内科）。**資料名**：臨床血液 Vol.46 No.8 Page.851 (2005.08.30)。
16. リツキシマブ投与が奏功した MTX 治療中に悪性リンパ腫を合併した RA の一症例。**著者名**：三浦靖史, 立石耕司（神戸大 大学院医学研究科 整形外科）, 伊藤光宏（神戸大 大学院医学研究科 血液内科）, 大月直樹（神戸大 大学院医学研究科 耳鼻咽喉科頭頸部外科）, 林祥剛（神戸大 大学院医学研究科 微生物感染症学 感染病理学分野）, 林祥剛（神戸大 大学院医学研究科 感染症セ）。**資料名**：臨床リウマチ Vol.21 No.4 Page.390-395 (2009.12.30)。
17. 関節にリンパ腫を発症し,リツキシマブ併用化学療法にて加療した関節リウマチの一例。**著者名**：藤永洋（富山県中央病院 内科和漢診療科）, 岩城憲子（富山県中央病院 内科(血液)）, 伊井定雄（富山県中央病院 整形外科）, 伊井定雄（八尾総合病院 整形外科）, 三輪淳夫（富山県中央病院 臨床病理科）。**資料名**：日本臨床リウマチ学会プログラム・抄録集 Vol.24th Page.139 (2009)。
18. 新たな生物学的製剤によるリウマチ性疾患の治療 RA 治療薬としてのリツキシマブ-有効性と安全性。**著者名**：北浜真理子（東京女医大 膠原病リウマチ痛風セ）。**資料名**：月刊リウマチ科 Vol.41 No.3 Page.252-256 (2009.03.28)。
19. Rituximab が奏功した非ホジキンリンパ腫合併関節リウマチの一例。**著者名**：溝上明成（長崎市市民病院 内科）, 川上純（長崎大 大学院医歯薬学総合研究科 病態解析・制御学（第一内科））。**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.51st-16th Page.304 (2007)。
20. 慢性関節リウマチ(RA)に対して rituximab 併用免疫抑制療法が奏効した ABO 不適合生体腎移植の一例。**著者名**：麦谷望（戸田中央総合病院 腎臓内科）, 益本憲太郎（戸田中央総合病院 泌尿器科）, 田邊一成, 東間紘（東京女医大 医 泌尿器科）。**資料名**：日本臨床腎移植学会プログラム・抄録集 Vol.39th Page.117 (2006)。

例 2) その他の自己免疫疾患

1. 難治性 SLE に対する抗 CD20 抗体(リツキシマブ)療法の長期効果。**著者名**：岩田慈（産業医大 医 第一内科）。**資料名**：九州リウマチ学会プログラム抄録集 Vol.41st Page.55 (2011)。
2. 一次性シェーグレン症候群に対するリツキシマブの有効性と安全性。**著者名**：木本理（浜松医大 医 内科学第三）。**資料名**：月刊リウマチ科 Vol.45 No.1 Page.88-95 (2011.01.28)。
3. Dapsone および Rituximab の投与が有効であった難治性血小板減少症を伴った全身性エリテマトーデスの一例。**著者名**：鈴木奈緒美（岩手医大 呼吸器アレルギー膠原病内科）。**資料名**：アレルギー Vol.60 No.3/4 Page.481 (2011.04.10)。
4. 発性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブ療法。**著者名**：宮川義隆（慶応大 医

- 内科 血液内科)。資料名：月刊血液・腫瘍科 Vol.61 No.6 Page.714-718 (2010.12.28)。
5. 重症 ANCA 関連血管炎に続発した TTP 患者におけるリツキシマブによる治療の奏効。
著者名：ASAMIYA Yukari (Dep. of Medicine, Kidney Center, Tokyo Women's Medical Univ.), KIKUCHI Kan (Shimoochiai Clinic)。資料名：Intern Med (Web) Vol.49 No.15 Page.1587-1591 (J-STAGE) (2010)。
 6. リツキシマブ(RTX)が有効であった難治性ウェゲナー肉芽腫症の 1 例。著者名：磯田健太郎 (恒昭会 藍野病院 内科), 吉田周造 (大阪医大 病院 第 1 内科)。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.677 (2010.03.19)。
 7. 難治性ウェゲナー肉芽腫症に対するリツキシマブの長期治療効果。著者名：松平蘭 (順天堂大 医 膠原病内科)。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.542 (2010.03.19)。
 8. リツキシマブ療法が奏効した Wegener 肉芽腫症の 1 例。著者名：寶來吉朗 (国立病院機構九州医療センター膠原病内科・臨床研究センター)。資料名：日本臨床免疫学会会誌 Vol.33 No.2 Page.105-110 (J-STAGE) (2010)。
 9. ANCA 関連血管炎のわが国における治療法の確立のための多施設共同前向き臨床研究 難治性 ANCA 関連血管炎に対する Rituximab の有用性を検討する前向きコホート研究。著者名：尾崎承一 (聖マリアンナ医大 リウマチ・膠原病・アレルギー内科)。資料名：ANCA 関連血管炎のわが国における治療法の確立のための多施設共同前向き臨床研究 平成 21 年度総括・分担研究報告書 Page.99-102 (2010)。
 10. リツキサンの有効であった中枢神経ループスの一例。著者名：上川哲平 (日赤 さいたま赤十字病院)。資料名：日赤医学 Vol.61 No.1 Page.236 (2009.09.01)。
 11. リツキシマブ療法が奏効した難治性顕微鏡的多発血管炎の 1 例。著者名：寶來吉朗 (九州医療セ 臨床研究セ)。資料名：九州リウマチ学会プログラム抄録集 Vol.38th Page.70 (2009)。
 12. SLE の失調症状に対し rituximab 投与の試み。著者名：河村裕子 (周南記念病院)。資料名：神経治療学 Vol.26 No.3 Page.341 (2009.05.25)。
 13. 新たな生物学的製剤によるリウマチ性疾患の治療 Rituximab による血管炎症候群の治療。著者名：永渕裕子 (聖マリアンナ医大 リウマチ・膠原病・アレルギー内科)。資料名：月刊リウマチ科 Vol.41 No.3 Page.263-269 (2009.03.28)。
 14. 新たな生物学的製剤によるリウマチ性疾患の治療 Rituximab による SLE の治療。著者名：齋藤和義 (産業医大 医 第一内科)。資料名：月刊リウマチ科 Vol.41 No.3 Page.257-262 (2009.03.28)。
 15. 難治性下腿潰瘍,直腸潰瘍にリツキシマブ(RTX)が著効した全身性エリテマトーデス (SLE)の 1 例。著者名：吉田周造 (大阪医大 第 1 内科)。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.363 (2009.03.19)。
 16. リツキシマブと血漿交換が奏功した,SLE・クリオグロブリン血症に伴う脳脱髄疾患の一例。著者名：丸山順子 (東京都駒込病院 アレルギー膠原病科)。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.363 (2009.03.19)。

17. リツキシマブが著効した難治性自己免疫性溶血性貧血合併全身性エリテマトーデスの 1 例。**著者名**：阿部圭見（愛媛大 大学院 生体統御内科学），佐田榮司（愛媛県医療技大）。**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.362 (2009.03.19)。
18. リツキシマブ投与が有効であった自己免疫性血球減少症の 4 例。**著者名**：竹内洋平（三豊総合病院），土橋浩章（香川大 医 内分泌代謝・血液・免疫・呼吸器内科）。**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.359 (2009.03.19)。
19. 難治性 SLE に対する抗 CD20 抗体(リツキシマブ)療法の長期効果。**著者名**：徳永美貴子（産業医大 医 第一内科）。**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.254 (2009.03.19)。
20. 血管炎症候群に対するリツキシマブ療法。**著者名**：尾崎承一（聖マリアンナ医大 リウマチ・膠原病・アレルギー内科）。**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.115 (2009.03.19)。
21. 難治性全身性エリテマトーデス(SLE)に対してリツキシマブ(RTX)を投与した 2 症例。**著者名**：神田杏子，野津寛大（神戸大 大学院医学系研究科 内科系 小児科学）。**資料名**：日本小児科学会雑誌 Vol.113 No.3 Page.599 (2009.03.01)。
22. ANCA 陰性 Wegener 肉芽腫症患者における難治性球後肉芽腫のリツキシマブによる治療 1 例報告。**著者名**：OOKA Seido (St. Marianna Univ. School of Medicine, Kawasaki, JPN)。**資料名**：Mod Rheumatol JST Vol.19 No.1 Page.80-83 (2009)。
23. 自己免疫疾患に伴う皮膚病変 リツキシマブによる自己免疫性水疱症の治療。**著者名**：川村 龍 吉（山梨大 医 皮膚科）。**資料名**：月刊リウマチ科 Vol.41 No.2 Page.183-187 (2009.02.28)。
24. 自己免疫疾患に伴う皮膚病変 リツキシマブによる皮膚筋炎の治療。**著者名**：照井正（日本大 医 皮膚科学分野）。**資料名**：月刊リウマチ科 Vol.41 No.2 Page.177-182 (2009.02.28)。
25. 血栓性血小板減少性紫斑病を合併した全身性エリテマトーデス患者にリツキシマブが著効した 1 症例。**著者名**：上田尚靖（県立宮崎病院 内科）。**資料名**：九州リウマチ学会プログラム抄録集 Vol.36th Page.38 (2008)。
26. Rituximab が奏効した難治性結節性多発動脈炎の一例。**著者名**：園本格士朗（国立病院機構九州医療センター膠原病内科），齊藤知子（国立病院機構九州医療センター皮膚科），細川知聡（九州大学病院皮膚科）。**資料名**：日本臨床免疫学会会誌 Vol.31 No.2 Page.119-123 (J-STAGE) (2008)。
27. リツキシマブ(half dose)1 サイクルの投与で,24 ケ月間以上にわたり臨床的寛解状態にある SLE の 2 例。**著者名**：稲波宏（みどり病院 内科）。**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.453 (2008)。
28. 第 VIII 因子インヒビターによる後天性血友病を伴った全身性エリテマトーデスの 2 症例:1 例はリツキシマブが著効した。**著者名**：松井征男（聖路加国際病院 アレルギー膠原病科）。**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 Vol.52nd-17th Page.461 (2008)。

29. 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 (産業医大 医 第一内科)。**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)。
30. リツキシマブが有効であった難治性 Wegener 肉芽腫症の二症例。**著者名:**松平蘭 (順天堂大 医 膠原病内科), 小林茂人 (順天堂大 医 順天堂越谷病院 内科)。**資料名:**関東リウマチ Vol.40 Page.164-175 (2007.01.30)。
31. Cyclophosphamide 抵抗性 Wegener 肉芽腫症(WG)に Rituximab が有効であった一例。**著者名:**伊東宏 (聖マリアンナ医大 リウマチ・膠原病・アレルギー内科)。**資料名:**関東リウマチ Vol.40 Page.156-163 (2007.01.30)。
32. 全身性エリテマトーデスに合併した血栓性血小板減少性紫斑病に rituximab が有効であった 2 症例。**著者名:**平栗雅樹 (成田赤十字病院 内科), 中西加寿也 (成田赤十字病院 救急・集中治療科)。**資料名:**成田赤十字病院誌 Vol.10 Page.13-17 (2007.12.01)。
33. SLE, Basedow 病に併発し Rituximab 投与が奏効した難治性自己免疫性血小板減少症。**著者名:**真柄鮎子 (金沢医大 血液免疫制御学)。**資料名:**臨床血液 Vol.48 No.9 Page.1146 (2007.09.30)。
34. ループス腎炎に合併した難治性 TTP にリツキシマブが奏功した一例。**著者名:**大谷良江 (武蔵野赤十字病院 腎臓内科), 浜口裕之 (武蔵野赤十字病院 血液内科)。**資料名:**日本腎臓学会誌 Vol.49 No.6 Page.584 (2007.08.25)。
35. リツキシマブが有効であった肥厚性硬膜炎および右眼窩内肉芽腫を認めた難治性 Wegener 肉芽腫症の 1 例。**著者名:**松平蘭 (順天堂大 膠原病内科), 金田和彦 (順天堂 浦安病院 内科)。**資料名:**日本内科学会雑誌 Vol.96 No.7 Page.1464-1466 (2007.07.10)。
36. 免疫性神経疾患に関する調査研究 MS の治療 3 椎体以上の脊髄病変をもつ多発性硬化症(LCL-MS)患者 3 例に対するリツキシマブの効果。**著者名:**田中正美 (宇多野病院 神経内科)。**資料名:**免疫性神経疾患に関する調査研究 平成 18 年度 総括・分担研究報告書 Page.60-61 (2007)。
37. 多彩な臨床症状を呈し rituximab が奏効した Wegener 肉芽腫症の 1 例。**著者名:**南留美 (独立行政法人国立病院機構九州医療センター膠原病内科・臨床研究部)。**資料名:**日本臨床免疫学会会誌 Vol.30 No.2 Page.133-138 (J-STAGE) (2007)
38. Wegener 肉芽腫症による治療抵抗性の眼窩内肉芽腫に rituximab が有効であった三例。**著者名:**島田恵子 (聖マリアンナ医大 内科(リウマチ・膠原病・アレルギー))。**資料名:**日本臨床免疫学会会誌 Vol.29 No.4 Page.284 (2006.08.31)。
39. 当科における難治性全身性エリテマトーデスに対する rituximab の使用経験。**著者名:**鈴木知佐子 (札幌医大 医 内科学第一), 苗代康可 (札幌医大 分子機能解析部門), 今井浩三 (札幌医大)。**資料名:**日本臨床免疫学会会誌 Vol.29 No.4 Page.264 (2006.08.31)。
40. 当科における自己免疫疾患に対するリツキシマブの使用経験。**著者名:**有沼良幸 (帝京大 医 内科)。**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 Vol.50th-15th Page.341 (2006.03.23)。

41. 当科における自己免疫疾患に対するリツキシマブの使用経験。**著者名**：有沼良幸（帝京大 医 内科）。**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.341 (2006.03.23)。
42. CD20 モノクローナル抗体(リツキシマブ)を投与した難治性自己免疫疾患患者 9 例における免疫学的検討。**著者名**：堀内孝彦（九大 大学院病態修復内科学分野（第一内科））。**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.84 (2006.03.23)。
43. こう原病に併発したリンパ腫に rituximab を投与した 4 症例。**著者名**：加藤雅之（聖マリアンナ医大 血液・腫瘍内科）。**資料名**：臨床血液 Vol.46 No.8 Page.923 (2005.08.30)。

（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）既存治療で効果不十分の関節リウマチ

本効能効果については、既に海外におけるプラセボ対照二重盲検比較試験（上記 3）にて有用性が実証されており、欧米の関連学会からのガイドライン（上記 4）、において推奨されている。さらに近年のガイドライン更新に伴い、特定の状況（悪性リンパ腫ないし悪性腫瘍または神経脱髄性疾患の既往を有する患者）においては、優先的に選択する薬剤として新たに位置付けられた。また、英国機関（NICE）による関節リウマチを対象とした生物学的製剤の医療経済分析において、最も費用対効果に優れていることから、抗 TNF 製剤を含む既存治療で効果不十分の関節リウマチに対する第一推奨薬剤となっている。

関節リウマチを含む各種の自己免疫疾患における B 細胞の関与については、既に多くの基礎的、臨床的検討から明らかとなっており、リツキシマブによる B 細胞標的治療はこれらの疾患の治療に有用であり、上記で例示した通り、本邦でも既に多くの適応外使用の実態がある。

また、B 細胞標的治療については、欧米のリウマチ学会等でも B-cell target therapy 或いは B-cell Biology と題したセッションや教育講演が組まれる程に十分に確立したものであり、国内への普及が望まれる。しかしながら、2011 年時点で関節リウマチに対して開発中であった B 細胞標的薬はいずれも開発中止となり、今後リツキシマブ以外に同機序の治療薬開発の見込みはない。

< 要望用法・用量について >

- １）メトトレキサートの併用で、1 回当たり 1,000mg/body を 2 週間空けて 2 回（Day 1, 15）。各リツキシマブ投与に当たり、静注メチルプレドニゾロンによるプレメディケーションの施行が推奨される。

本用法用量は欧米における推奨用量であるが、本邦における本剤の全身性エリテマ

トーデスを対象とした臨床第 I / II 相試験において、この推奨用量の日本人例における安全性が確認されている。また、本剤の期待される薬効である血中 B 細胞数についても、検出限界以下の枯渇状態が数か月持続することが確認されている。

< 臨床的位置づけについて >

- 1) 日米欧における関節リウマチの治療ガイドラインは大筋で一致しており、関節リウマチ治療の基本はメトトレキサート等の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）である。DMARDs の単剤又は併用でも効果不十分、或いは高度の疾患活動性や予後不良因子を有する関節リウマチに対しては、生物学的製剤の併用を考慮し、その第一選択薬は抗 TNF 製剤である。

一方、抗 TNF 製剤の薬理学的作用機序や臨床試験および市販後調査の解析結果より、安全性の面で使用を容認できない患者が存在し、その代表は悪性リンパ腫を初めとする悪性腫瘍と神経脱髄性疾患の既往を有する患者である。リツキシマブは間接的ではあるが、これらの患者に対する安全性を示唆する根拠の蓄積があり、欧米のガイドラインにおいて、このような患者への第一選択薬という新たな位置付けが行われた。また関節リウマチ患者では、悪性リンパ腫の発症率が有意に高いことは本邦を含め全世界で確認されており、関節リウマチ診療において悪性リンパ腫合併患者の存在は無視できない。

- 2) 抗 TNF 製剤以外で関節リウマチに有効性が確認されている生物学的製剤は、リツキシマブ以外にアバタセプト、トシリズマブが実用化されている。これらの薬剤はいずれも、関節リウマチに対して抗 TNF 製剤と同等の有効性が確認されており、3 薬剤間の優劣は提示されていない。いっぽう安全性に関して、抗 TNF 製剤で「特定の状況下」とされる最近の悪性腫瘍および神経脱髄疾患の既往ないしリスクを有する患者は臨床試験の除外対象とされたため、アバタセプトとトシリズマブでは根拠となる情報の蓄積が少ない。近年、国内外のメタ解析や観察研究により、いずれの薬剤も悪性腫瘍発生に関する相対的なリスク上昇はほぼないことが示されつつあるが、「特定の状況下」における投与成績は存在せず、今後も構築することは困難である。リツキシマブは悪性リンパ腫の治療薬であるとともに、神経脱髄疾患の治療薬として有効性が確認され現在開発が進んでいる。即ちリツキシマブは、「特定の状況下」での使用実績を豊富に有し、結果的にアバタセプトおよびトシリズマブよりさらに高いレベルの安全性が示されている。リツキシマブの薬理作用機序からも、この実績は妥当なものであり、潜在的に悪性リンパ腫や神経脱髄疾患が合併ないし誘発されつつある患者であっても安全かつ有効に使用できることは想像に難くない。欧米のガイドラインでは、このような実績と理論に基づきリツキシマブが「特定の状況下」における第一選択薬に推奨されたことが推察され、一連の議論は本邦の診療事情にも適用できるものと考えられる。

以上より本剤は、従前の抗 TNF 製剤が禁忌、効果不十分（治療抵抗性、副作用等の理由で継続できない）の場合の代替薬としての位置付けのみならず、悪性リンパ腫を含む悪性腫瘍または神経脱髄疾患の既往を有する関節リウマチ患者の第一選択薬としての位置付けが確立されており、本邦においても、この位置付け（即ち、抗 TNF 製剤が禁忌、効果不十分である場合の代替薬および特定のハイリスク患者の第一選択薬）にて、国内治療指針との整合性も問題ないものとする。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 既に十分なエビデンスが存在することから公知申請が妥当であると判断するが、市販後調査の実施を必須とする。市販後調査においては「特定の状況下」に関連する情報を重点項目として設定する。

難治性関節リウマチ患者を対象として悪性リンパ腫等の悪性腫瘍または神経脱髄疾患への影響を標準薬と比較する治験を計画しても、組み入れ可能な患者は少数であることが予想され、そのような少数では、治験の目的である悪性リンパ腫等への影響は評価できないものになり、該当する患者をリクルートすることは全く現実的ではない。少数の患者を対象とする治験を実施しても、既にリツキシマブは CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫等を効能・効果として承認されており、関節リウマチに対する有効性についても、欧米で広く標準薬として使用されている等より、追加されるエビデンスはないと予想される。

また、欧米で標準的に使用されているリツキシマブが国内で使用できない場合、今後国内で関節リウマチ治療薬を開発する際にも、新たな治験のプロトコールとの間に齟齬が生じ、新規治療薬の開発にも大きな影響が及ぶ可能性がある。

5. 備考

<その他>

1) 推定患者数：

関節リウマチとして約 70 万人、この内、約 20% が生物学的製剤の第一選択薬である抗 TNF 製剤の投与を受けている。リツキシマブの対象患者は、抗 TNF 製剤が効果不十分な例と判断され、そのような抗 TNF 製剤効果不十分を約 20～30% と推測すると、リツキシマブの対象患者数は下記の通りと推測される。

$$\text{リウマチ患者 (70 万人)} \times \text{TNF 阻害薬投与例 (20\%)} \times \text{効果不十分例 (20\sim30\%)} \\ = \underline{2.8\sim4.2 \text{ 万人}}$$

但し、この抗 TNF 製剤効果不十分例について、リツキシマブ（抗 CD20 抗体）を含め、アバタセプト（CTLA4-Ig）、トシリズマブ（抗 IL-6R 抗体）など、抗 TNF 以外の作用メカニズムを有する生物学的製剤で競合シェアすることになる。

2) 関節リウマチと悪性リンパ腫：

関節リウマチの経過中に悪性リンパ腫の合併が多いことは古くから観察されていたが、近年の疫学研究からそのリスクが有意に高いことが確認された。欧米の複数の疫学研究における標準化発症率（SIR）は 1.8～11.5 と報告されており¹⁵⁾、本邦のデータベースを用いた研究では 3.43 という報告があり¹⁶⁾、関節リウマチ患者診療に際して無視できないハイリスク集団である。

3) 抗 CD20 薬の開発状況：

リツキシマブの開発成功を受けて、同クラスで抗原性を低減した抗 CD20 薬オクレリズマブ、オフアツムマブの関節リウマチ治療薬としての開発が進められた。2011 年時点ではこれらの世界同時開発が進行中であったが、その後いずれの薬剤も開発が中止された。現時点で全世界を通じて、リツキシマブの代替となりうる薬剤の開発は行われていない。国内承認されているアバタセプトは T 細胞、トシリズマブは IL-6 受容体が作用標的であり、B 細胞に作用する関節リウマチ治療薬はリツキシマブ以外にはない。

6. 参考文献一覧

- 1) Edwards JCW, et al. Efficacy of B-cell-target therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *New Eng J Med* 2004;350:2572-81.
- 2) Cohen SB, et al. Rituximab for Rheumatoid Arthritis Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2793-806.
- 3) Emery P, et al. The Efficacy and Safety of Rituximab in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Despite Methotrexate Treatment — Results of Phase IIb Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1390-1400.
- 4) Emery P, et al. Efficacy and safety of different dose and retreatment of rituximab: a randomized, placebo-controlled trial in patients who are biological naïve with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1629-35.
- 5) Tak PP, et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:39-46.
- 6) Rubbert-Roth A, et al. Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: results of a Phase III randomized study (MIRROR). *Rheumatology* 2010;49:1683-1693.
- 7) Buch MH, et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:909-920.
- 8) Nam JL, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with

- biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systemic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis* 2010;69:976-986.
- 9) Furst DE, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic disease. 2010. *Ann Rheum Dis* 2011;70:i2-i36.
 - 10) Saag KG, et al. American college of rheumatology 2008 recommendations for use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:762-784.
 - 11) Singh JA, et al. 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 625-639.
 - 12) Smolen JS, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:964-975.
 - 13) Smolen JS, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 492-509.
 - 14) Tanaka Y, et al. A multicenter phase I/II trial of rituximab for refractory lupus erythematosus. *Mod Rheumatol* 2007;17:191-7.
 - 15) Merrill JT, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum* 2010;62:222-233.
 - 16) Wolfe F, et al. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1433-1439.
 - 17) Hashimoto A, et al. Incidence of malignancy and the risk of lymphoma in Japanese patients with rheumatoid arthritis compared to the general population. *J Rheumatol* 2015; 42: 564-571.