（別添様式）

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（１）（２））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	全薬工業株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-2
	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
	未承認薬・適応外薬の分類（該当するものにチェックする。）	☐ 未承認薬 ☐ 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 ☐ 上記以外のもの ☑ 適応外薬 ☐ 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 ☑ 上記以外のもの
要望内容	効能・効果（要望された効能・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（要望された用法・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（該当する場合はチェックする。）	□小児に関する要望 （特記事項等）

<table>
<tr><td>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。）</td><td>約　　人
＜推定方法＞</td></tr>
<tr><td>現在の国内の開発状況</td><td>□現在開発中
〔 □治験実施中　　□承認審査中　　〕

■現在開発していない
〔 □承認済み　　□国内開発中止　　■国内開発なし 〕
（特記事項等）</td></tr>
<tr><td>企業としての開発の意思</td><td>□あり　　■なし

（開発が困難とする場合、その特段の理由）
リツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、本剤）は B 細胞を標的とした抗体製剤であり、生物学的製剤に分類される。関節リウマチの治療方針は国内外で共通しており、既存の低分子の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）が効果不十分な場合に生物学的製剤による治療が考慮される。生物学的製剤の中では抗 TNF 製剤が第一選択薬とされ、抗 TNF 製剤による治療で効果不十分な場合には、別の抗 TNF 製剤への変更、又は作用機序の違う生物学的製剤が選択される。
本剤の海外での効能・効果は、米国 FDA では『少なくとも 1 剤以上の抗 TNF 製剤の効果不十分な中等度～重度の活動性関節リウマチを有する成人患者』、欧州 EMA では『抗 TNF 製剤を含む抗リウマチ薬（DMARDs）で効果を認めない又は忍容性のない重度の活動性関節リウマチを有する成人患者』であり、第二選択薬として位置付けられている。
本剤は B 細胞表面の CD20 抗原に対する抗体製剤であり、関節リウマチに対する生物学的製剤の中では、唯一の B 細胞を標的とした薬剤であるため、治療の選択肢を広げる意味においては医療上の必要性はあると判断される。
しかしながら、第一選択薬としての抗 TNF 製剤は、国内において既に複数の薬剤が承認となっており、抗 TNF 製剤とは作用機序を異にする生物学的製剤も承認されている。
このような状況下で、本剤の海外効能である第二選択薬としての位置付けで国内開発を立案する場合、また、悪性腫瘍及び悪性リンパ腫などのリンパ増殖性疾患の既往歴がある患者や脱髄疾患を合併した患者を対象とした場合、対象患者が限定されることから症例登録が進まず、開発が困難になると予想される。</td></tr>
</table>

「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、類似した根拠について記載する。）	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 □エ　上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠） 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、適応疾患の重篤性のイに該当すると考える。 ２．医療上の有用性 □ア　既存の療法が国内にない □イ　欧米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 □エ　上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠） 本剤はB細胞表面のCD20抗原に対する抗体製剤であり、既にB細胞性悪性リンパ腫に対して日米欧を含む世界120ヶ国以上で承認されており、抗TNF製剤の効果不十分な重度の活動性関節リウマチに対しては、欧米を含め世界90カ国以上で承認されている。 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。 また前述のとおり、関節リウマチ治療に関するガイドラインは国内外でほぼ共通しており、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予後不良因子を有する例に対して、生物学的製剤である抗TNF製剤の使用が考慮される。抗TNF製剤による治療が効果不十分な場合に、作用機序の違う生物学的製剤への切り替えが推奨される。本剤はB細胞を標的とした抗体製剤であり、欧米のガイドライン等でも抗TNF製剤が効果不十分の場合の治療選択肢のひとつに位置付けられており、この位置付けについて国内外に相違はなく、本剤の有用性は高いと考える。 また、米国 American College of Rheumatology のガイドライン（2012年版企業見

	解文献[1]及び2015年企業見解文献[2])、及び欧州リウマチ学会ガイドライン2013年版企業見解文献[3]では、悪性腫瘍及び悪性リンパ腫などのリンパ増殖性疾患の既往歴がある場合、並びに脱髄疾患を合併した関節リウマチ患者等に対する治療において、本剤が第一選択薬として推奨されており、国内においても有用性が期待できる。 以上より、医療上の有用性のウに該当すると考える。
備考	本剤の「既存治療で効果不十分な関節リウマチ 」については、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の第II回要望募集において開発要望（II-261）が提出されたが、2013年6月19日の未承認薬・適応外薬検討会議において「医療上の必要性は高いとまでは言えない」との結論に至った。 今回、抗TNF製剤が効果不十分の場合の治療選択肢のほかに、最新の米国American College of Rheumatologyのガイドライン（2012年版企業見解文献[1]及び2015年企業見解文献[2])、及び欧州リウマチ学会ガイドライン企業見解文献[3]において、悪性腫瘍及び悪性リンパ腫などのリンパ増殖性疾患の既往歴がある場合、並びに脱髄疾患を合併した関節リウマチ患者等に対する治療の第一選択薬として推奨されたことから、あらためて開発要望が提出されたと考える。

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

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る。）	■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** **1.1 非ホジキンリンパ腫 （NHL）** リツキサン®注（リツキシマブ）は、以下の患者の治療に使用される。 ・再発又は難治性、低悪性度又は濾胞性、CD20陽性、B細胞性NHL に対する単剤療法 ・未治療の濾胞性、CD20陽性、B細胞性NHL に対する初回化学療法との併用療法、及び、リツキサン併用化学療法で完全寛解又は部分寛解した患者に対する単剤維持投与 ・非進行性（含 安定状態）の低悪性度、CD20陽性、B細胞性NHL に対する初回

				CVP 化学療法後の単剤療法 ・未治療のびまん性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に CHOP 化学療法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 慢性リンパ性白血病（CLL）** リツキサン®注（リツキシマブ）は、フルダラビン及びシクロホスファミド（FC）に併用して未治療及び既治療の CD20 陽性 CLL の治療に使用される。 **1.3 関節リウマチ（RA）** リツキサン®注（リツキシマブ）は、TNF 阻害剤の効果が不十分な中等度～重症の関節リウマチ患者の治療にメトトレキサートと併用して使用される。 **1.4 多発血管炎性肉芽腫症（GPA）（ヴェゲナ肉芽腫症）および顕微鏡的多発血管炎（MPA）** リツキサン®注（リツキシマブ）は、グルココルチコイドとの併用により、成人の多発血管炎性肉芽腫症（GPA）（ヴェゲナ肉芽腫症）および顕微鏡的多発血管炎（MPA）の治療に使用される。
			用法・用量	**2.1 投与法** 投薬は静脈内投与のみとすること[*投与量と投与法（2.7）参照*]。 静脈内への push や bolus での投与はしないこと。 各投与時にはプレメディケーションを実施すること[*投与量と投与法（2.7）参照*]。 リツキサンは、重篤な infusion reaction が発現した場合死に至る場合もあることから、適切な医学的処置が行える医学専門家のみによって投与されること[*警告及び事前注意（5.1）参照*]。 ・**初回投与：**50mg/時で点滴静注を開始する。投与に関連した毒性が発現しない場合は、30 分毎に 50mg/時ずつ最大 400mg/時まで注入速度を上げる。

				・二回目以降の投与： *標準投与*: 100mg/時で点滴静注を開始する。投与に関連した毒性が発現しない場合は、30 分毎に 100mg/時ずつ最大 400mg/時まで注入速度を上げる。 *未治療の濾胞性 NHL 及びDLBCL に対する投与*: 第 1 サイクルに grade 3/4 の infusion reaction の発現を認めなかった患者においては、グルココルチコイド含有治療とリツキサンの併用療法において、第 2 サイクルは 90 分投与による投与ができる。 投与開始から最初の 30 分間で総投与量の 20%を投与し、残りの 80%を 60 分間で投与する。第 2 サイクルでの 90 分投与で忍容性が認められた患者は、以降のサイクル（第 6 又は第 8 サイクルまで）で 90 分投与を行うことができる。 臨床的に注意を要する心血管系の疾患を合併する患者や、第 2 サイクル施行前の末梢血中リンパ球数が 5000/mm^3 を超える例では、90 分投与は行わないこと。 Infusion reaction が発現した場合は、投与を中止するか注入速度を緩める[枠囲警告、警告及び事前注意（5.1）参照]。症状が改善したら、投与中止又は減速時の 1/2 の注入速度で投与を続ける。 **2.2 非ホジキンリンパ腫（NHL）への推奨投与量** 推奨投与量は 375 mg/m^2 で、以下のスケジュールにより静脈内投与する。 **・再発又は難治性、低悪性度又は濾胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する投与** 1 週間に 1 回で、4 回又は 8 回投与する。 **・再発又は難治性、低悪性度又は濾胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する再投与** 1 週間に 1 回で、4 回投与する。

				・未治療の濾胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する投与 化学療法の各サイクルの 1 日目に投与し、最大投与回数は 8 回とする。リツキサン併用化学療法が奏効した患者に対しては、その 8 週後よりリツキサン単剤を 8 週毎に 12 回投与する。 **・初回 CVP 療法施行後の非進行性の低悪性度、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する投与** CVP 療法を 6～8 サイクル完了した後、6 ヵ月間隔で週 1 回 4 週投与を行い、最大投与回数は 16 回とする。 **・びまん性大細胞型 B 細胞性 NHL に対する投与** 化学療法の各サイクルの 1 日目に投与し、最大投与回数は 8 回とする。 **2.3 慢性リンパ性白血病（CLL）への推奨投与量** 推奨投与量は： ・FC 化学療法開始前日に 375mg/m^2 を投与し、その後の 2～6 サイクル（28 日毎）では各サイクルの 1 日目に 500mg/m^2 を投与する。 **2.4 NHL に対する Zevalion®療法の前投与で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 時間前に 250mg/m^2 を投与する。 ・リツキサンと In-111-Zevalin の投与は、リツキサンと Y-90-Zevalin の投与の 7～9 日前に行う。 ・Zevalin 療法に関しては Zevalin の添付文書の処方情報全文を参照のこと。 **2.5 関節リウマチ（RA）に使用する場合の推奨投与量** ・1000mg を 2 週間間隔で 2 回静脈内に投与する。 ・Infusion reaction の発現頻度及び重症度を

				軽減するために、メチルプレドニゾロン100mg又はメチルプレドニゾロン100mgに相当する量のグルココルチコイドを各投与時の30分前に静注することが推奨される。 ・再治療は、24週毎又は臨床評価に基づき行うことができるが、前治療から16週間以内に行ってはならない。 ・リツキサンはメトトレキサートと併用して投与する。 **2.6 多発血管炎性肉芽腫症（GPA、ヴェゲナ肉芽腫症）及び顕微鏡的多発血管炎** （MPA）に使用する場合の推奨投与量 ・375 mg/m^{2}を週1回、4週間静脈内に投与する。 ・重症の血管炎患者の治療においては、メチルプレドニゾロン1000mg/回を1日～3日間投与し、その後、経口プレドニゾン1mg/kg/day（但し80mg/dayを超えない。臨床経過に応じて漸減する）を併用する。この治療は、リツキサン投与開始前の14日以内、又はリツキサン投与開始と同時に開始し、リツキシマブ投与中及び4週間の投与終了後も継続する。 ・リツキサン再治療時の安全性、及び有効性については確立していない[警告及び事前注意（5.14）参照]。 **2.7 推奨される併用療法** 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。90分投与法によりリツキサンを投与する患者では、リツキサン投与前に化学療法に含まれるグルココルチコイドを投与すること[臨床試験（14.4）参照]。 RA患者では、メチルプレドニゾロン100mg又はメチルプレドニゾロン100mgに相当する量のグルココルチコイドを30分前に静注することが推奨される。 GPA及びMPA患者では、リツキサンと

				グルココルチコイドを併用すること[投与量と投与方法（2.6）参照]。 CLL 患者では、治療中及び必要に応じて治療終了 12 ヵ月後まで、ニューモシスティス肺炎（PCP）及びヘルペスウイルスに対する予防措置が推奨される。 GPA 及び MPA 患者でも、治療中及びリツキサン最終投与後 6 ヵ月以上のニューモシスティス肺炎（PCP）に対する予防措置が推奨される。
			備考	
		英国	販売名（企業名）	MabThera 100 mg/500mg concentrate for solution for infusion（Roche Registration Limited）
			効能・効果	**4.1 適応症** マブセラは、成人患者において、以下の適応症に使用される。 **非ホジキンリンパ腫 (NHL)** 化学療法との併用で、未治療の臨床病期 III～IV の濾胞性リンパ腫患者に対する治療。 寛解導入療法に効果を示した濾胞性リンパ腫患者に対する維持療法。 マブセラ単剤投与として、化学療法抵抗性又は化学療法後に 2 回以上の再発を認めた臨床病期 III～IV の濾胞性リンパ腫患者に対する治療。 CHOP 療法（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾロン）との併用療法において、CD20 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対する治療。 **慢性リンパ性白血病(CLL)** マブセラと化学療法との併用で、未治療及び再発／難治性の慢性リンパ性白血病患者に対する治療。過去にマブセラを含むモノクローナル抗体による治療歴がある患者、又はマブセラと化学療法の併用療法に抵抗性を

				示した患者に関する有効性と安全性については、データが限られている。 詳細情報は、5.1 を参照。 関節リウマチ マブセラとメトトレキサートの併用で、1剤以上の TNF 阻害剤を含む疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）が効果不十分又は忍容性がない高度の疾患活動性を有する成人関節リウマチに対する治療。 マブセラとメトトレキサートの併用療法により、X 線診断所見における関節破壊の進行遅延、及び、身体機能改善効果が示されている。 **多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎** マブセラとグルココルチコイドとの併用で、重篤な活動性の多発血管炎性肉芽腫症（ヴェゲナ肉芽腫症）（GPA）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）の成人患者に対する寛解導入治療。
			用法・用量	**4.2 投与量及び投与方法** マブセラは、十分な経験を持つ専門医の厳密な管理のもとで、十分な緊急対応ができる医療施設において投与を行う（4.4 を参照）。 解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン薬（例えばアセトアミノフェン及びジフェンヒドラミン）による前投薬を、各マブセラの投与前に必ず行うこと。 非ホジキンリンパ腫及び慢性リンパ性白血病患者において、マブセラとの併用化学療法にステロイド剤が含まれない場合は、グルココルチコイドの前投薬を考慮する。 関節リウマチ患者において、輸注関連反応（IRRs）の発現率と重症度を軽減させるために、メチルプレドニゾロン 100mg の静脈内投与による前投薬をマブセラ投与 30 分前に完了すること。

				多発血管炎性肉芽腫症（ヴェゲナ肉芽腫症）又は顕微鏡的多発血管炎患者において、マブセラの初回投与前に、メチルプレドニゾロン 1000mg/日を 1～3 日間静脈内投与することを推奨する（マブセラの初回投与当日にメチルプレドニゾロンの最終投与を行う）。その後、マブセラ治療中及び治療後に、経口プレドニゾン 1mg/kg/日を投与すること（80mg/日を超えないこと。臨床的必要性に応じ、可能な限り早期に漸減する）。 **投与量** 処方に従い、患者に投与される剤型（静脈注射又は皮下注射）であるか、医薬品ラベルを確認することが重要である。 **非ホジキンリンパ腫** *濾胞性非ホジキンリンパ腫* 併用療法 化学療法との併用により、未治療又は再発／難治性の濾胞性リンパ腫患者を対象に寛解導入療法を行う場合のマブセラの推奨投与量：375mg/m^2（体表面積）/サイクルで、最大 8 サイクル繰り返す。 マブセラは各治療サイクルの 1 日目に、必要に応じて、化学療法に用いられるグルココルチコイドの静脈内投与後に投与する。 維持療法 ・未治療濾胞性リンパ腫 寛解導入療法に効果を示した未治療の濾胞性リンパ腫患者を対象とした維持療法でのマブセラの推奨投与量：375mg/m^2（体表面積）を 2 ヵ月毎に（寛解導入療法の最終投与から 2 ヵ月後に開始）、疾患の増悪を認めるまで、又は最大 2 年間継続する。 ・再発又は難治性濾胞性リンパ腫 寛解導入療法に効果を示した再発又は

				難治性の濾胞性リンパ腫患者を対象とした維持療法でのマブセラの推奨投与量：375mg/m^2（体表面積）を 3 ヵ月毎に（寛解導入療法の最終投与から 3 ヵ月後に開始）、疾患の増悪を認めるまで、又は最大 2 年間継続する。 単剤投与 ・再発又は難治性濾胞性リンパ腫 化学療法抵抗性又は化学療法後に 2 回以上の再発を認めた臨床病期 III～IV の成人濾胞性リンパ腫患者に対するマブセラ単剤による寛解導入療法での投与推奨投与量：375mg/m^2（体表面積）の静脈内投与を、週 1 回、4 週間行う。 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫に対する先行治療で、マブセラ単剤で効果を示した患者に対し、マブセラ単剤による再投与を行う場合のマブセラの推奨投与量：375mg/m^2（体表面積）の静脈内投与を、週 1 回、4 週間行う。（5.1 参照） *びまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫* マブセラは CHOP 療法と併用する。マブセラの推奨投与量は 375mg/m^2（体表面積）で化学療法による各治療サイクルの day1 において、CHOP 療法を構成するグルココルチコイドの静脈内投与後に投与し、これを 8 サイクル繰り返す。びまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした治療において、CHOP 療法以外の化学療法を併用した場合の、マブセラの安全性と有効性は確立されていない。 **治療中の投与量調整** マブセラ投与量の減量は推奨しない。マブセラを化学療法と併用する場合、化学療法剤には標準的な減量法が適用可能である。

				慢性リンパ性白血病（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の開始を推奨する。リンパ球数が 25×10^9/L を超える CLL 患者の場合は、急性の infusion reactions 及び／又はサイトカイン放出症候群の発現率及び重症度を軽減させるため、マブセラ投与直前にプレドニゾン／プレドニゾロン 100mg の静脈内投与を行う。 未治療、及び再発又は難治性 CLL 患者に対して、化学療法併用におけるマブセラの推奨投与量は、第 1 サイクルでは day 0 に 375mg/m^2（体表面積）、第 2 サイクル以降は day 1 に 500mg/m^2（体表面積）を投与し、合計 6 サイクル繰り返す。化学療法はマブセラ投与後に施行する。 <u>関節リウマチ</u> <u>マブセラの治療を受けた患者には各投与時に患者カードを渡す。</u> <u>マブセラ治療コースは、1000mg の静脈内投与 2 回で構成される。マブセラの推奨投与量は 1 回あたり 1000mg の静脈内投与であり、1 回目投与から 2 週間後に 2 回目の静脈内投与を行う。</u> <u>2 コース目の治療の必要性は、前回の治療から 24 週間後に判断する。疾患活動性の残存を認めた場合に再投与を行うが、それ以外の場合には疾患活動性が再上昇するまで再投与を行わない。</u> <u>これまで得られているデータから、マブセラによる臨床的効果は、通常、最初の投与から 16～24 週の間に現れることが示されている。この期間内に治療効果が認められなかった患者については、継続治療の実施を慎重に検討する。</u>

				多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎 マブセラの治療を受けた患者には各投与時に患者カードを渡す。 多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎に対する寛解導入治療におけるマブセラの推奨投与量は、375mg/m^2（体表面積）の静脈内投与を、週 1 回、4 週間投与である（合計 4 回投与）。 ニューモシスチス・イロベチ肺炎（PCP）に対する予防処置が、必要に応じて、多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎患者に対するマブセラ治療中及び治療後に推奨される。 **投与方法** 点滴静注用に調製したマブセラは専用ラインを通じて静脈内注射すること。静脈内への push 又は Bolus 投与はしないこと。 投与中の患者におけるサイトカイン放出症候群の発現に十分注意すること（4.4 項参照）。重症の反応、特に重症の呼吸困難、気管支痙攣又は低酸素状態の徴候を認めた場合は、直ちに投与を中断すること。非ホジキンリンパ腫患者に関しては、適切な臨床検査を含めて腫瘍崩壊症候群の徴候を評価し、胸部 X 線を用いて肺浸潤の評価を行うこと。全ての患者において、全ての症状が完全に消失し、臨床検査値及び胸部 X 線所見が正常化するまで投与を再開してはならない。再開する場合は、中断前の 1/2 以下の開始速度で投与を再開できる。再び重症の同じ副作用が発現した場合、投与中止の判断を患者毎に厳密に検討すること。 軽度及び中程度の輸注関連反応（IRRs）（4.8 項）は、通常、注入速度の減速により改善する。症状の改善により、注入速度を上げてもよい。

				初回投与 投与開始時の推奨注入速度は 50mg/時であり、投与開始 30 分後から 30 分毎に 50mg/時ずつ、最大 400mg/時まで注入速度を上げることができる。 **2 回目以降の投与** *全ての適応症* 2 回目以降のマブセラの投与は 100mg/時で開始し、30 分毎に 100mg/時ずつ最大 400mg/時まで注入速度を上げることができる。 *関節リウマチのみ* 初回投与後に使用できる急速投与スケジュール 初回投与以降に標準的投与スケジュールでマブセラ 1000mg を投与し、重篤な輸注関連反応を発現しなかった患者では、2 回目以降の投与において、以前投与を行った時と同じ希釈濃度（4mg/mL で全量 250mL）を使用して、急速投与ができる。250mg/時で 30 分間投与した後、600mg/時で 90 分間投与する。急速投与で忍容性が認められた場合、その後の投与は、この急速投与スケジュールで行うことができる。 不整脈を含む臨床的に注意が必要な心血管障害を有する患者や、生物学的製剤やリツキシマブによる過去の治療で重篤な infusion reaciton を認めた患者では、急速投与は行わない。
			備考	
		独国	販売名（企業名）	MabThera 100 mg/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 100 mg/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	
		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陽性び漫性大細胞型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。 ・前治療歴のない臨床病期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とリツキサン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。 ・前治療歴のない、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効例に対する、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)** 治療歴のない、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に対するリツキサン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（リツキサン、フルダラビン及びシクロホスファミド）による治療歴がある患者に対するR-FC療法の再投与による治療効果は検討されていない（詳細は、CLINICAL TRIALSを参照）。 ***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)** リツキサンはメトトレキサートとの併用において成人関節リウマチの治療に使用される。 ・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。 リツキサン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。 **多発血管炎性肉芽腫症（GPA、ヴェゲナ肉芽腫症）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）** リツキサンとグルココルチコイドとの併用で、重篤な活動性の多発血管炎性肉芽腫症（GPA、ヴェゲナ肉芽腫症）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）の成人患者に対する寛解導入治療。 最新の血管炎に関するガイドラインを参照すること。
			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（SERIOUS

				WARNINGS AND PRECAUTIONSを参照）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（Administrationを参照）**。 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（WARNINGS AND PRECAUTIONSを参照）。リツキサン投与中に一時的な血圧低下が認められる場合があることから、リツキサン投与の12時間前から投与終了まで、高血圧治療剤の服用中止を考慮すべきである。 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：** *プレメディケーション* リツキサンの各投与前に、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。 リツキサンを、ステロイド剤を含む化学療法と併用しない場合には、グルココルチコイドによるプレメディケーションを考慮する（WARNINGS AND PRECAUTIONS: Non-Hodgkin’s Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia-Infusion-Related Eventsを参照）。 *初回治療* リツキサン単剤治療の場合、リツキサン375mg/m^{2}を、週1回で4回繰り返す（day 1、8、15及び22）。 CVP療法との併用においては、リツキサン

				375mg/m^{2}を8サイクル投与する（21日／サイクル）。リツキサンはCVP療法の各サイクルの第1日目に、CVP療法のコルチコステロイドを静注後に投与する。 *維持療法* 前治療歴のない、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を認めた患者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 回あたり 375mg/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 375mg/m^2 を疾患の増悪を認めるまで、又は最大 2 年間、3 ヵ月毎に投与する。 **び漫性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫** *プレメディケーション* リツキサンの各投与前に、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。 リツキサンを、ステロイド剤を含む化学療法と併用しない場合には、グルココルチコイドによるプレメディケーションを考慮する（WARNINGS AND PRECAUTIONS: Non-Hodgkin’s Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia-Infusion-Related Events を参照）。 リツキサンは CHOP 療法と併用する。リツキサン 375mg/m^2 を、CHOP 療法の day 1 に投与する。CHOP 療法のグルココルチコイドを静脈後にリツキサンを投与し、リツキサン投与後に CHOP 療法の他の薬剤（シクロホスフ

				ァミド、ドキソルビシン及びビンクリスチン）を投与する。 **慢性リンパ球性白血病:** *プレメディケーション* 　リツキサンの各投与前に、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。 リツキサンを、ステロイド剤を含む化学療法と併用しない場合には、グルココルチコイドによるプレメディケーションを考慮する（WARNINGS AND PRECAUTIONS: Non-Hodgkin’s Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia-Infusion-Related Events を参照）。 　治療歴のない、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、第 1 サイクルではリツキサン 375mg/m^2 を day 1 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。リツキサン投与後に、化学療法を投与する。 　CLL 患者での腫瘍崩壊症候群発現リスクを減らすため、治療開始 48 時間前に、十分なハイドレーションと尿酸生成阻害剤（アロプリノール）の投与による予防措置の開始を推奨する。リンパ球数が 25×10^9／L を超える CLL 患者では、急性の infusion reaction、及び／もしくはサイトカイン放出症候群の発現率及び重篤度を軽減させるために、リツキサンの投与直前にメチルプレドニゾロンの静脈内投与を推奨する。ML17102 試験においては、メチルプレドニゾロン 80mg 相当量（100mg プレドニゾン静注）が、リツキサン投与前に投与されていた。ML17102 試験の R-FC 群では、74%の患者でコルチコステロイドが 1 回以上投与され、27%の患者では 2 回以上投与された。

				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 に対する ML17102 試験の 47%の患者で、投与延期及び/又は減速の必要性を認め、17%の患者では初回投与を 2 日に分割した。リツキサンを CHOP 療法と併用する場合、化学療法剤に対する標準的な減量法が適応可能である。リツキサン維持療法において、標準的方法で投与した際に重篤な有害事象が発現した場合には、投与を延期する。 **Zevalin®(イブリツモマブ チウキセタン)療法に使用する場合** 　Zevalin 治療において、リツキサンを 2 回投与する。リツキサン 250mg/m^2 を投与した 7～9 日後までに 2 回目投与を行う。2 回目の投与量も 250mg/m^2 とし、^{90}Y-イブリツモマブ チウキセタンの投与前 4 時間以内に投与する。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、グルココルチコイドによるプレメディケーションを考慮する。プレメディケーションは輸注関連反応の減弱に有効である。CLL に対する 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）が投与された。 **初回投与** リツキサン希釈溶液は、50mg/時で静脈内投与を開始する。リツキサンは、他の薬剤で希釈したり、他の薬剤と混ぜたりしないこと。過敏反応又は輸注関連反応を認めない場合、

				30 分毎に 50mg/時ずつ最大 400mg/時まで注入速度を上げる。過敏反応又は輸注関連反応を発現した場合、注入速度を一時的に減速するか投与を中止する。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** 100mg/時で投与を開始でき、忍容性がある場合には、30 分毎に 100mg/時ずつ最大 400mg/時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、専門医の判断ににて後日投与する。 **関節リウマチ（RA）** *プレメディケーション* 　リツキサンの各投与前に、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。 　輸注関連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 100mg の静脈内投与によるプレメディケーションを完了する。（WARNINGS AND PRECAUTIONS: Rheumatoid Arthritis-Infusion-Related Events を参照）。 **投与量** 　リツキサンによる治療では、1,000mg/body を 2 回点滴静注する。初回投与から 2 週間後に 2 回目の点滴静注を行う。 **RA 患者に対する再治療** 　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又は疾患活動性が悪化した場合に考慮する。また、前回治療から 16 週間以内に再治療を行わないこと。 **投与方法** **各コースの初回投与** 　投与開始時の投与速度を 50mg/時として 30 分間投与し、その後 30 分毎に 50mg/時ずつ、最大 400mg/時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、100mg/時で投与を開始することができ、その後 30 分毎に 100mg/時ずつ、最大 400mg/時まで注入速度を上げることができる。 **多発血管炎性肉芽腫症（GPA、ヴェゲナ肉芽腫症）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）** 　リツキサン 375mg/m^2 を、週 1 回、4 週間投与する。 　重症の血管炎患者の治療においては、メチルプレドニゾロン 1000mg/回を 1 日～3 日間投与し、その後、経口プレドニゾン 1mg/kg/day（但し 80mg/day を超えない。臨床経過に応じて漸減する）の併用を推奨する。この治療は、リツキサン投与開始前の 14 日以内、又はリツキサン投与時に開始し、リツキシマブ投与中及び 4 週間の投与終了後も継続する。 　リツキサン再治療時の安全性、及び有効性については確立していない（WARNINGS AND PRECAUTIONS and CLINICAL STUDIES 参照）。 **投与方法** **初回投与**

				投与開始時の投与速度を 50mg/時として 30 分間投与し、その後 30 分毎に 50mg/時ずつ、最大 400mg/時まで注入速度を上げることができる。 **二回目以降の投与** 二回目投与の場合、100mg/時で投与を開始することができ、その後 30 分毎に 100mg/時ずつ、最大 400mg/時まで注入速度を上げることができる。 ニューモシスチス・イロベチ肺炎（PCP）に対する予防処置が、治療中及び治療後に推奨される。
			備考	
		豪国	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*** ・治療歴のない、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。 ・び漫性大細胞型の、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*** 重症で活動性を有する成人関節リウマチで、1 剤以上の抗 TNF 治療で効果不十分、又は忍容性がない患者に対する、メトトレキサートとの併用療法 マブセラはメトトレキサートとの併用療法において、X 線診断所見における関節破壊の進行率を低下させる。

				多発血管炎性肉芽腫症（ヴェゲナ肉芽腫症）（GPA）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA） マブセラとグルココルチコイドとの併用で、重篤な活動性の多発血管炎性肉芽腫症（GPA、ヴェゲナ肉芽腫症）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）の患者に対する寛解導入治療。 マブセラ再治療の有効性及び安全正は確立していない。
			用法・用量	**投与量及び投与方法** マブセラ静注用は皮下注射には用いない。患者に対して処方された適切な投与形態（静注又は皮下注）を確実に確認するため、製品ラベルを確認することが重要である。 マブセラは外来投与が可能である。 マブセラは、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。 他の生物学的製剤による代用には、処方医の同意が必要である。 **投与量** ***非ホジキンリンパ腫*** マブセラの各投与30分から60分前に、解熱/鎮痛剤（パラセタモール等）及び抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションを必ず行う。マブセラを、ステロイド剤を含む化学療法と併用しない場合には、グルココルチコイドによるプレメディケーションを考慮する。 ***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*** マブセラ単剤治療においては、本剤375mg/m^2を週 1 回、4 週間投与する。 CHOP 療法との併用においては、本剤375mg/m^2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）。 ***未治療、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375mg/m^2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。 化学療法剤の投与前にマブセラを投与すること。化学療法剤投与前に、マブセラによる輸注時反応が消失していることを確認する。 ***維持療法*** 寛解導入療法が奏効した患者に対し、本剤375mg/m^2を、腫瘍増悪を認めるまで又は最大2年間、3ヵ月毎に投与する。 ***び漫性大細胞型B 細胞性非ホジキンリンパ腫*** 本剤375mg/m^2を、CHOP化学療法の各サイクルの第1日目（day 1）に静注し、最大8サイクル繰り返す。 ***慢性リンパ球性白血病*** マブセラの各投与30分から60分前に、解熱/鎮痛剤（パラセタモール等）及び抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションを必ず行う。マブセラを、ステロイド剤を含む化学療法と併用しない場合には、グルココルチコイドによるプレメディケーションを考慮する。 化学療法との併用において、第1サイクルでは本剤375mg/m^2をday 1に投与し、第2サイクル以降は500mg/m^2をday 1に投与する。合計6サイクル繰り返す（CLINICAL TRIALS参照）。なお、マブセラ投与終了後に併用化学療法の投与を開始する。 CLL患者においては、腫瘍崩壊症候群発現リスクを減らすため、治療開始48時間前に、十分なハイドレーションと尿酸生成阻害剤の投与による予防措置の開始を推奨する。CLL患者のリンパ球数が25×10^9／Lを超える場合は、急性のinfusion reaction、及び/もしく

				はサイトカイ遊離症候群の発現率及び重篤度を軽減させるために、各マブセラ投与の前にメチルプレドニゾロン100mgの静脈内投与によるプレメディケーションを推奨する。 ***治療中の投与量調整*** マブセラ投与量の減量は推奨しない。マブセラを化学療法と併用して使用する場合、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***：投与開始時速度は50mg/時とする。過敏症状や輸注関連反応を認めない場合、30分毎に50mg/時ずつ、最大400mg/時まで注入速度を上げる。過敏症状や輸注関連反応が発現した場合、一時的に注入速度を減速するか投与を中止する（PRECAUTIONS参照）。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100mg/時で開始することができ、その後、30分毎に 100mg/時ずつ、最大 400mg/時まで注入速度を上げることができる。 ***関節リウマチ*** マブセラの各投与30分から60分前に、解熱/鎮痛剤（パラセタモール等）及び抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションを必ず行う。輸注関連反応の発現率及び重篤度の軽減を目的として、グルココルチコイドによるプレメディケーションを行う。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100mgの静脈内投与によるプレメディケーションを完了する（PRECAUTIONS-*Rheumatoid Arthritis*参照）。 マブセラによる治療は、1000mg/body を 2 回点滴静注する。初回投与から 2 週間後に 2 回目の点滴静注を行う。マブセラは、メトトレキサートと併用し、メトトレキサートの用

				量は各患者の忍容量とする。併用メトトレキサートの最小有効量は確立していない。 　疾患活動性を定期的に評価し、疾患の徴候や症状により再治療を行う。臨床試験では、先行治療から 16 週間以内にマブセラによる再治療を実施した患者はいない。再投与の時期は様々であり、多くの患者は先行治療から 6～12 ヵ月後に再治療を受けていた。一部の患者では、複数回の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。 　ヒト抗キメラ抗体（HACA）が、マブセラ初回治療コース後に一部の患者で発現した。HACA の存在は、以降のマブセラ治療時における輸注関連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 を発現した患者で、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。マブセラの再治療にあたっては、マブセラ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。 ***治療中の投与量調整*** ***各コースの初回投与***：投与開始時速度を 50mg/時として 30 分間投与し、その後 30 分毎に 50mg/時ずつ、最大 400mg/時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 100mg/時で投与を開始することができ、その後 30 分毎に 100mg/時ずつ、最大 400mg/時まで注入速度を上げることができる。 *関節リウマチのみ：二回目投与以降の急速投与スケジュール* 　RA に対してマブセラは 1 回あたり 1000mg 投与され、輸注関連反応やその他の理由により注入速度の減速や投与中止がなく、上述の

				標準的投与スケジュールで投与した場合、初回投与は 4 時間 15 分、2 回目は 3 時間 15 分になると予測される。 初回投与以降に標準的投与スケジュールでマブセラを投与し、重篤な輸注関連反応を発現しなかった患者では、2 回目以降の投与において、4mg/mL の希釈濃度（容量 250mL）を使用して、急速投与ができる。250mg/時で 30 分間投与した後、600mg/時で 90 分間投与する。この急速投与スケジュールでは、1000mg/250mL を 2 時間で投与できる。 不整脈を含む臨床的に注意が必要な心血管障害を有する患者や、生物学的製剤やリツキシマブによる治療で重篤な infusion reaciton を認めた患者では、2 時間の急速投与スケジュールは用いない。 ***多発血管炎性肉芽腫症（ヴェゲナ肉芽腫症）（GPA）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）*** マブセラの各投与 30 分から 60 分前に、解熱/鎮痛剤（パラセタモール等）及び抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションを必ず行う。 GPA 及び MPA に対する治療では、本剤 375mg/m^2 を週 1 回、4 週間投与する。 重症の血管炎の症状を有する場合には、メチルプレドニゾロン 1000mg/回を 1 日～3 日間静注し、その後、マブセラ治療中及び治療後に、経口プレドニゾン 1mg/kg/day（但し 80mg/day を超えない。臨床経過に応じて漸減する）投与を推奨する。 ***初回投与：***投与開始時速度を 50mg/時として 30 分間投与し、その後 30 分毎に 50mg/時ずつ、最大 400mg/時まで注入速度を上げることができる。 ***二回目以降の投与：***二回目以降の投与の場

			合、100mg/時で投与を開始することができ、その後 30 分毎に 100mg/時ずつ、最大 400mg/時まで注入速度を上げることができる。 GPA 及び MPA 患者に対し、マブセラ治療中及び治療後に、ニューモシスチス・イロベチ肺炎（PJP）に対する予防措置が推奨される。
		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。）

□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に下線）	
米国	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	
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）	
			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	
		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＞

2015 年 12 月 14 日に PubMed.gov（http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed）において”rituximab”、”rheumatoid arthritis”で検索し、1343 報を得た。

この中から、英語以外の文献、開発要望（II-261）で示された文献、未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））（要望番号 IV-2）（以下、開発要望書）に示された文献を除き、開発要望書に示された前方視的試験（REFLEX trial 及び IMAGE trial）の追跡調査報告 2 報、また、観察研究の 7 報及び後方視的解析の 1 報を以下に示した。

また、総説の 7 報を入手し、「（２）Peer-review journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況」に示した。

＜海外における臨床試験等＞

〔前方視的試験〕

１）REFLEX trial（開発要望文献-2）の 5 年追跡調査

Keystone EC, Cohen SB, Emery P, et al. Multiple courses of rituximab produce sustained clinical and radiographic efficacy and safety in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to 1 or more tumor necrosis factor inhibitors: 5-year data from the REFLEX study. J Rheumatol. 2012;39(12):2238-2246.[企業見解文献 4]

① 目的

REFLEX 試験とその後のオープンラベル延長試験において 5 年間の追跡が行われ、有効性、X 線診断による効果及び安全性について解析が行われた。

② 患者背景

REFLEX 試験では、リツキシマブ群（リツキシマブ＋メトトレキサート）に 308 例、プラセボ群（プラセボ＋メトトレキサート）に 209 例が割り付けられ、プラ

セボ群の患者で効果が認められなかった症例は、16 週目からリツキシマブによる救援治療を受けることができた。また、リツキシマブ初回投与で効果を認めた症例（プラセボ群でリツキシマブの救援治療を受けた患者を含む）が、オープンラベル延長試験（OLE 試験）で引き続きリツキシマブ治療を行うことができるとした。OLE 試験は、1 コースの 24 週以上後から、2 コース目以降は 16 週間以上の間隔をあけて、swollen joint count（SJC）及び tender joint count（TJC）が 8 以上、及び医師の判断により再治療が行われた。REFLEX 試験は 517 例がランダム化され、その後 OLE 試験に移行した 480 例（REFLEX 試験でリツキシマブ群に割り付けられた 308 例と、プラセボ群に割り付けられた 172 例）に対し、リツキシマブの再治療が 1 コース以上行われた（表 1）。

リツキシマブの再治療（1000mg を 2 週間間隔で 2 回投与）コース数は、2 コース以上が 317 例、3 コース以上が 259 例、4 コース以上が 195 例、5 コース以上が 122 例であった。1 コース目で中止した症例が最も多かった（133 例、27.7%）が、主な理由は、1 コース目で効果が認められた症例に対して再投与できるという基準によるものであり、安全性によるものではなかった。2 コース目以降の中止率は約 10%であった。有害事象による中止は少なかったが（リツキシマブ治療 5 コースにおいて 29 例、6%）、1 コース目において最も多かった。5 年間の追跡で、治療中止の原因となった有害事象は、一般・全身障害および投与部位の状態（7 件、全て infusion reaction）、良性、悪性および詳細不明の新生物（7 件）、感染症および寄生虫症（6 件）、筋骨格系および結合組織障害（4 件、全て関節リウマチの悪化）であった。

5 年間で最高 12 コースの治療が行われた。治療間隔の中央値は 0.98 年（コース 1～2、n=317）、1.06 年（コース 2～3、n=259）、1.02 年（コース 3～4、n=195）、0.91 年（コース 4～5、n=122）であった。

表 1

	リツキシマブ治療（480 例）	X 線診断群	
		プラセボ群（79 例）	リツキシマブ群（105 例）
女性、例数（%）	387（80.6）	62（78.5）	89（84.8）
人種（白人）、例数（%）	422（87.9）	69（87.3）	89（84.8）
年齢（歳）、平均（標準偏差）	52.5（12.4）	52.9（10.7）	53.5（10.7）
リウマチ罹患期間（年）、平均（標準偏差）	12.0（8.1）	10.5（7.4）	13.5（9.4）
RF/ACPA 陽性、例数（%）	393/437（89.9）	72/74（97.3）	91/96（94.8）
TJC、平均（標準偏差）	34.7（15.6）	34.2（16.3）	32.6（13.7）
SJC、平均（標準偏差）	23.6（12.3）	24.5（13.3）	23.9（11.4）
CRP（mg/dL）、平均（標準偏差）	3.8（4.0）	3.8（3.3）	3.4（3.5）
ESR（mm/h）、平均（標準偏差）	47.3（26.1）	49.6（25.3）	46.5（23.9）

DAS28-ESR、平均（標準偏差）	6.9（1.0）	6.9（1.0）	6.8（1.0）
HAQ-DI、平均（標準偏差）	1.9（0.6）	1.9（0.5）*	1.8（0.6）
ベースライン mTSS、平均（標準偏差）	-	30.9（33.8）	28.4（23.6）

* 78 例

RA, rheumatoid arthritis; ACPA, anticitrullinated protein antibodies; CRP, C-reactive protein; DAS28, Disease Activity Score in 28 joints; ESR, erythrocyte sedimentation rate; HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire Disability Index; mTSS, modified Total Sharp Score; RF, rheumatoid factor; SJC, swollen joint count; TJC, tender joint count.

③ 臨床的有効性

各コースの 24 週後の有効性を表 2 に示す。ACR 反応率、EULAR 反応率共に、5 コースを通して効果を持続、又は改善していた。5 コースを超える治療後の評価でも、効果を維持していた。

表 2　（RTX 治療患者：480 例）

	1 コース目	2 コース目	3 コース目	4 コース目	5 コース目
ACR 反応率、例数	400	279	225	161	91
ACR20、%	62.0	72.8	72.4	65.8	70.3
ACR50、%	30.8	41.2	47.6	44.7	41.8
ACR70、%	13.0	19.4	26.2	24.2	22.0
EULAR 反応率、例数	390	275	224	157	90
Moderate/good response、%	77.2	89.5	88.8	91.7	84.4
DAS28 LDA、%	16.9	26.5	35.3	31.2	28.9
DAS28 remission、%	8.7	14.2	18.3	19.1	13.3
DAS28-ESR、例数	390	275	224	157	90
平均変化（標準偏差）	-2.19（1.42）	-2.71（1.35）	-2.99（1.44）	-2.99（1.55）	-3.04（1.70）
HAQ-DI、例数	400	283	224	161	90
平均変化（標準偏差）	-0.48（0.57）	-0.52（0.57）	-0.55（0.60）	-0.55（0.61）	-0.61（0.64）
MCID HAQ-DI が≥ 0.22 低下した患者の割合（%）	66.0	68.6	70.1	69.6	71.1

LDA（low disease activity）: DAS28-ESR (Disease Activity Score in 28 joints using erythrocyte sedimentation rate) ≤ 3.2 と定義し、寛解は DAS28-ESR < 2.6 と定義した。

ACR, American College of Rheumatology; EULAR, European League Against Rheumatism; HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire-Disability Index; MCID, minimal clinically important difference.

X 線診断において、両群で関節破壊の進行（Progressive joint damage, PJD）が認められたが、プラセボ群にランダム化された症例において、リツキシマブ群と比較し、より関節破壊の進行が認められた（表 3）。また、関節破壊を認めた患者の割合はプラセボ群と比較しリツキシマブ群で低く、mTSS の低下はプラセボ群及びリツキシマブ群で認めたが、低下の割合はリツキシマブ群で低かった。

表 3

mTSS 変化、平均（標準誤差）	1 年目*	4 年目	5 年目
プラセボ群（79 例）	2.39（0.45）	5.26（0.91）	5.51（0.95）
リツキシマブ群（105 例）	1.08（0.24）	2.86（0.60）	3.21（0.64）

* 1 年目はプラセボ群 75 例、リツキシマブ群が 102 例。
mTSS, modified Total Sharp Score.

④ 安全性

5 年間を通して（1768 人年）、有害事象、重篤な有害事象、感染症の発現率は変動しなかった。100 人年あたりの全発現率は、有害事象は 344.87/100 人年（95%CI 336.32–353.64/100 人年）、重篤な有害事象は 22.34/100 人年（95%CI 20.24–24.65/100 人年）であった。有害事象発現率はリツキシマブ初回投与から 1 年間が最も高く、2 年目に減少し、その後はリツキシマブの治療コース数に係わらず一定であった。感染症の 100 人年あたりの全発現率は 97.50/100 人年（95%CI 93.01–102.21）であり、重篤な感染症は 5.60/100 人年（95%CI 4.60–6.82）であった。重篤な感染症の発現はリツキシマブ初回投与から 2 年後が最も多かった。最も発現の多かった重篤な感染症は肺炎であり、1 コース目に 5 例（1%）、2 コース目に 1 例（1%未満）、3 コース目に 4 例（2%）、4 コース目では認めず、5 コース目に 1 例（1%未満）認められた。重篤な日和見感染症（スケドスポリウム肺感染症）は 5 年間で 1 件のみ認められた。5 年目以降に、重篤な日和見感染症が 2 件認められ、1 例は咽頭膿瘍、もう 1 例は PML であった。

Infusion-related reactions（IRR）は 189 例（39%）に認められた。重篤な IRR は 6 例に 7 件認められ、そのうち 5 件は初回投与時に認められた。

19 例で致死的な有害事象が発現した。主な死亡原因は様々であり、活動性の難治性関節リウマチを認める患者であった。主な死亡原因は、悪性腫瘍（6 例）及び心疾患（5 例）であり、リツキシマブの投与により死亡率の増加は認められず、投与に関連する死亡は認めなかった。

２）IMAGE trial（開発要望文献-5）の 2 年追跡調査

Tak PP, Rigby W, Rubbert-Roth A, et al.Sustained inhibition of progressive joint damage with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: 2-year results from the randomised controlled trial IMAGE. Ann Rheum Dis. 2012;71(3):351-357.[企業見解文献 5]

① 目的

2 年間の追跡による関節破壊の進行及び臨床効果について評価された。

② 評価項目

IMAGE 試験では、リツキシマブ 500mg を 2 回投与とメトトレキサート（MTX）との併用、リツキシマブ 1000mg を 2 回投与と MTX との併用、又はプラセボと MTX との併用にランダム化し、主要評価項目として 52 週時点の関節破壊進行抑

制を Genant-modified total Sharp score（mTSS）を評価した。なお、データ解析のため 52 週時点で盲検化を解除したが、スポンサー以外の研究者、施設担当者、患者及び X 線画像診断者に対しては、盲検化を維持したまま試験を継続した。プラセボ対照期間を 104 週まで継続し、104 週時点の mTSS、全骨びらんスコア（total erosion score）、関節裂隙挟小スコア（joint space narrowing from baseline）の変化量を評価した。また、臨床効果として ACR 反応率、EULAR 反応率及び DAS28-ESR の変化等を評価した。

③ 患者背景

登録例数 755 例のうち、104 週までの追跡が完了した症例は 606 例（80%）であった。治療中止の主な理由は、効果を認めない又は治療継続拒否によるものであった。104 週まで完了した症例の割合は、プラセボ群（71%）と比べてリツキシマブ 500mg 投与群及びリツキシマブ 1000mg 投与群（それぞれ 85%）で高かった。

2 年時点で、67～68%の症例は治療を 3 コース行っており、一部の患者は 5 コース目まで治療を行っていた。治療回数は 3 群間で違いはなかった。

④ 有効性

104 週時点の X 線診断結果を表 4 に示す。

リツキシマブ 1000mg 投与群で関節破壊抑制効果が持続して認められた。スクリーニング時からの mTSS 変化量及び全骨びらんスコアは、プラセボ群と比較してリツキシマブ 1000mg 投与群（それぞれ $p<0.0001$）及びリツキシマブ 500mg 投与群（それぞれ $p<0.05$）で有意に低下した。また、関節裂隙挟小スコアは、52 週時点で効果を認めなかったが、104 週時点では、プラセボ群と比較しリツキシマブ 1000mg 投与群で有意に低下した（0.18 vs. 0.63、ex-p=0.0183）。52 週時点において、X 線診断上関節破壊の進行を認めなかった症例で、104 週時点で関節破壊の進行を認めなかった症例の割合は、プラセボ群が 64%、リツキシマブ群（1000mg 投与群と 500mg 投与群）が 82%であった。過去に、リツキシマブ投与症例での関節破壊はベースラインから 24 週までにほとんど観察されると報告した。24 週以降の関節破壊の変化について、リツキシマブ 500mg 投与群及びリツキシマブ 1000mg 投与群では小さかったが、プラセボ群では直線的に悪化した。24 週から 104 週における関節破壊を比較した場合、プラセボ群と比べてリツキシマブ 1000mg 投与群ではほぼ完全な抑制が認められ（97%、0.02 vs. 0.72）、リツキシマブ 500mg 投与群でも 90%の関節破壊抑制が認められた（0.07 vs. 0.72）。

表 4　X 線診断結果（104 週時点）

	プラセボ ＋MTX（n=233）	リツキシマブ （500mg×2） ＋MTX（n=239）	リツキシマブ （1000mg×2） ＋MTX（n=244）
関節破壊 mTSS 平均変化量 関節破壊進行※を認めなか	1.95 37%	0.76* 49%*	0.41*** 57%***

った患者割合（%）			
びらんスコア びらんスコアが上昇した患者の割合（%）	1.32 38%	0.50* 53%**	0.23*** 59%***
関節裂隙挟小スコア	0.63	0.26	0.18*

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

※mTSS の変化が 0 以下。

臨床効果について、104 週時点の結果を表 5 に示す。

リツキシマブ群において、52 週時点の臨床効果が 104 週まで維持されていることが認められた。ACR 反応率（ACR20/50/70/90）は、プラセボ群と比較し、リツキシマブ 500mg 投与群及びリツキシマブ 1000mg 投与群で高かった。疾患活動性（EULAR response 及び DSA28-ESR の平均変化）は、プラセボ群と比較し、リツキシマブ群で顕著に改善し、身体機能（HAQ-DI スコア低下の平均）については、リツキシマブ群で有意な低下（104 週時点、p<0.0001）を認めた。

表 5.　臨床効果（104 週時点）

	プラセボ ＋MTX（n=249）	リツキシマブ （500mg×2） ＋MTX（n=249）	リツキシマブ （1000mg×2） ＋MTX（n=250）
疾患活動性 寛解率†（%）	22%	39%**	40%**
平均 ACRn‡	30.7	55.4	58.5
EULAR good response（%）	23%	44%**	48%**
DSA28 LDA（%）	25%	45%**	48%**
DSA28 remission（%）	13%	34%**	32%**
身体機能 HAQ-DI 低下が 0.22 以上(%)	77%	84%	86%*

*p<0.05, **p<0.0001 vs プラセボ

†ACR70 改善が少なくとも 6 ヵ月以上継続した症例の割合とした。

‡全群とも対象症例は 248 例であった。

分散分析は層別因子（リウマトイド因子、地域）で調整した。Cochran–Mantel–Haenszel test はカテゴリー変数の解析に使用し、非寛解例の補完は ACR major clinical response 及び EULAR response を使用し、last observation carried forward は DAS28 LDA, DAS28 寛解及び HAQ-DI に対して使用した。

ACRn, American College of Rheumatology index of improvement in RA; DAS28, Disease Activity Score in 28 joints; EULAR, European League Against Rheumatism; HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire-Disability Index; LDA, low disease activity; MTX, methotrexate; RF, rheumatoid factor.

⑤ 安全性

104 週時点の安全性は、52 週時点に確認された事象一致しており、新たな安全性に関するシグナルは認められなかった。リツキシマブ群の安全性プロファイルはプラセボ群で認められたものと同様であった。

安全性プロファイルを表 6 に示す。

有害事象のために試験中止となった症例の割合は低く、プラセボ群 7%、2 つのリツキシマブ群がそれぞれ 3%であった。試験中止に関連する特定の有害事象は認めなかった。また、104 週時点までに死亡した症例は 6 例で、プラセボ群 3 例（肺炎：2 例、脳梗塞：1 例）、リツキシマブ 500mg 投与群 2 例（肺炎：1 例、原因不明（呼吸困難後に死亡）：1 例）、リツキシマブ 1000mg 投与群 1 例（十二指腸潰瘍）であった。

全有害事象及び重篤な有害事象の頻度、全ての感染症及び重篤な感染症の発現率は全群において同様であった。また、治療コース毎で、1 件以上の有害事象を発現した症例の割合は、全群で同様であった。

輸注関連反応が最も多く認められた有害事象であり、主に初回投与時に認められ、その後低下した。

重篤な感染症はプラセボ群で高い傾向であり（8% vs. 5%）、重篤な日和見感染は 52 週より前に認められたが、52 週から 104 週では認めなかった。

表 6　安全性概要

発現数（%）	プラセボ＋MTX（n=249）	リツキシマブ（500mg×2）＋MTX（n=249）	リツキシマブ（1000mg×2）＋MTX（n=250）
観察（人年）	422.11	457.82	462.09
全有害事象	215（86）	206（83）	217（87）
重篤な有害事象	42（17）	37（15）	33（13）
試験中止に至った有害事象	17（7）	8（3）	7（3）
死亡†	3（43）	2（<1）	1（<1）
輸注関連反応			
1 コース目*	31（12）	35（14）	46（18）
2 コース目*	21‡（10）	20（9）	21（10）
3 コース目*	10（6）	11（7）	12（7）
4 コース目*	10（8）	10（9）	8（7）
5 コース目*	2（6）	1（4）	3（12）
全ての感染症	146（59）	162（65）	160（64）
重篤な感染症§	19（8）	13（5）	12（5）
全ての悪性腫瘍	7（3）	6（2）	3（1）
重篤な悪性腫瘍	6（2）	5（2）	2（<1）
有害事象発現率（/100 人年）（95%CI）			
全ての感染症	99.50（90.42；109.49）	92.37（83.98；101.61）	109.50（100.36；119.47）
重篤な感染症	4.97（3.24；7.63）	4.15（2.65；6.50）	3.25（1.96；5.38）

* 割合は各治療コースの症例数に基づく。

† 安全性の追跡期間中の死亡を含む.

‡ 1例がプラセボ群にランダム化されたが、2コース中にリツキシマブが投与され、軽微な輸注関連反応

を発現した。当該症例では、他の重篤な有害事象を認めず、プラセボ群に含めて集計した。

§ 重篤及び/又は抗生物質の静注による治療として報告。

〔観察研究〕

３）Emery P, Gottenberg JE, Rubbert-Roth A, et al. Rituximab versus an alternative TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis who failed to respond to a single previous TNF inhibitor: SWITCH-RA, a global, observational, comparative effectiveness study. Ann Rheum Dis. 2015;74(6):979-984.[企業見解文献 6] （英国、American College of Rheumatology の 2015 年版ガイドライン（以下、ACR 2015 ガイドライン）の文献 69）

TNF 阻害剤で効果を認めない関節リウマチ患者に対するリツキシマブと TNF 阻害剤の効果を比較する前方視的国際共同観察試験（SWITCH-RA 試験）が行われた。

初回の TNF 阻害剤で効果を認めない関節リウマチ症例を、2 回目の TNF 阻害剤治療又はリツキシマブ治療の開始後 4 週間以内に登録した。主要評価項目は、6 ヵ月間の DAS28 とした（DAS28-3–ESR で算出する patient’s global health component は除く）。

2 回目の生物学的治療として、リツキシマブが投与された症例（リツキシマブ群）は 604 例、初回とは異なる TNF 阻害剤が投与された症例は 507 例（TNFi 群）であった。初回 TNF 阻害剤治療の中止理由は、効果を認めない（827 例）、忍容性がない（263 例）、その他（21 例）であった。DAS28-3-ESR を測定できた 728 例（リツキシマブ群 405 例、TNFi 群 323 例）について評価した。

ベースラインの DAS28-3-ESR 平均値はリツキシマブ群で有意に高く（5.2±1.2 vs. 4.8±1.3、p<0.0001）、6 ヵ月時点の最小 2 乗平均変化量はリツキシマブ群で有意に大きかった（-1.5±0.2 vs. -1.1±0.2、p=0.007）。この差は、初回 TNF 阻害剤治療で効果を認められず治療を中止した症例でも認められたが（-1.7 vs. -1.3、p=0.017）、忍容性が認められず治療を中止した症例では認められなかった（-0.7 vs. -0.7、p=0.894）。

血清学的陽性（RF 及び/又は ACPA）の症例では、リツキシマブ群で DAS28-3-ESR の改善が有意に大きく（−1.6±0.3 vs. −1.2±0.3、p=0.011）、特に効果を認められず治療を中止した症例で差を認めた（−1.9±0.3 vs. −1.5±0.4、p=0.021）。

有害事象の発現頻度は、リツキシマブ群と TNFi 群で同等であった。

４）Soliman MM, Hyrich KL, Lunt M, et al. Rituximab or a second anti-tumor necrosis factor therapy for rheumatoid arthritis patients who have failed their first anti-tumor necrosis factor therapy? Comparative analysis from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(8):1108-1115.[企業見解文献 7]（英国、ACR 2015 ガイドラインの文献 68）

英国リウマチ学会の生物学的製剤レジストリー（the British Society for Rheumatology Biologics Register）の症例データの比較解析が行われた。

初回 TNF 阻害剤治療で効果を認めない症例において、2 回目の治療として、TNF 阻害剤を使用する場合（TNFi 群）と、リツキシマブを使用する場合（リツキシマブ

群）の効果を比較した。

2 回目の治療開始から 6 ヵ月後の有効性を、EULAR 反応率及び Health Assessment Questionnaire（HAQ）スコアの改善（0.22 以上）により評価した。2 群間の比較は、傾向スコアにより調整した回帰分析により行った。

1328 例に対して EULAR 反応率が評価され、937 例で HAQ スコアが評価された。2 回目の治療開始後 6 ヵ月時点において、EULAR 反応率はリツキシマブ群が 54.8%、TNFi 群が 47.3%であった。HAQ スコアの改善では、リツキシマブ群が 38.4%、TNFi 群が 29.6%であった。

回帰分析では、リツキシマブ群で EULAR 基準の有効に至る場合が有意に高い傾向であり（オッズ比 1.31、95%CI：1.02；1.69）、HAQ スコアの改善でも同様の傾向であった（オッズ比 1.49、95%CI：1.07；2.08）。

5）Kekow J, Mueller-Ladner U, Schulze-Koops H. Rituximab is more effective than second anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis patients and previous TNFα blocker failure. Biologics. 2012;6:191-199.[企業見解文献 8]（ドイツ、ACR2015 ガイドラインの文献 67）

1 種類の TNF 阻害剤（エタネルセプト、アダリムマブ又はインフリキシマブ）で効果を認めなかった関節リウマチ患者を対象として、その他の TNF 阻害剤（TNFi 群）とリツキシマブ（リツキシマブ群）の効果を比較する後方視的多施設非介入コホート研究が行われた。

本研究では、TNF 阻害剤で治療したにもかかわらず、DAS28 が 3.2 以上である活動性関節リウマチ患者を対象とし、有効性の評価は DAS28、EULAR 反応率により行い、2 群間の比較を行った。主要評価項目は 6 ヵ月時点の DAS28 とした。また、Health Assessment Questionnaire（HAQ）による評価を行った。

① 患者背景

ドイツの 45 施設、247 例のデータを用い、安全性は 247 例、有効性は 196 例について解析した。2 回目の治療開始より平均 6.6 ヵ月間追跡した。

リツキシマブ群（1g を 2 回投与）90 例、TNFi 群 106 例とし、年齢中央値は、リツキシマブ群が 57 歳（範囲 27～79 歳）、TNFi 群が 58 歳（範囲：21～83 歳）であり、登録時の罹患期間中央値は、リツキシマブ群が 7.3 年（範囲：0.9～30.6 年）、TNFi 群が 8.4 年（範囲：0.2～38.3 年）であった。

② 有効性

観察期間終了時の DAS28 は、TNFi 群と比較して、リツキシマブ群で有意に低かった（-1.64［95% CI：-1.92；-1.36］vs. -1.19 ［95% CI：-1.42；-0.96］、p=0.013）。また、RF 陽性の場合（-1.66［95% CI：-1.98；-1.34］vs. -1.17 ［95% CI：-1.43；-0.91］、p=0.018）及び抗 CCP 陽性の場合（-1.75［95% CI：-2.07；-1.43］vs. -1.06 ［95% CI：-1.34；-0.78］、p=0.002）でも、TNFi 群よりリツキシマブ群で有意に低かった。

EULAR 反応率は、TNFi 群と比較して、リツキシマブ群で Good response が高

く（30.0% vs. 15.1%）、No response はリツキシマブ群で有意に低かった（22.2% vs. 34.9%、p=0.022 カイ二乗検定）。また、EULAR 反応率はリウマトイド因子陽性例及び抗 CCP 陽性例においても、リツキシマブ群で有意に高かった（p=0.023 及び p=0.003 カイ二乗検定）。

③ 安全性

安全性解析対象 247 例のうち、観察期間中に 1 つ以上薬物有害反応を発現した症例は、リツキシマブ群が 7 例（124 例中 5.6%）、TNFi 群が 5 例（123 例中 4.1%）であった。生物学的製剤との関連性が否定できない薬物有害反応は、リツキシマブ群が 15 件、TNFi 群が 6 件であった。薬物有害反応の発現は、1 例を除き女性患者で報告され、多くの事象は皮膚障害であった。

Infusion reaction は、リツキシマブ群の 3 例に発現し、1 例は軽度の顔面感覚麻痺で投与を中断し、別の 1 例は肝機能検査値の中等度上昇により投与を中止し、残りの 1 例は感染症、全身性掻痒、筋肉痛、じんま疹、眼球腫脹、疲労感を認めた。リツキシマブ群の 1 例で重篤な薬物有害事象（爪形成異常、脱水、貧血）を発現したが、その他の薬物有害事象は軽度又は中等度であった。薬物有害反応の転帰について、2 例で不変と報告がされたが、その他の事象は回復を認めた。この観察研究中に、死亡又は重篤な有害事象の報告はなかった。

6）Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, Ruiz J, et al. Comparative effectiveness of switching to alternative tumour necrosis factor (TNF) antagonists versus switching to rituximab in patients with rheumatoid arthritis who failed previous TNF antagonists: the MIRAR Study.Ann Rheum Dis. 2012;71(11):1861-1864.[企業見解文献 9]（スペイン、ACR2015 ガイドラインの文献 74）

1 種類以上の TNF 阻害剤で効果を認めず、リツキシマブ又は他の TNF 阻害剤を投与し有効性を比較した多施設共同前方視的 3 年間観察コホート研究（MIRAR 試験）が行われた。

ベースラインの DAS28 及び HAQ スコアについて、6、9 及び 12 ヵ月後の成績を傾向スコア五分位数で調整し比較した。

リツキシマブ群 591 例（52.6%）と、TNFi 群 533 例（47.4%）の合計 1124 例が登録された。リツキシマブ群で罹患期間が有意に長く（p=0.0001）、先行 TNF 阻害剤治療回数及び圧痛・腫脹関節数が有意に多かった（それぞれ、p<0.0001）。

DAS28 の低下について、リツキシマブ群と TNFi 群の間で有意な差は認めなかったが、リツキシマブ群とアダリムマブ及びインフリキシマブ投与例との間では有意差が認められた（それぞれ、p=0.001 と p=0.05）。HAQ スコアの改善が 0.22 を超えた症例の割合は、わずかに有意ではなかった。（p=0.06）

7）Chatzidionysiou K, van Vollenhoven RF. Rituximab versus anti-TNF in patients who previously failed one TNF inhibitor in an observational cohort. Scand J Rheumatol. 2013;42(3):190-195.[企業見解文献 10]（スウェーデン、ACR2015 ガイドラインの文献 66）

TNF 阻害剤による治療で効果が認められなかった関節リウマチ患者に対し、リツキシマブと TNF 阻害剤による治療を行い、効果を比較する観察的コホート研究が行われた。

本研究では The Stockholm TNF follow-up registry（STURE）を用いた。有効性は、治療開始 6 ヵ月後の DAS28 の改善及び EULAR 反応率で評価した。

① 患者背景

2005 年 1 月 1 日から 2010 年 12 月 31 日の間に TNF 阻害剤による治療を開始し、1 種類の TNF 阻害剤（インフリキシマブ、アダリムマブ、エタネルセプト）で効果を認めず、抗 TNF モノクローナル抗体（インフリキシマブ又はアダリムマブ）、エタネルセプト又はリツキシマブに治療を切り替えた関節リウマチ患者を対象とした。

328 例を対象として、リツキシマブ群 69 例、TNFi 群 161 例、エタネルセプト群（ETA 群）98 例であった。平均年齢±標準偏差は、リツキシマブ群が 60.3±14.0 歳、TNFi 群が 55.8±13.8 歳、ETA 群が 52.7±14.4 歳であった。罹患期間に有意差はなく、リウマトイド因子陽性例が、リツキシマブ群（91.3%）で有意に高かった（p=0.05）

② 治療の効果

治療開始後 6 ヵ月時点の DAS28 は全ての群で有意に改善し（全群で p<0.0001、対応のある t 検定）、DAS28 低下の平均値±標準偏差は、リツキシマブ群が 1.70±1.18、ETA 群が 1.40±1.51、TNFi 群が 0.67±1.36 であり、TNFi 群と比較しリツキシマブ群と ETA 群で有意な低下が認められた（それぞれ、p<0.0001、p=0.006）。

治療開始後 6 ヵ月時点の EULAR 反応率について、Good response、Moderate response 及び No response の割合は、リツキシマブ群（n=35）が 22.9%、54.2%及び 22.9%、ETA 群（n=48）が 33.3%、33.3%及び 33.4%、TNFi 群（n=87）が 13.8%、29.9%及び 56.3%であった。Good response と No response について、ETA 群と TNFi 群（p=0.003）及び RTX 群と TNFi 群（p=0.02）の比較で有意な差が認められた。

③ TNF 阻害剤切り替えに関する効果

ETA で効果が得られなかった患者では、TNFi 群（n=68）と比較してリツキシマブ群（n=18）で DAS28 が有意に改善した（0～6 ヵ月の DSA28 改善：1.96±0.90 vs. 0.69±1.34、p=0.01、95%CI：0.10；0.75、p 値は年齢、リウマトイド因子、DAS28 ベースライン及び HAQ で補正）。TNF 阻害剤で効果が認められなかった患者では、リツキシマブ群（n=16）及び ETA 群（n=47）で同様の DAS28 改善が認められ（0～6 ヵ月の DSA28 改善：それぞれ 1.42±1.40 及び 1.40±1.51）、これらの改善は TNFi 群（n=15）（0～6 ヵ月の DSA28 改善：0.55±1.53）と比較して高かった（有意差なし）。また、EULAR 反応率の Good response、Moderate response 及び No response の割合についても同様の結果であった。

④ 以前の治療の中止理由

初回 TNF 阻害剤による治療中止理由が、効果を認めなかった場合では、リツキ

シマブへの切り替えよりも 2 種類目の TNF 阻害剤への切り替えが多く（57.9%と 31.9%、p<0.0001）、一方、初回 TNF 阻害剤治療で有害事象を経験した場合では、2 種類目の TNF 阻害剤への切り替えより（19.7%）、リツキシマブへの切り替えが多かった（43.5%）。

先行する TNF 阻害剤治療の中止理由が、忍容性を認めなかった場合では、TNFi 群と比較しリツキシマブ群で DAS28 の改善（p=0.02、95%CI：0.08；0.89）及び EULAR 反応率の Good response 及び Moderate response（p=0.04）が有意に高かった。また、ETA 群と比較しリツキシマブ群では、DAS28（p=0.3、95%CI：0.52；1.60）及び EULAR 反応率の Good response 及び Moderate response（p=0.09）が高かった（有意差なし）。治療の切り替え理由が、効果が認められなかった場合、DAS28 の改善はリツキシマブ群、ETA 群及び TNFi 群で同様の結果であり、EULAR 反応率の Good response 及び Moderate response については、リツキシマブ群が 60%、ETA 群が 70%及び TNFi 群が 40.4%であった（リツキシマブ群と TNFi 群の比較は p=0.05、TNFi 群と ETA 群の比較は p=0.02）。

初回 TNF 阻害剤治療の中止理由が、効果が認められなかった場合について詳細に検討した結果、TNF 阻害剤の効果が減弱された後（2 回目治療で効果を認めず）、リツキシマブ群では TNFi 群と比較して、DAS28（p=0.03、95%CI：0.26；2.55）及び EULAR 反応率（p=0.03）が有意に改善した。また、有意差を認めなかったが、ETA 群と比較しリツキシマブ群で改善を認めた。

８）Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, et al. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti–tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti–tumor necrosis factor agents. Arthritis Rheum 2007;56(5):1417-1423. 企業見解文献[11]（スイス、ACR2015ガイドラインの文献72）

1 種類以上の TNF 阻害剤による治療で効果を認めなかった関節リウマチ患者に対し、リツキシマブ又は他の TNF 阻害剤による治療を行った場合の有効性を比較するコホート研究が行われた。

Swiss Clinical Quality Management の前方視的コホート研究で 1 種類以上の TNF 阻害剤（インフリキシマブ、エタネルセプト、又はアダリムマブ）による治療で効果を認めず、その後に 1 サイクルの RTX 又は他の TNF 阻害剤を投与したリウマチ患者を対象として、疾患活動性（DAS28）の経時的変化を追跡し、長期間のデータを多変量回帰モデルにより評価した。

関節リウマチ患者 116 例を対象とした。50 例に対してリツキシマブを投与し（リツキシマブ群）、66 例に 2 種類目又は 3 種類目の TNF 阻害剤を投与した（TNFi 群）。リツキシマブ群には、リツキシマブ 1000mg を 2 回投与し、グルココルチコイドを併用した。また、リツキシマブ群の 13 例（26%）に対し、12 ヵ月後（中央値、四分位範囲 9～15 ヵ月）に再度リツキシマブを投与した。TNFi 群ではアダリムマブ（40mg を 2 週間毎に皮下投与）が 49%、エタネルセプト（50mg を 1 週間毎に皮下投与）が 27%、インフリキシマブ（3mg/kg から静注開始）が 24%であった。ベースラインに

おいて、リツキシマブ群で、先行する TNF 阻害剤投与回数が多いことを除き、両群間の年齢、性別、罹患期間及び疾患活動性について、有意差を認めなかった。116 例について、9 ヵ月（中央値）の追跡が行われ、DAS28 の評価が平均 4.3 回行われた。

主要評価項目である DAS28 について、TNFi 群と比較してリツキシマブ群でより好ましい結果であった（p=0.01）。治療開始後 6 ヵ月時点の DAS28 低下の平均値は、リツキシマブ群が-1.61（95%Cl：-1.97；-1.25）、TNFi 群が-0.98（95%Cl：-1.33；-0.62）であった。DAS28 改善の予測因子は TNF 阻害剤による以前の治療回数（2 種類以上の場合 DAS28 が+0.44、95%CI：0.004；0.87、1 種類の場合と比較：p=0.05）、DMARD の併用（併用した場合 DAS28 が-0.30、95%CI：-0.04；-0.56、併用しない場合との比較：p=0.03）。

副次評価項目である圧痛関節数及び ESR について、TNFi 群と比較し、リツキシマブ群で有意に減少した（それぞれ p=0.01 と p≦0.001）。腫脹関節数も同様に減少傾向を認めたが、有意差は認めなかった（p=0.39）。

忍容性について、両群で有意な差を認めなかった。TNFi 群で皮膚の合併症が多く報告され（主に投与部位反応が 9 件、リツキシマブ群 1 件、p=0.03）、リツキシマブ群でアレルギーによる合併症が多く報告された（軽度から中等度の infusion reaction が 3 件、TNFi 群 0 件、p=0.04）。その他の副作用は両群で同様の発現傾向であった。

また、318 例を対象とした追加報告が行われ[企業見解文献 12]、155 例に対してリツキシマブが投与され、163 例に 2 種類目又は 3 種類目の TNF 阻害剤が投与された。TNFi 群の 51%がアダリムマブ、26%がエタネルセプト、23%がインフリキシマブを投与した

ベースラインの患者背景について、リツキシマブ群で RF 陽性（p=0.02）が多く、DAS28（p<0.001）、及び身体障害指標（HAQ）（p=0.03）が高かった。また、リツキシマブ群で TNF 阻害剤投与回数が多かった（p<0.001）。

318 例について、11 ヵ月（中央値）の追跡が行われ、DAS28 の評価が平均 3.6 回行われた。

最初の 1 年間の長期 DAS28 改善は、TNFi 群と比較してリツキシマブ群で好ましい結果であった（p=0.016）。リツキシマブの有用性は先行する TNF 阻害剤治療の中止理由により異なり、効果が認められない場合では、TNFi 群と比較しリツキシマブ群で、有意な DAS28 の長期改善が認められるが（p=0.03）、治療中止の理由が有害事象やその他の理由の場合には、TNFi 群と比較しリツキシマブ群で、有意な DAS28 の長期改善は認められない（p=0.40）。TNF 阻害剤で効果が認められない場合のサブグループにおいて、6 ヵ月後の DAS28 低下の平均値は、リツキシマブ群で-1.34（95%Cl：-1.54；-1.15）、TNFi 群で-0.93（95%Cl：-1.28；-0.59）であり、リツキシマブ群で有意に低下した（p=0.03）。DAS28 が 1.2 以上改善した患者は、リツキシマブ群が 61%、TNFi 群が 37%であり、臨床的に有意な差を示した（p=0.001）。

全症例の 8%で有害事象が報告されたが、両群間に有意差は認めなかった（p=0.12）。

〔後方視的解析〕

９）Johnston SS, Turpcu A, Shi N, et al. Risk of infections in rheumatoid arthritis patients switching from anti-TNF agents to rituximab, abatacept, or another anti-TNF agent: a retrospective administrative claims analysis. Semin Arthritis Rheum 2013;43(1):39-47.[企業見解文献13]（ACR2015ガイドラインの文献73）

米国 claims データベースによる後方視的解析を行い、初回 TNF 阻害剤から生物学的薬剤の治療に切り替えた後の、感染症及び重篤な感染症の発現頻度及びリスクについて比較した。

2004 年 1 月 1 日から 2010 年 3 月 31 日に初回の TNF 阻害剤治療を行った関節リウマチ患者について、2010 年 3 月 31 日までの 2 回目以降の治療について追跡し、2 回目以降の治療をアバタセプト、アダリムマブ、エタネルセプト、インフリキシマブ及びリツキシマブに分類した。2 回目以降の治療について、患者背景及び交絡因子により調整し、Multivariate mixed-effects survival models により感染症及び重篤な感染症発現リスクを比較した。

2 回目以降の治療が 4332 回行われた。患者背景は、平均年齢が 55 歳、女性が 80%であった。

リツキシマブに切り替えた場合と比較し、アダリムマブ（ハザード比 1.31、95%CI：1.09；1.55）、エタネルセプト（ハザード比 1.44、95%CI：1.20；1.72）、インフリキシマブ（ハザード比 1.30、95%CI：1.07；1.57）に切り替えた場合に感染症の発現リスクが有意に高くなり、アバタセプトは有意な差はなかったが感染症の発現リスクが高くなる傾向であった（ハザード比 1.18、95%CI：0.98；1.41）。重篤な感染症の発現リスクは、リツキシマブに切り替えた症例と比較し、インフリキシマブ（ハザード比 1.62、95%CI : 1.03 ; 2.55）で有意に高くなり、アバタセプト（ハザード比 1.21、95%CI : 0.78 ; 1.88）、アダリムマブ（ハザード比 1.10、95%CI：0.72；1.68）、エタネルセプト（ハザード比 1.27、95%CI：0.83；1.95）では有意な差はなかったが、重篤な感染症の発現リスクが高くなる傾向であった。

＜日本における臨床試験等※＞

１）追加事項なし（学会からの開発要望書に記載のとおり）。

※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）Lopez-Olivo MA, Amezaga Urruela M, McGahan L, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2015;1:CD007356.[企業見解文献 14]

Cochrane Review について、文献報告された。主な内容は以下のとおり。

【背景】

リツキシマブ（rituximab、以下 RTX）は、難治性の関節リウマチ（rheumatoid

arthritis、以下 RA）治療に対して、選択的に B 細胞を枯渇する生物学的製剤である。RTX は、他の生物学的製剤で効果不十分だった患者に対する治療として推奨されている CD20 に対するキメラモノクローナル抗体である。RTX は、RA 治療に対してメトトレキサート（methotrexate、以下 MTX）と併用した場合、有効性と十分な忍容性を示すエビデンスがある。

【目的】

関節リウマチの治療に対する RTX の利益と危害の評価

【調査方法】

2014 年 1 月までの電子データベース（The Cochrane Library、MEDLINE、EMBASE、CINAHL、Science のウェブサイト）、臨床試験登録機関、規制当局のウェブサイトを調査。

【選択基準】

活動性 RA の成人患者に対する RTX による単剤又は DMARD との併用治療とプラセボ又は他の伝統的又は生物学的 DMARD を比較した全ての臨床試験。

【データ収集及び解析】

2 人のレビュー著者が、独立してリスクバイアスを評価し、各試験からのデータを要約した。

【主な結果】

8 つの臨床試験（Edwards らの試験、DANCER trial、REFLEX trial、Owczarczyk らの試験、SERENE trial、MIRROR study、IMAGE trial、TAME study）、患者 2720 人を対象とした。6 つの試験の選択バイアスは評価できず、2 つの試験はバイアスを低リスクとなるように考慮されていた。エビデンスレベルは low から high までであったが、ほとんどの結果は moderate と評価された。RTX（2×1000mg 用量）が承認された用量であり、最も一般的に併用されるため、RTX（2×1000mg 用量）と MTX の併用療法の報告を優先させた。その他の併用療法や用法・用量のデータについても、レビューの結果部分に補足情報として報告した。

RTX（2×1000mg 用量）と MTX の併用は MTX 単独より 24～104 週の ACR50 奏効率を有意に改善した。24 週時点で ACR50 に達した患者のリスク比（risk ratios、以下 RR）は 3.3（95%CI：2.3；4.6）；ACR50 に達した患者割合を比較すると、RTX（2×1000mg 用量）と MTX を併用した場合は 29%、MTX 単独は 9%であった。絶対的治療利益（the absolute treatment benefit、以下 ATB）は 21%（95%CI：16%；25%）、必要治療数（number needed to treat、以下 NNT）は 6（95%CI：4；9）であった。

52 週時点で、RTX（2×1000mg 用量）と MTX の併用療法による臨床的寛解（Disease Activity Score 28 joints（以下、DAS 28）が 2.6 未満）に達した患者の RR は、MTX 単剤治療と比較して 2.4（95%CI：1.7；3.5）；臨床的寛解に達した患者割合を比較すると、RTX（2×1000mg 用量）と MTX 併用した場合は 22%、MTX 単独は 11%であった。ATB は、11%（95%CI：2%；20%）、NNT は 7（95%CI：4；13）であった。

24 週時点で、RTX（2×1000mg 用量）と MTX の併用療法による the Health

Assessment Questionnaire（以下 HAQ）＞0.22 の臨床的に有意な改善（clinically meaningful improvement；CMI）に達した患者の RR は、MTX 単剤治療と比較して 1.6（95%CI：1.2；2.1）であり、ATB は、24%（95%CI：12%；36%）、NNT は 5（95%CI：3；13）であった。104 週時点で、HAQ＞0.22 の CMI に達した患者の RR は、1.4（95%CI：1.3；1.6）であり、ATB は、24%（95%CI：16%；31%）、NNT は 5（95%CI：3；7）であった。

24 週時点で、RTX（2×1000mg 用量）と MTX の併用療法を受けた患者の X 線診断で疾患進行抑制が認められた患者の RR は、MTX 単剤治療と比較して 1.2（95%CI：1.0；1.4）；X 線診断で進行が認められなかった患者割合を比較すると、RTX（2×1000mg 用量）と MTX を併用した場合は 70%、MTX 単独は 59%であった。ATB は、11%（95%CI：2%；19%）、NNT は 10（95%CI：5；57）であった。52～56 週及び 104 週についても、同様の効果が認められた。

Short Form -36（SF-36） を用いた身体的及び精神的項目に関する QOL(quality of life)評価について CMI に達した患者は、24 週から 52 週までの間に MTX 単剤治療を行った場合と比較して、RTX（2×1000mg 用量）と MTX 治療を併用した場合に、統計的に有意に多かった（それぞれ RR 2.0、95%CI：1.1；3.4、NNT 4、95%CI：3；8、及び RR 1.4、95%CI：1.1；1.9、NNT 8、95%CI：5；19）。身体的項目に関する QOL 測定について、MTX 単剤と比較して 34%及び 13%多い患者で改善を示した（それぞれ 95%CI：5%；84%、95%CI：7%；8%）。

両群で有害事象又はその他の理由（すなわち、同意撤回、違反、実施計画の問題、無来院）により試験を中止した割合は、統計的に有意差を示すエビデンスはない。しかしながら、コントロール薬が投与された群で試験を中止した患者は、RTX（2×1000mg 用量）と MTX を併用した患者と比較して、全ての時点で統計学的に有意に多かった（それぞれ、RR 0.40、95%CI：0.32；0.50、RR 0.61、95%CI：0.40；0.91、RR 0.48、95%CI：0.28；0.82、RR 0.58、95%CI：0.45；0.75）。104 週時点で試験を中止した患者の割合は、コントロール群が 37%、RTX（2×1000mg 用量）と MTX 併用した群が 20%であった。絶対的リスク差（absolute risk difference、以下 ARD）は-20%（95%CI：-34%；-5%）、有害必要数（number needed to harm、以下 NNH）は、7（95%CI：5；11）であった。

RTX（2×1000mg 用量）と MTX の併用療法を受けた患者は、MTX 単剤治療又はプラセボ薬の投与を受けた患者と比較して、初回投与後に有害事象が発現した割合がより多かった（RR 1.6、95%CI：1.3；1.9）。コントロール群の患者（16%）と比較して、RTX と MTX を併用投与された患者（26%）で、初回投与に関連する事象が多く報告された（ARD 9%、95%CI：5%；13%、NNH 11、95%CI：21；8）。しかしながら、重篤な有害事象の割合について、統計的に有意な差は認められなかった。

8 つの臨床試験によって、RTX（2×1000mg 用量）と MTX の併用療法は、MTX 単剤よりも、関節リウマチの症状の改善及び疾患進行の抑制に対して、有意により有効であることが示された。

２）Orme ME, Macgilchrist KS, Mitchell S,et al.Systematic review and network meta-analysis of combination and monotherapy treatments in disease-modifying antirheumatic drug-experienced patients with rheumatoid arthritis: analysis of American College of Rheumatology criteria scores 20, 50, and 70. Biologics. 2012;6:429-464.[企業見解文献 15]

EU において、難治性の関節リウマチに対して承認されている生物学的 DMARD による併用療法又は単独治療の臨床的有効性を比較するシステマティックレビュー及びメタ・アナリシスである。

文献検索は MEDLINE、EMBASE、Cochrane Library について実施し、学会要旨及び引用文献リストについても検索した。12 週から 30 週の ACR20、ACR50 及び ACR70 について報告され、ACR 分類基準で関節リウマチと診断された成人患者で、DMARDs による治療で効果を認めなかった患者を対象に行われた臨床第 II 相又は臨床第 III 相ランダム化比較試験について検討した。Bayesian network meta-analysis は、ACR 20/50/70 に適合した固定効果及びランダム効果 logit-link models を用いた WinBUGS により実施した。

システマティックレビュー10,625 件のうち、全文公表文献のレビューは 2450 件あり、ランダム化比較試験では、併用療法に関するメタ・アナリシス 29 件及び単独治療に関するメタ・アナリシス 14 件を入手した。

併用に関する解析において、承認された全ての生物学的製剤は、DMARDs 単独と比較し ACR20/50/70 のオッズが有意に高かったが、リツキシマブでは、ACR70 で有意な改善を認めなかった（オッズ比 2.644、95%CI：0.909；8.387）。

エタネルセプト併用療法は他の TNF-α 阻害薬、アダリムマブ、インフリキシマブと比較して、ACR20/50/70 を有意に改善したが、セルトリズマブ又はトシリズマブと比較して有意な改善は認めなかった。承認用量におけるエタネルセプト、アダリムマブ及びトシリズマブ単剤治療は、プラセボと比較して ACR20/50/70 を有意に改善した。

３）Desai RJ, Hansen RA, Rao JK, et al. Mixed treatment comparison of the treatment discontinuations of biologic disease-modifying antirheumatic drugs in adults with rheumatoid arthritis. Ann Pharmacother. 2012;46(11):1491-1505.[企業見解文献 16]

関節リウマチの成人患者について、9 種類の生物学的 DMARD（インフリキシマブ、エタネルセプト、アナキンラ、アダリムマブ、アバタセプト、リツキシマブ、セルトリズマブペゴル、ゴリムマブ、トシリズマブ）の治療中止の頻度を比較した。

2012 年 5 月にかけて電子データベースを検索し、生物学的製剤とプラセボ又は他の生物学的製剤を比較したランダム化比較試験を入手した。主要評価項目は、試験での盲検下期間中における治療中止とし、全ての治療中止、効果を認めない場合の治療中止、有害事象による治療中止を調査し、Random-effects meta-analysis により、各薬

剤の効果サイズを評価し、mixed treatment comparisons（MTC）meta-analysis を用いた調整後間接比較により各生物学的製剤について比較した。

解析に 44 試験を含めた。生物学的製剤では、プラセボと比較し、効果が認められない場合の治療中止が少ない傾向にあり（オッズ比 0.22、95%CI：0.17；0.27）、有害事象による治療中止が多い傾向であった（オッズ比 1.41、95%CI：1.16；1.70）。MTC の結果から、中止プロファイルについては、セルトリズマブが最も中止が少なく、エタネルセプト、リツキシマブの順で成績が良かった。

セルトリズマブはアダリムマブ、アナキンラ、インフリキシマブと比較して効果が認められなかった場合の治療中止の頻度が低かった。アナキンラは、他の生物学的製剤と比較して、効果が認められなかった場合の治療中止が高かった（リツキシマブとの比較：オッズ比 2.57、95%CI：1.09；8.40）。

有害事象による治療中止の頻度はセルトリズマブとインフリキシマブで高く、エタネルセプトで低かった。リツキシマブについて、セルトリズマブ（オッズ比：3.09、95%CI：1.16；12.18）、インフリキシマブ（オッズ比：2.69、95%CI：1.23；7.28）及びトシリズマブ（オッズ比：0.36、95%CI：0.17；0.92）はリツキシマブと比較し、有害事象による治療中止が高かった。

４）Moots RJ, Naisbett-Groet B. The efficacy of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a systematic review. Rheumatology(Oxford).2012;51(12):2252-2261.[企業見解文献 17]

TNF-α 阻害剤による前治療で効果が認められなかった関節リウマチ患者における次治療における生物学的製剤治療の効果を比較した。

システマティックレビューを行うため、MEDLINE、EMBASE 及び Cochrane Library のデータベース、及び欧州リウマチ学会、米国リウマチ学会、英国リウマチ学会の要旨集を用いて、2009 年 5 月（MEDLINE は 2009 年 8 月）から 2011 年 1 月の期間について検索を行った。治療は、アバタセプト、アダリムマブ、エタネルセプト、インフリキシマブ及びリツキシマブの欧州で承認されている標準的用法・用量を対象とした。

検討対象は、4 件の公表文献及び 41 件の学会要旨とした。関節リウマチの徴候や症状の改善は、TNF 阻害剤、アバタセプト及びリツキシマブで認められた。リツキシマブは、画像診断結果でも有意な改善を認めた。各薬剤を直接比較したランダム化試験はなく、レジストリーにおける比較データや観察研究より、リツキシマブは TNF 阻害剤と同等の効果が認められ、研究によっては TNF 阻害剤による治療で効果を認めなかった患者に対し、有意な効果が示されたことが示唆された。

５）Schoels M, Aletaha D, Smolen JS,et al. Comparative effectiveness and safety of biological treatment options after tumour necrosis factor α inhibitor failure in rheumatoid arthritis: systematic review and indirect pairwise meta-analysis. Ann Rheum Dis.

2012;71(8):1303-1308. 企業見解文献 18

TNFα 阻害剤治療で効果を認めない患者に対する生物学的製剤の有効性及び安全性を比較した。

MEDLINE、Cochrane データベース、clinicaltrials.government、及び入手した文献の引用文献について検索した。TNFα 阻害剤治療で効果を認めない関節リウマチ患者が登録されたランダム化プラセボ比較試験を対象とし、主要評価項目として ACR 反応率、安全性の評価として有害事象、重篤な有害事象及び重篤な感染症について抽出した。有効性及び安全性データの間接的一対比較のメタ・アナリシスを実施しランダム効果モデルにより、オッズ比又はリスク差を示した。

観察期間が 24 週の 4 つのランダム化比較試験について、アバタセプト、ゴリムマブ、リツキシマブ及びトシリズマブを直接プラセボと比較した結果は、ACR20/50/70 全てにおいて、全薬剤で有意に改善が認められた（ACR20 のオッズ比：3.3～8.9、ACR50 のオッズ比：5.5～10.2、ACR70 のオッズ比：4.1～13.5）。有害事象、重篤な有害事象及び重篤な感染症の発現率は、プラセボと比較して有意差は認めなかった。

間接的一対比較では、ACR50/70 では薬剤間に差は認めなかった。ゴリムマブでは、ACR20 が有意に低くかったが（オッズ比 0.56～0.59）、有害事象発現率も低かった（リスク差 0.13～0.18）。

6）Tvete IF, Natvig B, Gåsemyr J, et al. Comparing Effects of Biologic Agents in Treating Patients with Rheumatoid Arthritis: A Multiple Treatment Comparison Regression Analysis. PLoS One. 2015;10(9):e0137258. 企業見解文献 19

9 種類の生物学的製剤を含む 54 件の公表文献を検索し、生物学的製剤について有効性の観点から比較し、順位付けした。

生物学的製剤及びプラセボ又は DMARD との相対的効果を比較するために、投与量と罹患期間に依存する ACR50 を multiple-treatment 比較回帰分析により算出した。

全ての薬剤において、投与量に比例して ACR50 達成率が上昇することが示されたが、罹患期間と効果の間に相関関係は認められなかった。

DMARD を併用しない場合の ACR50 の効果の順位は、セルトリズマブ、エタネルセプト、トシリズマブ/アバタセプト及びアダリムマブの順であった。DMARD を併用した場合の ACR50 の効果の順位は、セルトリズマブ、トシリズマブ、アナキンラ、リツキシマブ、ゴリムマブ/インフリキシマブ/アバタセプト、アダリムマブ/エタネルセプトの順であり、いずれも効果が認められた。

7）Nicholls D, Zochling J, Boers A, et al. A retrospective chart review of the use of rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis in Australian rheumatology practice. Int J Rheum Dis. 2014;17(7):755-761. 企業見解文献 20

オーストラリアにおいて関節リウマチに対する効能が承認されている 9 種類の生物学的製剤のうち、リツキシマブが選択される要因について解析された。

横断的、後方視的診療録レビューにより、リツキシマブを用いて治療された患者を確認し、治療効果を評価した。

リツキシマブが選択される理由は、合併症（38%）及び血清学的因子が陽性のため（24%）が多かった。

リツキシマブの治療期間中央値は 32.5 ヵ月であり、平均治療サイクルは 4.1 であった。疾患活動性スコアは有意に改善し、忍容性が認められた。

リツキシマブは、難治性の関節リウマチ患者に対して有効であり、悪性腫瘍及び再発の感染症/気管支拡張症を含む合併症の有病率が高い患者に対して忍容性が高い傾向であった。

（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）Lee Goldman MD,Andrew I.Schafer MD. James R. O'dell. Goldman-Cecil Medicine 25th edition. Chapter 264 Rheumatoid Arthritis. 2015:1754-1762.企業見解文献 21

Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs

Recent research has continued to elucidate the central role that cytokines, most notably TNF-a, IL-1 and IL-6, play in the pathophysiology of RA (Chapter 36). This led directly to the development and clinical use of biologic agents directed against TNF-a (etanercept [Enbrel], infliximab [Remicade], adaIimumab [Humira], golimumab [Simponi], and certolizumab [Cimzia]), IL-1 (anakinra [Kineret]), and IL-6 (tocilizumab [Actemra]). Additionally, monoclonal antibodies that deplete B cells (anti-CD20, rituximab [Rituxan]) and that block the second signal for T cell activation (abatacept [Orencia]) are effective agents in the treatment of RA. All patients with RA receiving biologic therapies should be monitored by a rheumatologist, and their physicians should be aware of the risk for infections that are often atypical. All the biologics, when combined with methotrexate, have been shown to decrease disease activity and slow radiographic progression in patients with RA with active disease despite methotrexate. Early treatment with abatacept plus methotrexate was shown to result in greater sustainable clinical, functional, and radiographic benefits than methotrexate alone, with acceptable safety and tolerability, in early erosive RA. Currently, biologic agents should not be used in combination with each other because all studies to date have shown a significant increase in infections. See Chapter 36 for further details on the use of biologic agents in the treatment of RA.

（要約）

B 細胞を枯渇させるモノクローナル抗体（抗 CD20、リツキシマブ）、及び T 細胞活性

化の共刺激シグナルを阻害するモノクローナル抗体（アバタセプト）は、関節リウマチの治療に対して効果的な薬剤である。

＜日本における教科書等＞
１）追加事項なし。

（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
Singh JA, Sagg KG, Bridges jr SL, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care & Research. Arthritis Rheumatol. 2016;68(1):1-26.[企業見解文献 2]

米国リウマチ学会の 2015 年版ガイドラインにおいて、リツキシマブについて以下のように記載されている。

P10. **Recommendations for the treatment of patients with established RA**
PICOs B.12 and B.14. The recommendation is *conditional* because 1) there is evidence for rituximab's efficacy in patients who have already received TNFi therapy, and for tocilizumab's superiority over a TNFi in patients already receiving MTX/DMARDs, and 2) there is evidence for efficacy of tocilizumab monotherapy.

【記載内容】
PICOs B.12 及び B.14.　以下の理由により条件付きの推奨である。
1) TNF 阻害剤治療を受けたことのある患者に対するリツキシマブの有効性及び MTX/DMARDs による治療を受けたことのある患者に対する TNF 阻害剤と比較した tocilizumab の優位性に関するエビデンスがある。
2) tocilizumab 単剤治療の有効性に関するエビデンスがある。

P11. Figure 4 Summary of 2015 American College of Rheumatology (ACR) recommendations for the treatment of Established rheumatoid arthritis (RA).（抜粋）

Recommendations for patients with Established RA	Level of Evidence (evidence reviewed)
6. If disease activity remains moderate or high despite use of a single TNFi:	
・use a non-TNF biologic, with or without MTX, over another TNFi with or without MTX (PICO B.12 and B.14)	Low to Very low (66-72)
・use a non-TNF biologic , with or without MTX, over tofacitinib with or without MTX (PICO B.13 and B.15)	Very low
8. If disease activity remains moderate or high despite use of	

multiple (2+) sequential TNFi therapies, first use a non-TNF biologic, with or without MTX, over another TNFi or tofacitinib (with or without MTX) (PICO B.8,B.9,B.10,B.11)	Very low (73-75)

【記載内容】

6. 1 種類の TNF 阻害剤を使用したにもかかわらず、中高程度の疾患活動性が維持されている場合
   - MTX 併用又は併用しない他の TNF 阻害剤と比較して、MTX 併用又は併用しない TNF ではない生物学的製剤の使用を推奨する。（PICO B.12 及び B.14）
     エビデンスレベル：Low to Very Low（引用文献 66-72）
   - MTX 併用又は併用しない tofacitinib と比較して、MTX 併用又は併用しない TNF ではない生物学的製剤の使用を推奨する。（PICO B.13 及び B.15）
     エビデンスレベル：Very low

8. 2 種以上の TNF 阻害剤を使用したにもかかわらず、中高程度の疾患活動性が維持されている場合、他の TNF 阻害剤又は tofacitinib（MTX 併用又は併用しない）と比較して、MTX 併用又は併用しない TNF ではない生物学的製剤の初回使用を推奨する。（PICO B.8,B.9,B.10,B.11）

〈ガイドライン中の引用文献〉

66. Chatzidionysiou K, van Vollenhoven RF. Rituximab versus anti-TNF in patients who previously failed one TNF inhibitor in an observational cohort. Scand J Rheumatol 2013; 42: 190-5.企業見解文献10

67. Kekow J, Mueller-Ladner U, Schulze-Koops H. Rituximab is more effective than second anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis patients and previous TNF a blocker failure. Biologics 2012; 6: 191-9. 企業見解文献8

68. Soliman MM, Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Ashcroft DM, on behalf of the British Society for Rheumatology Biologics Register. Rituximab or a second anti-tumor necrosis factor therapy for rheumatoid arthritis patients who have failed their first anti-tumor necrosis factor therapy? Comparative analysis from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012; 64: 1108–15. 企業見解文献7

69. Emery P, Gottenberg JE, Rubbert-Roth A, Sarzi-Puttini P, Choquette D, Taboada VM, et al. Rituximab versus an alternative TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis who failed to respond to a single previous TNF inhibitor: SWITCH-RA, a global, observational, comparative effectiveness study. Ann Rheum Dis 2015; 74: 979–84.企業見解文献6

70. Harrold LR, Reed GW, Kremer JM, Curtis JR, Solomon DH, Hochberg MC, et al. The comparative effectiveness of abatacept versus anti–tumour necrosis factor switching for rheumatoid arthritis patients previously treated with an anti–tumour necrosis factor. Ann Rheum Dis 2015;74:430-436. 企業見解文献22

71. Wakabayashi H, Hasegawa M, Nishioka Y, Sudo A, Nishioka K. Which subgroup of rheumatoid arthritis patients benefits from switching to tocilizumab versus etanercept after previous infliximab failure? A retrospective study. Mod Rheumatol 2012;22:116–121. 企業見解文献23

72. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, Kyburz D, Moller B, Dehler S, et al. on behalf of the physicians of the Swiss Clinical Quality Management Program for Rheumatoid Arthritis. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti–tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti–tumor necrosis factor agents. Arthritis Rheum 2007;56:1417–23.企業見解文献11

73. Johnston SS, Turpcu A, Shi N, Fowler R, Chu BC, Alexander K. Risk of infections in rheumatoid arthritis patients switching from anti-TNF agents to rituximab, abatacept, or another anti-TNF agent: a retrospective administrative claims analysis. Semin Arthritis Rheum 2013; 43: 39–47.企業見解文献13

74. Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, Ruiz J, Rosello R, Sanmarti R, Romero AB. Comparative effectiveness of switching to alternative tumour necrosis factor (TNF) antagonists versus switching to rituximab in patients with rheumatoid arthritis who failed previous TNF antagonists: the MIRAR Study. Ann Rheum Dis 2012; 71: 1861–4.企業見解文献9

75. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, Moller B, Walker UA, Courvoisier D, et al. Which subgroup of patients with rheumatoid arthritis benefits from switching to rituximab versus alternative anti–tumour necrosis factor (TNF) agents after previous failure of an anti-TNF agent? Ann Rheum Dis 2010; 69: 387–93.企業見解文献12

P15. **Recommendations in RA patients with high-risk comorbidities**

Malignancy

P17. *Previous lymohoproliferative disorders*

PICO G.1. The recommendation is strong despite very low quality evidence because rituximab is an approved treatment for some of these disorders and the best available clinical trial data suggest that there is a signal in clinical trials of induction and/or an increased risk of lymphoma in patients treated with TNFi (105,107).

【記載内容】

リンパ増殖性疾患の既往歴のある場合

PICO G.1. リツキシマブはこれらのリンパ増殖性疾患の治療で承認されていること、及び現存する最良の臨床試験データにおいて、導入療法で関節リウマチ治療の徴候が示唆されたこと、及び／又は TNF 阻害剤で治療した患者でリンパ腫のリスク増加を示すことから、エビデンスレベルは Very low であるが、リツキシマブの使用を強く推奨する。

P16. **Figure 7.** Summary of 2015 American College of Rheumatology recommendations for

high-risk patients with established rheumatoid arthritis with moderate or high disease activity and congestive heart failure (CHF), hepatitis B or C, past history of malignancy, or serious infection(s). （抜粋）

High-risk condition	Recommendation	Level of Evidence (evidence reviewed)
Past history of treated or untreated malignancy[4]		
Previously treated or untreated skin cancer (non-melanoma or melanoma)	Use DMARDs over biologics in melanoma (PICO F.1) Use DMARDs over tofacitinib in melanoma (PICO F.2) Use DMARDs over biologics in non-melanoma (PICO F.3) Use DMARDs over tofacitinib in non-melanoma (PICO F.4)	Very low (104-106)
Previously treated lymphoproliferative disorder	**Use rituximab over TNFi(PICO G.1)**	**Very low (105,107)**
Previously treated lymphoproliferative disorder	Use combination DMARD or abatacept or tocilizumab over TNFi (PICO G.2, G.3 and G.4).	Very low (105,107)
Previously treated solid organ malignancy	Same recommendations as in patients without this condition (PICO H.1)	Very low (105,108)

4=conditional recommendations supported by level of evidence ranging from very low to no evidence, are largely based upon expert opinion and clinical experience.

【記載内容】

リンパ増殖性疾患の治療歴がある場合

TNF 阻害剤と比較してリツキシマブの使用を推奨する（PICO G.1）、エビデンスレベル：Very low(105,107)。

〈ガイドライン中の引用文献〉

104. Raaschou P, Simard JF, Holmqvist M, Askling J. Rheumatoid arthritis, anti–tumour necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population-based prospective cohort study from Sweden. BMJ 2013;346:f1939. 企業見解文献 24
105. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Mercer LK, Hyrich KL, Symmons DP, on behalf of the British Society for Rheumatology Biologics Register. Influence of anti–tumor necrosis factor therapy on cancer incidence in patients with rheumatoid arthritis who have had a prior malignancy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register.Arthritis Care Res (Hoboken) 2010;62:755-763. 企業見解文献 25
106. Chakravarty EF, Michaud K, Wolfe F. Skin cancer, rheumatoid arthritis, and tumor necrosis factor inhibitors. J Rheumatol 2005;32:2130-2135. 企業見解文献 26
107. Kameda T, Dobashi H, Miyatake N, Inoo M, Onishi I, Kurata N, et al. Association of higher methotrexate dose with lymphoproliferative disease onset in rheumatoid arthritis

patients. Arthritis Care Res (Hoboken) 2014;66:1302-1309. 企業見解文献[27]
108. Raaschou P, Frisell T, Askling J, for the ARTIS Study Group. TNF inhibitor therapy and risk of breast cancer recurrence in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. Ann Rheum Dis 2015;74(12):2137-2143. 企業見解文献[28]

＜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

追加なし。

（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＞

海外の承認内容、海外のガイドライン、公表文献及び成書より、本剤の関節リウマチに対する有用性は認められていると考える（要望番号 II-261 の開発要望及び開発要望に対する企業見解、要望番号 IV-2 の開発要望）。

本剤は、通常、1 種類以上の抗 TNF 製剤で効果不十分な中等度から重症の関節リウマチに使用されることが、海外の承認内容で示されており、「既治療で効果不十分な関節リウマチ」と設定することは妥当であると考える。

一方、最近のガイドライン[企業見解文献 1-3]において示された悪性腫瘍及び悪性リンパ腫などのリンパ増殖性疾患の既往歴がある場合、並びに脱髄疾患を合併した患者への使用も考慮した場合、抗 TNF 製剤より本剤が優先的に使用される可能性があるため、効能・効果を「関節リウマチ」とすべきと考える。

＜要望用法・用量について＞

本剤は、メトトレキサートの併用で、1 回あたり 1,000mg/body を 2 週間あけて 2 回（Day 1, 15）点滴静注する方法が海外で承認されており、開発要望（IV-2）で示された「メトトレキサートとの併用で、1 回あたり 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」は妥当であると考える。

なお、国内において 1,000mg/body を 2 週間あけて 2 回（Day 1, 15）点滴静注する方法は、現在承認されていないが、自己免疫疾患のひとつである全身性エリテマトーデス（SLE）を対象とした国内臨床第 I/II 相試験において検討が行われ、日本人における忍容性が確認されている。また、本剤の期待される薬効である B 細胞の消失効果についても、末梢血 B 細胞数の検出限界以下の枯渇状態が数ヵ月持続することが確認されている[企業見解文献 29]。

＜臨床的位置づけについて＞

日本と海外の関節リウマチに対する治療方針は一致しており、メトトレキサート等の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）の単剤又は併用でも効果不十分、又は、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する抗 TNF 製剤である。海外では、本剤は、通常抗 TNF 製剤に効果不十分あるいは忍容性がない患者に対する治療選択肢として位置付けられており、国内においても同様である。

また、米国 American College of Rheumatology のガイドライン（2012 年版[企業見解文献 1]及び 2015 年[企業見解文献 2]）、及び欧州リウマチ学会ガイドライン 2013 年版[企業見解文献 3]では、悪性腫瘍及び悪性リンパ腫などのリンパ増殖性疾患の既往歴がある場合、並びに脱髄疾患を合併した関節リウマチ患者等に対する治療において、本剤が第一選択薬として推奨されている。

関節リウマチ経過中では、B 細胞増殖性疾患や悪性リンパ腫の発現が多いことが認められていることから[企業見解文献 30, 31]、悪性腫瘍及び悪性リンパ腫などのリンパ増殖性疾患の既往歴がある場合、並びに脱髄疾患を合併した関節リウマチ患者等において、本剤の投与は臨床的にも妥当と考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1）海外で実施された比較臨床試験（臨床第 III 相試験）の結果を外挿するための試験が考えられるが、国内では既に多くの生物学的製剤が使用されており、海外臨床試験と同様の背景を有する症例の登録が困難であると考えられる。

2）国内において、本剤の有効性を検証する臨床試験を実施することも想定されるが、国内で多くの生物学的製剤が上市されており、またガイドラインで示された関節リウマチ患者で B 細胞増殖性の疾患や腫瘍を合併する症例は、関節リウマチ患者の一部の集団であり、また、患者によっては、B 細胞増殖性の疾患や腫瘍としての治療が行われることが想定されるため、症例の登録が困難であると考える。

3）本剤の関節リウマチに対する有効性及び安全性については、これまでに多くのエビデンスが蓄積されていることから、公知申請の可能性も考慮できると考える。

5. 備考

＜その他＞

なし。

6. 参考文献一覧

1. Singh JA, Furst DE, Bharat A, 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(Hoboken) 2012;64(5): 625-639.（開発要望番号IV-2 引用文献11）
2. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care & Research. Arthritis Rheumatol.

2016;68(1):1-26.
3. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, 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(3): 492-509.（開発要望番号 IV-2 引用文献 13）
4. Keystone EC, Cohen SB, Emery P, et al. Multiple courses of rituximab produce sustained clinical and radiographic efficacy and safety in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to 1 or more tumor necrosis factor inhibitors: 5-year data from the REFLEX study. J Rheumatol. 2012;39(12):2238-2246.
5. Tak PP, Rigby W, Rubbert-Roth A, et al.Sustained inhibition of progressive joint damage with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: 2-year results from the randomised controlled trial IMAGE. Ann Rheum Dis. 2012;71(3):351-357.
6. Emery P, Gottenberg JE, Rubbert-Roth A, et al. Rituximab versus an alternative TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis who failed to respond to a single previous TNF inhibitor: SWITCH-RA, a global, observational, comparative effectiveness study. Ann Rheum Dis. 2015 ;74(6):979-984.
7. Soliman MM, Hyrich KL, Lunt M, et al. Rituximab or a second anti-tumor necrosis factor therapy for rheumatoid arthritis patients who have failed their first anti-tumor necrosis factor therapy? Comparative analysis from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(8):1108-1115.
8. Kekow J, Mueller-Ladner U, Schulze-Koops H. Rituximab is more effective than second anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis patients and previous TNFα blocker failure. Biologics. 2012;6:191-199.
9. Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, Ruiz J, et al. Comparative effectiveness of switching to alternative tumour necrosis factor (TNF) antagonists versus switching to rituximab in patients with rheumatoid arthritis who failed previous TNF antagonists: the MIRAR Study.Ann Rheum Dis. 2012;71(11):1861-1864.
10. Chatzidionysiou K, van Vollenhoven RF. Rituximab versus anti-TNF in patients who previously failed one TNF inhibitor in an observational cohort. Scand J Rheumatol. 2013;42(3):190-195.
11. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, et al. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti–tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti–tumor necrosis factor agents. Arthritis Rheum 2007;56:1417–1423.
12. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, et al. Which subgroup of patients with rheumatoid arthritis benefits from switching to rituximab versus alternative anti–tumour necrosis factor (TNF) agents after previous failure of an anti-TNF agent? Ann Rheum Dis 2010;69(2):387–393.
13. Johnston SS, Turpcu A, Shi N,et al. Risk of infections in rheumatoid arthritis patients switching from anti-TNF agents to rituximab, abatacept, or another anti-TNF agent: a retrospective administrative claims analysis. Semin Arthritis Rheum 2013;43(1):39–47.

14. Lopez-Olivo MA, Amezaga Urruela M, McGahan L, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2015;1:CD007356.
15. Orme ME, Macgilchrist KS, Mitchell S, et al. Systematic review and network meta-analysis of combination and monotherapy treatments in disease-modifying antirheumatic drug-experienced patients with rheumatoid arthritis: analysis of American College of Rheumatology criteria scores 20, 50, and 70. Biologics. 2012;6:429-464.
16. Desai RJ, Hansen RA, Rao JK, et al. Mixed treatment comparison of the treatment discontinuations of biologic disease-modifying antirheumatic drugs in adults with rheumatoid arthritis. Ann Pharmacother. 2012;46(11):1491-1505.
17. Moots RJ, Naisbett-Groet B. The efficacy of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a systematic review. Rheumatology (Oxford).2012;51(12):2252-2261.
18. Schoels M, Aletaha D, Smolen JS, et al. Comparative effectiveness and safety of biological treatment options after tumour necrosis factor α inhibitor failure in rheumatoid arthritis: systematic review and indirect pairwise meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2012 ;71(8):1303-1308.
19. Tvete IF, Natvig B, Gåsemyr J, et al. Comparing Effects of Biologic Agents in Treating Patients with Rheumatoid Arthritis: A Multiple Treatment Comparison Regression Analysis. PLoS One. 2015;10(9):e0137258.
20. Nicholls D, Zochling J, Boers A, et al. A retrospective chart review of the use of rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis in Australian rheumatology practice. Int J Rheum Dis. 2014;17(7):755-761.
21. Lee Goldman MD,Andrew I.Schafer MD.James R. O'dell. Goldman-Cecil Medicine 25th edition. Chapter 264 Rheumatoid Arthritis. 2015:1754-1762.
22. Harrold LR, Reed GW, Kremer JM, et al. The comparative effectiveness of abatacept versus anti–tumour necrosis factor switching for rheumatoid arthritis patients previously treated with an anti–tumour necrosis factor. Ann Rheum Dis 2015;74(2):430-436.
23. Wakabayashi H, Hasegawa M, Nishioka Y, et al. Which subgroup of rheumatoid arthritis patients benefits from switching to tocilizumab versus etanercept after previous infliximab failure? A retrospective study. Mod Rheumatol 2012;22(1):116–121.
24. Raaschou P, Simard JF, Holmqvist M, et al. Rheumatoid arthritis, anti–tumour necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population-based prospective cohort study from Sweden. BMJ 2013;346:f1939.
25. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, et al. Influence of anti–tumor necrosis factor therapy on cancer incidence in patients with rheumatoid arthritis who have had a prior malignancy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register.Arthritis Care Res (Hoboken) 2010;62(6):755-763.
26. Chakravarty EF, Michaud K, Wolfe F. Skin cancer, rheumatoid arthritis, and tumor necrosis factor inhibitors. J Rheumatol 2005;32(11):2130-2135.

27. Kameda T, Dobashi H, Miyatake N, et al. Association of higher methotrexate dose with lymphoproliferative disease onset in rheumatoid arthritis patients. Arthritis Care Res (Hoboken) 2014;66(9):1302-1309.
28. Raaschou P, Frisell T, Askling J, et al. TNF inhibitor therapy and risk of breast cancer recurrence in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. Ann Rheum Dis 2015;74(12):2137-2143.
29. Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, et al. A multicenter phase I/II trial of rituximab for refractory systemic lupus erythematosus. Mod Rheumatol 2007;17(3):191-197.（開発要望番号 IV-2 引用文献 14）
30. Wolfe F and Michaud K. 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(5):1433-1439.（開発要望番号 IV-2 引用文献 16）
31. Hashimoto A, Chiba N, tsuno H, 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(4):564-571. （開発要望番号 IV-2 引用文献 17）
32. 米国添付文書
33. 欧州製品情報
34. 加国添付文書
35. 豪州製品情報