

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本リウマチ学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)	
優先順位	1 位 (全 4 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	リツキシマブ (遺伝子組換え)
	販売名	リツキサン注 10mg/mL
	会社名	全薬工業株式会社
	国内関連学会	(選定理由)
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	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。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
「医療上の必要性	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)	

<p>に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> 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)</p> <p>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。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> 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 <input checked="" type="checkbox"/> 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</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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
---	--

	<ul style="list-style-type: none"> 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 標的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。
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る。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 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を下線)	
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) Rituxan [®] (rituximab) は、以下の患者の治療に使用される。 <ul style="list-style-type: none"> 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) <ul style="list-style-type: none"> 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) <ul style="list-style-type: none"> <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

			<p>多発血管炎 (MPA)</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。
		<p>用法・用量</p>	<p>2 投与量と投与方法</p> <p>2.1 投与方法</p> <p>静脈内への push や bolus 投与はしないこと。</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。 <p>2.2 非ホジキンリンパ腫 (NHL) への推奨投与量</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。

		<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 併用する化学療法各サイクルの 1 日目に投与、最大 8 サイクルを繰り返す。 <p>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)。</p> <p>2.4 Zevalin[®]療法に使用する場合の推奨投与量</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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。 ・ リツキサンの 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。 <p>2.5 関節リウマチ (RA) に使用する場合の推奨投与量</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>1 回当たり 1000 mg/body を 2 週間空けて 2 回静脈内投与する。</u> ・ <u>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。</u> ・ <u>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。</u> ・ <u>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。</u> <p>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</p>
--	--	---

		<p>推奨用量</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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ン 1000 mg/日（又は当量）を 3 日間、その後、経口プレドニゾン 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。 <p>2.7 推奨される併用療法</p> <p>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。</p> <p>RA 患者では、各投与 30 分前に、静注メチルプレドニゾン 100 mg（又は当量）の投与が推奨される。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
	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	<p>4.1 適応症</p> <p>MabThera は、成人患者において、以下の適応症に使用される。</p> <p>非ホジキンリンパ腫 (NHL)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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

			<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。 <p>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。</p> <p>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></p>
		<p>用法・用量</p>	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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</p>

		<p>み込まれている静注ステロイド投与後に投与する。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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 25×10⁹/L を超える場合</p>
--	--	---

			<p>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。</p> <p>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。</p> <p>関節リウマチ</p> <p><u>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></p> <p><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></p> <p><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></p> <p><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 週の間に見ら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></p> <p><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。</u></p> <p>各コースの初回投与</p> <p>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。</p> <p>各コースの 2 回目投与</p> <p>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。</p>
		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、英国と同様
	備考	
加国	販売名（企業名）	RITUXAN ^B (Hoffmann-La Roche Ltd.)
	効能・効果	<p>適応症と臨床使用</p> <p>非ホジキンリンパ腫 (NHL)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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。 <p>慢性リンパ球性白血病 (CLL)</p> <p>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。</p> <p>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</p>

			<p>R-FC 療法の再投与による治療効果は検討されていない。</p> <p>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。</p> <p>関節リウマチ (RA)</p> <p><u>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。</u></p> <p><u>・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。</u></p> <p><u>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。</u></p>
		<p>用法・用量</p>	<p>投与量及び投与方法</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>非ホジキンリンパ腫 投与量</p>

			<p>低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫： 初回治療： リツキサンの単剤治療の場合、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。</p> <p>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 $375\text{ mg}/\text{m}^2$ 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 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 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。</p> <p>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 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 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、ドキシソルビシン及びビンクリスチン)を投与する。</p> <p>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 $375\text{ mg}/\text{m}^2$ を day1 に投与し、第2サイクル以降は $500\text{ mg}/\text{m}^2$ 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。</p> <p>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</p>
--	--	--	---

		<p>(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 $25 \times 10^9/L$ 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 80mg 当量 (100mg プレドニゾン静注) を投与している。</p> <p>治療中の投与量調整</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>Zevalin®(イブリツモマブ チウキセタン)療法に使用する場合</p> <p>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 $250\text{mg}/\text{m}^2$ 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 $250\text{mg}/\text{m}^2$ 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。</p> <p>投与方法</p> <p>静脈内へ push や bolus での投与はしないこと。</p> <p>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。</p> <p>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</p>
--	--	--

		<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>関節リウマチ (RA)</p> <p>投与量 <u>リツキサンの治療は、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></p> <p>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></p> <p>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。</p> <p>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。</p>
	備考	

	<p>豪国</p>	<p>販売名（企業名）</p>	<p>MABTHERA^B(Roche Products Pty Limited)</p>
<p>効能・効果</p>	<p>効能効果 非ホジキンリンパ腫 <ul style="list-style-type: none"> ・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 <u>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</u> * <u>MARTHERA 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</u></p>		
<p>用法・用量</p>	<p>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。</p>		

			<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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 化学療法の各サイクルの第1日目 (day) 1 に静投与し、最大8サイクル繰り返す。</p> <p>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 25×10⁹/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。</p> <p>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</p>
--	--	--	---

		<p>る。</p> <p>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。</p> <p>関節リウマチ</p> <p><u>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。</u></p> <p><u>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。</u></p> <p><u>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></p> <p><u>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。</u></p> <p><u>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。</u></p> <p><u>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。</u></p> <p>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。</p>
--	--	--

		<p>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。</p>																	
	備考																		
<p>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。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p> <table border="1" data-bbox="406 571 1380 2033"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="406 571 1380 616">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)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="406 616 502 1131" rowspan="5">米国</td> <td data-bbox="502 616 1380 705">ガイドライ ン名</td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 705 1380 851">効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 851 1380 996">用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 996 1380 1086">ガイドライン の根拠論文</td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1086 1380 1131">備考</td> </tr> <tr> <td data-bbox="406 1131 502 1646" rowspan="5">英国</td> <td data-bbox="502 1131 1380 1220">ガイドライ ン名</td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1220 1380 1366">効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1366 1380 1512">用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1512 1380 1601">ガイドライン の根拠論文</td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1601 1380 1646">備考</td> </tr> <tr> <td data-bbox="406 1646 502 2033" rowspan="3">独国</td> <td data-bbox="502 1646 1380 1736">ガイドライ ン名</td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1736 1380 1881">効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1881 1380 2033">用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)</td> </tr> </tbody> </table>	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		米国	ガイドライ ン名	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)
欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)																			
米国	ガイドライ ン名																		
	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>

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) 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 Nonbiologica 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 > 1.5mg/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) ≥ 16 weeks	治療17日 (day 17)	効果判定 (治療開始から24, 48週)
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×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×2 (day 1, 15) +CTX 750 mg/週×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×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 ($\geq 5\%$ の発現率) は、血圧変動、鼻咽頭炎、関節痛、皮疹痒、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±10.4	-10.4±13.0	<0.0001
圧痛関節数	-2.7±15.5	-14.4±17.5	<0.0001
患者の総合的評価 (VAS)	-5.3±22.9	-26.0±30.0	0.0048
医師の総合的評価 (VAS)	-6.2±27.1	-29.5±27.4	<0.0001
QOL 身体障害指数	-0.1±0.5	-0.4±0.6	<0.0001
患者の疼痛度評価 (VAS)	-2.5±23.3	-23.4±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、試験期間中に発生した有害事象を表 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な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 Nonbiologica 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 (3×3)

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×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×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 \geq 8 及び圧痛関節数 \geq 8、及び②CRP \geq 0.6mg/dL 又は ESR \geq 28mm/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 %

* $p \leq 0.0001$ (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 、FS-36 (身体的 QOL) > 5.42 、FS-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 ≥ 1.0mg/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。