

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	4 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。)	ウェゲナー肉芽腫症(WG)、顕微鏡的多発血管炎(MPA)
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	1回当たり 375 mg/m ² を 1週間間隔で 4回投与
	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)
「医療上の必要性に係る基準」への該当性	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致命的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患	

(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。)

(上記の基準に該当すると考えた根拠)

血管炎症候群は、罹患サイズに基づいて、大型血管炎、中型血管炎、小型血管炎に分類される。このうち小型血管炎、中でも免疫複合体の関与しない小型血管炎のうち、顕微鏡的多発血管炎、ウェゲナー肉芽腫症、Churg-Strauss 症候群の3疾患は、抗好中球細胞質抗体 (ANCA; anti-neutrophil cytoplasmic antibody) という共通の疾患標識抗体を有し、ANCA 関連血管炎と総称される。ANCA は、主として好中球細胞質のアズール顆粒球中の抗原を認識する自己抗体である。血管炎で重要な対応抗原はプロテイナーゼ3 (PR3) 及びミエロペルオキシダーゼ (MPO) であり、これらに対する抗体はそれぞれ PR3-ANCA、MPO-ANCA と呼ばれる¹⁾。

ウェゲナー肉芽腫症 (WG)

WG は①鼻、眼、耳、上気道及び肺の壊死性肉芽腫性炎、②腎の巣状分節性壊死性糸球体腎炎、③全身の中・小型動脈の壊死性血管炎の3つを臨床病理学的な特徴とする難治性血管炎であり、患者の90%以上に疾患標識抗体として PR3-ANCA が認められる。

症状としては、WG 患者の96%に上気道病変がみられ、副鼻腔の疼痛や後鼻漏、膿性または血性鼻汁などがみられる。肺病変は85~90%の患者にみられ、咳嗽、血痰、胸痛、胸部 X 線上小結節、肺浸潤影、空洞像などがみられる。腎病変は77%の患者にみられ臨床像の前景となることが多い。WG による死亡例のほとんどは、未治療の腎疾患が直接的または間接的な死因となっている。臨床的に検知可能な腎機能障害がおこると、適切な治療がおこなわれない限り、急速進行性の腎不全となる²⁾。

シクロホスファミドとステロイド剤の併用で90%に寛解が導入されるようになったが、再発も多い。予後は悪く、全身の多臓器障害を伴う重症のWGでは、無治療で2年後に90%が死亡する³⁾。

顕微鏡的多発血管炎 (MPA)

MPA は、全身の炎症症状に伴って、諸臓器に分布する小型の血管 (細小動静脈や毛細管) の血管壁が炎症を起こし、血栓の形成及び出血が生じるため、障害血管の還流組織に虚血・壊死をきたす。また、MPA の疾患標識抗体として MPO-ANCA が高頻度に認められる。

症状は発熱、全身倦怠感、体重減少などの全身性炎症症状とともに、関節痛、筋痛、皮疹 (紫斑、皮膚潰瘍など)、手足のしびれや麻痺 (末梢神経障害) などがみられる。腎臓の障害は、初期には無症状であり、尿検査で尿潜血反応陽性、蛋白尿、腎機能悪化 (急速進行性腎炎)、高血圧がみられる。少なくとも79%の患者に糸球体腎炎がみられ、急速進行性の様相を呈して腎不全に陥ることもある²⁾。また、MPO-ANCA 型の急速進行性糸球体腎炎になった場合、6ヶ月生存率74.2%、1年生存率70.0%と極めて予後不良である⁴⁾。肺の障害では、咳、息切、貧血、血痰 (肺泡出血や間質性肺炎) などがみられる。その他、心不全、脳出血・脳梗塞、腹痛・

	<p>下血などが認められる。予後は、発症後 6 カ月以内に 30%が死亡し、1 年以内の死亡率は全身型で 45%、腎限局型で 10%である³⁾。</p> <p>以上より、ウェゲナー肉芽腫症 (WP) 及び顕微鏡的多発血管炎 (MPA) は「ア 生命に重大な影響がある疾患 (致命的な疾患)」に該当する。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米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> <p>米国マサチューセッツ総合病院 Dr. Stone、米国メイヨー・クリニック Dr. Specks ら Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis-Immune Tolerance Network (RAVE INT) Research Group は、米国 NIH のサポートのもと、ANCA 陽性の WG 及び MPA を対象に、リツキシマブとシクロホスファミドの有用性を比較する目的で多施設共同無作為化二重盲検比較試験 (RAVE study) を実施した。この試験で、リツキシマブはシクロホスファミドに劣らず有効であり、安全性に関しても問題はないとの結果が示された⁵⁾。</p> <p>この試験結果により、米国では、2011 年 4 月にリツキシマブのウェゲナー肉芽腫症 (WG) 及び顕微鏡的多発血管炎 (MPA) に対する効能効果が承認となっている。</p> <p>現在、EULAR 等の学会が作成した治療ガイドラインでは^{6),7)}、重症 ANCA 関連血管炎に対する寛解導入療法としてステロイド剤及びシクロホスファミドの併用、維持療法としてアザチオプリンを使用することを推奨している。本邦の標準的治療プロトコールにおいても同様の内容が示されており、全身性血管炎に対する寛解導入治療としてシクロホスファミド及びアザチオプリンの使用が推奨されている⁸⁾。これまで本邦ではシクロホスファミド及びアザチオプリンの両薬剤は全身血管炎に対し適応外薬として使用されてきたが、2010 年に実施された「第 1 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」にて公知申請が妥当であると判断され、2010 年 8 月に全身性血管炎 (顕微鏡的多発血管炎、ウェゲナー肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss 症候群、大動脈炎症候群) が追加効能での保険適用として承認された。</p> <p>一方で、シクロホスファミド使用による副作用の発現が問題となっている。シクロホスファミドは長期間もしくは繰り返しの使用で重篤な毒性を示すようになり、膀胱炎、無月経及び感染症などが発現し、悪性腫瘍発現のリスクが上昇する。</p>
--	--

	<p>従って、リツキシマブは、シクロホスファミドによる重篤な副作用を回避したい場合や、シクロホスファミドが使用禁忌の症例に対する治療薬として有用であると判断される。</p> <p>以上より、既に米国で承認となっている現状を踏まえ、「ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている」に該当すると考える。</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>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。)</p>	<input checked="" 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>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所)に下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>米国</td> <td> <p>販売名 (企業名) RITUXAN[®] (Genentech Inc)⁹⁾</p> <p>効能・効果</p> <p>1. 適応症と用法</p> <p>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。</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。 <p>1.2 慢性リンパ球性白血病 (CLL)</p> <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。 <p>1.3 関節リウマチ (RA)</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 </td> </tr> </tbody> </table>		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
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	<p>販売名 (企業名) RITUXAN[®] (Genentech Inc)⁹⁾</p> <p>効能・効果</p> <p>1. 適応症と用法</p> <p>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。</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。 <p>1.2 慢性リンパ球性白血病 (CLL)</p> <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。 <p>1.3 関節リウマチ (RA)</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 				

			<p>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。</p> <p>1.4 Wegener 肉芽腫 (WG) 及び 顕微鏡的多発血管炎 (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 <ul style="list-style-type: none"> 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 <ul style="list-style-type: none"> 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 <ul style="list-style-type: none"> 併用する化学療法の各サイクルの1日目に投与し、最大8サイクル繰り返す。

			<p>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。</p> <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 併用する化学療法の各サイクルの 1 日目に投与、最大 8 サイクルを繰り返す。 <p>2.3 慢性リンパ球性白血病 (CLL) への推奨投与量</p> <p>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 Zevalion[®]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"> ・ 1 回当たり 1000 mg/body を 2 週間空けて 2 回静脈内投与する。 ・ 輸注時反応の発現頻度、重篤度を軽減するため、静注メチルプレドニゾロン 100 mg (又は当量) を本剤各投与の 30 分前に投与することが推奨される。 ・ 本剤の再投与は、前回投与から 24 週空けて、又は臨床評価に基づいて投与可能であるが、少なくとも前回の投与から 16 週間の間隔を空ける。 ・ Rituxan による関節リウマチ治療に当た
--	--	--	---

		<p>ってはメトトレキサートと併用する。</p> <p>2.6 Wegener 肉芽腫 (WG) 及び 顕微鏡的多発血管炎 (MPA) に使用する場合の推奨用量</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>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。</u> ・ <u>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。</u> ・ <u>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。</u> <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) ¹⁰⁾
	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

			<p>治療。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 寛解導入療法に奏功したろ胞性リンパ腫患者に対する本剤単剤による維持療法。 ・ 化学療法抵抗性もしくは化学療法後 2 回以上の再発を認めた臨床病期 III・IV のろ胞性リンパ腫患者に対する単剤治療。 ・ CD20 陽性び慢性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対する CHOP（シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾロン）との併用療法。 <p>慢性リンパ球性白血病(CLL)</p> <p>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</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
		<p>用法・用量</p>	<p>4.2 薬量学及び投与方法</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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</p>

			<p>たり 375 mg/m²/サイクルで、最大 8 サイクル繰り返す。</p> <p>MabThera は各サイクルの第 1 日目に投与することとし、可能であれば化学療法に組み込まれている静注ステロイド投与後に投与する。</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：MabThera 1 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：MabThera 1 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</p>
--	--	--	--

		<p>リスクを減らすため、治療開始 48 時間前に十分な水化作用及び尿酸生成阻害剤の投与による予防的処置を推奨する。CLL 患者のリンパ球数が $25 \times 10^9/L$ を超える場合は、急性の輸注時反応及び/又はサイトカイン放出症候群の発現率、重篤度を軽減させるため、MabThera 投与直前にプレドニゾン/プレドニゾン 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/m^2、第 2 サイクル以降は day 1 に 500 mg/m^2 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>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。</p> <p>MabThera の推奨投与量は 1 回当たり $1,000 \text{ mg/body}$ を 2 週間間隔で計 2 回投与する。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>MabThera の投与に伴う輸注時反応の発現率、重篤度を軽減するために、MabThera 投与の 30 分前までにメチルプレドニゾン 100 mg の静脈内投与によるプレメディケーションを行う。</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</p>
--	--	--

		度を上げることができる。
	備考	
独国	販売名（企業名）	MabThera 100mg/500mg concentrate for solution for infusion (Roche Registration Limited)
	効能・効果	中央審査方式による承認のため、英国と同様
	用法・用量	中央審査方式による承認のため、英国と同様
	備考	
仏国	販売名（企業名）	MabThera 100mg/500mg concentrate for solution for infusion (Roche Registration Limited)
	効能・効果	中央審査方式による承認のため、英国と同様
	用法・用量	中央審査方式による承認のため、英国と同□
	備考	
加国	販売名（企業名）	RITUXAN [®] (Hoffmann-La Roche Ltd.) ¹¹⁾
	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</p>

			<p>善が認められているが、全生存期間の改善は認められていない。過去に R-FC 療法（リツキシマブ、フルダラビン及びシクロホスファミド）による治療歴がある患者に対する R-FC 療法の再投与による治療効果は検討されていない。</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>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 <p>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。</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</p>

			<p>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</p> <p>投与量</p> <p>低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫：</p> <p>初回治療：</p> <p>リツキサン単剤治療の場合、1回当たり 375mg/m²を、週1回で4回繰り返す(day1、8、15及び22)。</p> <p>CVP療法との併用においては、リツキサンの1回当たり 375mg/m²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：</p> <p>前治療歴の無い、進行期、高腫瘍量のろ胞性リンパ腫に対する寛解導入療法で、完全寛解又は部分寛解達成例に対するリツキサン単剤による維持療法の推奨投与量は、1回当たり 375 mg/m²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。</p> <p>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 375mg/m²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：</p> <p>CHOP療法との併用で、リツキサンの1回当たり 375mg/m²を、CHOP療法の day 1 に投与する。リツキサンの投与に当たっては、CHOP療法の静脈ステロイド投与後に行い、リツキサン投与後に CHOP療法の他の薬剤(シクロホスファミド、ドキソルビシン及びビンクリスチン)を投与する。</p> <p>慢性リンパ球性白血病：</p> <p>治療歴の無い、又は治療歴を有する CLL患者に対し、化学療法との併用において、併用化学療法の第1サイクルでは1回当たり 375 mg/m²を day1 に投与し、第2サイクル以降は 500 mg/m²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（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遅延される場合、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) 投与量 リツキサンによる治療は、1 回当たり 1,000 mg/body の点滴静注の 2 回で構成され、最初の投与から 2 週間後に 2 回目の点滴静注を行う。 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。</p> <p>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。</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。 各コースの二回目投与: 二回目投与の場合、</p>
--	--	--	---

		100 mg/hr で投与を開始することができ、その後 30 分毎に 100 mg/hr ずつ、最大 400 mg/hr まで注入速度を上げることができる。
	備考	
豪国	販売名（企業名）	MABTHERA [®] (Roche Products Pty Limited) ¹²⁾
	効能・効果	<p>効能効果</p> <p>非ホジキンリンパ腫</p> <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。 <p>慢性リンパ球性白血病</p> <p>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</p> <p>関節リウマチ</p> <p>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</p> <p>* 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</p>
	用法・用量	<p>投与量及び投与方法</p> <p>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。</p> <p>投与量</p> <p>非ホジキンリンパ腫</p> <p>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</p> <p>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。</p> <p>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）。</p> <p>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</p>

			<p>化学療法との併用において、本剤の1回当たり 375mg/m² を化学療法の各サイクルの第1日目に投与し、最大8サイクルまで繰り返す。</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</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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。</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</p> <p>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。</p> <p>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</p>
--	--	--	---

			<p>注入速度を上げる。過敏症状や輸注時反応が発現した場合、一時的に注入速度を緩めるか投与を中止する。症状が改善した後、減速又は中止前の 1/2 の投与速度で投与を継続できる。</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>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</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>																													
<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="405 712 1382 2033"> <tr> <td colspan="3" data-bbox="405 712 1382 763">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）</td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 763 507 1283" rowspan="5">米国</td> <td data-bbox="507 763 715 860">ガイドライ ン名</td> <td data-bbox="715 763 1382 860"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 860 715 1003">効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)</td> <td data-bbox="715 860 1382 1003"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1003 715 1146">用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)</td> <td data-bbox="715 1003 1382 1146"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1146 715 1243">ガイドライン の根拠論文</td> <td data-bbox="715 1146 1382 1243"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1243 715 1283">備考</td> <td data-bbox="715 1243 1382 1283"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 1283 507 1803" rowspan="5">英国</td> <td data-bbox="507 1283 715 1379">ガイドライ ン名</td> <td data-bbox="715 1283 1382 1379"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1379 715 1523">効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)</td> <td data-bbox="715 1379 1382 1523"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1523 715 1666">用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)</td> <td data-bbox="715 1523 1382 1666"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1666 715 1762">ガイドライン の根拠論文</td> <td data-bbox="715 1666 1382 1762"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1762 715 1803">備考</td> <td data-bbox="715 1762 1382 1803"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 1803 507 2033" rowspan="2">独国</td> <td data-bbox="507 1803 715 1899">ガイドライ ン名</td> <td data-bbox="715 1803 1382 1899"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1899 715 2033">効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)</td> <td data-bbox="715 1899 1382 2033"></td> </tr> </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)	
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>

国外における本剤の ANCA 関連血管炎（ウェゲナー肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎）に対する報告を調査するにあたり、以下の方法により文献を検索した。

<Pub Med>

Rituximab

+ Wegener's granulomatosis	114 件
+ Microscopic polyangiitis	30 件
+ ANCA	134 件

以上の検索結果に、Randomized Controlled Trial で絞り込みをかけたところ、27 文献が補足され、うち、2 件が無作為化比較試験の報告であった。また、その他の報告としてコホート研究を纏めた。

<海外における臨床試験等>

- 1) ANCA 関連血管炎に対する寛解導入療法としてのリツキシマブの有用性を検証するため、本疾患に対する標準的治療薬であるシクロホスファミドを対照とした臨床第 III 相試験が、Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis-Immune Tolerance Network (RAVE INT) Research Group により実施された (N Engl J Med 2010;363:221-232)⁵⁾。

本試験は、Chapel Hill Consensus における血管炎の分類基準を満たし、スクリーニング時に PR3-ANCA もしくは MPO-ANCA 陽性で、かつ BVAS/WG (Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener Granulomatosis) ≥ 3 の疾患活動性が高い ANCA 関連血管炎 (WG もしくは MPA) を対象とし、「大量ステロイド剤+リツキシマブ併用療法」の「大量ステロイド剤+シクロホスファミド併用療法」に対する非劣性を検証するため、下記の 2 群 (表 3-1) で比較を行った多施設共同無作為化二重盲検比較

試験である。

主要評価項目は、完全寛解（治療開始から6ヶ月後にBVAS/WGスコアが0となり、さらに経口プレドニゾロンの投与を中止できた場合）の割合とし、非劣性の下限同等限界は-20%とした。また、副次的評価項目は治療開始から6ヶ月後の寛解率（BVAS/WG=0かつ経口プレドニゾロン量<10mg）、及び安全性とした。

表 3-1：各試験群のレジメ

リツキシマブ群	シクロホスファミド群
(両群共通) ・ 静注メチルプレドニゾロン (1g/day×1~3回) ーリツキシマブ又はシクロホスファミド投与開始前の14日以内に施行 ・ 経口プレドニゾロン (1mg/kg/day, max 80mg/day) ー静注メチルプレドニゾロン完了翌日から連日投与、以降漸減し6ヶ月目に中止。	
リツキシマブ (1回 375mg/m ² を1週間間隔で計4回)	リツキシマブ・プラセボ
経口シクロホスファミド・プラセボ	経口シクロホスファミド (2mg/kg/day、連日)
経口アザチオプリン・プラセボ ＊3ヶ月目以降、寛解例において経口シクロホスファミド・プラセボから切替え	経口アザチオプリン (2mg/kg/day、連日) ＊3ヶ月目以降、寛解例において経口シクロホスファミドから切替え

本試験には、9施設から計197例（リツキシマブ群：99例、シクロホスファミド：98例）が登録された。主要評価項目の完全寛解達成率は、リツキシマブ群及びコントロール群でそれぞれ63/99例（64%）、52/98例（53%）となり、両群間の完全寛解率の差は11%と下限同等限界を大きく上回り、リツキシマブのシクロホスファミドに対する非劣性が示された（p<0.001）。

ANCAタイプ別にみた完全寛解率は、WGではリツキシマブ群：63%（46/73例）、シクロホスファミド群：50%（37/74例）、MPAではリツキシマブ群：67%（16/24例）、シクロホスファミド群：62%（15/24例）であった。

副次的評価項目である寛解率は、リツキシマブ群70/99例（71%）、シクロホスファミド群61/98例（62%）と、やはりリツキシマブ群が高かった。

再発例に限定して解析した場合、完全寛解達成率はリツキシマブ群で34/51例（67%）、コントロール群で21/50例（42%）となり、リツキシマブ群で有意に高かった（P=0.01）。

安全性に関しては、有害事象発現総数、重篤な有害事象発現件数、治療関連と判断された有害事象件数、および治療関連有害事象を発現した患者数ともに両群間で差はなかった（表3-2）。

あらかじめプロトコールで特定した有害事象〔死亡（原因を問わない）、悪性腫瘍、グレード2以上の白血球減少症もしくは血小板減少症、グレード3以上の感染症、薬剤起因の出血性膀胱炎、静脈血栓塞栓、脳血管障害、入院、治療継続を断念せざるを得な

い投与時反応] が1つ以上発現した症例数については、コントロール群：33/98例 (33%)、リツキシマブ群：22/99例 (22%) とリツキシマブ群で少なかった。また、白血球減少についても、リツキシマブ群で少なかった (コントロール群：10%、リツキシマブ：3%)。リツキシマブ群で8件の (原疾患または治療を原因とする) 入院を要する有害事象が発現しているが、入院の原因に特定の傾向はなかった。

表 3-2：安全性

	リツキシマブ (N=99)	シクロホスファミド (N=98)
プロトコールにて特定した有害事象の発現件数*	31	33
特定有害事象を発現した患者数 (%)	22 (22%)	32 (33%)
特定有害事象発現件数 (%)		
死亡	1 (1%)	2 (2%)
悪性腫瘍	1 (1%)	1 (1%)
白血球減少 (≧グレード2)	3 (3%)	10 (10%)
血小板減少 (≧グレード3)	3 (3%)	1 (1%)
感染症 (≧グレード3)	7 (7%)	7 (7%)
出血性膀胱炎	1 (1%)	1 (1%)
静脈血栓	6 (6%)	9 (9%)
脳血管障害	0	0
入院 (原疾患 or 治療に起因する入院)	8 (8%)	2 (2%)
輸注時反応 (以降の投薬中止に至ったもの)	1 (1%)	0
全有害事象の発現件数	1035	1016
≧グレード3の有害事象件数	79	78
≧グレード3の有害事象で治療関連と判断されたものの件数	58	53
治療関連と判断された有害事象発現の患者数(%)	29 (29%)	29 (29%)
≧グレード3の有害事象で治療中止に至ったものの件数	6	8

*：死亡 (理由は問わない)、悪性腫瘍、グレード2以上の白血球減少または血小板減少、グレード3以上の感染症、薬剤由来の膀胱炎、静脈血栓、脳卒中、入院、治療継続を困難にする投与時反応。

以上より、リツキシマブは ANCA 血管炎の寛解導入においてシクロホスファミドに劣らず有効であると判断された

2) EUVAS (European Vasculitis Study Group) が主導したオープンラベル無作為化並行群間比較試験 (N Engl J Med 2010;363:211-220) ¹³⁾。

ANCA 関連血管炎の初発例で、腎病変 (腎生検による壊死性糸球体腎炎、または赤血球円柱 (≧30/視野) を認める) を有し、かつ ANCA 陽性の患者 44 例について、3:1 の割合でリツキシマブ群 (33 例)、コントロール群 (11 例) に無作為に割付けた。

リツキシマブ群では、リツキシマブ 375 mg/m² を 1 週間間隔で計 4 回点滴静注し、さらにリツキシマブの初回及び 3 回目投与時にシクロホスファミド 15 mg/kg を点滴静注した。

コントロール群では、シクロホスファミド 15 mg/kg を最初の 3 回は 2 週間毎に静脈内投与を行い、その後は 3 週間ごとに寛解に至るまで投与を行った（最低 6 回投与、最高 10 回投与）。寛解後は経ロアザチオプリン（2 mg/kg/日）で維持した（尚、リツキシマブ群におけるアザチオプリン寛解維持は無い）。

ステロイド剤の使用は両群で共通しており、割付後に 1g のメチルプレドニゾロンを点滴静注し、その後経ロステロイド 1mg/kg の投与を開始した。経ロステロイド剤は治療開始から 6 ヶ月で 5mg/day を目標に漸減した。

主要評価項目は治療開始から 12 ヶ月後時点で寛解を維持している患者の割合、及び重篤な有害事象の発現率とした。なお、有効性評価は治療開始から 0、1.5、3、6、9、12 ヶ月後に実施し、寛解は BVAS=0 を 2 ヶ月間維持した場合とした。

主要評価項目である 12 ヶ月時における寛解維持の割合は、リツキシマブ群で 25/33 例（76%）、コントロール群で 9/11 例（82%）であった（P=0.68）。重篤な有害事象の発現率は、リツキシマブ群 1.00 患者・年、コントロール群 1.10 患者・年であった（P=0.77）。また、死亡はリツキシマブ群で 6/33 例（18%）、コントロール群で 2/11 例（18%）であった。死因は感染症（リツキシマブ群 3 例、コントロール群 3 例）、心疾患（リツキシマブ群 1 例、コントロール群 1 例）、末期腎不全の合併（リツキシマブ群 2 例）であった。なお、試験期間中のいずれかの時点で寛解基準（BVAS=0 を 2 ヶ月間維持）を達成した患者の割合はリツキシマブ群で 30/33 例（91%）、コントロール群で 10/11 例（91%）と両群で高率であった。

以上より、2 群間で有効性及び安全性に関して有意な差は認められなかった。

3) その他の報告（コホート研究）

① イギリスの 4 つの病院における難治性 ANCA 関連血管炎患者に対するリツキシマブの使用経験を集積したレトロスペクティブ試験（*Arthritis Rheum* 2009;60:2156-2168）

14)

WG 46 例、MPA 10 例、CSS5 例、分類不能 4 例。リツキシマブは 375mg/m²/回を 1 週間間隔で計 4 回投与（26 例）、もしくは 1,000mg/回を 2 週間間隔で計 2 回投与した（32 例）。その他 7 例は他の不規則な投与方法を行った。28 例はリツキシマブに併用して静注シクロホスファミドの投与を行った。

完全寛解は臨床症状の消失とステロイド剤が減量できた場合とし、部分寛解は疾患活動性が 50%改善できた場合とした。

有効性については、65 例中 49 例が完全寛解（75%）、15 例が部分寛解（23%）、無効例が 1 例（2%）であった。プレドニゾロンの投与量（中央値）はリツキシマブ投与前 12.5mg/日から投与後 6 ヶ月で 9.0mg/日まで減量となった。また、免疫抑制剤は 60 例

中 37 例が観察期間中にその使用を中止した。完全寛解を達成した患者 49 例中 28 例が再発しており、このうち 14 例は血中 B 細胞数の回復と同時に、3 例は血中 B 細胞数の回復前に、また 10 例は観察期間中の血中 B 細胞数の未回復の状態での再発であった。

安全性に関しては、重篤な輸注時反応もなく忍容性に優れていた。観察期間述べ 1,548 ヶ月の間に、肺炎、敗血症、蜂巣炎などの重篤な有害事象が 25 症例において 45 件認められ、このうち 16 件はリツキシマブの 1 回目投与から 8 ヶ月以内に発現した。

② 難治性もしくは再発を繰り返す ANCA 関連血管炎患者 15 例に対してリツキシマブを使用した症例報告 (Nephrol Dial transplant 2009; 24 :179-185) ¹⁵⁾

免疫抑制剤の使用にも関わらず再発を繰り返す難治性の患者 14 例、シクロホスファミドに対する忍容性が低い患者 1 例をレトロスペクティブ試験の対象とした。WG 13 例、MPA 1 例、CSS 1 例。リツキシマブは 375mg/m²/回を 1 週間間隔で計 4 回投与し、リツキシマブの各投与前に、輸注時反応の軽減目的にて 100mg のメチルプレドニゾロンの静脈内投与によるプレメディケーションを行った。併用薬として経口プレドニゾロン (0.5~1mg/kg/日で開始、その後漸減)に加えて、6 例はアザチオプリンもしくはミコフェノール酸モフェチルを継続して使用し、1 例はシクロホスファミドを継続して使用した。完全寛解は BVAS=0 になった場合、部分寛解は BVAS の値がベースライン時の 50%以下まで改善した場合とした。また、腎寛解を赤血球円柱の消失、尿沈渣の改善、蛋白尿及び腎機能検査が安定もしくは改善した場合 (透析を受けていない患者のみ対象) と定義した。

完全寛解は 6 例、部分寛解が 8 例認められ、透析を受けていない患者はすべて腎寛解を示した。BVAS はベースライン時 12 (中央値) から、リツキシマブ投与後は 2 (中央値) まで改善した。CRP の中央値は 10 mg/L から 6 mg/L まで減少したが、有意な差は認められなかった。リツキシマブ投与時の有害事象は認められなかったが、リツキシマブ投与から 11 ヶ月後、2 例で一過性の白血球減少症が出現した (2 例とも併用した薬剤が起因していると判断されている)。また、死亡例が 2 例あり (1 例目 : 肺炎、2 例目 : 腎不全)、1 例で B 型肝炎ウイルスの再活性化が認められた。

③ 標準治療に治療抵抗性を示す ANCA 関連血管炎患者 9 例に対してリツキシマブを使用したレトロスペクティブ試験 (J Intern Med 2005; 257:540-548) ¹⁶⁾

ANCA の種類として、PR3-ANCA 陽性例は 7 例、MPO-ANCA 陽性例は 2 例であった。MPO-ANCA 陽性の 2 症例は MPA と分類され、PR3-ANCA 陽性の 7 症例は Chapel Hill Consensus Conference の基準に WG の兆候である鼻症状を加えた基準に従って判断し、すべて WG と分類された。6 例は再発性であり再発回数 (中央値) は 3.5 回、他 3 例は治療抵抗性で発症以来寛解に至っていない。9 例中 6 例にリツキシマブ 500mg/回を 1 週間間隔で計 4 回投与し (体重が 140kg の患者 1 例は、375mg/m²を投与した)、他の 3 例はリツキシマブ 500mg/回を 1 週間間隔で計 2 回投与した。中和抗体 (HACA) の発現を防ぐため、ミコフェノール酸モフェチル (5 例)、アザチオプリン (1 例)、短期間のシクロホスファミド (2 例) の使用を可とした。有効性評価はリツキシマブ開始から 6 ヶ月後の BVAS 評価にて行い、完全寛解は BVAS スコアが 0 の場合、部分寛解は BVAS 項目が 1 個のみ残存した場合と定義した。

有効性については、9例中8例が完全寛解、1例は部分寛解を達成した。リツキシマブ投与前のBVAS中央値は6(範囲:2-18)、投与後1ヶ月時点で0(0-6)、投与後3ヶ月で0(0-2)、投与後6ヶ月で0(0-1)となった。投与量が少なかった3例(500mg×2回)もすべて完全寛解を達成した。部分寛解であった患者を除いたすべての症例で、リツキシマブの投与後1ヶ月以内に改善傾向が認められた。重篤な有害事象は無く、観察期間中に外来にて治療された気道感染が2件認められた。

プレドニゾン投与量中央値はリツキシマブ投与前17.5mg(範囲5-40)であったが、1ヶ月後は10mg(範囲5-20)、3ヶ月後は10mg(範囲5-15)、6ヶ月後は10mg(範囲1.25-11.25)となった。6~25ヶ月の観察中に、2例が治療後12ヶ月、あるいは13ヶ月に鼻症状の再発を認めた(BVASはそれぞれ2、4であった)。再発した2例はともにプレドニゾンを増量することで軽快した。

- ④ シクロホスファミドに抵抗性を示すウェゲナー肉芽腫症患者10例に対し寛解導入療法としてリツキシマブを使用したプロスペクティブ試験(Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 180-187)¹⁷⁾

ACR(American College of Rheumatology)及びChapel Hill Consensus Conferenceの基準を満たす症状を有し、生検にてWG及びMPAの診断が確認されており、かつBVAS/WGが3以上の活動性が高い患者、もしくはシクロホスファミドの使用が禁忌である患者を対象とした。

リツキシマブは375mg/m²/回を1週間間隔で計4回投与した。すべての患者に対し経口プレドニゾン1mg/kg/日を投与した(但し、80mgを超えない。また、医師判断で経口ステロイド開始前に1g/日×3日のメチルプレドニゾン静注投与を可とした)。免疫抑制剤は試験参加時に使用を中止した。プレドニゾンの漸減は治療開始から4週以内に40mg/日以下まで減量させ、その後は2週間ごとに30, 20, 15, 10, 7.5, 5, 2.5, 0g/日まで漸減した。完全寛解はBVAS/WG=0になる場合、再発はBVAS/WGスコアが1点以上増加した場合と定義した。

結果として、全症例が投与3ヶ月後までに完全寛解に至り、プレドニゾンの減量にも成功した。1例が投与から9ヶ月後に重篤な症状を伴って再発した。このとき血中B細胞数の回復とPR3-ANCA値は著しい上昇を認め、この症例にリツキシマブの再投与(プレドニゾン併用)を行ったところ、再び寛解に至った。2症例がリツキシマブの3回目投与後に帯状疱疹を発現し、その後1例がインフルエンザを発症した。5例で計13件の上気道感染(鼻炎、副鼻腔炎、鼻水を伴う咳、発熱)を発現したが、全例とも抗生物質にて数日以内に軽快している。

- ⑤ 難治性の眼病変を有するウェゲナー肉芽腫症(WG)患者10例を対象にリツキシマブを使用したレトロスペクティブ試験(Arthritis Rheum 2009; 60: 1540-1547)¹⁸⁾

Chapel Hill Consensus Conferenceの基準及びACRのWGに関する診断基準を満たしており、かつステロイド剤及びシクロホスファミドに治療抵抗性である患者を対象とした。

リツキシマブは2週間間隔にて1回当たり1,000mgを計2回投与した。寛解は新た

な症状の出現を認めずに眼病変の活動性を 50%減少させた場合と定義した。

7ヶ月以内に全症例が寛解に至り。観察期間の中央値 12ヶ月（6-36ヶ月）時点において再発は認められていない。1例がリツキシマブ投与から6ヶ月後に末梢血中B細胞の回復と、PR3-ANCA 値の増加を認め、再発予防にてリツキシマブの再投与を行った。全症例でステロイド剤及び免疫抑制剤を減量することが可能であった。重篤な有害事象の発現は認められなかった。

⑥ シクロホスファミド抵抗性の ANCA 関連血管炎患者 11 症例を対象にリツキシマブを使用したレトロスペクティブ試験 (Arthritis Rheum 2005; 52: 262-268) ¹⁹⁾

高用量ステロイド及びシクロホスファミドを投与してもコントロールできない活動性病変を有する ANCA 関連血管炎患者 (8 例)、もしくは、これまでの治療で膀胱炎 (1 例) や血球減少症 (2 例) などの有害事象発現によりシクロホスファミドが使用できない患者を対象とした。

リツキシマブは 375mg/m²/回を 1 週間間隔で計 4 回投与した。プレドニゾロン<1 mg/kg/日を併用し、臨床症状の改善傾向を認めた以降漸減することとした。寛解は BVAS/WG=0 になった場合と定義した。

有効性については、6ヶ月以内に全症例が寛解に至った。ANCA はリツキシマブ投与開始前に全例で陽性であったが、投与終了後に著しく減少し、11 例中 8 例が陰性となっている。併用プレドニゾロンは全例で漸減が可能であり、中央値 0 (0-1.5)mg となった。血中 B 細胞数は全例においてリツキシマブ投与後速やかに検出限界以下まで減少したが、観察期間中 9 例に B 細胞の回復が認められた。このうち 2 例はステロイド中止後に再発したが、リツキシマブの再投与及びステロイド剤で再び寛解に至った。その他の 3 例は ANCA レベルが上昇した時点でリツキシマブの再投与を行ったため (ステロイド剤の使用はなし)、観察期間を通して寛解を維持した。また、8 例が軽微な有害事象を発現した。

⑦ ANCA 関連血管炎 (AAV) 患者 11 例及び全身性エリテマトーデス患者 (SLE) 11 例に対してリツキシマブを使用し有効性と安全性を検討したプロスペクティブ試験 (Arthritis Rheum 2006; 54: 2970-2982) ²⁰⁾

ステロイド剤及び免疫抑制剤の投与を少なくとも 6ヶ月間継続するも、BVAS が 8 以上である難治性 ANCA 関連血管炎患者を対象とした。完全寛解は BVAS=0、部分寛解は BVAS 値が参加時の 50%以下まで低下した場合と定義した。リツキシマブは 375 mg/m²/回を 1 週間間隔で計 4 回投与した。リツキシマブの 1 回目投与時にはシクロホスファミド 500mg 静脈内投与を併用した。リツキシマブの再投与は 1,000mg/回を 2 週間間隔にて 2 回投与した。再発は疾患活動性が増加し、治療が必要と判断された場合 (ステロイド剤の一時的な増量を除く) と定義した。ベースライン時に使用している免疫抑制剤 (アザチオプリンもしくはミコフェノール酸モフェチル) は投与量を変更することなく継続した。プレドニゾロンの投与量は患者ごとの状態に応じて変更した。

有効性については、11 例中 9 例が完全寛解を達成した。1 例は BVAS=10 (投与前) から 2 まで減少したが、持続性の倦怠感、及び軽度の紫斑が残ったため部分寛解と判定

された。BVASの中央値は試験参加時10であったが、6ヶ月経過した時点で0まで低下した。12ヶ月経過した時点でもBVAS=0(中央値)の状態を維持していた。経口プレドニゾロン投与量(中央値)は試験参加時に20mg/日であったが、6ヶ月後で7.5mg/日、12ヶ月後で6mg/日まで減量となった。また、11例中9例が免疫抑制剤を併用していたが、3例はその使用を中止し、その他3例は投与量の減量が可能であった。

一方で、10例中6例で再発が認められ、寛解維持期間は16.5ヶ月(中央値)であった。このうち5例にリツキシマブの再投与を行い5例とも寛解を達成している。

⑧ ANCA陽性のANCA関連血管炎患者10症例を対象にリツキシマブを使用したプロスペクティブ試験(Rheumatology 2006;45:1432-1436)²¹⁾

高用量のステロイド剤及びシクロホスファミドに不応性、又は再発を繰り返す難治性の様相を有し、ANCA陽性で、かつChapel Hill Consensus Conferenceの基準を満たすWGもしくはMPA患者を対象とした。疾患活動性評価法としてBVAS/WGを使用し、完全寛解はBVAS/WG=0となった場合、部分寛解はBVAS項目が1個のみ残存した場合と定義した。リツキシマブは375mg/m²/回を1週間間隔にて計4回投与した。併用薬は経口プレドニゾロン2mg/kg/日とし、改善を認めた後に漸減することとした。

有効性については、リツキシマブ投与後6ヶ月時点の評価にて10例中9例が完全寛解を達成した。1例は鼻出血が残存していたが、他の活動性病変はなかったため部分寛解と評価した(BVAS=1)。

経口プレドニゾロンの投与量平均値は試験参加時に24.75±18.90mg/日(範囲:10-62.5)であったが、投与後1ヶ月時点で18.75±14.63mg/日(範囲:5-50)、投与後3ヶ月時点で11.25±11.68mg/日(範囲:0-37.5)、投与後6ヶ月時点で2.50±5.40mg/日(範囲:0-15)まで減量した。また、リツキシマブ投与後6ヶ月時点で8例がプレドニゾロンの投与を中止した。10例中3例が再発したが、この3例は再投与により寛解に至った。

リツキシマブ1回目投与時に軽微な発熱、寒気、吐気を伴う投与時反応が1件発現したが、投与を中止するほどではなかった。その他、リツキシマブが起因する有害事象は認められなかった。

⑨ ANCA関連血管炎の標準治療薬(シクロホスファミド、ステロイド等)に治療抵抗性を示すウェゲナー肉芽腫症患者8例に対し、リツキシマブを使用したプロスペクティブ試験(Ann Rheum Dis 2006;65:853-858)²²⁾

Chapel Hill Consensus Conferenceの基準及びACRのWGに関する診断基準を満たす患者を対象とした。寛解はBVAS/WG=0と定義した。リツキシマブは、標準治療であるメトトレキサート(0.3mg/kg/週;静注投与)もしくはシクロホスファミド(2mg/kg/日経口あるいは15-20mg/kg/18-21日静注)に併用して、375mg/m²/回を1週間間隔で計4回投与した。リツキシマブの最終投与から4週後、8例中2例が寛解を達成し、1例が部分寛解を達成した。また、3症例は活動性に変化が無く、2例は悪化した。

- ⑩ シクロホスファミド及びステロイド剤に抵抗性を示すウェゲナー肉芽腫症患者 6 例を対象としたレトロスペクティブ試験 (Clin Rheumatol 2007;26:1711-1715) ²³⁾

ACR の WG に関する判定基準を満たす患者を対象とした。完全寛解は BVAS=0 となった場合、部分寛解は BVAS=1 となった場合と定義した。リツキシマブは 375mg/m² の投与量にて 1 週間間隔で計 4 回投与した。ステロイド剤の一時的な増量は可とするが、その後漸減を行うこととした。寛解導入維持を目的としてレフルノミドを使用した (6 例 5 例で実施。1 例は腎不全を有しているため使用禁忌)。

観察期間 (平均値) は 16 ヶ月 (12-21 ヶ月) であった。有効性については、投与後 6 ヶ月時点で 6 例中 5 例が完全寛解、1 例が部分寛解を達成した。血中 B 細胞はリツキシマブの投与後すべての症例で検出限界まで消失し、中央値 10.6 ヶ月 (範囲 8-18 ヶ月) で回復した。投与 18 ヶ月後に症状を再発した症例が 1 例みられた。この症例については 2 コース目の投与 (再投与) を実施し、再び完全寛解に達した。ステロイドの投与量はベースライン時において平均値 57mg (範囲 7.5-100mg/日) であったが、リツキシマブ投与から 6 ヶ月経過時点では 7.1mg (範囲 5-10mg/日) まで減量した。

有害事象は敗血症性関節炎が 1 例、気道感染症が発現した 2 症例のみであった。

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

1) Peer-reviewed journal のレビュー

- ① Advances in the use of biologic agents for the treatment of systemic vasculitis. (Curr Opin Rheumatol 2009;21(1):3-9) ²⁴⁾

難治性/再発性の WG に対するリツキシマブの有効性についてはオープンラベル試験、プロスペクティブ試験、レトロスペクティブ試験、症例研究等で報告されている。リツキシマブは肺毛細血管炎や壊死性糸球体腎炎など WG の血管炎性疾患の治療に効果的であることが明らかになっている。一方で、眼窩偽腫瘍や声門下狭窄に対する効果については、壊死性糸球体腎炎に対する有効性に劣るとしている。これらの瘢痕に対する治療については、組織学的な B 細胞除去を行うために長期的な治療を必要とする可能性がある。

- ② Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis—A systematic review. (JAMA 2007;298:655-669) ²⁵⁾

少数のレトロスペクティブ試験 ¹⁹⁾及びプロスペクティブ試験 ¹⁷⁾にて難治性 ANCA 関連血管炎に対するリツキシマブの有効性が報告されている。これらの報告は、計 21 例の患者を対象としているが、最大用量のシクロホスファミドを使用しても効果を示さない難治性の患者が 11 例含まれていた。リツキシマブは 375mg/m²/回で 1 週間間隔にて計 4 回投与し、免疫抑制剤はリツキシマブ投与開始時に中止している。治療プロトコールにはメチルプレドニゾロンパルス及び大量プレドニゾロンの漸減併用がある。プレドニゾロンの漸減については、リツキシマブの投与後 6 ヶ月時点でほぼ全ての患者で投与を中止することが可能であった。完全寛解は治療開始から 3-6 ヶ月後で 95%の患者に認められた。血中 ANCA 濃度は全ての患者で減少したが、7 例では陰性に転ずることはなかった。再発は末梢血中 B 細胞が枯渇している間はみられなかった。

プロスペクティブ試験においては、寛解期間中に血中 ANCA 濃度が上昇した患者に対し、リツキシマブ単剤の再投与を実施したため、1 年の観察期間中に再燃を認めた患者は 1 例のみであった。

2) その他のレビュー

① 血管炎症候群の分子標的と制御-膠原病-病態への新たなアプローチと治療展開- 最新医学 2010;65(5)¹⁾

リツキシマブは 5 つのオープンラベル試験^{16),17),19),21),26)}で合計 46 例の不应性または再発性の ANCA 関連血管炎患者に投与され、うち 42 例 (91%) が 6 ヶ月以内に寛解に達した。

② 治療における免疫抑制薬の最近の話題-血管炎と腎障害 腎と透析 2010;68(1)²⁷⁾

難治性ウェゲナー肉芽腫症に対し、リツキシマブとプレドニン ($\leq 1\text{mg/kg}$) の投与を行った報告がある。こちらは全例が 6 ヶ月以内に寛解導入し、末血 B 細胞が消失している期間中に再燃はみられず、その後再燃した例も再投与で寛解している¹⁷⁾。長期フォローでも同様の有効性が示されており、今後の治療効果が期待できる²¹⁾。

③ 厚生労働省 難治性疾患克服研究事業 ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン²⁸⁾

4.6 難治性症例に対する新たな治療法

4.6.1 グローバルな現状

C. リツキシマブ

五つの非ランダム化試験^{16,17,19,21,26)}

対象患者はステロイド剤やシクロホスファミドで効果不十分な症例、シクロホスファミドが禁忌となる症例、治療の中止後に繰り返し再燃する症例であった。治療プロトコールとして、体表面積あたり 375 mg のリツキシマブ (375 mg/m^2) を週 1 回、計 4 回 (1、8、15、22 日後) 行った。評価方法として BVAS、末梢血 B 細胞および ANCA の測定がなされた。完全寛解は BVAS=で新たな血管炎症状の出現や増悪がない状態、部分寛解は 1 臓器に疾患活動性が持続する場合とした。

(1) 有効性

- 疾患活動性：五つの非ランダム化試験では、リツキシマブ投与後、ほとんどの症例で完全寛解あるいは部分寛解を到達した。完全寛解が 85.4%、部分寛解以上では 95.8%であった。一方、リツキシマブの効果が認められなかった症例は 2 例 (4.1%) であった^{16,17,19,21,26)}。具体的に、臓器障害に対する効果例は、肺陰影の改善、腎機能の改善、下肢壊疽の進展阻止、上肢末梢神経障害の改善、関節炎の消失、強膜炎の改善などが認められた¹⁶⁾。腎機能の改善は、血清 Cr の低下、CCr の上昇、蛋白尿の減少、赤血球円柱を伴う尿潜血の消失を認めた。さらに、血液透析を離脱できた症例も報告されている¹⁹⁾。
- 末梢 B 細胞：末梢血の B 細胞はリツキシマブ投与開始後、1~4 週間以内にすべての症例で検出されなくなった。その後、6~9 ヶ月後に末梢血 B 細胞は回復し始め、12 ヶ月~15 ヶ月でリツキシマブ投与前のレベルまで回復した。再燃した難治性血管炎の症例では、早期 (4~6 ヶ月) から B 細胞が回復していたが、リ

ツキシマブの再投与により、再び B 細胞は検出されなくなり、活動性も低下したとの報告がある²¹⁾。

- ANCA titer : 多くの症例で ANCA titer はリツキシマブ投与後、B 細胞の消失とともに低下した。しかし、全例が陰性化するとは限らない。また、B 細胞の回復に伴い、ANCA titer は再上昇する症例と陰性のまま持続する症例が報告されている^{16,17,19,21,26)}。一般的に、臨床症状の改善と ANCA titer の低下は比較的相関するとされているが、臨床症状が改善したにも関わらず蛍光抗体法で測定した ANCA (IF-ANCA) が陽性であった報告もあり¹⁶⁾、ANCA titer と疾患活動性の関連には、十分な注意が必要である。
- CRP および赤血球沈降速度 (erythrocyte sedimentation rate ; ESR) : リツキシマブ投与後、6 ヶ月で CRP および ESR は有意に低下することが報告されている^{16,17,19,21)}。
- 免疫グロブリン : 血清 IgG、IgA、IgM はリツキシマブの投与前後で明らかな変化は認められなかった。このため、リツキシマブによる治療は感染症のリスクを軽減できると考えられる^{16,17,19,21)}。
- ステロイド剤の減量 : リツキシマブ投与後、すべての症例でステロイド剤の減量が可能であった。また、リツキシマブ投与 6 ヶ月後には、原疾患の再燃なくステロイド剤を中止できる可能性も報告されている。Keogh らは、ステロイド療法中止後、9 例中 2 例で再燃を認めたと報告している¹⁹⁾。
- 再燃 : 五つの非ランダム試験の報告では、リツキシマブ投与後 9 例 (18.8%) で再燃を認めた。再燃までの期間は、7~24 ヶ月で、再燃の多くは、リツキシマブ投与前と同部位の臓器障害であった。さらに、再燃例では、全例で再燃時に B 細胞の回復を認めた。しかし、B 細胞が回復後も再燃しない症例も多く、両者は必ずしも相関しない。また、観察期間が 3 年程度と比較的短期間であるため、再燃率や寛解維持に対する評価はさらなる追跡調査が必要である^{16,17,19,21)}。

(2) AE

リツキシマブ投与における AE としては、投与時反応 (infusion reaction) や感染症の報告が多い。投与時反応に関しては、併用するステロイド剤やリツキシマブ投与前の前処置薬にて副作用を軽減できる可能性がある¹⁷⁾。これまでの報告によると投与時反応は、初回投与時が多く、発熱や悪寒、嘔気などの症状を認める^{17,21)}。しかし、リツキシマブの投与を中止する必要はなく、短時間作用型のステロイド剤の投与にてリツキシマブの投与は継続可能である。

また、感染症では、呼吸器感染症 (細菌性気管支炎、ウイルス性上気道炎、細菌性・ウイルス性肺炎など) やヘルペスウイルス感染症、脊椎骨髄炎に伴う MRSA (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌) 敗血症などが報告されている¹⁹⁾。感染症の多くは広域スペクトラム抗生剤や抗ウイルス薬にて治療される。

その他の AE としては、血小板減少や高血圧、血管浮腫などの報告がある¹⁹⁾。また、五つの非ランダム化試験においてリツキシマブの再投与後に効果が減弱した症例はないが、報告例が少ないためヒト抗キメラ抗体 (human anti-chimeric antibody ;

HACA) の存在は常に念頭においておく必要がある。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Harrison's principle of internal medicine 18th Edition (2011) ²⁹⁾

Part 15 : Disorders of the joints and adjacent tissues

Chapter 326 : The vasculitis syndromes

(要約)

直近の無作為化比較試験では、ANCA 陽性で活動性が高い重症のウェゲナー肉芽腫症もしくは顕微鏡的多発血管炎患者を対象に、リツキシマブ 375mg/m² を週に 1 回、計 4 回投与にステロイド剤を併用する群と、シクロホスファミドにステロイド剤を併用した群を比較している。本試験において両群の有効性は同等であった。また、本試験では再発例も登録しており、再発例に限定して有効性を評価すると、リツキシマブ群はシクロホスファミド群に比べ有意に優れた結果を示した。

再発のリスク、又は安全性に関しては長期的なデータがないので、リツキシマブ治療を行う頻度は決まっていない。また、試験に参加した患者は ANCA 陽性例であるため、ANCA 陰性例における有効性は不明である。リツキシマブ治療後に維持療法として他の薬剤を使用することで、寛解期間が延長するといった追加的な利益が生じるのか、また、毒性が増加するのかについては、無作為化比較試験において検討されていないため不明である。

一方で、リツキシマブはシクロホスファミドの投与時に発現しうる膀胱への毒性及び不妊への懸念は無く、2つの無作為化比較試験では、有害事象の発現率はリツキシマブ群とシクロホスファミド群で同様の結果を示した。重篤な有害事象については、infusion reaction、皮膚粘膜に対する反応、稀な報告ではあるが進行性多巣性白質脳症が含まれる。また、リツキシマブは B 型肝炎の再活性化を引き起こす可能性があるため、リツキシマブによる治療の前に、肝炎のスクリーニングを実施するべきである。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) 欧州リウマチ学会のガイドライン

EULAR Recommendations for the Management of Primary Small and Medium Vessel Vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:310-7⁶⁾

寛解導入療法として、シクロホスファミド（静注又は経口）と大量ステロイドの併用を推奨。急速進行性の腎障害がある場合には血漿交換も有用である。

Non-organ threatening, non-life threatening な場合にはシクロホスファミドに変えてメトトレキサート（静注又は経口）とステロイドの併用も推奨される。

シクロホスファミド（静注又は経口）と大量ステロイドの併用等の標準治療によっても寛解導入ができない症例、寛解導入後も頻回に再燃を反復する症例に対しては、リツキシマブなどの使用を検討する。

2) 英国リウマチ学会のガイドライン

BSR (The British Society for Rheumatology) and BHPR (British Health Professionals in Rheumatology) guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology* 2007;46:1-11⁷⁾

リツキシマブによる B 細胞除去療法は、既存治療抵抗性や難治性血管炎、もしくは従来の治療法が禁忌である場合の治療手段として考慮するに値する。リツキシマブは、再発性の血管炎に対して継続的な寛解をもたらし、感染症リスクも増加することなく、また併用する免疫抑制剤やステロイド剤の減量もしくは中止を可能にすることが報告されている。¹⁹⁾

<日本におけるガイドライン等>

1) ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン（厚生労働省 難治性疾患克服研究事業）

[再燃時の治療]³⁰⁾

目下のところ、再燃時の治療に関してわが国では明確な基準はない。これまで、再燃した場合、シクロホスファミド、アザチオプリン、メトトレキサート、プレドニゾン投与量を寛解導入期の投与量に戻すことが示されている³¹⁾。わが国で頻度が高い MPO-ANCA 陽性例では再燃率が高く、特に治療を早く中止すると中止すると再燃する例がある³²⁾。そのため、臨床的に再燃予防のため長期間の免疫抑制療法を要するのが現状である³³⁾ 【推奨度 A】。

AAV に対するリツキシマブとシクロホスファミドの比較検討試験 (rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis; RAVE) では、WG の再燃例に対して、リツキシマブの有用性が示されている⁵⁾ 【推奨度 A】。

[難治性症例に対する新たな治療法]³⁵⁾

グローバルな現状

B 細胞を枯渇するリツキシマブ療法は、難治性血管炎に対して寛解を導入し、それを

維持することが期待できる新たな治療法である¹⁹⁾。さらに、リツキシマブを投与することで、感染症のリスクを増加させることなく、免疫抑制剤を中止することやステロイド剤を減量・中止することが可能であるとされている。

リツキシマブは、難治性の血管炎や従来の治療法が禁忌のため使用できない血管炎の治療として検討される可能性がある【推奨度 B】。難治性あるいは再燃性の血管炎に対して、これまでに行われた五つの非ランダム試験では、46例中42例(91%)で6ヵ月以内に寛解に達した^{16,17,19,21,26)}【推奨度 C】。

血管炎に対するリツキシマブの検討が二つの大規模な無作為化比較試験 [RAVE⁵⁾および AAV におけるリツキシマブとシクロホスファミドの比較検討試験 (rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis ; RITUXVAS¹³⁾)、いずれも【推奨度 B】]で行われた。

表.3-3 治療法のエビデンスレベル

レベル	基づいているエビデンス
1A	複数の無作為化盲検比較対照試験のメタアナリシス
1B	少なくとも1つのRCT
2A	少なくとも1つのランダム化されていない比較研究
2B	少なくとも1つの準実験的研究
3	比較研究、相関研究、症例対照研究などの非実験的記述的研究
4	専門家委員会の報告や意見、あるいは権威者の臨床研究

RCT：無作為化比較試験

表.3-4 治療法の推奨度

強さ	根拠となるエビデンスレベル
A	レベル 1A/1B のエビデンス
B	レベル 2A/2B のエビデンス、またはレベル 1A/1B のエビデンスから推定された推奨
C	レベル 3 のエビデンス、またはレベル 1A/1B/2A/2B のエビデンスから推定された推奨
D	レベル 4 のエビデンス、またはレベル 2A/2B/3 のエビデンスから推定された推奨

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

1) 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)分担研究における難治性 ANCA 関連血管炎を対象としたリツキシマブの有用性の検討（プロスペクティブ試験）が実施されている³⁶⁾。

厚生省特定疾患の診断基準を満たすウェゲナー肉芽腫症または顕微鏡的多発血管炎で ANCA が陽性の症例を対象とし、選択基準を①シクロホスファミドを用いた治療を 6 ヶ月以上施行しても寛解導入が困難な症例、②寛解導入されたが 1 年以内に再燃し、再びシクロホスファミドの治療が必要な症例、③副作用等でシクロホスファミドの投与が困難な重症例とした。リツキシマブは 375mg/m² を 1 週間間隔で計 4 回投与し、これを 1 クールとした。プレドニゾロンは 0.5~1mg/kg を併用し、治療開始から 8 週間後までに 20mg/日以下になるよう漸減を行い、以後可能な限り漸減した。主要評価項目は 6 ヶ月後ならびに 12 ヶ月後の完全寛解 (BVAS/WG=0) とし、副次的評価項目は、有害事象 (随時)、QOL (0, 6, 12 ヶ月時) とした。

結果として、難治性 ANCA 関連血管炎に対して半数以上の症例でリツキシマブの短期的な有効性が認められた。一方、重篤な感染症により死亡した 1 例に関しては、リツキシマブ投与までに多種の免疫抑制剤が行われており、その影響も否定できないが、リツキシマブの免疫抑制効果が関与したことが推定され、今後感染症予防対策をさらに厳重に行うことが必要と考える。

なお、本試験は、米国においてリツキシマブ投与歴を有する SLE (全身性エリテマトーデス) 患者において、進行性多巣性白質脳症を発現して死亡に至った例のドクターレターの発行を受け、その後の症例登録は中断となっている。

表 3-5. 症例一覧

症例	性/年齢	疾患	効果	観察期間	転帰	有害事象
1	男/62	限局型 WG	改善	9 ヶ月	部分寛解	なし
2	女/50	限局型 WG	改善	9 ヶ月	寛解	なし
3	男/39	全身型 WG	軽快	7 ヶ月	寛解	なし
4	女/70	MPA+ シェーグレン症候群	改善	5 ヶ月	死亡	尿路感染、 敗血症、CMV
5	女/34	限局型 WG	無効	3 ヶ月	不変	なし
6	女/71	全身型 WG	軽快	2 ヶ月	寛解	なし
7	男/70	AGA	不明	2 ヶ月	寛解	視力障害

2) 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 分担研究にてウェゲナー肉芽腫症による難治性眼窩内肉芽腫に対するリツキシマブの有用性に関する研究が実施された³⁷⁾。

症例は、男 1 例女 2 例で年齢は 21~才、全例、副鼻腔と眼窩内肉芽腫を認め、2 例は肺内肉芽腫を合併した限局型であり、初診時に C-ANCA または PR3-ANCA 陽性であつ

た。全例シクロホスファミド間欠静注療法（IVCY）による治療経過中に視力障害が出現しており、1例はさらにインフリキシマブが投与されたが治療中に視力障害が増悪していた。これらの3例に対し、施設内倫理委員会の承認の後、プレドニン 0.5~1mg/kg への増量とともにリツキシマブ 375mg/m² の点滴静注を1週ごとに計4回投与した。リツキシマブ投与直前の PR3-ANCA は3例とも陰性であった。リツキシマブ投与4週以内に3例とも眼窩内肉芽腫による視力障害、眼痛、眼窩 CT の改善がみられた。肺内肉芽腫性病変を合併した2症例では、咳嗽や画像所見の消失を認めた。治療開始後 7~9ヶ月が経過するが、3症例とも末梢血 CD19 陽性細胞数は 0.1%以下に維持され、眼病変を含むウェゲナー肉芽腫症の再燃はみられていない。

3) 国内での ANCA 関連血管炎患者に対するリツキシマブの臨床使用報告

① 症例は 55 歳女性。1998 年に強膜炎、血管炎による小腸穿孔にてウェゲナー肉芽腫症発症、以後、多発単神経炎、多関節炎、眼窩部肉芽腫、脳梗塞、完全房室ブロック、肺腫瘍性病変、小脳梗塞、咽頭部肉芽腫等の多彩な臨床症状を PR3-ANCA 上昇を伴って呈し、免疫吸着療法、シクロホスファミド経口投与、ステロイドパルス療法、IVCY 療法、免疫グロブリン大量静注、シクロスポリン内服等を行うも、病勢は消長を繰り返していた。2005 年 4 月より咽頭部肉芽腫及び PR3-ANCA 上昇にてウェゲナー肉芽腫症が再燃し、ステロイドパルス療法後、リツキシマブ 600mg の 2 回投与を 4 週間隔にて行い上記所見はいずれも改善した。2006 年 2 月に PR3-ANCA の上昇がみられたためにリツキシマブの追加投与を行った。その後プレドニゾロン 10mg/日のみで経過をみているが再燃を認めていない³⁸⁾。

② 症例は 63 歳男性。2002 年 3 月に両下腿痛、間質性肺炎及び MPO-ANCA 陽性（27 EU/ml）より ANCA 関連血管炎と診断。プレドニゾロン、シクロホスファミドにて加療されたが症状は増悪寛解を繰り返し、副鼻腔炎、肥厚性硬膜炎を合併した。2006 年 6 月 38℃の発熱、全身倦怠、両下肢、顔面の痺れ感、CRP 上昇が出現。血管炎の増悪と考えステロイドパルス療法を施行。一旦軽快したものの、同年 9 月 CRP 5.18 mg/dL と再び炎症反応の上昇を認めた。また左肺に結節影の出現を認め、先行症状と併せウェゲナー肉芽腫症と診断。同年 11 月よりリツキシマブの投与を開始。以後症状、炎症反応は軽快しプレドニゾロンの減量後も再燃は認めなかった。以後 1 年間隔でリツキシマブの維持療法を施行中で、現在まで病勢のコントロールは良好である³⁹⁾。

③難治性のウェゲナー肉芽腫症に対しリツキシマブを使用した2症例の報告⁴⁰⁾

表 3-6

患者/性/年齢	1/女/15	2/女/35
症状	眼、皮膚、耳鼻咽喉、脳、肺	CNS、眼
診断	WG	WG
前治療	プレドニゾロン、シクロホスファミド静注、メトトレキサート、血漿交換療法	プレドニゾロン、シクロホスファミド静注、経口シクロホスファミド、メトトレキサート、シクロスポリン、ステロイド大量静注
ANCA	PR3-ANCA 陽性	PR3-ANCA 陽性
リツキシマブ 投与	リツキシマブ1回量375 mg/m ² を1週間間隔で計4回点滴静注。	リツキシマブ1回量375 mg/m ² を1週間間隔で計4回点滴静注。
BVAS/WG (投与前/後)	19/2 (12週後)	13/3
PSL減量	100mg/日→10mg/日	50mg/日→10mg/日
投与後 ANCA	減少	陰性化
観察	リツキシマブ投与により気管支びらん及び肺結節が消失した。 1コース目投与から6ヶ月後、CD19陽性B細胞が回復し始め、PR3-ANCAが増加した。鼻出血を伴う再燃を認めたため、リツキシマブ再投与。再び寛解状態に至る。	リツキシマブ投与により、眼窩内の肉芽腫が消失した。

3) その他、独) 科学技術振興機構が提供する検索システム JDream II にて本邦におけるリツキシマブの血管炎への応用に関する報告を以下に示す(上記論文との重複あり)

1. 重症 ANCA 関連血管炎に続発した TTP 患者におけるリツキシマブによる治療の奏効。著者名：ASAMIYA Yukari (Dep. of Medicine, Kidney Center, Tokyo Women's Medical Univ.), KIKUCHI Kan (Shimoochiai Clinic)。資料名：Intern Med (Web) Vol.49 No.15 Page.1587-1591 (J-STAGE) (2010)。
2. リツキシマブ(RTX)が有効であった難治性ウェゲナー肉芽腫症の1例。著者名：磯田健太郎 (恒昭会 藍野病院 内科), 吉田周造 (大阪医大 病院 第1内科)。資料名：日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 Vol.54th-19th Page.677 (2010.03.19)。
3. 難治性ウェゲナー肉芽腫症に対するリツキシマブの長期治療効果。著者名：松平蘭 (順天堂大 医 膠原病内科)。資料名：日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 Vol.54th-19th Page.542 (2010.03.19)。
4. リツキシマブ療法が奏効した Wegener 肉芽腫症の1例。著者名：寶來吉朗 (国立病院機構九州医療センター膠原病内科・臨床研究センター)。資料名：日本臨床免疫学会会誌 Vol.33 No.2 Page.105-110 (J-STAGE) (2010)。

5. ANCA 関連血管炎のわが国における治療法の確立のための多施設共同前向き臨床研究 難治性 ANCA 関連血管炎に対する Rituximab の有用性を検討する前向きコホート研究。著者名：尾崎承一(聖マリアンナ医大 リウマチ・膠原病・アレルギー内科)。資料名：ANCA 関連血管炎のわが国における治療法の確立のための多施設共同前向き臨床研究 平成 21 年度総括・分担研究報告書 Page.99-102 (2010)。
6. リツキシマブ療法が奏効した難治性顕微鏡的多発血管炎の 1 例。著者名：寶來吉朗 (九州医療セ 臨床研究セ)。資料名：九州リウマチ学会プログラム抄録集 Vol.38th Page.70 (2009)。
7. 新たな生物学的製剤によるリウマチ性疾患の治療 Rituximab による血管炎症候群の治療。著者名：永渕裕子 (聖マリアンナ医大 リウマチ・膠原病・アレルギー内科)。資料名：月刊リウマチ科 Vol.41 No.3 Page.263-269 (2009.03.28)。
8. 血管炎症候群に対するリツキシマブ療法。著者名：尾崎承一 (聖マリアンナ医大 リウマチ・膠原病・アレルギー内科)。資料名：日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 Vol.53rd-18th Page.115 (2009.03.19)。
9. ANCA 陰性 Wegener 肉芽腫症患者における難治性球後肉芽腫のリツキシマブによる治療 1 例報告。著者名：OOKA Seido (St. Marianna Univ. School of Medicine, Kawasaki, JPN)。資料名：Mod Rheumatol JST Vol.19 No.1 Page.80-83 (2009)。
10. Rituximab が奏効した難治性結節性多発動脈炎の一例。著者名：園本格士朗 (国立病院機構九州医療センター膠原病内科), 齊藤知子 (国立病院機構九州医療センター皮膚科), 細川知聡 (九州大学病院皮膚科)。資料名：日本臨床免疫学会会誌 Vol.31 No.2 Page.119-123 (J-STAGE) (2008)。
11. リツキシマブが有効であった難治性 Wegener 肉芽腫症の二症例。著者名：松平蘭 (順天堂大 医 膠原病内科), 小林茂人 (順天堂大 医 順天堂越谷病院 内科)。資料名：関東リウマチ Vol.40 Page.164-175 (2007.01.30)。
12. Cyclophosphamide 抵抗性 Wegener 肉芽腫症(WG)に Rituximab が有効であった一例。著者名：伊東宏 (聖マリアンナ医大 リウマチ・膠原病・アレルギー内科)。資料名：関東リウマチ Vol.40 Page.156-163 (2007.01.30)。
13. リツキシマブが有効であった肥厚性硬膜炎および右眼窩内肉芽腫を認めた難治性 Wegener 肉芽腫症の 1 例。著者名：松平蘭 (順天堂大 膠原病内科), 金田和彦 (順天堂浦安病院 内科)。資料名：日本内科学会雑誌 Vol.96 No.7 Page.1464-1466 (2007.07.10)。
14. 多彩な臨床症状を呈し rituximab が奏効した Wegener 肉芽腫症の 1 例。著者名：南留美 (独立行政法人国立病院機構九州医療センター膠原病内科・臨床研究部)。資料名：日本臨床免疫学会会誌 Vol.30 No.2 Page.133-138 (J-STAGE) (2007)
15. Wegener 肉芽腫症による治療抵抗性の眼窩内肉芽腫に rituximab が有効であった三例。著者名：島田恵子 (聖マリアンナ医大 内科(リウマチ・膠原病・アレルギー))。資料名：日本臨床免疫学会会誌 Vol.29 No.4 Page.284 (2006.08.31)。

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

- 1) ウェゲナー肉芽腫症(WG)、顕微鏡的多発血管炎(MPA)
(米国にて承認となっている効能効果)

<要望用法・用量について>

- 1) 1回当たり 375 mg/m²を4週間投与。
多くのコホート研究にてこの投与量が使用されており、有効性及び安全性のいずれにおいても問題はないと考える。

<臨床的位置づけについて>

- 1) リツキシマブが使用される対象患者は、シクロホスファミドに効果が不十分である患者、もしくは副作用を回避したい患者と考える。従って、本剤は難治性の ANCA 関連血管炎患者(ウェゲナー肉芽腫症、難治性顕微鏡的多発血管炎)、特に寛解導入後も頻回に再燃を反復する症例や、シクロホスファミドが使用禁忌の症例に対する治療薬として位置づけることができる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) ANCA 関連血管炎は難治疾患克服研究事業に指定の難病であり、また世界的に希少疾患であり本邦においても患者数は非常に限られている。従って、臨床試験の遂行は困難であると判断され、公知申請が妥当と判断される。但し、承認要件として市販後調査の実施を必須とする。

5. 備考

<その他>

1) 患者数

政府統計資料の「患者調査」よりウェゲナー肉芽腫症 (WG) 及び結節性多発動脈炎 (顕微鏡性多発血管炎 ; MPA を含む) は微増しており、平成 20 年度では WG が約 1,000 人、結節性多発動脈炎 (MPA 含む) は約 3,000 人であった。

表 5-1. 平成 14, 17, 20 年度のウェゲナー肉芽腫症及び結節性多発動脈炎患者数 ⁴⁾

	平成 14 年度	平成 17 年度	平成 20 年度
ウェゲナー肉芽腫症 患者数	1,000 人	1,000 人	1,000 人
結節性多発動脈炎 患者数*	2,000 人	2,000 人	3,000 人

*顕微鏡的多発血管炎は ICD 分類の M300 (結節性多発動脈炎) に含まれる。ホームページ「患者調査」: <http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001060268> より抜粋・引用

また、MPA 及び WG の患者数は、厚生労働省が指定する特定疾患であり、難病疾患医療受給者証交付件数から特定することが可能である。但し、MPA は、結節性動脈周囲炎 (PN) として結節性多発動脈炎とともに集計されているため、正確な患者数は不明である。

表 5-2. 平成 17~21 年度の難病疾患医療受給者証交付件数 ⁴²⁾

	平成 17 年度	平成 18 年度	平成 19 年度	平成 20 年度	平成 21 年度
ウェゲナー肉芽腫症 (WG) 特定疾患医療受給者証交付件数	1,190	1,267	1,371	1,511	1,607
結節性動脈周囲炎 (PN) 特定疾患医療受給者証交付件数	4,653	5,159	5,753	6,459	7,185

ホームページ「難病情報センター・特定疾患医療受給者証交付件数」:

<http://www.nanbyou.or.jp/entry/1356#p01> より抜粋・引用

6. 参考文献一覧

- 1) 尾崎承一. 血管炎症候群の分子標的と制御. 最新医学. 2010; 65: 51-58
- 2) ハリソン内科学-第 2 版
- 3) 2006-2007 年度合同研究班報告: ダイジェスト版 血管炎症候群の診療ガイドライン. Circulation Journal. 2008; 72(Suppl. IV): 1319-1346. Available from: http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2008_ozaki_d.pdf[cited June 29, 2011]
- 4) 急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会: 急速進行性腎炎症候群の診療指針. 日腎会誌. 2002; 44: 55-82. Available from: http://www.jsn.or.jp/jsn_new/iryuu/free/kousei/pdf/44_2_1.PDF[cited June 29, 2011]
- 5) Stone JH et al: Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med. 2010; 363: 221-232.
- 6) Mukhtyar C et al: EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. Ann Rheum Dis. 2009; 68: 310-7.
- 7) Lapraik C et al: BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. Rheumatology. 2007; 46: 1-11.
- 8) 難病医学研究財団/難病情報センター「難病情報センター」顕微鏡的多発性血管炎. Available from: <http://www.nanbyou.or.jp/entry/245>[cited June 29, 2011]
- 9) Food and Drug Administration. Rituxian, Label and Approval History, Action date 04/19/2011, Supplement Number #5344. Food and Drug Administration. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/103705s5344lbl.pdf [cited June 17, 2011]
- 10) European Medicines Agency. Mabthera, rrituximab, Product Information. 20/12/2010 MabThera -EMEA/H/C/000165 -II/0070/G. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf [cited June 17, 2011]

- 11) Health Canada. RITUXAN, product monograph. Available from: <http://webprod.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/item-iteme.do?pm-mp=00012331> [cited June 17, 2011]
- 12) Australian Government, Department of Health and Ageing Therapeutic Goods Administration. Rituximab, Product and Consumer Medicine Information. Available from: <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2010-PI-04141-3> [cited June 17, 2011]
- 13) Jones RB et al: Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010; 363: 211-220.
- 14) Jones RB et al: A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2009; 60: 2156-2168.
- 15) Lovric S et al: Rituximab as rescue therapy in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a single-centre experience with 15 patients. *Nephrol Dial transplant.* 2009; 24: 179-185.
- 16) Eriksson P: Nine patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis successfully treated with rituximab. *J Intern Med.* 2005; 257: 540-548.
- 17) Keogh KA et al: Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173: 180-187.
- 18) Taylor SR et al: Rituximab is effective in the treatment of refractory ophthalmic Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 2009; 60: 1540-1547.
- 19) Keogh KA et al: Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 262-268.
- 20) Smith KGC et al: Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 2970-2982.
- 21) Stasi R et al: Long-term observation of patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with rituximab. *Rheumatology.* 2006; 45: 1432-1436.
- 22) Aries PM et al: Lack of efficacy of rituximab in Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65: 853-858.
- 23) Henes JC et al: Rituximab for treatment-resistant extensive Wegener's granulomatosis-additive effects of a maintenance treatment with leflunomide. *Clin Rheumatol.* 2007; 26: 1711-1715.
- 24) Chung SA, Seo P: Advances in the use of biologic agents for the treatment of systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2009; 21(1): 3-9

- 25) Bosch X, et al: Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. JAMA. 2007; 298: 655-669.
- 26) Brihaye B et al: Adjunction of rituximab to steroids and immunosuppressants for refractory/relapsing Wegener's granulomatosis: a study on 8 patients. Clin Exp Rheumatol. 2007; 25(suppl 44): 23-27
- 27) 高鳥志乃、蓑田清次. 治療における免疫抑制薬の最近の話題-血管炎と腎障害. 腎と透析. 2010; 68(1): 100-102.
- 28) 尾崎承一、槇野博史、松尾清一 編. ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン. 厚生労働省 難治性疾患克服研究事業, 2011: p.75-76.
- 29) Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL and Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2011. p. 2792.
- 30) 尾崎承一、槇野博史、松尾清一 編. ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン. 厚生労働省 難治性疾患克服研究事業, 2011: p.72.
- 31) 橋本博史. 難治性血管炎の診療マニュアル. 難治性血管炎に関する調査研究班. 2002
- 32) De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, et al: Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Arthritis Rheum. 2005;52: 2461-2469.
- 33) Nakabayashi K, Arimura Y, Yoshihara K, et al: Classification of clinical subtype, patients survival, kidney prognosis, and relapse in patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: a single-center experience. Mod Rheumatol.2009;19:420-426.
- 34) Yamagata K, Hirayama K, Mase K, et al: Apheresis for MPO-ANCA-associated RPGN-indications and efficacy: lessons learned from Japan nationwide survey of RPGN. J Clin Apher. 2005;20:244-251.
- 35) 尾崎承一、槇野博史、松尾清一 編. ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン. 厚生労働省 難治性疾患克服研究事業, 2011: p.74-75.
- 36) 厚労省難治性血管炎に関する調査研究班 中小型血管炎分化会: 難治性 ANCA 関連血管炎に対する Rituximab の有用性の検討. 平成 18 年度分担研究報告. p74-77
- 37) 山田秀裕: Wegener 肉芽腫症による難治性眼窩内肉芽腫に対するリツキシマブの有用性に関する研究.厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 分担研究報告書, 104-110, 2006 年度
- 38) 南 留美 他: 多彩な臨床症状を呈し rituximab が奏功した Wegener 肉芽腫症の 1 例. 日本臨床免疫学会誌. 2007; 30: 133-138.
- 39) 寶來 吉郎、宮村知也、平田明恵、中村真隆 他:リツキシマブ療法が奏功した Wegener 肉芽腫症の 1 例. 日本臨床免疫学会誌. 2010; 33: 105-110.

- 40) Naoto Tamura et al: Two cases of refractory Wegener's granulomatosis successfully treated with rituximab. *Internal Medicine*. 2007; 46: 409-414.
- 41) 独立行政法人統計センター「政府統計の総合窓口」患者調査: Available from: <http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001060268>[cited June 29, 2011]
- 42) 難病医学研究財団／難病情報センター「難病情報センター」特定疾患医療受給者証交付件数: Available from: <http://www.nanbyou.or.jp/entry/1356#p01> [cited June 29, 2011]