

## 抗好中球細胞質抗体関連血管炎に対するリツキシマブ療法に関する ステートメント

### ステートメント

1. 抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎（AAV）におけるリツキシマブ療法は既存治療で効果不十分な場合、既存治療が禁忌の場合、又は再発を繰り返す場合においてのみ考慮すべきである。寛解導入率においては既存の標準治療と比較し同等である。
2. リツキシマブ療法は、緊急時に十分な対応ができる医療施設において、AAV の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例にのみ行うことが望ましい。
3. 海外および国内のコホートから AAV 患者におけるリツキシマブ療法において感染症発症の頻度が高い（36～62%）ことが明らかにされている。リツキシマブ療法開始前には十分なスクリーニングを行い、適切な感染予防策を講じると共に、リツキシマブ療法中および療法後において感染症を含む有害事象の発現に十分注意する。
4. 本邦で行われた「ANCA 関連血管炎の寛解導入の現状とその有効性と安全性に関する観察研究（RemIT-JAV）」、「急速進行性糸球体腎炎の全国疫学調査」より AAV 患者においては重篤な感染症の発現頻度が高い（10.0～26.9%）ことを認識する必要がある。

### 1. 緒言

このたび、平成 25 年 1 月 31 日にリツキサン注 10mg/mL（一般名：リツキシマブ）が多発血管炎性肉芽腫症（ウェゲナー肉芽腫症；GPA）および顕微鏡的多発血管炎（MPA）の治療に対して公知申請を行っても差し支えないと発表されました。この根拠として、主に海外・国内の前向き研究の結果ならびに厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「難治性血管炎に関する調査研究班」で行われた ANCA 関連血管炎（AAV）に対するリツキシマブ療法の多施設共同前向き臨床研究（RiCRAV）の結果が用いられております。しかしながら我が

国では、AAVにおけるGPAおよびMPAの比率、発現率が欧米と異なり、高齢患者の割合が高く、免疫抑制薬・副腎皮質ステロイドの使用法にも欧米とは大きな差異があることが知られております。また先述のRiCRAVにおいても、我が国の症例でのリツキシマブ使用に当たっては特段の注意を要すべき結果が報告されております。

このような背景から、この両疾患に関連の深い、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「難治性血管炎に関する調査研究班」および厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「進行性腎障害に関する調査研究班」、および関連学会である一般社団法人日本リウマチ学会、一般社団法人日本腎臓学会は、GPAおよびMPAの治療におけるリツキシマブ療法の位置づけ、治療上の注意点などを示すステートメントの作成が必要と判断しました。本ステートメントはあくまでも我が国のGPA、MPA患者の治療における安全性を考慮しての現時点でのステートメントであり、今後のリツキシマブの承認状況およびエビデンスの蓄積により、適宜修正する予定です。

## 2. 公知申請に至る経緯

難治性のGPAに対してリツキシマブが有効であったことが2001年に報告されて以降<sup>1)</sup>、AAVに対する新たな治療戦略としてリツキシマブによるB細胞標的治療が着目され<sup>2)</sup>、GPA及びMPA患者に対するリツキシマブの使用について報告されるようになりました<sup>3)-5)</sup>。次いで、海外において2つの大規模な臨床試験(RAVE; Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis<sup>6)</sup>、RITUXVAS; Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-Associated Renal Vasculitis<sup>7)</sup>)が行われ、リツキシマブ療法の有効性と安全性が報告されました。

これらの結果をうけて米国で2011年4月に、カナダで2012年1月に、GPA及びMPAに対するリツキシマブ療法が承認されました。また、欧州リウマチ学会(EULAR)等が作成した治療ガイドラインでは<sup>8),9)</sup>、重症のAAVに対する寛解導入療法として副腎皮質ステロイドとシクロホスファミドの併用が、寛解維持療法として副腎皮質ステロイドとアザチオプリン又はメトトレキサート等との併用が推奨され

ており、副腎皮質ステロイド+シクロホスファミド療法にて寛解導入が困難な症例、再発を繰り返す症例、又はこれらの薬剤が禁忌である症例に対しては、リツキシマブの使用を考慮するよう推奨されています。

本邦では「難治性血管炎に関する調査研究班」がRituximab treatment of cyclophosphamide-resistant patients with ANCA-associated vasculitis (RiCRAV試験) を実施し、リツキシマブ使用AAV症例が報告されています。

上記のエビデンスおよび使用実態を踏まえ、平成 25 年 1 月 31 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会において、リツキシマブ注 10mg/mL (一般名：リツキシマブ) は GPA および MPA の治療に対して公知申請を行っても差し支えないとされました。

### 3. リツキシマブの適応

適応疾患は、多発血管炎性肉芽腫症 (ウェゲナー肉芽腫症; GPA) および顕微鏡的多発血管炎 (MPA) です。ただし、既存治療 (副腎皮質ステロイドやシクロホスファミド) による寛解導入が困難な症例、再発を繰り返す症例、又はシクロホスファミドの使用禁忌の症例に対してリツキシマブ療法を考慮することとなっています。

### 4. 安全性

米国で実施された RAVE 試験では、GPA または MPA を有する初発または再発 ANCA 陽性患者 197 名を対象にランダム化二重盲検試験を実施し、リツキシマブ投与群 (プレドニゾロン 1mg/kg/日+リツキシマブ 375mg/m<sup>2</sup>を週 1 回、4 回投与) とシクロホスファミド (プレドニゾロン 1mg/kg/日+シクロホスファミド 2mg/kg/日、寛解導入後は AZA 2mg/kg/日) 投与群に割り付け、6 か月間治療しました。この試験では血清クレアチニンが 4.0mg/dl 以上は除外されています。RAVE 試験では、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、及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ありませんでした。グレード 3 以上の感染症は両群間で同等 (7% vs. 7%)、感染症全体としては、リツキシ

マブ投与群に発現頻度が高い傾向にありました (62% vs. 47%)。

欧州で実施された RITUXVAS 試験では、腎病変(生検または尿沈渣)を有し、AAV と新たに診断された 44 症例を対象にランダム化非盲検試験を実施し、リツキシマブ投与群(プレドニゾロン 1mg/kg/日+リツキシマブ 375mg/m<sup>2</sup>を週 1 回、4 回投与、初回と 3 回目のリツキシマブには IVCY を併用、AZA による維持療法なし)と対照群(プレドニゾロン 1mg/kg/日+IVCY6 回から 10 回、寛解達成後は AZA で寛解維持)を比較しました。グレード 3 以上の感染症の頻度は両群間で同等 (18% vs. 18%) でしたが、感染症全体としてはリツキシマブ群に発現頻度が高い傾向にありました (36% vs. 27%)。重篤な有害事象においてはリツキシマブ群と対照群の間に有意差は認められませんでした (42% vs. 36%)。死亡率は両群ともに 18%であり、早期の重篤な有害事象の減少とは関連しなかったと結論づけています。

本邦における RiCRAV 試験の対象症例は、①シクロホスファミドを用いた治療を 6 か月以上施行しても寛解導入が困難な患者、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患者、③副作用等でシクロホスファミドの投与が困難な患者で、合計 7 例にリツキシマブが投与されました (375mg/m<sup>2</sup>を週 1 回、4 回投与)。感染症および原疾患の再燃に伴う死亡が各一例、悪性腫瘍の発症が 2 例に認められ、感染症の内訳は非結核性抗酸菌症、de novo B 型肝炎、サイトメガロウイルス感染症などでした。本研究ではリツキシマブ療法後の維持療法の重要性と嚴重な感染症予防対策の必要性が考察されています。

現時点においてリツキシマブ療法に伴う感染症および悪性腫瘍発現などの有害事象のリスクに関する実臨床でのエビデンスは極めて不十分であり、慎重なスクリーニングと感染予防策、投与中および投与後の有害事象早期診断・治療のためのモニタリングが重要と考えられます。

さらに、関節リウマチ・悪性リンパ腫などに対するリツキシマブ療法において関連が否定できないとされている有害事象として、感

感染症以外に進行性白質脳症（PML）、間質性肺疾患（ILD）、悪性腫瘍などが報告されており注意が必要です。

一方、進行性腎障害に関する調査研究班で実施された「急速進行性糸球体腎炎の全国疫学調査」において、AAV 関連を含めた全ての RPGN 症例において、死亡につながる重篤な有害事象のうち感染症が最も多く認められました（38.2%～55.9%）。全解析症例の中での発現率は 10.0%でした。また、難治性血管炎調査研究班で実施された「ANCA 関連血管炎の寛解導入の現状とその有効性と安全性に関する観察研究（RemIT-JAV）」における中間解析では、AAV に対する標準治療を開始後 6 か月以内に発症した重篤感染症は、42/156 例（26.9%）でした。これらの結果より、AAV 患者集団においてはリツキシマブ療法の有無によらず感染症の頻度は非常に高く、かつ重症・重篤であり十分な認識と細心の注意が必要であると考えられます。

## 5. 有効性

RAVE 試験では、完全寛解率はリツキシマブ投与群で 64%、CY 投与群で 53%であり、再燃例に対する寛解率はリツキシマブ投与群で 67%、CY 投与群で 42%でした。本試験において、リツキシマブ投与群は CY 投与群とほぼ同等の寛解導入率を示し、再燃例に対しては CY 投与群よりも優れている可能性が示唆されました。

RITUXVAS 試験では、治療開始後 12 か月での寛解率はリツキシマブ群（76%）と対照群（82%）の間では統計学的に有意差は認められず、両群ともに高い寛解導入率を示しました。

RiCRAV試験では、7例中5例で短期的有効性が認められましたが、長期的には一例が感染症で死亡し残り4例が再燃しています。

## 6. 使用上の注意

リツキシマブの使用にあたり、以下の注意が必要です。

- 1) 活動性 AAV に対して、既存治療で効果不十分な場合、既存治療が禁忌の場合、又は再発を繰り返す場合に本剤の使用を考慮する。
- 2) 本剤は、緊急時に十分に対応ができる医療施設において、AAV の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用

が適切と判断される症例にのみ行う。

- 3) 通常、リツキシマブ 375mg/m<sup>2</sup>を週 1 回、計 4 回投与する。
- 4) 本剤の使用前には、日本リウマチ学会の「関節リウマチに対する TNF 阻害薬使用ガイドライン」等を参考に、感染症全般、結核、B 型肝炎ウイルスなどのスクリーニング検査を行い、適切な予防策を講じる。
- 5) リツキシマブおよび他の抗 CD20 抗体による治療でニューモシスチス肺炎 (PCP) の発症が報告されており、原則的に ST 合剤などの PCP に対する予防投与を考慮する。
- 6) 投与時反応予防のための適切な前投薬を使用する。リツキシマブ投与において投与時反応の中でも重篤なもの (アナフィラキシーショックを含む) が起きる可能性があることを十分に考慮し、点滴中のベッドサイドで、気道確保、酸素、エピネフリン、副腎皮質ステロイドの投与ができる準備が必要である。
- 7) 本剤の投与後は、定期的な診察・血液検査・画像検査を実施し、有害事象の早期診断・治療に努める。特に感染症 (結核、B 型肝炎、PCP、PML、その他の日和見感染などを含む)、悪性腫瘍、ILD に十分注意しながらモニタリングを行う。

## 7. 展望

前述の如く AAV に対するリツキシマブ療法は慎重な治療選択および厳格な投与後の管理が必要とされます。現段階ではリツキシマブ療法は寛解導入時のみに用いられ、多くの臨床試験で 375mg/m<sup>2</sup>を週 1 回、計 4 回の投与が行われています。しかしながら感染症の発症頻度が高いという特徴をもつ AAV に対して、リツキシマブ療法における 1 回投与量・投与回数・投与期間に関してはエビデンスが不足しています。海外ではこの問題を解決すべく、RITAZAREM 試験を初めとして複数の臨床試験が始まっています。これらの臨床試験の結果や本邦における更なる症例の蓄積によってはより安全で、より有効な AAV に対するリツキシマブ療法が確立される可能性も十分に期待できると考えられます。

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業  
難治性血管炎に関する調査研究班  
一般社団法人日本リウマチ学会

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業  
進行性腎障害に関する調査研究班  
一般社団法人日本腎臓学会

#### 参考文献

- 1) Specks U, Fervenza FC, McDonald TJ, Hogan MC. Response of Wegener's granulomatosis to anti-CD20 chimeric monoclonal antibody therapy. *Arthritis Rheum.* 2001; 44(12): 2836-40.
- 2) Keogh KA, Wylam ME, Stone JH, Specks U. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(1): 262-8.
- 3) Brihaye B, Aouba A, Pagnoux C, Cohen P, Lacassin F, Guillevin L. Adjunction of rituximab to steroids and immunosuppressants for refractory/relapsing Wegener's granulomatosis: a study on 8 patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2007; 25(1 Suppl 44): S23-7.
- 4) Eriksson P. Nine patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis successfully treated with rituximab. *J Intern Med.* 2005; 257(6): 540-8.
- 5) Stasi R, Stipa E, Del Poeta G, Amadori S, Newland AC, Provan D. Long-term observation of patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with rituximab. *Rheumatology (Oxford).* 2006; 45(11): 1432-6.
- 6) Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CG, St Clair EW, Turkiewicz A, Tchao NK, Webber L, Ding L, Sejismundo LP, Mieras K, Weitzenkamp D, Ikle D, Seyfert-Margolis V, Mueller M, Brunetta P, Allen NB, Fervenza FC, Geetha D, Keogh KA, Kissin EY, Monach PA, Peikert T, Stegeman C, Ytterberg SR, Specks U; RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for

ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010; 363(3): 221-32.

- 7) Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, Savage CO, Segelmark M, Tesar V, van Paassen P, Walsh D, Walsh M, Westman K, Jayne DR; European Vasculitis Study Group. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010; 363(3): 211-20.
- 8) Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, Hauser T, Hellmich B, Jayne D, Kallenberg CG, Merkel PA, Raspe H, Salvarani C, Scott DG, Stegeman C, Watts R, Westman K, Witter J, Yazici H, Luqmani R; European Vasculitis Study Group. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68(3): 310-7.
- 9) Lapraik C, Watts R, Bacon P, Carruthers D, Chakravarty K, D'Cruz D, Guillevin L, Harper L, Jayne D, Luqmani R, Mooney J, Scott D; BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2007; 46(10): 1615-6.