

ループス腎炎に対するリツキシマブ（遺伝子組換え）使用 に関するステートメント

日本リウマチ学会

日本腎臓学会

日本小児リウマチ学会

日本小児腎臓病学会

2022年2月18日 第1版

（本ステートメントは今後も適宜修正されます）

リツキシマブ（遺伝子組換え）は、遺伝子組換え技術により創製されたマウス（可変部領域）とヒト（定常部領域）のキメラ型の抗 CD20 モノクローナル抗体（IgG1κ）であり、ヒト成熟 B 細胞の細胞表面に限局発現する CD20 抗原に特異的に結合し、補体依存性細胞傷害作用（complement-dependent cytotoxicity）及び抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity）により CD20 陽性 B 細胞を障害する。本剤は、本邦では 2001 年に「CD20 陽性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫」に対する治療薬として承認されて以降、「多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎」、「難治性のネフローゼ症候群」、「ABO 血液型不適合の腎移植及び肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制」、「慢性特発性血小板減少性紫斑病」等の効能・効果が順次追加承認された。また、2021 年には「全身性強皮症」及び「難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡」に対する効能・効果及び用法・用量が追加承認されている。

一方、リツキシマブはループス腎炎に対しても寛解導入を目的として国内外の臨床現場で広く使用されている。ループス腎炎に対する治療については、米国リウマチ学会（ACR）が 2012 年に治療ガイドラインを、また欧州リウマチ学会・欧州腎臓学会・欧州透析移植学会合同委員会（EULAR/ERA-EDTA）も 2012 年に治療リコメンデーションを発表し、その後 2019 年に 2012 年のアップデート版を発表している。ACR 診療ガイドライン、EULAR/ERA-EDTA 治療リコメンデーション共に、エビデンスに基づき、既存治療抵抗性のループス腎炎の寛解導入にリツキシマブを推奨している。我が国においてもリツキシマブがループス腎炎の治療薬として未承認ながら使用されている現状があることから、日本リウマチ学会は厚生労働省「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」へ本剤のループス腎炎に対する開発要望を提出した。同会議からの要請をうけて、日本リウマチ学会は、日本腎臓学会、日本小児リウマチ学会、日本小児腎臓病学会との連携のもと、ループス腎炎に対するリツキシマブの使用法、有効性及び安全性を確認する目的で、国内使用実態調査を実施した^{資料添付}。

本ステートメントは、本邦での使用実態調査の結果に基づいて、既存治療抵抗性のループス腎炎に対するリツキシマブの使用法について、日本リウマチ学会及び日本腎臓学会、日本小児リウマチ学会、日本小児腎臓病学会の各学会が推奨するものである。

ステートメントの目的

リツキシマブ（遺伝子組換え）は、既存治療抵抗性のループス腎炎に対する寛解導入が期待できる薬剤であるが、点滴静注に伴う **infusion reaction** や感染症などの有害事象を合併する可能性がある。本ステートメントは、国内外での臨床成績を基に本剤投与中の有害事象の予防・早期発見・治療のための対策を提示し、各主治医が適正に薬剤を使用することを目的とする。

1. 対象患者

既存治療抵抗性のループス腎炎

- 1) ISN/RPS 分類による Class III、IV 及び V の患者で、大量副腎皮質ステロイド、または副腎皮質ステロイドと免疫抑制剤による治療効果が不十分な患者：ただし、腎生検の実施が適切ではないとき、臨床症状や検査所見からそれらと推定される場合は、疾患活動性を十分確認の上、投与を行うこと。
- 2) 原則として副腎皮質ステロイドと併用する。

2. 用法・用量

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 375 mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。

3. 用法・用量に関連する使用上の注意

- 本剤投与時に頻発してあらわれる **infusion reaction** を軽減させるために、本剤投与の 30 分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。また、副腎皮質ステロイドと併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ステロイドの前投与を考慮すること。
- 注入速度に関連して血圧下降、気管支痙攣、血管浮腫等の症状が発現するので本剤の注入速度を守り、注入速度を上げる際は特に注意すること。症状が発現した場合は注入速度を緩めるかもしくは中止する。重篤な症状の場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。また、投与を再開する場合は症状が完全に消失した後、中止時点の半分以下の注入速度で投与を開始する。
- 注入速度は以下のとおりとする。ただし、患者の状態により注入開始速度は適宜減速すること。

初回投与：最初の 30 分は 50 mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後 30 分毎に 50 mg/時ずつ上げて、最大 400 mg/時まで上げることができる。

2 回目以降：初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100 mg/時まで上げて投与を開始し、その後 30 分毎に 100 mg/時ずつ上げて、最大 400 mg/時まで上げることができる。

- 投与禁忌
本剤の成分又はマウスタンパク質由来製品に対する重篤な過敏症又はアナフィラキシーの既往歴のある患者には投与しないこと。

- 注意事項

- 1) **Infusion reaction** があらわれることがあるので、バイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自他覚症状の観察など、患者の状態を十分に観察すること。
- 2) 本剤の投与により、**B 型肝炎ウイルス**の再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。本剤投与に先立って **B 型肝炎ウイルス**感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。
- 3) 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。
- 4) 血球減少があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。
- 5) 本剤の治療中より末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了後も持続すること、また免疫グロブリンが減少した例が報告されていることなど、免疫抑制作用により細菌やウイルスによる感染症が生じる又は悪化する可能性がある。本剤によりニューモシスチス肺炎発現のおそれがあるので、適切な予防措置を考慮すること。
- 6) 消化管穿孔・閉塞があらわれることがあるので、初期症状としての腹痛、腹部膨満感、下血、吐血、貧血等の観察を十分に行うこと。
- 7) 現在までに、本剤の投与により伝達性海綿状脳症（**TSE**）がヒトに伝播したとの報告はない。本剤は、マスターセルバンク構築時にカナダ、米国又はニュージーランド産

ウシの血清由来成分を使用しているが、理論的なリスク評価を行い一定の安全性を確保する目安に達していることを確認している。しかしながら、TSEの潜在的伝播の危険性を完全に排除することはできないことから、疾病の治療上の必要性を十分検討の上、本剤を投与すること。なお、投与に先立ち、患者への有用性と安全性の説明も考慮すること。

- 8) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ヒト IgG は胎盤関門を通過することが知られており、妊娠中に本剤を投与した患者の出生児において、末梢血リンパ球の減少が報告されている。
- 9) 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤は母乳中に移行することが報告されている。

資料1 本邦におけるループス腎炎に対するリツキシマブ（遺伝子組換え）の使用実態調査

2019年6月までにループス腎炎と診断され、ループス腎炎の治療の目的でリツキシマブの投与を受けた、あるいは受けている患者を対象に調査した。

1. 患者背景

表 1-1 患者背景

| | | | |
|-------------------------------|---------------|--------------|---------|
| 調査患者数 | | 115 | |
| 年齢 | 平均 ± SD | 34.7 ± 13.1 | |
| | 中央値（範囲） | 34.0 (11-69) | |
| 性別 | 男性 | 20 | (17.4%) |
| | 女性 | 95 | (82.6%) |
| ループス腎炎発症から リツキシマブ治療介入までの期間 | ~1年未満 | 40 | (34.8%) |
| | 1年~5年未満 | 20 | (17.4%) |
| | 5年~10年未満 | 21 | (18.3%) |
| | 10年~20年未満 | 20 | (17.4%) |
| | 20年以上 | 6 | (5.2%) |
| | 不明 | 8 | (7.0%) |
| 組織型分類 (ISN/RPS分類) | I | 1 | (0.9%) |
| | II | 8 | (7.0%) |
| | III | 12 | (10.4%) |
| | IV | 40 | (34.8%) |
| | V | 20 | (17.4%) |
| | III+V | 5 | (4.3%) |
| | IV+V | 10 | (8.7%) |
| | 不明/未実施 | 19 | (16.5%) |
| リツキシマブ治療介入時の ループス腎炎の初発・再発 | 初発 | 47 | (40.9%) |
| | 再発 | 59 | (51.3%) |
| | 不明 | 9 | (7.8%) |
| 他の SLE 症状有無 | 無 | 22 | (19.1%) |
| | 有 | 93 | (80.9%) |
| SLE 活動性評価 (SLEDAI スコア) | 中央値（範囲） | 15.0 (0-37) | |
| | ~4点未満 | 4 | (3.5%) |
| | 4~10点未満 | 23 | (20.0%) |
| | 10~20点未満 | 34 | (29.6%) |
| | 20点以上 | 28 | (24.3%) |
| | 不明/未実施 | 26 | (22.6%) |
| リツキシマブに先行する SLE・ループス腎炎治療 | 無 | 6 | (5.4%) |
| | 有 | 108 | (93.9%) |
| | 副腎皮質ステロイド | 104 | (96.3%) |
| | タクロリムス水和物 | 33 | (30.6%) |
| | ミコフェノール酸モフェチル | 26 | (24.1%) |
| | シクロホスファミド | 25 | (23.1%) |
| | ヒドロキシクロロキン硫酸塩 | 15 | (13.9%) |
| | シクロスポリン | 13 | (12.0%) |
| | ミゾリビン | 12 | (11.1%) |
| | アザチオプリン | 7 | (6.5%) |
| | メトトレキサート | 5 | (4.6%) |
| | その他の治療 | 14 | (13.0%) |
| | 不明 | 1 | (0.9%) |

2. リツキシマブの用法・用量

表 2-1 1 回当たりの投与量

| | 実際の投与量 | 体表面積当たりの投与量に換算 | | 例数 | 割合 (%) |
|------------|-----------------------|--------------------------|-------------------------|----|--------|
| | | 中央値 (mg/m ²) | 範囲 (mg/m ²) | | |
| 1 回当たりの投与量 | 375 mg/m ² | — | — | 41 | 35.7 |
| | 500 mg/body | 341 | 288 - 397 | 36 | 31.3 |
| | 600 mg/body | 368 | 359 - 393 | 6 | 5.2 |
| | 700 mg/body | 342 | — | 1 | 0.9 |
| | 1,000 mg/body | 642 | 547 - 833 | 31 | 27.0 |

表 2-2 1 コース当たりの投与回数とコース数

| 1 コース当たりの投与回数 | 投与回数/コース | コース数 | 例数 | 割合 |
|--|----------|------|----|-------|
| 1 回当たり 375 mg/m ² を 1 週間間隔で投与 ^{*1} | 4 | 1 | 54 | 47.0% |
| | 3 | 2 | 1 | 0.9% |
| | 2 | 5 | 1 | 0.9% |
| | 2 | 2 | 2 | 1.7% |
| | 2 | 1 | 22 | 19.1% |
| | 1 | 2 | 2 | 1.7% |
| | 1 | 1 | 2 | 1.7% |
| 1 回当たり 1,000 mg/body を 2 週間間隔で投与 | 2 | 3 | 1 | 0.9% |
| | 2 | 2 | 11 | 9.6% |
| | 2 | 1 | 16 | 13.9% |
| | 1 | 2 | 1 | 0.9% |
| | 1 | 1 | 2 | 1.7% |

*1 1 回当たり 500 mg/body, 600 mg/body, 700 mg/body 投与例も 375 mg/m² 投与群に含めて集計。

3. 併用薬剤の使用状況

表 3-1 リツキシマブに併用した薬剤の種類と投与量

| | | 例数 | リツキシマブ 治療開始時 1 日投与量 (mg/日) 平均 ± SD | 有効性評価時 1 日投与量 (mg/日) 平均 ± SD | p |
|-----------------------------|---------------|-----|---|------------------------------------|---------|
| 副腎皮質ステロイド [プレドニゾン換算量] | | 114 | 39.1 ± 27.4 | 13.9 ± 9.1 | <0.0001 |
| 高用量副腎皮質ステロイド [プレドニゾン換算量] | | 1 | 156.3 (週 1 回×2 回) | 0.0 | - |
| シクロホスファミド水和物静注療法 | | 1 | 1200 (単回) | - | - |
| | | 1 | 500 (月 1 回×2 回) | - | - |
| | | 1 | 800 (月毎) | 600 (月毎) | - |
| 免疫抑制剤 | ヒドロキシクロロキン硫酸塩 | 13 | 192.3 ± 144.1 | 276.9 ± 83.2 | NS |
| | ミコフェノール酸モフェチル | 27 | 963.0 ± 921.7 | 1305.6 ± 694.5 | NS |
| | タクロリムス水和物 | 23 | 2.1 ± 1.5 | 2.6 ± 0.9 | NS |
| | アザチオプリン | 9 | 57.3 ± 66.5 | 45.0 ± 34.1 | NS |
| | ミゾリビン | 8 | 134.9 ± 109.3 | 181.3 ± 116.3 | NS |
| | シクロスポリン | 5 | 124.0 ± 121.0 | 168.0 ± 110.1 | NS |
| | メトトレキサート | 2 | 11.0 ± 1.4 (週毎) | 12.3 ± 0.4 (週毎) | NS |

4. 検査値の推移

表 4-1 臨床検査値

| | | | 例数 | リツキシマブ 治療開始時 (平均 ± SD) | 有効性評価時 (平均 ± SD) | |
|--------------|--------------|-------------------------------|-----|------------------------------|---------------------|----------|
| 血液・血液生化 | 白血球数 | ($\times 10^3/\mu\text{L}$) | 115 | 6.9 ± 3.5 | 7.2 ± 3.0 | p=0.2980 |
| | 赤血球数 | ($\times 10^4/\mu\text{L}$) | 115 | 363.8 ± 73.5 | 408.2 ± 67.7 | p<0.0001 |
| | 血小板数 | ($\times 10^4/\mu\text{L}$) | 115 | 19.6 ± 11.2 | 24.4 ± 9.9 | p<0.0001 |
| | 血清タンパク | (g/dL) | 112 | 5.9 ± 1.4 | 6.3 ± 1.6 | p<0.0001 |
| | 血清アルブミン | (g/dL) | 115 | 3.0 ± 0.8 | 3.8 ± 0.6 | p<0.0001 |
| | 血清クレアチニン | (mg/dL) | 115 | 1.10 ± 1.02 | 1.01 ± 0.92 | p=0.1150 |
| 尿 | 尿蛋白 (定量) | (g/日) | 17 | 3.32 ± 3.15 | 1.76 ± 2.82 | p=0.0057 |
| | 尿蛋白/クレアチニン比 | (g/gCr) | 59 | 3.01 ± 3.40 | 1.03 ± 1.33 | p<0.0001 |
| | 尿蛋白 (定性) | | 112 | | | |
| | | — | | 14 | 41 | |
| | | ± | | 8 | 15 | |
| | | 1+ | | 21 | 23 | |
| | | 2+ | | 26 | 19 | p<0.0001 |
| | | 3+ | | 38 | 13 | |
| | | 4+ | | 5 | 1 | |
| | 尿潜血 | | 113 | | | |
| | | — | | 37 | 50 | |
| | ± | | 11 | 16 | | |
| | 1+ | | 13 | 23 | p<0.0001 | |
| | 2+ | | 19 | 14 | | |
| | 3+ | | 33 | 10 | | |
| 腎機能 | CCr | (mL/分) | 6 | 72.0 ± 21.6 | 72.4 ± 22.2 | p=0.9153 |
| | eGFR | (mL/min/1.73m ²) | 115 | 76.9 ± 41.4 | 75.5 ± 35.4 | p=0.5813 |
| SLE serology | C3 | (mg/dL) | 94 | 64.0 ± 27.9 | 86.0 ± 25.7 | p<0.0001 |
| | C4 | (mg/dL) | 91 | 14.4 ± 9.2 | 21.8 ± 9.6 | p<0.0001 |
| | CH50 | (U/mL) | 103 | 33.8 ± 16.4 | 43.5 ± 13.8 | p<0.0001 |
| | 赤沈 | (mm/時) | 64 | 39.4 ± 34.1 | 22.1 ± 19.5 | p<0.0001 |
| | 抗 ds-DNA IgG | (IU/mL) | 86 | 89.7 ± 157.8 | 21.2 ± 48.6 | p<0.0001 |
| 免疫グロブリン | IgG | (mg/dL) | 103 | 1205.8 ± 812.5 | 870.0 ± 374.7 | p<0.0001 |
| | IgA | (mg/dL) | 44 | 259.5 ± 158.9 | 186.9 ± 108.1 | p<0.0001 |
| | IgM | (mg/dL) | 43 | 132.9 ± 150.4 | 60.4 ± 52.3 | p=0.0018 |

CCr : クレアチニンクリアランス

5. 副作用

副作用は、21.7% (25/115 例) に 45 件が報告された。このうち重篤な副作用は 7.0% (8/115 例) に 12 件報告された。なお、重篤性評価は各医師の判断による。

表 5-1 副作用

| 有害事象(副作用) | 例数(合計) | | | 375 mg/m ² | | | 1,000 mg/body | | |
|--------------------------|--------|----|----|-----------------------|----|----|---------------|----|----|
| 有 | 25 | | | 17 | | | 8 | | |
| 無 | 90 | | | 67 | | | 23 | | |
| 有害事象(副作用) | 件数(合計) | | | 375 mg/m ² | | | 1,000 mg/body | | |
| | 非重篤 | 重篤 | 計 | 非重篤 | 重篤 | 計 | 非重篤 | 重篤 | 計 |
| | 33 | 12 | 45 | 21 | 4 | 25 | 12 | 8 | 20 |
| Infusion reaction | 6 | 5 | 11 | 5 | 0 | 5 | 1 | 5 | 6 |
| 発熱 | 1 | 1 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| 関節痛 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 悪寒 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 浮腫 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 発疹 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 悪心 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 咽喉刺激感 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 口腔咽頭痛 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| その他(事象名の報告なし) | 2 | 0 | 2 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| 感染症 | 12 | 3 | 15 | 9 | 2 | 11 | 3 | 1 | 4 |
| 帯状疱疹 | 2 | 0 | 2 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| 硬膜外膿瘍 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 細菌性腸炎 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| ニューモシスチス・イロベチ肺炎 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| クロストリジウム・ディフィシル大腸炎 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| インフルエンザ | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 上咽頭炎 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 骨髄炎 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 肺炎 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 尿路感染 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| サイトメガロウイルス性腸炎 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 感染性腸炎 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| サイトメガロウイルス血症 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 細菌性肺炎 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 発熱 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 腹痛 | 4 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 | 4 |
| 肝障害 | 1 | 1 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| 脳梗塞 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 関節痛 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 腸炎 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 頭痛 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 浮動性めまい | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 不正子宮出血 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 血小板数減少 | 2 | 0 | 2 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| 汎血球減少症 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 無顆粒球症 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 低γグロブリン血症 | 2 | 0 | 2 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |

6. Renal response

日本リウマチ学会リツキシマブ使用調査小委員会が作成した renal response の基準（表 6-1）に従った、本実態調査におけるリツキシマブの renal response を図 6-1, 6-2 に示した。また LN class 毎の response を図 6-3, 6-4 に示した。

表 6-1 Renal Response Criteria

| |
|---|
| <p>JCR リツキシマブ使用調査小委員会作成基準-I (ACR 寛解基準^{*1} を基に作成)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Complete renal response (CRR) : 以下のすべてを満たす場合 <ul style="list-style-type: none"> • eGFR の$\geq 25\%$上昇 (ベースライン値が異常値を示す場合) • 活動性尿沈渣の消失 (赤血球数< 5 個/hpf、かつ赤血球円柱を認めない) • 尿蛋白値$\geq 50\%$の改善による Upr/Ucr 比の 0.2 への減少。 2. Partial renal response (PRR) : 以下のすべてを満たす場合 <ul style="list-style-type: none"> • eGFR がベースライン値の$\geq 75\%$を維持 • 活動性尿沈渣の消失 (赤血球数< 5 個/hpf、かつ赤血球円柱を認めない) • 尿蛋白値$\geq 50\%$の改善による Upr/Ucr 比の 0.2~2.0 への減少 |
| <p>JCR リツキシマブ使用調査小委員会作成基準-II (LUNAR 試験の寛解基準^{*2} を基に作成)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Complete renal response (CRR) : 以下のすべてを満たす場合 <ul style="list-style-type: none"> • 血清クレアチニン値の正常化 (ベースライン値が異常値を示す場合)、またはベースライン値の$\leq 115\%$ (ベースライン値が正常値を示す場合)。 • 活動性尿沈渣の消失 (赤血球数< 5 個/hpf、かつ赤血球円柱を認めない) • Upr/Ucr 比が< 0.5 2. Partial renal response (PRR) : 以下のすべてを満たす場合 <ul style="list-style-type: none"> • 血清クレアチニン値がベースライン値の$\leq 115\%$ • 尿沈渣の改善 (赤血球数の$\geq 50\%$改善、赤血球円柱を認めない) • Upr/Ucr の$\geq 50\%$の改善 (但し、ベースラインの Upr/Ucr が≤ 3.0であった場合は< 1.0まで低下、ベースラインの Upr/Ucr が> 3.0であった場合は≤ 3.0まで低下の条件を満たす) |

^{*1} Renal Disease Subcommittee of the American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria. The American College of Rheumatology response criteria for proliferative and membranous renal disease in systemic lupus erythematosus clinical trials. Arthritis Rheum 2006; 54(2): 421-432.

^{*2} Rovin, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. Arthritis Rheum 2012; 64(4): 1215-1226.

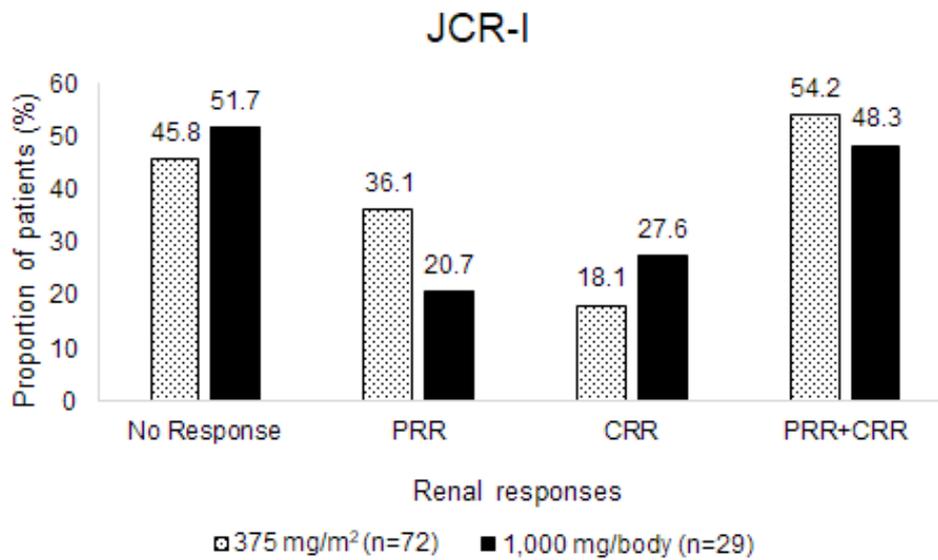


図 6-1 JCR リツキシマブ使用調査小委員会作成基準-I による renal response

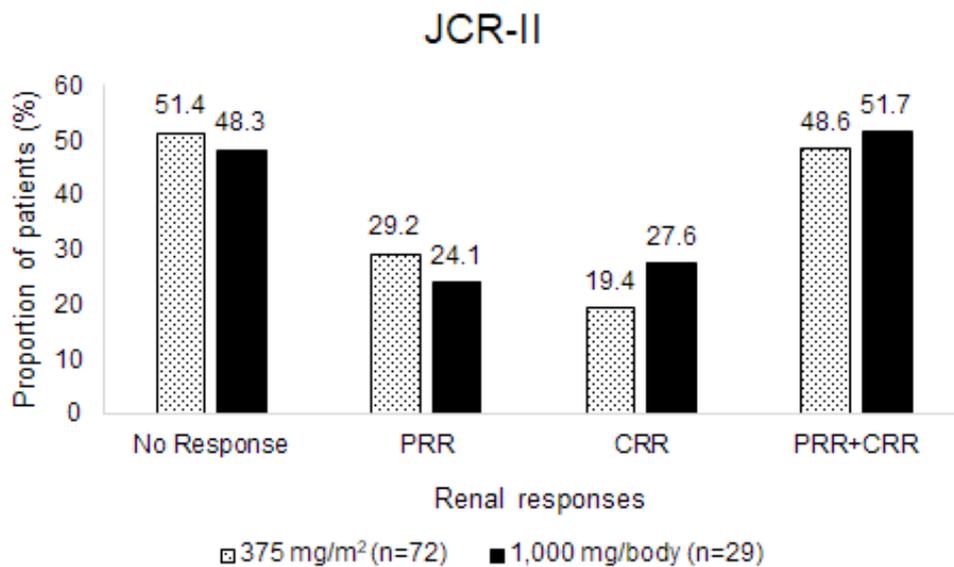


図 6-2 JCR リツキシマブ使用調査小委員会作成基準-II による renal response

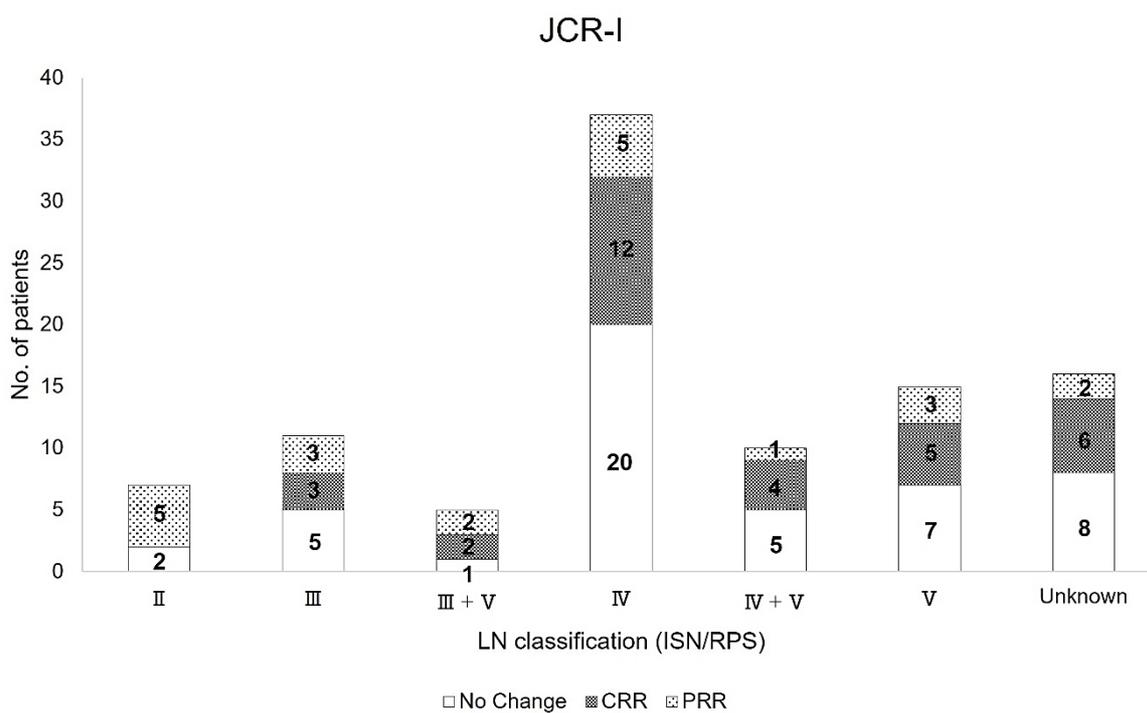


図 6-3 LN class 毎の response (JCR リツキシマブ使用調査小委員会作成基準-Iによる)

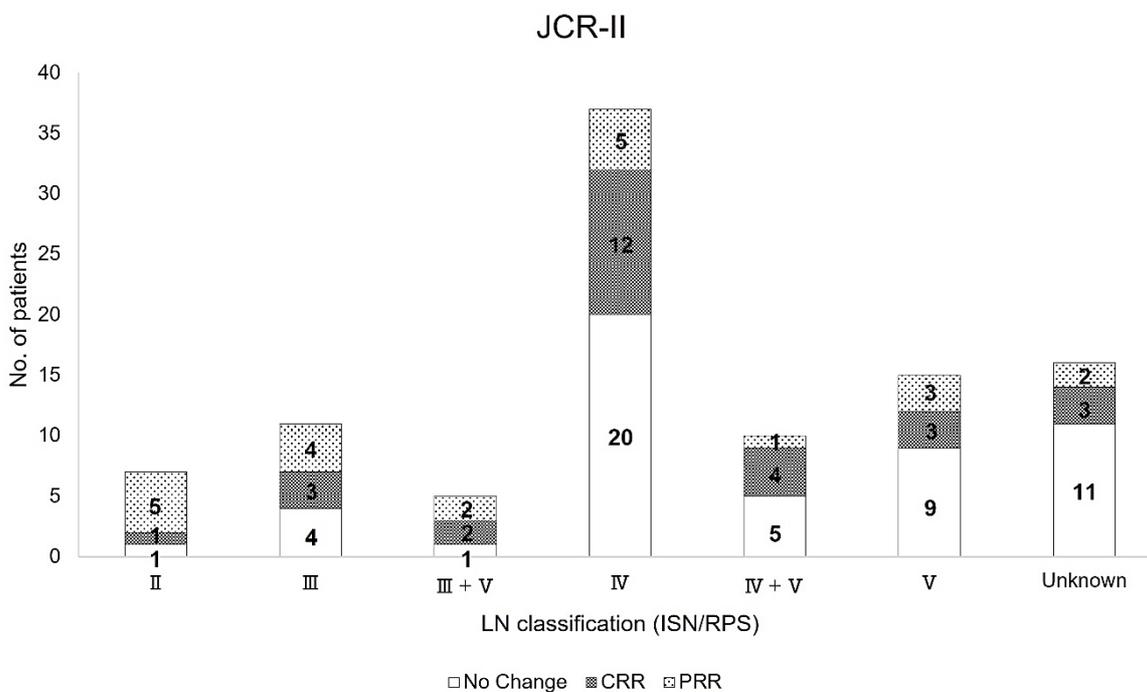


図 6-4 LN class 毎の response (JCR リツキシマブ使用調査小委員会作成基準-IIによる)

7. Investigator's global assessment

疾患活動性の低下、臨床検査値の改善などを参考にした医師による全般的改善度 (Extremely effective、Effective、No change/Ineffective) を図 7-1 に示した。

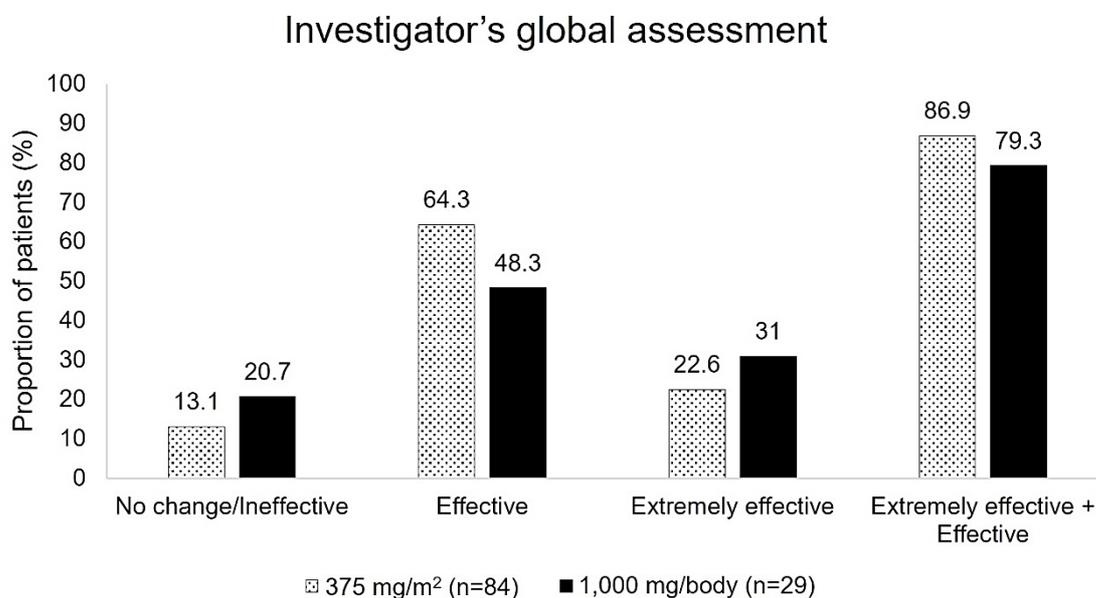


図 7-1 医師による全般的改善度

8. 小児例 (7 歳以上 15 歳未満)

今回調査対象とした計 115 例には小児例 3 例が含まれており、その詳細を表 8-1 に示した。

表 8-1 小児報告例一覧

| | 年齢 (歳) | 性別 | リツキシマブの用法・用量 | 有効性*1 | 安全性 |
|------|--------|----|--|--------------------------|-----------------------------|
| 症例 1 | 11 | 男 | 1 回当たり 500 mg/body を 1 週間間隔で 2 回投与 | 基準 I : NR 基準 II : NR | 副作用として帯状疱疹を認めたが、回復が確認されている。 |
| 症例 2 | 14 | 女 | 1 回当たり 375 mg/m ² を 1 週間間隔で 2 回投与 | 基準 I : PRR 基準 II : NR | 副作用は認められなかった。 |
| 症例 3 | 11 | 女 | 1 回当たり 375 mg/m ² を 1 週間間隔で 4 回投与 | 基準 I : NE 基準 II : NE | 副作用は認められなかった。 |

*1 JCR リツキシマブ使用調査小委員会作成基準による renal response (表 6-1 参照)。

略語 : NE, not evaluable; NR, no response; PRR, partial renal response.

資料 1 参考文献

- 1) Tanaka, et al. (in press) Rituximab in the real-world treatment of lupus nephritis: a retrospective cohort study in Japan. Mod Rheumatology.

資料2 海外ガイドラインにおけるループス腎炎治療に対するリツキシマブの位置付け（該当箇所に下線 ）

(1) 米国リウマチ学会による治療ガイドライン¹⁾

➤ 寛解導入療法が効果不十分の症例における治療変更

Class III/IVの寛解導入療法において、副腎皮質ステロイド+ミコフェノール酸モフェチル（MMF）またはシクロホスファミド（CY）による6ヵ月の治療が奏効しなかった場合、副腎皮質ステロイドパルス療法（3日間）との併用下、CYからMMFへ、またはMMFからCYへの変更を推奨する（level C）。

ループス腎炎が6ヵ月間の寛解導入療法後も改善しない、あるいは増悪する場合、CYとMMFの両剤とも奏効しない場合にはリツキシマブの投与を考慮する（level C）。

リツキシマブの前向きプラセボ比較試験²⁾では、MMF+副腎皮質ステロイド治療にリツキシマブを上乗せした群とプラセボ上乗せ群との間における1年後の有効率に差は認められなかったが、リツキシマブのオープンラベル試験³⁾⁴⁾では本剤がループス腎炎に奏効したことが報告されている。

寛解導入療法として副腎皮質ステロイド+（MMFまたはCY）を3ヵ月継続したのにもかかわらず腎炎が増悪する場合は、他の治療法への変更を推奨する（level C）。MMF+カルシニューリン阻害剤、MMF+リツキシマブ療法については寛解導入療法が奏効しなかった患者に対して考慮するに値するが、現時点で強いエビデンスはない。

(2) 欧州リウマチ学会・欧州腎臓学会・欧州透析移植学会合同（EULAR/ERA-EDTA）委員会による治療リコメンデーション（2012年版）⁵⁾

➤ 初回治療

- ・ Class III（±V）または Class IV（±V）に対する初回治療として、ミコフェノール酸（MMFの3 g/day、または等価量のミコフェノール酸ナトリウム）またはシクロホスファミド（CY）の低用量（0.5～1 g/m²/月、i.v.）を副腎皮質ステロイドと併用して6ヵ月間継続する。
- ・ 予後不良因子を有する症例（急速進行性腎炎、持続性の尿沈渣、fibrinoid necrosisを有する症例）では、CYを増量する（0.75～1 g/m²、i.v.を6ヵ月、または2～2.5 mg/kg/day、p.o.を3ヵ月）。
- ・ 治療効果を高め、かつ累積副腎皮質ステロイド量を減量するため、初回治療においては副腎皮質ステロイドパルス療法（500～700 mg）を3日間行い、経口プレドニゾン 0.5 mg/kg/dayを4週間続けた後、4～6ヵ月までに10 mg/day以下に減量する。
- ・ ネフローゼ域のタンパク尿を有する Class Vに対しては、ミコフェノール酸（MMFの3 g/dayを6ヵ月間）と経口プレドニゾン（0.5 mg/kg/day）による併用療法を行う。効果不十分の症例に対しては、CY、カルシニューリン阻害剤（シクロスポリン、タクロリムス）またはリツキシマブの投与を推奨する。
- ・ 予後不良因子を有さない症例、またはミコフェノール酸またはCYが使用禁忌（または忍容性を有さない場合、等）の症例においては、代替薬としてアザチオプリン 2 mg/kg/dayの使用を考慮する。

➤ 再燃／難治性のループス腎炎に対する治療

治療開始から3～4ヵ月時点で改善しない症例や、6～12ヵ月時点で部分寛解に至らない症例、2年経過するも完全寛解に至らない症例、または有害事象等により治療の継続が困難

な症例については薬剤の変更（ミコフェノール酸→CY、CY→ミコフェノール酸への変更）を推奨し、リツキシマブの単剤投与、または追加投与も検討する。

- (3) 欧州リウマチ学会・欧州腎臓学会・欧州透析移植学会合同（EULAR/ERA-EDTA）委員会による治療リコメンデーション（2019年更新版）⁶⁾

➤ Class III、IV（±V）、VのLNに対する初回治療

Class IIIまたはIV（±V）のLNに対する初回治療としては、副腎皮質ステロイドとの併用でMMFまたは低用量シクロホスファミドが推奨される。特に尿蛋白がネフローゼ域に達する症例においては、MMFとカルシニューリン阻害剤（特にタクロリムス）の併用が有効である。腎不全リスクの高い症例においては高用量シクロホスファミドも考慮されて良い。

活動性の治療抵抗性や難治性疾患の場合、上記治療選択肢の中で切り替えるか、リツキシマブの投与も推奨される（level 2b/c）。

Class VのLNに対する初回治療としてはMMFと副腎皮質ステロイドパルス療法（パルス終了後に経口副腎皮質ステロイドに切り替え）が有効性/安全性のバランスで推奨され、代替として静注シクロホスファミドの単剤、またはカルシニューリン阻害剤（特にタクロリムス）の単剤またはMMFとの併用（特に尿蛋白がネフローゼ域に達する症例）が推奨される。

活動性の治療抵抗性や難治性疾患の場合、上記治療選択肢の中で切り替えるか、リツキシマブの投与も推奨される（level 2b/c）。

➤ 活動性の治療抵抗性／難治性ループス腎炎に対する治療

MMF、シクロホスファミド、カルシニューリン阻害剤（特にタクロリムス）の単剤または併用療法が推奨される。また、リツキシマブなどのB細胞枯渇療法は適応外ではあるが、単剤療法またはMMF、CYへの追加療法として推奨される。リツキシマブ治療後の再発を認めることがあるため、再発予防のための反復投与や、再発時の再投与が考慮される。

資料2 参考文献

- 1) Hahn, et al. American College of Rheumatology Guideline for Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis. *Arthritis Care Res* 2012;64(6):797-808.
- 2) Merrill, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62(1):222-233.
- 3) Jónsdóttir, et al. Clinical improvements in proliferative vs membranous lupus nephritis following B-cell depletion: pooled data from two cohorts. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49(8):1502-1504.
- 4) Ramos-Casals, et al. Review Rituximab therapy in lupus nephritis: current clinical evidence. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011; 40(3):159-169.
- 5) Bertsias, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(11): 1771-1782.
- 6) Fanouriakis, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA–EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(6): 713-723.