

患者申出療養 実施計画等評価表 (番号 003)

評価者 主担当：上村 尚人
副担当：大門 貴志、山崎 力
技術専門員：五十嵐 敦之

| | |
|-------------|---|
| 申出に係る療養の名称 | 難治性天疱瘡患者に対するリツキシマブ治療 |
| 臨床研究中核病院の名称 | 慶應義塾大学病院 |
| 実施医療機関の名称 | 慶應義塾大学病院 |
| 医療技術の概要 | <p>現時点で天疱瘡に投与できる薬剤や治療法は保険収載されているものは少なく、実臨床で用いられている免疫抑制剤に関しても保険収載されていない。そのような現状において、それらの治療を行ってもなお治療抵抗性の患者に対して本邦では現時点では対応策がなく、長期間に及ぶ高用量のステロイド内服を余儀なくされている。そのような患者に対して、海外では追加治療の第一選択薬としてリツキシマブが使用されており、その有効性と安全性が報告されている。</p> <p>本試験は、オープンラベルシングルアームとして実施される。治療として、ステロイド治療抵抗性の天疱瘡患者に対して、ステロイドや他の併用療法を継続した状態でリツキシマブ 1,000 mg/body を2週間隔で2回 (0週目:Day0、2週目:Day14) 点滴静脈内投与を行う。その後、外来治療を継続(PSL および併用薬については症状に応じ、医師の判断で漸減可能)する。</p> <p>Day168 もしくは中止時まで、有害事象及び有効性について観察する。</p> |

【実施体制等の評価】 評価者：上村 尚人

| | |
|------------|--|
| 1. 医療技術の評価 | |
| I 適応症 | <input checked="" type="radio"/> A. 妥当である。 <input type="radio"/> B. その他 (具体的に：) |
| II 有効性 | <input checked="" type="radio"/> A. 従来技術より有効であることが期待される。 <input type="radio"/> B. その他 (具体的に：) |

| | |
|---------------------------------|---|
| <p>Ⅲ 安全性</p> | <p>A. 問題なし。 <input checked="" type="radio"/> B. その他 (具体的に：Infusion Reaction、スティーブン・ジョンソン症候群／中毒性表皮壊死症を含む重大な副作用も報告されている。リスクを上回るベネフィットがあるという前提においては、本試験を実施することは許容されると考える。安全性に関しては、今後本試験は勿論だが、進行中の医師主導治験から得られる情報もふくめた総合的な判断が必要)</p> |
| <p>Ⅳ 技術的成熟度</p> | <p>A. 当該分野を専門とし経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 B. 当該分野を専門とし数多く経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 <input checked="" type="radio"/> C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした診療体制をとっていないと行えない。</p> |
| <p>Ⅴ 社会的妥当性 (社会的倫理的問題等)</p> | <p><input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 B. 倫理的問題等がある。 (具体的に：)</p> |
| <p>Ⅵ 現時点での普及性</p> | <p>A. 罹患者率、有病率から勘案して、かなり普及している。 B. 罹患者率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患者率、有病率から勘案して、普及していない。</p> |
| <p>Ⅶ 将来の保険収載の必要性</p> | <p><input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 (治験でリツキシマブの有効性と安全性が検証されることが必要。) B. 将来的に保険収載を行うべきでない。</p> |

| | |
|--|--|
| <p>2. 「患者申出療養を実施可能とする保険医療機関の考え方」の評価</p> | |
| <p>I 実施責任医師についての考え方</p> | <p><input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適</p> |
| <p>II 実施医療機関についての考え方</p> | <p><input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適</p> |
| <p>III その他の考え方</p> | <p><input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適</p> |
| <p>コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。) 実施診療科では本邦で最も天疱瘡患者を診察している実績がある。今回提案のあったリキシマブについても、自主臨床研究や医師主導治験における使用経験があり、実施責任医師および実施者らは、本治療やその副作用の発現時の対応も精通していると考えられる。天疱瘡の治療におけるリキシマブの有効性と安全性は確立しておら</p> | |

ず、リシキシマブには、特有の重大な副作用の報告もあることから、現時点においては十分な知識・経験を持つ医師を中心とした体制のもとに実施すべきものとする。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【実施体制等の評価】 評価者：五十嵐 敦之

| 3. 医療技術の評価 | |
|-------------------------|--|
| I 適応症 | <input checked="" type="radio"/> A. 妥当である。 B. その他 （具体的に： ） |
| II 有効性 | A. 従来技術より有効であることが期待される。 <input checked="" type="radio"/> B. その他 （具体的に： ） |
| III 安全性 | <input checked="" type="radio"/> A. 問題なし。 B. その他 （具体的に： ） |
| IV 技術的成熟度 | A. 当該分野を専門とし経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 B. 当該分野を専門とし数多く経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 <input checked="" type="radio"/> C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした診療体制をとっていないと行えない。 |
| V 社会的妥当性 （社会的倫理的問題等） | <input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 B. 倫理的問題等がある。 （具体的に： ） |
| VI 現時点での普及性 | A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。 |
| VII 将来の保険収載の 必要性 | <input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> 「治療抵抗性」の定義を明確にしておくべき。 </div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。 |

【倫理的観点からの評価】 評価者：山崎 力

| | |
|--|--|
| 4. 同意に係る手続き、同意文書 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適 |
| 5. 補償内容 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適 |
| <p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>本試験は、現在実施中の医師主導治験よりも対象集団、併用治療等の縛りを緩くしたもとの試験治療の安全性を評価する臨床試験であり、リツキシマブ投与量が通常より高く設定されている。この点について同意文書でより丁寧な説明が必要とします。</p> <p>同意文書において、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 患者申出療養制度についての説明がない。 ・ 実施者の職名の記載が不十分。 ・ 「当該試験の重要性及び被験者の当該試験への参加が当該試験を実施するに当たり必要不可欠な理由」の記載がない。 ・ 「健康被害が発生する可能性及びその場合に必要な治療が行われること」の記載が必須だが、試験薬投与中の急性期反応に対する治療しか書かれていない。 | |
| <p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p> <p>上記指摘に対して適切に修正されたと判断いたします。</p> <p>投与量については、1回あたりの投与量が多いことを指摘したものでしたが、トータルの投与量は少ないという説明に了解いたしました。</p> <p>患者申出療養に関する同意文書について（注）において、⑤患者申出療養の意義、目的、方法及び期間 を同意文書に記載することが求められていることを指摘いたしましたが、申請医療機関からの回答に同意いたします。</p> | |

【試験実施計画書等の評価】 評価者：大門 貴志

| | |
|--------------------------------|---|
| 6. 期待される適応症、効能及び効果 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適 |
| 7. 予測される安全性情報 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適 |
| 8. 患者の適格基準及び登録方法 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適 |
| 9. 治療計画の内容 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適 |
| 10. 有効性及び安全性の評価方法 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適 |
| 11. モニタリング体制及び実施方法 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適 |
| 12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法 | <input checked="" type="checkbox"/> 適* ・ 不適 |
| 13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適 |
| 14. 患者負担の内容 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適 |
| 15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適 |
| 16. 個人情報保護の方法 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適 |

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

○ 試験実施計画書に関して改善されるべきいくつかの事項（例えば、被験者登録やデータ管理について、臨床研究推進センターによる第三者的な関与がないまま診療科で閉じた形で行われること、PDAI に基づく評価方法や投与方法に関する記載が不足していたこと等）がありましたが、事前の確認事項の回答とともに改善されました。その他、試験実施計画書内で明確には記述されていなかった点（本試験の位置づけ、対象集団（組入れ時のPDAI スコア）の妥当性、進行中の医師主導試験の対象集団との違い、リツキシマブ既治療例で病勢再燃のある患者さんを組み入れることの意味、投与方法の根拠等）も事前の確認事項の回答を通じて説明が与えられました。実施計画に関して危惧された点について、おおむね回答・対応がなされたと考えますが、これらの適切性について他の構成員のご意見も頂戴できればと思います。

○ また、本試験は、現在実施中の医師主導試験よりもさらに縛りを緩くした対象集団、併用治療等のもとで試験治療の安全性（安全か否かは厳密には未知なのでそれ）を評価することを主たる目的として実施する立てつけになっています。本試験を通じて安全性に関するデータそのものは獲得できるのですが、この立てつけを踏まえ、既承認薬とはいえ、試験の安全な実施や患者さんの保護の観点から第三者的な独立データモニタリング委員会を設置してもよいのではと思われました。一方で、申請者からは、この設置の必要性に関して、少数例・単施設であること、「院内」での体制（患者申出療養検討会議、研究機関の長へのSAE報告等）でカバーできるとの理由で必要なしと回答をいただいております。それでよしとしてよいかは、念のため、他の構成員にご意見をお聞きできればと思います。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

| 総合評価 | 適 | 条件付き適 | 継続審議 | 不適 |
|---|---|-------|------|----|
| <p>実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）</p> <p>事前の指摘事項については、おおむね満足の得られる回答が得られていると考えるが、一部、議論が必要な部分も残っている。評価会議での議論を経て適とすることは可能と考える。</p> | | | | |
| <p>コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）</p> | | | | |

患者申出療養評価会議事務局からの確認事項に対する回答

患者申出療養技術名：難治性天疱瘡患者に対するリツキシマブ治療

平成 29 年 3 月 23 日

所属・氏名：

慶應義塾大学医学部皮膚科・船越 建、栗原佑一

1. 「天疱瘡に対するリツキシマブ治療」については現在医師主導治験が進行中だが、今回の申し出た患者が当該治験に参加できない理由、また、拡大治験や先進医療といった他の制度で本技術が実施できない理由について明確にされたい。

【回答】

申し出た患者が当該治験に参加できない理由については、当初の申し出の際と現状とで若干状況が異なるが、以下の理由によります。難治性かつ重症の天疱瘡のため、当初の申し出時にはステロイド内服に加えて①複数の免疫抑制剤（アザニン、エンドキサン）を要し、②血漿交換療法や③大量ガンマグロブリン静注療法を要する状態であったこと、ステロイドの減量（プレドニン 20mg 前後）に伴う再燃のため、④プレドニンが適格基準以上の用量を要していること、⑤間欠的にステロイドパルス療法を行っていることが挙げられます。現在も③大量ガンマグロブリン静注療法を継続しており、かつ再燃傾向のため、②血漿交換療法の再開を検討している状況です。進行中の医師主導治験の主要評価項目が寛解率であり、今回申し出た患者のような最重症例を対象としていないことから、参加基準を満たしておりません。

また、医師主導治験実施中は、競合などの問題も含めて同様の内容の先進医療の実施は行うことができないこと、拡大治験は主たる治験の実施後あるいは組入れ終了後の治験薬を対象としますが、進行中の医師主導治験は現在組み入れ期間中であり、申し出た患者の状態を考えると組み入れ期間の終了を待って拡大治験を実施することは難しいことから、他の制度で本技術は実施できないと判断しました。

以上

患者申出療養評価会議構成員（大門構成員）からの
指摘事項に対する回答1

患者申出療養技術名：難治性天疱瘡患者に対するリツキシマブ治療

平成29年3月29日

所属・氏名：慶應義塾大学医学部皮膚科・船越 建、栗原佑一

実施計画書内の以下の点について検討し、対応してください（患者申出療養実施届出書についても該当する場合には同様に対応してください）。

1. 現在進行中の医師主導治験で試験治療が有効であることが示され、かつ海外の第III相試験でも positive な結果が示された場合に、これらの結果を主な申請パッケージとして効能追加の承認申請が行われるという理解でよいでしょうか（あるいは厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」のトラックにのるのかとも推察されましたが、そのような理解でよいでしょうか）。今回計画されている臨床試験の成績が参考資料の位置づけであることはロードマップから理解していますが、今回の患者申出療養の臨床試験について評価を行うにあたり、上述の医師主導治験の位置づけに関して PMDA とどのような事前面談又は対面助言が行われたのでしょうか。回答して下さい。

【回答】

ご理解の通り、現在進行中の医師主導治験と海外のデータを主な申請パッケージとして効能追加の承認申請を行う予定です。また、現在進行中の医師主導治験を行う際の対面助言でも安全性情報はできるだけ収集するようとの指導があり、今回計画されている臨床試験の成績は参考資料とする予定です。このように、今回計画中の臨床試験を参考資料とすることに関しては、PMDA と事前面談及び対面助言のいずれも実施しておりません。

2. 本試験は、現在実施中の医師主導治験よりも対象集団、併用治療等の縛りを緩くしたもとの試験治療の安全性（安全か否か）を評価する試験です。このことを踏まえると、既承認薬とはいえ、安全性の観点からの試験の継続の是非の判断、被験者保護等を第三者的に議論できる独立データモニタリング委員会を設定する必要があると考えます。実施計画書内で第三者的専門家メンバーを規定するとともにその業務内容、重篤な有害事象、その他の安全性情報の報告が得られた際の当該委員会への報告の手順等も書き加えてください。

【回答】

本研究では、独立データモニタリング委員会は設置しなくても良いと考えています。その理由は、少数例の試験であること、単施設での実施であること、海外の状況をみると危険度が低いこと、SAE 情報は、迅速に研究機関の長に報告する手順となっていること、本技術を希望された患者毎に本試験の対象となるか院内に設置された患者申出療養検討会議で検討することから不要と判断致しました。

3. p.5「5-2. 同意取得の時期、方法及びその内容」：同意取得の項目 1)-12)について、一見したところ「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」で設定されている項目と比べると少ないように見受けられますが、説明文書の内容としては網羅されていると考えてよいでしょうか。

【回答】

不足の項目は特になく、網羅されておりました。

4. p.8「7-3 登録方法」：現在の登録手順は、試験責任医師又は試験担当医師の自らの手で患者の登録及び登録患者の管理が行われる手順になっています。申請者の施設は、臨床研究中核病院として、臨床研究推進センターのデータ管理ユニット又はいわゆるデータセンターを有しているわけですから、少数例の単施設の試験であっても、このユニット又はデータセンターが第三者的に、「4. 患者選択基準」を満たしていることを確認の上、登録番号を発行し、登録患者が誰であるかを管理しておくべきです。そのような手順に変更してください。

【回答】

記載された症例登録用紙をデータ管理ユニットにて送付し、記載内容の確認を行い、症例登録作業を完了する手順といたします。

5. p.8「7-5 投与方法」：薬物有害反応の内容が幾分曖昧でないでしょうか。可能であればそれをより明確に記載してください。いずれにしましても、リツキシマブ投与の中断基準並びに投与速度の維持及び減速の基準だけでなく、中止基準、各投与開始基準、中断後の再開基準及び（あり得るのであれば）減量基準、2回目の投与において薬物有害反応が軽微でなかった場合の対応等について、条件分岐を整理して明確に記述してください（今後の用法用量の規定にあたっての参考材料になると考えます）。また、支持療法の内容についても明記してください。

【回答】

適正使用ガイドライン、先行する医師主導治験に合わせる形で詳細を記入いたしました。

6. p.11「8-2 副次的評価項目」：「完全寛解」，「部分寛解」における「最低限の併用療法」の「最低限の」の内容について明確に記載してください。

【回答】

追記いたしました。

7. p.12「9-1. 試験スケジュール」：「免疫学的検査」が規定されていますが、後続の節でその具体的な検査項目が記載されていないようです。対応してください。

【回答】

9-4-2.自己抗体検査がそれにあたります。分かりやすく項目名を変更しました。

8. p.12「9-4-1. PADI」：天疱瘡の重症度判定基準である PDAI の概要（評価項目，評価尺度，評価者等）について，記述が全くないので，本項内か「本試験で用いる基準」といった章などを設定するなどして記述してください。また，PDAI の評価者内信頼性，評価者間信頼性はどのように担保されるのか，9-4-1 項で記述してください。

【回答】

追記いたしました。

9. p.16「11-1. 解析対象集団」：「主要な登録基準」が適格基準のどれを指しているのかについて実施計画書内で言及してください。

【回答】

主要な登録基準ではなく、すべての登録基準が満たされている必要があります。「主要な」という文言を削除しました。

10. p.19「14-1. 提出資料」,「14.2. 様式と提出期限」: データマネジメントは, 臨床研究推進センターのデータ管理ユニット又はデータセンターで実施されるべきです。したがって, 症例報告書の提出先は, 研究事務局ではなく, 臨床研究推進センターのデータ管理ユニット又はデータセンターとしてください。

【回答】

症例報告書(写)の提出先をデータ管理ユニットとし、データマネジメントがデータ管理ユニットにて実施される旨を明確にいたします。

11. p.21「16-5. 被験者の機密保持・プライバシー確保」:「被験者の登録及び症例報告書における被験者の特定は」→「被験者の登録及び症例報告書における被験者の特定において,」ではないでしょうか。修正して下さい。

【回答】

修正いたしました。

12. p.22「19. 資金源及び起こりうる利害の衝突」:「モニタリングを実施予定である」→「モニタリングを実施する」に修正して下さい。

【回答】

修正いたしました。

以上

患者申出療養評価会議構成員（大門構成員）からの
指摘事項に対する回答2

患者申出療養技術名：難治性天疱瘡患者に対するリツキシマブ治療

平成29年3月30日

所属・氏名：慶應義塾大学医学部皮膚科・船越 建、栗原佑一

実施計画書内の以下の点について検討し、対応してください（患者申出療養実施届出書についても該当する場合には同様に対応してください）。

1. 医師主導治験の試験名称における「ステロイド治療抵抗性」という語と患者申出療養における試験名称における「難治性」という語は、同義ではないと思われませんが、医師主導治験の適格基準と今回の試験の適格基準との違いに言及しながら、このことを説明してください。

【回答】

医師主導治験においては、「ステロイド治療抵抗性」を対象としておりますが、これは天疱瘡診療ガイドラインに置ける天疱瘡治療アルゴリズムの中の「標準的治療法」であるステロイド内服（プレドニゾン 1.0mg/kg/日）で「効果なし」である症例から治療目標である「無治療、あるいはステロイド内服（プレドニゾン 0.2mg/kg/日以下）、及び/又は最小限の補助療法(*)にて寛解を維持」に至らず再燃する症例までが相当します。

今回の試験における「難治性」という語は、最低限の補助療法以外の治療を要する病勢を伴う症例を指す意味を含めており、そういった意味では「ステロイド治療抵抗性」であることが前提になります。最低限の補助療法以外の治療には、IVIg療法、血漿交換療法、ステロイドパルス療法、リツキシマブ治療を含めています。これらが、医師主導治験と今回の試験の適格基準の違いに反映されています。

このような症例は、有効性や寛解率を主要評価項目とした医師主導治験ではリツキシマブ以外の治療効果が排除できないため、PMDAとの対面助言で相談した結果、適格基準外となっております。

このような経過から表現の違いと適格基準の違いが生じております。

*最小限の補助療法は、天疱瘡診療ガイドラインの表5にある経口薬アザチオプリン、シクロスポリン、シクロフォスファミド、ミゾリビン、ミコフェノレート・モフェテイル、メソトレキサート、ダブソンが相当します。

2. リツキシマブ既治療例で病勢再燃のある患者さんを組み入れて再度リツキシマブで治療することを許容できると考えた理由を説明してください。

【回答】

前述のように、リツキシマブ既治療例であり、かつ再燃した例は「難治例」に相当すると捉えております。リツキシマブ治療が有効であった症例においては、病勢制御の観点から再投与は許容されたと考えました。また、安全性については、海外試験(*)においても維持投与を含めた再投与が行われており、その安全性についても許容されたと考えます。

また、今回本治療を申し出ている患者は先述のステロイド抵抗性に加えて現在病勢のコントロールが付いていない状態です。1回のリツキシマブ投与が有効であったにも関わらず寛解に至らずステロイド減量中に再燃した場合は、リツキシマブの再投与が必要になる可能性を考えており、その場合に組み入れ可能な基準としてあります。

*Joly P, et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. Lancet. 2017 Mar 22. pii: S0140-6736(17)30070-3. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30070-3.

3. 「末梢血中 B 細胞数 (CD19, CD20 陽性細胞数) と T 細胞数 (CD3 細胞) の推移」は、医師主導治験では設定されていますが、本試験では評価項目に設定しなくてよいでしょうか。

【回答】

リツキシマブの効果と関連する検査項目にあたりますが、安全性の評価においては不要であると判断しております。

以上

患者申出療養評価会議構成員（上村構成員）からの
指摘事項に対する回答3

患者申出療養技術名：難治性天疱瘡患者に対するリツキシマブ治療

平成 29 年 4 月 3 日

所属・氏名：慶應義塾大学医学部皮膚科・船越 建、栗原佑一

実施計画書内の以下の点について検討し、対応してください（患者申出療養
実施届出書についても該当する場合には同様に対応してください）。

1. 患者申出療養評価会議構成員（大門構成員）からの確認事項に対する回答1の
問8に対する回答で「【PDAI (Pemphigus Disease Area Index) について】本試験で
は国際的な臨床症状スコアである天疱瘡国際重症度基準 (PDAI) を用いて疾患活動
性を評価する。PDAI は下記のごとく 3 つの細項目から構成され、それらの合計で
評価を行う。天疱瘡の重症度・病勢を定量化する手法として、PDAI の他に（旧）
天疱瘡重症度判定基準、ABSIS (Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score)
が存在する。これらの中で、PDAI は再現性が高く重症度との相関性が高いことが
報告されて(Rosenbach M et al. J Invest Dermatol 2009)おり、本試験の評価基準とし
て採用した。また、その信頼性を確保するために病変部の写真撮影を診察の一環
として行い、診療録に記録する。」と加筆されているようですが、PDAI の 3 つの細
項目は、修正されたプロトコルに図表等で入っていますでしょうか。ご教示下
さい。

【回答】

修正版のプロトコルには表が入っています。

2. 上記の PDAI に関する加筆に関連して、組入基準には「天疱瘡の確定診断例で、
PSL を 10mg/日に減量するまでの間に Pemphigus Disease Area Index (PDAI) スコ
アの再上昇を認めた患者で、登録時に PDAI が 1 以上の患者」とあります。PDAI
スコアについては、軽症: PDAI で 8 点以下、中等症: PDAI で 9 点から 24 点、重症:
PDAI で 25 点以上という解説もあるようですが、登録時に PDAI が 1 点以上であ
れば組入可能とすることについての合理的根拠を示して下さい。

そもそも、申出をされている患者さんや、今後組み入れられる患者さんの PDAI
スコアは、おおよそ何点ぐらいであり、この治療をうけることで、どの程度まで
改善することを期待しているのか、また、予測される改善度は、臨床的にみてど
の程度意味のあるものなのか、につきご教示下さい。

【回答】

PDAI スコアの軽症：PDAI で 8 点以下、中等症：PDAI で 9 点から 24 点、重症：PDAI で 25 点以上については、初回治療を決定する際に必要となる指標・目安を示しており、すでに治療中の患者さんに対して直接反映できるものではありません。PDAI は「皮疹の重症度」を的確に示す指標であり、天疱瘡そのものの重症度は行われている治療を加味しなくてはならないと考えられます。例えば、PSL 50mg 投与中に PDAI 5 点の患者さんと、PSL 15mg まで減量している時に PDAI 5 点の患者さんが、同程度に”軽症である”と判断できないことからわかると思います。初回治療前であれば先述のように皮疹の重症度が天疱瘡の重症度と一致しますが、加療中であると皮疹は治療の修飾を受けておりますので、PDAI と天疱瘡そのものの重症度は一致しないと考えられます。

PSL 減量中に PDAI が再上昇し 1 点以上であるということは、すなわちそれ以上の PSL 減量により臨床症状の増悪がほぼ必発であるということであり、皮膚症状を悪化させずにステロイドの減量を、すなわち寛解を目指すという天疱瘡治療のゴールを目指す上では、この基準は合理的であると考えます。

現在、申出をされている患者さんの PDAI は 54 点であり、PSL 30mg を内服しています。今後、本療法の対象となる患者さんについては、前述のように PSL の量が PDAI の違いに影響するため、何点くらいという予測は難しいと考えます。ただし、皮膚症状の再燃により、PSL を減量できない患者さんが対象になり、その用量が 15~30mg 程度であるのではないかと推測しています。

これらの患者さんに対して、リツキシマブ治療を行うことで、PSL 10mg 以下まで減量可能となることが期待でき、ステロイドの副作用で苦しんでいる天疱瘡の症例にとって非常に重要であると考えます。

3. 「リツキシマブ 1 回当たり 1,000 mg/body を 2 週間間隔で、合計 2 回投与する。」と設定したのはどのような理由からなのでしょう。これまでの臨床経験も踏まえて、特に 2 回の投与で十分なのか、ご教示ください。

【回答】

リツキシマブの投与法は国際的には 2 通りあり、リンパ腫などを対象とした 375mg/m² を毎週 4 回投与する方法と関節リウマチなどを対象とした 1000mg/body を 2 週間間隔で、合計 2 回投与する方法（こちらが今回の療養での使用法になります。）があります。日本では 4 回投与法のみが他の疾患

で保険適応となっており、2回投与方法は行われておりません。天疱瘡に関しましては、4回投与方法と2回投与方法で効果に有意差がないことが海外研究^{1,2}で示されており、どちらの投与方法を選択するかは定まっておられません。しかし、近年2回投与方法が主流になっております。これは、通院の患者負担が軽減されるためと考えております。さらに、現在、海外で進行中の天疱瘡を対象としたリツキシマブの有効性・安全性を検証する治験（PEMPHIX study）でも2回投与方法で行われております。

PMDA からご指導を受け、現在、本邦で進行中の医師主導治験では、この治験から得られる成績に加え、PEMPHIX study の試験成績を利用して本邦における臨床データパッケージを構築し、承認申請を目指す可能性もあることから、用法・用量については、PEMPHIX study に合わせる形で設定しております。

このように、現在日本で使用されている4回投与方法とはそもそものプロトコールが異なる投与方法になります。4回投与方法を半量にして2回にしているということではなく、自己免疫性疾患に対して使用されているリツキシマブのプロトコールを使用する形になります。

先行して行った臨床研究では4回投与方法を採用しております。従いまして医師主導治験と本申出療法が2回投与方法での本邦で初の使用になります。本邦での有効性と安全性は現在収集中になりますが、海外での使用報告からは4回投与方法と同等の効果が期待され、また通院などの患者負担が軽減された投与方法と考えられます。

また海外では、効果不十分例では半年以上開けて同じプロトコールでの投与を複数回行っており、それにより寛解まで至ることができるとする報告が数多くみられます。本療養を申出ている患者は最重症に位置しており、前回の確認事項への回答でも申し上げましたとおり、複数クールのリツキシマブ投与が必要になる可能性は否定できないと考えております。その際にも2回投与方法での投与になると考えております。

1 : Wang HH, et al. Efficacy of Rituximab for Pemphigus: A Systematic Review and Meta-analysis of Different Regimens. Acta Derm Venereol 2015;95:928-932.

2 : Ahmed AR, et al. A comprehensive analysis of treatment outcomes in patients with pemphigus vulgaris treated with rituximab. Autoimmun Rev 2015;14:323-331.

以上

患者申出療養評価会議構成員（山崎構成員）からの
確認事項に対する回答4

患者申出療養技術名：難治性天疱瘡患者に対するリツキシマブ治療

平成 29 年 4 月 5 日

所属・氏名：慶應義塾大学医学部皮膚科・船越 建、栗原佑一

実施計画書内の以下の点について検討し、対応してください（患者申出療養実施届出書についても該当する場合には同様に対応してください）。

1. 本試験は、現在実施中の医師主導治験よりも対象集団、併用治療等の制限を緩和したもとの試験治療の安全性を評価する臨床試験であり、リツキシマブ投与量が通常より高く設定されている。この点について、同意文書でより丁寧な説明が必要と考えます。
- 同意文書において、以下の点を確認し、必要があれば追記して下さい。
- ・患者申出療養制度についての説明がない。
 - ・実施者の職名の記載が不十分。
 - ・「当該試験の重要性及び被験者の当該試験への参加が当該試験を実施するに当たり必要不可欠な理由」の記載がない。
 - ・「健康被害が発生する可能性及びその場合に必要な治療が行われること」の記載が必須だが、試験薬投与中の急性期反応に対する治療しか書かれていない。

【回答】

ご指摘、ありがとうございます。

4「研究対象者にもたらされる利益および不利益」（1）副作用の項に投与量について説明させていただきました。

また、指摘事項の文中に「リツキシマブ投与量が通常より高く設定されている」とありますが、リツキシマブの投与量は1クール（375mg/m²を毎週4回、もしくは1000mgを2週毎に2回）という単位で考えますと、本試験で投与する量は、通常（日本で現在適応があるリンパ腫などへの使用方法）と比較して高用量ではなく、低用量であると考えます。

「患者申出療養制度についての説明がない」及び「当該試験の重要性及び被験者の当該試験への参加が当該試験を実施するに当たり必要不可欠な理由」についてですが、患者申出療養制度としての全般的な意義、目的、方法は、患者さんから当院に申出療養実施の希望があった最初の時点で、今回提出いたしましたし

た厚生労働省提供のパンフレットを用いて説明を実施し、本制度について十分理解していただいた上で、院内で申出療養の実施の可否の検討を開始する手順としております。また本届出書提出直前にも、前述したパンフレットによる制度の説明を実施いたします。そのため説明文書中に制度自体の詳細な説明は含めず、前文に、患者申出療養で実施している試験であること、不明点があればいつでも問い合わせさせていただきたい旨を追記いたしました。

なお、「当該試験の重要性及び被験者の当該試験への参加が当該試験を実施するに当たり必要不可欠な理由」のうち、本療法に関するものについては、治験・先進医療における記載と同様に、本臨床試験の目的や、適格性基準の提示等により、本文中で提示しております。

「実施者の職名の記載が不十分」ですが、記載に不備があり申し訳ありません。実施者の職位については、説明文書 12 問い合わせ先にそれぞれ追記しました。

「健康被害が発生する可能性及びその場合に必要な治療が行われること」については、「4 研究対象者にもたらされる利益および不利益」の副作用が生じた場合の対応として追記いたしました。

以上

患者申出療養評価会議構成員（大門構成員）からの
指摘事項に対する回答5

患者申出療養技術名：難治性天疱瘡患者に対するリツキシマブ治療

平成 29 年 4 月 5 日

所属・氏名：慶應義塾大学医部皮膚科・船越 健、栗原佑一

実施計画書内の以下の点について検討し、対応してください（患者申出療養実施届出書についても該当する場合には同様に対応してください）。

1. 「患者申出療養評価会議構成員からの確認事項に対する回答2」において1、2の回答（ステロイド治療抵抗例及び難治性のおおよその定義，リツキシマブ既治療例で病勢再燃のある患者さんを再度リツキシマブで治療することを許容できることの根拠）をいただきました。これらは非常に重要な事項であると思われます。しかしながら，現在の実施計画書を読み返しましたが，そこでの文言からは直接読み取ることが困難ですので，実施計画書内でも言及していただいた方がよいと考えます。

【回答】

ご指摘いただきありがとうございます。実施計画書内に追記し、言及いたしました。

2. 「患者申出療養評価会議構成員からの確認事項に対する回答2」の2の回答を踏まえますと，リツキシマブによる過去の治療で有効性が示唆された患者さんとそうではない患者さんとを識別すること及びそのための明確な基準の設定が重要になるかと思料します。現在の適格基準の文言は，それぞれの患者さんを選択，除外できるようになっていると考えてよいでしょうか。もし、なっていないようであれば，適格基準の文言を改める必要があるのではないのでしょうか。ご教示下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。現在、リツキシマブによる過去の治療で有効性が示唆された患者さんとそうではない患者さんとを識別すること及びそのための明確な基準は設けておりません。ただし、明確な基準を設けにくい状況があり、適格・除外基準には含め難いと考えます。理由の1つとしては、

前治療が①医師主導治験、②有効性を評価対象としたヒト倫理指針下臨床試験、③特殊な使用（有効性を客観的に評価していない臨床研究や自費での使用、海外の使用など）のいずれで行われたかによって、有効性の評価方法が異なることにあります。医師主導治験及びヒト倫理指針下臨床試験では寛解を主要評価項目にしておりますが、寛解に至らずともPSLの減量が可能であるなど、有効であるパターンは複数あります。特殊な使用に関しては、前治療の評価を同じ基準で行うことはほぼ困難です。そのため、前治療を行なった医師の判断とその症状経過を、本試験を実施する医師が判断してその適切性を判断する他、方法はないと考えます。そのため、除外基準に「20. リツキシマブによる前治療が有効でなかったと担当医が判断した症例」を加えました。

また、現実的な問題になりますが、リツキシマブ治療が無効であった症例が、一定の金銭的な自己負担を了解して、本試験への参加を希望する可能性は極めて低いと考えます。

以上

| ページ | 項目 | 変更前 (Ver.1.2 作成日 2017年2月24日) | 変更後 (Ver.1.3 作成日 2017年3月29日) | 変更理由 |
|-----|------|---|---|---|
| 8 | 登録方法 | <p>7-3. 登録方法</p> <p>候補症例への十分な説明の後、文書にて同意を取得する。適格性を判断するために必要な検査等を実施し、研究事務局に症例登録を依頼する。研究事務局は症例の適格性を判定し、適格と判定された被験者にのみ所定の症例識別番号(登録番号)を割り当て、研究責任医師等に文書にて報告を行うことで登録される。</p> <p>なお、症例識別番号(登録番号)の割り当て、すなわち匿名化においては、研究事務局にて実施するが、これは連結可能匿名化であり、連結表の作成は研究責任医師等が行い、適切に保管する。被験者リストは研究責任医師が作成し、保管する。</p> <p>研究事務局 名称:慶應義塾大学医学部 皮膚科学教室 TEL :03-5363-3823 FAX :03-3351-6880 受付時間:月曜日～金曜日 10:00～17:00 (土・日曜日、祝日及びひ年末年始の所定日を除く)</p> | <p>7-3. 登録方法</p> <p>候補症例への十分な説明の後、文書にて同意を取得する。適格性を判断するために必要な検査等を実施し、<u>症例の適格性を判定の上、症例登録用紙に記載する。症例登録用紙はデータ管理ユニットに送付し適格性を判定し、適格とされた被験者にのみ所定の症例識別番号(登録番号)を割り当て、研究責任医師等に文書にて報告を行うことで登録される。</u></p> <p>なお、<u>症例識別番号(登録番号)の割り当て、すなわち匿名化においては、データ管理ユニットにて実施するが、これは連結可能匿名化であり、連結表の作成は研究責任医師等が行い、適切に保管する。</u>被験者リストは研究責任医師が作成し、保管する。</p> <p>データ管理ユニット 慶應義塾大学病院臨床研究推進センター データ管理ユニット TEL:03-5363-3523 FAX:03-5315-4294 受付時間:月曜日～金曜日 10:00～17:00 (土・日曜日、祝日及びひ年末年始などの所定日を除く)</p> | <p>実施体制を明確にするために追記</p> |
| 8 | 投与方法 | <p>7-5. 投与方法</p> <p>1) 前投薬 (Premedication) 試験薬投与に伴うinfusion reactionの予防のため、毎回試験薬の投与約30分前に抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤等の投与を行う。 〔薬剤例、投与量の目安〕 抗ヒスタミン剤:d-マレイン酸クロルフェニラミン 2 mg(ポララミン錠 2 mg/錠×1) 解熱鎮痛剤:アセトアミノフェン 400 mg(カロナール錠200 mg/錠×2) 副腎皮質ホルモン剤:メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム125mg(ソル・メドロール静注用125mg×1) 前投与薬の種類については試験責任(分担)医師判断に委ねる。 試験責任(分担)医師の判断で、PSL治療で投与しているPSLの投与をもって前投薬とすることができる。</p> | <p>7-5. 投与方法</p> <p>1) 前投薬 (Premedication) 試験薬投与に伴うinfusion reactionの予防のため、毎回試験薬の投与約30分前に抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤等の投与を行う。 〔薬剤例、投与量の目安〕 抗ヒスタミン剤:d-マレイン酸クロルフェニラミン 2 mg(ポララミン錠 2 mg/錠×1) 解熱鎮痛剤:アセトアミノフェン 400 mg(カロナール錠200 mg/錠×2) 副腎皮質ホルモン剤:メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム125mg(ソル・メドロール静注用125mg×1) 前投与薬の種類については試験責任(分担)医師判断に委ねる。 試験責任(分担)医師の判断で、PSL治療で投与しているPSLの投与をもって前投薬とすることができる。</p> <p>2)アレルギー症状やinfusion reaction等の投与中に生じる薬物有害反応とその支持療法 主な症状(通常は軽微/中等度) 発熱、悪寒、悪心、頭痛、疼痛、そう痒、発疹、咳、虚脱感、血管浮腫、口内乾燥、多汗、眩暈、倦怠感等 (対症療法)解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤の投与等</p> <p>重篤な症状 アナフィラキシー様症状、肺障害、心障害等の重篤な副作用(低酸素血症、肺浸潤、急性呼吸促進候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック、低血圧、血管浮腫、気管支痙攣、肺炎、閉塞性細気管支炎等) (支持療法)酸素吸入、昇圧剤、気管支拡張剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等</p> <p>【発生時の対応と投与速度の減速、中断及び再開の基準について】 ① リツキシマブ投与中にgrade 1～2のinfusion reaction等が発現した場合、必要に応じて速度を維持、減速、又は投与を中断、及びinfusion reaction等に対する支持療法を行う。投与速度を減速する場合には、1/2以下の投与速度に減速し、さらに減速が必要な場合は研究責任(分担)医師の判断に委ねる。投与中断後、投与を再開する場合は、発現したinfusion reaction等が消失したことを確認した後、投与中断前の1/2以下の速度で再開する。 ② リツキシマブ投与中にgrade 3～4のinfusion reaction等が発現した場合、直ちに投与を中断し、積極的に支持療法を行う。発現したinfusion reaction等が消失した後は、研究責任(分担)医師の判断により投与を再開できる。再開時の投与速度は、投与中断前の1/2以下に設定する。Grade 3～4の同じ症状が再度、同じサイクル内で発現した場合には、以降のリツキシマブの投与を中止する。 ③ リツキシマブ投与中に気管支喘息又は呼吸困難を認めた場合には、直ちに投与を中断し、積極的に支持療法を行う。発現した有害事象が消失した後のリツキシマブの投与は研究責任(分担)医師の判断により再開できる。再開時の投与速度は、投与中断前の1/2以下に設定する。 ④ 薬物有害反応の発現によりリツキシマブの投与を中断した場合は、残りの投与量を次の日に投与することができる。次の日に投与を行う場合は、残りの投与量についてリツキシマブの調整を再度行う。なお、リツキシマブは2日間を超えて分割して投与することはできないが、投与中に2日間を超えることについては許容範囲とする。</p> | <p>投与中に生じる、薬物有害事象の症状やその対応についての詳細を被験者の安全を考え追記した。</p> |

| ページ | 項目 | 変更前 (Ver.1.2 作成日 2017年2月24日) | 変更後 (Ver.1.3 作成日 2017年3月29日) | 変更理由 |
|-----|--------------|---|---|---|
| 11 | 副次評価項目 | <p>8-2. 副次的評価項目</p> <p>リツキンマブ投与開始24週後までに寛解(完全寛解+部分寛解)に到達した症例の割合、天疱瘡抗体値(抗デスモグレイン1抗体・抗デスモグレイン3抗体)の推移、投与開始24週後のPDAI値、PDAIの実測値、変化率、変化量の推移、試験期間中のPSL最低用量を副次エンドポイントとする。</p> <p>【完全寛解、部分寛解の定義】 完全寛解、部分寛解の定義は下記の通りとする。 ・完全寛解: PSL ≤ 10mg/日及び最低限の併用療法による治療下で、天疱瘡による水疱又は新たな紅斑を認めない状態(PDAIスコアが0点)を8週間持続した場合 ・部分寛解: PSL ≤ 10mg/日及び最低限の併用療法による治療を8週間継続中に、PSLを増量することなく、無治療又はステロイド外用剤等で1週間以内に治癒する一過性の病変のみの発現を認めた場合 * 紅斑は、上皮化した部分や炎症後の色素沈着は含まず、米粒大以上のものを数えるものとする。 * 水疱の新生数、米粒大以上の水疱を数えるものとする。</p> | <p>8-2. 副次的評価項目</p> <p>リツキンマブ投与開始24週後までに寛解(完全寛解+部分寛解)に到達した症例の割合、天疱瘡抗体値(抗デスモグレイン1抗体・抗デスモグレイン3抗体)の推移、投与開始24週後のPDAI値、PDAIの実測値、変化率、変化量の推移、試験期間中のPSL最低用量を副次エンドポイントとする。</p> <p>【完全寛解、部分寛解の定義】 完全寛解、部分寛解の定義は下記の通りとする。 ・完全寛解: PSL ≤ 10mg/日及び最低限の併用療法による治療下で、天疱瘡による水疱又は新たな紅斑を認めない状態(PDAIスコアが0点)を8週間持続した場合 ・部分寛解: PSL ≤ 10mg/日及び最低限の併用療法による治療を8週間継続中に、PSLを増量することなく、無治療又はステロイド外用剤等で1週間以内に治癒する一過性の病変のみの発現を認めた場合 * 紅斑は、上皮化した部分や炎症後の色素沈着は含まず、米粒大以上のものを数えるものとする。 * 水疱の新生数、米粒大以上の水疱を数えるものとする。 * 最低限の併用療法とは、下記薬剤のうち1剤のみの使用とする。</p> <p>薬剤名 投与量 アザチオプリン 100mg/日 以下 シクロスポリン 5mg/kg/日 以下 シクロホスファミド 100mg/日 以下 ミノリピン 150mg/日 以下 ミコフェノール酸モフェチル 3g/日 以下 メトトレキサート 7.5mg/週 以下 ジアフェニルスルホン 100mg/日 以下</p> | 最低限の併用療法の詳細が欠けていたため、追記。 |
| 12 | 有効性に関する項目 | <p>9-4-1. PDAI (Pemphigus Disease Area Index)</p> <p>実施時期: 登録時、Day 0、Day 14、Day 28、Day 56、Day 84、Day 112、Day 140、Day 168、中止時 PDAIの測定(スコア化)を行う。 なお、国際的な臨床症状スコアである天疱瘡国際重症度基準(PDAI)を用いて算出する。</p> <p>9-4-2. 自己抗体検査 実施時期: 登録時、Day 0、Day 14、Day 28、Day 56、Day 84、Day 112、Day 140、Day 168、中止時 抗デスモグレイン1抗体、抗デスモグレイン3抗体を測定する。</p> | <p>9-4-1. PDAI (Pemphigus Disease Area Index)</p> <p>実施時期: 登録時、Day 0、Day 14、Day 28、Day 56、Day 84、Day 112、Day 140、Day 168、中止時 PDAIの測定(スコア化)、臨床写真撮影を行う。</p> <p>【PDAI (Pemphigus Disease Area Index) について】 本試験では国際的な臨床症状スコアである天疱瘡国際重症度基準(PDAI)を用いて疾患活動性を評価する。PDAIは下記のごとく3つの細項目から構成され、それらの合計で評価を行う。 天疱瘡の重症度・病勢を定量化する手法として、PDAIの他に(旧)天疱瘡重症度判定基準、ABIS (Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score)が存在する。これらの中で、PDAIは再現性が高く重症度との相関性が高いことが報告されて(Rosenbach M et al. J Invest Dermatol 2009)あり、本試験の評価基準として採用した。 また、その信頼性を確保するために病変部の写真撮影を診察の一環として行い、診療録に記載する。</p> <p>9-4-2. 免疫学的検査(自己抗体検査) 実施時期: 登録時、Day 0、Day 14、Day 28、Day 56、Day 84、Day 112、Day 140、Day 168、中止時 抗デスモグレイン1抗体、抗デスモグレイン3抗体を測定する。</p> | PDAIについての詳細が欠けていたため、追記。 データ信頼性を担保するための写真撮影についても追加。 自己抗体検査が免疫学的検査であることを明記。 |
| 16 | 統計解析 | <p>11-1-1. 症例の取り扱い</p> <p>1) 有効性 以下の2つの解析対象集団を定義し、それぞれの解析対象集団に対して解析を行う。 (1) 最大の解析対象集団 (Full Analysis Set: FAS) FASはIntention-to-Treat (ITT) の考えに基づく解析集団であり、本試験に組み入れられたすべての症例から以下に該当する症例を除外した集団とする。 ➢ 適格性違反例(本試験の主要な登録基準を満たしていない症例) ➢ 試験薬を一度も投与されていない症例 ➢ ベースライン又は治療期のデータが1つも無い症例 ➢ 試験途中に同意を撤回し、かつ全てのデータの使用を拒否した症例 (2) 試験実施計画書に適合した解析対象集団 (Per Protocol Set) PPSとは、データ固定前に作成する症例取り扱いに関する基準に則り、有効性評価に関して採用とされた症例の集団とする。ただし、経時的に測定される評価項目に関しては、時点ごとに採否基準を作成する。</p> | <p>11-1-1. 症例の取り扱い</p> <p>1) 有効性 以下の2つの解析対象集団を定義し、それぞれの解析対象集団に対して解析を行う。 (1) 最大の解析対象集団 (Full Analysis Set: FAS) FASはIntention-to-Treat (ITT) の考えに基づく解析集団であり、本試験に組み入れられたすべての症例から以下に該当する症例を除外した集団とする。 ➢ 適格性違反例(本試験の登録基準を満たしていない症例) ➢ 試験薬を一度も投与されていない症例 ➢ ベースライン又は治療期のデータが1つも無い症例 ➢ 試験途中に同意を撤回し、かつ全てのデータの使用を拒否した症例 (2) 試験実施計画書に適合した解析対象集団 (Per Protocol Set) PPSとは、データ固定前に作成する症例取り扱いに関する基準に則り、有効性評価に関して採用とされた症例の集団とする。ただし、経時的に測定される評価項目に関しては、時点ごとに採否基準を作成する。</p> | 適格性については、すべての基準を満たす必要があるため、削除。 |
| 19 | 症例報告書等の記入と提出 | <p>14-1. 提出資料</p> <p>研究責任医師は、以下の資料を研究事務局に提出する。なお、登録された全症例を対象とする。</p> <p>1) 臨床検査の基準値一覧 2) 症例報告書</p> | <p>14-1. 提出資料</p> <p>研究責任医師は、以下の資料の写をデータ管理ユニットに提出する。なお、登録された全症例を対象とする。</p> <p>1) 臨床検査の基準値一覧 2) 症例報告書</p> | 実施体制を明確にするために追記 |

| ページ | 項目 | 変更前 (Ver1.2 作成日 2017年2月24日) | 変更後 (Ver.1.3 作成日 2017年3月29日) | 変更理由 |
|-----|-----------------|---|--|---------------------|
| 19 | 症例報告書等の記入と提出 | 14-2. 様式と提出期限 症例報告書(CRF)は、研究責任医師等が適切な時期に記載し、速やかに研究事務局に提出する。 | 14-2. 様式と提出期限 症例報告書(CRF)は、研究責任医師等が適切な時期に記載し、 <u>症例報告書(写)を速やかにデータ管理ユニットに提出し、データマネジメントを実施する。</u> | 実施体制を明確にするために追記 |
| 21 | 倫理的配慮 | 16-5. 被験者の機密保持・プライバシー確保 被験者の登録及び症例報告書における被験者の特定は研究責任医師の指名する個人情報保護管理者によって、4桁の被験者識別コードで行う連結可能匿名化を行なう。原資料の直接閲覧・取り扱い等においては被験者のプライバシー保護に十分配慮する。 | 16-5. 被験者の機密保持・プライバシー確保 被験者の登録及び症例報告書における被験者の特定において、 <u>研究責任医師の指名する個人情報保護管理者によって、4桁の被験者識別コードで行う連結可能匿名化を行なう。</u> 原資料の直接閲覧・取り扱い等においては被験者のプライバシー保護に十分配慮する。 | 誤記修正 |
| 22 | 資金源及び起こりうる利害の衝突 | 19. 資金源及び起こりうる利害の衝突 研究事務局費用などは、慶應義塾大学医学部・皮膚科学教室研究費で賄われる。本研究で用いる試験薬リツキシマブは2021年3月まで全薬工業株式会社より医薬品の無償提供を受ける。直接の研究資金の供与はない。本試験の研究データの分析については慶應義塾大学で行い、全薬工業が薬事承認申請における参考資料として提供する予定。被験者は、保険診療に係る医療費として規定の一部負担金を負い、その他に試験を実施するに必要とする費用として各々404,620円を負担する。(別紙 費用概算あり。) なお、本研究の計画立案から倫理審査申請まで、すべての決定は研究責任医師ほか本研究実施グループによってなされており、上記企業の意向により左右された事項はない。研究データの信頼性確保および被験者保護の徹底のため、事前に策定した計画に基づき、モニタリングを実施予定である。 | 19. 資金源及び起こりうる利害の衝突 研究事務局費用などは、慶應義塾大学医学部・皮膚科学教室研究費で賄われる。本研究で用いる試験薬リツキシマブは2021年3月まで全薬工業株式会社より医薬品の無償提供を受ける。直接の研究資金の供与はない。本試験の研究データの分析については慶應義塾大学で行い、全薬工業が薬事承認申請における参考資料として提供する予定。被験者は、保険診療に係る医療費として規定の一部負担金を負い、その他に試験を実施するに必要とする費用として各々404,620円を負担する。(別紙 費用概算あり。) なお、本研究の計画立案から倫理審査申請まで、すべての決定は研究責任医師ほか本研究実施グループによってなされており、上記企業の意向により左右された事項はない。研究データの信頼性確保および被験者保護の徹底のため、事前に策定した計画に基づき、 <u>モニタリングを実施する。</u> | モニタリング実施が確定したため、修正。 |

難治性天疱瘡患者に対するリツキシマブ治療の安全性試験
試験実施計画書 変更対比表

作成日:2017年4月5日

| ページ | 項目 | 変更前(Ver1.3 作成日 2017年3月29日) | 変更後(Ver.1.4 作成日 2017年4月4日) | 変更理由 |
|-----|-------|---|--|--|
| 3 | 1. 背景 | <p>1-5. 本臨床試験の実施を妥当と判断した理由</p> <p>しかし、本試験薬の有用性を示す報告がある一方で、本邦において天疱瘡の治療薬としての製造販売承認は得られておらず、現在多施設共同での医師主導試験が実施中である。ただし、本試験薬の有効性を評価するにあたり、複数の免疫抑制剤が必要な重症の患者や、リツキシマブの既投与症例は対象外となっている。また、拡大試験は計画されていない現状がある。そのため、今回患者申出のあった重症天疱瘡患者に対してリツキシマブ投与を行える状況にはない。</p> <p>以上を踏まえ、ステロイド療法により臨床症状の改善が認められない天疱瘡患者に対する治療として、試験の対象とならない患者を対象に本試験薬の安全性を検討するために、今回臨床試験を計画した。</p> | <p>1-5. 本臨床試験の実施を妥当と判断した理由</p> <p>しかし、本試験薬の有用性を示す報告がある一方で、本邦において天疱瘡の治療薬としての製造販売承認は得られておらず、現在多施設共同での医師主導試験が実施中である。医師主導試験においては、ステロイド治療抵抗性の症例を対象としているが、これは天疱瘡診療ガイドラインに置ける天疱瘡治療アルゴリズムの中の「標準的治療法」であるステロイド内服(プレドニゾン1.0mg/kg/日)で「効果なし」である症例から治療目標である「無治療、あるいはステロイド内服(プレドニゾン0.2mg/kg/日以下)及び/又は最小限の補助療法にて寛解を維持」に達せず再燃する症例までが相当する。本試験の対象である難治性の症例は、最低限の補助療法以外の治療を要する病勢を伴う症例であり、IVIg療法、血漿交換療法、ステロイドパルス療法、リツキシマブ治療がこれに含まれる。このような症例は、医師主導試験では適格基準外となっている。また、拡大試験は計画されていない現状がある。そのため、今回患者申出のあった重症天疱瘡患者に対してリツキシマブ投与を行える状況にはない。リツキシマブ既治療かつ有効であった症例で病勢再燃のある症例についても同様に、リツキシマブ投与を行える状況にはない。</p> <p>以上を踏まえ、ステロイド療法により臨床症状の改善が認められない天疱瘡患者に対する治療として、試験の対象とならない患者を対象に本試験薬の安全性を検討するために、今回臨床試験を計画した。リツキシマブ既治療例を対象とすることについては、病勢制御の観点と海外試験の安全性データから再投与は許容されると考え、組み入れ可能な基準とした。</p> | <p>試験に至った経緯やどのような患者を対象としたか、リツキシマブの再投与について、詳細を追記。</p> |
| 5 | 4. 対象 | <p>4-2. 被験者の除外基準</p> | <p>4-2. 被験者の除外基準</p> <p>20 リツキシマブによる前治療が有効でなかったと担当医が判断した症例</p> | <p>組み入れ患者がより明確になるように、除外基準を追加。</p> |

難治性天疱瘡患者に対するリツキシマブ治療の安全性試験

同意説明文書 変更対比表

作成日: 2017年4月5日

| ページ | 項目 | 変更前 (Ver.1.1 作成日 2017年3月7日) | 変更後 (Ver.1.2 作成日 2017年4月5日) | 変更理由 |
|-----|------------------------|--|---|--|
| 表紙 | 前文 | この冊子は「難治性天疱瘡患者に対するリツキシマブ治療の安全性試験」に関する説明書です。 これから、この臨床試験の内容について説明いたしますので、参加されるかどうかあなたの自由な意思でお決めください。たとえ参加されなくても、今後の治療に不利益になることは一切ありません。 わからないことがあれば、どんなことでも遠慮なさらずに質問してください。 | この冊子は「難治性天疱瘡患者に対するリツキシマブ治療の安全性試験」に関する説明書です。 これから、この臨床試験の内容について説明いたしますので、参加されるかどうかあなたの自由な意思でお決めください。たとえ参加されなくても、今後の治療に不利益になることは一切ありません。 本臨床試験は、患者申出療養として実施します。あなたが申し出られた際に、患者申出療養制度の詳細について説明はいたしておりますが、わからない点等ありましたら、いつでも遠慮なくお問い合わせください。また、その他、どんなことでも遠慮なさらずに質問してください。 | 患者申出療養制度での試験であることを明確にするために追記 |
| 4 | 3 研究方法・研究協力事項 | <除外基準> ⑰ 登録前24週以内にリツキシマブ投与を受けた患者さん ⑱ リツキシマブの投与が過去に3サイクル以上ある患者さん ⑲ 登録前12週以内に他の試験薬の投与を受けた患者さん | <除外基準> ⑰ 登録前24週以内にリツキシマブ投与を受けた患者さん ⑱ リツキシマブの投与が過去に3サイクル以上ある患者さん ⑲ 登録前12週以内に他の試験薬の投与を受けた患者さん ⑳ リツキシマブによる前治療が有効でなかったと担当医が判断した患者さん | 試験計画書に合わせて項目を追加。 |
| 7 | 4 研究対象者にもたらされる利益および不利益 | — | (5) 副作用が生じた場合の対応 この臨床試験は、これまでの結果に基づいて科学的に計画され、慎重に行われます。もしもこの治療に参加している間に、あなたに副作用などの健康被害が生じた場合には、適切で十分な治療が受けられます。その際の医療費は、あなたが加入している健康保険が使用されますので、一部ご負担いただくこととなります。 | 健康被害が生じた場合に適切な治療が行われる旨、説明をわかりやすくするため追記 |
| 10 | 12 問い合わせ先 | 研究実施機関名および責任者: 慶應義塾大学医学部 皮膚科 船越 建 お問い合わせ先: 160-8582 東京都新宿区信濃町35 慶應義塾大学医学部 皮膚科学教室 Phone: 03-5363-3823 (直通) 担当者: 栗原 佑一 | 研究実施機関名および責任者: 慶應義塾大学医学部 皮膚科学教室 講師 船越 建 お問い合わせ先(担当者): 160-8582 東京都新宿区信濃町35 慶應義塾大学医学部 皮膚科学教室 Phone: 03-5363-3823 (直通) 助教 栗原 佑一 | 語気修正及び実施者の職名を追記 |

患者申出療養の内容 (概要)

| |
|--|
| 申出に係る療養の名称：難治性天疱瘡患者に対するリツキシマブ治療 |
| 適応症：難治性天疱瘡 |
| <p>内容：</p> <p>(概要)</p> <p>現時点で天疱瘡に投与できる薬剤や治療法は保険収載されているものは少なく、実臨床で用いられている免疫抑制剤に関しても保険収載されていない。そのような現状において、それらの治療を行ってもなお治療抵抗性の患者に対して本邦では現時点では対応策がなく、長期間に及ぶ高用量のステロイド内服を余儀なくされている。そのような患者に対して、海外では追加治療の第一選択薬としてリツキシマブが使用されており、その有効性と安全性が報告されている。</p> <p>本邦では 2016 年から医師主導治験が行われておりリツキシマブの保険収載を目指しているが、より多くの患者にリツキシマブ治療を提供し安全性と有効性について検討を行い保険収載の際の参考データとして提供する。また本試験及び医師主導治験でのリツキシマブの用法・用量 (1000mg/body ×2 回/月) は、日本では未承認であり、安全性情報の集積が必要である。かつその安全情報収集が医薬品医療機器総合機構からも求められている。</p> <p>本試験は、オープンラベルシングルアームとして実施される。治療として、ステロイド治療抵抗性の天疱瘡患者に対して、ステロイドや他の併用療法を継続した状態でリツキシマブ 1,000 mg/body を 2 週間隔で 2 回 (0 週目 : Day0、2 週目:Day14) 点滴静脈内投与を行う。その後、外来治療を継続 (PSL および併用薬については症状に応じ、医師の判断で漸減可能) する。</p> <p>Day168 もしくは中止時まで、有害事象及び有効性について観察する。</p> <p>(効果)</p> <p>疾患活動性の軽減と PSL 量の減量が可能になることが期待される。</p> <p>本研究の主要評価項目は安全性であり、現在実施中の医師主導治験が薬事承認申請を行う際の参考データとして使用できる予定。</p> <p>(患者申出療養に係る費用)</p> <p>本医療技術に係る総費用は 1,589,547 円である。患者申出療養にかかる費用は 1,456,237 円で、このうち補助金負担分は 232,100 円、企業負担は 819,517 円となり、患者負担額は 404,620 円である。</p> |

患者申出療養の実施計画

1. 申出に係る療養の名称

難治性天疱瘡患者に対するリツキシマブ治療

2-1. 使用する医薬品、医療機器又は再生医療等製品について

① 使用する医療機器（未承認又は適応外のものから記載すること。）

| 医療機器名 | 製造販売 業者名及 び連絡先 | 型式 | 医薬品医療機 器法承認又は 認証番号 (16桁) | 医薬品医療機器法承認又 は認証上の適応 (注1) | 医薬品医療機器 法上の適応外使 用の該当 (注2) |
|-------|----------------------|----|-----------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |

② 使用する医療材料（ディスポーザブル）及び医薬品

（未承認又は適応外のものから記載すること。）

| 品目名 | 製造販売 業者名及 び連絡先 | 規格 | 医薬品医療機 器法承認又は 認証番号 (16桁) | 医薬品医療機器法承認又 は認証上の適応 (注1) | 医薬品医療機器 法上の適応外使 用の該当 (注2) |
|--------|--|---------|-----------------------------------|--|------------------------------------|
| リツキシマブ | 全薬工業 株式会社 東京都文 京区大塚 五丁目6 番15号 | 10mg/ml | 21300AMY00273 | <ul style="list-style-type: none"> ・CD20 陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫 ・免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患 ・ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 ・難知性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合） ・下記のABO血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植 ・インジウム、イブリツモマブ、チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びビットリウム、イブリツモマブ、チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与前投与 | 適応外 |
| | | | | | |

③使用する再生医療等製品（未承認又は適応外のものから記載すること。）

| 品目名 | 製造販売 業者名及 び連絡先 | 規格 | 医薬品医療機 器法承認又は 認証番号 (16桁) | 医薬品医療機器法承 認又は認証上の適応 (注1) | 医薬品医療機 器法上の適応 外使用の該当 (注2) |
|-----|----------------------|----|-----------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |

④ 医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の適応外使用に該当する場合の医薬品医療機器法承認一部変更申請状況

| 医療機器名又は品目名 | 医薬品医療機器法承認一部変更申請状況 |
|------------|--------------------|
| リツキシマブ | 天疱瘡に対する医師主導治験を実施中。 |
| | |
| | |

⑤医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の未承認又は適応外使用に該当する場合の使用法等

治療中の天疱瘡治療に加えて、リツキシマブ 1000mg/body を 2 週間おきに 2 回点滴静注する。

⑥未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

| | |
|-------------------------------------|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> | 当該医薬品・医療機器・再生医療等製品について、薬事承認の申請時及び取得時において、申請企業から情報提供がなされることとなっている。 |
|-------------------------------------|---|

注1) 医薬品医療機器法承認又は認証上の使用目的、効能及び効果を記入すること。

注2) 医薬品医療機器法において適応外使用に該当する場合は「適応外」、医薬品医療機器法で承認された適応の範囲内の使用の場合は「適応内」と記載すること。

2-2. 海外での承認に関する情報

米国での薬事承認の状況

適応外（他の疾患に関しては承認されている）であるが、保険償還あり。

欧州での薬事承認の状況

適応外（他の疾患に関しては承認されている）であるが、独国では使用に関するガイドラインが作成されており、オフラベルで使用。

概要図

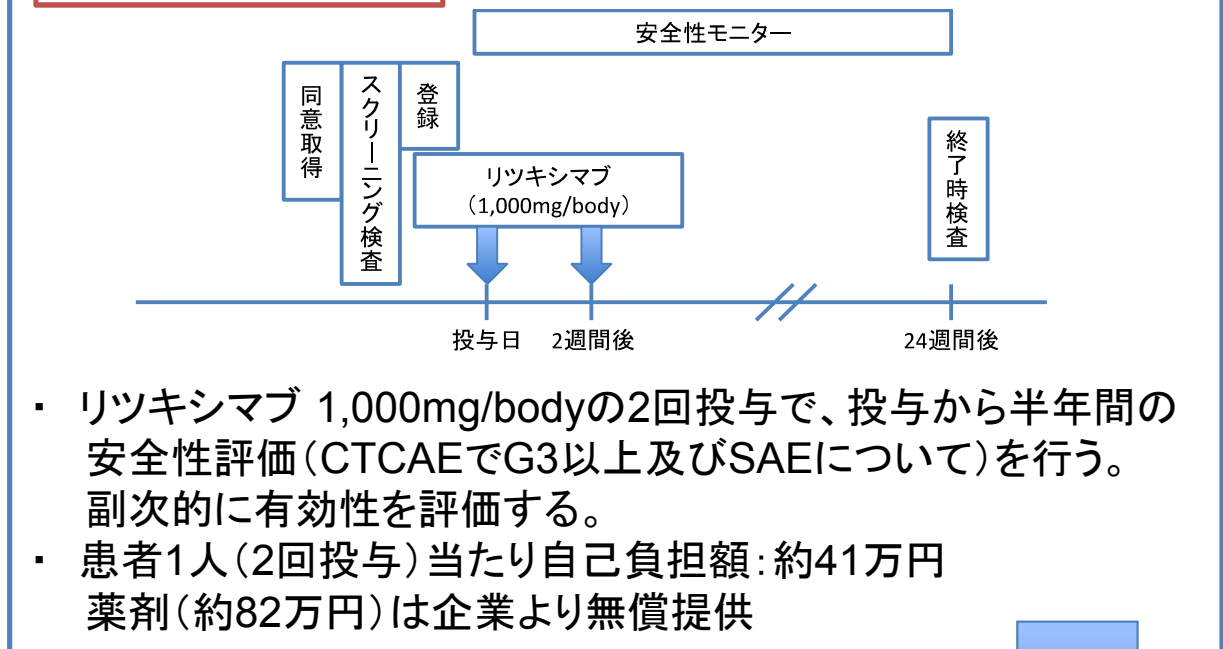
患者申出療養

難治性天疱瘡患者に対するリツキシマブ治療の安全性試験

対象症例

- ・ ステロイド治療抵抗性の天疱瘡症例
- ・ 複数の免疫抑制剤を使用中またはリツキシマブ投与歴がある
- ・ 主要臓器機能が保たれている
- ・ 年齢 満20歳～80歳
- ・ 慢性感染症、活動性感染症がない

リツキシマブ治療



- ・ 試験期間 患者申出制度承認から2021年8月30日(予定)
- ・ 参加施設 1施設
- ・ 主要評価項目
 - ・ 有害事象発現状況
- ・ 副次的評価項目
 - ・ 寛解率、有効性(臨床評価*)
 - ・ 抗体価の推移

*臨床評価にはPDAI(Pemphigus Disease Area Index)を用いる

薬事承認申請までのロードマップ

試験薬：リツキシマブ（RTX）（製品名：リツキサン） 予定している適応疾患：ステロイド治療抵抗性天疱瘡

（海外）PRMPHIX Study

- ・試験名：A Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rituximab Versus MMF in Patients With Pemphigus Vulgaris
- ・試験デザイン：Double Blind
- ・期間：2015年5月～2019年5月
- ・実施施設：北米、欧州、中東および南米から60施設
- ・被験者数：124例
- ・主要評価項目：有効性

（国内）医師主導治験

- ・試験名：ステロイド治療抵抗性の天疱瘡患者を対象としたIDEC-C2B8の医師主導によるオープンラベルシングルアーム多施設共同第Ⅱ相臨床試験 (P-IDEC)
- ・試験デザイン：単群オープン試験
- ・期間：2016年10月～2019年3月
- ・被験者数：10例
- ・実施施設：慶應大学、北海道大学、岡山大学、久留米大学
- ・主要評価項目：有効性、安全性

患者申出療養

【対象症例】

- ・ステロイド治療抵抗性の天疱瘡症例
- ・複数の免疫抑制剤を使用中またはリツキシマブ投与歴がある(※)
- ・主要臓器機能が保たれている
- ・年齢 満20歳～80歳
- ・慢性感染症、活動性感染症がない

【予想される有害事象】感染症等

【治験と並行して患者申出療養を行う理由】

複数の免疫抑制剤の使用が必要な患者やリツキシマブ既治療例で病勢再燃のある患者への安全性の確認

(※)医師主導治験の適格基準から外れる部分

患者申出療養

- ・試験名：難治性天疱瘡患者に対するリツキシマブ治療の安全性試験
- ・試験デザイン：単群オープン試験
- ・主要評価項目：安全性
- ・副次評価項目：寛解率、有効性

安全性情報(参考データ)

欧米での現状

薬事承認：米国(有)無(無) 欧州(有)無(無)
ガイドライン記載：(有)無(無)
→概要：難治例への標準治療
進行中の臨床試験(有)無(無)
→概要：免疫抑制剤との比較試験

薬事承認申請

【別添 1】「難治性天疱瘡患者に対するリツキシマブ治療」の実施医療機関等
(意見書より抜粋)

1. 臨床研究中核病院

- ・慶應義塾大学病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・なし

**【別添 2】「難治性天疱瘡患者に対するリツキシマブ治療」の期待される適応症、
効能及び効果（意見書より抜粋）**

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：難治性天疱瘡

効能・効果：

ステロイド内服治療で疾患活動性がコントロールできない、もしくはステロイド減量の過程で再燃をきたした天疱瘡患者に対しては、追加治療として天疱瘡診療ガイドラインで推奨されるものとして免疫抑制剤の追加や増量、ステロイドパルス療法、血漿交換療法、大量免疫グロブリン静注療法が実施されている。これらの治療を組み合わせても寛解まで至らない患者に対して、リツキシマブを投与することにより、疾患活動性の軽減と PSL 量の減量が可能になることが期待される。

用量用法が異なるものの、先行して行なった臨床研究ではリツキシマブ療法を行なった難治性天疱瘡患者 9 例中 9 例で有効性が確認され、うち 5 例が寛解まで到達した。2015 年に発表された Ahmed らによるシステマティック・レビューでは、本試験の用量で 87%の寛解導入率が示されている。(Autoimmun Rev 2015;14:323.)

**【別添 3】「難治性天疱瘡患者に対するリツキシマブ治療」の被験者の適格基準
及び選定方法（意見書より抜粋）**

5. 被験者の適格基準及び選定方法

【選択基準】

- 1) 天疱瘡の確定診断例で、PSL を 10mg/日に減量するまでの間に Pemphigus Disease Area Index (PDAI) スコアの再上昇を認めた患者で、登録時に PDAI が 1 以上の患者
- 2) 同意取得時点において、年齢が 20 歳以上、80 歳以下の患者
- 3) 本試験について十分な説明を受け、患者本人から本試験への参加に対して文書で同意した患者

【除外基準】

- 1) 妊産婦又は授乳婦、妊娠している可能性のある女性、試験期間中及び試験終了後 6 ヶ月間を通じて有効性の高い避妊方法の実施を望まない妊娠可能な女性又はこの試験期間中及び試験終了後 6 ヶ月間を通じて有効性の高い避妊方法の実施を望まない妊娠可能な女性をパートナーとしている男性
- 2) ヒト化又はマウス型抗体、マウス由来成分に対して、過敏症・ショックの既往歴がある患者
- 3) 重篤かつコントロール不可能な臓器障害を有する患者（慢性閉塞性肺疾患、喘息、心疾患、高血圧など、試験責任（分担）医師の判断による）
- 4) 活動性の感染症（浅在性真菌症を除く）を有する患者
- 5) 登録前 8 週以内に抗生物質の点滴を受けた患者、又は入院を要する感染症に罹患した患者
- 6) 登録前 2 週間以内に抗生物質の経口投与を受けた患者（但し、予防的投与はこの限りではない）
- 7) 登録前 1 年以内に黄色ブドウ球菌、緑膿菌等による菌血症を罹患した患者（但し、感染症科又は感染制御センターに相談の上、適切な治療をした場合は除く）
- 8) 登録前 1 年以内に骨軟部組織感染症又は各種臓器膿瘍（皮膚膿瘍は除く）に罹患したことがある患者
- 9) 重篤な再発性感染歴又は慢性感染歴を有する患者（スクリーニング時に胸部 X 線、必要に応じ胸部 CT 撮影施行）
- 10) 悪性腫瘍（固形がん、血液がん）の罹患又は罹患歴を有する患者
- 11) アルコール中毒、薬物中毒歴のある患者
- 12) 重度の精神障害がある患者
- 13) 登録前 4 週以内に外科手術が施行された患者（生検は可）
- 14) 免疫抑制剤投与開始後に重篤な感染症（CTCAE ver. 4.0 で grade 4 以上）を認めた既往のある患者
- 15) 登録前 28 週以内に生ワクチン又は弱毒化ワクチンを接種した患者
- 16) 登録時に下記の臨床検査値異常がある患者
 - (a) AST, ALT >105IU/L
 - (b) 好中球数 <1500/ μ L、Hb <7.0g/dL、血小板数 <75,000/ μ L、白血球数 <3,000/ μ L
 - (c) 免疫グロブリン（IgG）<500mg/dL
 - (d) HIV 抗体、HCV 抗体、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体のいずれかが陽性
（但し、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体検査が陽性であっても担当医の判断で HBV-DNA を測定し、陰性の場合に限り組み入れ可能とする。）
 - (e) T スポット又は QFT 陽性
 - (f) β -D glucan >20.0pg/mL、CMV アンチゲネミア陽性

- 17) 登録前 24 週以内にリツキシマブ投与を受けた患者。
- 18) リツキシマブの投与が過去に 3 サイクル以上ある患者。(1 サイクル : 1000mg/body ×2 回/月もしくは 375mg/m²×4 回/月)
- 19) 登録前 12 週以内に他の試験薬の投与を受けた患者

【別添4】「難治性天疱瘡患者に対するリツキシマブ治療」の有効性及び安全性の評価（意見書より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

有効性については、天疱瘡抗体値（抗デスマグレイン1抗体・抗デスマグレイン3抗体）の推移、投与開始24週後の臨床症状スコア（PDAI）の実測値、変化率、変化量の推移、試験期間中のPSL最低用量を用いて評価する。

安全性についてはリツキシマブ投与後、24週の安全性を主要エンドポイントとする。評価は投与開始時を起点として有害事象の種類、頻度及び重症度（CTCAE ver. 4.0）を評価する。

【別添5】「難治性天疱瘡患者に対するリツキシマブ治療」の予定の試験期間及び症例数（意見書より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：2017/6/01～2023/3/30

予定症例数：10 例

既の実績のある症例数：7 例

①有効性が認められた事例

| 区分 | 病名 | 入院期間 | 転帰 | 治療経過 |
|---|---------------------|---|----|---|
| 整理番号 1 年齢 47 歳 性別 <input type="checkbox"/> 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女 | 天疱瘡 (尋常性 天疱瘡) | (自) 2010 年 12 月 11 日 (至) 2011 年 1 月 20 日 | 軽快 | 2001 年発症の天疱瘡患者。 免疫抑制剤内服と血漿交換、 大量 IVIG 療法を行うも病勢 のコントロールできず、内服 ステロイド PSL20mg/day 以下 に減量困難であった。 2010 年 12 月 22 日、29 日、 2011 年 1 月 5 日、12 日にリ ツキシマブ 375mg/m ² を投与。 その後皮疹は軽快し、ステロ イド減量が可能となった。 現在、皮疹は残存するも (PDAI=1)、PSL7mg/日まで 減量できている。 |
| 整理番号 2 年齢 40 歳 性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女 | 天疱瘡 (落葉状 天疱瘡) | (自) 2012 年 10 月 16 日 (至) 2011 年 10 月 26 日 (自) 2012 年 10 月 30 日 (至) 2011 年 11 月 1 日 (自) 2012 年 11 月 6 日 (至) 2011 年 11 月 8 日 | 寛解 | 2009 年発症の天疱瘡患者。 免疫抑制剤内服とステロイ ドパルス療法、血漿交換を行 うも病勢のコントロールで きず、PSL15mg まで減量し再 燃。 2012 年 10 月 17 日、24 日、 31 日、11 月 7 日にリツキシ マブ 375mg/m ² を投与。 その後皮疹は軽快し、ステロ イド減量が可能となった。現 在、PSL5mg/日まで減量し、 寛解状態を維持している。 |
| 整理番号 3 年齢 48 歳 性別 <input checked="" type="checkbox"/> 男・ <input type="checkbox"/> 女 | 天疱瘡 (落葉状 天疱瘡) | (自) 2010 年 12 月 11 日 (至) 2011 年 1 月 20 日 | 軽快 | 2010 年発症の天疱瘡患者。 免疫抑制剤内服とステロイ ドパルス療法、血漿交換、大 量 IVIG 療法を行うも病勢の コントロールできず、内服ス テロイド PSL20mg/day 以下に 減量困難であった。 2012 年 11 月 1 日、8 日、15 日、22 日にリツキシマブ 375mg/m ² を投与。その後皮疹 は軽快し、ステロイド減量が 可能となった。一時再燃を認 めたも、現在、PSL10mg/日ま で減量し、寛解状態を維持し ている。 |

他 天疱瘡 4 例（病名ごとに記載すること）

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

| 区分 | 病名 | 入院期間 | 転帰 | 治療経過 |
|----|----|------|----|------|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

他 例（病名ごとに記載すること）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

試験開始から薬事承認が見込まれるまでの期間を設定した。

また、本試験は検証試験ではなく主要目的は安全性評価であるため、目標症例数は統計学的には設定せず、実施可能性を鑑み 10 例に設定した。

**【別添6】「難治性天疱瘡患者に対するリツキシマブ治療」の治療計画
(意見書より抜粋)**

6. 治療計画

リツキシマブ 1,000 mg/body を2週間隔で2回(0週目:Day0、2週目:Day14)、点滴静脈内投与を行う。その後、外来治療を継続(PSLおよび併用薬については症状に応じ、医師の判断で漸減可能)する。

Day168もしくは中止時まで、有害事象及び有効性について観察する。

【別添 7】「難治性天疱瘡患者に対するリツキシマブ治療」の患者申出療養を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（意見書より抜粋）

患者申出療養を実施可能とする保険医療機関の考え方

| | |
|---|--|
| 申出に係る療養の名称：難治性天疱瘡患者に対するリツキシマブ治療 | |
| 適応症：難治性天疱瘡 | |
| I. 実施責任医師の考え方 | |
| 診療科 | <input checked="" type="checkbox"/> 要（ 皮膚科 ）・ <input type="checkbox"/> 不要 |
| 資格 | <input checked="" type="checkbox"/> 要（ 日本皮膚科学会認定皮膚科専門医 ）・ <input type="checkbox"/> 不要 |
| 当該診療科の経験年数 | <input type="checkbox"/> 要（ ）年以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 |
| 当該医療技術の経験年数 | <input type="checkbox"/> 要（ ）年以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 |
| 当該医療技術の経験症例数 注 1) | <input type="checkbox"/> 実施者〔術者〕として（ ）例以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 [<input type="checkbox"/> それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要] |
| その他 | |
| II. 医療機関の考え方 | |
| 診療科 | <input checked="" type="checkbox"/> 要（ 皮膚科 ）・ <input type="checkbox"/> 不要 |
| 実施診療科の医師数 注 2) | <input checked="" type="checkbox"/> 要・ <input type="checkbox"/> 不要 具体的内容：5名以上 |
| 他診療科の医師数 注 2) | <input checked="" type="checkbox"/> 要・ <input type="checkbox"/> 不要 50名以上 血液内科 5名以上 呼吸器内科 5名以上 腎臓内科 5名以上 一般消化器外科 10名以上 感染症科もしくは感染症対策チーム 2名以上 歯科口腔外科 3名以上 内分泌内科 5名以上 リウマチ内科 5名以上 循環器内科 3名以上 泌尿器科 3名以上 |
| その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等) | <input checked="" type="checkbox"/> 要（ 薬剤師 ）・ <input type="checkbox"/> 不要 |
| 規模 | <input checked="" type="checkbox"/> 要（病床数 500床以上、 7対1看護以上）・ <input type="checkbox"/> 不要 |
| その他（例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要、倫理審査委員会の開催頻度 等） | 倫理審査委員会による審査体制：11回/年以上開催 |
| III. その他の考え方 | |
| 頻回の実績報告 | <input type="checkbox"/> 要（ 月間又は 症例までは、毎月報告 ）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 |
| その他 | |

注 1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄に記載すること。

注 2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。