

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	全薬工業株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-261
	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
	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 (要望された効能・効果について記載する。)	既存治療で効果不十分な関節リウマチ
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	メトトレキサートとの併用で、1回当たり1,000mg/bodyを2週間間隔で計2回 (day 1, 15) 点滴静注する。各リツキシマブの投与前に、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤、及び静注メチルプレドニゾロン100mgによるプレメディケーションを行う
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 ( <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 ) <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない ( <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし ) (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし  (開発が <u>困難</u> とする場合、その <u>特段</u> の理由)  本剤はB細胞を標的とした抗体製剤であり、生物学的製剤に分類される。関節リウマチの治療方針は国内外で共通しており、既存の低分子の疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) が効果不十分な場合に生物学的製剤による治療が考慮される。欧米のガイドラインによると、生物学的製剤の中では抗TNF製剤が第一選択薬とされ、抗TNF製剤による治療で効果不十分な場合	

	<p>には、別の抗 TNF 製剤への変更、又は第二選択薬として作用機序の違う生物学的製剤が選択される。</p> <p>本剤の海外での効能・効果は、米国 FDA では『少なくとも 1 剤以上の抗 TNF 製剤の効果不十分な中等度～重度の活動性関節リウマチを有する成人患者』、欧州 EMA では『抗 TNF 製剤を含む抗リウマチ薬 (DMARDs) で効果不十分若しくは忍容性のない重度の活動性関節リウマチを有する成人患者』であり、第二選択薬として位置付けられている。</p> <p>本剤は B 細胞表面の CD20 抗原に対する抗体製剤であり、現在欧米で市販されている関節リウマチに対する生物学的製剤の中では、唯一の B 細胞を標的とした薬剤であるため、治療の選択肢を広げる意味においては医療上の必要性はあると判断される。</p> <p>また、英国 NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) の診療ガイドラインでは、抗 TNF 製剤が効果不十分若しくは不忍容の例に対する第二選択薬の中で、本剤が費用対効果に優れているとして推奨しており<sup>1)</sup>、医療経済学的観点からも本剤の医療上の有用性が伺える。</p> <p>しかしながら、第一選択薬としての抗 TNF 製剤は、国内において既に 4 剤が承認となっており、抗 TNF 製剤とは作用機序を異にする生物学的製剤も 2 剤が国内で承認されている。加えて、抗 CD20 抗体や抗 TNF 抗体製剤を含む新たな生物学的製剤や経口可能な低分子の分子標的阻害剤など新規の抗リウマチ剤の開発が進んでおり<sup>2), 3), 4), 5), 6), 7), 8)</sup>、将来的にはかなりの薬剤が選択可能な状況になるものと予想され、第二選択薬に位置付けられる本剤の必要性は低くなると考える。</p> <p>このような状況下で、本剤の海外効能である第二選択薬としての位置付けで国内開発を立案する場合、対象患者が限定されることから症例エントリーに時間がかかり、承認を得るまでに 5 年以上を要する困難な開発が予想される。また、国内治験を実施して数年後に承認が得られたとしても、その時点では今よりもさらに多くの治療薬が国内市場に存在すると予想され、関節リウマチ治療における本剤の存在価値は現時点に比較し格段に低くなるものと推定される。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠に</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>関節リウマチは不可逆的な関節破壊を主とする全身性慢性炎症疾患であり、疾患の進行に伴い関節の変形・身体機能障害をきたし、歩行障害など</p>

について記載する。)

患者の QOL は著しく低下することから、『イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患』と判断される。

## 2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法の国内にない
- 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
- 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えられる
- エ 上記の基準に該当しない

(上記に分類した根拠)

本剤は B 細胞表面の CD20 抗原に対する抗体製剤であり、既に B 細胞性悪性リンパ腫に対して日米欧を含む世界 120 ヶ国以上で承認されており、抗 TNF 製剤の効果不十分な重度の活動性関節リウマチに対しては、欧米を含め世界 90 カ国以上で承認されている。

関節リウマチを含むリウマチ性疾患/自己免疫疾患においては、何らかの原因で自己反応性を獲得した B 細胞 (自己反応性 B 細胞) が、自己抗体産生・自己抗原提示・炎症性サイトカイン産生等を介して疾患の発症、維持に関係していることが国内外における基礎的、臨床的研究から明らかになっており、各種のリウマチ性疾患に対する B 細胞標的治療の有用性が確認されている。関節リウマチに対しては既に海外で承認となっており、本邦においても有用性が期待できると考える。

また前述の通り、関節リウマチ治療に関するガイドラインは国内外でほぼ共通しており、メトトレキサート等の疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) を基本とし、DMARDs 効果不十分な場合や予後不良因子を有する例に対して、生物学的製剤である抗 TNF 製剤の使用が考慮される。抗 TNF 製剤による治療が効果不十分な場合に、作用機序の違う生物学的製剤への切り替えが推奨される。本剤は B 細胞を標的とした抗体製剤であり、欧米のガイドライン等でも抗 TNF 製剤が効果不十分な場合の第二選択薬のひとつに位置付けられている。この位置付けにおいて国内外に相違はなく、現時点では、本剤の有用性は高いと考える。

一方で、関節リウマチに対する生物学的製剤としては既に国内でも 6 剤 (抗 TNF 製剤 4 剤、他の作用機序 2 剤) が承認となっており、また現在も、新たな抗 TNF 製剤の開発や経口可能な低分子の分子標的阻害剤の開発が進んでおり、将来的にはかなりの薬剤が選択可能な状況になるものと予測され、第二選択薬に位置付けられる本剤の必要性は低くなると考える。

従って、国内における本剤の医療上の有用性は、短期間での市場投入がはかられる場合に限定され、国内開発を行い数年後に承認となる場合には、本剤の関節リウマチ治療戦略上における必要性は非常に低くなるもの

	と考える。
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input 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	
	[欧米等 6 か国での承認内容]	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
米国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
英国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
独国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
仏国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
加国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
豪国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
欧米等 6 か国での標準	<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>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>	〔欧米等6か国での標準的使用内容〕		
	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＞

追加事項なし（学会からの開発要望書に記載のとおり）。

＜日本における臨床試験等＞

追加事項なし（学会からの開発要望書に記載のとおり）。

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

追加事項なし（学会からの開発要望書に記載のとおり）。

#### (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＞

追加事項なし（学会からの開発要望書に記載のとおり）。

＜日本における教科書等＞

追加事項なし。

#### (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＞

追加事項なし（学会からの開発要望書に記載のとおり）。

＜日本におけるガイドライン等＞

追加事項なし（学会からの開発要望書に記載のとおり）。

#### (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

追加事項なし（学会からの開発要望書に記載のとおり）。

## (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) 既存治療で効果不十分の関節リウマチ

本効能効果については、既に海外におけるプラセボ対照二重盲検比較試験<sup>9), 10), 11), 12), 13), 14)</sup>にて有用性が実証されており、欧米の関連学会からのガイドライン<sup>15), 16)</sup>において推奨されている。また英国 NICE では、関節リウマチを対象とした生物学的製剤の医療経済分析において本剤が費用対効果に優れているとし、抗 TNF 製剤を含む既存治療で効果不十分の関節リウマチに対する第一推奨薬剤となっている。

関節リウマチを含む各種の自己免疫疾患における B 細胞の関与については既に多くの基礎的、臨床的検討から明らかとなっており、リツキシマブを含む B 細胞標的治療の有用性については、欧米のリウマチ学会等において B-cell target therapy 或いは B-cell biology と題したセッションや教育講演が組まれる程に十分に確立したものであり、国内への普及が望まれる。

以上より、要望されている効能効果は妥当と考える。

### <要望用法・用量について>

#### 1) メトトレキサートの併用で、1 回当たり 1,000mg/body を 2 週間空けて 2 回 (Day 1, 15) 点滴静注する。各リツキシマブの投与前に、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤、及び静注メチルプレドニゾロンによるプレメディケーションの施行が推奨される。

本用法用量は欧米における推奨用量であるが、本邦における本剤の全身性エリテマトーデス (SLE) を対象とした臨床第 I / II 相試験において、この推奨用量であるリツキシマブの 1 回当たり 1,000mg/body を 2 週間空けて 2 回 (Day 1, 15) 投与する用法用量の日本人例における忍容性が確認されており、また、本剤の期待される薬効である B 細胞の消失効果についても、末梢血 B 細胞数の検出限界以下の枯渇状態が数か月持続することが確認されている<sup>17)</sup>。

以上より、要望されている効能効果は妥当と考える。

[注釈] この SLE 試験については、日本に先行して実施されていた米国臨床試験においてプラマイリーエンドポイントを達成できなかったため<sup>18)</sup>、本邦における本剤の SLE に対する開発も中止されている。

### <臨床的位置づけについて>

#### 1) 日米欧における関節リウマチの治療ガイドラインは大筋で一致しており、関節リウマチ治療の基本はメトトレキサート等の疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) である。DMARDs の単剤又は併用でも効果不十分、或いは高度の疾患活動性や予後不良因子を有する関節リウマチに対しては、生物学的製剤の併用を考慮し、その第一選択薬は TNF 阻害を作用機序とする抗 TNF 製剤である。

抗 TNF 製剤の効果不十分な場合には、他の抗 TNF 製剤への切り替えや、作用機

序が違う別の生物学的製剤に変更するなどが推奨される。

本剤は、抗 TNF 製剤とは作用機序が違い、欧米のガイドラインでは抗 TNF 製剤が禁忌、効果不十分（治療抵抗性、副作用等の理由で継続できない）の場合の代替薬としての位置付けであり、本邦においても、この位置付け（即ち、抗 TNF 製剤が禁忌、もしくは効果不十分または不耐容である場合の代替薬）にて、国内治療指針との整合性も問題ないものとする。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 海外で実施された抗 TNF 療法に効果不十分な活動性関節リウマチを対象としたプラセボ対照二重盲検比較臨床第Ⅲ相試験：REFLEX trial<sup>10)</sup> 結果の日本人症例への外挿性検討を目的としたブリッジ的な試験が考えられるが、下記の理由から試験の実施は困難と考えられる。

- (1) 関節リウマチの治療ガイドラインは日米欧でほぼ共通しており、疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）による治療に効果不十分例に対して生物学的製剤による治療介入が推奨されている。生物学的製剤としては、第一選択薬として TNF 阻害を作用機序とする抗 TNF 製剤が選択され、抗 TNF 製剤に効果不十分または不耐容性に問題がある場合に、①他の種類の抗 TNF 製剤への切り替え、又は②第二選択薬として TNF 阻害以外の作用機序を有する生物学的製剤への切り替えが選択される。

本剤は、B 細胞をターゲットとした薬剤であり、ガイドライン的には上記②の TNF 阻害以外の作用機序を有する第二選択薬に該当する。

現在、第一選択薬としての抗 TNF 製剤として 4 剤（インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、ゴリムマブ）が承認となっており、第二選択薬として 2 剤（トシリズマブ：抗 IL-6R 抗体、アバタセプト：CTLA4-Ig）が承認となっていることから、今後本剤の臨床試験を実施する場合には、これらの第一及び第二選択薬のいずれの薬剤にも効果不十分或いは不耐容の例が対象となるものと考えられ、患者エントリーに長期間を要することが予想される。

- (2) また、米国 REFLEX 試験における被験対象は抗 TNF 製剤が効果不十分或いは不耐容の例であるが、本試験が実施された時点（2004 年前後）においては、第二選択薬として位置付けられる TNF 阻害以外の作用機序を有する生物学的製剤は未だ開発段階にあり、承認された製品は存在していない。従って、REFLEX 試験における被験者は、当時既に承認となっていた抗 TNF 製剤であるインフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ（これらの抗 TNF 製剤の単剤、又は複数）による前治療歴を有している症例のみで構成されている。

しかしながら、現時点においては第二選択薬としてトシリズマブ、アバタセプトが承認となっていることから、今後、本剤の国内治験を実施する場合には、これらの第一及び第二選択薬のいずれの薬剤にも効果不十分又は不耐容の症例が対象となるものと考えられ、REFLEX 試験に比較してより治療抵抗性の症例が対象となり、有用性比較が困難になると考える。

- 2) 関連学会、専門医の協力を得て、既存治療抵抗性の関節リウマチに対するリツキシマブの使用について、一定期間または一定数に達するまでの使用実態調査を行い、有用性に関するデータを収集することは実行可能であると考える。

## 5. 備考

### <その他>

#### 1) 候補となる患者数：

関節リウマチとして約 76 万人、この内、約 10%が生物学的製剤の第一選択薬である抗 TNF 製剤の投与を受けている<sup>19)</sup>。抗 TNF 製剤が効果不十分、若しくは不穏な症例に対して本剤を含む第二選択薬が適応となり、そのような抗 TNF 製剤効果不十分からの切り替え候補が約 20%と推測すると、第二選択薬の候補となる患者数は下記の通りと推測される。

リウマチ患者 (76 万人) × 抗 TNF 生物製剤投与例 (10%) × 効果不十分例による第二選択薬への切り替え候補 (20%) = 1.5 万人

第二選択薬としては、本剤 (リツキシマブ：抗 CD20 抗体) を含めアバタセプト (CTLA4-Ig)、トシリズマブ (抗 IL-6R 抗体) など、抗 TNF 以外の作用メカニズムを有する生物学的製剤で競合シェアすることになるが、これら 2 品に遅れての参入であり、仮に 30%のシェアを確保した場合の本剤の市場獲得は 0.4 万人程度と推測される。

## 6. 参考文献一覧

- 1) Adalimumab, etanercept, infliximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of aTNF inhibitor. NICE technology appraisal guidance 195 (Issue date: August 2010).
- 2) 渡邊紀彦. B細胞を阻害する生物学的製剤. 内科. 2011;107:665-672.
- 3) Fleischmann R, et al. Subcutaneous (SC) administration of SBI-087 provides potent B-cell depletion in subjects with controlled RA. Ann Rheum Dis. 2010;69 (Suppl.):69 (Abs. #OP0053).
- 4) Mease PJ. Certolizumab pegol in the treatment of rheumatoid arthritis: a comprehensive review of its clinical efficacy and safety. Rheumatology. 2011;50:261-270.
- 5) Genovese MC, et al. LY2439821, a humanized anti-interleukin-17 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2010;62:929-939.
- 6) Burmester GR et al. Mavrimumab, a human monoclonal antibody targeting GM-CSF receptor- $\alpha$ , in subjects with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase I, first-in-human-study. Ann Rheum Dis. 2011;70:1542-1549.
- 7) Burmester GR, et al. Tofacitinib (CP-690,550), an oral Janus kinase inhibitor, in

- combination with methotrexate, in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: A 6-month phase 3 study. *Arthritis Rheum.* 2011;63(Suppl.):S279 (Abs. #718).
- 8) Genovese MC, et al. An oral Syk kinase inhibitor in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011;63:337-345.
  - 9) Edwards JCW, et al. Efficacy of B-cell-target therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *New Eng J Med* 2004;350:2572-81. (学会要望-1 と同じ)
  - 10) Cohen SB, et al. Rituximab for Rheumatoid Arthritis Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2793-806. (学会要望-2 と同じ)
  - 11) Emery P, et al. The Efficacy and Safety of Rituximab in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Despite Methotrexate Treatment – Results of Phase IIb Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1390-1400. (学会要望-3 と同じ)
  - 12) Emery P, et al. Efficacy and safety of different dose and retreatment of rituximab: a randomized, placebo-controlled trial in patients who are biological naïve with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1629-35. (学会要望-4 と同じ)
  - 13) Tak PP, et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:39-46. (学会要望-5 と同じ)
  - 14) Rubbert-Roth A, et al. Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: results of a Phase III randomized study (MIRROR). *Rheumatology* 2010;49:1683-1693. (学会要望-6 と同じ)
  - 15) Saag KG, et al. American college of rheumatology 2008 recommendations for use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:762-784. (学会要望-10 と同じ)
  - 16) Smolen JS, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:964-975. (学会要望-11 と同じ)
  - 17) Tanaka Y, et al. A multicenter phase I/II trial of rituximab for refractory lupus erythematosus. *Mod Rheumatol* 2007;17:191-197. (学会要望-12 と同じ)
  - 18) Merrill JT, 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;62:222-233. (学会要望-13 と同じ)
  - 19) Miyasaka N. Treatment trends of rheumatoid arthritis in Japan: Changes toward globalization and its unique innovation. *Inflammation and regeneration.* 2011;31:25-32.