

(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-262
	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。)	ウェゲナー肉芽腫症(WG)、顕微鏡的多発血管炎(MPA)
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	1回当たり 375 mg/m <sup>2</sup> 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)
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)  ウェゲナー肉芽腫症 (WG、現在 Granulomatosis with polyangiitis (GPA) と名称変更)、顕微鏡的多発血管炎 (MPA) などの ANCA 関連血管炎は希少性で原因不明の難治疾患であり、本邦でも厚生労働省特定疾患に指定されている。厚生労働省 難治性疾患克服研究事業の班研究において ANCA 関連血管炎の治療ガイドラインが作成されており、大量ステロイド療法、シクロホスファミドに治療抵抗性や不耐容の例、および再発例に対して本剤の使用を	

	<p>考慮する旨が記載されている<sup>1)</sup>。</p> <p>ウェゲナー肉芽腫症 (WG)、顕微鏡的多発血管炎 (MPA) は治療研究対象疾患であり、平成 21 年度の医療受給者証の交付件数は、ウェゲナー肉芽腫症 (WG) で約 1,600 人、顕微鏡的多発血管炎 (MPA) で約 7,000 人 (但し、結節性多発動脈炎との合計数であり正確な患者数は不明) と報告されている。この内、大量ステロイドやシクロホスファミドが必要とされる重症例は 2 割程度 (両疾患あわせて 1,000 人程度) と推測され、これらの治療に抵抗性・効果不十分の症例を対象とした場合の患者数はさらに少なく、国内での臨床試験実施には、その規模にもよるが少なくとも 5 年以上に及ぶ長期の試験期間が必要となり、治験の実施は困難と考える。</p> <p>また ANCA 関連血管炎症候群の臨床症状は、発熱や倦怠感等の全身症状に加え、関節痛、筋痛などの筋骨格、紫斑、皮膚潰瘍などの皮膚症状、手足のしびれや麻痺などの末梢神経障害に加え、多くの例において腎障害や肺障害を有するなど極めて多彩である。また、本剤の対象と判断される重症例では強力な免疫抑制療法が必要であり、死亡に至る重篤な感染症の発現率も高く、治療に当たっては感染症対策が課題とされるなど、臨床症状の複雑さや生命にかかわる重篤な疾患であることを考慮した場合、企業主体による画一的プロトコールでの治験実施は困難であると判断する。</p> <p>尚、米国承認に当たっての主要評価資料であるリツキシマブとシクロホスファミドの比較臨床試験: RAVE 試験<sup>2)</sup>は、米国 National Institute of Health and Infectious Disease のスポンサーにて、米国 Immune Tolerance Network 及び各大学・医療機関の研究者らによる共同研究グループ: RAVE-ITN Research Group (Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis – Immune Tolerance Network) を組織して実施されている<sup>3)</sup>。</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、分類した根拠について記載する。)</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>1. ウェゲナー肉芽腫症 (WG、現在は Granulomatosis with polyangiitis (GPA) と改名)</p> <p>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。</p> <p>症状としては、WG 患者の 90% 以上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 80~90% 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。腎病変は約 80% の患者にみられ、臨床的に検知可能な腎機</p>

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の経過を辿る<sup>4)</sup>。

シクロホスファミドとステロイド剤の併用で90%に寛解導入が可能とされているが、再発も多い。再発例の予後は悪く、全身の多臓器障害を伴う重症のWGでは、積極的治療介入を行わない場合には2年後に90%が死亡するとされている<sup>5)</sup>。

## 2. 顕微鏡的多発血管炎 (MPA)

MPAは、諸臓器に分布する小型の血管(細小動静脈や毛細管)の血管壁の炎症により血栓の形成及び出血が生じ、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るが、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。80%以上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<sup>4)</sup>。また、MPO-ANCA型の急速進行性糸球体腎炎になった場合、6ヶ月生存率が約75%、1年生存率が約70%と極めて予後不良である<sup>6)</sup>。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・下血などが認められる。予後は悪く、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%と報告されている<sup>5)</sup>。

## 2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- 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)

米国NIHのサポートのもとで実施された本剤のANCA関連血管炎(WG及びMPA)を対象としたシクロホスファミドと比較臨床試験(非劣性試験)で、本剤はシクロホスファミドに劣らず有効で、安全性に関しても問題ないとの結果が得られており<sup>2)</sup>、米国で2011年4月に効能効果が承認となっている。

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>7), 8)</sup>、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とシクロホスファミドの併用が、維持療法としてステロイド剤とアザチオプリン、或

	<p>いはメトトレキサート等との併用使用が推奨されている。ステロイド剤とシクロホスファミドの併用によっても寛解導入が困難な症例や再発を繰り返す症例、又はこれらの薬剤が禁忌である例に対してはリツキシマブの使用を考慮するよう示されており、本邦のガイドラインも欧州と同様である<sup>1)</sup>。</p> <p>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未承認であったが、2010年の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」にてシクロホスファミド及びアザチオプリンの両剤について公知申請が妥当であると判断され、2010年8月にシクロホスファミドが、2010年10月にアザチオプリンが全身性血管炎（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）に対して保険適用となっている。</p> <p>前述の通り、米国臨床試験において本剤の有効性はシクロホスファミドに劣らないことが示されており、本邦においてもシクロホスファミドと同等以上の有用性は期待できると考える。</p> <p>一方で、シクロホスファミドは長期間又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、無月経及び感染症に加え、悪性腫瘍発現のリスクが上昇するなど、副作用の発現が問題となっている。</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>
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

<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 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>									
	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>									
	<p>米国</p>	<table border="1"> <tr><td>販売名 (企業名)</td><td></td></tr> <tr><td>効能・効果</td><td></td></tr> <tr><td>用法・用量</td><td></td></tr> <tr><td>備考</td><td></td></tr> </table>	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考	
	販売名 (企業名)									
効能・効果										
用法・用量										
備考										
<p>英国</p>	<table border="1"> <tr><td>販売名 (企業名)</td><td></td></tr> <tr><td>効能・効果</td><td></td></tr> <tr><td>用法・用量</td><td></td></tr> <tr><td>備考</td><td></td></tr> </table>	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		
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	

<p>欧米等6か国での標準的使用状況  <u>（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</u>  <u>み、該当国にチェックし、</u>  <u>該当国の標準的使用内容を記載する。）</u></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>[欧米等6か国での標準的使用内容]</p>		
		<p>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）</p>	
	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			

		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)

米国承認申請に当たっての主たる評価データとなった臨床第Ⅲ相比較試験：RAVE 試験<sup>2), 3)</sup>に関する追跡結果が2011年米国リウマチ学会で報告されている<sup>9)</sup>。

RAVE 試験には全米（一部欧州）9つの病院が参加し、197例を集積した大規模臨床試験である。ウェゲナー肉芽腫症（WG、現在は Granulomatosis with polyangiitis（GPA）と名称変更）、及び顕微鏡的多発血管炎(MPA)に対する寛解導入療法として、リツキシマブのシクロホスファミドに対する非劣性検証を目的とし、治療開始から6ヶ月後における疾患活動性が低下した患者の割合を主要評価として実施されている。その結果、完全寛解率はリツキシマブ群で64%、シクロホスファミド群で53%と、リツキシマブはシクロホスファミドに劣らず有効であることが確認されているが、その後のフォローアップ（12ヶ月、18ヶ月）の結果が示された。

尚、シクロホスファミド群では、シクロホスファミド寛解導入後にアザチオプリンによる寛解維持が図られているのに対し、リツキシマブ群ではリツキシマブ寛解導入後は無治療での経過観察となっている。

両群における治療開始から6ヶ月、12ヶ月、18ヶ月時点における完全寛解の割合は

表 1 の通りであり、リツキシマブ単剤における寛解導入、及びその後の寛解持続の有用性が示された。

表 1：完全寛解率

	完全寛解率		
	6ヶ月後 (主要評価時点)	12ヶ月後	18ヶ月後
リツキシマブ+無治療観察	64%	47%	39%
シクロホスファミド+アザチオプリン	53%	39%	33%

<日本における臨床試験等>

追加事項なし（開発要望に記載のとおり）。

## (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（開発要望に記載のとおり）。

## (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（開発要望に記載のとおり）。

<日本における教科書等>

追加事項なし（開発要望に記載のとおり）。

## (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。開発要望に記載のとおり。

## (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（開発要望に記載のとおり）。

## (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) ウェゲナー肉芽腫症(WG、現在は Granulomatosis with polyangiitis (GPA) と名称変更)、及び顕微鏡的多発血管炎(MPA)は、米国におけるシクロホスファミドとの比較試験: RAVE 試験<sup>2),3)</sup>においてシクロホスファミドに劣らず有用であることが示されており、2011年4月に米国にて承認となっている。2011年11月には韓国でも承認となっており、現在、欧州(EMA)における承認申請の準備が進められている。

シクロホスファミドのウェゲナー肉芽腫症、及び顕微鏡的多発血管炎に対する有用性については、2010年の「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)に対して保険適用となっている。リツキシマブについても、学会から要望されている通り、ウェゲナー肉芽腫症(WG、現在は Granulomatosis with polyangiitis (GPA) と名称変更)、及び顕微鏡的多発血管炎(MPA)への効能追加は妥当と考える。

### <要望用法・用量について>

- 1) 1回当たり 375 mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で4回投与。

米国における本剤のウェゲナー肉芽腫症(WG)、及び顕微鏡的多発血管炎(MPA)に対する承認の用法用量であり、また、多くのコホート研究にて当該用法用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ことが報告されている。加えて、本用法用量は既に本邦で承認となっている CD20 陽性の B 細胞性悪性リンパ腫に対する用法用量の範囲内であり、国内における安全性情報の蓄積もある。従って、要望されている用法用量は妥当と考える。

### <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症例やシクロホスファミド寛解導入後も頻回に再燃を反復する症例、及びシクロホスファミドが使用禁忌の症例、または将来妊娠を希望するなどシクロホスファミドによる副作用を回避したい症例に対する治療薬として位置付けられると考える。

## 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

ANCA 関連血管炎は原因不明の難治疾患であり、本邦でも厚生労働省特定疾患に指定されている。平成 21 年度の認定患者数は、ウェゲナー肉芽腫症(WG)で約 1,600 人、顕微鏡的多発血管炎(MPA)で約 7,000 人(但し、結節性多発動脈炎との合計数であり正確な患者数は不明)と報告されている。この内、大量ステロイドやシクロホスファミドが必要とされる重症例は 2 割程度(両疾患あわせて 1,000 人程度)と推測され、これらの治療に抵抗性・効果不十分の症例を対象とした場合の患者数はさらに少なく、国内での臨床試験実施は困難と考える。

また、ANCA 関連血管炎症候群の臨床症状は、発熱や倦怠感等の全身症状に加え、

関節痛、筋痛などの筋骨格、紫斑、皮膚潰瘍などの皮膚症状、手足のしびれや麻痺などの末梢神経障害に加え、多くの例において腎障害や肺障害を有するなど極めて多彩である。また、本剤の対象と判断される重症例ではステロイド併用を含む強力な免疫抑制療法が必要であり、死亡に至る重篤な感染症の発現率も高く、治療に当たっては感染症対策が課題とされるなど、臨床症状の複雑さや生命にかかわる重篤な疾患である。従って各施設で独自の治療プロトコール、クリニカルパスを用意している場合も多く、画一的プロトコールでの治験実施は困難であると考ええる。

一方で、関連学会や専門医らの協力を得て、難治性のANCA関連血管炎治療におけ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を追跡し、有用性に関するデータを集積することは実行可能であると考ええる。

## 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<sup>41)</sup>

	平成 14 年度	平成 17 年度	平成 20 年度
ウェゲナー肉芽腫症	1,000 人	1,000 人	1,000 人
結節性多発動脈炎*	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<sup>42)</sup>

	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、榎野博史、松尾清一 編集. 厚生労働省 難治性疾患克服研究事業 発行. ANCA関連血管炎の診療ガイドライン. 2011年2月28日発行. (学会要望-28, 30, 35と同じ)
- 2) Stone JH et al: Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med. 2010;363:221-232. (学会要望-5と同じ)
- 3) Speaks U et al. Design of the rituximab in ANCA-associated vasculitis (RAVE) trial. The Open Arthritis Journal. 2011;4:1-18.
- 4) ハリソン内科学-第2版. (学会要望-2と同じ)
- 5) 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](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2008_ozaki_d.pdf) [cited June 29, 2011] (学会要望-3と同じ)
- 6) 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](http://www.jsn.or.jp/jsn_new/iryuu/free/kousei/pdf/44_2_1.PDF) [cited June 29, 2011] (学会要望-4と同じ)
- 7) Mukhtyar C et al: EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. Ann Rheum Dis. 2009;68:310-7. (学会要望-6と同じ)
- 8) Lapraik C et al: BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. Rheumatology. 2007;46:1-11. (学会要望-7と同じ)
- 9) Stone JH, et al. Extended follow-up of treatment with rituximab versus cyclophosphamide for remission-induction of ANCA-associated vasculitis: which subsets are at great risk for flare? Arthritis Rheum. 2011;63(Suppl.):S946-S947 (Abs. #2432).