

(別添様式 1-1)

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名；公益社団法人 日本皮膚科学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名；) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名；)	
要望する医薬品	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 10 mg/mL
	会社名	全薬工業株式会社
	国内関連学会	(選定理由)
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	既存治療で効果不十分な天疱瘡
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	1回当たり 375 mg/m ² を週 1 回計 4 回点滴静注。
	備 考	(特記事項等)
		<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病用医薬品の該当性	約 <u>6,000</u> 人 <推定方法> 天疱瘡は本邦において厚生労働省の特定疾患治療研究事業対象疾患に認	

<p>(推定対象患者数、推定方法についても記載する。)</p>	<p>定されており、特定疾患医療受給者証交付件数に基づいて患者数推計が可能である。平成23年の天疱瘡特定疾患医療受給者証交付件数は5,085件、平成24年の同件数は5,279件、平成25年の同件数は5,596件とされているため、現在の天疱瘡罹患数は約6,000人と推定される。</p> <p>天疱瘡治療の主体はステロイド内服を中心とした免疫抑制療法であり、通常はステロイド内服開始2週間後に治療効果判定を行い、奏効と判断された症例ではステロイドの漸減を開始する。ステロイド減量中に再燃又は再発し、寛解に至らない症例はステロイド治療抵抗性と判断され、免疫抑制剤、血漿交換療法、IVIg等を併用するが、これらの既存治療では寛解に至らない症例が少なからず存在し、リツキシマブの適応例と考える。</p> <p>既存治療抵抗症例数について現時点で正確な統計データはないが、本邦における天疱瘡診療ガイドライン¹⁾の作成委員会の委員長が所属する慶應義塾大学病院皮膚科における診療経験を参考にすると、天疱瘡患者の10~20%が既存治療抵抗性を呈すると推定され、従って天疱瘡患者6,000人のうちリツキシマブの投与対象となる症例は1,000名程度と推測される。</p> <p>なお、天疱瘡診療ガイドライン作成委員会は日本皮膚科学会と厚生労働省難治性皮膚疾患克服研究事業の共同事業であり、当該ガイドラインは日本皮膚科学会のホームページに公開されている。</p>
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p> <p>(効能又は効果)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫 2. 免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患 3. ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 4. 難治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) 5. インジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液及びイットリウム(⁹⁰Y)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 <p>※CD: cluster of differentiation</p> <p>(用法及び用量)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合> 通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375 mg/m²を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1サイクルあたり1回投与する。維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375 mg/m²を点滴静注する。投与間隔は8週間を目安とし、最大投与回数は12回とする。

	<p><免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合></p> <p>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 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。</p> <p><ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に用いる場合></p> <p>通常成人には、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。</p> <p><難治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) に用いる場合></p> <p>通常、リツキシマブ (遺伝子組み換え) として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。ただし、1 回あたりの最大投与量は 500 mg までとする。</p> <p><インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液及びイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液投与の前投与に用いる場合></p> <p>通常成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 250 mg/m² を 1 回、点滴静注する。</p> <p>2. 本剤は用時生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液にて 10 倍に希釈調製し使用する。</p> <p>(用法及び用量に関連する使用上の注意)</p> <p>1. 本剤投与時に頻発してあらわれる infusion reaction (発熱、悪寒、頭痛等) 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、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。</p> <p>2. 初回投与時は、最初の 30 分は 50 mg/時の速度で点滴静注を開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後注入速度を 30 分ごとに 50 mg/時ずつ上げて、最大 400 mg/時まで速度を上げることができる。また、2 回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100 mg/時まで上げて開始し、その後 30 分ごとに 100 mg/時ずつ上げて、最大 400 mg/時まで上げることができる。なお、患者の状態により、注入開始速度は適宜減速すること。</p> <p>3. ネフローゼ症候群において小児に用いる場合、初回投与時の注入速度は、最初の 1 時間は 25 mg/時とし、患者の休憩を十分に観察しながら、次の 1 時間は 100 mg/時、その後は最大 200 mg/時までを目安とすること。また、2 回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100 mg/m² まで上げて開始できるが、患者の状態により適宜減速すること</p>
--	---

	<p>4. 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。</p> <p>5. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法に用いる場合は、臨床試験に組み入れられた患者の組織型等について、国内外の最新のガイドライン等を参考に本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</p> <p>6. 中・高悪性度リンパ腫に対する本剤の維持療法の有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>7. 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、臨床試験において検討された本剤の投与間隔、投与時期等について、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。</p> <p>8. 本剤の再投与に関しては、実施の可否を慎重に検討すること。</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、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な 1 つにチェックする。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" 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 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>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>天疱瘡は皮膚や粘膜に病変が認められる自己免疫性水疱性疾患であり、棘融解による表皮内水疱形成を認め、表皮細胞膜表面に対する自己抗体が皮膚組織 (表皮角化細胞表面) に沈着するあるいは循環血中に認められることを特徴とする疾患である。天疱瘡は、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、その他の 3 型に大別される。その他としては腫瘍随伴性天疱瘡、尋常性天疱瘡の亜型である増殖性天疱瘡、落葉状天疱瘡の亜型である紅斑性天疱瘡、疱疹状天疱瘡、薬剤誘発性天疱瘡などが知られている。年齢分布は 60 歳代、発症年齢は 50 歳代が最も多く、性比は男:女=1:1.5 と女性に多い。病型は尋常性天疱瘡 (65%) が最も多く、ついで落葉状天疱瘡 (23%) である¹⁾。</p> <p>最も頻度の高い尋常性天疱瘡の臨床的特徴は、口腔粘膜に認められる疼痛を伴う難治性のびらんや潰瘍である。重症例では摂食不良となる。口腔粘膜以外に、口唇、咽頭、喉頭、食道、眼瞼結膜、膺などの重層扁平上皮が侵され、半数の症例では皮膚 (頭部、腋窩、鼠径部、上背部、臀部など) にも弛緩性水疱やびらんを生じ、有痛性のびらんが融合した大きな局面を形成する</p>

ことがある。落葉状天疱瘡では、皮膚（頭部、顔面、胸、背など）に生じる薄い鱗屑、痂皮を伴った紅斑点、弛緩性水疱、びらんである。脂漏部位に好発し口腔など粘膜病変はほとんどない。重症例では広範囲な局面となり紅皮症様となることがある。¹⁾。天疱瘡患者の QOL は決してよいとはいえない²⁾。

天疱瘡の治療の主体はステロイド療法あるいはステロイド剤、免疫抑制剤、 γ グロブリン大量静注、血漿交換の組み合わせによる併用療法がある。天疱瘡診療ガイドラインでは、ステロイド単剤全身投与のみ推奨度 A (強く推奨する) であり、他は推奨度 B (推奨する) 又は C1 (行っても良い) となっているが、ステロイド療法の副作用による合併症の問題があり¹⁾、また免疫抑制剤は保険適用外であることから、治療法の制限が大きい。

予後はステロイド療法導入により飛躍的に改善されたが、ステロイドと免疫抑制剤の併用に起因する各種の感染症は時に生命を脅かし、依然天疱瘡を治療する際に直面する課題となっている³⁾。また、尋常性天疱瘡の死亡リスクは、年齢、性別、治療法をマッチさせた対照群の3倍に上るとの海外報告⁴⁾もあり重篤度が高い疾患である。

以上より、天疱瘡は「ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」に該当すると判断した。

2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米等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 欧米等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

(上記の基準に該当すると考えた根拠)

現在本邦における天疱瘡治療は、海外と同様ステロイド内服が中心となっている。ステロイド内服療法に加え、ステロイドパルス療法（本邦の重症例でのセカンドラインとして選択する施設も少なくないが、欧米では推奨していない）、血漿交換療法、大量ガンマグロブリン静注療法、免疫抑制剤（アザチオプリン、シクロスポリン、メトトレキサート、ミゾリビン等）の併用などが挙げられる。現在病因の解明に伴い、免疫抑制剤併用の頻度は増加し、重症患者では治療初期から免疫抑制剤の併用が病勢の早期コントロールにつながる可能性も示唆されている。一方、日常診療では、上記複数の治療法の組み合わせを用いてもなお難治な症例が存在する³⁾。

本剤（リツキシマブ）は治療抵抗例及び再燃例において、大量ステロイド、或いはステロイド剤と免疫抑制剤による治療効果が不十分である場合の治

IV-7

	療手段として選択される状況である。
追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力	<input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可 (必ずいずれかをチェックする。)
備 考	

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		

	豪州	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</u> <u>記載する。）</u></p>	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input checked="" 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	<p>保険償還あり。</p> <p>例えば、UnitedHealthcare[®] Service Inc.の Medical & Drug Policies and Coverage Determination Guideline の Rituxan 資料 (Drug Policy: 2015年10月01日版) には下記の記載がある。</p> <p>自己免疫性水疱形成疾患： 天疱瘡92例を対象としたレトロスペクティブな研究として、リツキシマブの1,000 mg/bodyの2回（days 1 and 15）投与、その後、臨床的必要性に応じてリツキシマブの500 mg/body（或いは1,000 mg/body×2回）の半年毎の維持的投与を行った場合の有効率、再発までの期間を検討している。その結果、全例に有効性が認められ、完全寛解率は89%（61%は維持的投与なし、28%は維持的投与あり）で、再発までの期間の中央値は15ヵ月であった。一方で問題となる有害事象は認めなかった。 （Heelan K, et al. Durable remission of pemphigus with a fixed-dose rituximab protocol. JAMA Dermatol.</p>	

		<p>2014 Feb 5. doi:10.1001/jamadermatol.2013.6739. [Epub ahead of print]</p> <p>重症の天疱瘡 21 例（体表面積に占める病変面積が平均 27%、口腔粘膜に病変あり、および最大 10%の体重減少）に対し、リツキシマブの 1 回当たり 375 mg/m² の 4 回投与を行い、3 ヶ月後の奏効率を検討すると共に 34 ヶ月（中央値）の経過観察を行っている。21 全例がステロイド抵抗性またはステロイド依存性、或いはステロイド禁忌例であり、リツキシマブ投与後に病勢の制御が可能となった後にステロイドの 10%減量を 2 回/月の割合で行った。</p> <p>治療 3 ヶ月後時点で、18/21 例（86%）が完全寛解（全ての皮膚病変に上皮形成、口腔粘膜病変の消失）に至り、2 例が 3 ヶ月時以降に完全寛解（180～360 日）、1 例は無効であった。治療後の経過観察中、完全寛解 20 例中 9 例が再発し、ステロイド又はリツキシマブによる再治療を受けた。</p> <p>(Joly P, et al. A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. N Eng J Med. 2007. 357(6):545-52.)</p>
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	Recommendations for the use of rituximab (anti-CD20 antibody) in the treatment of autoimmune bullous skin diseases ⁵⁾

		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	以下に対する寛解導入療法 1) 腫瘍随伴性天疱瘡 2) グルココルチコイド及び免疫抑制剤による3ヶ月を超える治療が無効の、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、後天性表皮水疱症、粘膜類天疱瘡ならびに類天疱瘡
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	1回当たり 375 mg/m ² を1週間間隔で4回投与、又は1回当たり 1,000 mg/body を2週間間隔で2回投与 (day 1, day 15)。
		ガイドラインの根拠論文	(1) Arin MJ, et al. Anti-B-cell-directed immunotherapy (rituximab) in the treatment of refractory pemphigus –an update. <i>Eur J Dermatol</i> 2005;15:224-230. (2) Hertl M, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) –ultimate or first choice in pemphigus? <i>Dermatology</i> 2007;214:275-277. (3) Ahmed AR, et al. Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin. <i>N Engl J Med</i> 2006;355:1772-1779. (4) Joly P, et al. A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. <i>N Engl J Med</i> 2007;375:545-552. (5) Arin MJ, et al. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) in the treatment of pemphigus. <i>Br J Dermatol</i> 2005;153:620-625. (6) Schmidt E, et al. Rituximab in refractory autoimmune bullous diseases. <i>Clin Exp Dermatol</i> 2006;31:503-508. (7) Eming R, et al. Treating autoimmune bullous skin disorders with biologics. Boehncke WH, Radeke H (Eds.): <i>Biologics in General Medicine</i> . Springer Science+Business Media, 2007. (8) Kasperkiewicz M, et al. Rituximab (anti-CD20) zur Behandlung von bullösen Autoimmundermatosen. <i>Hautarzt</i> 2007;58:115-121. (9) Marzano AV, et al. Treatment of refractory pemphigus with the anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). <i>Dermatology</i> 2007;214:310-318. (10) Niedermeier A, et al. Delayed response of oral pemphigus vulgaris to rituximab treatment. <i>Eur J Dermatol</i> 2006;16:266-270.

		<p>(11) Goebeler M., et al. Rapid response of treatment-resistant pemphigus foliaceus to the anti-CD20 antibody rituximab. Br J Dermatol 2003;149:899-901.</p> <p>(12) Schmidt E, et al. Rituximab induced long-standing remission in a 14- year-old boy with treatment-resistant pemphigus vulgaris. Br J Dermatol 2005;153:449-451.</p> <p>(13) Cambridge G, et al. Serological changes following B cell depletion therapy for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2003;48:2146-2154.</p> <p>(14) Schmidt E, et al. Successful treatment of recalcitrant epidermolysis bullosa acquisita with rituximab. Arch Dermatol 2006;142:47-50.</p> <p>(15) Niedermeier, et al. Clinical response of severe mechanobullous epidermolysis bullosa acquisita to combined treatment with immunoadsorption and rituximab (anti-CD20 monoclonal antibodies). Arch Dermatol 2007;143:192-198.</p> <p>(16) Schmidt E, et al. Rituximab in autoimmune bullous diseases: mixed responses and adverse effects. Br J Dermatol 2007;156:352-356.</p> <p>(17) Shimanovich I, et al. Treatment of severe pemphigus with protein A immunoadsorption, rituximab and intravenous immunoglobulins. Br J Dermatol 2007;doi:10.1111/j.1365-2133.2007.08358.x.</p> <p>(18) Herrmann G, et al. Treatment of pemphigus vulgaris with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). Br J Dermatol 2003;148:602-603.</p> <p>(19) Pfützte M, et al. Both immunoadsorption and rituximab induce prolonged clinical responses in pemphigus vulgaris. (einger. z. Publ.).</p>
	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	

		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 (または効能・効果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>

1) 国内外における本剤の天疱瘡及び類天疱瘡について調査するため、PubMedにおいて“(rituximab) AND (pemphigus) AND ((clinical study) OR (clinical trial))”のキーワードで検索をかけ、検索された論文から英語で記載された前向き臨床試験のうち20症例以上による試験報告を抽出し、以下に要約した。

<海外における臨床試験等>

1) A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus⁶⁾

リツキシマブと静注免疫グロブリン併用療法の複数回繰り返し治療が重症天疱瘡に対する有効な治療法であることが報告されていることから、同疾患に対するリツキシマブ 1 サイクル投与の治療効果を検証するため、前方視的多施設共同オープンラベル試験を実施した。

(対象)

以下①~③に該当する重症天疱瘡患者のうち、プレドニゾン 1.5 mg/kg/day を 8 週間投与するも治療が奏効しない症例 (ステロイド抵抗例)、又は 20 mg/day 以上のプレドニゾン投与にも係らず 2 回以上の再発を呈した症例 (ステロイド依存例)、及びステロイド使用禁忌例を対象とした。

①尋常性天疱瘡又は落葉状天疱瘡を示唆する粘膜びらん又は表在性びらん、②上皮内棘融解を示す組織学的所見、③直接免疫蛍光法によるケラチノサイト上 IgG 及び/又は C3 沈着の検出

(方法)

治療スケジュールは以下の通りである。

- ・ リツキシマブ：1 回当たり 375 mg/m² を週に 1 回、4 週投与 (day 1, 8, 15, 22)。
- ・ ステロイド：試験前より服用していたステロイドは、疾患コントロールが可能となるまで投与量を維持する。減量の際は月に 2 回 10% ずつ漸減。
- ・ ステロイド禁忌の症例については、リツキシマブ単剤による治療を実施。

主要評価項目はリツキシマブ投与終了後 3 ヶ月時点での完全寛解の割合、副次的評価項目は追跡中における完全寛解の割合、リツキシマブ投与から完全寛解に至るまでの期間、再発回数と再発までの期間及び有害事象発現率とした。

なお、完全寛解、部分寛解、再発の定義は以下の通りとした。

- ・ 完全寛解 (CR)：全ての表皮及び粘膜病変の上皮化
- ・ 部分寛解 (PR)：50%以上 100%未満の病変の上皮化
- ・ 再発：皮膚又は粘膜上の新たなびらんの出現

(結果)

2003 年 1 月から 2004 年 12 月の間に 21 例 (男性:女性=14 例:7 例、尋常性天疱瘡 14 例、落葉状天疱瘡 7 例) が登録され、2007 年 3 月まで観察が行われた。全症例が重度の口腔粘膜病変を有していたほか、ステロイド抵抗性及び依存性の病態に対しては様々な免疫抑制剤等による前治療を実施していたが、いずれも奏効が認められなかった。

リツキシマブ投与後 3 ヶ月時点で、登録された 21 例のうち 18 例 (86%、95%CI: 64-94)

が CR に至った (表 1)。

表 1. リツキシマブ投与 3 ヶ月後に CR に至った症例の割合

グループ	尋常性天疱瘡 (N=14)	落葉状天疱瘡 (N=7)	合計 (N=21)
	CR 症例数/全症例数		
ステロイド抵抗例	4/4	0/1	4/5
ステロイド依存例	6/7	4/4	10/11
ステロイド禁忌例	2/3	2/2	4/5
合計	12/14	6/7	18/21

CR を達成しなかった症例のうち、尋常性天疱瘡の 2 例はリツキシマブ投与 180 日後及び 360 日後にそれぞれ CR に至った。また、落葉状天疱瘡の 1 例ではリツキシマブ投与後にはわずかな改善が見られたものの、治療効果は得られなかった。

本試験期間中において、最終的に 20 例 (95%) が CR に至ったが、9 例 (尋常性天疱瘡 6 例、落葉状天疱瘡 3 例) で再発が認められた。寛解から再発までの期間平均値は 18.9 ± 7.9 ヶ月であった。再発が認められた症例のうち 2 例に対してはリツキシマブが再投与され、再度 CR に至った。観察期間中央値の 34 ヶ月時点では、18 例 (86%) の症例が再発せずに寛解を維持しており、そのうち 8 例 (38%) はステロイドの離脱に成功している。

リツキシマブ投与開始から PR 及び CR に至るまでの期間中央値は表 2 の通りである。

表 2. PR 又は CR 到達までの期間中央値

	尋常性天疱瘡 (N=14)	落葉状天疱瘡 (N=7)
寛解までの期間 (日)(四分位範囲)		
PR		
表皮病変	15 (15-30)	30 (30-56)
粘膜病変	60 (30-60)	—
CR		
表皮病変	30 (30-60)	60 (60-90)
粘膜病変	90 (60-90)	—

また、試験終了時点でのステロイド投与量平均値は、ステロイド抵抗例でリツキシマブ投与前の 94.0 ± 10.2 mg/day から 12.0 ± 7.5 mg/day ($P=0.04$) へ、ステロイド依存例では 29.1 ± 12.4 mg/day から 10.9 ± 16.5 mg/day ($P=0.007$) へそれぞれ有意に減少していた。

安全性については、リツキシマブ投与時に 9 例で副作用の発現が認められたが (頭痛 : 3 例、無力症 : 3 例、発熱 : 1 例、悪寒 : 1 例、悪心 : 1 例)、全ての事象が軽度かつ一過性であった。一方、重度の有害事象としては腎盂腎炎 (リツキシマブ投与 12 ヶ月後) と敗血症 (リツキシマブ投与 18 ヶ月) が発現し、敗血症を発症した症例は死亡している。

(結論)

リツキシマブ 1 サイクル投与の結果、観察期間 (26~45 ヶ月、中央値 : 34 ヶ月) 終了後には 18 例 (86%) が主要評価項目を達成し、本剤の有効性が示された。また、本剤投与に

よりステロイドの投与量が大幅に減少したことも示された。一方、重度の副作用が2件生じており、うち1件が死亡に至っていることから、リツキシマブ投与により重度の副作用が発現するリスクを考慮し、本剤の投与対象は最も重症度の高い病型に限定すべきと述べられている。

2) Targeted Immunotherapy with rituximab leads to a transient alternation of the IgG autoantibody profile in pemphigus vulgaris⁷⁾

尋常性天疱瘡患者の細胞接着機能障害においては、Dsg3 エクトドメインに対する特異的抗体 (病原性 IgG) の直接的関与が示唆されていることから、病原性 IgG の発現に対しリツキシマブによる B 細胞枯渇が及ぼす影響を検証するため、多施設共同オープンラベル試験を実施した。

(対象)

以下の条件を満たす尋常性天疱瘡患者を対象とした。: ①組織学的所見、②直接免疫蛍光法によるケラチノサイト上の IgG 及び/又は C3 沈着の検出、③間接免疫蛍光法による血清中自己抗体の検出、④組換え Dsg3 及び Dsg1 を用いた ELISA 法による血清中抗 Dsg 抗体の検出

(方法)

疾患の重症度は、水疱の個数、又は皮膚粘膜びらんの病変面積 (BSA*スコアを用いて定量化) により判断した。 * BSA : Body Surface Area

治療スケジュールは以下の通りである。

- ・ リツキシマブ : 1 回当たり 375 mg/m² を週に 1 回、4 週投与 (day 0, 7, 14, 21)。
- ・ ステロイド : 試験前の投与量を維持するが、病態に応じて漸減。
- ・ 免疫抑制剤 : 試験前の投与量を維持。

(結果)

被験者は、Cologne 大学、Marburg 大学、Rouen 大学の皮膚科で尋常性天疱瘡と診断された成人 22 例で、いずれの症例もコルチコステロイド (1 mg/kg/day から開始し、その後漸減) 及び免疫抑制剤 (100-150 mg/day のアザチオプリン又は 1-2 g/day の MMF) による 3 ヶ月を超える免疫抑制療法を継続するも、皮膚粘膜に病変を有するなど治療抵抗性を示していた。全症例の血清から抗 Dsg3 抗体が検出された。

リツキシマブ治療後 6 ヶ月時点において、粘膜病変スコアは 4.60±1.96 から 1.59±1.80 へ、BSA スコアは 11.05±13.14 から 0.53±1.01 へとそれぞれ著明に減少したほか、抗 Dsg3 抗体価が有意に減少するなど、22 例全例でリツキシマブに対する治療反応性が認められた。さらに、プレドニゾロンの投与量についても、リツキシマブ投与前の 0.63±0.60 mg/kg から 0.20±0.17 mg/kg へ著明に減量可能であった。

一方、リツキシマブを投与した 22 例中 6 例ではリツキシマブ投与後 12 ヶ月から 24 ヶ

月の間に天疱瘡の再発（粘膜又は皮膚の新病変が7日以上継続して発現）が認められ、これらの症例では Dsg3 エクトドメインに対する特異的抗体価が上昇する傾向にあった。

(結論)

難治性尋常性天疱瘡に対するリツキシマブ投与は、Dsg1 及び Dsg3 に対する特異的抗体価を著明に減少させ、臨床的疾患活動性を劇的に改善させる効果を有することが証明された。一方、本試験では 22 例中 6 例がリツキシマブ投与後に再発し、これらの症例では Dsg3 の細胞外ドメインに対する特異的抗体価が上昇しており、特に Dsg3EC1 サブドメインに対する抗体の発現と臨床経過が相関する傾向にあることが示唆された。尋常性天疱瘡の臨床学的再発と Dsg3EC1 及びその他の Dsg3 サブドメインに対する特異的抗体発現の相関については今後更なる研究が必要である。

3) Therapy with rituximab for autoimmune pemphigus: results from a single-center observational study on 42 cases with long-term follow-up⁸⁾

自己免疫性天疱瘡を対象としたコルチコステロイド治療に、リツキシマブを上乗せした際の有効性及び忍容性を検証するため、オープンラベル試験を実施した。

(対象)

重度かつ以下の治療抵抗性の定義を満たす、尋常性天疱瘡又は落葉状天疱瘡患者を対象とした。: ①1.5 mg/kg/day のプレドニゾンを3週間以上、及び最大用量の免疫抑制剤を12週間以上投与するも病勢コントロールが不可能、②免疫抑制剤が使用禁忌、③長期間にわたるコルチコステロイド投与による重度の副作用が発現している

(方法)

主要評価項目はリツキシマブ投与6ヵ月後の完全寛解の割合、副次的評価項目は観察全期間中における完全寛解の割合、6ヵ月以内にコルチコステロイド投与を中止した症例の割合、寛解期間、再発の割合と期間及び有害事象の発現率とした。

また、治療スケジュールを以下に示す。

- ・ リツキシマブ：1回当たり 1,000 mg/body を15日間隔で合計2回投与する。
治療開始6ヵ月後の時点で部分寛解又は治療が奏効しない症例においては、500 mg/body の追加投与を検討する。再発例についても追加投与可とする。
- ・ 前投与薬：リツキシマブの各回投与前にベタメタゾン 4 mg 及びクロルフェナミン 10 mg を静注投与する。
- ・ ステロイド：リツキシマブ初回投与から 0.5 mg/kg/day の経口プレドニゾンを併用し、被験者の状態に応じて翌月中に 0 mg を目標に漸減する。
- ・ 免疫抑制剤：試験前に併用していた免疫抑制剤は全て中止する。

なお、疾患の活動性及び有効性の定義は、最新の国際合意声明に基づき以下の通りとした。

完全寛解・治療離脱 (CR off)	寛解維持のための治療が不要であり、新病変の発現を2ヵ月以上認めない状態
完全寛解・治療維持 (CR on)	寛解維持のために最低限の治療が実施されており、新病変の発現を認めない状態
部分寛解・治療離脱 (PR off)	寛解維持のための治療が不要であり、一過性の新病変は無治療で1週間以内に治癒する状態
部分寛解・治療維持 (PR on)	寛解維持のために最低限の治療が実施されており、一過性の新病変は無治療で1週間以内に治癒する状態
最低限の治療	プレドニゾン 10 mg/day 以下を2ヵ月以上投与すること
再発	1週間以内に回復しない新病変が3ヵ所以上で認められる、又は一旦コントロール可能となった病変が再燃する状態

(結果)

27歳から75歳までの計42例(男性:女性=13例:29例)が登録され、リツキシマブ投与を受けた。このうち37例は重度の皮膚粘膜病変を有する尋常性天疱瘡患者であり、5例が落葉状天疱瘡患者であった。被験者の罹患期間中央値は4.2年(range:1-13年)であり、全症例がコルチコステロイド又は1剤以上の免疫抑制剤による前治療を受けていたが、いずれの症例も病勢コントロールが不可能、又は免疫抑制剤が使用禁忌である、又は長期間にわたるコルチコステロイド投与により重度の副作用が発現しているなど、難治性の天疱瘡患者であった。

全42例のうち36例(86%、95%CI:75-96%)がリツキシマブ投与6ヵ月後にCRに至り(CRまでの期間中央値:70日、range:30-150日)、このうち29例はCR off、7例はCR onであった。なお、CR onの7例は3ヵ月後に全例がCR offへ移行していた。PR onに至った6例に対し500 mg/bodyのリツキシマブを追加投与したところ、4ヵ月後には全例がCR offに至った。

リツキシマブ投与後CRに至った36例のうち18例が寛解を維持し(観察期間:12-59ヵ月)、6例で1回(8-20ヵ月)、9例で2回(1回目:6-24ヵ月、2回目:18-41ヵ月)、3例で3回(1回目:9-16ヵ月、2回目:16-25ヵ月、3回目:30-35ヵ月)の再発を認めた。再発例に対してはリツキシマブ500 mg/bodyが再投与され、その後は再度CR offに至った(図1)。

42例

RTX 1,000 mg/body x 2回					
6例		36例			
PR RTX 500 mg/body		CR			
6例		3例	9例	6例	18例

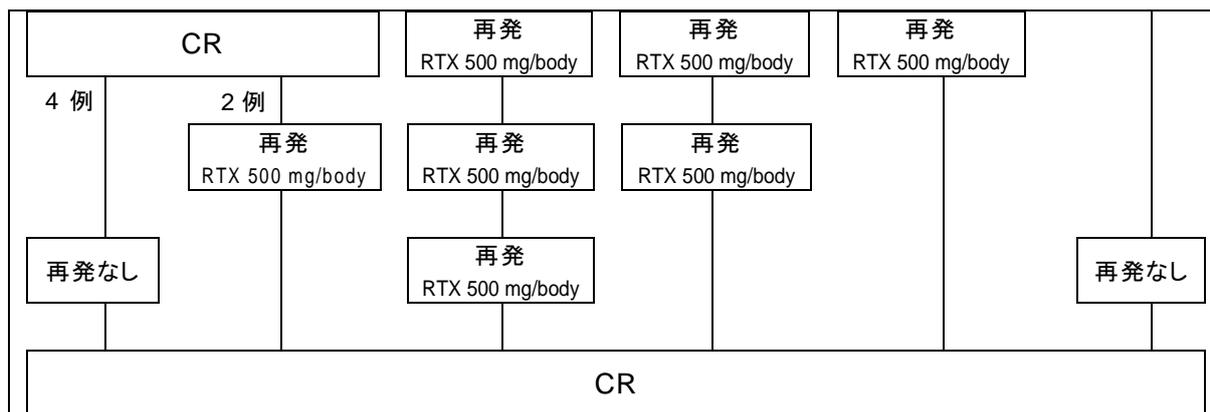


図 1. 全 42 例のフローチャート

(CR : 完全寛解、PR : 部分寛解、RTX : リツキシマブ)

また、リツキシマブ投与は忍容性に優れており、試験期間中に重篤な副作用は認められなかった。リツキシマブ投与に伴う infusion reaction (皮疹、過呼吸、頻脈) が 12 例で確認されたが、投与の一時中断又は投与速度の減速でコントロール可能であった。感染症は尿路感染症が 6 例、肺炎が 2 例、帯状疱疹とヘルペス性角膜炎が 1 例ずつ認められた。70 歳の男性症例においては、リツキシマブ最終投与 12 ヶ月後にパーキンソン病様症状が認められた。

(結論)

以上の結果から、重度の天疱瘡患者に対するリツキシマブとステロイドの併用は安全かつ有効な治療手段であり、免疫抑制剤や免疫グロブリンの追加投与が不要であることが示唆された。また、再発に対するリツキシマブ 500 mg/body の再投与治療も有効であり、コルチコステロイドや免疫抑制剤を投与することなく寛解導入が可能であることが示された。

4) Clinical and immunological outcomes of high- and low-dose rituximab treatments in patients with pemphigus: a randomized, comparative, observer-blinded study⁹⁾

天疱瘡に対するリツキシマブの至適用量について統一見解が得られていないことから、高用量 (2×1,000 mg/body) 及び低用量 (2×500 mg/body) のリツキシマブの有効性を比較検討するため、無作為化並行群間比較試験を実施した。

(対象)

2011 年 10 月から 2012 年 4 月の間に、臨床学的、組織学的及び免疫学的に尋常性天疱瘡又は落葉状天疱瘡、紅斑性天疱瘡と診断された症例を対象とした。

(方法)

被験者をリツキシマブの用法・用量について以下の 2 グループに無作為に割り付け、48 週間観察した。なお、16 歳未満の小児及び 71 歳以上の高齢者、活動性感染症を有する者、

心疾患又はそのほか試験参加において問題となる疾患を有する者等は本試験から除外した。

【グループ A】1回当たり 1,000 mg/body を 15 日間隔で 2 回投与。

【グループ B】1回当たり 500 mg/body を 15 日間隔で 2 回投与。

その他薬剤の治療スケジュールは以下の通りである。

- ・ 前投与薬：リツキシマブの各回投与前に 100 mg のヒドロコルチゾン静注投与。
- ・ ステロイド：試験前の投与量を維持するが、病態に応じて漸減。
- ・ 免疫抑制剤：リツキシマブ投与 4 週間までに中止。
- ・ アジュバント：リツキシマブ投与が奏効せず CR に至らなかった症例に対し、アザチオプリンや MMF を使用。

また、疾患の活動性及び有効性の評価には、最新の国際合意声明で定義された基準を使用し、重症度は Ikeda severity score (ISS) 及び Saraswat's modified oral pemphigus score (SMOPS) を用いて判定した。

主要評価項目は、グループ A 及びグループ B における、早期エンドポイント (疾患コントロールが可能になるまでの期間 (time to disease control : TDC) 及び寛解維持のための地固め療法終了までの期間)、ならびに後期エンドポイント (観察終了時における PR 及び CR 達成率) とした。また、副次的評価項目は 2 グループ間の再発率、コルチコステロイド総投与量、アジュバント投与量、免疫学的マーカーの変化率比較とした。

(結果)

未治療又は既存治療抵抗性、重度の症状を示す 22 例 (男性:女性=11 例:11 例) の天疱瘡患者が登録され、グループ A 又はグループ B に 11 例ずつ割り付けた (表 3)。被験者のうち尋常性天疱瘡 (PV) は 15 例、落葉状天疱瘡 (PF) は 7 例であった。なお、登録された 22 例全てが 48 週の観察期間を終了した。

表 3. 治療開始時における被験者の背景

		グループ A (リツキシマブ 2x1,000 mg/body)	グループ B (リツキシマブ 2x500 mg/body)	P 値
年齢 (平均・年±SD)		33.18±9.94	33.55±13.07	0.44
性別	男性	5	6	0.67
	女性	6	5	
罹患期間 (平均・月)		25.0	15.4	0.16
診断	PV	7	8	0.65
	PF	4	3	
重症度	ISS	6.36	5.91	0.37
	SMOPS	4.55	2.36	0.11

本試験終了までに全症例で疾患コントロールが可能となった。TDC 平均値はグループ A 及びグループ B でそれぞれ 7.09±3.50 週、7.36±4.48 週 (P=0.49)、寛解維持のための地固め

療法終了までの期間はグループ A 及びグループ B でそれぞれ 9.09 ± 3.62 週、 9.82 ± 5.55 週 ($P=0.14$) であった。

また、全症例が PR を達成 (治療 on/off に係らず) し、グループ A の 10 例及びグループ B の全例が CR に至った。PR に至るまでの期間平均値はグループ A 及びグループ B でそれぞれ 14.55 ± 5.73 週、 12.0 ± 6.2 週 ($P=0.67$) であり、CR (アジュバント投与無し) までの期間平均値はグループ A 及びグループ B でそれぞれ 25.20 ± 9.62 週、 18.18 ± 11.37 週 ($P=0.82$) であった。後期エンドポイントで 2 グループ間に統計学的有意差は認められなかった。

一方、リツキシマブ投与開始 40 週間後における ISS 及び SMOPS は両グループで有意に改善しており ($P<0.001$)、特に ISS ではグループ B と比較してグループ A でより顕著な改善が認められた ($P=0.049$)。

試験期間中に生じた再発はグループ A 及びグループ B でそれぞれ 4 例 (36%)、6 例 (64%) であった。再発した症例はいずれもリツキシマブ ($1,000 \text{ mg/body} \times 1$ 回) を追加投与された。グループ B の 2 例では観察期間中 2 回の再発が認められたが、試験全体の症例数が少なかったことから、2 グループ間で再発に関する有意差は認められなかった ($P=0.2$)。

再発までの期間平均値はグループ A で 36 ± 13.86 週、グループ B で 32 ± 11.1 週であり、2 グループ間に統計学的有意差は認められなかった ($P=0.29$)。また、再発に年齢、罹患期間、体表面積、疾患重症度、Dsg 価及び CD19 陽性細胞数との関連は認められなかった。

本試験期間中、グループ A の全例及びグループ B の 10 例でコルチコステロイドが併用された。試験期間中のコルチコステロイド累積投与量は、時間経過に伴い両グループで増量していたが ($P<0.001$)、グループ間に有意差は認められなかった ($P=0.86$)。

リツキシマブ及びコルチコステロイドにより CR に至らなかった症例のうち、グループ A の 2 例及びグループ B の 5 例はステロイド減量を目的としてアザチオプリン、グループ B の 1 例は MMF の投与を受けた。アザチオプリンの累積投与量はグループ A で $3,150 \pm 212.13 \text{ mg}$ 、グループ B で $18,300 \pm 5,848 \text{ mg}$ であり、グループ間に有意差が認められた ($P=0.004$)。

Dsg1 ELISA スコア及び Dsg3 ELISA スコアの値は、グループ A で統計学的有意に減少していた。また、B 細胞数の減少率にグループ間で差は認められなかったが、B 細胞数の回復時期についてはグループ B の方がグループ A よりも 8 週間早かった。

安全性については、軽度の infusion reaction や上気道感染症、下痢、皮膚線条やざ瘡様発疹が両グループで発現していた。これら軽度な副作用の発現件数平均値はグループ A 及びグループ B でそれぞれ 1.36、1.45 であり、有意差は認められなかった。

(結論)

以上より、 500 mg/body のリツキシマブを 15 日間隔で 2 回投与した場合には、 $1,000 \text{ mg/body}$ のリツキシマブを 15 日間隔で 2 回投与した場合と比較して、より治療後の再発

を招きやすく、再発までの期間も短い傾向にあることが示唆された。しかしながら、これらのデータでは2グループ間に統計学的有意差は認められていないことから、今後より多くの被験者でより長期の追跡調査を行うことで、より有用なデータが得られると考えられた。

<日本における臨床試験等※>

1) 厚生労働省稀少難治性皮膚疾患調査研究班により、2009年からステロイド治療抵抗性の自己免疫性水疱症を対象としたリツキシマブの有効性・安全性の探索的研究が実施されている。

(対象)

被験対象は、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、類天疱瘡、後天性表皮水疱症患者で、病勢評価スコアのPDAIが10点以上であり、プレドニゾロン(PSL) 1.0 mg/kg/dayを2週間以上投与するもPDAI 10~15点である患者、又はPSL使用中の患者でPSL 10 mg/dayに減量するまでの間に再燃、再発する患者とした。

(方法)

被験者のPDAIに応じ、PSLの0.5または1.0 mg/kg/dayの28日間投与にリツキシマブの1回当たり375 mg/m²を週1回×4回投与を併用し、その後にPSLを漸減した。なお、免疫抑制剤を併用している症例においては試験期間中に増量すること無く継続使用可とした。治療スケジュールの詳細を以下に示す。

- 1) PSL 1.0 mg/kg/dayを2週間以上投与するもPDAI 10~15点である患者
⇒ PSL 1.0 mg/kg/day×28日+リツキシマブの375 mg/m²/回を週1回×4回投与
- 2) PSL 10 mg/dayに減量するまでの間に再燃・再発する例でPDAI 15点以上の患者
⇒ PSL 1.0 mg/kg/day×28日+リツキシマブの375 mg/m²/回を週1回×4回投与
- 3) PSL 10 mg/dayに減量するまでの間に再燃・再発する例でPDAI 15点未満の患者
⇒ PSL 0.5 mg/kg/day×28日+リツキシマブの375 mg/m²/回を週1回×4回投与

上記治療スケジュール完了後、下記次第にてPSLを漸減した。

35 mg/day 以上	5 mg/週ずつ減量
25 mg/day、30 mg/day	5 mg/2週ずつ減量
12.5 mg/day、15 mg/day、17.5 mg/day、20 mg/day	2.5 mg/4週ずつ減量
10 mg/day 以下	1 mg/12週ずつ減量
0.1 mg/kg/dayにて維持	

主要評価項目は、リツキシマブ投与開始40週までの間における寛解症例の割合(寛解: PSL 10 mg/day以下で2ヵ月以上、皮疹新生を認めない)、および高度の有害事象発現率(Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE)でgrade 3~5)とした。

また、リツキシマブ投与開始から 40 週目までの間の PDAI スコアの推移、天疱瘡抗体値 (抗 Dsg1 抗体、抗 Dsg3 抗体)/類天疱瘡抗体値 (抗 BP180 抗体、抗 230 抗体)、ステロイド投与量についても検討した。

(結果)

2009 年 7 月から 2013 年 12 月の間に 10 例 (男性:女性=5 例:5 例、尋常性天疱瘡 4 例、落葉状天疱瘡 5 例、水疱性類天疱瘡 1 例) が登録された。天疱瘡/類天疱瘡の臨床症状スコアの PDAI/BPDAI の中央値は 14.8 (範囲: 6-24) で、全症例がステロイド療法などの既存療法による前治療を受けていたが、いずれの症例も病勢コントロールが不可能、又は長期間にわたるコルチコステロイド投与により重度の副作用が発現している又は発現が危惧されるなど、難治性の天疱瘡患者であった。

有効性については、登録 10 例中 9 例が PDAI スコアの減少と PSL の減量を認め、有効と判断された (有効率 90%)。病型別にみた場合、尋常性天疱瘡の 4/4 例、落葉状天疱瘡の 5/5 例、水疱性類天疱瘡 0/1 例が有効であり、天疱瘡の 9 例全例に有効性が認められ、このうち 5 例が寛解基準を満たした。

PDAI/BPDAI スコアの中央値はベースラインの 14.5 点 (範囲: 6-24) から 40 週時の 0.5 点 (範囲: 0-15) へと有意に減少し ($P=0.002$)、5 例が 0 点と症状消失に至っている (図 1)。

ステロイド量も漸減が可能であり、全例で 10 mg/day 以下への減量に成功している。また、自己抗体 (Dsg 1, Dsg 3, BP180) の濃度についても減少した (図 2)。

図 1: PDAI/BPDAI の推移

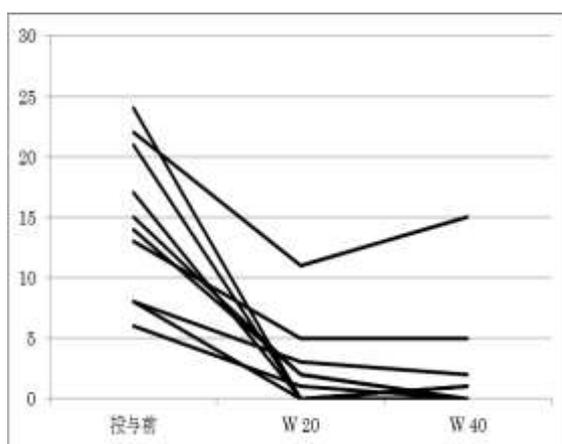
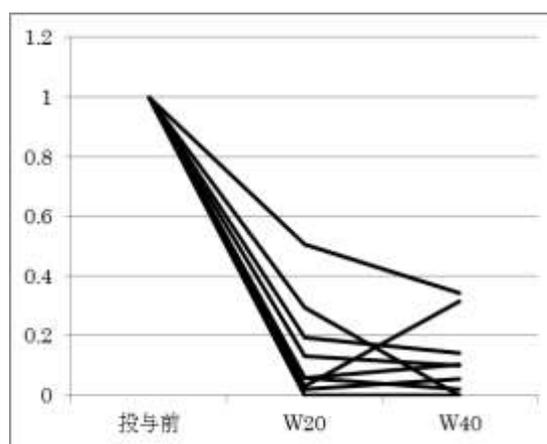


図 2: 自己抗体の濃度推移



投与前値を 1 とした場合の比率で表示

安全性については、試験治療開始から 40 週時までの間に計 60 件の有害事象が認められたが、そのほとんどは grade 1, 2 の軽微なものであった。

リツキシマブとの関連性が否定できない grade 3 以上の副作用は 4 例に計 6 件認められ、その内訳は 1 例に齲歯、1 例に皮膚感染と肺感染 (カリニ肺炎)、1 例に化膿性肩関節炎と

敗血症ショック、1例に高 γ GTP血症が発現した。

このうち、肺感染（カリニ肺炎）及び化膿性肩関節炎については重篤な有害事象と判断された。肺感染（カリニ肺炎）を発現した例は73歳の男性でアザチオプリンの併用があり、試験治療開始から24週目に発現した。化膿性肩関節炎を発現した例は58歳の男性でアザチオプリンを併用しており、試験治療開始から12週目に発現した。本症例は試験登録の約半年前にもMRSA敗血症を発現している。なお、いずれの事象も対象療法により回復している。

Grade 4以上の有害事象は認められず、リツキシマブ投与時のinfusion reactionも認められなかった。

(結論)

既存治療抵抗性の天疱瘡に対するステロイド+リツキシマブの併用により、疾患活動性の軽減とステロイドの漸減が可能であった。副作用のほとんどは軽微なものであったが、感染症の発現には注意が必要であり、特に長期に及ぶステロイド治療や免疫抑制剤の併用がある症例、重篤な感染症の既往を有する例では十分に観察する必要性が窺えた。本試験結果よりリツキシマブはステロイド等の既存治療抵抗性の天疱瘡に対する治療選択肢の一つとして有用であると考察された。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

1) World Workshop on Oral Medicine VI: a systematic review of the treatment of mucocutaneous pemphigus vulgaris¹⁰⁾

2003年から2013年の期間に報告された研究を対象に、尋常性天疱瘡に対する有効性及び安全性に優れた治療法の確立を目的とし、Cochrane 共同計画方法論に基づきシステマティック・レビューを行った。

本レビューでは、EBMのデータベースであるCochrane DatabaseのOvid CENTRAL、DARE、Ovid MEDLINE、Ovid EMBASE及びPubMedデータベースにおいて、“pemphigus”かつ“vulgaris”、又は“pemphigus vulgaris”かつ“Randomized Controlled Trial 又は Clinical Trial 又は Controlled Clinical Trial”のキーワードで検索をかけ、得られた1,054報のうち14報の無作為化比較試験又は比較臨床試験、及び110報の観察研究について最終解析を行っている。主要評価項目は疾患の寛解と死亡率とし、主な副次的評価項目は再発までの期間、天疱瘡重症度スコアとした。

96.8% (120報) の試験又は研究でコルチコステロイドが使用されており、最も頻繁に用いられた免疫抑制剤はアザチオプリン及びミコフェノール酸モフェチルであった。一方、生物学的製剤の中でも特にリツキシマブと静注用免疫グロブリンの研究報告が急増しており、今後これらの薬剤が世界的な尋常性天疱瘡の疾患マネジメントにおける至適療法の

一つとして位置付けられる可能性があることを示唆している。

2) A comprehensive analysis of treatment outcomes in patients with pemphigus vulgaris treated with rituximab¹¹⁾

PubMed データベースにおいて“RTX”及び“PV”のキーワードで検索をかけ、英語で報告された試験/研究を抽出した。また、それらの報告を症例報告と症例シリーズ報告に分類し、さらにリツキシマブの用法・用量について、リンパ腫型プロトコル (リツキシマブ 1 回当たり 375 mg/m²を週 1 回計 4 回点滴静注) 又は関節リウマチ型プロトコル (リツキシマブ 1 回当たり 1,000 mg/body 又は 500 mg/body を 2 週間間隔で計 2 回 (day 1, 15) 投与) 又はいずれかの改変型プロトコルに分類した。なお、本レビューにおいて落葉状天疱瘡ならびに腫瘍随伴性天疱瘡は解析対象から除外した。リツキシマブ治療を受けた 499 例の難治性天疱瘡患者が選択基準に該当し、そのうち、リンパ腫型プロトコルの症例シリーズ報告で 184 例、症例報告で 40 例、関節リウマチ型プロトコルの症例シリーズ報告で 209 例、改変型プロトコルの症例シリーズ報告で 58 例、症例報告で 8 例の患者が本レビューの解析対象となった。なお、関節リウマチ型プロトコルの症例報告は認められなかった。

リンパ腫型プロトコルの症例報告において、リツキシマブ投与後の完全寛解・治療維持例 (CR on) は 50%、完全寛解・治療離脱例 (CR off) は 20%、部分寛解は 25%、非奏効例 (NR) は 5%であった。8 例 (20%) で再発が認められ、再発までの期間平均値は 12.3 ヶ月 (range : 0.5-29) であった。感染症又は敗血症による SAE が 5 件 (12.5%) 発現した。

症例シリーズ報告においては、より多くの症例が関節リウマチ型プロトコルによるリツキシマブ投与を受けていた。なお、関節リウマチ型プロトコルのうち、1 回当たり 1,000 mg/body の投与を受けた症例は 188 例、500 mg/body の投与を受けた症例は 21 例であった。プロトコルごとの主な成績を表 4 に示す。

その他のデータとして、リンパ腫型プロトコルによる治療を受けた症例のうち、リツキシマブ投与後に治療離脱となった症例は 7.6%であり、残りの症例は寛解維持療法としてコルチコステロイド (43.4%) 又は免疫抑制剤 (0.7%) 又はコルチコステロイド+免疫抑制剤 (48.3%) の投与を受けていた。一方、関節リウマチ型プロトコルでも 40.1%の症例がリツキシマブ投与後にこれらの薬剤による寛解維持療法を行っていたが、そのうち約 65.0%は再発し、79.9%の症例がリツキシマブの再投与を受けていた。また、改変型プロトコルの一例としては、6 例が第一選択治療としてリツキシマブ 1 回当たり 500 mg/m²を週 1 回計 4 回点滴静注しており、そのうち 83.3%の症例が投与 6 ヶ月後に再発していた。再発に対しては同用法・用量でリツキシマブを再投与するか、又は免疫抑制剤による治療を行っていた。

重篤な有害事象及び死亡の発現率は、リンパ腫型プロトコルと関節リウマチ型プロトコルで同等であった。

表 4. プロトコルごとの成績比較 (症例シリーズ報告)

プロトコル	症例数	アウトカム	再発率	再発までの期間 [month]	再発に対する再投与率	SAE 件数	観察期間(平均) [month]
リンパ腫型	184	CR on:57.6% CR off:27.1% PR:14.6%	40.7%	16.9	24.4%	9	28.9
関節リウマチ型	209	CR on:47.3% CR off:39.7% PR:11.4% NR:1.4%	65.0%	15.7	79.9%	4	21.9
改変型	58	CR on:16.1% CR off:58.0% PR:19.35%	32.2%	13.3	72.2%	2	29.5

CR on:完全寛解 (治療維持)、CR off:完全寛解 (治療離脱)、NR:非奏効、PR:部分寛解、SAE:重篤な有害事象

次に、関節リウマチ型プロトコルのうち、1回当たり 1,000 mg/body の投与を受けた症例と 500 mg/body の投与を受けた症例の比較結果を表 5 に示す。CR on の割合は両群で同等であるが、CR 全体の割合は 500 mg/body 投与群と比較して 1,000 mg/body 投与群の方が高かった。PR 率は 500 mg/body 投与群の方が高く、リツキシマブ投与後に治療離脱となった症例の割合は 1,000 mg/body 投与群の方が有意に高かった。

表 5. 関節リウマチ型プロトコル 1,000 mg/body と 500 mg/body の比較

パラメータ	1,000 mg/body N=188	500 mg/body N=21	P 値
リツキシマブ再投与率	85.6%	28.0%	<0.0001
臨床学的アウトカム			<0.0001
CR off	42.0%	19.0%	
CR on	46.8%	52.0%	
PR	9.5%	28.6%	
NR	1.5%	0%	
リツキシマブ投与後の寛解維持療法の種類			<0.0001
コルチコステロイド	2.1%	0%	
免疫抑制剤	8.5%	0%	
コルチコステロイド+免疫抑制剤	26.0%	28.5%	
治療離脱	63.8%	23.8%	
再発率	67.0%	47.6%	<0.0001
再発までの期間 (月)	15.7	15.4	
観察期間平均値 (月)	21.9	15.5	NS
SAE 発現率	2.1%	0%	NS
死亡率	1.0%	0%	NS

以上より、本解析の結果、リツキシマブは天疱瘡に対して有用かつ有益な生物学的製剤であることが明らかとなった。また、天疱瘡は再発率の高い疾患であることから薬剤投与により長期寛解が得られない可能性があることも示唆されており、リツキシマブの最適な

用法・用量について今後更なる検討が必要と述べられている。

3) Efficacy of Rituximab for Pemphigus: A Systematic Review and Meta-analysis of Different Regimens¹²⁾

調査開始から 2014 年 10 月 31 日までに報告された研究を対象に、PubMed、MEDLINE、EMBASE 及び Cochrane Library のデータベースにおいて、“pemphigus foliaceus” 又は “pemphigus vulgaris”、又は “pemphigus かつ rituximab” のキーワードで検索をかけ、ヒトを対象とした試験又は研究のうち、天疱瘡を対象としたリツキシマブ投与に関する無作為化比較試験又は 5 症例以上の症例報告シリーズに解析対象を絞り、さらに英語で報告された文献を抽出した。評価の対象となったパラメータは、リツキシマブ治療第 1 サイクル後の完全寛解 (CR) 率、疾患コントロールまでの期間、CR on 又は CR off までの期間、CR 持続期間及び再発率とした。

また、リツキシマブの用法・用量について high-dose と low-dose の定義を次のように設定し、リツキシマブを免疫吸着療法と併用した場合については別カテゴリーとした。

- ・ High-dose : ①リンパ腫型プロトコル又は関節リウマチ型プロトコル
 - ②375 mg/m²を週 1 回、計 3~5 回投与
 - ③1 回当たり 500 mg/body を週 1 回、計 4 回投与
- ・ Low-dose : ①375 mg/m²を週 1 回、計 2 回投与
 - ②1 回当たり 500 mg/body を 2 週間間隔で計 2 回 (day 1, 15) 投与

データベース検索により得られた全 165 報の試験/研究のうち、30 報 578 例の天疱瘡患者 (落葉状天疱瘡 : 82 例、尋常性天疱瘡 : 496 例) がメタ・アナリシス解析の対象となった。患者の平均年齢と天疱瘡の平均罹患期間はそれぞれ 48.2 歳と 4.1 年であり、男性は 291 例 (51.8%)、453 例は high-dose リツキシマブ治療、52 例は low-dose リツキシマブ治療を受け、73 例は免疫吸着療法との併用療法を受けていた。症例全体の疾患コントロールまでの期間、CR on 及び寛解持続期間はそれぞれ、1.1 ヶ月、5.8 ヶ月及び 14.5 ヶ月であった。また、全体の CR 率及び主要な有害事象の発現率はそれぞれ、75.8%及び 3.3%であった。治療開始から 6 ヶ月時点、12 ヶ月時点及全体の再発率はそれぞれ、2% (n=11/533)、14% (n=69/484)、40.2% (n=214/533)であった。

さらに、17 試験 213 症例を対象に high-dose リツキシマブ治療 vs. low-dose リツキシマブ治療について単変量解析を実施した。年齢、性別、天疱瘡の病型分類、罹患期間、疾患重症度及び観察期間をそれぞれ補正したところ、CR 率、疾患コントロールまでの期間、CR on までの期間及び再発率について、high-dose リツキシマブ治療と low-dose リツキシマブ治療の間に統計学的有意差は認められなかった。しかしながら、high-dose リツキシマブ治療は low-dose リツキシマブ治療と比較して、寛解持続期間を有意に延長していた (high-dose vs. low-dose : β 回帰係数 2.57、95%CI : 1.19-4.95)。また、罹患期間は CR 率に有意に関連しており (オッズ比 : 0.90、95%CI : 0.80-0.97)、観察期間の延長は寛解持続期間を有意に延長し (β 回帰係数 0.47、95%CI : 0.59-0.64)、再発率を有意に上昇させていた

(オッズ比：1.11、95%CI：1.02-1.20)。一方、疾患の重症度と寛解持続期間の間には僅かに有意な逆相関があることが示唆された (β 回帰係数 -2.61、95%CI：-4.89-0.34、 $p=0.07$)。

本レビューの結果、天疱瘡に対するリツキシマブの有用性が明らかとなり、統計学的有意差は認められないものの、CR 率の向上や疾患コントロールまでの期間の短縮、CR on までの期間短縮又は寛解持続期間の延長に対してはリンパ腫型プロトコルがより関与している傾向にあることが示唆された。この点については、リンパ腫型プロトコルが総投与回数で関節リウマチ型プロトコルを上回ることが原因にあると推測されるが、他のレビューにおいては関節リウマチ型プロトコルの方がCR 率でリンパ腫型プロトコルを上回るとの報告がなされていることから、治療ガイドラインを構築する上では今後はより大規模なコントロール試験を実施する必要があると述べられている。

(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>

1) Braun-Falco's Dermatology 3rd Edition (2008) ¹³⁾ Chapter 46 : Autoimmune Bullous Diseases

これまでに実施されたいくつかの研究から、rituximab が天疱瘡に対する有効なアジュバントであることが示唆されていることに言及している。Rituximab の投与による末梢血 B 細胞の一時的な枯渇は本剤投与から数日以内に生じるが、治療効果は通常数週間後に発現すると記載されている。

2) Clinical Dermatology : A Color Guide to Diagnosis and Therapy 5th Edition (2009) ¹⁴⁾ Chapter 16 : Vesicular and Bullous Disease

これまでに rituximab は既存治療に抵抗性を示す尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、腫瘍随伴性天疱瘡に対して使用されていると記載されている。本剤による治療効果が投与から遅れて発現する可能性があることから、疾患コントロールのために治療が長期に亘る可能性があるとして述べられている。Rituximab の用法・用量は、通常 375 mg/m² を 1 週間に 1 回 4 週連続で静注投与とされており、本剤投与により感染症の罹患リスクが上昇するとある。

また rituximab と IVIg の併用療法が、既存治療に抵抗性を示す尋常性天疱瘡に有効であると記載されている。

3) Rook's Textbook of Dermatology 8th Edition (2010) ¹⁵⁾ Chapter 40 : Immunobullous Diseases

既存治療に抵抗性を示す尋常性天疱瘡の一部の症例に対し、抗 CD20 抗体 (rituximab) が治療効果を示すと記載されている。なお、rituximab 投与による重篤な敗血症の発現が懸念されている。

4) Andrews' Diseases of the Skin Clinical Dermatology 11th Edition (2011) ¹⁶⁾ Chapter 21 : Chronic Blistering Dermatoses

これまでの報告から、rituximab と IVIg の併用療法が既存治療抵抗性の尋常性天疱瘡の一部症例に対し劇的な治療効果を示すことが示唆されていることから、いくつかの規制当局では、重症例に対する治療において rituximab を第一選択薬として位置付けることを検討中と記載されている。そのほか再発性の天疱瘡患者に対する治療として、rituximab 又は IVIg 又はシクロホスファミドの単剤療法、あるいはこれらの薬剤と血漿交換との併用療法を推奨している。その一方で、重症感染症及び PML といった副作用が生じる可能性についても言及している。

また rituximab は、既存治療抵抗性の落葉状天疱瘡に対する治療としても推奨されている。

5) Harrison's principle of internal medicine 19th Edition (2015) ¹⁷⁾ Part 2 Chapter 73 : Immunologically Mediated Skin Diseases

自己免疫皮膚疾患のうち、尋常性天疱瘡に対する治療としてリツキシマブが記載されている。

尋常性天疱瘡の治療の基本は、グルココルチコイドの全身投与である。中等症~重症の患者では通常、prednisone 1 mg/kg/day から治療を開始する。治療開始から 1~2 週間経過しても皮疹の新生が続くようであれば、prednisone を増量するか、あるいは azathioprine (2~2.5 mg/kg/day)、mycophenolate mofetil (20~35 mg/kg/day)、cyclophosphamide (1~2 mg/kg/day) のような他の免疫抑制薬を併用する必要がある。重症患者、治療抵抗性患者には、血漿交換 [6 回の大量交換 (1 回に 2~3L ずつ) を約 2 週間] や静注用免疫グロブリン (IVIg、6~8 週ごとに 2 g/kg を 3~5 日以上) とならび、rituximab (375 mg/m²/週を 4 回又は 1 日目と 15 日目に 1,000 mg/body) が有効であるとしている。重症で進行性の疾患を早急にコントロールすることによって、疾患の重症度や症状持続軽減をもたらすことが重要であり、治療抵抗性へと進行するのを避けるために、rituximab とグルココルチコイド投与を早期に行うべきとする意見があることにも言及している。

一方、落葉状天疱瘡は一般的に尋常性天疱瘡と比較すると軽度の疾患で予後はよいとされているが、重症患者、治療抵抗性患者には、尋常性天疱瘡の場合と同じように、より積極的な治療が必要となる可能性もあると記載されている。

6) Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine 8th Edition (2012) ¹⁸⁾ Chapter 54 : Pemphigus

Rituximab は、既存治療 (コルチコステロイド、azathioprine、MMF) 抵抗性またはコルチコステロイド禁忌の天疱瘡に対する有用な治療法として記載されている。用法・用量については、rituximab 375 mg/m²/週を 4 回あるいは 1,000 mg/body を 1 日目と 15 日目に

静注投与とある。多くの症例で1コースの治療によりその効果が認められ、86%の症例で34ヵ月以上完全寛解が維持されると考えられているが、一方で再発を繰り返す難治例も存在し、そのような患者に対しては6ヵ月以内に本剤の再投与が行われうると述べられている。ただし、稀ではあるがカリニ肺炎、HBVの再活性化、JCウィルスの感染又は再燃による進行性多巣性白質脳症(PML)等の重篤な感染症が生じる可能性があるため、rituximab投与後の適切な観察が必要であると記載されている。

7) Goldman-Cecil Medicine 25th Edition (2015) ¹⁹⁾ Chapter 439 : Macular, Papular, Vesiculobullous, and Pustular Diseases

天疱瘡の治療法は、患者の年齢、合併症の有無、疾患の進行度、疾患のサブタイプにより異なるが、基本的にコルチコステロイドの全身投与(prednisone 1 mg/kg/day)が選択される。Rituximabを選択する際には375 mg/m²/weekを4週静注投与するとあり、治療期間は疾患の活動性等に応じて定められると記載されている。

なお、腫瘍随伴性天疱瘡については難治性の病態であるものの、rituximabの投与が有効である場合もあると述べられている。

<日本における教科書等>

1) 今日の皮膚疾患治療指針「水疱症 最近の動向」²⁰⁾

抗CD20抗体(リツキシマブ)療法は自己免疫性水疱症でも使用され、天疱瘡や類天疱瘡では治療の1つの選択肢となりつつあり、特にほかの治療が無効な重症例で有効であると記載されている。用法・用量については、リツキシマブ1回量375 mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注とあり、免疫抑制効果から感染症などの副作用が生じる可能性があるため、特に小児や高齢者では注意すべきと記載されている。

2) ハリソン内科学 第4版²¹⁾ 54章 : 免疫学的機序により生じる皮膚疾患

尋常性天疱瘡では、重症患者及び治療抵抗性患者には、血漿交換〔6回の大量交換(1回に2~3Lずつ)を約2週間〕、静注用免疫グロブリン(IVIg、6~8週ごとに2 g/kgを3~5日以上)と共に、rituximab(375 mg/m²/週を4回又は1日目と15日目に1,000 mg/body)が有効であるとしている。重症で進行性の疾患を早急にコントロールすることによって、疾患の重症度や症状持続軽減をもたらすことが重要であると記載されており、治療抵抗性へと進行するのを避けるために、rituximabとグルココルチコイド投与を早期に行うべきとする意見があることにも言及している。

(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>

1) 自己免疫性皮膚疾患を対象としたリツキシマブ使用に関するリコメンデーション⁵⁾

独語圏の皮膚科専門医/リウマチ専門医/がん専門医より、自己免疫性水疱性皮膚疾患に対するリツキシマブ治療について合同声明が発表されている。

その中では、腫瘍随伴性天疱瘡に対してリツキシマブ投与を推奨しているほか、その他の天疱瘡に対しリツキシマブを使用する判断基準として、疾患が重症化している場合や慢性化している場合、及び治療に対し抵抗性を示す場合が挙げられている。また、免疫抑制剤使用による合併症を有する症例や免疫抑制剤の使用禁忌例に対してもリツキシマブの使用を検討するよう推奨している。

リツキシマブの推奨用法・用量は、 $375 \text{ mg/m}^2/\text{週}$ (1 サイクル) の 4 回投与のほか、既に関節リウマチに対する治療で承認となっている、1 回当たり $1,000 \text{ mg/body}$ を 2 週間間隔で計 2 回 (day 1, 15) 投与する用法・用量についても推奨されている。さらに、リツキシマブとその他の補助療法 (免疫吸着療法など) との併用についても記載されている。

2) 天疱瘡のマネジメントガイドライン²²⁾

これまでに、高用量ステロイドや免疫抑制薬が奏効しない症例に対するリツキシマブ治療 (用法・用量は、1 回当たり 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回点滴静注) の有効性が報告されていることに言及し、治療奏効までの期間が短いことや血清中抗デスモグレイン抗体が減少すること、奏効後にはステロイドを減量できるといった点で天疱瘡に対するリツキシマブ治療が有用であることが述べられている。

また、リツキシマブと IVIg の併用療法により劇的な臨床的寛解が得られることや自己抗体を速やかに減少 (その後 2 年以上にわたり、抗体価は検出値以下を維持) させることができるとの報告が示されており、今後はこの併用療法が天疱瘡に対する有力な治療法になり得ると示唆されている。

<日本におけるガイドライン等>

1) 天疱瘡診療ガイドライン¹⁾

日本皮膚科学会ガイドライン作成委員会らは、天疱瘡を対象としてこれまでに報告された研究の中から 5 報を引用し、リツキシマブ $375 \text{ mg/m}^2/\text{週}$ (1 サイクル) の 4 回投与は、従来のステロイド・免疫抑制剤などに治療抵抗性の天疱瘡重症例に対し有用な治療法であると位置づけている (推奨度 C1 : 行うことを考慮しても良いが、十分な根拠がない)。

(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

独立行政法人 科学技術振興機構が提供する JDreamIII から検索された、本邦におけるリツキシマブの重症天疱瘡への応用に関する報告を以下に示す。

1) リツキシマブが奏効し長期の完全寛解を維持し得た重症尋常性天疱瘡の 1 例。著者

名：松倉節子（横浜市立大学附属市民総合医療センター皮膚科），他。資料名：日本皮膚科学会雑誌 2013;123:415-423. 報告例数：1 例。有効性に関する記述：リツキシマブ 1,000 mg/body を 2 週間間隔で計 2 回投与したところ、1 ヶ月で完全寛解に至り、その後 18 ヶ月以上完全寛解を維持した。また、早期のステロイドの漸減が可能となった。安全性に関する記述：遅発性好中球減少や重症感染症などの副作用は認められていない。（参考文献 23）

- 2) 難治性重症尋常性天疱瘡に対してリツキシマブを使用した 1 例。著者名：鷲尾健（神戸大学大学院医学研究科内科系講座皮膚科学分野），他。資料名：日本皮膚科学会雑誌 2012;122:2655-2661. 報告例数：1 例。有効性に関する記述：リツキシマブ 375 mg/m²/週を計 4 回投与したところ、臨床症状及び抗デスモグレイン抗体価は速やかに改善した。その後約 4 年間経過観察したところ、抗体価は徐々に再上昇を認めるものの、臨床症状は以前よりも軽症に留まっている。安全性に関する記述：口腔内カンジダ以外は重篤な感染症等の副作用はなかった。（参考文献 24）

（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な天疱瘡

現在本邦における天疱瘡治療は、海外と同様ステロイド内服が中心となっている。ステロイドによる初期治療の効果が不十分と判断された場合には、ステロイド内服療法に加え、ステロイドパルス療法、血漿交換療法、大量 IVIg 療法、免疫抑制剤などを併用して病勢のコントロールをはかる。初期治療が奏効した場合には、治療維持期としてステロイドを漸減していく。

一方で、ステロイド内服により生じるステロイド性糖尿病、高脂血症、骨粗鬆症や感染症などの一連の副作用は時に重篤化し、天疱瘡を治療する際に直面する重要な課題となっている。さらに、天疱瘡の治療においては治療導入期において病勢が制御できない症例、治療維持期においてステロイド漸減が困難な症例が存在するほか、免疫抑制剤などの併用治療に対し抵抗性を示す難治例も認められており、そのような治療抵抗例に対する新規治療法の確立が求められている。

したがって、リツキシマブが使用される対象患者は、既存治療で効果不十分又は副作用により既存治療が使用禁忌の患者と考える。

< 要望用法・用量について >

1) 1 回当たり 375 mg/m² を 4 週間投与の用法・用量を要望する。

天疱瘡を対象とした海外における多くのコホート研究や症例報告では、リツキシマブの 1 回当たり 375 mg/m² を 4 週間投与、または 1 回当たり 1,000 mg/body を 2 週間間隔で計 2 回 (day 1, 15) 投与のいずれかの用法・用量が使用されており、どちらの用法・用量でも

有効及び安全であった事が報告されている。また、これらの用法・用量はハリソン内科学にも記載されている。

リツキシマブの1回当たり 375 mg/m^2 の4回投与は、B細胞性悪性リンパ腫に対する日米欧における承認用量であり、1回当たり $1,000 \text{ mg/body}$ の2週間間隔で2回投与は欧米における関節リウマチに対する承認用量である。

国内におけるリツキシマブ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、上記2つの用法・用量が検討され忍容性が確認されている²⁵⁾。また、国内の難治性ループス腎炎を含む難治性 SLE を対象とした臨床第 II 相試験では、1回当たり $1,000 \text{ mg/body}$ を2週間間隔で計2回投与 (day 1, 15) する用法・用量を用いており、有効性と安全性を確認している²⁶⁾。

従って、日本人の天疱瘡患者に対しても、リツキシマブの1回当たり $1,000 \text{ mg/body}$ を2週間間隔で計2回投与は安全で有効と考えられるが、 375 mg/m^2 の4回投与は既に本邦でB細胞悪性リンパ腫、ANCA関連血管炎及び難治性ネフローゼ症候群に対する承認用法・用量として安全性に関する情報の蓄積があり、日本皮膚科学会ガイドラインでも示されていることから、1回当たり 375 mg/m^2 の4回投与を要望用法・用量とした。

<臨床的位置づけについて>

1) 現在、世界的にリツキシマブの天疱瘡治療への適応を承認されている国はなく、適応外使用されているのが現状である。近年、リツキシマブによる天疱瘡の治療により治療抵抗例の寛解導入が可能となっているほか、早期のリツキシマブ単剤投与症例で完全寛解を達成している報告例もあることから、リツキシマブは他の免疫抑制剤と同様のステロイド減量作用だけでなく、単剤で疾患コントロールを目指すことが可能であることが示唆されている。

このように、我が国においてもリツキシマブが使用できるようになれば、既存治療抵抗性の天疱瘡に対する治療の基本戦略が変わる可能性もあり、様々な困難を有する天疱瘡患者に大きな希望を与えられるものと考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 天疱瘡は厚生労働省の指定難病に認定された自己免疫疾患であり、我が国における患者数は国内で約6,000例と非常に限定されている。また、天疱瘡に対するリツキシマブの使用報告は2002年頃から300例以上に及び、国内外でリツキシマブの有効性及び安全性が報告されている。

さらに、本邦ではこれまでに慶應義塾大学医学部皮膚科 天谷雅行 教授を研究代表者とした、ステロイド治療抵抗性の天疱瘡に対するリツキシマブの医師主導臨床研究が10例(天疱瘡9例、類天疱瘡1例)の患者を対象に実施されており、海外試験と同等以上の本剤の有効性が確認されている。先述の通り、国内外ガイドライン及び教科書等において本剤による治療が推奨されていることから、天疱瘡患者におけるリツキシマブの有

用性についてはエビデンス十分であり、新たな臨床試験を実施する必要はないと考える。但し、製造販売後調査は必須と考える。

5. 備考

6. 参考文献一覧

- 1) 天谷雅行, 他. 日本皮膚科学会ガイドライン 天疱瘡ガイドライン. 日皮会誌 2010;120:1443-1460.
- 2) 佐久間正寛, 他. 本邦における天疱瘡患者の quality of life について (第一報). 日皮会誌 2000;110:283-288.
- 3) 谷川瑛子. 自己免疫疾患としての水疱症 III.水疱症の新しい治療法. アレルギー・免疫 2014;21:38-45.
- 4) Langan SM, et al. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris--incidence and mortality in the UK: population based cohort study. BMJ 2008;337:a180.
- 5) Hertl M, et al. Recommendations for the use of rituximab (anti-CD20 antibody) in the treatment of autoimmune bullous skin diseases. J Dtsch Dermatol Ges 2008;6:366-373.
- 6) Joly P, et al. A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. N Engl J Med 2007;375:545-552.
- 7) Müller R, et al. Targeted Immunotherapy with rituximab leads to a transient alternation of the IgG autoantibody profile in pemphigus vulgaris. Dermatol Res Pract 2010;2010 article ID 321950. doi:10.1155/2010/321950.
- 8) Cianchini G, et al. Therapy with rituximab for autoimmune pemphigus: results from a single-center observational study on 42 cases with long-term follow-up. J Am Acad Dermatol 2012;67:617-622.
- 9) Kanwar AJ, et al. Clinical and immunological outcomes of high- and low-dose rituximab treatments in patients with pemphigus: a randomized, comparative, observer-blinded study. Br J Dermatol 2014;1341-1349.
- 10) McMillan R, et al. World Workshop on Oral Medicine VI: a systematic review of the treatment of mucocutaneous pemphigus vulgaris. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2015;120:132-142.
- 11) Ahmed AR, et al. A comprehensive analysis of treatment outcomes in patients with pemphigus vulgaris treated with rituximab. Autoimmun Rev 2015;14:323-331.
- 12) Wang HH, et al. Efficacy of Rituximab for Pemphigus: A Systematic Review and Meta-analysis of Different Regimens. Acta Derm Venereol 2015 Apr 17. [Epub ahead of print as of 2015/10/14]
- 13) Braun-Falco's Dermatology 3rd Edition.
- 14) Clinical Dermatology : A Color Guide to Diagnosis and Therapy 5th Edition.
- 15) Rook' s Textbook of Dermatology 8th Edition.
- 16) Andrews' Diseases of the Skin Clinical Dermatology 11th Edition.
- 17) Dan L. Longo, et al. Harrison's principle of internal medicine 19th Edition.
- 18) Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine 8th Edition.
- 19) Goldman-Cecil Medicine 25th Edition.
- 20) 塩原哲夫, 他 編. 医学書院 2012 今日の皮膚疾患治療指針

- 21) ハリソン内科学 第4版
- 22) Ruocco E, et al. Pemphigus: associations and management guidelines: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2013;31:382-390.
- 23) 松倉節子, 他. 日皮会誌 2013;123:415-423.
- 24) 鷺尾健, 他. 日皮会誌 2012;122:2655-2661.
- 25) Tanaka Y, et al. A multicenter phase I/II trial of rituximab for refractory lupus erythematosus. *Mod Rheumatol* 2007;17:191-197.
- 26) Tanaka Y, et al. Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis who are refractory to conventional therapy. *Mod Rheumatol* 2015 Aug 19:1-7. [Epub ahead of print as of 2015/10/14]