

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（1）（2））

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	IV-7
	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
	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天疱瘡
	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 ² を週1回計4回点滴静注
	備考	(特記事項等)
希少疾病用医薬品の 該当性(推定対象 患者数、推定方法につ いても記載する。)	約 <u>6,100</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定されており、特定疾患医療受給者証交付件数に基づい	

	<p>て患者数の推計が可能である。平成 26 年の天疱瘡特定疾患医療受給者証交付件数は 6,070 件と報告されている。</p> <p>天疱瘡治療の主体はステロイド剤内服を中心とした免疫抑制療法であり、通常はステロイド剤内服開始 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剤の漸減を開始する。ステロイド剤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^{企業見解文献-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 6,100 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研究であり、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>現在の国内の開発状況</p>	<p><input type="checkbox"/> 現在開発中 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中)</p> <p><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)</p> <p>(特記事項等) 国内における開発については、慶應義塾大学病院皮膚科 天谷先生のグループを中心に、医師主導治験の実施を検討中である。</p>
<p>企業としての開発の意思</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし</p> <p>(開発が困難とする場合、その特段の理由) 現在、本剤の天疱瘡に対する国内開発は行っていない。</p> <p>天疱瘡は指定難病であり、国内外の各種ガイドラインによればステロイドが第一選択薬となっている。ステロイドによる効果が不十分な症例や、ステロイド減量中に再燃・再発する難治症例に対しては、免疫抑制剤、血漿交換、IVIG 療法が併用され^{企業見解文献-1)}、本剤の使用対象となるのはこのような難治症例と判断される。</p> <p>これまで、海外において本剤の天疱瘡に対する薬事承認がないこと、また、本</p>

	<p>剤の治療対象となる難治性の患者が全天疱瘡患者の約 10%（慶應義塾大学病院皮膚科における診療経験を参考）の 600 例程度と推定され、治験の実施を想定した場合にはさらに候補症例が限られ患者登録が困難と考察されることから、現在までに企業主体とした開発は計画していない。</p> <p>なお、厚生労働省・稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班の活動の一環として、2009 年より慶應大学医学部皮膚科学 天谷先生らのグループによる医師主導での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本剤の効果・安全性の探索的研究が実施されている。</p> <p>今後の対応について、同グループと医師主導治験の実施について協議を進めている。この医師主導治験終了時に天疱瘡に対する本剤の有効性及び安全性が認められた場合には、国内外での天疱瘡に対する本剤の検討状況も考慮し、効能・効果及び用法・用量の変更に係る医薬品承認事項一部変更承認申請を検討する予定である。</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、分類した根拠について記載する。）</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>■ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p>□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>□ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>□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>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^{企業見解文献-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。^{企業見解文献-1}。天疱瘡患者の QOL は決して良いとはいえない^{企業見解文献-2}。</p>

	<p>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^{企業見解文献-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。</p> <p>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、ステロイド剤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^{企業見解文献-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^{企業見解文献-4)}もあり重篤度が高い疾患である。</p> <p>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。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>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</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>現在本邦における天疱瘡治療は、海外と同様にステロイド剤内服が中心となっている。ステロイド内服単独で効果不十分な場合は、ステロイド内服に加え、ステロイドパルス療法、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^{企業見解文献-3)}。</p> <p>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療手段として選択される状況である。</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>	<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> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <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> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <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> <tr> <td rowspan="4">独国</td> <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> <tr> <td rowspan="4">仏国</td> <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> <tr> <td rowspan="4">加国</td> <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> <tr> <td rowspan="4">豪国</td> <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>		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																																																									
<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>米国 <input checked="" type="checkbox"/>英国 <input checked="" type="checkbox"/>独国 <input checked="" type="checkbox"/>仏国 <input type="checkbox"/>加国 <input type="checkbox"/>豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="2">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)</td> </tr> <tr> <td>米国</td> <td>ガイドラ</td> <td></td> </tr> </table>		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																																																				
	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																																																									

<p>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>		イン名	
		<p>効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)</p>	
		<p>用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)</p>	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	<p>保険償還有り。 学会からの開発要望書に記載された UnitedHealthcare[®]のほか、公的保険 (Medicare & Medicaid) においても、重症の天疱瘡に対する リツキシマブの使用について保険償還の対象と なっている。</p>
	英国	ガイドラ イン名	<p>Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment--guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) <small>企業見解文献-5)</small></p>
		<p>効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)</p>	<p>1) 寛解導入における 3rd-line treatment (難治性 症例、アザチオプリン、ミコフェノール酸 モフェチルなどの免疫抑制剤が禁忌な場 合)</p> <p>2) Steroid-sparing effect を目的とした 2nd-line adjuvant (アザチオプリン、ミコフェノール 酸モフェチルを 1st-line adjuvant として位置 付け、本剤を 2nd line adjuvant として推奨)</p>
		<p>用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)</p>	<p>1) 難治例に対する寛解導入療法として使用す る場合： 1 回当たり 1,000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回投与、又は 1 回当たり 375 mg/m² を 1 週間 間隔で 4 回投与</p> <p>2) Steroid-sparing のアジュバントとして使用 する場合： 再発時又は前回治療から 6 ヶ月経過後に、1 回当たり 1,000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回 投与、又は 1 回当たり 375 mg/m² を 1 週間間</p>

			隔で4回投与
		ガイドラインの根拠論文	<p>(1) Kasperkiewicz M et al. Treatment of severe pemphigus with a combination of immunoadsorption, rituximab, pulsed dexamethasone and azathioprine/mycophenolate mofetil: a pilot study of 23 patients. Br J Dermatol 2012;166:154-160.</p> <p>(2) Ahmed AR et al. Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin. N Engl J Med 2006;355:1772-1779.</p> <p>(3) Joly P et al. A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. N Engl J Med 2007;357:545-552.</p> <p>(4) 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.</p>
		備考	
	独国	ガイドライン名	上記ガイドラインの他、学会からの要望書に記載のガイドライン ^{企業見解文献⁶⁾} もあり
		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	英国と同様
		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>

1) 2016年4月15日に、PubMed.gov (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) において、“rituximab”及び“pemphigus”をキーワードに文献を検索した結果、272報を得た。この

中より、英語で記載された本剤の天疱瘡に対する有効性及び安全性に関する前方視的臨床試験及び症例報告を抽出し、5例未満の報告または小児に関する報告を除外したうえで、学会より提出された開発要望書にて示されていない文献6報について本項に追記した。

<海外における臨床試験等>

1) Treatment of severe pemphigus with a combination of immunoadsorption, rituximab, pulsed dexamethasone and azathioprine/mycophenolate mofetil: a pilot study of 23 patients 企業見解文献-7)

高用量コルチコステロイド及びアザチオプリン/ミコフェノール酸モフェチル併用への免疫吸着療法 (IA) 及びリツキシマブの上乗せは、重症・治療抵抗性の天疱瘡に対し早期かつ持続的な寛解をもたらす有用な治療法である。IA の反復施行による血中自己抗体価のより速やかな減少と、経口コルチコステロイドの長期服用による有害事象の発現頻度を減少させるため、パルス療法の導入に関するパイロット試験が実施された。

(対象)

重度の口腔粘膜病変、及び/又は体表面積の10%を超える病変を有する重症天疱瘡患者。

(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 1,000 mg/body を day 4 及び day 24 に投与。
- ・ 免疫吸着療法：day 1, 2, 3 (治療1サイクル目)、day 21, 22, 23 (治療2サイクル目)
- ・ DEX パルス：1回当たり 100 mg/body を day 2, 3, 4 (治療1サイクル目)、day 22, 23, 24 (治療2サイクル目) に静注投与。
- ・ AZA/MMF: AZA は 2.5 mg/kg/day、有害事象により AZA の投与が困難な場合は MMF 2 g/day。

[略語] アザチオプリン：AZA、デキサメタゾン：DEX、ミコフェノール酸モフェチル：MMF

(結果)

登録症例は、尋常性天疱瘡が17例、類天疱瘡が6例であり、全例において直接又は間接免疫蛍光法により、ケラチノサイト上 IgG 及び/又は C3 沈着の検出が確認され、かつ、サルの食道粘膜上皮に対する自己抗体の検出が確認された。

平均期間 2.7 週までに 22 例 (96%) が部分寛解に至り、1 例 (4%) が微小活動性病変を有していた。3 ヶ月後には 9 例 (39%) で病変が消失し、3 例 (13%) が微小活動性病変を有しており、11 例 (48%) は部分寛解 (on therapy) を維持していた。

6 ヶ月後には 16 例 (70%) が完全寛解 (on therapy) に至り、2 例 (9%) が微小活動性病変を有し、5 例 (22%) が部分寛解 (on therapy) に至った。この時点で、22 例が IA から離脱可能であった。

現在、観察期間は 11-43 ヶ月（平均 29 ヶ月）であり、7 例（30%）は全ての免疫抑制療法を中止することができ、治療離脱の完全寛解（off therapy）に至っている。別の 2 例（9%）は治療離脱の完全寛解（off therapy）に至ったものの、20 ヶ月後又は 12 ヶ月後にそれぞれ再燃が認められた。12 例（52%）では病変の消失が認められたが、免疫抑制剤の投与を継続していた（完全寛解（on therapy)）。残る 4 例（17%）は偶発性又は一過性の、又は部分寛解で微小活動性病変を有していた。全体として、プロトコル治療から平均 8.4 ヶ月後に、23 例中 22 例（96%）が完全寛解（on therapy）に至った。

安全性について、全体的に併用療法は忍容性を示していた。重篤な有害事象としては、IA 関連の黄色ブドウ球菌による感染症や単純ヘルペス感染症の劇症化が認められた。全ての有害事象は適切な処置により管理可能であった。

（結論）

リツキシマブを含む今回の新規治療プロトコルは、重症天疱瘡に対し早期かつ長期の寛解をもたらすほか、コルチコステロイド治療による副作用を軽減する可能性がある。

2) Long-term remissions of severe pemphigus after rituximab therapy are associated with prolonged failure of desmoglein B cell response 企業見解文献⁸⁾

天疱瘡患者に対しリツキシマブの B 細胞枯渇化がもたらす長期寛解の免疫学的機序について検証するため、仏国の Rouen University Hospital にて臨床第Ⅲ相試験が実施された。

（対象）

本試験に先立って実施されたオープンラベル試験（NCT00213512）企業見解文献⁹⁾に登録され、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）した重症天疱瘡患者 22 例。

（方法）

先行試験終了後 6 年以上経過した時点における、被験者の疾患活動性の評価を行った。疾患活動性及び有効性の定義は、国際合同声明に基づき以下の通りとした。

完全寛解・治療離脱 (CR off therapy)	:	寛解維持のための治療が不要であり、新生病変の発現を認めない状態
完全寛解・治療維持 (CR on minimal therapy)	:	寛解維持のために最低限の治療が実施されており、新生病変の発現を認めない状態
最低限の治療	:	プレドニゾン 10 mg/day 以下の投与かつ/又は最低限のアジュバント治療を 2 ヶ月以上継続すること
不完全寛解 (IR)	:	試験終了時に 10 mg/day を超えるプレドニゾンの投与が必要な状態（新生病変の発現を認めない場合を含む）
再発	:	疾患制御が可能となった後に、新たな皮膚水疱又は口腔粘膜びらんの発現が認められた場合

また、そのほか以下の項目について評価した。

- ・ 免疫学的パラメータ（抗 Dsg*1 抗体価及び抗 Dsg3 抗体価，総 IgM，IgG 値，B・T 細胞数及びサブセット，等） Dsg*：デスモグレイン
- ・ IL-10 産生 B 細胞解析
- ・ Immunoscope 法を用いた B 細胞レパートリー解析 等

(結果)

被験者は、尋常性天疱瘡 14 例、落葉状天疱瘡 7 例、腫瘍随伴性天疱瘡 1 例であり、21 例（95%）では病変部位の上皮化が認められ、平均 3.1 カ月で疾患のコントロールが可能であった。17 例で再発が生じ、そのうち 8 例はプレドニゾンの減量中に、9 例は治療を中止した後の再発であった。

再発 17 例中 9 例は 2 コース目のリツキシマブ投与を行い、7 例（78%：95%CI 40-97%）は再び完全寛解に至った。22 例中 19 例は 9 カ月間の平均観察期間後の最終観察で評価可能であった。生存 19 例中 11 例（58%：95%CI 33-78%）が完全寛解に至っており、9 例が off therapy、2 例が minimal therapy であった。8 例は活動性病変に対し 10 mg/day を超えるプレドニゾンの投与を継続しており、IR となった。First-line でリツキシマブ投与を受けた 5 例は最終観察時点において全例（100%）が完全寛解（off therapy）に至っていた一方、2nd-line 以降にリツキシマブ投与を受けた 17 例のうち、最終観察時点において完全寛解に至った症例は 5 例（29%）であった（P=0.009）。

次に、Dsg1 及び Dsg3 に対する自己抗体価の推移を図 1 に示す。Dsg1 及び Dsg3 に対する自己抗体価（ELISA）は、リツキシマブ投与後 6 カ月以内に大きく低下しており、ベースラインと投与 6 カ月後の抗 Dsg1 抗体及び抗 Dsg3 抗体価の平均はそれぞれ、112±14 IU から 23±10 IU、152±17 IU から 71±19 IU と推移した。

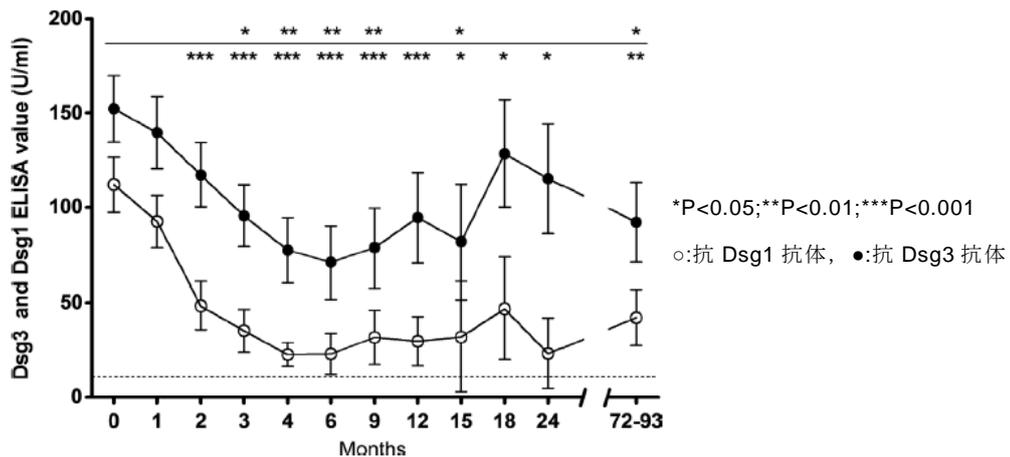


図 1 高 Dsg1 及び抗 Dsg3 抗体価の推移

また、B 細胞数はベースラインの $330 \times 10^6/L$ からリツキシマブ投与後 6 カ月で $26 \times 10^6/L$ まで著明に減少し（P<0.001）、6 カ月から 9 カ月後の間に再び産生され始めた（図 2A）。

一方、リツキシマブ投与 9 ヶ月後の再産生期間における B 細胞は、24%が CD24^{high}CD38^{high} の transitional B 細胞であり、リツキシマブ投与後数年で減少していたが (図 2B)、CR に至った症例の CD24^{high}CD38^{high} transitional B 細胞数は試験終了時点で IR 症例の 4.4 倍を示していた (8.1±1.3%対 1.9±0.6%, P=0.002)。CD19+CD27⁻ naïve B 細胞と CD19+CD27⁺メモリーB 細胞の比率は、ベースラインで 3.6 であったが、リツキシマブ投与 24 ヶ月時点で 18.6 と、約 5 倍に上昇した (P<0.001) (図 2C, D)。CR 群と IR 群の間に、メモリーB 細胞/naïve B 細胞における有意差は認められなかった。

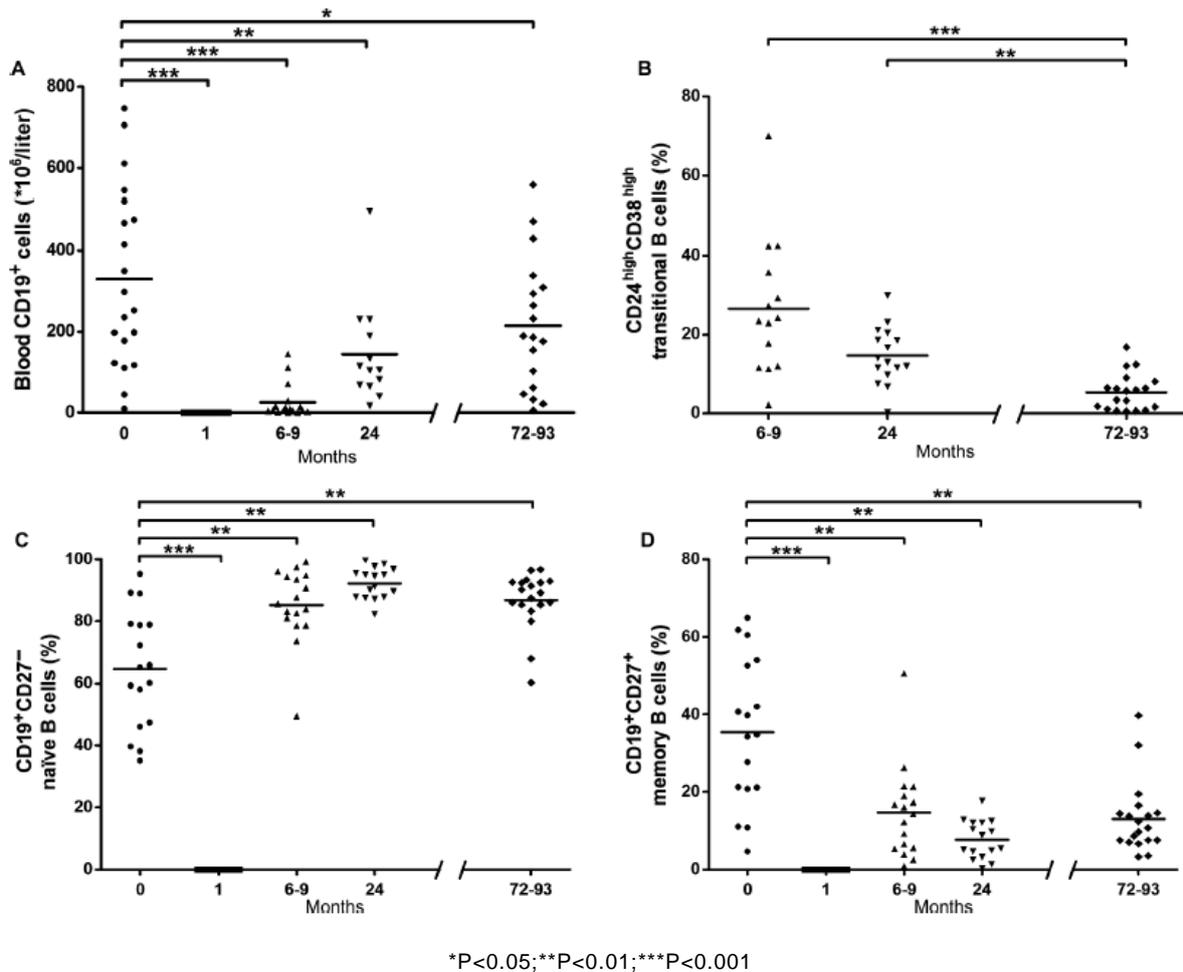


図 2 リツキシマブ投与後の末梢血 B 細胞ポピュレーション

さらに、リツキシマブ投与と IL-10 産生の関係について検討したところ、図 3 の結果を得た。リツキシマブ投与後に CR に至った被験者では、ベースラインでの疾患活動性が高かった被験者又はリツキシマブ投与により IR となった被験者と比較して、IL-10 産生細胞数 (割合) 及び IL-10 濃度が高かった (8%対 5%対 4%, P=0.02、及び、2278 pg/ml 対 920 pg/ml 対 1230 pg/ml, P=0.02) (図 3A, B)。

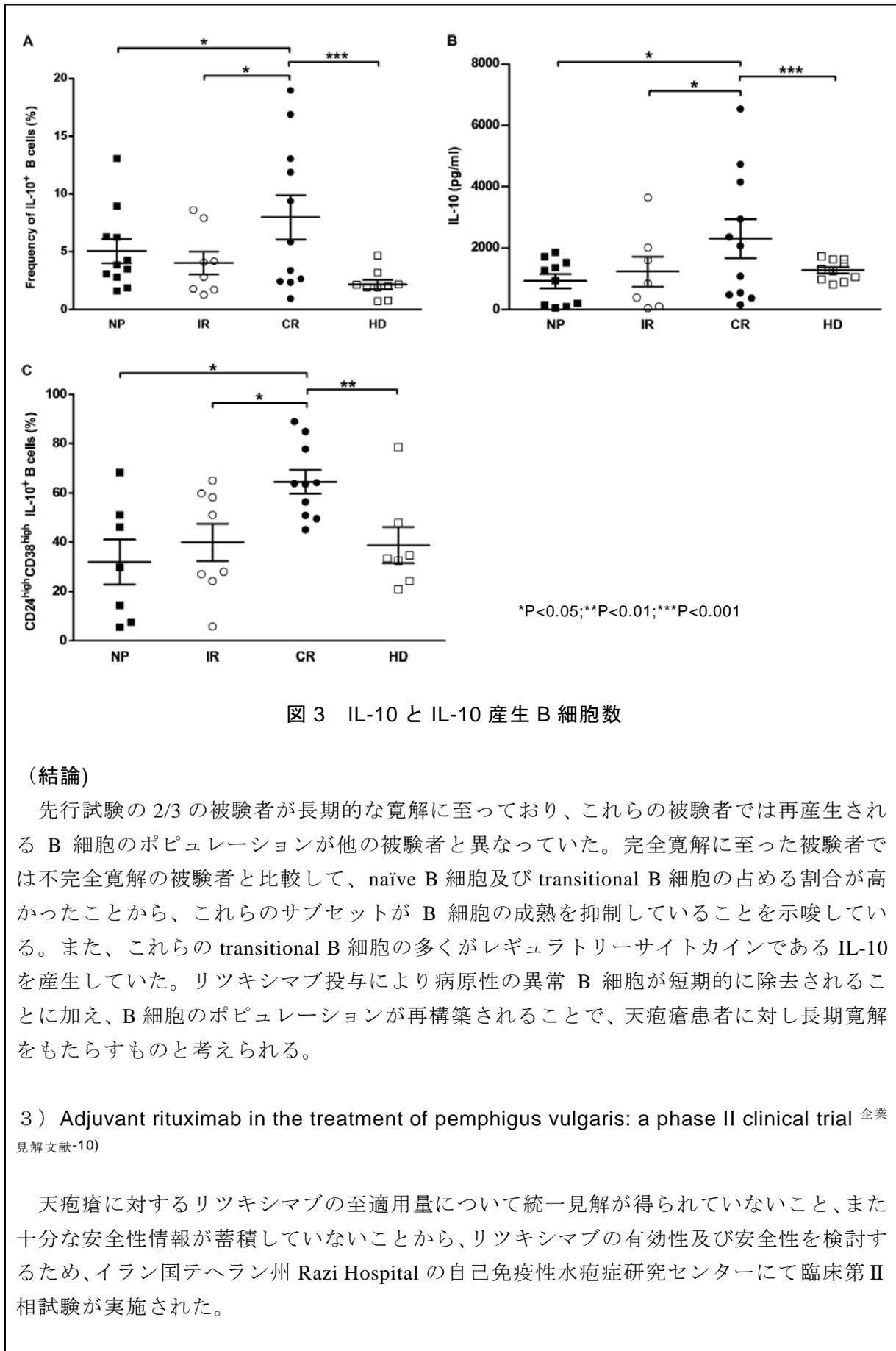


図3 IL-10 と IL-10 産生 B 細胞数

(結論)

先行試験の 2/3 の被験者が長期的な寛解に至っており、これらの被験者では再産生される B 細胞のポピュレーションが他の被験者と異なっていた。完全寛解に至った被験者では不完全寛解の被験者と比較して、naïve B 細胞及び transitional B 細胞の占める割合が高かったことから、これらのサブセットが B 細胞の成熟を抑制していることを示唆している。また、これらの transitional B 細胞の多くがレギュラトリーサイトカインである IL-10 を産生していた。リツキシマブ投与により病原性の異常 B 細胞が短期的に除去されることに加え、B 細胞のポピュレーションが再構築されることで、天疱瘡患者に対し長期寛解をもたらすものと考えられる。

3) Adjuvant rituximab in the treatment of pemphigus vulgaris: a phase II clinical trial 企業見解文献-10)

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、また十分な安全性情報が蓄積していないことから、リツキシマブの有効性及び安全性を検討するため、イラン国テヘラン州 Razi Hospital の自己免疫性水疱症研究センターにて臨床第 II 相試験が実施された。

(対象)

本試験の対象は、臨床的、病理組織学的、直接免疫学蛍光法により尋常性天疱瘡 (PV) と診断され、既存治療に抵抗性を示す症例、又は長期ステロイド (10 mg/day を超える) 投与にも係らず頻回再発が認められる難治例 (免疫抑制剤の投与の有無を問わない) とした。また、経口ステロイドの副作用によりステロイドを減量又は中止とせざるを得ない症例も対象とした。

なお、妊娠授乳婦、B 型肝炎キャリア、心疾患を有する症例、悪性腫瘍に罹患している症例、活動性の感染症に罹患している症例は除外された。

(方法)

本試験における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 1 回、4 回投与。
- ・前投与薬：リツキシマブ投与 1 時間前に、パラセタモール経口投与及びクロルフェニラミン筋注。
- ・ステロイド：試験開始前の投与量を維持し、病態の改善が見られた後に 30% ずつ (80 mg/day まで)、その後は 30 mg/day まで 10% ずつ漸減する。
- ・免疫抑制剤：試験前から投与していたものも含め、リツキシマブ投与開始の少なくとも 1 週間前までに中止する。

被験者の治療反応性が乏しい場合又は再発時には、リツキシマブの再投与やその他のアジュバントの追加、ステロイドの増量を検討する。

主要評価項目はリツキシマブ投与後の早期及び顕著な臨床的改善率とし、副次的評価項目はベースライン、3 ヶ月、6 ヶ月、最終来院時のプレドニゾロン投与量及び副作用とした。各用語の定義は下記の通りである。

早期臨床的改善：リツキシマブの初回投与から水疱の新生休止、ニコルスキー現象の陰性化、古い病変の上皮化が確認できるまでの時間。

顕著な臨床的改善：リツキシマブ初回投与から水疱の新生停止、ニコルスキー現象の陰性化、病変の完全な上皮化が確認できるまでの時間。

再発：臨床的改善後に生じる疾患増悪 (水疱の新生又はニコルスキー現象陽性) 及び疾患コントロールを目的としたプレドニゾロンの積極的増量。表皮病変が 10 個未満又は粘膜病変が 5 個未満の場合は軽度の再発として扱い、病変数がそれ以上の場合には重度の再発とする。

(結果)

2007 年 5 月から 2011 年 9 月までの間に 45 例の難治性 PV 患者が登録され、40 例が試験を完遂した。観察期間平均は 12±10.69 ヶ月 (range : 3-46 ヶ月) であり、このうち 19 例ではステロイド剤の減量にも係らず再発は認められず、顕著な臨床的改善が継続した。21 例 (52.5%) では平均 7.98±6.02 ヶ月で再発が見られ、このうち重度の再発は 9 例、軽度な再発は 12 例であった。重度の再発を示した 9 例はステロイドの増量、メトト

レキサート、リツキシマブ、IVIG、及びその他の免疫抑制剤による治療で顕著な臨床的改善に至り、最終的にステロイドの減量が可能であった。軽度な再発を示した 12 例ではステロイドの増量により顕著な臨床的改善が認められた。

最終的に本試験に登録された全ての症例が、リツキシマブ初回投与後 0.5～23 ヶ月で顕著な臨床的改善に至った。ステロイドの平均投与量はベースラインで 48.75 ± 25.86 (40 例)、3 ヶ月時点で 26.50 ± 12.95 (28 例)、6 ヶ月時点で 20.70 ± 17.51 (25 例)、最終来院時点で 15.26 ± 9.98 mg/day (40 例) と有意に減少していた (P=0.0001)。

リツキシマブ投与により生じた副作用として、表 1 に示した 9 種類が認められた。リツキシマブの 2 回目投与後に発現した嫌気性細菌感染による肺腫瘍 (クリンダマイシンを静注) を除き、全ての事象はコントロール良好であった。リツキシマブを規定の用法・用量で投与できなかった症例は 3 例で、その原因はスティーブンス・ジョンソン症候群 (リツキシマブの 3 回目投与後)、肺腫瘍及び海綿静脈洞血栓症 (それぞれリツキシマブの 2 回目投与後) であった。

表 1 試験中に生じた重篤な有害事象一覧

事象名	詳細
播種性ヘルペス症	リツキシマブ 4 回投与後に発現 (1 例)
肺腫瘍	リツキシマブ 2 回投与後に発現、結核は除外、3 ヶ月後に改善 (1 例)
敗血症	リツキシマブ 8 回投与後に発現 (1 例)
肺炎	リツキシマブ 4 回投与後 (2 例)、8 回目投与後に発現 (1 例)
海綿静脈洞血栓症	10 歳少年、リツキシマブ 4 回投与後に発現 (1 例)
皮膚腫瘍	リツキシマブ 3 回投与後 (1 例)、4 回投与後に発現 (1 例)
深部静脈血栓症	リツキシマブ 4 回投与後に発現 (3 例)
全身性関節痛	リツキシマブ 5 回投与後に発現 (1 例)
スティーブンス・ジョンソン症候群	リツキシマブ 3 回投与後に発現、併用していたコトリモキサゾールが原因と考えられたがリツキシマブの次回投与は中止された (1 例)

(結論)

リツキシマブは難治性の PV 患者に対してプレドニゾロン減量が考慮されうる有用なアジュバントであることが示されたが、一方で重大な副作用も認められている。治療抵抗性天疱瘡患者を対象とする長期ランダム化比較試験を実施し、リツキシマブの至適用量や有効性、及び感染症をはじめとした各種安全性情報を入手する必要がある。

4) Low-dose rituximab is effective in pemphigus 企業見解文献-11)

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、低用量 (2×500 mg) のリツキシマブの有効性及び安全性を検討するため、非ランダム

化オープンラベル試験を実施した。

(対象)

本試験では、2008年2月から2011年6月までにオランダ国 Groningen 大学の水疱症センターにおいて臨床的、病理組織学的、免疫学的に尋常性天疱瘡 (PV) 又は落葉状天疱瘡 (PF) と診断され、既存治療に抵抗性を示す又は合併症によりステロイド禁忌となった症例を組み入れ対象とした。

(方法)

本試験における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 500 mg/body を2週間に1回、2回投与。
- ・前投与薬：リツキシマブ投与日にプレドニゾロン 25 mg (静注)、クレマスチン 2 mg (静注)、パラセタモール 1,000 mg (経口) を投与

観察期間及び評価ポイントは最新のコンセンサス^{企業見解文献¹²⁾}に基づいて設定した。各用語の定義は以下の通りである。

- ・最低限の治療：プレドニゾロンの投与量が少なくとも2ヵ月間 10 mg/day 以下の状態
- ・最低限のアジュバント治療：treatment failure に定義されている用量の半量にあたる治療
- ・疾患コントロール期間：病変の新生が起こらず、既存の病変の回復が見られている期間
- ・地固め療法期間：少なくとも2週間病変が新生せず、既存の病変の80%が治癒するまでの期間
- ・終期エンドポイント：地固め療法後、CR 又は PR に至った時点
- ・再発：一度疾患がコントロール可能になった被験者で、1週間以内に自然に完治しない3つ以上の病変の新生又は既存病変の増悪が認められた場合

また、有効性の定義は、以下の通りとした。

完全寛解 on therapy (CR ON)	:	最低限の治療のみで新生病変が認められない状態
完全寛解 off therapy (CR OFF)	:	少なくとも2ヵ月間全身性の治療を行わずに、新生病変が認められない状態
部分寛解 on therapy (PR ON)	:	最低限の治療 (ステロイドの局所使用を含む) で1週間以内に完治する一過性の病変のみが認められる状態
部分寛解 off therapy (PR OFF)	:	全身性の治療を行わずに、1週間以内に完治する一過性の病変のみが認められる状態

(結果)

本試験には15例の天疱瘡患者が登録され、そのうちPVは12例、PFは3例であった。被験者の男女比は2:1で男性が多く、年齢中央値は59歳 (range: 34-80歳)、罹患期間中央値は5年 (range: 2-12年) であった。リツキシマブの前治療として、プレドニゾロン、

アザチオプリン、MMF、シクロホスファミド、デキサメタゾンパルス療法、IVIG 等が実施されていた。3 例の被験者ではリンパ腫型レジメンでリツキシマブの投与歴があり、一過性の有効性が見られたが、いずれも投与 9 ヶ月、6 ヶ月、23 ヶ月後にそれぞれ再発が認められた。

本試験に登録された全例でリツキシマブが規定量投与されたが、5 例は再発のため再投与が行われた。

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）の平均期間は 7 週（range：2-24 週）であり、地固め療法までの平均期間は 16 週（range：7-31 週）であった。本試験終了時（2011 年 6 月）時点の平均追跡期間は 94 週（range：32-152 週）であり、8 例（53%）が CR（CR ON、CR OFF がそれぞれ 4 例）に至った。15 例中 7 例が PR に至り（47%）、PR ON が 5 例、PR OFF が 2 例であった。終期エンドポイントの平均は 45.5 週（range：23-75 週）であり、PR 群（34.5 週）よりも CR 群（51 週）で長い傾向にあった。

また、本試験に登録された 15 例のうち、リツキシマブ初回投与後 1 年間に再発を認めた症例はなかった。リツキシマブ初回投与翌年には、既に終期エンドポイントを達成した 6 例（40%）において中央値 97 週で再発が見られた。再発に対し、2 例で初回投与翌年、3 例で 2 年後に再投与が行われた。残り 1 例の再発は軽度であったため、最低限の治療で疾患コントロールが可能であった。再投与を受けた症例のうち 4 例は、投与後 36 週以内に再び CR に至った。

安全性について、試験全体では軽度の副作用が 4 例（26%、インフルエンザ様症状 2 例、軽度の帯状疱疹 1 例、胸部痛を伴う房室結節性リエントリ性頻脈 1 例）で認められた。重篤な有害事象として治療開始 29 週目に好中球減少症に伴う敗血症が 1 件発現し、併用していた MMF との関連が疑われたため本薬を中止したところ、後に回復した。

B 細胞数は、全ての症例でリツキシマブの初回投与後に 1%未満まで減少した。寛解が維持されている症例では B 細胞の枯渇が継続していたが、再発が認められた症例では B 細胞数の回復が見られた。また、抗デスマグレイン抗体 1 は PF の臨床的重症度と関連していたが、PV において明らかな相関は認められなかった。

（結論）

本試験の結果より、低用量のリツキシマブは天疱瘡患者に対し有効かつ安全であることが示唆された。天疱瘡に対するリツキシマブの至適用量は明らかになっていないことから、今後はランダム化比較試験を実施し、至適用量と費用対効果を検討する必要がある。リツキシマブの安全性プロファイル及び費用対効果が優れていることが示された場合には、低用量のリツキシマブ投与は天疱瘡に対する第一選択治療となり得る。これが実現した場合には、治療における主要な副作用の発現を抑えることができるほか、標準療法である免疫抑制剤による長期治療がもたらす膨大な医療費の削減につながる可能性がある。

5) Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous Immune Globulin 企業

見解文献-13)

重症の治療抵抗性尋常性天疱瘡 (PV) に対するリツキシマブ及び静注免疫グロブリン療法 (IVIG) の有効性及び安全性について評価するため、前方視的な臨床研究を行った。

(対象)

本試験では次の主たる選択基準を満たす患者を対象とした。: ①表皮内水疱、基底層直上の棘融解、又は未変化基底層を有する、②体表面積の 30%以上又は 3 つ以上の粘膜病変のいずれかもしくは両方の病変を有する、③直接免疫蛍光法により病変周囲細胞のケラチノサイト上の IgG 沈着が認められる、④現在又はリツキシマブ投与時において、サル食道切片を用いた間接免疫蛍光法により血清中自己抗体が検出される患者

(方法)

本試験では、リツキシマブ 375 mg/m²を週 1 回 3 週間投与後、4 週目に IVIG 2 g/kg/回を投与する治療を 2 クール行い、その後リツキシマブ 375 mg/m²/回+IVIG 2 g/kg/回を 4 週毎に 4 回投与した。

(結果)

登録された 11 例全例が本試験開始時に高用量コルチコステロイド治療 (平均 125 mg/day, range : 60-240 mg/day) や免疫抑制剤による治療を受けていた。

11 例のうち 9 例でリツキシマブ投与 3~6 回後に奏効が認められ、10 回投与後には持続的寛解に至った。2 例では初回治療後に再発を認め、1 例で 1 回、もう 1 例は 2 回のリツキシマブ追加投与を行った。完全寛解の継続期間中央値は 31.1 ヶ月 (range : 22-37 ヶ月) であり、リツキシマブ投与開始後にはステロイドを含む全ての免疫抑制剤の漸減が可能となり、2 コース目終了までには全例でこれらの薬剤の投与が中止された。

安全性について、全例においてリツキシマブ又は IVIG の投与によるアレルギー症状、悪寒、嘔吐、戦慄、悪寒、発熱、サイトカイン放出症候群といった副作用は認められなかった。

また、リツキシマブ 10 回投与後に 2 例で再発が認められ、リツキシマブの追加投与を実施したところ再び寛解に至った。末梢血 B 細胞数はリツキシマブ投与後速やかに検出感度以下となったが、その後は正常値まで回復した。

(結論)

既存治療に抵抗性を示す PV 患者に対し、6 ヶ月間の IVIG 及びリツキシマブ療法は有用であることが示唆された。

6) Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) in the treatment of pemphigus 企業見解

天疱瘡の病態に関与する自己抗体の産生細胞である B 細胞を長期に枯渇する治療法の有効性を検証するため、本研究を実施した。

(対象)

本試験では、臨床的、病理組織学的、免疫学的に天疱瘡と診断され、皮膚及び粘膜に病変を有する難治性の天疱瘡患者を対象とした。

(方法)

本試験ではリツキシマブ 375 mg/m²を週 1 回 4 週投与した。観察期間において、投与後 1 ヶ月は毎週、翌月は 2 週間に 1 度、3 ヶ月以降は月に一度、病変数、併用薬剤及び血液検査による評価を行った。

(結果)

本試験に登録された 5 例のうち、尋常性天疱瘡 (PV) は 1 名、落葉状天疱瘡 (PF) は 1 例であった。観察期間を通して全例に臨床症状の改善が見られ、併用薬である免疫抑制薬を著明に漸減することが可能であった。3 例の被験者が CR に至り、2 例の被験者も PR に至った。リツキシマブ投与による重篤な副作用は認められず、発生頻度の高かった副作用としては悪心、嘔吐、顔面浮腫、悪寒、咳であった。これらの事象の多くは初回投与後に認められたが、パラセタモール及び抗ヒスタミン剤によりコントロールが可能であった。

リツキシマブ最終投与以降、CD19 陽性 B 細胞は速やかに枯渇し、その後 6~9 ヶ月で回復し始め、投与後 9~12 ヶ月後には正常値まで回復していた。なお、1 例では 3 年に亘り B 細胞の枯渇作用が継続した。

(結論)

リツキシマブ投与による CD19 陽性 B 細胞の減少と共に著明な臨床的改善が認められたことから、天疱瘡の病態に B 細胞が関与していることが示唆された。

本研究により、リツキシマブ 1 コース治療が難治性の天疱瘡に対し長期的に有用であり、天疱瘡治療の選択肢となり得ると考えられる。また、B 細胞の枯渇とそれに伴う自己抗体の産生抑制のみがリツキシマブの投与から得られる作用でないことも示唆された。

<日本における臨床試験等※>

1) 追記なし

※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) 追記なし

(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) 追記なし

<日本における教科書等>

1) 追記なし

(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>

1) 追記なし

<日本におけるガイドライン等>

1) 追記なし

(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

1) 追記なし

(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) 本剤の治療対象患者について

天疱瘡に対する治療戦略は海外と国内でほぼ一致しており、第一選択治療はステロイド剤の内服である。ステロイド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。

上述の「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」において示した通り、本剤に関する報告のほとんどがステロイド剤や免疫抑制剤による治療にもかかわらず再発を認める患者、又はこれらの薬剤による十分な効果が認められなかった患者への使用であり、本剤が難治性（再発又は既存治療抵抗性）天疱瘡に対する位置付けにあることは国内外の専門医の共通の見解であると考ええる。

以上より、本剤を再発又は治療抵抗性の天疱瘡患者に対して治療目的で投与することは適切と考えられることから、学会から要望されている通り、本剤の効能効果を既存治療で効果不十分な天疱瘡とすることは妥当であると考ええる。

<要望用法・用量について>

1 回当たり 375 mg/m² を 4 週間投与、又は 1 回当たり 1,000 mg/body を 2 週間間隔で計 2

回 (day 1, 15) 投与の用法・用量が妥当であると考える。

日本皮膚科学会ガイドラインで示されている方法は 375 mg/m² を 4 週間投与する方法で、本邦におけるリツキシマブの悪性リンパ腫、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・用量であり、安全性についての情報の蓄積がある。

一方、海外におけるリツキシマブの関節リウマチに対する承認用法・用量である 1,000 mg/body を 2 週間間隔で計 2 回投与する報告もみられ、近年この投与方法での尋常性天疱瘡、粘膜類天疱瘡などに対する効果の報告も増加している^{企業見解文献 7), 15), 16)}。

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、上記いずれかの用法・用量が使用されており、有効及び安全であった事が報告されている。またはハリソン内科学にも両方 (375 mg/m²/回を 4 回、および 1,000 mg/body/回を 2 回) の用法用量が記載されている。

なお、国内においては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 (ICH-GCP 準拠) を行い、上記 2 つの用法・用量の日本人における忍容性を確認している^{企業見解文献-17)}。また、国内の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 (ICH-GCP 準拠) では、1 回当たり 1,000 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^{企業見解文献-18)}。

<臨床的位置づけについて>

本剤は天疱瘡患者において国内外の天疱瘡治療に関するガイドライン^{企業見解文献 1), 5), 6)}で示されている通り、ステロイド剤で効果が認められない又は不耐容、ステロイド減量中に再燃・再発を認めるステロイド治療抵抗性の患者における治療薬として、また、天疱瘡に対する他の免疫抑制剤又は免疫吸着療法で効果が認められない場合や不耐容である場合の難治例に投与されるものと推測される。

さらに、天疱瘡患者の男女比は 1 : 1.5 と女性に多く、発症年齢のピークは 40 代と比較的若い世代にも発症する疾患である。本剤は CD20 に対するモノクローナル抗体製剤であり、本質的に IgG₁ と同等である。したがって、将来妊娠を希望する症例など、他の免疫抑制剤による副作用の回避が望ましいと思われる症例に対する治療薬としての位置付けも考慮される。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

先述の通り、天疱瘡は原因不明の希少・難治性疾患であり、本邦では厚生労働省の指定難病の一つとされている。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研究により診療ガイドラインが作成されており、ステロイド治療抵抗性、免疫抑制剤などに治療抵抗性の天疱瘡にリツキシマブの使用を考慮する旨が記載されている^{企業見解文献-1)}。

平成 26 年の天疱瘡特定疾患医療受給者証交付件数は 6,070 件であり、このうちリツキ

シマブの投与対象となる症例は、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
と最大 1,000 例程度と推測される。2009 年には厚生労働省稀少難病性皮膚疾患調査研究班
により、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開始されたが、対象患者数が少ないことから 10 例の症例集積に 5
年もの歳月が費やされている。

現在海外において、中等以上の疾患活動性を有する天疱瘡を対象とした本剤とミコフェ
ノール酸モフェチルの二重盲検比較第 3 相試験が実施されている。本試験の終了が 2018
年の第 4 四半期に予定され、その後欧米での適応拡大申請を計画していることから、本試
験を参考にした検討が考えられる。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

- 企業見解文献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. 開発要望文献-1
- 企業見解文献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. 開発要望文献-2
- 企業見解文献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. 開発要望文献-3
- 企業見解文献4. Langan SM, et al. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris--incidence and
mortality in the UK: population based cohort study. BMJ 2008;337:a180. 開発要望文
献-4
- 企業見解文献5. Hertl M et al Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment--guided by the
European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy
of Dermatology and Venereology (EADV) 2015;29:405-414.
- 企業見解文献6. 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. 開発要望文献-5
- 企業見解文献7. Kasperkiewicz M et al. Treatment of severe pemphigus with a
combination of immunoadsorption, rituximab, pulsed dexamethasone and
azathioprine/mycophenolate mofetil: a pilot study of 23 patients. Br J Dermatol.
2012;166:154-60.
- 企業見解文献8. Colliou N et al. Long-Term Remissions of Severe Pemphigus After Rituximab
Therapy Are Associated with Prolonged Failure of Desmoglein B cell Response. Sci
Transl Med. 2013;5:175ra30
- 企業見解文献9. Joly P, et al. A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. N
Engl J Med 2007;375:545-552. 開発要望文献-6
- 企業見解文献10. Balighi K et al. Adjuvant rituximab in the treatment of pemphigus vulgaris: a phase
II clinical trial. Int J Dermatol. 2013;52:862-867.

- 企業見解文献11. Horváth B et al. Low-dose rituximab is effective in pemphigus. *Br J Dermatol.* 2012;166:405-412.
- 企業見解文献12. Murrell DF et al. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:1043-1046.
- 企業見解文献13. Ahmed AR et al. Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin. *N Engl J Med.* 2006;355:1772-1779.
- 企業見解文献14. Arin MG et al. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) in the treatment of pemphigus. *Br J Dermatol.* 2005;153:620-625.
- 企業見解文献15. Tomsitz D et al. Rituximab in patients with recalcitrant autoimmune blistering diseases: experience in a cohort of 22 patients. *Br J Dermatol.* 2015;172:829-831.
- 企業見解文献16. 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;170:1341-1349.
- 企業見解文献17. Tanaka Y, et al. A multicenter phase I/II trial of rituximab for refractory lupus erythematosus. *Mod Rheumatol* 2007;17:191-197. 開発要望文献-25
- 企業見解文献18. 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.* 2016;26:80-86. 開発要望文献-26