

未承認薬・適応外薬の要望

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; 日本造血細胞移植学会 ) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名; ) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名; )	
優先順位	9 位 (全 14 薬剤 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	リツキシマブ (リツキシマブ)
	販売名	リツキサン注 10mg/mL (100mg/10mL) リツキサン注 10mg/mL (500mg/50mL)
	会社名	全薬工業
	国内関連学会	日本血液学会 日本小児血液学会、日本リンパ網内系学会 (選定理由) 同種造血幹細胞移植に関連した学会であるため。
	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 <div style="text-align: center;">適応外薬</div>
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	ステロイド抵抗性慢性移植片対宿主病
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	375mg/m <sup>2</sup> を 1 週間に 1 回、4 週間まで
	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)
「医療上の必要性に係る基準」への	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <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 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患	

<p>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。)</p>	<p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>慢性移植片対宿主病(以下、慢性 GVHD)は同種造血幹細胞移植後の晩期合併症であり、治療抵抗性である場合には著しい QOL の低下をきたし、死亡に至ることも多い。慢性 GVHD の症状は極めて多彩であり、口腔内や眼の乾燥、皮疹、肝機能障害、下痢、呼吸機能障害、筋炎や筋膜炎、関節の拘縮、心嚢水や胸水の貯留などをきたす[1, 2]。シクロスポリンやタクロリムスにステロイド剤を併用する治療が第一選択であるが、ステロイド抵抗性である場合の第二選択となる治療法は確立されていない[1, 3]。慢性 GVHD の病態生理は未だ完全には解明されていないが、B 細胞および液性免疫が重要な役割を果たしているという報告がなされてきている[4-6]。慢性 GVHD の患者から、レシピエントのマイナー組織適合抗原に対する同種抗体が検出されたという報告や[7, 8]、マウスの同種造血幹細胞移植モデルにおいて、ドナーの B 細胞を除去することにより慢性 GVHD の発症を抑えたという報告がある[9]。</p> <p>リツキシマブは B 細胞表面に発現している CD20 に対するヒト化されたマウスのモノクローナル抗体であり、B 細胞を特異的に抑制することができる。本邦や海外の多くの国で CD20 陽性 B 細胞リンパ腫に対する保険適応が承認されており、用法および用量は 375mg/m<sup>2</sup> を週 1 回、4~8 週間である。本邦や海外で行われたステロイド抵抗性慢性 GVHD に対するリツキシマブの複数の第 II 相臨床試験において 375mg/m<sup>2</sup> を週 1 回、4 週間投与されており、奏効率は 42.9-70%であった[10-12]。また、3 つの前方視的試験と 4 つの後方視的試験をまとめた 111 人の患者を対象とするメタ解析では全反応率は 66% (95%信頼区間 57-74%)であり、ステロイド抵抗性慢性 GVHD に対するリツキシマブの有効性が示された。また治療関連毒性は infusion reaction と感染症を認めたが、長期間にわたる毒性や治療関連死亡は認めなかった[13]。</p> <p>以上より、ステロイド抵抗性慢性 GVHD に対するリツキシマブの適応申請をするに至った。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> 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</p> <p>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</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p>
---------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	現在、慢性 GVHD に対して保険適応が承認されている薬剤は、シクロスポリン、タクロリムス、ステロイドのみであり、いずれも第一選択の治療薬であるため、ステロイド抵抗性慢性 GVHD に対する保険適応が承認された治療法が国内には存在しないため。
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]																																																									
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th 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)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</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>承認なし</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>承認なし</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>承認なし</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>承認なし</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>承認なし</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> </tbody> </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)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		英国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		独国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		仏国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		加国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		豪国	販売名 (企業名)	承認なし	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)	承認なし																																																								
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
英国	販売名 (企業名)	承認なし																																																								
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
独国	販売名 (企業名)	承認なし																																																								
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
仏国	販売名 (企業名)	承認なし																																																								
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
加国	販売名 (企業名)	承認なし																																																								
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
豪国	販売名 (企業名)	承認なし																																																								
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
欧米等 6 か国での標準的使用状況	<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 か国での標準的使用内容]																																																									

(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。)	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	不明
		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	不明
		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	不明
		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	不明
		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	不明
		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	不明
		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) PubMedにて”rituximab”, ”chronic”, “GVHD”で検索した文献から、必要に応じて孫引きした。

<海外における臨床試験等>

1) ステロイド抵抗性慢性 GVHD 患者 37 人に対してリツキシマブ 375mg/m<sup>2</sup> を週 1 回 4 週間投与した後、375mg/m<sup>2</sup> を月 1 回 4 ヶ月間投与した。8 人が complete response、24 人が partial response であり、この 32 人中 21 人が反応を 1 年間維持し、ステロイド剤の中止あるいは減量が可能であった。QOL の改善も認めたが統計学的に有意ではなかった。皮膚、口腔粘膜、骨格筋の病変が他の病変よりも有意に反応率が高かった(71.4-100%)。2 人が肺炎で死亡した。以上よりリツキシマブはステロイド抵抗性慢性 GVHD の治療反応性と QOL を改善する一方、感染症に対する予防が必要であると考えられた[10]。

2) ステロイド抵抗性慢性 GVHD 患者 21 人に対してリツキシマブ 375mg/m<sup>2</sup> を週 1 回 4 週間投与した。奏効率は 70%であり、反応は皮膚と筋骨格系の病変に限られていた。この反応は 1 年間維持され、ステロイド剤の投与量の中央値は 40mg/日から 1 年後には 10mg/日まで減量されていた。GVHD の症状のスコアは多くの患者で改善していた。感染性腸炎を 3 人、消化管感染症と尿路結石を 1 人ずつ認めた。以上よりリツキシマブはステロイド抵抗性慢性 GVHD に対して有効であると考えられた[11]。

<日本における臨床試験等>

1) ステロイド抵抗性慢性 GVHD 患者 7 人に対してリツキシマブ 375mg/m<sup>2</sup> を週 1 回 4 週間投与した。治療開始 1 年時点で 3 人が partial response、3 人が stable disease、1 人が progression であった。7 人中 4 人においてステロイド剤の減量が可能であった。反応を認めた病変は軽症から中等症の皮膚、口腔病変、免疫性溶血性貧血および血小板減少であった。治療関連毒性は 1 名に infusion reaction を認めた。治療終了後に感染症を 2 人、肝機能障害と腎機能障害をそれぞれ 1 人ずつ認めたが、いずれも他の薬剤や造血幹細胞移植による免疫抑制状態、あるいは慢性 GVHD そのものによるものと考えられた。以上より、リツキシマブはあまり進行していないステロイド抵抗性慢性 GVHD の一部の患者において有効である可能性が示唆された[12]。

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

1) 3つの前方視的試験と4つの後方視的試験をまとめた111人の患者を対象とするメタ解析では全反応率は66% (95%信頼区間 57-74%)であり、試験によるばらつきは認めなかった。臓器別の反応率は、皮膚病変が13-100%、口腔粘膜が0-83%、肝臓が0-66%、肺病変が0-38%であり、ステロイド抵抗性慢性GVHDに対するリツキシマブの有効性が示された。また治療関連毒性はinfusion reactionと感染症を認めたが、長期間にわたる毒性や治療関連死亡は認めなかった[13]。

(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) 「Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, fourth edition (Wiley-Blackwell社, 2009年5月発行)」の慢性GVHDの項である1316ページに、

There is no current standard of care for chronic GVHD patients who fail front-line steroid-based therapy. A number of mostly smaller phase II studies of secondary or salvage regimens have been published, most of which report response rate of 25-75%. Responses are frequently incomplete and not durable. Agents used for secondary therapy of chronicGVHD are shown in Table 87.9. Most of these agents have been used with marginal success and with poor clinician satisfaction. Since there is no therapeutic standard, choices in salvage therapy for chronic GVHD are therefore made based on the patient's history of previous treatments, using agents with nonoverlapping toxicities, and with sensitivity to the patient's personal preferences.

ステロイドをベースにした一次治療に反応しなかった慢性GVHD患者に対する標準治療は、現在存在しない。多くの二次治療あるいはサルベージ療法の第II相試験が公表されており、その多くは小規模であり、反応率は25-75%と報告されている。反応はしばしば不完全であり、永続的ではない。慢性GVHD患者の二次治療に用いられている薬剤をテーブル87.9に示す。これらの薬剤のほとんどが少しの成功と臨床医の少しの満足とともに用いられている。標準治療が存在しないため、慢性GVHDに対するサルベージ療法の選択は、患者のこれまでの治療歴や毒性が重複しない薬剤、患者の個人的な好みに対する感受性によりなされる。

とあり、テーブル87.9にrituximabが掲載されている[14]。

<日本における教科書等>

1) 「みんなに役立つ 造血幹細胞移植の基礎と臨床 (下巻) (医薬ジャーナル社 2008年9月発行)」の慢性GVHDの項である35ページに、  
初期以降の治療は定まったものはなく、さまざまな薬剤・方法が小規模の

phase II 試験として試みられ、25～50%程度の有効性が報告されている (MMF, thalidomide, sirolimus, rituximab, extracorporeal photochemotherapy, hydroxychloroquine, daclizumab, infliximab, steroid パルス療法, cyclophosphamide パルス療法, pentostatin, clofazimine, 全身リンパ節照射, 自家移植など)。  
と記載されている[15]。

(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) 米国血液学会(American Society of Hematology)のEducation Program Book (HEMATOLOGY 2008)の137ページのsecondary therapyの項に、

Choice of secondary therapy is currently based on the clinician's expertise and sense of what appears to represent the most effective intervention for the patient's particular manifestations of chronic GVHD. Also considered are any co-morbidities, anticipated toxicities and logistical issues (need for therapeutic level monitoring, need for intravenous access, insurance coverage, and available clinical trials). Initial therapies are usually continued, unless unacceptable toxicity has occurred. Table 3 summarizes the published organ specific response rates for the best studied secondary agents (mycophenolate mofetil, high-dose corticosteroids, extracorporeal photopheresis, sirolimus, 2- deoxycoformycin, calcineurin inhibitors, rituximab, thalidomide).

二次治療の選択は現在、その患者が持つ慢性GVHDの特徴を考慮してどの治療が最も効果的であるかという臨床医の経験と感性によりなされている。その患者の持つ合併症や、懸念される毒性、論理的な問題（治療レベルのモニタリング、静脈ルートへのアクセスの必要性、保険でカバーできるか、臨床試験に参加できるか）も考慮される。許容できない毒性が発生しない限り、一次治療は通常継続される。テーブル3に、これまでよく研究された二次治療薬（MMF、ステロイド大量療法、ECP、シロリムス、ペントスタチン、カルシニューリン阻害剤、リツキシマブ、サリドマイド）の公表された臓器特異的奏効率を掲載する。

とあり、リツキシマブが慢性GVHDの二次治療の一つであることが記載されている[16]。

<日本におけるガイドライン等>

1) 2008年7月31日に日本造血細胞移植学会より発行された「造血細胞移植ガイドライン GVHD」の21ページに、

5. 二次治療

- 5.1 二次治療：標準的な治療法は確立されていない。日本で保険適応のある薬剤は限られる。
- 5.2 治療法の選択：MMF，シロリマス，ヒドロキシクロロキン，フォトフェレーシス，リツキシマブ，ペントスタチン，ステロイドパルス療法などがあり，各種薬剤の第2相試験の結果によると約40%以上に有効であるが，明らかに優れている治療法は確立されていない。7.5mg/m<sup>2</sup> 週1回の低用量MTX療法や10～40mgのプラバスタチンの報告もあるが，プラセボとの比較試験ではないため有用性は不明である。最近のCIBMTRのインターネットを用いたアンケート調査によれば，二次治療の約50%でMMFが使用されている。代表的な二次治療薬を資料5に示す。

とあり、資料5の一部である38ページに

12. Rituximab (保険適応外)

慢性GVHDの病態生理にB細胞の関与が示唆され，rituximabの臨床試験が行われるようになった21例のextensive typeのステロイド抵抗性例を対象に375mg/m<sup>2</sup>を週一回4回繰り返すことを1コースとして治療を受け評価可能20例中14例に他覚的改善がみられ，ステロイドの減量が可能で，2例は諸症状の消失とステロイドの中止が可能であった。他にも同様の成績が報告されている。特に血球減少，皮膚，筋症状に対する有用性が報告されている。投与方法は悪性リンパ腫の治療に準じる。

と記載されている[17]。

(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)

(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) ステロイド抵抗性慢性移植片対宿主病

<要望用法・用量について>

1) 375mg/m<sup>2</sup>を1週間に1回、4週間まで

<臨床的位置づけについて>

1) 標準治療が存在しないステロイド抵抗性慢性GVHDに対する有望な治療法である。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1)

## 5. 備考

<その他>

1)

## 6. 参考文献一覧

1. Lee, S.J., G. Vogelsang, and M.E. Flowers, *Chronic graft-versus-host disease. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 2003. **9**(4): p. 215-233.
2. Filipovich, A.H., et al., *National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 2005. **11**(12): p. 945-956.
3. Arora, M., et al., *Chronic graft-versus-host disease: a prospective cohort study. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 2003. **9**(1): p. 38-45.
4. Kapur, R., S. Ebeling, and A. Hagenbeek, *B-cell involvement in chronic graft-versus-host disease. Haematologica*, 2008. **93**(11): p. 1702-1711.
5. Teshima, T., et al., *Chronic graft-versus-host disease: how can we release Prometheus? Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 2008. **14**(1 Suppl 1): p. 142-150.
6. Chu, Y.W. and R.E. Gress, *Murine models of chronic graft-versus-host disease: insights and unresolved issues. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 2008. **14**(4): p. 365-378.
7. Miklos, D.B., et al., *Antibody responses to H-Y minor histocompatibility antigens correlate with chronic graft-versus-host disease and disease remission. Blood*, 2005. **105**(7): p. 2973-2978.
8. Miklos, D.B., et al., *Antibody response to DBY minor histocompatibility antigen is induced after allogeneic stem cell transplantation and in healthy female donors. Blood*, 2004. **103**(1): p. 353-359.
9. Zhang, C., et al., *Donor CD4+ T and B cells in transplants induce chronic graft-versus-host disease with autoimmune manifestations. Blood*, 2006. **107**(7): p. 2993-3001.
10. Kim, S.J., et al., *Weekly rituximab followed by monthly rituximab treatment for steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: results from a prospective,*

- multicenter, phase II study*. Haematologica, 2010. **95**(11): p. 1935-1942.
11. Cutler, C., et al., *Rituximab for steroid-refractory chronic graft-versus-host disease*. Blood, 2006. **108**(2): p. 756-762.
  12. Teshima, T., et al., *Rituximab for the treatment of corticosteroid-refractory chronic graft-versus-host disease*. International journal of hematology, 2009. **90**(2): p. 253-260.
  13. Kharfan-Dabaja, M.A., et al., *Efficacy of rituximab in the setting of steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: a systematic review and meta-analysis*. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation, 2009. **15**(9): p. 1005-1013.
  14. Frederick R. Appelbaum, et al., *Chronic graft-versus-host disease: Clinical Manifestations and Therapy*. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, fourth edition. Wiley-Blackwell inc, 2009. p. 1304-1324.
  15. 神田善伸ら, 慢性 GVHD. みんなに役立つ 造血幹細胞移植の基礎と臨床, 医薬ジャーナル社, 2008. p. 31-37.
  16. Stephanie J. Lee, et al., *Recognizing and managing chronic graft-versus-host disease*. Hematology 2008, American Society of Hematology Education Program Book. 2008. p. 134-141.
  17. 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会 GVHD ガイドライン部会, 造血細胞移植ガイドライン GVHD. 2008. p. 20-23.