

リツキシマブは他の細胞には作用しない。本邦では CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対して保険適応がある。アメリカでは B 細胞性非ホジキンリンパ腫および関節性リウマチに対して連邦食品医薬品局 FDA (U. S. Food and Drug Administration) より承認されている(天疱瘡および類天疱瘡、後天性表皮水疱症については未承認)。近年は自己免疫性疾患である天疱瘡・類天疱瘡に対しても有効であるとの報告が海外より多く出されている^{1,2,3,4)}。

なお本試験において処方される試験薬(リツキサン注[®]10mg/mL)は、全投与期間を通じてその薬剤費用を全薬工業が負担することとなり、試験参加施設は当該薬剤について保険請求を行わない。

2.3.2 本試験の治療のレジメン

本試験の被験者に対しては、リツキサン注[®]10mg/mL 375 mg/m²を、週 1 回、合計 4 回、入院下で点滴を行う。リツキサン注[®]10mg/mL の投与量は、開発時の初期に用量反応試験を実施した結果、有効性、安全性とコンプライアンスを総合的に判断して 375 mg/m²を、週 1 回、合計 4 回が至適投与量であることが確認されている。

2.4 試験のデザイン

2.4.1 研究のタイプ

第 II 相試験

オープンラベル・介入試験

2.4.2 エンドポイントとその設定根拠

(1) 主要評価項目

1) 高度の有害事象発症率

Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE)で grade 3~5

2) 寛解症例数・割合

(2) 副次的評価項目

1) 有効性の評価

① 皮膚病変部の面積 (水疱部、びらん部・紅斑部の合計面積：%)

試験薬投与 1 日目から 40 週までの間の皮膚病変部の面積*を実測値で評価する。

*：患者の片手の掌の面積を全体表面積の 1%と換算する。皮膚病変部の面積とは、水疱部、びらん部・紅斑部の合計とする。

*：紅斑は、上皮化した部分や炎症後の色素沈着は含まず、米粒大以上のものを数える。(粟粒大は数えない。)

② 水疱の新生数 (/日)

試験薬投与 1 日目から 40 週までの間に認められた水疱の新生数を実測値で評価する。

*：米粒大以上の水疱を数える。(粟粒大は数えない。)

③PDAI を用いたスコア

試験薬投与 1 日目から 40 週までの間の PDAI を用いたスコアを計測し、5 週、12 週、24 週、40 週目の時点で減少度を評価する。

【設定根拠】

臨床症状を評価するため、現在国際的に認められている天疱瘡の病変部面積の評価指標 PDAI を使用し、評価することとした。

④天疱瘡抗体値（抗デスマogleイン 1 抗体・抗デスマogleイン 3 抗体）、蛍光抗体間接法
〈天疱瘡患者〉

試験薬投与 1 日目から 40 週までの間、抗デスマogleイン 1 抗体・抗デスマogleイン 3 抗体を ELISA で測定し、5 週、12 週、24 週、40 週目の時点で減少度を評価する。また蛍光抗体間接法による抗体価の推移についても、5 週、12 週、24 週、40 週目の時点で評価する。

【設定根拠】

病因抗体である天疱瘡抗体価の推移を評価することとした。

⑤類天疱瘡抗体値（BP180、230 抗体価）、蛍光抗体間接法
〈類天疱瘡患者〉

試験薬投与 1 日目から 40 週までの間、BP180 または、230 抗体を ELISA で測定し、5 週、12 週、24 週、40 週目の時点で減少度を評価する。また蛍光抗体間接法による抗体価の推移についても、5 週、12 週、24 週、40 週目の時点で評価する。

【設定根拠】

病因抗体である類天疱瘡抗体価の推移を評価することとした。

⑥後天性表皮水疱症抗体値（抗VII型コラーゲン抗体値）、蛍光抗体間接法
〈後天性表皮水疱症患者〉

試験薬投与 1 日目から 40 週までの間、抗VII型コラーゲン抗体を ELISA で測定し、5 週、12 週、24 週、40 週目の時点で減少度を評価する。また蛍光抗体間接法による抗体価の推移についても、5 週、12 週、24 週、40 週目の時点で評価する。

【設定根拠】

病因抗体である後天性表皮水疱症抗体価の推移を評価することとした。

⑦ステロイド剤投与量

試験薬投与 1 日目から 40 週までの間に使用されたステロイド剤の 1 日投与量の推移、総投与量を評価する。

【設定根拠】

ステロイド剤の大量・長期投与は重大な副作用の発現に繋がる。ステロイド剤の使用量を減量させることは、水疱症の治療において有用であることより設定した。

⑧プロトコール・オフまでの日数・症例割合

試験薬投与後観察期の 40 週目までの期間において、プロトコール・オフになるまでの日数・症例割合を評価する。

【設定根拠】

ステロイド療法で改善が認められない水疱症患者に対し、リツキシマブの投与によりステロイド剤を増量又は他の追加治療をすることなく治療できることは、臨床上有用である。一方、臨床症状の改善が認められない患者に引き続き同じ治療を行う事は倫理面において問題がある。そこで、施設研究責任者等が、実施中のステロイド外用剤を含む水疱症に対する治療を増強（ステロイド剤の増量、外用ステロイド剤の種類の変更、又は他の追加治療）せざるを得ないと判断した時をプロトコール・オフと定義し、プロトコール・オフまでの日数・症例割合で評価することとした。

⑨臨床症状の不変又は悪化までの日数・症例割合

試験薬投与後観察期の 40 週目までの期間における臨床症状の不変、悪化の基準に達するまでの日数・症例割合を評価する。

【設定根拠】

「施設研究責任者が実施中のステロイド外用剤を含む水疱症に対する治療法を増強（ステロイド剤の増量、外用ステロイド剤の種類の変更、又は他の追加治療）せざるを得ないと判断したときをプロトコール・オフ」と定義しているが、臨床現場では専門医が患者の臨床症状や合併症等を総合的に勘案して追加治療の必要性を判断しており、基準を一律に決めることは困難である。そこで、施設研究責任者等の判断が入らず、機械的に算出する指標も必要と考え、臨床症状の不変又は悪化を「PDAI が前回の観察と比較して不変または上昇し始めるまで」と基準を定め、「不変又は悪化に達するまでの日数・症例割合」を評価項目に設定した。

⑩臨床症状の改善までの日数・症例割合

試験薬投与後観察期の 40 週目までの期間における臨床症状の改善の基準に達するまで

の日数・症例割合を評価する。

【設定根拠】

施設研究責任者の判断が入らず、機械的に算出する指標も必要と考え、「臨床症状の改善」の基準を定め、「臨床症状の改善までの日数・症例割合」を評価項目に設定した。

①臨床症状の改善による治療法軽減までの日数・症例割合

試験薬投与後観察期の40週目までの期間における臨床症状の改善による治療法軽減までの日数・症例割合を評価する。

【設定根拠】

臨床症状の改善が認められた場合には、施設研究責任者等の指示により、実施中のステロイド外用剤を含む水疱症に対する治療法を軽減する方向へ変更できることにより「臨床症状の改善による治療法軽減までの日数・症例割合」を評価項目に設定した。

2) 安全性の評価（全ての grade の有害事象）

リツキシマブ投与開始から観察終了〔96週間目〕までに観察された有害事象の発現を調査し、重症度分類、因果関係に関する集計を行う。

特に5週、12週、24週、40週、64週、96週の時点で、以下の有害事象の有無について評価する。

- 1) アナフィラキシー様症状、血圧下降
- 2) 感染症（細菌、ウイルス感染症、日和見感染症、進行性多巣性白質脳症を含む）
- 3) 皮膚粘膜症状：皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症
- 4) 汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少
- 5) 間質性肺炎
- 6) 心障害
- 7) 腎障害
- 8) 肝機能障害、黄疸
- 9) 脳神経症状
- 10) 血栓症（深部静脈血栓症、肺塞栓症など）

2.4.3 臨床的仮説と登録数設定根拠

(1) 患者集積見込み

厚生労働省稀少難治性皮膚疾患調査研究班によると、2007年度の時点で全国の天疱瘡患者数は4085人とされている。類天疱瘡は明確な疫学調査は実施されていないが、天疱瘡の3～10倍と推定されている。天疱瘡は稀少疾患であり、また類天疱瘡患者の多くはステロイド剤が有効で

あり重症例は少ないことより、3年間で予想される最大数を20名とした。

(2) 割り付け調整因子

年齢、重症度、ステロイド剤の投与量、免疫抑制剤使用の有無などが結果に影響する可能性があるが、今回は少人数を対象とした **pilot study** であり、層別化やマッチングは行わない。

2.5 試験参加に伴って予想される利益と危険（不利益）の要約

2.5.1 予想される利益

本試験で用いる薬剤（リツキシマブ：リツキサン[®] 10mg/ml）は、難治性水疱症の皮膚粘膜症状の改善、寛解の維持をもたらす、またステロイド投与量減量によるステロイドの副作用の軽減を利益として得られる可能性がある。将来的には研究結果が蓄積されることにより、リツキシマブの天疱瘡、類天疱瘡、後天性表皮水疱症に対する高度医療申請のための重要なデータとなり得る。また薬剤費は全薬工業が負担するため、無料でリツキシマブを使用することができる。

2.5.2 予想される危険と不利益

リツキシマブの投与による主な重篤な副作用

①アレルギー反応（発熱・頭痛・皮疹・呼吸苦・血圧低下・不整脈など）

対処方法：投与前に抗ヒスタミン剤と解熱剤の内服を行う。投与中は患者の状態を十分に観察し、必要に応じてバイタルサインの測定を行う。

②感染症

被験者はすでにステロイド治療などで免疫抑制状態にあり、リツキシマブ投与によりさらに免疫が抑制されるため、感染症のリスクが高くなる。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は施設研究責任者等の判断で、抗生物質や抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行う。

③汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少

重篤な血球減少が起こることがあるため、薬剤投与期間中および治療終了後も定期的に血液検査を行い、異常が認められた場合には休薬などの適切な処置を行う。また、リツキシマブはB細胞を特異的に傷害するため、血中B細胞数（CD19+細胞）を経時的に測定する。

3. 薬剤情報

3.1 試験薬

一般名	リツキシマブ（遺伝子組み換え）
商品名	リツキサン注 [®] 10 mg/mL
製造販売	全薬工業株式会社（東京都文京区大塚 5-6-15）

剤形・用量 「リツキサン注[®]10mg / mL」 10 mL バイアル
 本 質 ヒト免疫グロブリンの定常部領域 (IgG1 κ) とマウス抗 CD20 抗体の可変部領域からなるキメラ型の抗 CD20 モノクローナル抗体

・薬剤の特徴・作用機序

In vitro の試験において、リツキシマブはヒト B 細胞表面の CD20 に結合し、補体依存性細胞傷害作用 (complement-dependent cytotoxicity ; CDC) 及び抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity ; ADCC) により B 細胞を特異的に傷害することが確認されている。また、直接 CD20 陽性細胞に作用して、増殖抑制や apoptosis を誘導することも確認されている。

・自己免疫疾患への応用

自己免疫疾患において B 細胞は、自己抗原提示および自己抗体産生等を介して各種自己免疫疾患の発症と病態維持に密接に関与していると推定されている。これまで、関節リウマチ (RA) や特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) などを対象とした臨床研究において、リツキシマブの自己免疫疾患への有用性が報告されており、米国では抗 TNF 製剤に抵抗性を示す関節リウマチに対しての効能が承認されている。

・本邦における適応：CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫

・用法・用量

通常成人には、リツキシマブ (遺伝子組み換え) として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間隔で点滴静注する。最大投与量は 8 回とする。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。

・血中動態

投与量 (mg / m ²)	C max (μ g / mL)	T _{1/2} (hrs)	平均滞留時間 (hrs)	AUC (μ g/hr / mL)
375 x 4 週	194.3 ± 58.3	387.8 ± 188.7	517 ± 248	118,237 ± 53,412

Mean ± SD (n=8)

・主な薬物有害反応

発熱、悪寒、掻痒、頭痛、ほてり、血圧上昇、頻脈、多汗、発疹

【薬剤添付文章情報】

・重篤な薬物有害反応

- 1) アナフィラキシー様症状、肺障害、心障害
- 2) 腫瘍崩壊症候群
- 3) 皮膚粘膜症状：皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症
- 4) 汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少
- 5) 間質性肺炎

- 6) 心障害
- 7) 腎障害
- 8) 肝機能障害、黄疸
- 9) 血圧下降
- 10) 脳神経症状

・禁忌

本剤の成分またはマウスタンパク質由来の製品に対する重篤な過敏症またはアナフィラキシー反応の既往症のある患者

・主な薬物相互作用

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン又は弱毒性ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	本剤の B リンパ球傷害作用により発病するおそれがある。
免疫抑制剤	発熱などの感染症（細菌及びウイルス等）に基づく症状が発現した場合は、適切な処置を行う。	過度の免疫抑制作用による感染症誘発の危険性がある。

4. 本試験で用いる基準・定義

4.1 天疱瘡

天疱瘡は、皮膚・粘膜に病変が認められる自己免疫性水疱性疾患であり、病理組織学的に表皮細胞間の接着が傷害された結果生じる棘融解(acantholysis)により表皮内水疱形成を認め、免疫病理学的に表皮細胞膜表面に対する自己抗体が皮膚組織に沈着するあるいは循環血中に認められる疾患である。天疱瘡抗原蛋白は、表皮細胞間接着に重要な役割をしているカドヘリン型細胞間接着因子、デスマogleinである。

4.1.1 天疱瘡の診断基準

(1) 臨床的診断項目

- ①皮膚に多発する、破れやすい弛緩性水疱
- ②水疱に続発する進行性、難治性のびらん、あるいは鱗屑痂皮性局面
- ③口腔粘膜を含む可視粘膜部の非感染性水疱、あるいはびらん
- ④ Nikolsky現象陽性

(2) 病理組織学的診断項目

表皮細胞間接着障害(棘融解acantholysis)による表皮内水疱を認める。

(3) 免疫学的診断項目

- ①病変部ないし外見上正常な皮膚・粘膜部の細胞膜(間)部にIgG(ときに補体)の沈着を

直接蛍光抗体法により認める。

②血清中に抗表皮細胞膜(間)IgG自己抗体(抗デスマogleインIgG自己抗体)を間接蛍光抗体法あるいはELISA法により同定する。

[判定及び診断]

①(1)項目のうち少なくとも1項目と(2)項目を満たし、かつ(3)項目のうち少なくとも1項目を満たす症例を天疱瘡とする。

②(1)項目のうち2項目以上を満たし、(3)項目の①、②を満たす症例を天疱瘡とする。

4.2 水疱性類天疱瘡

水疱性類天疱瘡は、抗表皮基底膜部自己抗体(IgG)により表皮下水疱を形成する自己免疫性疾患である。臨床的には全身の皮膚に掻痒を伴う浮腫性あるいは滲出性紅斑や多数の大型緊満性水疱を形成する。稀に粘膜疹を伴う。主要な自己抗原として180kDa水疱性類天疱瘡抗原(BP180)と230kDa水疱性類天疱瘡抗原(BP230)の2種類が知られており、いずれもヘミデスモゾームに存在する。

4.2.1 水疱性類天疱瘡の診断基準

(1) 臨床診断項目

① 皮膚に多発する、掻痒性紅斑と緊満性水疱

(2) 病理組織学的診断項目

① 表皮下水疱と好酸球の浸潤

(3) 免疫学的診断項目

① 蛍光抗体直接法により皮膚の表皮基底細胞部にIgGあるいは補体の沈着が認められる。

② 蛍光抗体間接法ないしELISA法により、流血中に抗表皮基底膜部抗体(水疱性類天疱瘡抗体)(IgG)が検出される。

[判定及び診断]

①(1)項目と(2)項目を満たし、かつ(3)項目のうち少なくとも1項目を満たす症例を水疱性類天疱瘡と診断する。

②(1)項目を満たし、かつ(3)項目の①、②を満たす症例を水疱性類天疱瘡と診断する。

4.3 後天性表皮水疱症

後天性表皮水疱症は表皮基底膜を形成するVII型コラーゲンに対するIgG自己抗体による自己免疫性皮膚疾患である。臨床的には四肢を中心に外力が加わる部位に水疱を生じる。

4.3.1 後天性表皮水疱症の診断基準

(1) 臨床診断項目

① 皮膚に多発する、掻痒性紅斑や緊満性水疱、機械的水疱で癬痕形成や稗粒腫を伴う。

(2) 病理組織学的診断項目

① 表皮下水疱で、多核白血球や好酸球の浸潤を伴う事もある。

(3) 免疫学的診断項目

- ① 蛍光抗体直接法により皮膚の表皮基底細胞部に IgG と補体の沈着が認められる。
- ② 蛍光抗体間接法の食塩水処理法にて IgG 沈着が真皮側に反応する。
- ③ ELISA 法により、流血中に抗Ⅶ型コラーゲン抗体 (IgG) が検出される。
- ④ 免疫ブロット法により、抗Ⅶ型コラーゲン抗体 (IgG) が検出される。

[判定及び診断]

(1)項目、(2)項目、(3)①項目を全て満たし、かつ(3)の②、③、④のいずれかを満たす症例を後天性表皮水疱症と診断する。

4.4 寛解 Complete remission on therapy

プレドニゾロン 10 mg 以下で 2 ヶ月以上、皮疹新生を認めない。

4.5 病勢のコントロール Disease control; beginning of consolidation phase

皮疹新生がなくなり、病変部が治癒し始めた時期。

4.6 consolidation phase の終了 End of consolidation phase

皮疹新生を 2 週間以上認めず約 80%の病変部が治癒し、ステロイドを減量し始めた時期。

4.7 臨床症状の不変または悪化 Failure of therapy

皮疹新生の継続や、既存病変の不変または拡大を認め、PDAI が前回の観察と比較して不変または上昇し、薬剤増量・変更が必要と判断される場合。

4.8 再発 Relapse/flare

症状改善を認めた患者において、一週間以内に自然治癒しない皮疹が月に 3 個以上新生する、または既存の病変部位の拡大を認めた場合。

4.9 プロトコール・オフ

評価担当者が実施中のステロイド外用剤を含む水疱症に対する治療法を増強（ステロイド剤の増量、外用ステロイド剤の種類の変更、又は他の追加治療）せざるを得ないと判断したときをプロトコール・オフとする。

5. 患者選択基準

厚生労働省稀少難治性皮膚疾患調査研究班による天疱瘡診断基準または類天疱瘡診断基準を満たすこと、もしくは後天性表皮水疱症の診断がついていること。本人または代理人の同意を得られること。

5.1 適格基準（組み入れ基準）

- 1) 同意取得時に PDAI 10 点以上であり、PSL 1.0 mg/kg/day を 2 週間以上投与しても PDAI が 10~15 点である患者、もしくは PSL 使用中、PSL と免疫抑制剤を併用中の患者で PSL 10 mg/day に減量するまでの間に、再燃、再発する症例
- 2) 同意取得後、天疱瘡、類天疱瘡、後天性表皮水疱症に対する治療法*を追加・変更することなく継続されている症例
*天疱瘡、類天疱瘡、後天性表皮水疱症に対する治療法:ステロイド剤(ステロイド外用剤も含む)、免疫抑制剤等
- 3) 薬剤投与前観察期（7~14 日間）1 日目と最終日の実測値を比較して臨床症状が不変または悪化した症例*
*ただし、投与前観察期において臨床的症状がほぼ不変であり、かつ将来的に再発が予想されるにもかかわらず、PDAI が投与前観察期の 1 日目と最終日で数点減少した場合は、患者にその旨を説明し、投与に関する同意を再度確認する。
- 4) 同意取得時点において、年齢が 20 歳以上の症例
- 5) 薬剤投与期 28 日間が入院可能な症例

5.2 除外基準

5.2.1 一般的健康状態による除外

- 1) 妊娠中または妊娠が予想される(希望・計画のある)症例
- 2) ヒト化またはマウス型抗体、マウス由来成分に対して、過敏症・ショックの既往歴がある症例
- 3) 重篤かつコントロール不可能の臓器障害を有する症例(慢性閉塞性肺疾患、喘息、心疾患、高血圧など、施設研究責任者等の判断による)
- 4) スクリーニングから遡って 1 年以内に、ステロイドの全身投与が必要とされる水疱症以外の疾患(喘息、クローン病など)に罹患した症例(但し、ステロイドの局所使用は除外しない)
- 5) 活動性の感染症(白癬を除く)を有する症例
- 6) スクリーニング前 8 週以内に抗生物質の点滴を受けた症例、あるいは入院を要する感染症に罹患した症例、又は 2 週間以内に抗生物質の経口投与を受けた症例(予防的投与はこの限りではない。)
- 7) スクリーニングから遡って 1 年以内に深在性感染症(筋膜炎、膿瘍、骨髄炎など)に罹患したことのある症例
- 8) 重篤な再発性感染歴または慢性感染歴を有する症例(スクリーニング時に X 線撮影施行、スクリーニング 3 ヶ月以内に実施済みの場合は省略可)
- 9) 悪性腫瘍(固形がん、血液がん)の罹患、または罹患歴を有する症例(但し、皮膚基底細胞腫の罹患例で切除により完治している場合は可)
- 10) アルコール中毒、薬物中毒歴のある症例
- 11) スクリーニングから遡って 4 週以内に外科手術が施行された症例(生検は可)

5.2.2 治療歴等による除外

- 1) リツキシマブなど B 細胞を標的とする薬剤を含む生物製剤の使用歴のある症例
- 2) 過去に免疫抑制剤にて重篤な副作用 (CTCAE ver 3.0 で grade 3 以上) を認めた既往のある症例
- 3) 同意取得前 14 日間以内に、免疫抑制剤が新たに投与あるいは増量された患者、または γ グロブリン大量静注療法が行われた患者
- 4) 同意取得前 30 日間以内に、血漿交換療法が実施された症例
- 5) 同意取得前 14 日間以内に、ステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾン換算 0.5g 以上/日) が実施された症例
- 6) スクリーニングより遡って 6 ヶ月以内に、水疱症に対する治療として学術的に認められていない治療*を行われている症例、あるいは同時に他の臨床試験に参加している症例
* 現段階で学術的に認められている水疱症の治療として、ステロイド、アザチオプリン、シクロスポリン、シクロフォスファミド、ミゾリピン、ミコフェノレート・モフェティル、メソトレキサート、ジアフェニルスルホン、リツキシマブ、コルヒチン、テトラサイクリン等の抗生剤、ニコチン酸アミド、 γ グロブリン大量静注療法、血漿交換療法等があげられる。このうちリツキシマブを既に投与されている症例は 5.2.2.1) により除く。
- 7) スクリーニングより遡って 4 週以内にワクチンが使用されている症例

5.2.3 臨床検査値による除外

- 1) AST, ALT > Nu x 2.5 (但し、Nu : 施設正常値上限)
- 2) 好中球 < $1.5 \times 10^3 / \mu\text{L}$
- 3) Hb < 7.0 g/dL
- 4) 血小板 < $75,000 / \mu\text{L}$
- 5) 白血球が施設基準値未満
- 6) 免疫グロブリン (IgG) < 500 mg/dl
- 7) HIV 抗体、HCV 抗体、HBs 抗原、HBc 抗体のいずれかが陽性

6. 登録

6.1 登録の手順

- 1) 施設研究責任者等は被験者候補の患者が適格基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認する。
- 2) 「症例登録票」に必要事項を全て記入し、Rtx-BD 支援ユニットへ FAX にて送信し、研究事務局が確認する。

〈Rtx-BD 支援ユニット〉

FAX : 03-3946-1202 (試験薬納入依頼用) 受付時間 : 平日 9 時 ~ 17 時

- 3) 研究事務局が登録確認後、Rtx-BD 支援ユニットは登録を完了し、登録番号、薬剤投与量を記載した「症例登録票」を当該実施医療機関の施設研究責任者へ FAX 送信する。
- 4) 施設研究責任者等は「症例登録票」に記載された登録番号、薬剤投与量を確認し、必要事項を記載のうえ「試験薬納入依頼書」を Rtx-BD 支援ユニットへ FAX 送信する。施設研究責任者等は「症例登録票」を保管する。

〈Rtx-BD 支援ユニット〉

FAX : 03-3946-1202 (試験薬納入依頼用) 受付時間 : 平日 9 時～17 時

- 5) 試験薬管理者は、「症例登録票」と「試験薬納入依頼書」の整合性を確認し、試験薬を当該実施医療機関に搬入する。
- 6) 試験治療を開始する。

【試験薬納入に関する問い合わせ】

Rtx-BD 支援ユニット

【症例登録・患者選択基準に対する問い合わせ】

研究事務局

谷川 瑛子 慶應義塾大学病院 皮膚科

船越 建 慶應義塾大学病院 皮膚科

宮本 樹里亜 慶應義塾大学病院 皮膚科

慶應義塾大学病院皮膚科

6.1.1 登録に関する注意事項

- 1) 「症例登録票」に記載の不備がある場合、全ての項目が満たされるまで登録は実行されない。
- 2) 登録番号の通知は、研究事務局による「症例登録票」の内容確認が完了するまでは行われぬ。
- 3) 一旦登録された患者は、いかなる理由によっても登録取り消し（データベースからの末梢）はされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報（登録番号）を採用する。
- 4) 誤登録・重複登録の場合が判明した際には速やかに研究事務局に連絡すること。

7. 治療計画と治療変更基準

7.1 プロトコール治療

登録された被験者に対しては、リツキシマブ 375 mg/m²を、週 1 回、合計 4 回の点滴を入院下で行う。

7.2 治験薬の投与量の計算方法と調整

- 1) 試験薬の投与量〔375mg/m²/回〕は登録時の体表面積*から計算する（一の位を四捨五入）。

*体表面積は、Du Bios 式を用いて計算する。

体表面積は、BSA (m²) =体重 (kg)^{0.425}×身長 (cm)^{0.725}×0.007184

- 2) バイアル入りの治験薬（10 mL/バイアル）を日局生理食塩液で 10 倍に希釈し、最終濃度を 1 mg/mL になるように調製し、24 時間以内に点滴静注を終了する。

なお、塩分摂取制限が必要とされる被験者においては、生理食塩液に代えて 5%ブドウ糖注射液にて希釈してもよい。

7.3 治験薬の投与方法

試験薬の投与は、外来での投与は不可とする。試験薬の投与日を変更する場合は 7.7 に従う。

- 1) Infusion reaction の予防を目的として、試験薬の各回投与約 30 分前に経口解熱鎮痛剤、経口抗ヒスタミン剤による premedication を行う（図 7-1）。
 - (1) アセトアミノフェン 400 mg（カロナール錠 200 mg/錠×2）、経口投与
 - (2) d-マレイン酸クロルフェニラミン 2 mg（ポララミン錠 2 mg/錠×1）、経口投与また(1)、(2)にても Infusion reaction が予防できない場合は、コハク酸メチルプレドニゾロン（ソル・メドロール）125mg 等の使用を可とする。
但し、上記剤型での投与が困難な場合にあつては、他の薬剤、剤型でも可とする。
- 2) 図 7-1 にリツキシマブの標準的な点滴静注速度を示す。本試験では試験薬の投与は、最初の 1 時間を 25 mg/hr、次の 1 時間を 100 mg/hr、その後は 200 mg/hr にて投与することを推奨する。施設研究責任者等の判断で低速 (<200mg/hr) のまま投与してもよいが、調整後 24 時間以内に投与を完了させる。点滴静注速度の変更は規定時間の±15 分以内に実施する。点滴静注中に infusion reaction が発現した場合には点滴速度の減速、あるいは点滴静注を一時中断する（「7.5 投与中における infusion reaction への対処」参照）。
- 3) B 細胞リンパ腫を対象とした試験では、リツキシマブの投与に伴う infusion reaction は、末梢血中の B 細胞が急激に破壊される第 1 回目の投与時に頻発し、第 2 回目以降の投与時における発現率は第 1 回目の半分以下であった。従って、第 2 回目の投与に際しては、第 1 回目の投与時の infusion reaction が軽度（grade 1 以下、但し発熱は grade 2 以下）であった場合には、100 mg/hr から開始してもよい。
- 4) 海外におけるリツキシマブの自己免疫疾患を対象とした臨床研究では、リツキシマブによる B 細胞減少が不十分な症例において HACA 産生をきたす傾向が認められており、Infusion reaction が起きやすくなる可能性がある。従って、第 2 回目投与以降の投与に際しても十分に被験者の状態を観察しながら行う。

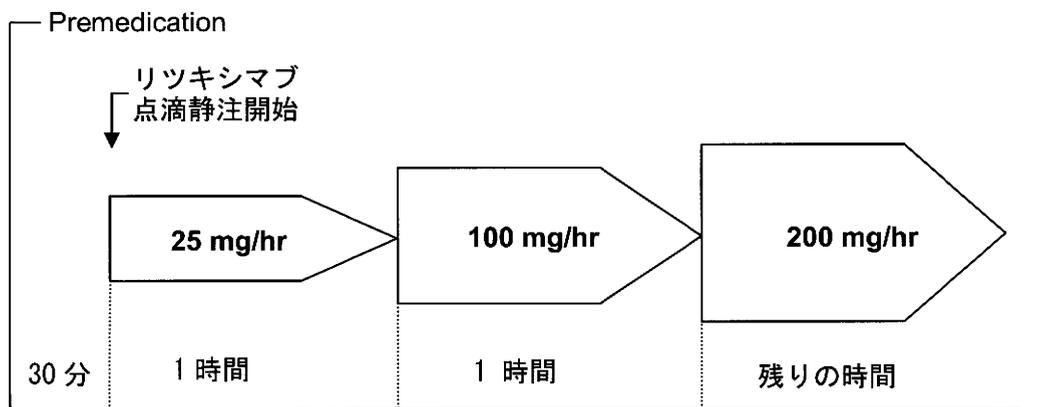


図 7-1 標準的なリツキシマブの点滴静注速度

7.4 投与中における被験者の状態の観察

点滴静注中は、infusion reaction の発現が予想されることから、被験者の状態を十分に観察する。

7.5 投与中における infusion reaction への対処

点滴静注中に発現する infusion reaction の程度に応じて、下記の通り点滴静注速度を減速又は中断し、必要に応じて支持療法を施す。

- 1) Grade 2 以下であって、被験者が苦痛を訴える場合、25 mg/hr で点滴静注中の場合は、点滴静注を一時中断し、症状が grade 1 以下に回復したら、図 7-1 に従い点滴速度 25 mg/hr から点滴静注を再開する。100 mg/hr 以上で点滴静注している場合には、点滴を一時中断するか 25 mg/hr に減速する。症状が grade 1 以下に回復したら、図 7-1 に従い点滴速度 25 mg/hr から点滴静注を再開する。
- 2) Grade 3 以上の非血液毒性（臨床検査値異常を除く）が発現した場合、当該症例に対する治験薬投与を中止する。
- 3) 点滴速度の増加、点滴静注一時中断後の点滴静注再開の判断は施設研究責任者又は施設研究分担者が行う。なお、点滴静注中断から点滴静注再開までの時間については規定を設けないが、調製後の試験薬は 24 時間以内に投薬を完了することとし、投薬が完了しない例については以降の試験薬の投与は中止する。

7.6 重篤な infusion reaction を発現するリスクのある症例への投与

呼吸器系疾患を合併又は既往歴を有する症例は、呼吸困難、気管支攣縮を発現するリスクが高く、心疾患の合併又は既往歴を有する症例は心筋梗塞や不整脈発現のリスクが高いので、入院下で注意深く頻繁に被験者の状態を観察しながら投与する。

重篤な infusion reaction の発現が予測される症例においては、点滴静注速度を上昇する

ことなく、低速 (<200 mg/hr) のまま投与してもよい。

7.7 中止の基準

次のいずれかに該当する場合、試験治療を中止する。

- 1) 試験治療開始後に原病の増悪など施設研究責任者等が不適切であると判断した場合
- 2) 有害事象の発現により、リツキシマブ投与継続が困難になった場合
 - (ア) CTCAE-grade 4 の有害事象が生じた場合
 - (イ) 施設研究責任者が試験継続を困難と判断した場合
 - (ウ) 施設研究分担者が治療中止が必要と判断した場合
- 3) 有害事象と関連する理由（有害事象との関連が否定できない場合を含む）により、患者が試験治療の中止を申し出た場合
- 4) 有害事象と関連しない理由（患者本人や家族の転居等、有害事象との関連がまず否定できる場合に限る）により、患者が試験治療の中止を申し出た場合
- 5) 試験治療中の死亡（他の理由によりプロトコール治療中止と判断する以前の死亡）
- 6) その他、登録治療開始前の増悪（急速な増悪によりプロトコール治療が開始できなかった）、プロトコール違反の判明、登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明した場合など

なお、プロトコール治療中止日は、6) の場合は死亡日、それ以外の場合はプロトコール治療中止と判断した日とする。

7.8 他の治療の併用

7.8.1 許容される併用療法

- ・ステロイド剤
- ・各種免疫抑制剤

上記の併用療法は可能であるが、免疫抑制剤は同意取得前 2 週間以内に新たに投与または増量されていないこと。

7.8.2 許容されない併用療法

試験治療中以下の治療は行わない（行った場合はプロトコールの逸脱となる）。

- 1) ステロイドパルス療法
- 2) IVIG 療法
- 3) 血漿交換療法

7.9 後治療

試験治療完了・中止後の治療は規定しない。

8. 予想される有害反応

8.1 有害事象/薬物有害反応の評価

有害事象/薬物有害反応の評価は CTCAE ver. 3.0 に従って行う。有害事象の grade 判定に際しては、それぞれ grade 0~4 の定義内容にもっとも近いものに grade を決定する。Grade 3 以上が観察された場合のみ症例報告用紙の自由記入欄に項目、grade、および当該 grade の発現日を記載する。なお、症例報告用紙に記入した grade はカルテにも記録を残すものとする。

8.2 予期される薬物有害反応

本試験において特に予期される薬物有害反応は下記の通りである。なお、リツキシマブ投与により予期される薬物有害反応については「3. 薬剤情報」の項を参照されたい。

8.2.1 リツキシマブの投与による主な薬物有害反応

- ①アレルギー反応（発熱・頭痛・皮疹・呼吸苦・血圧低下・不整脈など）
- ②感染症

被験者はすでにステロイド治療などで免疫抑制状態にあり、リツキシマブ投与によりさらに免疫が抑制されるため、感染症のリスクが高くなる。

- ③汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少

9. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

9.1 投与前（スクリーニング時）における調査・観察・検査

試験薬の投与開始前 2 週間以内に被験者の、背景、臨床症状、臨床検査値など下記の項目について調査・観察・検査し、被験者としての適格性を評価する。

1) 被験者背景・病歴

性別、生年月日、体重、罹患期間、実施医療機関における初診日、既往歴、合併症、使用中の薬剤（原疾患、合併症など）、水疱症治療歴、服用ステロイド量、免疫抑制剤使用の有無

2) 一般症状（自他覚所見）・バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）

3) 心電図、胸部 X 線

4) 妊娠検査

5) 梅毒感染・ウイルス感染（HIV 抗体、HCV 抗体、HBs 抗原、HBc 抗体）

6) PDAI、写真撮影

7) 臨床検査

① 血液学的検査：WBC, WBC 分画, RBC, Hb, Plt, Ht

② 血液生化学的検査：BUN, クレアチニン, 尿酸, 総ビリルビン, ALP, LDH, 総蛋白, アルブミン, AST, ALT, γ GTP, Na, K, Cl, Zn, IgG, IgE (類天疱瘡)

- ③ 炎症反応：CRP
- ④ 自己抗体：抗核抗体, 抗デスマグレイン 1 抗体/抗デスマグレイン 3 抗体 (天疱瘡), 抗 BP180 抗体/抗 BP230 抗体 (類天疱瘡), 抗VII型コラーゲン抗体 (後天性表皮水疱症), 抗皮膚抗体 (蛍光抗体間接法)
- ⑤ 尿：糖 (定性), 蛋白 (定性), 潜血 (定性), 沈渣 [任意実施項目]
- 8) その他
選択基準と除外基準を確認し、被験者としての適格性を評価する。

なお、既往症、合併症については、施設研究責任者又は施設研究分担者が臨床上問題ある、あるいは本試験薬の有効性、安全性評価に影響があると判断するもののみを症例報告書に記載する。

9.2 試験薬投与当日における試験薬投与開始前の観察及び検査

9.7 の表に従い、被験者の一般症状を観察し、臨床検査用サンプルの採血、採尿を行う。

- 1) 一般症状 (自覚所見)・バイタルサイン (血圧、脈拍数、体温)
- 2) 服用ステロイド量
- 3) PDAI 写真撮影
- 4) 臨床検査
 - ① 血液学的検査：WBC, WBC 分画, RBC, Hb, Plt, Ht
 - ② 血液生化学的検査：BUN, クレアチニン, 尿酸, 総ビリルビン, ALP, LDH, 総蛋白, アルブミン, AST, ALT, γ GTP, Na, K, Cl, IgG, IgM, IgA, IgE (類天疱瘡)
 - ③ 炎症反応：CRP
 - ④ 自己抗体：抗核抗体, 抗デスマグレイン 1 抗体/抗デスマグレイン 3 抗体 (天疱瘡), 抗 BP180 抗体 / 抗 BP230 抗体 (類天疱瘡), 抗VII型コラーゲン抗体 (後天性表皮水疱症), 抗皮膚抗体 (蛍光抗体間接法)
 - ⑤ 尿：糖 (定性), 蛋白 (定性), 潜血 (定性), 沈渣 [任意実施項目]
 - ⑥ 末梢血 B 細胞 (CD19 陽性細胞), T 細胞 (CD3 陽性細胞)

9.3 試験薬点滴静注中における観察

試験薬の点滴静注時には、infusion reaction の発現について頻繁に観察し、発現を認めた場合には点滴静注速度の減速あるいは一時中断や支持療法の施行など適切な処置を行う。Infusion reaction の発現時期、種類と重篤度、対応について症例報告書に記録する。

- 1) 投与量の確認
- 2) 点滴静注開始時刻と点滴静注速度 (点滴静注開始時刻：実際にリツキシマブの投与を開始した時刻)

- 3) 点滴静注速度を上昇した時刻とその点滴静注速度（上昇後の速度）
- 4) 点滴静注終了時刻（点滴静注終了時刻：点滴針を外した時刻でなく、リツキシマブの規定投与量の点滴静注が終了した時刻）
- 5) 点滴静注中における有害事象発現の有無（有害事象発現を認めた場合にはそのおおよその時刻、種類と重篤度、治療薬との因果関係、支持療法を行った場合にはその種類と用量、必要に応じてバイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）のチェックを行う）
- 6) 投与中断・再開、中止の場合には理由及びその日と時刻
- 7) Infusion reaction 等により点滴静注速度を減速あるいは一時中断し、その後再開した場合にはその経過

9.4 試験薬投与当日における試験薬投与終了後の観察及び検査

各回の試験薬の投与を終了した後、少なくとも 30 分は被験者を安静に保ち、投与完了後 30~60 分の間に一般症状、バイタルサインについて観察すること。

- 1) 一般症状（自他覚所見）、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）、有害事象の確認

9.5 観察期間における観察及び検査

9.7 の表に示したスケジュールに従って下記の観察及び検査を行う。

- 1) 一般症状（自他覚所見）・バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）、有害事象の確認
- 2) 服用ステロイド量
- 3) 心電図、胸部 X 線
- 4) PDAI、写真撮影
- 5) 臨床検査
 - ① 血液学的検査：WBC, WBC 分画, RBC, Hb, Plt, Ht
 - ② 血液生化学的検査：BUN, クレアチニン, 尿酸, 総ビリルビン, ALP, LDH, 総蛋白, アルブミン, AST, ALT, γ GTP, Na, K, Cl, Zn, IgG, IgM, IgA, IgE（類天疱瘡）
 - ③ 炎症反応：CRP
 - ④ 自己抗体：抗核抗体, 抗デスマグレイン 1 抗体/抗デスマグレイン 3 抗体（天疱瘡）, 抗 BP180 抗体/抗 BP230 抗体（類天疱瘡）, 抗 VII 型コラーゲン抗体（後天性表皮水疱症）, 抗皮膚抗体（蛍光抗体間接法）
 - ⑤ 尿：糖（定性）, 蛋白（定性）, 潜血（定性）, 沈渣〔任意実施項目〕
 - ⑥ 末梢血 B 細胞（CD19 陽性細胞）, T 細胞（CD3 陽性細胞）
 - ⑦ 血清中ヒト抗リツキシマブ抗体（HACA）

9.6 進行性多巣性白質脳症（PML）のモニタリング

欧米における本剤の市販品の適応外使用にて治療を受けた全身性エリテマトーデス（SLE）の症例で、進行性多巣性白質脳症（PML）を発症し、リツキシマブとの因果関

係が否定されていない症例が少なくとも4例報告され、そのうち死亡に至った症例が2例報告されている（米国1例、英国1例）。

また、欧米における関節リウマチ患者に本剤が使用され、PMLを発症し、リツキシマブとの因果関係が否定されていない症例が少なくとも6例報告され、そのうち3例は死亡が確認されている。

観察期間中は、被験者における新たな神経症状（片麻痺、知能障害、視力障害、言語障害、性格変化・行動異常、歩行麻痺、情動障害、顔面筋麻痺、頭痛、めまい等の症状で数日で消失しないもの）の発現について注意を払い、このような症状を認めた場合にはPMLを疑い施設研究責任者に連絡すること。施設研究責任者は、脳神経の専門医と相談の上、脳MRIを施行し（必要に応じて脳脊髄液注のJCウイルスDNAを精査）、PMLの鑑別を行うこと。

PMLと認められた場合には、48時間以内に研究事務局に連絡する。

10. データの収集

10.1 症例報告書の種類と提出方法

本試験で用いる症例報告書（Case Report Form; CRF）の書式、各々の提出時期・期限および提出方法は下記の通りとする。

書式名	提出時期	提出期限	提出方法	備考
(A) 症例登録票	登録時		FAX	研究事務局が登録を確認した後、Rtx-BD 支援ユニットより登録結果を送信者及へFAXにて返信
(B) 試験実施記録 被験者背景調査 合併症/既往歴 バイタルサイン 臨床検査 臨床症状 治療薬投与状況 ステロイド剤投与状況 併用薬剤/療法	試験開始時、 試験薬投与 期間終了時、 観察来院時	原則として 1ヶ月以内	症例報告書 の写しを郵送 にてデータセ ンターへ送付	

11. 有害事象の報告

11.1 報告義務のある有害事象

11.1.1 急送報告義務のある有害事象

以下の（1）または（2）のいずれかに該当する有害事象は急送報告の対象とする。

- (1) 試験治療中または最終試験治療日から 30 日以内の全ての死亡
試験治療との因果関係の有無は問わない。また試験治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、最終試験治療日から 30 日以内の場合は急送報告の対象とする。
(注：「30 日」とは、最終試験治療日を”Day-0”とし、その翌日から数えて 30 日を指すものとする)
- (2) 予期されない grade 4 の有害事象

11.1.2 通常報告義務のある有害事象

以下の(3)～(7)のいずれかに該当する有害事象は通常報告の対象とする。

- (3) 最終試験治療日から 31 日以降で、試験治療との因果関係が否定できない死亡
 - ・ 明らかに原病悪化による死亡は対象とせず、試験治療関連死の疑いのある死亡のみ対象とする。
- (4) 予期される grade 4 の有害事象
 - ・ 「8.2 予期される薬物有害反応」において、重篤な薬物有害反応として記載されている grade 4 のものは、予期されていても通常報告の対象となることに注意する。
 - ・ ただし、薬物有害反応ではなく疾患の合併症として grade 4 相当の有害事象が予期されており、治療により管理可能で「生命を脅かさない」と判断できる場合、その有害事象は通常報告の対象としない。
- (5) 予期されない grade 2、grade 3 の有害事象
 - ・ 「8.2 予期される薬物有害反応」と薬剤添付文書のいずれにも記載されていない、grade 2 までまたは grade 3 に相当する有害事象は、通常報告の対象とする。
- (6) 永続的または顕著な障害
- (7) その他重大な医学的事象
 - ・ 上記(1)～(6)のいずれにも該当しないが、研究代表者および本研究グループ内の全参加研究者が共有すべき重要情報と判断されるもの

11.2 施設研究責任者の報告義務と報告手順

11.2.1 急送報告

急送報告の対象となる有害事象が発生した場合、施設研究分担者は速やかにその事実を施設研究責任者に連絡する。施設研究責任者に連絡が取れない場合、施設コーディネーターまたは施設研究分担者は施設研究責任者の責務を代行しなければならない。

(1) 1 次報告

施設研究責任者は有害事象が発生の事実を知ってから 72 時間以内に「Rtx-BD 試験急送 1 次報告書」に所定事項を記入し、研究事務局へ電話連絡と FAX 送付を行う。

(2) 2 次報告

施設研究責任者は有害事象発生を知ってから 7 日以内に、「Rtx-BD 試験有害事象/薬物