

膿疱性乾癬のための薬剤有効性評価方法（案）

（稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班WG）

<背景>

「膿疱性乾癬(汎発型)診療ガイドライン 2008 年度版」に示された重症度判定は、表 1 に示したように、皮膚症状スコア（0～9 点）と全身症状・検査所見スコア（0～8 点）の合計点数で評価される。すなわち、重症は 11～17 点、中等症は 7～10 点、軽症は 0～6 点である。この重症度判定における「皮膚症状評価」は「紅斑」、及び、「膿疱を伴う紅斑」、「浮腫」の面積を対象としている（表 1）。しかし、薬剤の治療効果を判定するため皮疹を観察すると面積が変化する前に膿疱や紅斑の色調の程度が短期間に変化する。したがって、治療効果を判定するために、この重症度判定のみを用いるのは感度の点で問題があることが指摘されていた。この点を解決するために、今回、GCAP の臨床治験で用いられた方法（参考文献）を参照して、膿疱性乾癬（GPP）のための薬剤有効性評価方法（案）を提案したい。

判定方法の概略を説明する。「膿疱性乾癬(汎発型)診療ガイドライン 2008 年度版」重症度判定の皮膚症状スコア（0～9 点）と全身症状・検査所見スコア（0～8 点）に、紅斑の色調改善度（表 2）をスコア化（-2～+2 点）して合計した点数（0～19 点）を「判定スコア」する方法で、「ベースラインスコア」の点数から 40%以上「判定スコア」の点数が減少した場合に有効と判定する。40%減少を有効とした根拠は、「膿疱性乾癬(汎発型)診療ガイドライン 2008 年度版」に示される重症度判定において重症と評価される 17 点が中等症と評価される 10 点に下がるには、約 40%のスコア減少が必要であり、また、中等症と評価される 10 点が軽症と評価される 6 点に下がるには 40%スコア減少が必要であることを参考にした。

<有効性評価方法>

★有効性評価方法①：「重症度判定スコア」の算出

「膿疱性乾癬(汎発型)診療ガイドライン 2008 年度版」に示される表 1 の「重症度判定スコア」を用いて、薬剤使用前（ベースライン検査・観察日）と薬剤使用后（副次的判定日または治験の判定日あるいは中止日）の状態をスコア化する。

表 1. 「膿疱性乾癬(汎発型)診療ガイドライン 2008 年度版」に示されている重症度判定方法。

A 皮膚症状の評価：	紅斑、膿疱、浮腫 (0-9)
B 全身症状・検査所見の評価：	発熱、白血球数、血清 CRP、血清アルブミン (0-8)
○重症度分類	軽症 中等症 重症
(点数の合計)	(0-6) (7-10) (11-17)

A. 皮膚症状の評価 (0-9)

	高度	中等度	軽度	なし
紅斑面積 (全体) *	3	2	1	0
膿疱を伴う紅斑面積**	3	2	1	0
浮腫の面積**	3	2	1	0

* 体表面積に対する% (高度：75%以上、中等度：25以上75%未満、軽度：25%未満)

** 体表面積に対する% (高度：50%以上、中等度：10以上50%未満、軽度：10%未満)

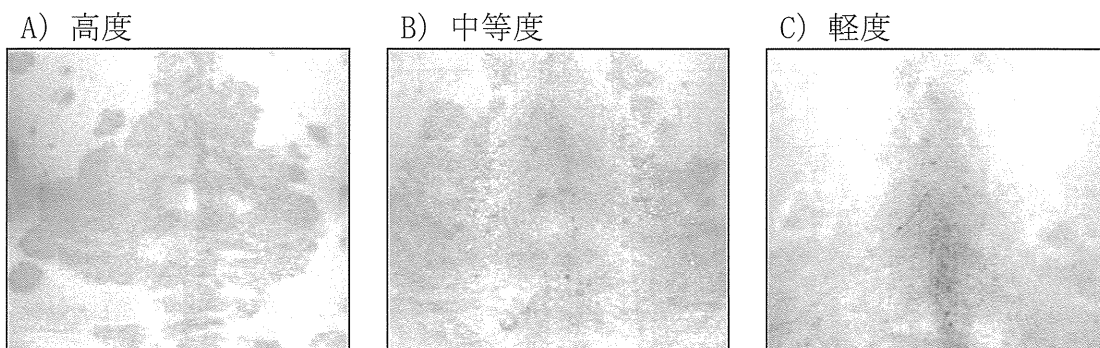
B. 全身症状・検査所見の評価 (0-8)

スコア	2	1	0
発熱 (°C)	38.5 以上	37 以上 38.5 未満	37 未満
白血球数 (/ μ L)	15,000 以上	10,000 以上 15,000 未満	10,000 未満
CRP (mg/dl)	7.0 以上	0.3 以上・7.0 未満	0.3 未満
血清アルブミン(g/dl)	3.0 未満	3.0 以上・3.8 未満	3.8 以上

★有効性評価方法②：「紅斑の色調の改善度スコア」の算出

薬剤使用前後の紅斑の色調（主病変部位とする）の重症度について、図の写真のように高度、中等度、軽度の3段階から各々評価する。

図. 紅斑の色調の判定例。



ベースライン検査観察日における紅斑の色調を基準として、判定日あるいは中止日における紅斑の色調の改善度を表2のようにスコア化 (-2~+2点) する。

表 2. 紅斑の色調の改善度のスコア化

ベースライン \ 判定日	高 度	中等度	軽 度
高 度	0	-1	-2
中等度	+1	0	-1
軽 度	+2	+1	0

★ 効果判定と判定基準：

1) 「判定スコア」の算出：

ベースライン検査観察日に判定した「重症度判定スコア」(0～17点)を「ベースラインスコア」とする。薬剤使用后、各判定日に有効性評価方法①で算出された「重症度判定スコア」(0～17点)に有効性評価方法②で算出された「紅斑の色調の改善度スコア」を加算し、これを「判定スコア(0～19点)」とする。

2) 「有効」の判定：

治療前後の「判定スコア」の変化に基づいて「有効」あるいは「無効」の2段階で評価する。

3) 判定基準：

「ベースラインスコア」と比較して「判定スコア」が40%以上減少した場合、「有効」と判定する。スコアの減少が40%に達しない場合は「無効」とする。「判定スコア」と「ベースラインスコア」を比較して効果を評価する早見表を表3に示す。

表 3. 効果判定のための「ベースラインスコア」と「判定スコア」の比較表。

ベースラインスコア	判定スコア																			
	19	18	17	16	15	14	13	12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0
17										■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
16										■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
15										■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
14											■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
13											■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
12											■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11												■	■	■	■	■	■	■	■	■
10													■	■	■	■	■	■	■	■
9														■	■	■	■	■	■	■
8															■	■	■	■	■	■
7																■	■	■	■	■

■ 有効
□ 無効

例) 「ベースラインスコア」が14点の症例で、観察日の「判定スコア」が9点以上の場合は「無効」と判定し、8点以下の場合を「有効」と判定する。

参考文献 : Ikeda S, Takahashi H, Suga Y, Eto H, Etoh T, Okuma K, Takahashi K, Kanbara T, Seishima M, Morita A, Imai Y, Kanekura T. Therapeutic depletion of myeloid lineage leukocytes in patients with generalized pustular psoriasis indicates a major role for neutrophils in the immunopathogenesis of psoriasis. J Am Acad Dermatol 2013 in press.

試験実施計画書

ステロイド治療抵抗性の天疱瘡患者および類天疱瘡
患者、後天性表皮水疱症患者を対象とした
Rituximab の効果・安全性の探索的研究

Rtx-BD Trial

(Rituximab of Intractable Autoimmune Bullous Disease Trial)

<研究代表者>

天谷 雅行

慶應義塾大学病院 皮膚科

E-mail : amagai@sc.itc.keio.ac.jp

<研究事務局>

谷川 瑛子 慶應義塾大学病院 皮膚科

kdakiko@ybb.ne.jp PHS 070-6587-0999

船越 建 慶應義塾大学病院 皮膚科

takerufunakoshi@yahoo.co.jp PHS 070-6587-1007

山上 淳 慶應義塾大学病院 皮膚科

yamagamijun@a8.keio.jp PHS 070-6587-1006

藤尾 由美 慶應義塾大学病院 皮膚科

yfujio@z7.keio.jp PHS 070-6587-9316

角田 梨沙 慶應義塾大学病院 皮膚科

risa-lisa@live.jp PHS 070-6587-9226

慶應義塾大学病院皮膚科

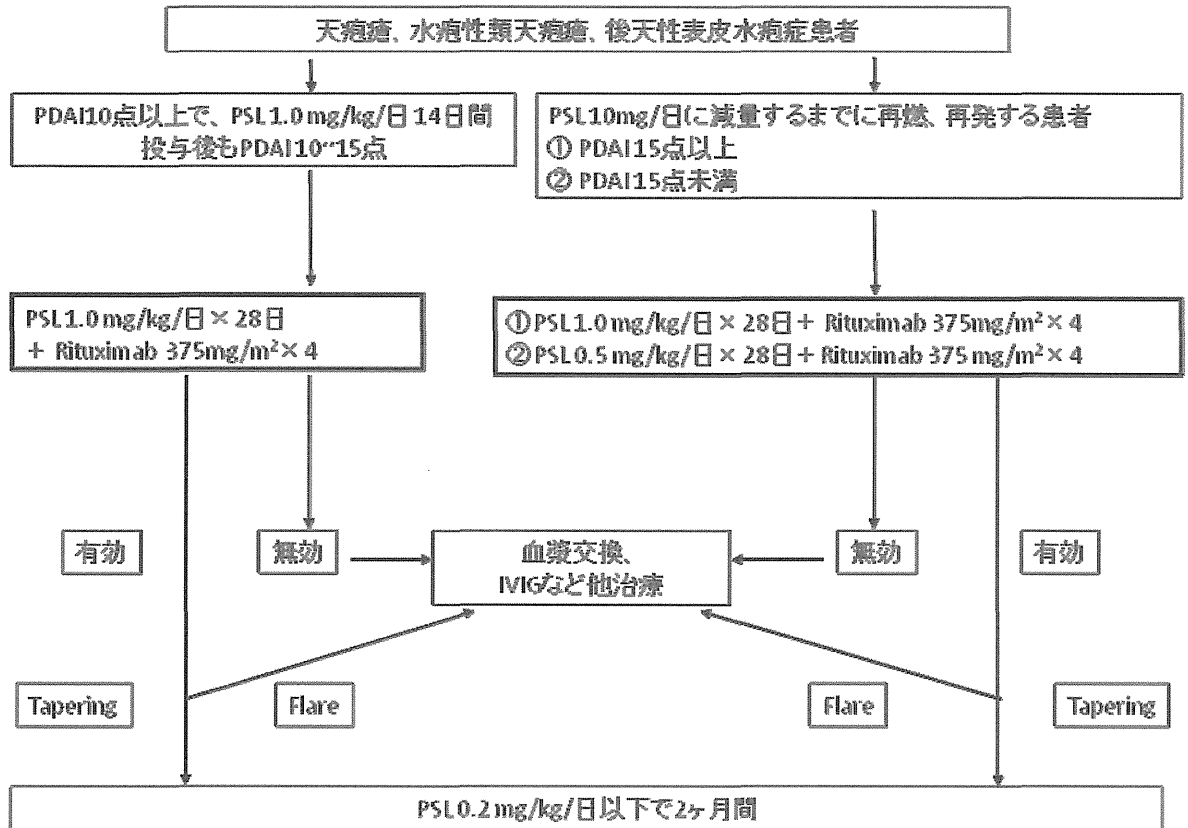
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL : (03)5363-3823 FAX : (03)-3351-6880

第7版 (2012年12月14日作成)

0.概要

0.1 スキーム



0.2 目的

ステロイド療法に抵抗性の重症天疱瘡、類天疱瘡、後天性表皮水疱症患者におけるリツキシマブ（リツキサシ注[®]10mg/mL）の有効性・安全性を評価する。

0.3 対象

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、PDAI (Pemphigus Disease Area Index) 10点以上であり、PSL 1.0 mg/kg/day を2週間以上投与してもPDAI10~15点である患者、またはPSL使用中の患者でPSL 10mg/day に減量するまでの間に、再燃、再発する患者。

0.4 治療

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。

<PSL 漸減方法>

35mg/日以上

5mg/週ずつ減量

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

各体重別 PSL 漸減方法 「付録 6」 参照

0.5 予定登録数、登録期間、介入・追跡期間、総研究期間及び参加施設

予定登録	20 例
登録期間	6 年
介入・追跡期間	96 週間 (約 2 年間)
総研究期間	8 年
参加施設	慶應義塾大学病院 皮膚科 岡山大学病院 皮膚科 久留米大学病院 皮膚科 北海道大学病院 皮膚科

0.6 問合せ先

登録手順、試験変更基準等、臨床的判断を要するもの：研究事務局 (表紙、17.2)

記録用紙記入等：データセンター (17.6)

有害事象報告：効果・安全性評価委員会事務局 (17.4)

1. 目的

ステロイド療法に抵抗性の重症天疱瘡、類天疱瘡、後天性表皮水疱症患者におけるリツキシマブ（リツキサン注[®]10mg/mL）の有効性・安全性を評価する。

2. 背景と試験計画の根拠

2.1 対象

2.1.1 対象疾患

本研究の対象患者はステロイド療法に抵抗性の重症天疱瘡、類天疱瘡、後天性表皮水疱症患者とする。

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障害される結果生じる棘融解(acantholysis)による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ことを特徴とする疾患である。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ogleインである。天疱瘡は、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、腫瘍随伴性天疱瘡、その他に大別される。

尋常性天疱瘡は、一般的に落葉状天疱瘡に比べ難治性で、予後は悪く、特に口腔粘膜病変は治療抵抗性であることが多い。ただし、紅皮症化した落葉状天疱瘡はこの限りではない。本疾患の第一選択薬はステロイド剤の全身投与であり、ステロイド療法導入により、その予後は著しく向上したが、ステロイドの副作用による合併症が問題となる他、ステロイド剤のみでの治療に抵抗性の難治例も認められる。早期にステロイド剤を減量させるために免疫抑制剤、血漿交換療法、IVIG 大量療法の導入などが推奨されているが、ステロイド剤、および血漿交換療法、IVIG 大量療法以外は保険適応外使用である。

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230 kDa 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。本疾患の治療は、軽症例ではテトラサイクリン・ニコチン酸アミド併用療法、ステロイド外用、中等症以上ではステロイド剤の全身投与を行う。ステロイドで効果の得られない重症例ではステロイドパルス療法、血漿交換療法、免疫抑制剤内服、IVIG 大量療法などが行われるが、ステロイド剤および血漿交換療法以外は保険適応外使用である。

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。治療はステロイド内服、免疫抑制剤、DDS、コルヒチンが有効な場合があるが、難治であり、症状は長期にわたり持続する。

リツキシマブ(マウス・ヒトキメラ型抗CD20モノクローナル抗体)は、Bリンパ球表面に特異的に発現しているCD20抗原に結合し、その細胞傷害作用(補体依存性、抗体依存性細胞介在性、細

胞死誘導)により、CD20陽性のB細胞を傷害する。CD20抗原はB細胞に特異的に発現しており、その抗体は他の細胞に作用しない。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)}が、本邦ではB細胞リンパ腫を伴う腫瘍随伴性天疱瘡での症例報告以外では報告例がない。

よって、ステロイド療法により臨床症状の改善が認められない天疱瘡患者、類天疱瘡患者、および後天性表皮水疱症に対する治療として、リツキシマブの投与の効果・安全性についての研究を行うことにした。

2.1.2 対象疾患に関連する合併症、増悪形式

病勢が激しく全身に水疱が出現すると、水疱後のびらんが広範を占めることになり、熱傷と同様、蛋白質や水分が体外に漏出することで体が消耗する。また、びらん面では皮膚のバリアが壊れているため、容易に感染が起こる。口腔内にびらんが生じる場合、疼痛のため食事摂取が困難になる。

2.1.3 対象疾患の予後因子

ステロイドの長期内服治療が必要になるため、糖尿病や高血圧などの基礎疾患の合併は交絡要因となる。また感染症が予後を悪化させるため、免疫抑制状態も交絡要因となる。このため、今回は重度の基礎疾患を持つ患者や免疫抑制状態である患者は除外する。

2.1.4 対象疾患に対する標準治療

天疱瘡、類天疱瘡、後天性表皮水疱症患者に対する標準治療はステロイド内服、免疫抑制剤の使用、ステロイドパルス療法、血漿交換、大量 IVIG 治療などがあげられる。

2.2 対象患者の選択基準

今回は、ステロイド療法や既存の治療に抵抗性の重症天疱瘡、類天疱瘡、後天性表皮水疱症患者を対象とする。治療抵抗性とは、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 PDAI10~15点である患者、もしくは PSL 使用中または PSL と免疫抑制剤を併用中の患者で、PSL 10mg/day に減量するまでの間に、再燃、再発する患者とした。また除外基準については、主要評価項目および副次的評価項目に影響を与える項目を設定した。

2.3 治療計画設定の根拠

2.3.1 薬剤

リツキシマブ(マウス・ヒト キメラ型抗 CD20 モノクローナル抗体)は、Bリンパ球表面に特異的に発現している CD20 抗原に結合し、その細胞傷害作用(補体依存性、抗体依存性細胞介在性、細胞死誘導)により、CD20陽性のB細胞を傷害する。CD20抗原はB細胞に特異的に発現しており、

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（抗デスモグレイン 1 抗体・抗デスモグレイン 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、抗デスモグレイン 1 抗体・抗デスモグレイン 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。

⑪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瘡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 (μg / mL)	T _{1/2} (hrs)	平均滞留時間 (hrs)	AUC (μg/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ogleインである。

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、機械的水疱で瘢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。ただし再発群において PDAI が 15 未満(リツキシマブ 375mg/m²×4 回+PSL 0.5 mg/kg/day×28 日による投薬群)に限っては初回投与時に最低 10 日間(初回投与前日-2 回目投与翌日まで)の入院、3, 4 回目投与時に投与翌日までの入院が可能な症例。

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。
*ミゾリビンの水疱症に対する有効性、安全性は、現在国内の他の臨床試験にて検討されている段階であるため、ミゾリビンの併用は不可とする。ただし、ミゾリビンが無効であったために中止した症例については中止6カ月後より、ミゾリビンによる有害事象により中止した症例については中止1年後より組み入れ可能とする。
- 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