

(別紙)

患者申出療養 総括報告書に関する評価表(告示旧2)

評価委員 主担当: 上村 尚人
副担当: 山崎 力

患者申出療養の名称	難治性天疱瘡患者に対するリツキシマブ治療
申請医療機関の名称	慶應義塾大学病院
医療技術の概要	<p>(概要)</p> <p>現時点で天疱瘡に投与できる薬剤や治療法は保険収載されているものは少なく、実臨床で用いられている免疫抑制剤に関しても保険収載されていない。そのような現状において、それらの治療を行ってもなお治療抵抗性の患者に対して本邦では現時点では対応策がなく、長期間に及ぶ高用量のステロイド内服を余儀なくされている。そのような患者に対して、海外では追加治療の第一選択薬としてリツキシマブが使用されており、その有効性と安全性が報告されている。</p> <p>本邦では2016年から医師主導治験が行われておりリツキシマブの保険収載を目指しているが、より多くの患者にリツキシマブ治療を提供し安全性と有効性について検討を行い保険収載の際の参考データとして提供する。また本試験及び医師主導治験でのリツキシマブの用法・用量(1000mg/body × 2回/月)は、日本では未承認であり、安全性情報の集積が必要である。かつその安全情報収集が医薬品医療機器総合機構からも求められている。</p> <p>本試験は、オープンラベルシングルアームとして実施される。治療として、ステロイド治療抵抗性の天疱瘡患者に対して、ステロイドや他の併用療法を継続した状態でリツキシマブ 1,000 mg/bodyを2週間隔で2回(0週目:Day0、2週目:Day14)点滴静脈内投与を行う。その後、外来治療を継続(PSLおよび併用薬については症状に応じ、医師の判断で漸減可能)する。</p> <p>Day168もしくは中止時まで、有害事象及び有効性について観察する。</p> <p>(効果)</p>

	<p>疾患活動性の軽減とPSL量の減量が可能になることが期待される。本研究の主要評価項目は安全性であり、現在実施中の医師主導治験が薬事承認申請を行う際の参考データとして使用できる予定。</p> <p>(患者申出療養に係る費用)</p> <p>本医療技術に係る総費用は1,589,547円である。患者申出療養にかかる費用は1,456,237円で、このうち補助金負担分は232,100円、企業負担は819,517円となり、患者負担額は404,620円である。</p>
医療技術の試験結果	<p>安全性の評価結果：</p> <p>試験薬開始後の有害事象は、16例中16例に認められた。未知かつ重篤な事象の発現および治療関連死はみられなかった。重篤な有害事象が1件あったものの、治療により短期間で回復している。</p> <p>有効性の評価結果：</p> <p>全16例のうち10例が寛解に至り、寛解率は62.5%[95%CI: 35.43, 84.80]であった。また、全症例において臨床スコアであるPDAIの低下が観察され、かつ、ステロイド投与量が不変であった3例を除く13例において減量することができた。</p> <p>既存治療にリツキシマブ投与を行うことで、病状の改善が得られ、ステロイドの減量も可能となることが明らかとなり、患者背景に依らない普遍的に有効な治療である可能性が示唆された。</p> <p>発生した有害事象：</p> <p>重篤な有害事象として、1件(1例において1件)を報告した。内容は、肺炎であった。これは試験薬に関連した既知の事象であり、抗生剤投与にて回復した。</p> <p>本患者申出療養で、日本人の難治性天疱瘡患者に対するリツキシマブ投与は、有効かつ安全であることが示された。本臨床試験を通じたエビデンスの創出が、国内外の診療ガイドラインへの反映などを経て、希少疾患における診療水準の向上に貢献することが期待される。</p>
臨床研究登録ID	jRCTs031180405

主担当： 上村 尚人 構成員

有効性	<p><input checked="" type="checkbox"/> A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
<p>コメント欄：本試験が開始された時点での“従来の医療技術”は、ステロイドの継続や、その他の免疫抑制剤の使用などがあっただろうが、それらと比較すると、より大幅な有効性が示唆されたと考える。</p> <p>先行した医師主導治験においても、また、海外で実施された2つの臨床試験（そのうちひとつは RCT）の成績と比較しても、同程度の有効性が示唆されている。本試験は、オープンラベルでの試験であり、コントロール群がないことが大きなリミテーションではあるものの、天疱瘡に対する有効性データには一貫性があり、リツキシマブのクリニカルベネフィットは確認されたと考えて良いと考える。</p>	

安全性	<p>A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし）</p> <p>B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり）</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> C. 問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり）</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄： Infusion reaction など重い副作用（薬物有害反応）が発生することは、すでに知られている。また、本試験でも報告されているように、免疫抑制作用による細菌やウイルスによる感染症も既知の副作用である。安全性には問題があるものの、それを上回る利益が見込まれるという前提にたてば、しっかりとしたリスク管理をすることで許容できる範囲と考える。</p>	

技術的成熟度	<p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p>
--------	---

	D. その他
<p>コメント欄: 当該分野を専門とし、十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施可能であるが、緊急時に十分に対応できる医療施設(体制)が必要である。</p>	

総合的なコメント欄	<p>国内の天疱瘡患者を対象とした医師主導治験や今回の患者申出療養を実施することで、リツキシマブの有効性と安全性についてエビデンスを創出した意義は大きい。</p>
-----------	---

<p>薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄</p>	<p>リツキシマブについては、別試験として実施された医師主導治験と海外の臨床試験の結果をふまえて、天疱瘡(難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡)に対する効能・効果追加が承認されている。</p> <p>本試験のデータは、改定された添付文書に反映されていないが、効能・効果追加の承認時の審査の過程(審査報告書)において、その一部が論じられている。そのことより、本試験は、薬事承認申請の効率化に資するものと認識できる。</p> <p>評価療養のひとつである患者申出療養として実施された本試験の結果は、非常に貴重な臨床データである。患者申出療養から得られたデータであっても臨床医にとって必要な情報については参考データとして添付文書に反映させるなど工夫も必要であろう。</p>
---	---

副担当：山崎 力 構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 <input checked="" type="radio"/> C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E. その他
コメント欄： 患者申出療養から初めて「薬事承認→保険適用」となった技術。 国内治験(Yamagami J <i>et al</i> J Dermatol 2023)と重症度がほぼ同じ患者(PDAI 10, 2-29 vs 10.5, 2-27)で概ね同等の効果(寛解率 62.5% vs 75%)が得られた。また PDAI は全症例で減少し 168 日後の変化量-9.6 も国内治験(前述)とほぼ同等の効果だった。	

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) <input checked="" type="radio"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D. その他
コメント欄： 有害事象はすべての症例にみられたが、重篤な有害事象は 1 件(肺炎、既知)で、抗生剤投与で改善した。なお、未知の有害事象はなかった。これらの結果は国内治験(前述)の結果とほぼ同等と考えられる。	

技術的成熟度	<input checked="" type="radio"/> A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 D. その他
コメント欄： 国内治験(前述)と比べて、既治療による除外の縛りを緩めるなど対象を広げており、より一般化可能性の高い結果が得られたと解釈される。同治療の今後の展開に大きく貢献すると考える。	

患者申出療養総括報告書の指摘事項に対する回答

患者申出療養技術名：難治性天疱瘡患者に対するリツキシマブ治療

令和5年6月21日

所属・氏名：慶應義塾大学病院 船越 建

1. 本試験と先行した医師主導治験、海外で実施された臨床試験（US label に記載されている二つの試験の両方、あるいは少なくとも RCT）の違いについて説明してください。試験デザインの違い、対象患者の違い（キーとなる組み入れ、除外基準、N数）、リツキシマブの投与方法（用量、回数など）の違い、有効性のエンドポイントの違いとその結果、（もしあれば）安全性での特記事項、などについてご教示ください。（可能であれば、簡単な表にまとめていただければありがたいです。）

【回答】

お問い合わせいただきました内容のうち、国内の承認申請時に有効性及び安全性に関する評価資料としては、既に PMDA のホームページ上に審査報告書（2021年12月24日承認分）及び申請資料概要が掲載されており海外 PEMPHIX 試験（PⅢ）、先行した国内医師主導治験である KCTR-D006 試験（PⅡ）の詳細が公表されております。

・ 審査報告書

https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20211215002/380101000_23000AMX00185_A100_1.pdf

・ 申請資料概要

<https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20211215002/index.html>

概略は以下に示しますが別表も作成しております。詳細は公表資料をご参照ください。

前述しましたように、国内における本剤の申請は、先行した医師主導治験（PⅡ）及び PEMPHIX 試験（PⅢ）に基づくため、これらの試験について回答いたします。先行した医師主導治験は、再燃・再発のためプレドニゾロンの用量を治療目標である 10 mg/日以下に減量困難な天疱瘡（尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡）患者を、PEMPHIX 試験は、治療導入期に標準的経口ステロイド治療では病勢が制御できない中等症から重症の尋常性天疱瘡患者を対象に実施されました。本試験は、先行した医師主導治験の適格・除外基準の一部を満たさない患者からの申

し出を起点に計画された経緯等から、エンドキサンパルス療法や免疫グロブリン大量静注療法の併用中の患者やリツキシマブ既投与の患者が参加できる条件になっております。いずれの試験もステロイド全身投与下に、表のスケジュールでリツキシマブ 1,000mg/body (PEMPHIX 試験の対照群のみプラセボ) を投与しております。

先行した医師主導治験では、主要評価項目である投与 24 週後の寛解割合 (完全寛解及び部分寛解) は、尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者 (合計 20 例) で 75.0% [95%信頼区間: 50.9, 91.3] であり、95%信頼区間の下限が事前に設定した閾値有効率である 5% を上回りました。本試験の主要評価項目は安全性であり、有効性については副次的に評価しましたが、投与 24 週後の寛解割合 (完全寛解及び部分寛解) は、尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者 (合計 16 例) で 62.5% [95%信頼区間: 35.4, 84.8] でした。PEMPHIX 試験では、主要評価項目である投与 52 週後までに Treatment failure の発現がなく完全寛解を維持した患者の割合は、本剤群 (62 例) で 40.3%、対照のミコフェノール酸モフェチル群 (63 例) で 9.5% であり、本剤群と対照群との比較において、統計学的に有意な差が認められました ($p < 0.0001$)。先行した医師主導治験、本試験及び PEMPHIX 試験の副次評価項目である、PDAI スコア及び天疱瘡自己抗体価 (抗デスマグレイン 1 抗体及び抗デスマグレイン 3 抗体) は、いずれの試験でも本剤投与後に経時的な減少傾向が示唆されました。

先行した医師主導治験、本試験及び PEMPHIX 試験において死亡例は認められず、本剤の安全性プロファイルは、既承認効能・効果で認められているものと同様でした。

表 試験の概要

	対象	RTX 投与日	有効性評価	評価時期
医師主導治験	PV, PF	Day1, 15	寛解割合	24 週
本試験	PV, PF	Day1, 15*	寛解割合 (副次)	24 週
PEMPHIX	PV	Day1, 15, 168, 182	寛解割合	52 週

RTX: リツキシマブ、PV: Pemphigus vulgaris (尋常性天疱瘡)、PF: Pemphigus foliaceus (落葉状天疱瘡)、*プロトコール上は Day0, 14 になっているが、他の試験に合わせて記載変更

2. 本試験のデータは、審査資料としてはどのように位置付けられたのでしょうか？
添付文書にデータがないので、評価資料となっていないのは明らかですが、参考資料として扱われた上で添付文書には載らなかったのでしょうか？ あるいは、申請当初から参考資料として扱われることがなかったのでしょうか？

【回答】

公表されている審査報告書 p. 21、p. 22 の「7. R. 6 用法・用量について」に記載されている国内臨床研究（PEM-RTX-SAFETY 試験）が本申出療養に該当し、審査の際には、本申出療養のデータが使用された旨が記載されております。

審査時の本申出療養のデータの取扱い（参考資料として扱ったか否か）については、PMDA 側で判断され、申請者である全薬工業側に伝えられる事項であり、我々の方で情報はもっておりません。

申請資料として、本患者申出療養のデータの提出は行っておりませんが、申請時の照会事項として「本剤の繰り返し投与時の有効性及び安全性について以下に対応してください。1 PSL 使用中（又は PSL と免疫抑制剤の併用）の天疱瘡患者のうち、疾患が再燃・再発した患者を対象とした患者申出療養制度による臨床研究（以下、PEM-RTX_SAFETY 試験）において、本剤が再投与された被験者の成績を提示し、その概要を説明してください。」があり、再投与に該当する被験者 6 名(当時)のデータについて回答しており、審査報告書に反映されております。

以上

試験番号 (国内・海外)	相	試験 デザイン	試験の目的	対象患者	治療	症例数	主要評価項目	結果
PEMPHIX 試験 (海外)	III	国際共同、多施設共同、ランダム化二重盲検（ダブルダミー）試験	中等症～重症の尋常性天疱瘡患者における本薬の有効性、安全性を、治療開始から52週時点のPDAIを指標とした持続的寛解達成率について、MMF（ミコフェノール酸モフェチル）との比較において評価する。	60～120 mg/日（又は1.0～1.5 mg/kg/日）の経口プレドニゾン投与を必要とするPV患者で、24ヵ月以内に皮膚/粘膜生検及び免疫組織学的検査によりPVと確定診断され、スクリーニング時にPDAIスコアが ≥ 15 の中等症～重症PVと診断された患者。	1. 二重盲検期 RTX（リツキシマブ）群とMMF群に1：1でランダム化し、52週間にわたって治療を継続する。また、両群ともに治療開始時より60 mg又は80 mgの経口プレドニゾンを併用し、Week 24までに計画的に漸減させ投与を終了する。①本薬は1回当たり1000mg（又はプラセボ）を1コース目としてDay 1及びDay 15に点滴静注し、Day 168及びDay 182に2コース目の投与を行う。②MMFはDay 1に1 g/日（又はプラセボ）で経口投与を開始し、Week2までに2 g/日（又はプラセボ）に増量する。 2. 後観察期 追加の治療は実施せず、症例は医師判断に基づき適切な標準治療を受ける。	RTX群：67例 MMF投与群：68例 合計135例	有効性 試験開始後Week52時点で完全寛解を継続している症例の割合。	RTX群：40.3%（25/62） MMF群：9.5%（6/63） MMF群との差 [95%CI]： 30.80 [95%CI 14.70, 45.15] p値<0.0001
KCTR-D006 試験（国内）	II	多施設共同、オープンラベル、シングルアーム試験	PSL治療で十分な効果が得られない難治性天疱瘡（腫瘍随伴性天疱瘡を除く）患者における本薬の有効性及び安全性を評価する。	PSL治療中に再燃又は再発のためPSL10mg/日への減量が困難な難治性天疱瘡（腫瘍随伴性天疱瘡を除く）患者。	同意取得時点のPSL量を継続したまま、本薬1000 mg/bodyを2週間間隔で2回（Day 1及びDay 15）点滴静注する。PSLは本薬の最終投与2週後より計画的な漸減を開始し、16週後の時点でPSL 10 mg/日となるよう投与する。	20例	有効性。 本薬投与開始24週間後の時点で寛解（完全寛解+部分寛解）に到達した症例の割合。	75.0%（15/20） [95%CI 50.9, 91.3]
PEM-RTX-SATETY 試験 (本患者申出療養)	—	単施設オープンラベル、シングルアーム試験	ステロイド治療で十分な効果が得られない難治性天疱瘡（腫瘍随伴性天疱瘡を除く）患者に対してリツキシマブ治療を行い安全性を確認する。	PSL治療中に再燃又は再発のためPSL10mg/日への減量が困難な難治性天疱瘡（腫瘍随伴性天疱瘡を除く）患者。 (エンドキサンパルス療法や免疫グロブリン大量静注療法の併用中の患者やリツキシマブ既投与の患者も含む)	リツキシマブ 1,000mg/body を2週間隔で2回（0週目：Day0*、2週目：Day14）、点滴静脈内投与を行う。その後、外来治療を継続（PSL および併用薬については症状に応じ、医師の判断で漸減可能） *投与開始日をDay0と定義	16例	安全性 (参考：副次評価項目、リツキシマブ投与開始24週後までに寛解（完全寛解+部分寛解）に到達した症例の割合)	試験薬開始後の有害事象は、16例中16例に認められた。未知かつ重篤な事象の発現および治療関連死はみられなかった。重篤な有害事象が1件あったものの、治療により短期間で回復している。 (参考：副次評価項目 62.5%（10/16）[95%CI: 35.43, 84.80])

概要図

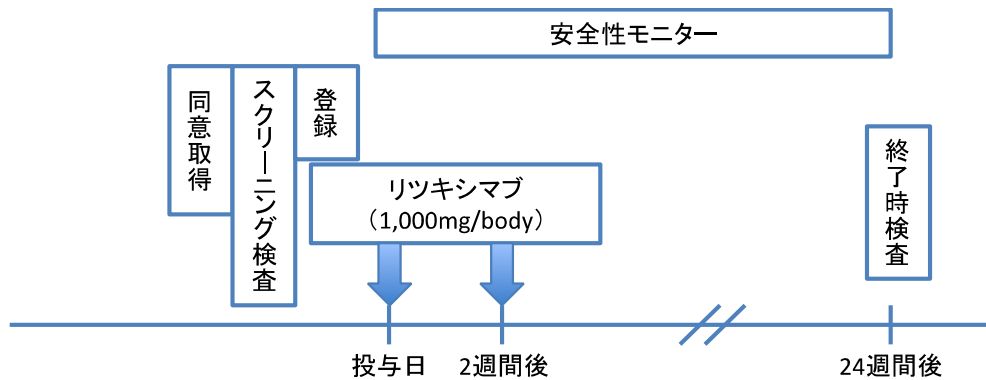
患者申出療養

難治性天疱瘡患者に対するリツキシマブ治療の安全性試験

対象症例

- ・ ステロイド治療抵抗性の天疱瘡症例
- ・ 複数の免疫抑制剤を使用中またはリツキシマブ投与歴がある
- ・ 主要臓器機能が保たれている
- ・ 年齢 満20歳～80歳
- ・ 慢性感染症、活動性感染症がない

リツキシマブ治療



- ・ リツキシマブ 1,000mg/bodyの2回投与で、投与から半年間の安全性評価(CTCAEでG3以上及びSAEについて)を行う。副次的に有効性を評価する。
- ・ 患者1人(2回投与)当たり自己負担額
10例目まで¥419,620、11例目以降 ¥219,660
薬剤(約82万円)は企業より無償提供

- ・ 試験期間 患者申出制度承認から2023年3月31日
- ・ 実施症例数16例
- ・ 参加施設 1施設
- ・ 主要評価項目
 - ・ 有害事象発現状況
- ・ 副次的評価項目
 - ・ 寛解率、有効性(臨床評価*)
 - ・ 抗体価の推移

*臨床評価にはPDAI(Pemphigus Disease Area Index)を用いる