リツキサン点滴静注 100mg
リツキサン点滴静注 500mg
（リツキシマブ（遺伝子組換え））

難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.2　緒言

全薬工業株式会社

目次

2.2 緒言 3
2.2.1 参考文献 5

2.2　緒言

リツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）は、1991 年に米国 IDEC Pharmaceuticals 社において、遺伝子組換え技術により創製されたマウス（可変部領域）とヒト（定常部領域）のキメラ型の抗 CD20 モノクローナル抗体（IgG1κ）であり、ヒト成熟 B 細胞の細胞表面に発現している CD20 に特異的に結合し、補体依存性細胞傷害作用（complement-dependent cytotoxicity）及び抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity）の作用メカニズムによって標的細胞を傷害し、薬理作用を示す。

本薬は、日本において、2001 年 6 月 20 日に「CD20 陽性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫」を対象とする治療薬としての医薬品輸入承認を受けた後、2003 年 9 月 19 日に中等度及び高悪性度の CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する効能が追加され、効能又は効果が「CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫」とされた。「CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫」に対しては、他の抗悪性腫瘍剤との併用及び本薬維持療法の用法・用量追加が 2015 年 5 月 26 日に、90 分間投与の用法・用量追加が 2020 年 12 月 25 日に承認されている。また、2008 年 1 月 25 日には「インジウム（^{111}In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与」としての効能が承認され、更に、2013 年 6 月 14 日に「免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患」及び「ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎」、2014 年 8 月 29 日に「難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）」、2016 年 2 月 29 日に「下記の ABO 血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制　腎移植、肝移植」、2017 年 6 月 26 日に「慢性特発性血小板減少性紫斑病」、2019 年 3 月 26 日に「CD20 陽性の慢性リンパ性白血病」、2020 年 2 月 21 日に「後天性血栓性血小板減少性紫斑病」、2021 年 9 月 27 日に「全身性強皮症」に対する効能又は効果追加の承認を得ている。

本薬による天疱瘡に対する治療については、海外より 2002 年から治療抵抗性の天疱瘡に対する本薬の奏効例が報告されており、欧州の天疱瘡治療ガイドラインでは、10 mg/日以上のプレドニゾロン（以下、PSL）又はプレドニゾンに免疫抑制剤の追加投与を必要とする難治性天疱瘡に対する標準的な治療法として位置付けられるようになった [1)]。その後、2010 年には仏国の Dr. Joly らにより未治療の尋常性天疱瘡患者及び落葉状天疱瘡患者を対象とした本薬+ステロイド併用群とステロイド単剤治療群とのランダム化比較試験（NCT00784589）（以下、Ritux 3 試験）が開始され、2015 年には F. Hoffmann-La Roche 社により尋常性天疱瘡患者を対象とした本薬とミコフェノール酸　モフェチル（以下、MMF）を比較する無作為二重盲検並行群間比較試験（NCT02383589）（以下、PEMPHIX 試験）が開始された。天疱瘡の治療導入期において、ステロイドに既存の免疫抑制剤を追加した場合もステロイド単剤の寛解率を上回ることはなかったが、Ritux 3 試験にてステロイド単剤を凌駕する本薬の治療効果が得られたことが報告された。この結果から、海外ガイドラインでは、中等症～重症の患者に対して、ステロイド＋本薬併用が第一選択療法に位置付けられており [2)]、Ritux 3 試験で得られた試験結果に基づき、米国（2018 年承認）及び欧州（2019 年承認）にてそれぞれ尋常性天疱瘡の治療薬として本薬が承認されている。

日本においては、難治性の天疱瘡に対して本薬による治療を行った症例報告は見られるが、天疱瘡に対する使用は保険適応外のため、本薬による治療はほとんど行われていない。天疱瘡の治療の第一選択はステロイド療法であり、最小限のステロイド内服（PSL 0.2 mg/kg/日又は PSL 10 mg/日以下）単独又は必要最小限の免疫抑制剤併用で皮疹が出現しない状態（寛解）を目標にステロイド内服量を漸減していく。ステロイド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、このような症例に対しては、併用療法である免疫抑制剤、血漿交換療法、免疫グロブリン静注療法等を追加しながら PSL の減量

を試みることが多い。しかしながら、既存の治療法のみでは寛解に至らない症例が存在し、このような症例に対する新たな治療法の確立が求められている。このような背景の下、2009年より厚生労働省の稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班の研究の一環として、ステロイド抵抗性の天疱瘡・類天疱瘡の症例を対象に本薬の効果・安全性の探索的研究（UMIN000004428）が実施された。当該研究では国内4施設で9例の難治性の天疱瘡症例に本薬が投与され、全例で有効性及び安全性が認められた。当該結果を受けて、ステロイド治療抵抗性の難治性天疱瘡患者を対象とした本薬の有効性及び安全性を評価するための医師主導治験が計画され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、本薬の「ステロイド治療で効果不十分な天疱瘡」における[redacted]相談（[redacted]）が実施された[redacted]であったことから、[redacted]を実施した。

本一変申請はPEMPHIX試験及びKCTR-D006試験を評価資料として、天疱瘡に係る効能又は効果、用法及び用量（表2.2-1）を追加することを目的とした医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請である。

表2.2-1　本申請に係る効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果	用法及び用量
難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡	通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量1000mgを2週間間隔で2回点滴静注する。

2.2.1　参考文献

1) Hertl M, Jedlickova H, Karpati S, et al. Pemphigus. S2 guideline for diagnosis and treatment-guided by European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015; 29(3): 405-414.
2) Murrell DF, Peña S, Joly P, et al. Diagnosis and Management of Pemphigus: recommendations by an International Panel of Experts. J Am Acad Dermatol. 2020; 82(3): 575-585.