

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名： ガイドライン最適化を目的とした自己免疫性水疱症に対する抗 CD20 抗体療法の評価

2. 研究開発代表者： 天谷 雅行（慶應義塾大学医学部 皮膚科学 教授）

3. 研究開発の成果

自己免疫性水疱症は、皮膚・粘膜の細胞間あるいは細胞基質間接着に関与する接着因子に反応する自己抗体により接着が傷害され、水疱を形成する疾患であり、天疱瘡・類天疱瘡が代表的な疾患である。その治療として、自己抗体の産生を阻害するためのステロイド内服、免疫抑制剤などが主に行われているが、易感染性、糖尿病、骨粗鬆症などの副作用が高頻度に出現することと、既存の治療法では制御できない難治例が存在することが問題視されてきた。治療抵抗性の自己免疫性水疱症において、抗体産生に関与する B 細胞を特異的に除去する抗 CD20 抗体療法の有効性が期待され、実際にヒト CD20 に対するモノクローナル抗体のリツキシマブ (RTX) は、天疱瘡に対して海外で 300 例以上の使用報告があり、欧州のガイドラインで推奨される治療法となっている。日本でも RTX は主に B 細胞リンパ腫に使用されてきたが、天疱瘡に対しては保険適応がなく、現状において国内では自己免疫性水疱症に対して使用することができない。本研究では、抗 CD20 抗体療法の自己免疫性水疱症に対する効果を検討し、ガイドライン最適化に資するエビデンスを構築することを目的としている。

今年度は、1)2009 から 2014 年に厚生労働省・稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班のもとで、ステロイド抵抗性の自己免疫性水疱症を対象に行われた RTX の効果・安全性の探索的研究の総括、2)RTX の自己免疫性水疱症への保険適応拡大をめざした臨床試験の実施および治験の準備を行った。1)の臨床試験では、国内 4 施設（岡山大学、久留米大学、慶應義塾大学、北海道大学）でステロイド内服をプレドニゾロン (PSL) 10mg/日に減量するまでの間に再燃・再発した天疱瘡 9 例および類天疱瘡 1 例に RTX が投与され、10 例中 5 例で寛解が導入された。RTX 投与 40 週後の臨床症状スコアと血清中自己抗体は、全例で改善していた。副作用として、2 例で重篤な感染症（ニューモシスチス肺炎、化膿性肩関節炎）を生じたが、入院加療で治癒した。この結果をまとめた論文は現在準備中だが、その要旨は 2015 年 12 月に日本皮膚科学会から厚生労働省の未承認薬・適応外薬検討会議に提出された、「既存治療で効果不十分な天疱瘡に対する RTX の保険適応拡大についての要望書」に含まれている。2)として、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) および厚生労働省との面談を通じて、RTX の保険適応拡大のためには治験を行う必要があることを理解したため、治療抵抗性の天疱瘡を対象とした RTX の医師主導治験を準備中である。PMDA の薬事戦略相談を利用し、2015 年 5 月および 2015 年 12 月に事前面談、2016 年 3 月に対面助言を実施した。その過程で、海外で天疱瘡に対して現在進行している RTX の治験の成績を利用して、国内の臨床データパッケージを構築し承認申請をめざす開発戦略の可能性について示唆された。その前提で、天疱瘡の稀少性から国内試験を非盲検非対照試験として計画すること、治験の有効性主要評価項目および目標例数についても受け入れ可能と判断された。以上のような状況を受けて、2016 年度中の医師主導治験開始をめざしてプロトコルの確定など準備を進めている。

4. その他