

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 難治性疾患実用化研究事業  
(英語) Applied research on refractory diseases

研究開発課題名： (日本語) 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  
(英語) Evaluation of anti-CD20 antibody therapy for autoimmune bullous diseases for guideline optimization

研究開発担当者 (日本語) 慶應義塾大学 医学部 皮膚科学教室 教授 天谷 雅行  
所属 役職 氏名： (英語) Keio University School of Medicine  
Department of Dermatology  
Professor Masayuki Amagai

実施期間： 平成 27 年 5 月 20 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) ①岡山大学における治験の実施。②岡山大学における臨床試験の実施。  
開発課題名： (英語) 1) Implementation of clinical trials at Okayama University  
2) Implementation of clinical studies at Okayama University

研究開発分担者 (日本語) 岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 皮膚科 教授 岩月 啓氏  
所属 役職 氏名： (英語) Okayama University  
Graduate of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences  
Department of Dermatology  
Professor Keiji Iwatsuki

分担研究 (日本語) ①久留米大学における治験の実施。②久留米大学における臨床試験の実施。  
開発課題名： (英語) 1) Implementation of clinical trials at Kurume University  
2) Implementation of clinical studies at Kurume University

研究開発分担者 (日本語) 久留米大学 医学部 皮膚科 准教授 石井 文人  
所属 役職 氏名 : (英 語) Kurume University School of Medicine  
Department of Dermatology  
Associate Professor Norito Ishii

分担研究 (日本語) ①北海道大学における治験の実施。②北海道大学における臨床試験の実施。  
開発課題名 : (英 語) 1) Implementation of clinical trials at Hokkaido University  
2) Implementation of clinical studies at Hokkaido University

研究開発分担者 (日本語) 北海道大学病院 皮膚科 講師 氏家 英之  
所属 役職 氏名 : (英 語) Hokkaido University Hospital  
Department of Dermatology  
Lecturer Hideyuki Ujii

分担研究 (日本語) 治験・臨床試験の進行管理  
開発課題名 : (英 語) Management of clinical trial/study procedures

研究開発分担者 (日本語) 慶應義塾大学 医学部 皮膚科 専任講師 谷川 瑛子  
所属 役職 氏名 : (英 語) Keio University School of Medicine  
Department of Dermatology  
Assistant Professor Akiko Tanikawa

分担研究 (日本語) ①研究事務局担当。②慶應義塾大学における治験の実施。  
③慶應義塾大学における臨床試験の実施。  
開発課題名 : (英 語) 1) Study administration and office coordination  
2) Implementation of clinical trials at Keio University  
3) Implementation of clinical studies at Keio University

研究開発分担者 (日本語) 慶應義塾大学 医学部 皮膚科 専任講師 山上 淳  
所属 役職 氏名 : (英 語) Keio University School of Medicine  
Department of Dermatology  
Assistant Professor Jun Yamagami

分担研究 (日本語) ①慶應義塾大学における治験の実施。②慶應義塾大学における臨床試験の  
実施。  
開発課題名 : (英 語) 1) Implementation of clinical trials at Keio University  
2) Implementation of clinical studies at Keio University

研究開発分担者 (日本語) 慶應義塾大学 医学部 皮膚科 専任講師 船越 建  
所属 役職 氏名 : (英 語) Keio University School of Medicine

分担研究 (日本語) ①慶應義塾大学における治験の実施。②慶應義塾大学における臨床試験の実施。

開発課題名: (英語) 1) Implementation of clinical trials at Keio University  
2) Implementation of clinical studies at Keio University

研究開発分担者 (日本語) 慶應義塾大学 医学部 皮膚科 助教 栗原 佑一

所属 役職 氏名: (英語) Keio University School of Medicine

Department of Dermatology

Instructor Yuichi Kurihara

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

### 和文

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多数の使用報告があり、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、現在は保険適応がないため国内で自己免疫性水疱症に対して使用することはできない。本研究は、抗 CD20 抗体療法 of 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、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。

上記 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で、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。

上記 2. として、医薬品医療機器総合機構 (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。プロトコルの確定などの作業の後、2016年10月より慶應義塾大学で医師主導治験が開始された。その後、北海道大学、岡山大学、久留米大学でも順次開始されている。

## 英文

In autoimmune bullous diseases such as pemphigus and pemphigoid, cell-cell and cell-matrix adhesions in the skin and mucous membrane are damaged by autoantibodies that react to related adhesion molecules resulting in the formation of blisters. Primary treatments involve administration of oral steroids and immunosuppressive agents to impede autoantibody production. However, problems associated with these regimens include a high frequency of side effects, such as susceptibility to infection, diabetes, and osteoporosis and the fact that refractory cases cannot be controlled with current therapies. Anti-CD20 antibody therapy, which specifically removes the B-cells involved in antibody production, is anticipated to be effective for treatment-resistant autoimmune bullous diseases. Many international studies have reported the efficacy of rituximab (RTX), a monoclonal antibody to human CD20, in the treatment of pemphigus and its use is now recommended by European guidelines. In Japan, RTX has been conventionally used for B-cell lymphomas, but it cannot be used for cases of autoimmune bullous diseases because RTX is not currently covered under the national health insurance plan for those diseases. The aim of this study was to assess the effects of anti-CD20 antibody therapy against autoimmune bullous diseases to form evidence for guideline optimization. Therefore, (1) an exploratory study on the efficacy and safety of RTX for cases with steroid-resistant autoimmune bullous diseases conducted by a research team of the Ministry of Health, Labour and Welfare for rare and refractory dermatological diseases between 2009 and 2014 was reviewed, and (2) a clinical study was implemented and a clinical trial was planned with the objective of expanding health insurance coverage to include RTX for cases with autoimmune bullous diseases.

In the clinical study described in (1) above, RTX was administered at 4 facilities in Japan (Okayama University, Kurume University, Keio University, and Hokkaido University) to 9 cases of pemphigus and 1 case of pemphigoid that exhibited recurrence/relapse over the treatment period during which steroids were reduced to 10 mg/day. Remission was achieved in 5 of these 10 cases. Clinical symptom scores and serum autoantibody results had improved in all cases after 40 weeks of administration of RTX. With respect to side effects, serious infections (pneumocystis pneumonia and pyogenic arthritis of the shoulder) were noted in 2 cases which were cured by inpatient treatment. A report summarizing the results is currently being prepared. The abstract of this report was included in the “Demand Paper for Expansion of Insurance Coverage for RTX for Cases of Pemphigus for which the Effects of Current Treatment are Inadequate,” which was presented by the Japanese Dermatological Association to the Ministry of Health, Labour and Welfare evaluation committee on unapproved or off-labeled drugs in December 2015.

For (2) listed above, the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) pharmaceutical strategy consultations were used to implement advance interviews in May and December 2015 and face-to-face advice in March 2016. In that process, a possible developmental strategy was indicated such that the results of a clinical trial on RTX for pemphigus that is currently underway overseas will be used to construct a clinical data package

for use in Japan before making application for approval. On that premise, a plan of a domestic, open-label, non-controlled study based on the rarity of pemphigus along with proposed clinical primary efficacy endpoints and target number of considered acceptable. After establishment of a protocol, an investigator-initiated clinical trial was started at Keio University in October 2016 that has been subsequently successively implemented at Hokkaido University, Okayama University, and Kurume University.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 1 件、国際誌 0 件）

1. 山上淳.天疱瘡治療の現状と将来.皮膚病診療. 2016, 38(11): 1137-1144.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 難治性自己免疫性水疱症に対するリツキシマブの有効性の検討; 国内多施設共同臨床研究の報告, 口頭, 栗原佑一, 山上淳, 宮本樹里亜, 舩越建, 谷川瑛子, 岩月啓氏, 青山裕美, 橋本隆, 石井文人, 清水宏, 西江渉, 天谷雅行, 第 80 回日本皮膚科学会東部支部学術大会, 浜松, 2016/10/30, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
なし

(4) 特許出願  
なし