

審議結果報告書

令和3年9月10日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] リツキサン点滴静注100mg、同点滴静注500mg
[一般名] リツキシマブ（遺伝子組換え）
[申請者名] 全薬工業株式会社
[申請年月日] 令和2年12月25日

[審議結果]

令和3年9月6日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は10年とされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和3年8月26日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] リツキサン点滴静注 100 mg、同点滴静注 500 mg
[一般名] リツキシマブ（遺伝子組換え）
[申請者] 全薬工業株式会社
[申請年月日] 令和2年12月25日
[剤形・含量] 1バイアル中にリツキシマブ（遺伝子組換え）100 mg 又は 500 mg を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R2薬）第460号、令和2年3月17日付け薬生薬審発第0317第1号）
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の全身性強皮症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、使用実態下における本剤の安全性及び有効性について、製造販売後の調査等においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫
2. CD20 陽性の慢性リンパ性白血病
3. 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患
4. 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
5. 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）
6. 慢性特発性血小板減少性紫斑病
7. 後天性血栓性血小板減少性紫斑病
8. 全身性強皮症
9. 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

10. インジウム (¹¹¹In) 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 (⁹⁰Y) 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

(下線部追加)

[用法及び用量]

1. <CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合>

通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1 サイクルあたり 1 回投与する。

維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 375 mg/m² を点滴静注する。投与間隔は 8 週間を目安とし、最大投与回数は 12 回とする。

<CD20 陽性の慢性リンパ性白血病に用いる場合>

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として初回に 1 回量 375 mg/m²、2 回目以降は 1 回量 500 mg/m² を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルに合わせて、1 サイクルあたり 1 回点滴静注する。最大投与回数は 6 回とする。

<免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合>

通常、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。

<多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病及び全身性強皮症に用いる場合>

通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。

<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) に用いる場合>

通常、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。ただし、1 回あたりの最大投与量は 500 mg までとする。

<ABO 血液型不適合腎移植・肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に用いる場合>

通常、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 375 mg/m² を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。

<インジウム (¹¹¹In) 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 (⁹⁰Y) 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に用いる場合>

通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 250 mg/m² を 1 回、点滴静注する。

2. 本剤は用時生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液にて 1~4 mg/mL に希釈調製し使用する。

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和3年8月11日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名] リツキサン点滴静注 100 mg、同点滴静注 500 mg

[一般名] リツキシマブ(遺伝子組換え)

[申請者] 全薬工業株式会社

[申請年月日] 令和2年12月25日

[剤形・含量] 1バイアル中にリツキシマブ(遺伝子組換え) 100 mg 又は 500 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫
2. CD20 陽性の慢性リンパ性白血病
3. 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患
4. 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
5. 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)
6. 慢性特発性血小板減少性紫斑病
7. 後天性血栓性血小板減少性紫斑病
8. 全身性強皮症
9. 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
10. 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

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

1. <CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合>

通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量 375 mg/m^2 を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1サイクルあたり1回投与する。

維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量 375 mg/m^2 を点滴静注する。投与間隔は8週間を目安とし、最大投与回数は12回とする。

<CD20 陽性の慢性リンパ性白血病に用いる場合>

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として初回に1回量 375 mg/m^2 、2回目以降は1回量 500 mg/m^2 を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルに合わせて、1サイクルあたり1回点滴静注する。最大投与回数は6回とする。

＜免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合＞

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。

＜多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病及び全身性強皮症に用いる場合＞

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。

＜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）に用いる場合＞

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。ただし、1 回あたりの最大投与量は 500 mg までとする。

＜ABO 血液型不適合腎移植・肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に用いる場合＞

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m² を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。

＜インジウム (¹¹¹In) 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 (⁹⁰Y) 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に用いる場合＞

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 250 mg/m² を 1 回、点滴静注する。

2. 本剤は用時生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液にて 1～4 mg/mL に希釈調製し使用する。

（下線部追加）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	21
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	22
10. その他	22

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「リツキサン点滴静注 100 mg 及び同点滴静注 500 mg」（以下、「本剤」）の有効成分であるリツキシマブ（遺伝子組換え）は、米国 IDEC Pharmaceuticals 社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である。本邦において、本剤は 2001 年 6 月に「CD20 陽性の下記疾患：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」を効能・効果として承認されて以降、CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病及び B 細胞性リンパ増殖性疾患、ヴェゲナ肉芽腫症¹⁾、顕微鏡的多発血管炎、ネフローゼ症候群、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、抗体関連型拒絶反応の抑制、並びにイブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与に係る効能・効果で承認されている。

全身性強皮症（SSc）は微小血管異常、自己抗体産生及び線維化異常を特徴とし、様々な臨床経過を辿る結合組織疾患であり、主な症状として皮膚硬化、手指潰瘍等の皮膚症状、レイノー症状、間質性肺炎患（ILD）、消化管病変、強皮症腎クリーゼを含む腎病変等が挙げられる（診療ガイドライン、Arthritis Rheum 2013; 65: 2737-47、Ann Rheum Dis 2017; 76: 1327-39）。SSc は平成 26 年 10 月 21 日付け厚生労働省告示第 393 号にて指定難病（告示番号 51）とされており、本邦における 2019 年度の特典医療費受給者証所持者数は 26,728 人である（令和元年度衛生行政報告例 厚生労働省 令和元年度末現在）。

現在、本邦では SSc に対する治療薬として、副腎皮質ステロイド、シクロホスファミド及びアザチオプリンが、SSc に伴う ILD（SSc-ILD）に対してニンテダニブエタンスルホン酸塩が、SSc における手指潰瘍の発症抑制に対してボセンタンがそれぞれ承認を取得しており、疾患活動性や臓器障害及びその重症度に応じて使用されている。しかしながら、副腎皮質ステロイドは腎クリーゼを誘発するリスクが報告され、シクロホスファミドは悪性腫瘍の誘発等の安全性上の懸念から期間又は総投与量を限定することが推奨され、アザチオプリンは皮膚硬化に対する治療選択肢の一つとしては提案されておらず、SSc-ILD に対する治療効果は限定的であるとされている（国内診療ガイドライン）ことから、新たな治療選択肢の開発が望まれている。

本薬はヒト成熟 B 細胞に発現している CD20 と結合し、補体依存性細胞傷害作用、抗体依存性細胞傷害作用等を介して B 細胞を傷害すると考えられている。SSc 患者では B 細胞の機能異常が報告されていること（Ann Dermatol 2015; 27: 1-9、J Dermatol 2016; 43: 39-45）等から、SSc への治療効果を期待して、本剤の臨床開発が進められた。

本剤の SSc に対する臨床開発は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構の難治性疾患実用化研究事業（平成 29 年度）による医師主導治験（全身性強皮症に対する IDEC-C2B8（リツキシマブ）の医師主導による二重盲検並行群間比較試験、IDEC-C2B8 試験）として 2017 年 12 月から実施され、今般、IDEC-C2B8 試験の成績に基づき、製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。海外においては、2021 年 7 月時点で SSc に対する開発は行われていない。

なお、本薬は 2020 年 3 月 17 日に、「全身性強皮症」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されている〔指定番号：（R2 薬）第 460 号〕。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

¹⁾ 「医薬品の効能又は効果等における血管炎に関する疾病の呼称の取扱いについて」（平成 30 年 4 月 24 日付け薬生薬審発 0424 第 1 号、薬生安発 0424 第 1 号）に基づき、「ヴェゲナ肉芽腫症」は「多発血管炎性肉芽腫症」に変更された。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「毒性試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血清中本薬濃度及びヒト抗キメラ抗体 (HACA) は酵素結合免疫測定 (ELISA) 法 (定量下限: それぞれ \blacksquare ng/mL 及び \blacksquare RU/mL²⁾) により測定された。また、CD20 陽性細胞は本薬との結合の可能性があるため、フローサイトメトリー法により測定された CD19 陽性細胞数が末梢血中 B 細胞数として用いられている。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、日本人 SSc 患者を対象とした国内第 II 相試験 (IDEC-C2B8 試験 [CTD 5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2]) の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、本剤の投与量は本薬としての用量を記載し、測定値及び薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

6.2.1 国内第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 (二重盲検期) 及び 5.3.5.1-2 (継続期) : IDEC-C2B8 試験 [2017 年 12 月~2019 年 11 月])

日本人 SSc 患者に本剤 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 1 のとおりであった。

表 1 反復投与時の薬物動態パラメータ (日本人 SSc 患者)

C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	MRT (h)	CL/F (L/h)	V _Z /F (L)
485±268 (28)	349,457±115,042 (26)	480.2 [0.2, 3408] (28)	515±140 (26)	789±284 (28)	0.00730±0.00253 (26)	5.17±1.52 (26)

平均値±標準偏差 (評価例数)、T_{max}:中央値 [最小値、最大値] (評価例数)

また、末梢血中 B 細胞数は本剤投与 2 週後に \blacksquare /µL 以下の枯渇状態となる被験者が出現し、投与 24 週後まで枯渇状態の維持率が認められた。二重盲検期では、本剤投与 4 週後に 28 例全例で B 細胞枯渇状態となり、その後投与 24 週以内の B 細胞再出現 (\blacksquare /µL 以上) は、投与 12 週後 1 例、投与 20 週後 1 例、投与 24 週後 3 例の合計 5 例 (17.9%) に認められた。二重盲検期に続く継続期のプラセボ→本剤群³⁾に

²⁾ RU : Relative Unit。 \blacksquare RU/mL は、 \blacksquare 換算で約 \blacksquare ng/mL に相当する。

³⁾ 二重盲検期 (24 週) を完遂し、安全性上の懸念事項がない患者が継続期に組み入れられ、治験薬初回投与 24 週後から本剤 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静脈内投与された。

においては、本剤投与 8 週後に 20 例全例が B 細胞枯渇状態となり、その後投与 24 週以内の B 細胞再出現 (■/μL 以上)は、本剤投与 12 週後 1 例、本剤投与 20 週後 2 例、本剤投与 24 週後 2 例の合計 5 例 (25.0%) に認められた。HACA は、本剤投与前に本剤群 3.6% (1/28 例)、プラセボ群 7.7% (2/26 例)、本剤投与 24 週後又は中止時に本剤群 7.1% (2/28 例)、プラセボ群 3.8% (1/26 例)、本剤投与 48 週後に本剤群 3.8% (1/26 例) プラセボ→本剤群 35.0% (7/20 例) に認められた。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 HACA について

申請者は、HACA が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について、以下のように説明している。

有効性について、HACA 陽性 10 例⁴⁾のうち、本剤投与後に陽性となった 8 例中 7 例で mRSS の減少が認められた。

安全性について、HACA が認められた症例において有害事象は 100% (10/10 例) に認められ、主な有害事象は上咽頭炎 (8/10 例) であった。重篤な有害事象は 10% (1 例、肺炎球菌性肺炎及び食欲減退) に認められ、肺炎球菌性肺炎は治験薬との因果関係は否定されなかったが、HACA との関連はないと判断された。中止に至った事象は認められなかった。

以上より、検討例数は限られているものの、現時点において HACA の産生による本剤の有効性及び安全性への明らかな影響は認められていないと考える。

機構は、現時点で HACA の産生による有効性及び安全性への明らかな影響は認められておらず、本剤の SSc 患者への臨床使用にあたり、臨床薬理の観点から新たな懸念は示されていないと考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 2 に示す試験成績が提出された。

表 2 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
国内	IDEC-C2B8 試験	II	SSc 患者	①28 例 ②28 例	①又は②を 1 週間間隔で 4 回点滴静脈内投与 ①本剤 375 mg/m ² ②プラセボ	有効性 安全性

7.1 国内第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 [二重盲検期] 及び 5.3.5.1-2 [継続期] : IDEC-C2B8 試験 [2017 年 12 月~2019 年 11 月])

SSc 患者 (目標例数 56 例⁵⁾ [各群 28 例]) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。IDEC-C2B8 試験 (以下、「本試験」) の主な選択・除外基準は表 3 のとおりであった。

⁴⁾ HACA が認められた患者 11 例のうち、本剤が投与されていないプラセボ群 1 例を除外

⁵⁾ 本剤群の mRSS の期待変化量は、臨床的に意味のある最小重要差としてベースラインからの 3.2 点の改善が必要であり、中等度の改善との判断には 6.9 点の改善が必要であるという報告 (Ann Rheum Dis. 2006; 65: 1325-9) を踏まえ、-6.9 と仮定された。また、先行していた他の薬剤の SSc を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験で認められたプラセボ群の変化量は、シクロホスファミドで投与 48 週時に -0.9 (N Engl J Med 2006; 354: 2655-66)、トシリズマブで投与 24 週時に -1.2 (Lancet. 2016; 387: 2630-40) と報告されていることから、本試験におけるプラセボ群の投与 24 週時の mRSS のベースラインからの期待変化量は -1.2 と仮定された。各投与群の標準偏差を両群共通で 7.0 と仮定し、有意水準両側 5% のもとで、検出力を 80% 確保するための被験者数合計 50 例 (各群 25 例) に 10% の脱落例を考慮して、目標被験者数は合計 56 例 (各群 28 例) と設定された。

表3 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ol style="list-style-type: none"> SSc 診療ガイドライン（2016年版）のSSc 診断基準にてSSc と診断された mRSS による皮膚硬化の重症度が2（moderate）以上 治験薬投与前2週間以内にプレドニゾロン換算で10mg/日超の副腎皮質ステロイド剤の投与を受けていない、及び治験薬投与前4週間以内にニンテダニブ、ビルフェニドン、トシリズマブ、シクロホスファミド、ミコフェノール酸モフェチル、シクロスポリン、タクロリムス、アザチオプリン、ミゾリピン、免疫グロブリン大量静注療法又はイマチニブを投与していない <p><主な除外基準></p> <ol style="list-style-type: none"> SSc に伴う PH を有する患者 ILD 以外のSSc に伴う重篤な合併症（腎クリーゼ等）を有する患者 十分な呼吸機能上の予備能がない（「日本人向けの予測式」を用いて算出した%VC が60%未満、又は%DLco が40%未満）と判断された患者
--

本試験は、二重盲検期（投与24週後まで）及び継続期（投与24週後から投与48週後まで）から構成され、二重盲検期を完了した患者は継続期に移行可能とされた。二重盲検期の用法・用量は本剤375mg/m²又はプラセボを1週間間隔で4回点滴静脈内投与することと設定され、継続期の用法・用量は本剤375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静脈内投与することと設定された。

二重盲検期において、無作為化⁶⁾された56例（本剤群及びプラセボ群、各28例）のうち、治験薬が投与されなかった2例を除く54例（本剤群28例、プラセボ群26例）が安全性解析対象集団及びFASとされ、FASが有効性解析対象集団とされた。二重盲検期における中止例は、本剤群3.6%（1/28例）、プラセボ群15.4%（4/26例）に認められ、主な中止理由は医師による判断2例（本剤群3.6%〔1/28例〕、プラセボ群3.8%〔1/26例〕）及び同意撤回2例（プラセボ群7.7%〔2/26例〕）であった。

二重盲検期を完了した49例（本剤群27例、プラセボ群22例）のうち、46例⁷⁾（本剤群26例及びプラセボ群20例）が継続期へ移行した。継続期に移行した全例が継続期における安全性解析対象集団及びFASとされ、FASが有効性解析対象集団とされた。中止例は認められなかった。

有効性の主要評価項目である投与24週時のmRSSのベースラインからの変化量は表4のとおりであった。

表4 投与24週時のmRSSのベースラインからの変化量（FAS）

	本剤群	プラセボ群
ベースライン	14.4±3.7 (28)	15.7±5.5 (26)
投与24週後	8.3±4.0 (27)	18.2±8.7 (22)
ベースラインからの変化量 ^{a)}	-6.3±0.9	2.1±0.9
プラセボ群との差 ^{a)} [95%信頼区間]	-8.4 [-11.0, -5.9]	
p値 ^{a),b)}	<0.001	

平均値±標準偏差、ベースラインからの変化量：最小二乗平均値±標準誤差

a) 投与群、時点、投与群と時点の交互作用、ベースライン値、罹患期間（6年以内/超）及びILD合併（有/無）を共変量とし、時点間の共分散構造に無構造を仮定したMMRM

b) 有意水準両側5%

二重盲検期における有害事象は、本剤群100%（28/28例）、プラセボ群88.5%（23/26例）に認められ、主な有害事象は表5のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は、それぞれ本剤群3.6%（1/28例、血中アルブミン減少/腎機能障害）及びプラセボ群3.8%（1/26例、肝酵素上昇）に認められ、このうち、プラセボ群1例については治験薬との因果関係が否定されなかった。

⁶⁾ 罹病期間（6年以内/超）、mRSS（20点以上/未満）、ILD合併（有/無）を割付因子とした最小化法が用いられた。

⁷⁾ 本剤群1例（未移行理由：医師の判断）及びプラセボ群2例（未移行理由：医師の判断及び同意撤回、各1例）は継続期へ移行しなかった。

副作用は、本剤群 75.0% (21/28 例)、プラセボ群 57.7% (15/26 例) に認められた。

表 5 いずれかの群で 3 例以上に発現が認められた有害事象 (二重盲検期、安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (28 例)	プラセボ群 (26 例)
上咽頭炎	11 (39.3)	10 (38.5)
肺動脈弁閉鎖不全症	5 (17.9)	3 (11.5)
CRP 増加	3 (10.7)	2 (7.7)
下痢	3 (10.7)	1 (3.8)
口内炎	3 (10.7)	0
好中球数減少	3 (10.7)	0
白血球数減少	3 (10.7)	0
胃食道逆流性疾患	2 (7.1)	6 (23.1)
胃腸炎	2 (7.1)	3 (11.5)
皮膚潰瘍	2 (7.1)	3 (11.5)
関節痛	1 (3.6)	4 (15.4)
接触皮膚炎	0	3 (11.5)

例数 (%)

継続期における有害事象は、本剤群 73.1% (19/26 例)、プラセボ→本剤群 85.0% (17/20 例) に認められ、主な事象は表 6 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤群 3.8% (1/26 例、胆管炎)、プラセボ→本剤群 5.0% (1/20 例、肺炎球菌性肺炎/食欲減退) に認められ、このうち、プラセボ→本剤群 1 例については治験薬との因果関係が否定されなかった。

中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、本剤群 53.8% (14/26 例)、プラセボ→本剤群 60.0% (12/20 例) に認められた。

表 6 いずれかの群で 2 例以上に発現が認められた有害事象 (継続期、安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (26 例)	プラセボ→本剤群 (20 例)
上咽頭炎	11 (42.3)	8 (40.0)
肺動脈弁閉鎖不全症	3 (11.5)	0
胃腸炎	2 (7.7)	2 (10.0)
挫傷	2 (7.7)	0
咳嗽	2 (7.7)	0
口腔咽頭痛	2 (7.7)	0
湿疹	1 (3.8)	2 (10.0)

例数 (%)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

申請者は、本剤の開発計画について、以下のように説明している。

SSc では B 細胞の機能異常が報告されており、SSc の遺伝的モデルマウスとして知られる Tight-skin (Tsk) マウスに対する B 細胞除去により、皮膚硬化改善が認められたとの報告 (Am J Pathol 2006; 169: 954-66) があること等を踏まえ、B 細胞をターゲットとした治療が SSc の新たな治療戦略となるとして、本剤を用いた B 細胞除去療法が着目されている。本試験は先行して実施された SSc-ILD 患者を対象とし

た臨床研究⁸⁾（以下、「自主臨床研究」）の結果等を踏まえて、以下のとおり計画・実施された比較試験であり、本試験を本剤の有効性及び安全性の評価における主要な臨床試験成績と位置付けることは可能と考えた。

● 有効性評価項目について

本試験の主要評価項目には、内臓病変等とも相関する指標であり、SSc を対象とした各種臨床試験で用いられ、現時点における最も有用な指標として国内ガイドラインで推奨されている mRSS を用いた皮膚硬化の変化を設定した。なお、皮膚硬化を正確に定量する確立された方法はなく、触診による半定量的な評価が一般的であることから、本試験では評価者間での評価の変動を最小化するため、皮膚をつまみ上げた際の所見（画像）とスコアとの関係を治験実施計画書にて規定することに加え、習熟した同一の医師が評価を行うことを基本とした⁹⁾。

● 対象患者について

本試験では、皮膚硬化の変化を適切に評価でき、実臨床において治療介入が必要と判断される患者が組み入れられるよう、指定難病医療費助成の対象とされる指標等も参考に、SSc の診断基準を満たし、mRSS による皮膚硬化の重症度が中等度以上の患者を対象とすることとした。

なお、SSc-ILD 患者を対象とした自主臨床研究において、本剤との因果関係があると判断された死亡例 2 例（間質性肺炎急性増悪及び呼吸機能悪化、各 1 例）が認められたことを踏まえ、十分な呼吸機能上の予備能のない患者（%VC 60%未満又は%DLco 40%未満）は安全性の観点から、除外基準に設定することとした。

● 用法・用量について

既承認の他疾患での開発経験も踏まえ、末梢血中 B 細胞の持続的枯渇状態をもたらし、かつ安全に投与可能な用法・用量として、既承認の用法・用量である本剤 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静脈内投与と設定した。また、既承認の他疾患において、実臨床で用いられている投与間隔を踏まえ、次クールの投与は、初回投与から 24 週間の間隔を設けることとした。

機構は、申請者の説明を了承し、本試験成績を基に、SSc に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考える。なお、本試験では FAS 56 例のうち 49 例が一施設に集中して組み入れられていたが、試験成績の一般化可能性の観点から、施設数を増やす、各施設の症例数を平準化する等の考慮がなされるべきであったと考える。また、ILD を合併する患者における安全性については、7.R.3 項において議論する。

7.R.2 有効性について

申請者は本剤の SSc に対する有効性について、以下のように説明している。

● 皮膚硬化に対する有効性について

本試験の主要評価項目である投与 24 週時の mRSS のベースラインからの変化量について、本剤群と

⁸⁾ 既存治療に効果不十分な SSc-ILD 患者を対象に本剤 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静脈内投与した非対照非盲験探索的臨床研究（東京大学医学部附属病院皮膚科において 2012 年 5 月から 2018 年 3 月まで実施された）

⁹⁾ FAS の 56 例のうち、49 例は同一施設の同一の評価者により全ての評価時点の mRSS が評価された。残りの 7 例は、1 例を除き、各施設において同一の評価者により全ての評価時点の mRSS が評価された。

プラセボ群との対比較において統計的に有意な差が認められた（表 4）。また、二重盲検期及び継続期における mRSS のベースラインからの変化量の推移は図 1 のとおりであった。二重盲検期ではいずれの評価時点においても本剤群でプラセボ群を上回る皮膚硬化の改善傾向が示され、継続期にプラセボから本剤群に切り替えた症例についても、経時的な皮膚硬化の改善傾向が示された。

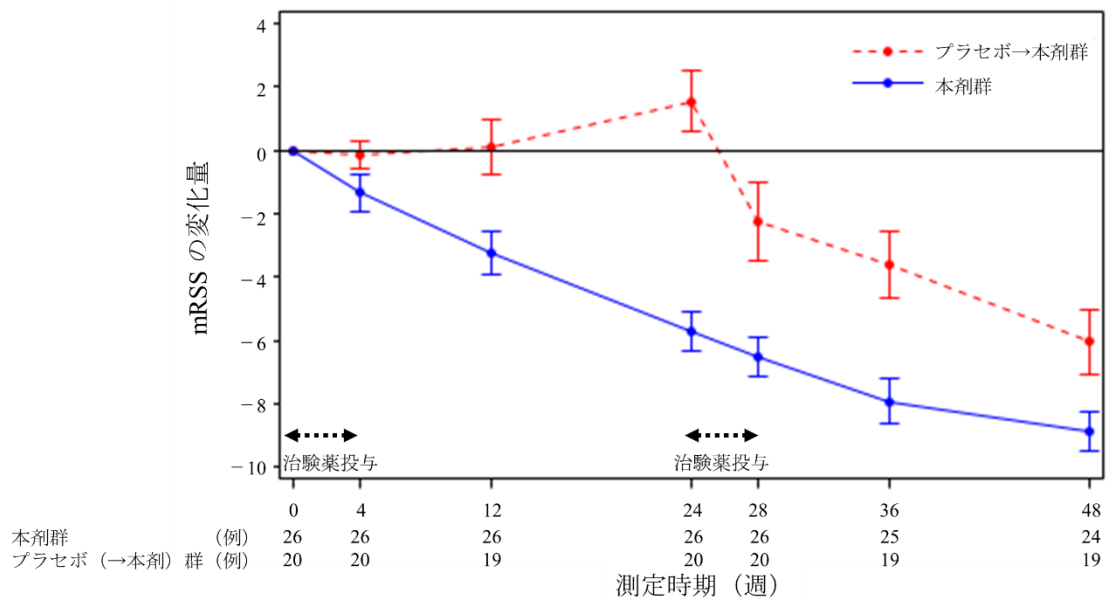


図 1 mRSS のベースラインからの変化量の推移 (平均値±標準誤差)

また、本試験の主要評価項目に関する患者背景別の部分集団解析結果は表 7 のとおりであり、いずれの部分集団においても本剤群がプラセボ群を上回る傾向が認められた。

表7 患者背景別の投与24週時におけるmRSSのベースラインからの変化量 (FAS)

		本剤群	プラセボ群	群間差 [95%信頼区間]
性別	男性	-3.04±0.77 (3)	-0.43±1.04 (2)	-2.61 [-6.39, 1.17]
	女性	-6.48±0.96 (25)	2.14±0.97 (24)	-8.62 [-11.4, -5.87]
年齢	中央値 (48歳) 未満	-6.68±1.56 (14)	4.79±1.76 (11)	-11.5 [-16.4, -6.57]
	中央値 (48歳) 以上	-6.01±0.72 (14)	0.28±0.69 (15)	-6.29 [-8.35, -4.23]
罹患期間	6年以内	-7.29±1.34 (15)	2.80±1.34 (15)	-10.1 [-14.0, -6.18]
	6年超	-5.09±1.10 (13)	1.19±1.19 (11)	-6.27 [-9.64, -2.90]
病型	dcSSc	-6.64±1.06 (23)	2.05±1.08 (22)	-8.69 [-11.8, -5.63]
	clcSSc	-4.67±0.90 (5)	2.46±1.00 (4)	-7.14 [-10.4, -3.91]
mRSS	20点未満	-5.67±0.87 (24)	1.69±0.93 (21)	-7.36 [-9.93, -4.79]
	20点以上	-7.15±5.82 (4)	1.40±4.86 (5)	-8.56 [-37.8, 20.6]
mRSSに基づく重症度分類	2 (moderate)	-5.67±0.87 (24)	1.69±0.93 (21)	-7.36 [-9.93, -4.79]
	3 (severe) 以上	-7.15±5.82 (4)	1.40±4.86 (5)	-8.56 [-37.8, 20.6]
抗 Scl-70 I 抗体	陽性	-5.94±0.99 (15)	1.77±1.07 (13)	-7.72 [-10.7, -4.71]
	陰性	-6.47±1.52 (13)	2.21±1.52 (13)	-8.68 [-13.1, -4.22]
浮腫性硬化	あり	-6.95±0.97 (23)	2.53±1.00 (22)	-9.48 [-12.3, -6.65]
	なし	-1 (1)	3 (1)	
ILD 合併	あり	-6.01±0.89 (25)	2.16±0.93 (23)	-8.17 [-10.8, -5.59]
	mild 以下	-5.70±0.97 (19)	2.12±1.00 (18)	-7.82 [-10.7, -4.97]
	moderate 以上	-7.98±2.07 (6)	3.56±2.40 (5)	-11.55 [-19.5, -3.56]
	なし	-8.74±3.10 (3)	2.02±3.11 (3)	-10.8 [-22.2, 0.72]
OCS	併用なし	-6.14±1.32 (14)	3.45±1.65 (9)	-9.59 [-14.0, -5.1]
	併用あり	-6.58±1.18 (14)	1.50±1.07 (17)	-8.09 [-11.4, -4.8]
	中央値 (6.0 mg) 未満	-5.22±1.91 (7)	1.58±1.91 (7)	-6.79 [-12.8, -0.8]
	中央値 (6.0 mg) 以上	-8.45±1.43 (7)	1.89±1.19 (10)	-10.3 [-14.4, -6.3]
生物製剤	使用歴あり	-7.51±2.04 (5)	2.42±1.85 (6)	-9.93 [-16.2, -3.7]
	使用歴なし	-6.14±0.96 (23)	2.19±1.03 (20)	-8.33 [-11.2, -5.5]
過去の治療歴	あり	-6.26±0.98 (20)	1.86±0.97 (20)	-8.12 [-10.9, -5.31]
	なし	-6.71±2.16 (8)	3.44±2.51 (6)	-10.2 [-17.6, -2.75]

最小二乗平均値±標準誤差又は個別値

副次評価項目である皮膚病理組織の厚さの評価は、患者からの同意が得られた14例に対して実施した。皮膚病理所見評価例における皮膚病理組織の厚さ及びmRSSは表8のとおりであり、評価例数が限られ、ばらつきが大きい結果の解釈には注意を要するが、本剤群で皮膚病理組織の厚さが改善する傾向が示唆された。

表8 投与24週時の皮膚病理組織の厚さ及びmRSSのベースラインからの変化量 (皮膚病理所見評価例)

	皮膚病理組織の厚さ (µm)		mRSS	
	本剤群 (8例)	プラセボ群 (6例)	本剤群 (8例)	プラセボ群 (6例)
ベースライン	1,500.1±307.5	1,491.7±363.1	15.1±3.98	16.2±6.21
投与24週後	1,335.6±441.8	1,650.8±495.6	8.88±4.42	17.5±9.95
ベースラインからの変化量	-167.0±134.7	162.4±155.7	-6.80±1.32	2.06±1.52

平均値±標準偏差、ベースラインからの変化量：最小二乗平均値±標準誤差

以上より、本剤投与によりSScにおける皮膚硬化の改善が認められ、本剤375 mg/m²を1週間間隔で4回投与した6カ月後に再度1週間間隔で4回投与することでSScにおける皮膚硬化に対する効果が持続し、改善されることが示されたと考える。

また、本試験では被験者の組入れに偏りが認められていたことから、FAS 56例のうち49例が組み入れられた施設（以下、「主施設」）とその他3施設に組み入れられた7例の併合（以下、「その他施設併合」）した本剤の有効性評価の異同について検討した。

主施設とその他施設併合の mRSS の変化量の推移は表 9 のとおりであり、主施設以外からの参加例数が限られていることから比較に限界があるものの、主施設とその他施設併合において、プラセボ群の投与 24 週時の mRSS のベースラインからの変化量の推移に異なる傾向が示唆された。主要評価項目の主解析の MMRM に共変量として施設（主施設とその他施設併合）、施設及び投与群との交互作用を含めた解析における各共変量に対する TypeIII 検定の結果は表 10 のとおりであり、施設と投与群の交互作用については有意な差が認められたものの（ $p=0.013$ ）、施設間で有意な差は認められなかった（ $p=0.787$ ）。主施設以外の例数が限られている（主施設：49/56 例、その他施設併合：7/56 例）ことから比較に限界があることも踏まえ、施設間での本剤の有効性に明らかな差異はないと考える。

表 9 mRSS のベースラインからの変化量 (FAS)

	主施設		その他施設併合	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
ベースライン	13.5±3.3 (24)	15.6±5.6 (23)	19.5±1.3 (4)	16.7±6.4 (3)
投与 4 週時	11.9±3.0 (24)	16.0±6.0 (23)	20.0±4.1 (4)	14.0±3.6 (3)
投与 4 週時のベースラインからの変化量 ^{a)}	-1.7±0.4	0.5±0.4	-0.1±1.0	-1.9±1.2
投与 12 週時	9.5±2.4 (24)	16.8±7.4 (19)	18.3±3.4 (4)	12.7±1.5 (3)
投与 12 週時のベースラインからの変化量 ^{a)}	-4.1±0.7	1.2±0.7	-1.8±1.0	-3.2±1.2
投与 24 週時	7.0±2.1 (23)	18.4±9.1 (20)	16.0±3.6 (4)	16.5±4.9 (2)
投与 24 週時のベースラインからの変化量 ^{a)}	-6.7±0.9	2.6±1.0	-4.1±1.0	-0.5±1.2
プラセボ群との差 ^{a)} [95%信頼区間]	-9.3 [-12.0, -6.6]		-3.5 [-7.5, 0.4]	

平均値±標準偏差（例数）、ベースラインからの変化量：最小二乗平均値±標準誤差

a) 投与群、時点、投与群と時点の交互作用、ベースライン値、罹患期間（6 年以内/超）及び ILD 合併（有/無）を共変量とした MMRM（時点間の共分散構造：主施設は無構造、その他施設併合は 1 次自己相関構造）

表 10 各共変量に対する TypeIII 検定 (FAS)

共変量	投与群	時点	投与群×時点	ベースライン値	罹患期間	ILD 合併	施設	施設×投与群
p 値	0.011	0.028	<0.001	<0.001	0.123	0.042	0.787	0.013

投与群、時点、投与群と時点の交互作用、ベースライン値、罹患期間（6 年以内/超）、ILD 合併（有/無）、施設（主施設とその他施設併合）及び施設と投与群との交互作用を共変量とし、時点間の共分散構造に無構造を仮定した MMRM

● 肺病変に対する効果について

副次評価項目である、投与 24 週時におけるその他の呼吸機能及び肺病変に関する成績は表 11 のとおりであり、いずれの評価項目においても、本剤群でプラセボ群を上回る傾向が示唆された。なお、%FVC は本剤群では投与開始 12 週後にプラセボ群とほぼ同程度に低下し、投与開始 24 週後に改善したが、皮膚は一般的に新陳代謝の速度が速いのに対し、皮膚と比較して新陳代謝の速度が皮膚ほど速くはない肺においては、肺機能の改善効果（%FVC の改善）が現れるまでに時間がかかったためと考えられた。

表 11 その他の呼吸機能及び肺病変に関する副次評価項目の成績

		本剤群		プラセボ群		群間差 ^{a)} [95%信頼区間]
		平均値±標準偏差 (例数)	ベースライン からの変化量	平均値±標準偏差 (例 数)	ベースライン からの変化量	
%FVC	ベースライン	89.0±15.7 (28)	—	89.4±16.9 (26)	—	—
	投与 4 週時	88.4±16.4 (28)	-0.5±0.7	89.5±19.2 (26)	0.1±0.8	-0.6 [-2.7, 1.5]
	投与 12 週時	87.2±17.1 (28)	-1.7±1.0	89.1±18.8 (22)	-2.0±1.1	0.3 [-2.7, 3.2]
	投与 24 週時	89.3±16.3 (27)	-0.3±0.9	88.0±21.9 (22)	-2.6±1.0	2.3 [-0.4, 5.0]
FVC (mL) ^{b)}	ベースライン	3,243±675 (28)	—	3,241±761 (26)	—	—
	投与 4 週時	3,220±679 (28)	-23.5±26.5	3,240±819 (26)	-0.85±27.5	-22.6 [-99.3, 54.1]
	投与 12 週時	3,178±712 (28)	-65.7±35.5	3,218±809 (22)	-74.5±39.4	8.83 [-97.8, 115.4]
	投与 24 週時	3,251±698 (27)	-5.91±33.2	3,188±923 (22)	-92.0±36.3	86.1 [-13.2, 185.4]
一酸化炭素 肺拡散能 (%DLco)	ベースライン	83.4±18.9 (28)	—	81.8±16.9 (26)	—	—
	投与 4 週時	81.9±19.5 (28)	-1.5±1.1	81.4±16.1 (25)	-2.1±1.1	0.6 [-2.5, 3.8]
	投与 12 週時	81.6±19.9 (28)	-1.7±1.3	79.6±19.2 (22)	-3.1±1.4	1.3 [-2.5, 5.1]
	投与 24 週時	83.1±18.4 (27)	-1.6±1.5	80.7±17.1 (22)	-3.8±1.6	2.2 [-2.3, 6.7]
全肺気量 (TLC)	ベースライン	3,997.9±937.5 (28)	—	4,051.9±1126.3 (26)	—	—
	投与 4 週時	3,972.1±930.8 (28)	-27.5±32.2	4,031.2±1074.1 (26)	-20.7±33.4	-6.8 [-100.1, 86.5]
	投与 12 週時	3,946.8±1042.6 (28)	-52.9±57.7	4,085.0±1277.2 (22)	-25.9±64.1	-27.0 [-200.6, 146.6]
	投与 24 週時	3,954.1±933.6 (27)	-64.5±44.2	4,065.7±1292.5 (21)	-81.1±49.5	16.7 [-118.1, 151.4]
KL-6 (U/mL)	ベースライン	625.4±629.9 (28)	—	858.3±1199.6 (26)	—	—
	投与 4 週時	619.8±647.5 (28)	-6.81±47.8	814.3±1,237.8 (25)	34.2±50.6	-41.0 [-181.3, 99.4]
	投与 12 週時	600.4±630.2 (28)	-26.3±29.6	640.0±678.7 (22)	24.4±32.0	-50.7 [-140.8, 39.4]
	投与 24 週時	582.5±588.1 (27)	-61.7±38.7	664.6±678.1 (22)	48.0±43.1	-109.7 [-233.6, 14.2]
SP-D (ng/mL)	ベースライン	139.5±83.1 (28)	—	141.3±89.8 (26)	—	—
	投与 4 週時	153.2±108.8 (28)	14.0±7.37	156.7±109.8 (25)	1.32±7.81	12.7 [-8.97, 34.3]
	投与 12 週時	145.6±93.6 (28)	6.38±5.66	171.2±131.7 (22)	11.7±6.26	-5.31 [-22.3, 11.7]
	投与 24 週時	144.6±108.7 (27)	1.73±12.7	190.2±215.4 (22)	29.0±13.7	-27.3 [-64.9, 10.4]

ベースラインからの変化量：最小二乗平均値±標準誤差

a) 投与群、時点、投与群と時点の交互作用、ベースライン値、罹患期間（6年以内/超）、mRSS（20点以上/未満）及びILD合併（有/無）を共変量とし、時点間の共分散構造に無構造を仮定した MMRM

b) 「LMS法による日本人のスパイロメトリー新基準値」（Respiratory Investigation 2014; 52: 242-50）を使用し、年齢、性別、身長を用いて、%FVCから算出

ILDを合併する部分集団における呼吸機能に関する評価項目の成績は表12のとおりであり、ILD合併例は限られているため結果の解釈には注意を要するものの、投与24週時のILD悪化例がプラセボ群で多かった（プラセボ群5例、本剤群1例）こと等も踏まえると、ILDを合併する患者においてプラセボ群を上回る有効性の傾向が示唆された。

表 12 投与 24 週時における呼吸機能に関する評価項目の成績 (ILD 合併あり)

		ILD 合併あり			
				ベースライン時の%FVC が 60~80% の患者	
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
%FVC	ベースライン	87.9±15.8 (25)	89.4±17.9 (23)	70.4±5.3 (8)	75.7±3.3 (6)
	投与 24 週時	87.9±16.2 (25)	87.5±22.8 (20)	69.9±6.1 (8)	69.9±4.3 (5)
	ベースラインからの変化量 ^{a)}	0.1±1.0	-2.9±1.1	-0.8±1.2	-4.5±1.6
	プラセボ群との差 ^{a)} [95%信頼区間]	3.0 [0.1, 5.8]		3.7 [-1.1, 8.5]	
一酸化炭素肺拡散能 (%DLco)	ベースライン	84.1±19.3 (25)	80.6±16.6 (23)	80.3±14.7 (8)	76.2±8.5 (6)
	投与 24 週時	82.8±19.0 (25)	79.4±17.4 (20)	80.9±15.6 (8)	70.6±13.4 (5)
	ベースラインからの変化量 ^{a)}	-1.3±1.6	-3.6±1.7	0.5±2.7	-7.0±3.3
	プラセボ群との差 ^{a)}	2.2 [-2.5, 6.9]		7.5 [-1.8, 16.9]	
全肺気量 (TLC)	ベースライン	3,874.8±846.3 (25)	4,067.0±1198.1 (23)	3,183.8±422.2 (8)	3,386.7±219.8 (6)
	投与 24 週時	3,846.0±832.2 (25)	4,073.7±1360.4 (19)	3,201.3±494.4 (8)	3,356.0±176.4 (5)
	ベースラインからの変化量 ^{a)}	-31.9±42.0	-85.6±47.2	17.1±85.7	-58.2±105.2
	プラセボ群との差 ^{a)} [95%信頼区間]	53.7 [-74.2, 181.7]		75.3 [-226.4, 377.0]	
KL-6 (U/mL)	ベースライン	678.1±646.5 (25)	874.4±1066.1 (23)	582.0±562.8 (8)	696.2±435.5 (6)
	投与 24 週時	609.9±603.2 (25)	713.2±693.4 (20)	482.3±381.4 (8)	774.8±673.0 (5)
SP-D (ng/mL)	ベースライン	151.3±79.7 (25)	166.8±126.2 (23)	147.7±54.3 (8)	148.2±64.7 (6)
	投与 24 週時	149.8±110.4 (25)	204.0±221.5 (20)	140.6±44.8 (8)	195.7±99.0 (5)

平均値±標準偏差 (例数)、ベースラインからの変化量：最小二乗平均値±標準誤差

a) 投与群、時点、投与群と時点の交互作用、ベースライン値、罹患期間 (6 年以内/超)、mRSS (20 点以上/未満) 及び ILD 合併 (有/無) を共変量とし、時点間の共分散構造に無構造を仮定した MMRM

● その他の SSc 病変について

本試験では、ベースライン時に合併していた皮膚硬化及びILD以外のSSc病変に対する本剤の有効性に関する評価は実施されなかった。有害事象として合併症の増悪が報告された患者の割合は表13のとおりであり、合併症の増悪をきたした患者の割合は、本剤群と比較してプラセボ群で高い傾向が示された。

表 13 合併症の増悪が報告された患者の割合 (投与 48 週後まで)

	本剤群	プラセボ群
合併症の増悪	10.7% (3/28 例)	30.8% (8/26 例)
消化管病変		
胃食道逆流性疾患	7.7% (2/26 例)	29.2% (7/24 例)
便秘	0	4.2% (1/24 例)
筋骨格病変		
関節痛	0	8.3% (2/24 例)
皮膚硬化以外の皮膚病変		
皮膚潰瘍	3.8% (1/26 例)	12.5% (3/24 例)

● QOL の改善効果について

投与 24 週時の QOL に関する副次評価項目の結果は表 14 のとおりであり、わずかに低下傾向にあるものの変化量が小さく、差は認められなかった。ベースライン時の SF-36 及び HAQ-DI から、比較的 QOL が保たれた患者が組み入れられたことから、その後の QOL の改善が反映されにくかったと想定される。

表 14 投与 24 週時の QOL に関する副次評価項目の結果

	本剤群 (28 例)	プラセボ群 (26 例)	群間差 [95%信頼区間]
SF-36 による健康関連 QOL 評価ベースラインからの変化量			
身体機能	-3.9±3.1	-6.9±3.4	3.0 [-6.4, 12.4]
日常役割機能 (身体)	0.3±3.7	1.4±4.1	-1.1 [-12.3, 10.1]
体の痛み	-3.5±3.2	-3.4±3.5	-0.1 [-9.7, 9.5]
全体的健康感	-1.9±1.8	-0.7±1.9	-1.3 [-6.5, 4.0]
活力	-3.2±3.2	-1.9±3.5	-1.3 [-10.8, 8.2]
社会生活機能	-3.3±3.9	-2.9±4.3	-0.4 [-12.1, 11.3]
日常役割機能 (精神)	-4.8±3.9	-2.7±4.3	-2.1 [-13.9, 9.7]
心の健康	-1.4±2.7	-2.0±3.0	0.6 [-7.4, 8.6]
HAQ-DI による QOL 評価のベースラインからの変化量			
着衣と身繕い	0.1±0.1	0.1±0.1	-0.0 [-0.3, 0.2]
起立	0.1±0.1	0.2±0.1	-0.1 [-0.4, 0.1]
食事	0.0±0.1	0.1±0.1	-0.0 [-0.4, 0.3]
歩行	0.1±0.1	0.1±0.1	0.0 [-0.2, 0.2]
衛生	0.1±0.1	0.1±0.1	-0.1 [-0.3, 0.2]
動作	0.1±0.1	0.2±0.1	-0.2 [-0.5, 0.2]
握力	0.1±0.1	0.0±0.1	0.1 [-0.3, 0.4]
その他	0.1±0.1	0.1±0.1	0.0 [-0.3, 0.4]

最小二乗平均値±標準誤差

SSc の経過は極めて多様であり、その病因は明らかではないものの、SSc の線維化異常として、過剰産生された膠原線維等の細胞外基質により皮膚肥厚、皮膚硬化が生じると報告されている (J Rheumatol 1998; 25: 84-8)。膠原線維等の細胞外器質の増加により各臓器に障害が生じるという点において、肺、消化器、心筋、血管等の SSc に伴う臓器病変においても基礎にある病態は同様と想定され (臨床リウマチ 2015; 27: 281-7)、各種臓器病変は皮膚硬化の進行と相関して発現し、その重症度は皮膚硬化の進行とともに増悪すると推定される。

mRSSは一般的に内臓病変等と相関するとされ (診療ガイドライン)、SScに合併する腎クリーゼ、心病変及びその他の臓器障害並びに死亡の上昇と関与しているとの報告もある (Arthritis Rheum 2000; 43: 2445-54、Arthritis Rheum 1990; 33: 1256-63、Arthritis Rheum 1999; 42: 2660-5、Am J Med 1984; 76: 779-86、Arthritis Res Ther 2019; 21: 129、Arthritis Rheum 1998; 41 Suppl 9: S240)。本試験において皮膚及びILD以外のSSc関連病変に対する有効性は評価されていないものの、合併症の増悪をきたした患者の割合はプラセボ群と比較して本剤群で低い傾向が示唆されたことに加えて、mRSSで本剤のプラセボに対する有効性が示されたことや、以下に示す文献報告 (表15) 等も考慮すると、本剤投与によりSScに伴う臓器病変の増悪の抑制についても一定の期待は可能と考える。

表 15 SSc 患者への本剤投与に関する症例報告の概略

No.	試験デザイン	対象患者	用量・用法	有効性	安全性	出典
1	介入研究/ランダム化対照オープンラベル試験	SSc-ILD 患者	375 mg/m ² /週を 6 カ月ごとに 4 回	・mRSS は投与開始前 13.5±6.84、1 年後 8.37±6.45、2 年後 4.87±0.83 と改善	・本剤 治療 2 コース後 3 カ月で入院を要した呼吸器感染症を発症（重度 SSc-ILD 症例）	Rheumatology 2010 ;49 :271-80
2				・%FVC は投与開始前 68.13±6.96、1 年後 75.63±6.975、2 年後 77.13±7.13 と改善		・本剤治療 3 コース後 2 カ月で白血球減少症を伴った呼吸器感染症発症（重度 SSc-ILD 症例）
3	症例報告	心病変及び筋炎を有する SSc 患者 1 例	1,000 mg/body を隔週で計 2 回。6 カ月後に再投与	1 サイクル目の投与の 4 カ月後、病態が大幅に改善	白血球減少症と重度の好中球減少症が発現（いずれも回復）	Reumatologia 2016; 54: 35-7
4	症例報告	筋炎及び嚥下障害を有する SSc 患者 1 例	500 mg/body/週を計 3 回投与（4 回目中止）。6 カ月後に再投与	筋力及び嚥下障害が改善	記載なし	Afr Health Sci 2017; 17: 593-6
5	症例報告	筋骨格病変を有する SSc 患者 1 例	375 mg/m ² /週を 4 回	クレアチニンキナーゼ値が著明に低下し、筋力が改善	記載なし	J Am Acad Dermatol 2008; 58: S127-8
6	症例報告	心病変を有する SSc 患者 2 例 心病変及び筋骨格病変を有する SSc 患者 1 例	375 mg/m ² を Day 0、14、その後 3 カ月毎に投与	・心病変を有する 2 例とも心臓の収縮機能が改善 ・心病変/筋骨格病変を有する 1 例では筋力回復、不整脈消失	重要な副作用はなし。自然治癒可能な「下痢」、一過性の「発疹」、低グレードの「発熱」、及び一過性の「紅潮」が認められた。	Rheumatology 2020; 59: 3793-7
7	症例報告	関節痛及び腱摩擦音を有する SSc 患者 1 例	1,000 mg/body を Day 0、14 に投与。6 カ月毎に 8 コース施行。	本剤投与から 3 カ月後に関節痛消失、6 カ月後に皮膚肥厚解消及び腱摩擦音消失	軽度の皮膚感染 1 件（経口抗生物質で治療）。	Rheumatol Int 2019; 39: 1961-70
8	症例報告	石灰沈着症を有する SSc 患者 1 例	375 mg/m ² を週 1 回	膝及び肘の石灰沈着に有意な改善、石灰沈着に伴う痛みも改善	記載なし	Semin Arthritis Rheum 2012; 41: 822-9
9	症例報告	石灰沈着症、肺線維症及び滑膜炎を有する SSc 患者 1 例	375 mg/m ² /週を 4 回投与。再投与あり。	2 コース後に滑膜炎改善、7 カ月後に石灰沈着が完全寛解	記載なし	Clin Rheumatol 2013; 32: 281-3
10	症例報告	心筋酵素上昇、心室機能低下、心外膜浸出液、肺炎及び強皮症腎クリーゼを有する SSc 患者 1 例	500 mg/月を 4 回	・最終サイクル時に心筋酵素が顕著に改善。 ・心機能障害は変動なし。 ・アザチオプリン漸減可能。	記載なし	Joint Bone Spine 2013; 80: 320-3

機構は、以下のように考える。

・ SSc の皮膚硬化に対する有効性

申請者は表 10 より施設との交互作用の p 値が 0.787 であることから、施設毎での本剤の有効性に明らかな差異はないと説明しているものの、施設と投与群との交互作用の p 値は 0.013 であることから、施設により mRSS の変化量の群間差に差異が示唆される結果と解釈し得る。また、主施設以外からの参加例数が限られていることから比較に限界はあるものの、主施設とその他施設併合でプラセボ群の mRSS の変化量の推移に差異が示唆されている（表 9）。

本試験では FAS 56 例中 49 例が 1 施設に集中して組み入れられ、各施設ではほぼ単一の評価者によって評価されたことから、本剤の有効性評価に当該評価者の評価が及ぼした影響は大きく、また、評価者

間における変化量の判定に差があった可能性も否定できないが、本試験は二重盲検下で実施された試験であることを踏まえると、同一評価者におけるプラセボと本剤の差の傾向は担保されていると考えられる。本試験の主要評価項目について、本剤群とプラセボ群との比較において統計学的に有意な差が認められ、二重盲検期のいずれの評価時点においても本剤群でプラセボ群を上回る皮膚硬化の改善傾向が示されたこと、初回投与 24 週後からの本剤の再投与により mRSS のさらなる減少傾向が示唆されていること等の結果を踏まえると、本剤の皮膚硬化に対する有効性は期待できると判断する。

- SSc のその他の臓器病変等に対する有効性

本試験は皮膚硬化以外の SSc 病変に対する有効性の検証を目的に実施されたものではなく、症例数が限られた部分集団解析結果であり、本剤の有効性について一定の見解を示すことは困難である。

肺病変については、ILD を合併する被験者のうち、多くは肺機能が比較的保たれており（ベースライン時の%FVC：本剤群 87.9%、プラセボ群 89.4%）、その重症度はいずれも moderate 以下であったことを踏まえると、ILD 合併例において%FVC をはじめとした呼吸機能及び肺病変に関する指標について本剤群でプラセボ群を上回る有効性の傾向が示唆（表 12）されているものの、SSc-ILD に対する本剤の有効性は限定的であると考ええる。

その他の臓器病変については、合併症の増悪と報告された有害事象の発現割合を基にした検討であり、また、本剤投与による QOL の改善効果も確認できておらず、有効性は不明と考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.3 安全性について

申請者は SSc 患者における本剤の安全性について、SSc 患者を対象とした IDEC-C2B8 試験、自主臨床研究成績及び既承認効能における製造販売後調査成績等に基づき、以下のように説明している。

本試験（二重盲検期のみ）及び同一用法・用量でプラセボ対照試験が実施された既承認の小児期発症の難治性ネフローゼ患者を対象とした臨床試験における本剤の安全性の概要は表 16、本試験（継続期での本剤投与例も含む）と現時点で調査が完了している既承認効能の使用成績調査における本剤の安全性の概要は表 17 のとおりであった。試験間で患者背景、併用薬等が異なるため比較には限界があるが、SSc 患者に対する本剤の投与において、特段の新たな安全性上の懸念は認められなかったことから、現在実施されている既承認の効能・効果と同様の安全対策を実施する。また、本試験で除外された、肺高血圧症、腎クリーゼ、間質性肺炎等の重篤な合併症を有する患者は安全性管理に特に注意が必要と考えるため、添付文書の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項において新たに注意喚起を行う予定である。以上の対応により、SSc 患者に対する本剤投与時の安全性リスクは管理可能と考える。

表 16 SSc 患者及び小児期発症の難治性ネフローゼ症候群患者における本剤の安全性の概要（安全性解析対象集団）

対象疾患	SSc		小児期発症 難治性ネフローゼ症候群	
	IDEC-C2B8 試験		RCRNS-01 試験	
試験				
投与群 (例数)	本剤群 (28 例)	プラセボ群 (26 例)	本剤 1 回 375 mg/m ² 投与例 (16 例)	プラセボ群 (24 例)
総曝露期間 (人・年)	1.7	1.5	0.8	1.4
有害事象の概略				
有害事象	28 (100) 6,944.69	23 (88.5) 8,181.03	16 (100) 116,892.4	23 (95.8) 57,984.18
重篤な有害事象	1 (3.6) 119.87	1 (3.8) 132.97	7 (43.8) 1,494.88	6 (25.0) 493.24
死亡	0	0	0	0
中止に至った有害事象	1 (3.6) 59.93	1 (3.8) 66.48	0	0
副作用	21(75.0) 2,415.44	15 (57.7) 2,387.13	16 (100) 107,189.9	23 (95.8) 44,306.36
注目すべき有害事象				
感染症	16 (57.1) 1,382.10	15 (57.7) 1,465.58	16 (100) 11,167.91	21 (87.5) 4,562.50
重篤な感染症	0	0	2 (12.5) 249.15	0
結核	0	0	0	0
B 型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪	0	0	0	0
重篤な血液障害	0	0	0	0
Grade3 以上の血液障害	2 (7.1) 122.69	0	2 (12.5) 249.15	0
肝機能障害、黄疸	1 (3.6) 59.93	2 (7.7) 199.45	6 (37.5) 929.09	9 (37.5) 1,047.13
腎障害	1 (3.6) 59.93	0	2 (12.5) 249.15	1 (4.2) 73.29
皮膚・粘膜障害 (SJS、TEN)	0	0	0	0
心障害	8 (28.6) 539.41	6 (23.1) 598.36	1 (6.3) 268.38	5 (20.8) 412.90
ILD	0	0	0	0
投与部位反応	0	0	12 (75.0) 9,707.45	13 (54.2) 3,163.33
進行性多巣性白質脳症 (PML)	0	0	0	0
消化管穿孔・閉塞	0	0	0	0
血圧下降	0	0	0	3 (12.5) 228.60
可逆性後白質脳症候群 (RPLS)	0	0	0	0
腫瘍崩壊症候群 (TLS)	0	0	0	0
悪性腫瘍	0	0	0	0

上段：例数 (%)、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数

表 17 本剤の安全性の概要 (安全性解析対象集団)

	SSc	低悪性度 B 細胞性 非ホジキンリンパ腫		中高悪性度 B 細胞性 非ホジキンリンパ腫	難治性のネフローゼ
	IDECC-2B8 試験	全例調査	特別調査 (再投与)	調査 II	全例調査
安全性評価対象症例数	48 例	2,575 例	200 例	1,137 例	981 例
有害事象の概略					
有害事象	45 (93.8) 505.73	1,722 (66.9) 597.54	113 (56.5) 248.13	782 (68.8) 374.65	603 (61.5) 104.08
重篤な有害事象	3 (6.3) 13.97	514 (20.0) 99.12	42 (21.0) 65.13	340 (29.9) 99.61	131 (13.4) 12.73
死亡	0	50 (1.9) 5.90	3 (1.5) 1.55	35 (3.1) 4.99	2 (0.2) 0.11
中止に至った有害事象	1 (2.1) 2.79	88 (3.4) 21.32	4 (2.0) 3.10	25 (2.2) 5.69	19 (1.9) 1.38
副作用	38 (79.2) 209.56	1,550 (60.2) 381.33	90 (45.0) 116.83	583 (51.3) 198.29	527 (53.72) 77.45
注目すべき事象					
感染症 ^{a)}	36 (75.0) 167.64	125 (4.9) 13.13	11 (5.5) 6.72	87 (7.7) 12.65	319 (32.5) 28.51
結核	0	2 (0.1) 0.18	0	2 (0.2) 0.23	1 (0.1) 0.06
B 型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪	0	10 (0.4) 0.88	2 (1.0) 1.03	5 (0.4) 0.58	1 (0.1) 0.06
血液障害 ^{b)}	5 (10.4) 22.35	679 (26.4) 149.08	68 (34.0) 97.70	588 (51.7) 188.43	52 (5.3) 3.82
肝機能障害、黄疸 ^{c)}	1 (2.1) 2.79	112 (4.4) 11.45	11 (5.5) 7.24	63 (5.5) 8.71	14 (1.4) 1.11
腎障害	1 (2.1) 2.79	40 (1.6) 3.88	5 (2.5) 2.58	13 (1.1) 1.97	17 (1.7) 1.16
皮膚・粘膜障害 (SJS、TEN)	0	0	0	0	0
心障害	14 (29.2) 44.71	198 (7.7) 20.53	10 (5.0) 5.17	39 (3.4) 5.22	9 (0.9) 0.55
間質性肺炎 ^{d)}	0	7 (0.3) 0.62	0	21 (1.9) 2.55	0
Infusion reaction ^{e)}	1 (2.1) 2.79	1,194 (46.4) 254.89	51 (25.5) 70.30	319 (28.1) 66.06	313 (31.9) 35.27
進行性多巣性白質脳症 (PML)	0	0	0	0	0
消化管穿孔・閉塞	0	4 (0.2) 0.35	1 (0.5) 0.52	5 (0.44) 0.70	0
血圧下降	0	157 (6.1) 15.42	7 (3.5) 5.69	30 (2.6) 3.60	7 (0.7) 0.39
可逆性後白質脳症候群 (RPLS)	0	0	0	0	1 (0.1) 0.06
腫瘍崩壊症候群 (TLS) ^{f)}	0	10 (0.4) 0.88	0	0	0
悪性腫瘍 ^{g)}	0	6 (0.2) 0.53	0	1 (0.1) 0.12	0

上段：例数 (%)、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数

a) MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」の集計。難治性ネフローゼ患者の全例調査については「起病因原体が報告された事象、SOC 以外で感染症と判断できる事象」を含めて集計

b) 試験/調査毎に以下の定義の事象を集計

IDECC-2B8 試験：MedDRA PT「汎血球減少症、白血球数減少、好中球数減少、無顆粒球症、血小板数減少」

非ホジキンリンパ腫患者を対象とした調査：血液一般検査に係る副作用及びそれに準ずる副作用（白血球数減少、汎血球減少症等の血球系副作用）

難治性ネフローゼ患者対象の全例調査：MedDRA PT「好中球減少症、好中球数減少、発熱性好中球減少、顆粒球減少症、顆粒球数減少、無顆粒球症、白血球減少症、白血球数減少、リンパ球数減少、リンパ球数減少症、血小板数減少」

c) MedDRA SOC「肝胆道系障害」の集計、d) MedDRA PT「間質性肺炎」の集計

e) 試験/調査毎に以下の定義の事象を集計

IDECC-2B8 試験：「本剤の初回投与中又は投与開始後 24 時間以内に多くあらわれる、発熱、悪寒、悪心、頭痛、疼痛、そう痒、発疹、咳、虚脱感、血管浮腫等」と判断された事象

非ホジキンリンパ腫患者を対象とした調査：Infusion reaction によるものと考えられる症状（発熱、悪寒、そう痒症といったアレルギー様症状等）のうち、本剤の投与翌日までに発現した副作用

難治性ネフローゼ患者対象の全例調査：本剤投与から翌日までに発現した本剤によるアナフィラキシー様症状

f) MedDRA PT「腫瘍崩壊症候群」の集計。非ホジキンリンパ腫患者を対象とした調査ではこれに加え、急性腎不全等の報告用語で、腫瘍崩壊症候群として評価すべきと判断した重篤事象を併せて集計した。

g) IDECC-2B8 試験は、MedDRA SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の集計。既承認疾患の使用成績調査ではそのうち悪性疾患と判断した事象を集計。

機構は、本試験に先行して行われた自主臨床研究、本剤の薬理作用、SSc 患者における疾患特性等を踏まえて、以下に示す患者における安全性について重点的に検討を行なった。

7.R.3.1 ILD を合併する患者における安全性について

申請者は、ILD を合併する患者における安全性について、以下のように説明している。

本試験に先行して行われた SSc-ILD 患者を対象とした自主臨床研究⁸⁾において、有害事象は 100% (14/14 例) に認められ、主な有害事象は倦怠感 50.0% (7/14 例)、頭痛 42.9% (6/14 例)、発熱、顔面紅潮及び嘔気 28.6% (4/14 例) であった。死亡は 14.3% (2/14 例、ILD の急性増悪¹⁰⁾及び呼吸機能悪化¹¹⁾、各 1 例) に認められ、いずれも本剤との因果関係はありと判断された。重篤な有害事象は、21.4% (3/14 例、ILD の急性増悪、呼吸機能悪化、並びに異常感覚及びしびれ感) に認められ、いずれも治験薬との因果関係はありと判断された。副作用は、57.1% (8/14 例) に認められた。

自主臨床研究で認められた死亡例を受けて、本試験では、十分な呼吸機能の予備能のない患者 (%VC 60%未満又は%DLco 40%未満) は除外されたことから、組み入れられた ILD 合併例はいずれも ILD の重症度分類で mild 又は moderate であり、重度の SSc-ILD 患者に対する本剤投与時の安全性は検討されていない。

本試験では、「SOC:呼吸器・胸郭および縦郭障害」の有害事象は、二重盲検期で本剤群 10.7% (3/28 例、[咳嗽 2 例、口腔咽頭痛 1 例] 及びプラセボ投与群 7.7% (2/26 例、[胸水、湿性咳嗽、各 1 例])、継続期で本剤群 15.4% (4/26 例、[咳嗽、口腔咽頭痛、各 2 例]) 及びプラセボ→本剤群 5.0% (1/20 例、[呼吸困難]) に認められた。

なお、公表文献から、重度の SSc-ILD 患者に本剤を投与したときの安全性について確認したところ、入院を要した呼吸器感染症 (J Clin Rheumatol. 2017; 23: 411-5、Rheumatology 2010; 49: 271-80)、白血球減少症を伴った呼吸器感染症及び H1N1 インフルエンザ感染 (Clin Exp Rheumatol. 2012; 30: S17-22) が認められたが、いずれも本剤との因果関係は明確ではなかった。

以上より、SSc-ILD 患者への本剤投与について、一定の忍容性は示唆されていると考えるが、重度の SSc-ILD 患者に対する本剤投与時の安全性に関する情報は限られていることから、本剤の知識や、SSc の治療に精通した医師が、個々の患者におけるリスクとベネフィットを十分に検討した上で慎重に投与することが適切と考える。

機構は、以下の理由から、重度の ILD を合併する SSc 患者は禁忌と設定することが妥当と考える。

- ・ SSc-ILD 患者 14 例を対象とした自主臨床研究において、SSc-ILD 患者 2 例に呼吸器関連の有害事象による因果関係が否定できない死亡が認められた。
- ・ 本試験では十分な呼吸機能の予備能のない SSc 患者は除外され、重度の SSc-ILD 患者は組み入れられておらず、当該患者に対する安全性及び有効性は検討されていない。また、本剤の肺病変に対する有効性についても限定的である (7.R.2 参照)。
- ・ ILD は本剤投与時の重大な副作用及び重要な特定されたリスクとして既に知られている。

¹⁰⁾ 70 歳女性。ILD 治療のため、プレドニゾロン 8mg/日が投与されたが、症状増悪のためシクロスポリンやミゾリピンが投与されるも軽快が得られず、本剤 540mg を 1 週間間隔で 4 回投与された。4 回目投与終了 7 日後に呼吸状態が急速に悪化し、投与終了 8 日後に死亡した。4 回目投与終了 7 日後の胸部単純 CT 上では感染に伴う ILD の増悪が疑われた。

¹¹⁾ 66 歳女性。本剤 375mg/m² を 1 週間間隔で 3 回投与し、投与終了後約 2 カ月後にプレドニゾロン 7mg/日が投与された。投与終了約 15 週後に呼吸苦を自覚し、胸部単純 CT 上で ILD の増悪を認め、ステロイドパルス療法等にて加療を行うも軽快が得られず、投与後約 19 週後に死亡した。

軽度及び中等度の SSc-ILD 患者における本剤の投与については、現時点において本試験の結果から、明らかな安全性の懸念は示唆されておらず、許容可能と考える。しかしながら、SSc 患者では他疾患と比較して ILD を合併する割合が高く、ILD の急性増悪は致死的な転帰をたどる可能性があることから、ILD 合併例に対する本剤投与時には、呼吸器医と連携した経過観察を行う等、慎重な対応を行うよう情報提供することが重要と考える。さらに、ILD 合併例に対する本剤投与時の安全性情報については、製造販売後も引き続き情報収集することが適切である。

以上の検討を踏まえ、機構は本剤の安全性について以下のように考える。

患者背景、本剤の投与量、併用薬等が試験間で異なるため、比較には限界があるものの、SSc 患者における本剤投与時の安全性プロファイルは、既承認効能・効果における安全性プロファイルと比較して、現時点で明らかに異なる傾向は示唆されていない。既知の副作用の発現に留意するとともに、SSc の治療に精通している医師のもとで本剤を使用する旨の注意喚起を行う等、既承認効能・効果で実施されている内容と同様の安全対策が必要である。なお、7.R.3.1 での検討のとおり、重度の ILD を合併する SSc 患者を禁忌と設定することが妥当である。

また、SSc では、腎クリーゼ、心病変、PH 等の重篤な合併症を有することが知られている。本剤では既に重大な副作用及び重要な特定されたリスクとして、腎障害や心障害が注意喚起されていること等も踏まえると、本試験で除外された PH、腎クリーゼ等の重篤な合併症を有する患者に対する安全性及び有効性は検討されていない旨を情報提供するとともに、これらの患者への投与可否は慎重に判断し、投与後も慎重な経過観察を行うことが重要と考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、以下のように考える。

提出された資料、7.R.2 及び 7.R.3 における検討を踏まえると、本剤は SSc 患者に対する治療選択肢の一つとして、個々の SSc 患者の重症度及び病態に応じて使用される薬剤になるものと想定され、本剤の効能・効果は申請のとおり、「全身性強皮症」と設定することは可能と判断した。ただし、皮膚硬化以外の臓器病変を有する患者に対する有効性及び安全性の情報は限られていること、SSc-ILD 患者を対象とした自主臨床研究において死亡例が報告されていること等を踏まえると、本剤の投与は、病変の主体が皮膚硬化であってその他の臓器の合併症が重篤ではない患者を中心に検討されることが重要と考える。本剤の投与にあたっては、SSc の診断及び治療に精通した医師が、臨床試験の選択基準や対象患者、併用薬等も含めた臨床試験成績を理解した上で、個々の患者の状態で想定されるベネフィットとリスクを慎重に判断し、診療ガイドライン等の最新の情報も参考に、本剤の投与の適否を慎重に判断することが重要である。また、製造販売後の調査等において、皮膚硬化以外の SSc 病変を有する患者への投与時も含めた、使用実態下における本剤投与時の安全性及び有効性についての情報を引き続き収集し、得られた情報を医療現場に適宜情報提供することが適切である。

また、臨床試験では、SSc 患者での合併症等に対して使用が想定されるアザチオプリン等の免疫抑制剤との併用時の安全性及び有効性は検討されていないことから、これらの薬剤との併用経験はない旨を情報提供するとともに、当該免疫抑制剤との併用に関する安全性情報について、製造販売後の調査や

公表文献等において引き続き情報収集し、得られた情報を医療現場に適宜情報提供することが適切である。

なお、SSc の治療体系及び本剤の位置付けは、今後、これまでに得られている臨床試験成績に加えて製造販売後の調査等も踏まえて、関連学会等において議論されていくことを期待したい。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.5 用法・用量について

機構は、提出された資料、7.R.1、7.R.2 及び 7.R.3 の項における検討を踏まえ、本剤の SSc に対する用法用量を申請のとおり、既承認疾患と同様に、本剤 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静脈内投与すると設定することは可能と考える。

また、本試験では初回投与 24 週後から本剤の再投与が行われており、現時点で本剤の再投与を制限するほどの問題は認められていないと考える。本試験で実施された、SSc に対する再投与までの期間を情報提供するとともに、本剤の再投与にあたっては、既承認疾患と同様に、実施の可否を慎重に検討するよう添付文書で注意喚起し、製造販売後の調査等において、本剤が再投与された症例の安全性及び有効性についても可能な限り情報収集することが重要と考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

機構は、以下のように考える。

SSc は多様な臨床経過を辿る慢性の疾患である一方で、本試験における SSc 患者の検討例数は限られており、7.R.2、7.R.3、7.R.4 及び 7.R.5 を踏まえた日本人 SSc 患者における本剤投与時の安全性及び有効性について、製造販売後の調査等において引き続き検討することが適切である。

また、SSc 患者への本剤の使用にあたっては、緊急時に十分に対応できる医療施設において、SSc の治療に対して十分な知識・経験をもつ医師のもとで使用されること等、既承認効能・効果に対する本剤使用時と同様の安全対策を、SSc 患者への使用に際しても実施することが適切である。

以上の機構の判断及び更なる安全対策の必要性については、専門協議で議論したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.1-2) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づい

て審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長及び自ら治験を実施する者に改善すべき事項として各々通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- ・ 治験実施計画書からの逸脱（割付因子の誤登録）

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のSScに対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目はSSc治療における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。また、製造販売後の調査等において、日本人SSc患者における使用実態下での本剤の安全性等について、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

10. その他

本品目の臨床試験における有効性評価方法、評価項目の定義は、以下のとおりである。

項目	定義										
mRSS	皮膚硬化の範囲及び重症度を評価する指標であり、17カ所の身体部位の表面について、医師が触診により皮膚の硬化を0（正常な皮膚）、1（軽度）、2（中等度）又は3（高度）でスコア化したときの合計値（範囲0～51：高値ほど皮膚硬化の程度が強い）										
ILDの重症度	<p>診療ガイドラインで規定された重症度分類を用い、以下のように分類した。</p> <table border="1"> <tr> <td>0 (normal)</td> <td>: 胸部高分解能コンピュータ断層撮影（HRCT）での間質陰影なし</td> </tr> <tr> <td>1 (mild)</td> <td>: 胸部HRCTでの間質陰影あり、かつ胸部HRCTでの病変の広がりが20%以下</td> </tr> <tr> <td>2 (moderate)</td> <td>: 胸部HRCTでの病変の広がりが20%超、かつFVCが70%以上</td> </tr> <tr> <td>3 (severe)</td> <td>: 胸部HRCTでの病変の広がりが20%超、FVCが70%未満、かつ酸素療法なし</td> </tr> <tr> <td>4 (very severe)</td> <td>: 胸部HRCTでの病変の広がりが20%超、FVCが70%未満、かつ酸素療法あり</td> </tr> </table> <p>なお、病変の広がりは、HRCTの5カ所のスライス（1：大動脈弓上部、2：気管分岐点、3：肺静脈交流点、4：スライス3と5の中間、5：右横隔膜直上）で間質性肺疾患と関連する全ての陰影（すりガラス影、網状影、蜂窩影及び嚢胞影）の占めるおおよその面積比を求め（5%単位）、それらの平均とした。</p>	0 (normal)	: 胸部高分解能コンピュータ断層撮影（HRCT）での間質陰影なし	1 (mild)	: 胸部HRCTでの間質陰影あり、かつ胸部HRCTでの病変の広がりが20%以下	2 (moderate)	: 胸部HRCTでの病変の広がりが20%超、かつFVCが70%以上	3 (severe)	: 胸部HRCTでの病変の広がりが20%超、FVCが70%未満、かつ酸素療法なし	4 (very severe)	: 胸部HRCTでの病変の広がりが20%超、FVCが70%未満、かつ酸素療法あり
0 (normal)	: 胸部高分解能コンピュータ断層撮影（HRCT）での間質陰影なし										
1 (mild)	: 胸部HRCTでの間質陰影あり、かつ胸部HRCTでの病変の広がりが20%以下										
2 (moderate)	: 胸部HRCTでの病変の広がりが20%超、かつFVCが70%以上										
3 (severe)	: 胸部HRCTでの病変の広がりが20%超、FVCが70%未満、かつ酸素療法なし										
4 (very severe)	: 胸部HRCTでの病変の広がりが20%超、FVCが70%未満、かつ酸素療法あり										
SF-36	患者による包括的な健康関連QOL（HRQOL）を測定する指標であり、8つの健康概念（身体機能、日常役割機能（身体）、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能（精神）及び心の健康）を測定するための計36項目の質問に対して、1～3又は5でスコアした値（範囲0～100：高値ほど良い健康度を表す）。										
HAQ-DI	患者による日常生活動作に関連する身体機能を評価する指標であり、日常生活動作に関連する8つの分野（衣服の着脱／身支度、起立、食事、歩行、衛生、届く範囲、握力及び家事や雑用）からなる計20項目の質問に対して、各動作の難易度を0（何の困難もなくできる）～3（全くできない）でスコア化し、各分野における最大スコアを当該分野のスコアとしたときの、各分野のスコアの平均値（範囲0～3：高値ほど日常生活の機能／活動への支障が大きい）										

以上

審査報告 (2)

令和3年8月26日

申請品目

[販売名] リツキサン点滴静注 100 mg、同点滴静注 500 mg
[一般名] リツキシマブ (遺伝子組換え)
[申請者] 全薬工業株式会社
[申請年月日] 令和2年12月25日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

1.1 有効性、効能・効果及び用法・用量について

専門協議において、審査報告(1)に記載した本剤の有効性、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- ・ IDEC-C2B8 試験(本試験)では mRSS 評価に施設間差が認められたものの、二重盲検下での評価であったことから、薬効評価上の問題とは言えず、有効性評価は可能であったと考えられる。
- ・ 本試験において、SSc の皮膚硬化以外の臓器病変に対する有効性が確認されたとは言いが、各種臓器病変は共通の病態に基づくものと考えられ、予後不良で有効な治療法が限られる SSc が対象であることを考慮すると、本剤の効能又は効果を皮膚症状に限定しないことは容認できる。皮膚硬化以外の各種臓器病変を有する SSc 患者における本剤投与時の安全性及び有効性については、製造販売後の調査等を通じて、引き続き情報収集を行うことが重要である。

1.2 安全性及び医薬品リスク管理計画(案)について

専門協議において、審査報告(1)に記載した本剤の安全性及び製造販売後の安全対策に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- ・ SSc-ILD 患者対象の自主臨床研究における死亡例は、本剤投与前から肺機能が低下状態ではあったものの、安全性上十分に考慮すべき事例であり、重度の SSc-ILD 患者を禁忌とするとの機構の判断は適当と考える。
- ・ 本試験における検討例数を考慮すると、SSc に対する本剤投与時の安全性情報について、可能な限り多くの患者から収集されることが望まれる。

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議での議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表18に示す安全性

検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 19 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、これらの事項を検討可能な製造販売後の調査等の実施を申請者に指示した。

表 18 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・ infusion reaction ・ B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪 ・ 肝機能障害、黄疸 ・ 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群：SJS)、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis：TEN) 等の皮膚粘膜症状 ・ 汎血球減少、白血球減少、好中球減少、無顆粒球症、血小板減少 ・ 感染症 ・ 進行性多巣性白質脳症 (PML) ・ 間質性肺炎 ・ 心障害 ・ 腎障害 ・ 消化管穿孔・閉塞 ・ 血圧下降 ・ 可逆性後白質脳症候群 (RPLS) ・ 腫瘍崩壊症候群 (TLS) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 免疫反応性の低下 ・ 悪性腫瘍の発現 	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・ ABOi 腎移植における有効性 ・ ABOi 肝移植における有効性 		

(変更なし)

表 19 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ ABOi 腎移植における使用成績調査 ・ ABOi 肝移植における使用成績調査 (全例調査) ・ CD20 陽性の CLL における一般使用成績調査 ・ SSc における市販直後調査 ・ SSc における一般使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ABOi 腎移植における使用成績調査 ・ ABOi 肝移植における使用成績調査 (全例調査) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ NS における医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供 ・ ABOi 腎移植、ABOi 肝移植における医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供 ・ SSc における医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供 ・ SSc における市販直後調査

(下線部：今回追加)

申請者は、以下のとおり説明した。

表 20 のとおり、SSc 患者を対象に、観察期間を約 2 年間 (本剤 4 クール目の投与開始から 24 週後まで)、目標例数を 380 例とする使用成績調査を実施し、使用実態下における長期にわたる本剤投与時の安全性及び有効性について検討する。

表 20 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本剤投与時の長期にわたる安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	SSc 患者
観察期間	約 2 年間（本剤 4 クール目の投与開始から 24 週後まで、本剤投与中止例は中止 1 年後まで追跡）
予定症例数	400 例（安全性評価対象例数として 360 例）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性検討事項：infusion reaction、B 型肝炎ウイルス再活性化による劇症肝炎・肝炎の増悪、肝機能障害・黄疸、汎血球減少・白血球減少・好中球減少・無顆粒球症・血小板減少、感染症、間質性肺炎、心障害、腎障害、消化管穿孔・閉塞、血圧下降、悪性腫瘍の発現 ・患者背景（体重、年齢、重症度、罹病期間、既往歴・合併症等） ・本剤の投与状況 ・原疾患に対する前治療歴 ・併用薬剤、併用療法 ・臨床検査 ・有害事象 ・有効性評価

機構は、これらの対応を了承し、収集された情報については、医療関係者等に対して適切かつ速やかに情報提供する必要があると考える。

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）確定後に、本試験の総括報告書と原資料との間に齟齬があることが判明し、承認申請資料の修正が必要である旨申請者より申し出があった。

機構は、審査報告（1）の変更点は、以下のとおりであることを確認し、審査の結論に影響を及ぼすものではないと判断したが、製造販売承認申請を行う者として、総括報告書等の申請資料が適切に作成されていることを確認した上で、承認申請すべきであったと考える。

頁	行	訂正前	訂正後																																
6	8	主な中止理由は医師による判断 2 例（本剤群 3.6% [1/28 例]、プラセボ群 3.8% [1/26 例]）及び同意撤回 2 例（プラセボ群 7.7% [2/26 例]）であった。	主な中止理由は有害事象 2 例（本剤群 3.6% [1/28 例]、プラセボ群 3.8% [1/26 例]）及び同意撤回 2 例（プラセボ群 7.7% [2/26 例]）であった。																																
14	—	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="4">表 14 投与 24 週時の QOL に関する副次評価項目の結果</th> </tr> <tr> <th></th> <th>本剤群 (28 例)</th> <th>プラセボ群 (26 例)</th> <th>群間差 [95%信頼区間]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">SF-36 による健康関連 QOL 評価ベースラインからの変化量</td> </tr> <tr> <td>体の痛み</td> <td>-3.5±3.2</td> <td>-3.4±3.5</td> <td>-0.1 [-9.7, 9.5]</td> </tr> </tbody> </table>	表 14 投与 24 週時の QOL に関する副次評価項目の結果					本剤群 (28 例)	プラセボ群 (26 例)	群間差 [95%信頼区間]	SF-36 による健康関連 QOL 評価ベースラインからの変化量				体の痛み	-3.5±3.2	-3.4±3.5	-0.1 [-9.7, 9.5]	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="4">表 14 投与 24 週時の QOL に関する副次評価項目の結果</th> </tr> <tr> <th></th> <th>本剤群 (28 例)</th> <th>プラセボ群 (26 例)</th> <th>群間差 [95%信頼区間]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">SF-36 による健康関連 QOL 評価ベースラインからの変化量</td> </tr> <tr> <td>体の痛み</td> <td>-3.7±3.6</td> <td>-3.6±3.9</td> <td>-0.1 [-10.8, 10.6]</td> </tr> </tbody> </table>	表 14 投与 24 週時の QOL に関する副次評価項目の結果					本剤群 (28 例)	プラセボ群 (26 例)	群間差 [95%信頼区間]	SF-36 による健康関連 QOL 評価ベースラインからの変化量				体の痛み	-3.7±3.6	-3.6±3.9	-0.1 [-10.8, 10.6]
表 14 投与 24 週時の QOL に関する副次評価項目の結果																																			
	本剤群 (28 例)	プラセボ群 (26 例)	群間差 [95%信頼区間]																																
SF-36 による健康関連 QOL 評価ベースラインからの変化量																																			
体の痛み	-3.5±3.2	-3.4±3.5	-0.1 [-9.7, 9.5]																																
表 14 投与 24 週時の QOL に関する副次評価項目の結果																																			
	本剤群 (28 例)	プラセボ群 (26 例)	群間差 [95%信頼区間]																																
SF-36 による健康関連 QOL 評価ベースラインからの変化量																																			
体の痛み	-3.7±3.6	-3.6±3.9	-0.1 [-10.8, 10.6]																																

（下線部変更）

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本剤は本申請に係る効能・効果で希少疾病用医薬品に指定されていることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は 10 年間と設定することが適切と判断する。

[効能又は効果]

1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫
2. CD20 陽性の慢性リンパ性白血病
3. 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患
4. 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
5. 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）
6. 慢性特発性血小板減少性紫斑病
7. 後天性血栓性血小板減少性紫斑病

8. 全身性強皮症

9. 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

10. インジウム (¹¹¹In) 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 (⁹⁰Y) 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

(下線部追加)

[用法及び用量]

1. <CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合>

通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1 サイクルあたり 1 回投与する。

維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 375 mg/m² を点滴静注する。投与間隔は 8 週間を目安とし、最大投与回数は 12 回とする。

<CD20 陽性の慢性リンパ性白血病に用いる場合>

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として初回に 1 回量 375 mg/m²、2 回目以降は 1 回量 500 mg/m² を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルに合わせて、1 サイクルあたり 1 回点滴静注する。最大投与回数は 6 回とする。

<免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合>

通常、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。

<多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病及び全身性強皮症に用いる場合>

通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。

<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) に用いる場合>

通常、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。ただし、1 回あたりの最大投与量は 500 mg までとする。

<ABO 血液型不適合腎移植・肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に用いる場合>

通常、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 375 mg/m² を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。

<インジウム (¹¹¹In) 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 (⁹⁰Y) 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に用いる場合>

通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 250 mg/m² を 1 回、点滴静注する。

2. 本剤は用時生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液にて 1~4 mg/mL に希釈調製し使用する。

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC _{inf}	Area under the concentration-time curve from time zero to 24 h	投与開始から投与開始後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-t}	Area under the concentration-time curve from time zero to 't' (where t = the final time of detection)	投与開始から最終測定時点 (t) までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
CL/F	Clearance	見かけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum drug concentration	最高血漿中濃度
dcSSc	Diffuse cutaneous systemic sclerosis	びまん皮膚硬化型全身性強皮症
DL _{CO}	Diffusing capacity of lung for carbon monoxide	肺拡散能
%DL _{CO}	DL _{CO} % predicted value	正常予測値に対する DL _{CO} の割合
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FVC	Forced vital capacity	努力性肺活量
%FVC	FVC % predicted value	正常予測値に対する FVC の割合
HACA	Human anti-chimeric antibody	ヒト抗キメラ抗体
HAQ-DI	Health assessment questionnaire-disability index	健康評価質問票－障害指数
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ILD	Interstitial lung disease	間質性肺疾患
lcSSc	Limited cutaneous systemic sclerosis	限局皮膚硬化型全身性強皮症
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MMRM	Mixed effect model repeated measures	反復測定混合効果モデル
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
mRSS	Modified Rodnan Total Skin Thickness Score	Rodnan 皮膚肥厚総スコア
PH	Pulmonary hypertension	肺高血圧症
PT	Preferred term	基本語
SF-36	MOS 36 Item Short Form Health Survey	－
SOC	System organ class	器官別大分類
SSc	Systemic sclerosis	全身性強皮症
SSc-ILD	Systemic sclerosis - interstitial lung disease	全身性強皮症に伴う間質性肺疾患
t _{1/2}	Serum half time	消失半減期
T _{max}	Time to maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間
%VC	% vital capacity	正常予測値に対する肺活量の割合
V _z /F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
機構	－	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
診療ガイドライン	－	全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン 2016 日本皮膚科学会 編
トシリズマブ	－	トシリズマブ (遺伝子組換え)
本剤	－	リツキサン点滴静注 100 mg、同点滴静注 500 mg
本薬	－	リツキシマブ (遺伝子組換え)