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））

全身性強皮症

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.5　臨床に関する概括評価

全薬工業株式会社

略語一覧

略語	英名	和名及び定義
ADCC	antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用
ALT	alanine 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
B-NHL	B-cell non-Hodgkin lymphoma	B 細胞性非ホジキンリンパ腫
β_2-GP1	β_2 glycoprotein 1	β_2 グリコプロテイン 1
c-ANCA	cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibody	プロテネース 3 抗好中球細胞質抗体
CD19	cluster of differentiation 19	（ヒト白血球分化抗原及びその抗原を認識するモノクローナル抗体の国際的分類法）
CD20	cluster of differentiation 20	
CDC	complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害作用
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
dcSSc	diffuse cutaneous systemic sclerosis	びまん皮膚硬化型全身性強皮症
DLco	diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide	一酸化炭素肺拡散能
dsDNA	double stranded DNA	二本鎖 DNA
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FVC	forced vital capacity	努力性肺活量
HACA	human anti-chimeric antibody	ヒト抗キメラ抗体
HRQOL	health related quality of life	健康関連 QOL
IgA	immunoglobulin A	免疫グロブリン A
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	immunoglobulin M	免疫グロブリン M
KL-6	krebs von den Lungen-6	シアル化糖鎖抗原 KL-6
LAC	lupus anticoagulant	ループスアンチコアグラント
lcSSc	limited cutaneous systemic sclerosis	限局皮膚硬化型全身性強皮症
MID	minimally important difference	最小重要差
mRTSS	modified Rodnan Total Skin Thickness Score	Rodnan 皮膚肥厚総スコア

略語	英名	和名及び定義
NHL	non-Hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
p-ANCA	peri-nuclear antineutrophil cytoplasmic antibody	ミエロペルオキシダーゼ抗好中球細胞質抗体
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
RNAP	RNA polymerase	RNA ポリメラーゼ
SAS	safety analysis set	安全性解析対象集団
SF-36	MOS 36-Item Short-Form Health Survey	MOS 36 簡易ヘルススコア
SOC	system organ class	器官別大分類
SP-A	surfactant protein A	サーファクタントプロテイン A
SP-D	surfactant protein D	サーファクタントプロテイン D
SSc	systemic sclerosis	全身性強皮症
SSc-ILD	systemic sclerosis-associated interstitial lung disease	全身性強皮症に伴う間質性肺炎 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患
ssDNA	single stranded DNA	一本鎖 DNA
TLC	total lung capacity	全肺気量
Topo I	Topoisomerase I	トポイソメラーゼ I
U1-RNP	Ribonucleoprotein	リボ核蛋白質
VC	vital capacity	肺活量

目次

2.5　臨床に関する概括評価 7
2.5.1　製品開発の根拠 7
2.5.1.1　臨床試験の概略 8
2.5.1.1.1　海外臨床試験 8
2.5.1.1.2　国内臨床試験 8
2.5.1.2　試験方法の適切性 8
2.5.1.3　治験相談の実施状況 10
2.5.1.4　申請データパッケージ 16
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 19
2.5.2.1　製剤開発の経緯 19
2.5.2.2　バイオアベイラビリティ 19
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 19
2.5.3.1　全身性強皮症における本薬の作用機序について 19
2.5.3.2　薬物動態 22
2.5.3.2.1　全身性強皮症における本薬の血中濃度 22
2.5.3.2.2　特別な患者集団における薬物動態 23
2.5.3.2.3　民族学的要因の影響 24
2.5.3.2.4　外的要因の影響 24
2.5.3.2.5　薬物相互作用 24
2.5.3.3　薬力学 24
2.5.3.3.1　B 細胞傷害作用 24
2.5.3.3.2　ヒト抗キメラ抗体（HACA）の産生 25
2.5.3.4　臨床薬理のまとめ 25
2.5.4　有効性の概括評価 26
2.5.4.1　有効性評価に用いた臨床試験の概略 27
2.5.4.2　患者背景 28
2.5.4.3　有効性の評価 31
2.5.4.3.1　主な有効性の結果 31
2.5.4.4　特別な患者集団及び状況下における有効性 36
2.5.4.4.1　罹患期間の違いにおける有効性 36
2.5.4.4.2　間質性肺炎の有無における有効性 36
2.5.4.4.3　繰り返し投与における有効性 37
2.5.4.4.4　年齢が有効性に及ぼす影響 37
2.5.4.4.5　外因性要因 38
2.5.4.5　有効性のまとめ 38
2.5.5　安全性の概括評価 39

2.5.5.1　治験薬の投与状況 39
2.5.5.2　安全性情報の概要 40
2.5.5.2.1　有害事象の発現率 40
2.5.5.2.2　副作用の発現率 41
2.5.5.2.3　Grade 別有害事象及び副作用発現に関する解析 42
2.5.5.3　比較的よくみられる有害事象 42
2.5.5.3.1　比較的よくみられる副作用 43
2.5.5.4　死亡 44
2.5.5.5　その他の重篤な有害事象 44
2.5.5.6　その他の重要な有害事象 44
2.5.5.6.1　Infusion reaction 44
2.5.5.6.2　治療中止の原因となった有害事象 44
2.5.5.6.3　ヒト抗キメラ抗体（HACA）の産生 45
2.5.5.7　器官別又は症候群別有害事象の解析 45
2.5.5.7.1　感染症および寄生虫症 46
2.5.5.7.2　血球およびリンパ系障害 46
2.5.5.7.3　臨床検査 47
2.5.5.7.4　心臓障害 47
2.5.5.8　臨床検査値の評価 47
2.5.5.8.1　血液学的及び生化学的検査 47
2.5.5.8.2　免疫グロブリン 48
2.5.5.8.3　免疫学的検査項目 48
2.5.5.9　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 48
2.5.5.10 特別な患者集団及び状況下における安全性 49
2.5.5.10.1 内因性要因 49
2.5.5.10.2 外因性要因 49
2.5.5.10.3 薬物相互作用 49
2.5.5.10.4 妊娠及び授乳時の使用 49
2.5.5.10.5 過量投与 49
2.5.5.10.6 薬物乱用 50
2.5.5.10.7 離脱症状及び反跳現象 50
2.5.5.10.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 50
2.5.5.10.9 市販後データ 50
2.5.5.11 安全性のまとめ 50
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 51
2.5.6.1　治療の背景 51
2.5.6.1.1　疾患又は症状 51
2.5.6.1.2　現行の治療 51

2.5.6.2　ベネフィット 52
2.5.6.3　リスク 53
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 54
2.5.7　参考文献 55

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

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、以下、CDC）及び抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity、以下、ADCC）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、既に B 細胞性非ホジキンリンパ腫（B-cell non-Hodgkin lymphoma、B-NHL）、慢性リンパ性白血病（chronic lymphocytic leukemia、CLL）や多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、難治性のネフローゼ症候群、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板紫斑病等の治療薬として承認され、広く使用されている。本一変申請の対象疾患は全身性強皮症（systemic sclerosis、以下、SSc）である。なお、本薬の SSc に対する適応は、海外のいずれの国及び地域においても承認されていない。

SSc は、厚生労働省の指定難病に認定された自己免疫疾患であり、皮膚および諸臓器の線維化、末梢循環障害、抗核抗体産生をはじめとした自己免疫の異常の 3 主徴を同時にもつ結合組織疾患である。現在でも根治的な治療法はなく、治療は SSc の自然経過を修飾する疾患修飾療法と、対症療法が柱になっている [1)]。

SSc 患者において B 細胞の機能異常が報告されていること、また 90%以上で種々の自己抗体が検出されていること等の研究結果より、近年、SSc の病態形成においては B 細胞が重要であることが明らかにされつつある [2),3),4),5),6),7),8),9)]。SSc 治療における本薬の使用に関しては、海外において、臨床試験及び臨床研究が実施されている [10),11),12),13),14),15),16),17),18),19),20),21),22)]。いずれもプラセボ対照二重盲検試験ではないが、本薬の modified Rodnan Total Skin Thickness Score（以下、mRTSS）による皮膚硬化の改善が認められていることから SSc に対する有効性が示唆されている。また、安全性に関して本薬と明らかな関連性を示す重篤な有害事象の発生は報告されていない（各試験の概要については付録 2.7.3.6-1 を参照）。

国内においては、日本皮膚科学会による全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン（以下、SSc 診療ガイドライン）[23)]において、SSc の皮膚硬化及び SSc に伴う間質性肺疾患（systemic sclerosis-associated interstitial lung disease、以下、SSc-ILD）に対する本薬の使用が提案されていること、さらに、東京大学医学部附属病院にて実施された自主臨床試験「全身性強皮症に合併した間質性肺炎に対する rituximab の臨床試験（以下、自主臨床試験）」において SSc に対する本薬の有効性が示されている [24)]。

今般、日本医療研究開発機構の難治性疾患実用化研究事業の一環として、2017 年 11 月より「全身性強皮症に対する IDEC-C2B8（リツキシマブ）の医師主導による第 II 相二重盲検並行群間比較試験（以下、IDEC-C2B8 試験）」が実施された。本試験は、多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験の二重盲検期（24 週間）、及び長期投与による安全性を評価することを目的とした非対照、非盲検試験の長期投与期（24 週間）から構成されており、日本人患者 56 例が登録された。本試験に用いられた本薬の用法・用量は、二重盲検期に 375 mg/m^2/回を週 1 回 4 回点滴静注（1 クール）し、24 週後の長期投与期に同用法・用量で 1 クール追加投与と設定された。本試験は 2019 年 11 月 5 日に最終被験者の長期投与期の観察が終了し、日本人 SSc 患者に対する本薬の有効性及び安全性が検証されたことから、本薬の SSc に係る効能・効果を追加する一変申請を行う。

2.5.1.1　臨床試験の概略

2.5.1.1.1　海外臨床試験

本一変申請に関連し、海外で実施された臨床試験はない。

2.5.1.1.2　国内臨床試験

本一変申請の評価資料である IDEC-C2B8 試験は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）と 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の対面助言（[redacted]）及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の対面助言（[redacted]）を経て、日本医療研究開発機構の難治性疾患実用化研究事業の一環として、2017 年 11 月より DEC-C2B8 試験として実施された。本試験は、多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験の二重盲検期（24 週間）、及び長期投与による安全性を評価することを目的とした単群、非盲検試験の長期投与期（24 週間）から構成されており、日本人患者 56 例が登録された。本薬の用法・用量は、二重盲検期に 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回点滴静注（1 クール）し、24 週後の長期投与期に同用法・用量で 1 クール投与と設定された。主要評価項目は、二重盲検期の本薬投与開始後 24 週目における前観察期からの、mRTSS による皮膚硬化の絶対変化量、とした。

2.5.1.2　試験方法の適切性

1.　IDEC-C2B8 試験（国内）

IDEC-C2B8 試験は医師主導試験として実施された。
本試験を開始するにあたり、機構と 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の対面助言（[redacted]）、さらに 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の対面助言（[redacted]）を実施し、試験デザイン等の助言を得た。

なお、[redacted]において、[redacted]を踏まえ、[redacted]の取扱い、及び[redacted]、及び[redacted]を行い、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の対面助言において[redacted]があり、その内容は以下の通りである。

[redacted]

[redacted]

以上の[redacted]を踏まえ、対面助言（201[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施、[redacted]）で示していた[redacted]し、その後の対面助言（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施、[redacted]）において[redacted]した。

- [redacted]した。
- [redacted]した。
- [redacted]した。
- [redacted]した。
- [redacted]した。
- [redacted]した。

[redacted]について、機構側から受け入れ可能との判断を受け、本試験の最終的な計画案とした（機構との相談内容及び計画案変更点の詳細については 2.5.1.3 を参照）。

その他、本試験は、医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）、薬機法第 14 条の 3 項及び第 80 条の 2 に定める基準、適用されるすべての患者のプライバシー保護の要件、及びヘルシンキ宣言を遵守して実施された。なお、試験に係る文書または記録は各責任部署において適切に保管されている。

本試験の二重盲検期は、プラセボ対照の二重盲検法により行い盲検性を維持した。すべての関係者に対しては、以下の手順に従って、盲検性を維持した。

① 治験薬割付責任者が、治験薬割付表を作成する。
② 治験薬割付責任者が、治験薬の外観、包装形態、ラベル表示の識別不能性を保証する。
③ 治験薬割付責任者が、割付表を封印の上、開鍵時まで厳重に保管する。
④ 開鍵前に未使用治験薬及び残薬等を回収する場合は、治験薬管理責任者により封印された状態で回収し、盲検性を維持する。

また、二重盲検期の期間中に観察された血中 B 細胞や T 細胞などの臨床検査値の変化によって盲検性が損なわれないようにするため、検査結果へのアクセス可能な時期、人員等を規定した。本試験の二重盲検期の盲検性を維持するための詳細な方法については、別途定めた「盲検に関する標準業務手順書」に従った。開鍵手続きは、二重盲検期に登録されたすべての症例の症例報告書の作成が終了し、解析のためのデータが固定された後に治験薬割付責任者が開鍵すると規定された。治験薬の開鍵の手順については、別途定めた「治験薬割り付け手順書」に従った。ただし、二重盲検期の試験中に重篤な有害事象が発現し、被験者の安全性確保のため割付け薬剤の種類を知る必要があると判断した場合、エマージェンシーキー管理責任者にエマージェンシーキーの開鍵を要請することができる旨が規定された。

本試験においての開鍵手続きは計画通り、全例が二重盲検期を終了しデータが固定された後に治験薬割付責任者により開鍵された。エマージェンシーキーの開鍵はなかった。

SSc に対する主要評価項目として、mRTSS が選択された。SSc 診療ガイドライン [23)]に記載されている通り、mRTSS は国際的にも、日常診療においても SSc の重症度評価に最も良く用いられている。さらに mRTSS は、一般的に内臓病変やその重症度、生存率などとも相関しているという報告も多く、SSc を対象とした各種臨床試験の評価指標の中心となっていることからも、主要評価項目とすることは妥当であると考えられた。一方、mRTSS のみが重症度を反映しているとは一概に言えないため、皮膚以外の肺、心、腎、消化管の重症度も同時に観察する必要があり、より重症度が高い器官をその症例の重症度とすることも必要とされている [23)]。本試験の選択基準では皮膚の重症度が軽度でない mRTSS が 2（moderate）以上の患者としている他、副次評価項目では呼吸機能検査の評価等も検討した。

以上より、本一変申請の評価資料である IDEC-C2B8 試験は適切に実施されたと考えられた。

2.5.1.3　治験相談の実施状況

IDEC-C2B8 試験の計画の立案に際し、治験調整医師は、機構と 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の対面助言（[redacted]）、さらに 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の対面助言（[redacted]）を実施し、指導・助言を得たうえで医師主導治験を計画し、実施した。

1. [redacted]相談（[redacted]）

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施された[redacted]相談における相談者の相談事項及び機構見解について以下に示す。

＜相談事項：医師主導第 II 相試験について＞

[redacted]について、機構の意見を確認したい。

① [redacted]について
② [redacted]
③ [redacted]について

表 2.5.1.3-1　本試験の概要[*1]

試験デザイン	
用法・用量	・ ・する。 ・する。
対象	
主な選択基準	・ ・*が *全身性強皮症診療ガイドライン 2010 年改訂版（全身性強皮症診療ガイドライン作成委員会編; 2010）による。なお、する。
主要評価項目	・、 ・、
観察期間	
目標例数	
中止基準	・[*2]において、、又は、し、かつ、の場合 ・あった場合 ・した場合及び のため、した場合： ✓ し、した場合；、、、、、、、、であって、せず、とするもの ✓ した場合； ✓ その他、、した場合 ・その他、した場合

*1
*2

＜相談事項に対する機構の意見＞

①[redacted]実施することは適切と考える。

②[redacted]受入れ可能と考える。

③[redacted]必要と考える。

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

図 2.5.1.3-1 [redacted]

＜機構の意見に対する相談者の回答＞

①及び②について：機構の意見を了解した。

③について：機構の意見を踏まえ、[redacted]する。

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

＜対面助言における議論＞

相談者は、[redacted]説明した。

[redacted]

[redacted]

[redacted] 機構は [redacted]受入れ可能と考えると述べ、相談者は、了解したと述べた。

＜その他＞

(1)　機構の意見

- [redacted]について

[redacted]を勧める。

- [redacted]について

[redacted]と考える。

- [redacted]について

[redacted]すること。

- [redacted]について

[redacted]にすること。

(2)　対面助言における議論

機構は、[redacted]と述べ、相談者は、検討すると述べた。

2. [redacted]相談（[redacted]）

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに実施された[redacted]相談における相談者の相談事項及び機構の見解について以下に示す。

＜相談事項：[redacted]について＞

[redacted]相談（[redacted]、平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日付け薬機審長発第[redacted]号）を実施した 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点においては、[redacted]を考えている。[redacted]について、機構の意見を聴きたい。

① [redacted]
② [redacted]
③ [redacted]

表 2.5.1.3-2 [redacted]からの変更比較[*1]

項目名	[redacted]	[redacted]
対象	・[redacted] ・[redacted]	・[redacted] [redacted]
用法・用量及び投与期間	[redacted]する。	
	・[redacted]する。 ・[redacted]する。	・[redacted]する。 ・[redacted]する。
主要評価項目	・[redacted] ・[redacted]	・[redacted] [redacted]
主な選択基準	・[redacted]*が[redacted]	
	*全身性強皮症診療ガイドライン 2010 年改訂版（全身性強皮症診療ガイドライン作成委員会；2010）[redacted]による。 ・[redacted]、[redacted]**が[redacted] **全身性強皮症診療ガイドライン 2010 年改訂版（全身性強皮症診療ガイドライン作成委員会；2010）[redacted]による。なお[redacted]する。	*全身性強皮症診療ガイドライン 2016 年改訂版（日皮会誌 2016; 126: 1831-1896）[redacted]による。 [redacted]

表 2.5.1.3-2 [redacted]からの変更比較*1（続き）

項目名	[redacted]	[redacted]
主な除外基準	・[redacted] ・[redacted]、又は[redacted]	・[redacted] ・[redacted]
中止基準における間質性肺炎	[redacted]において、[redacted]して、[redacted]し、かつ、[redacted]の場合	・[redacted]した場合は、[redacted]を行う。特に、[redacted]した場合には、[redacted]し、[redacted]とする。
目標症例	[redacted]	[redacted]
観察期間	[redacted]	[redacted]

*1 [redacted]

＜機構の意見＞

① [redacted]について

[redacted]について、受入れ可能と考えます。

② [redacted]について

③ [redacted]について

[redacted]について、受入れ可能と考えます。

＜機構の意見に対する相談者の回答＞

①から③について：機構の意見を了解した。

2.5.1.4　申請データパッケージ

本一変申請に用いた臨床試験の一覧を表 2.5.1.4-1 に示す。

表 2.5.1.4-1　本一変申請に用いた臨床試験の一覧

試験番号	相	期間	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	CTD 番号
IDEC-C2B8 試験（国内）	II	二重盲検期	プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験、多施設	SSc に対する IDEC-C2B8 の有効性及び安全性を検討する。	SSc 診療ガイドライン 2016 年改訂版に定めた全身性強皮症の診断基準を満たす患者	治験薬（実薬又はプラセボ）を 1 回投与量 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。	登録例：56 例 実薬投与群：28 例 プラセボ投与群：28 例	有効性 二重盲検期の治験薬投与開始後 24 週目における前観察期からの、mRTSS による皮膚硬化の絶対変化量	5.3.5.1-1 （評価資料）
		長期投与期	単群・非盲検試験、多施設	SSc に対する IDEC-C2B8 の長期投与による安全性を検討する。	二重盲検期を完遂し、安全性上の懸念事項がない患者	実薬のみを 1 回投与量 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。	実薬投与群からの移行：26 例 プラセボ投与群からの移行：20 例	-	5.3.5.1-2 （評価資料）

略語：SSc, systemic sclerosis；mRTSS, modified Rodnan Total Skin Thickness Score。

IDEC-C2B8 試験は第 II 相試験ではあるが、IDEC-C2B8 試験に先行して探索的に実施された自主臨床試験[24]及び SSc に対する本薬の文献報告による探索的研究[10),11),12),13),14),15),16),17),18),19),20),21),22)]の臨床成績に基づいた仮説を評価するために、適切に計画・実施された比較試験であり、ICH-E8 及び ICH-E9 ガイドラインに基づいて、検証的位置づけとすることは可能と考えた。このように考えた理由について、以下に示す。

1.　探索的研究の臨床成績

本薬の SSc に対する文献報告及び自主臨床試験成績を、探索的研究の臨床成績と位置づけた。

(1)　文献報告[10),11),12),13),14),15),16),17),18),19),20),21),22)]

本薬の SSc に対する海外臨床研究において報告された臨床研究は、いずれもプラセボ対照二重盲検試験ではないが、本薬の mRTSS による皮膚硬化の改善が認められていることから SSc に対する有効性が示唆されている。また、安全性に関して本薬と明らかな関連性を示す重篤な有害事象の発生は報告されていない（各試験の概要については付録 2.7.3.6-1 を参照）。

(2)　自主臨床試験成績[24)]

自主臨床試験は、プレドニゾロン、シクロホスファミド、シクロスポリン A、アザチオプリン、ミゾリビンなどの各種治療にもかかわらずに進行した、あるいは上記薬剤が副作用などの観点から使用できない、加えて上記薬剤の効果が不十分であることが想定される SSc-ILD を対象に、本薬 375 mg/m^2/day を 1 週間おきに 4 回投与して、間質性肺炎による呼吸困

難などの自覚症状の改善、呼吸機能の改善を評価する、非対照、非盲検、探索的臨床試験である。自主臨床試験を開始した 2012 年 5 月から 2018 年 3 月までに 14 例が組み入れられ、全 14 例が最低 1 クール本薬を投与され、1 例が 5 クール、1 例が 4 クール、1 例が 3 クール、4 例が 2 クールの投与期間を終了した。

有効性に関して、本薬投与後の mRTSS による皮膚硬化の変化量（SEM）は、投与 3 ヵ月後で-5.3（1.3）、投与 6 ヵ月後で-8.1（1.4）、投与 12 ヵ月後で-12.0（3.4）、投与 24 ヵ月後で-13.7（3.9）と、本薬投与前の mRTSS（15.3 点）と比較して各時点で有意な改善を認めた（$p<0.05$）。

安全性に関して、有害事象は 14 例中 14 例に認められ、1 クール目で 98 件認められた。Infusion reaction として発熱が 14 例中 1 例（2 件）に認められた。有害事象の発現件数としては、倦怠感が最も多く、次いで頭痛、発熱、顔面紅潮、嘔気の順で多く認められた。追加投与した 7 例において、クール数増加に比した有害事象の件数の有意な増加及び重症化は認められなかった。

重篤な有害事象は、2 例の死亡例を含む 3 例に 4 件認められ、うち 1 例 2 件は異常感覚及びしびれ感であった。死亡例 2 例はそれぞれ、間質性肺炎急性増悪及び呼吸機能悪化だった。全 4 件は本薬との因果関係ありと判断された。

2.　IDEC-C2B8 試験

(1)　試験デザイン

IDEC-C2B8 試験は、多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験の二重盲検期（24 週間）と、それに続く、非対照、非盲検試験の長期投与期（24 週間）の 2 つの期間から構成された。

主要評価項目の評価時点では、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験として、本薬の有効性について検証可能なデザインと考える。

また、安全性評価時点は、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験と、それに続く非対照、非盲検試験として、本薬の安全性を評価した。

(2)　主要評価項目

IDEC-C2B8 試験の主要評価項目は二重盲検期の治験薬投与開始後 24 週目における前観察期からの、mRTSS による皮膚硬化の絶対変化量とした。

mRTSS は、SSc 診療ガイドラインに記載されている通り、国際的にも、また、日常診療においても SSc の重症度評価に最も良く用いられており、一般的に内臓病変などとも相関し、治療などにより比較的短期間に変化することより、1～2 年以内の臨床試験には有用であるとされている [23]。加えて、mRTSS は評価者の主観が入りうる判定方法ではあるが、米国及び英国の 3 施設における mRTSS の評価者間変動は各施設でほぼ同程度であり、また、評価者間変動及び評価者内変動はそれぞれ 25%、12%であることから、正確性、再現性ともに十分に許容できる指標と考えられている [23]。また、皮膚硬化の重症度が高い患者においては、肺を含む内臓諸臓器合併症の出現率や、生存率の低下と関連することが報告されている [25), 26), 27)]。

以上より、mRTSS による皮膚硬化の変化量は、臨床的に適切で重要な治療上の利益に関する妥当で信頼のおける指標であることが十分に証拠づけられていると考えられることから、IDEC-C2B8 試験の主要評価項目を mRTSS による皮膚硬化の変化量とすることで本薬の有効性を検証可能と考えまる。また、mRTSS による皮膚硬化の変化量は、自主臨床試験 [24)] 及び文献報告 [10), 11), 12), 13), 14), 15), 16), 17), 18), 19), 20), 21), 22)] において使用された実績のある、信頼性及び妥当性の確立した評価項目であることから、本薬の有効性を検証可能と考える。

(3)　主要評価項目の期待値の設定根拠と症例数設計

IDEC-C2B8 試験では、本薬投与群における治験薬投与前と二重盲検期終了時点（24 週時）の mRTSS の変化量の期待値を−6.9、プラセボ投与群における mRTSS の変化量の期待値を−1.2、両群の標準偏差を保守的に 7.0 と仮定して、有意水準両側 5.0%、検出力 80%として症例数を設定することによって、本剤の有効性を検討するとした。期待値の設定根拠は以下のとおりであり、症例数は 56 例（片群 28 例）とした。

①　本薬投与群の期待値

自主臨床試験において、本薬を投与された患者のうち、IDEC-C2B8 試験の選択基準に合致する 5 名における mRTSS は、ベースライン時 15.6 点（SD 5.9）から 24 週時 8.2 点（SD 4.2）であり、7.4 点（SD 3.6）の改善が認められた。また、海外でも同様に 24 週後の mRTSS に対する本薬の効果を検討した臨床研究として、mRTSS が 21 点以上であった 8 名の患者に対して本薬を投与した結果、0 ヵ月時 24.8 点（SD 3.4）が 24 週時 14.3 点（SD 3.5）と 10.5 点の改善がみられたという報告や [15]、mRTSS が 11 点以上の 6 名の患者のスコアが 0 ヵ月時 24.3 点（SD 10.1）から 24 週時 16.5 点（SD 5.3）と 7.8 点（SD 5.8）の改善がみられたという報告 [21]がある。さらに、European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) cohort のデータベースを用いて matched case-control 研究を実施した研究によると、mRTSS が 16 点以上の 25 名の患者において、平均 7 ヵ月の追跡期間で 6.3 点（SD 7）の改善が本薬投与グループで見られたとの報告もある [17]。

また、mRTSS における臨床的に意味がある最小重要差（minimally important difference、以下、MID）は、134 名の患者における mRTSS 変化量と、主治医が判断する 7 段階の改善度の関連を調べた文献から、MID と判断するためには 24 週時において 3.2 点の改善、さらに中程度の改善（著しい改善に次ぐ 2 番目の改善度）と判断するためには 6.9 点の改善が必要であることが報告されている [28]。

自主臨床試験及び上記の文献報告より、IDEC-C2B8 試験で期待する本剤投与群における、治験薬投与前と二重盲検期終了時点（24 週時）の mRTSS の変化量は−6.9 と設定した。

②　プラセボ群の期待値

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のうち、シクロホスファミドを用いた臨床試験ではプラセボ群で 48 週時に−0.9 の変化 [29]、トシリズマブを用いた第 II 相試験ではプラセボ群で 24 週時に−1.2 の変化が示され [30]、若干の改善が報告されている。これらの報告は、その半数以上が登録時にステロイド剤や免疫抑制薬などを利用しており、薬剤使用割合、および使用薬剤の種類についても IDEC-C2B8 試験の対象者と大きく乖離していないと想定され、症例数の設定に際して上記の数値を用いることに矛盾は無いと考えた。

上記の文献報告より、IDEC-C2B8 試験で期待するプラセボ投与群における mRTSS の変化量を−1.2 とした。

したがって、自主臨床試験及び文献報告から期待値を仮定し設定した症例数にて、本薬の有効性について検証可能と考える。

以上より、IDEC-C2B8 試験は、事前に実施された一連の探索的研究の臨床成績を基に適切な評価項目及び期待値を設定し、本薬の有効性を検証するために、適切に計画・実施された比較試験であると判断したことから、検証的位置づけすることが可能と考えた。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1　製剤開発の経緯

本一変申請は、本薬の効能・効果及び用法・用量の追加に関する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請であるため 2.5.2.1 に関する記載はない。

なお、国内で実施された IDEC-C2B8 試験で使用した治験薬 IDEC-C2B8 は、市販品のリツキサン点滴静注 500mg（リツキシマブ（遺伝子組換え））と同一製剤であり、本一変申請において本薬の品質、規格及び試験方法についての変更はない。

IDEC-C2B8 試験で使用した治験薬 IDEC-C2B8 は、国内の本薬の製造販売業者である全薬工業株式会社が治験用に包装及び表示し、治験薬提供者として実施医療機関に提供した。

2.5.2.2　バイオアベイラビリティ

本薬は、静脈内投与製剤であるため、バイオアベイラビリティ及び食事の影響に関する検討は実施されていない。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1　全身性強皮症における本薬の作用機序について

SSc は大きく、びまん皮膚硬化型と限局皮膚硬化型の 2 つの病型に分けられる。びまん皮膚硬化型全身性強皮症（diffuse cutaneous systemic sclerosis、以下、dcSSc）は発症後 6 年以内に皮膚硬化が進行し、この進行時期に一致して肺、消化管、腎、心などの臓器病変や関節屈曲拘縮が進行する。一方、限局皮膚硬化型全身性強皮症（limited cutaneous systemic sclerosis、以下、lcSSc）はレイノー現象が長期間先行した後に四肢遠位に限局した皮膚硬化を呈し、逆流性食道炎や肺高血圧症が主な合併症となる（図 2.5.3.1-1）[31)]。

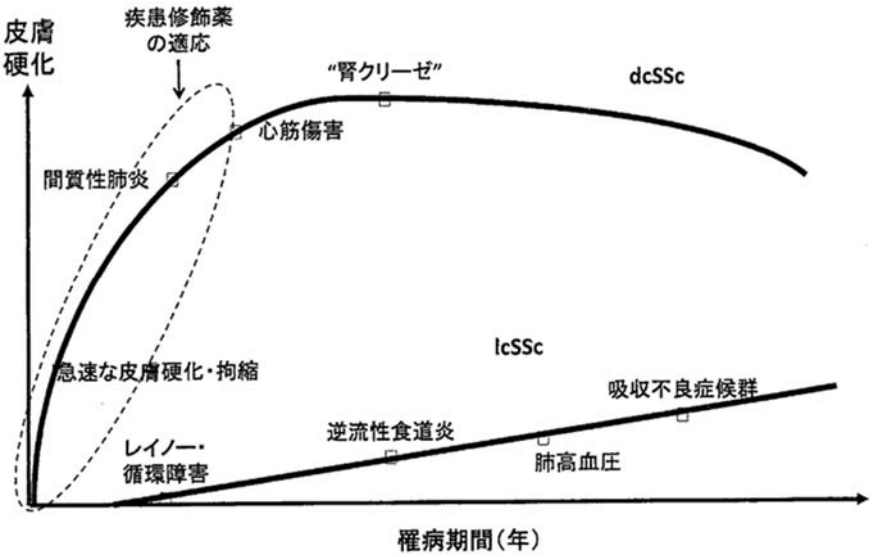


図 2.5.3.1-1　　SSc の病型による皮膚硬化の自然経過と臓器障害の出現時期 [31)]

SSc を以上のように 2 型に分類することは有用であるが臨床的には不十分であり、より細かなサブセットに分けて考える必要がある。なぜなら、上に述べた dcSSc と lcSSc の病像はそれぞれ Topo I 抗体陽性例と抗セントロメア抗体陽性例の典型的経過であり、それ以外の例の経過は必ずしもこれに一致しないからである。そのため、抗核抗体のプロフィールによってさらに細かいサブセットに分けて考えることが、出現する症状や予後の予測や治療方針の決定に有用である。表 2.5.3.1-1 に示すように、抗 Topo I 抗体は重症型の dcSSc と相関し、抗セントロメア抗体は軽症型の lcSSc と相関する。また、抗 Topo I 抗体の抗体価は皮膚、肺、腎血管の線維化の程度と関連し、経過中の抗体価の上昇は SSc の活動性の増悪を反映することが多く、逆に抗体価の低下は病勢の改善と相関する。

現在、SSc に出現する抗核抗体は、疾患特異的なものとして抗 Topo I 抗体、抗セントロメア抗体、抗 RNAP 抗体、疾患特異性は低いが抗 U1RNP 抗体が保険診療で認められており、保険診療において SSc をさらに正確に診断・分類できるようになった [31)]。

抗 RNAP 抗体陽性群の臨床的特徴として、皮膚硬化が高度かつ広範囲で、しばしば抗 Topo I 抗体陽性例よりもさらに強い皮膚硬化を呈するが、末梢循環障害は強くないため皮膚潰瘍や壊疽は比較的少ない。間質性肺炎は認められないことが多く、ある場合でも抗 Topo I 抗体陽性群よりは軽症である [31)]。

その他に重要な抗核抗体として、核小体型のパターンを呈する 2 つの抗体、抗 Th/To 抗体と抗 U3RNP 抗体がある。ともに SSc 全体の 5%以下であるが、疾患特異性は高い。抗 Th/To 抗体陽性例は中年以降の女性がほとんどで、lcSSc の病型をとるが、抗セントロメア抗体と異なり、間質性肺炎をしばしば呈する。一方、血管障害は一般に抗セントロメア抗体陽性例よりも軽症である。肺高血圧症がときにみられる点は抗セントロメア抗体と同様である。抗 RNAP 抗体陽性例は強皮症腎のリスクが高い [31)]。

抗 U3RNP 抗体陽性例は比較的若年での発症例が多い。約半数が dcSSc であるが、抗 Topo I 抗体や抗 RNAP 抗体の例ほど高度な硬化は呈さない。筋、心、腎病変の頻度が高いとされ、間質性肺炎や肺高血圧症の頻度も高く、予後が悪い例に多いとされている。一方で軽症例も多く、個人差がある。びまん性色素沈着や毛細血管拡張が顕著である例が多い [31)]。

表 2.5.3.1-1　SSc の疾患標識抗核抗体とその臨床的特徴 [31)]

蛍光抗体間接法のパターン	抗核抗体の種類	病型	臨床症状
離散斑紋型 →	抗セントロメア抗体	lcSSc	肺高血圧が起こりうる 間質性肺炎は稀 軽症の PBC が高頻度
斑紋型 →	抗トポイソメラーゼ I 抗体（均質型の場合もある）	dcSSc	間質性肺炎が高頻度かつ高度
	抗 U1RNP 抗体	lcSSc (dcSSc)	MCTD 的症状 肺高血圧
	抗 RNA ポリメラーゼ抗体	dcSSc	腎クリーゼが高頻度 間質性肺炎は軽症 治療反応性良好
核小体型 →	抗 Th/To 抗体	lcSSc	間質性肺炎あり
	抗 U3RNP 抗体	dcSSc (lcSSc)	心、腎、肺、筋など多彩

SSc の病因に関しては、①自己免疫現象、②コラーゲン代謝、③細胞成長因子およびサイトカイン、④血管障害、⑤遺伝的背景、⑥環境因子による免疫系の攪乱、などに関する異常が見出されており、多方面からのアプローチが試みられている。これらの異常がそれぞれに関連して複雑なネットワークを形成し、多彩な病像が形成されると考えられるが、その本体についてはいまだ不明である [32)]。

これまでの細胞、分子レベルでの病態解析から SSc では様々な細胞、液性因子、細胞内シグナルが密接にかかわる病態が明らかにされてきた。血管内皮の傷害とそれに引き続く血管形成・修復機転が十分に機能せず、血小板の活性化、T 細胞、B 細胞、単球／マクロファージ、形質細胞様樹状細胞など各種免疫細胞の組織へのリクルートによりヘルパーT2（Th2）／マクロファージ 2（M2）や I 型インターフェロン（IFN）優位の免疫応答を引き起こす。これら免疫応答、慢性炎症に加えて小胞体ストレス、低酸素などの刺激により組織に存在する線維芽細胞や骨髄から動員された間葉系幹細胞が筋線維芽細胞へと分化する。また、病変局所での線維化促進環境下で血管内皮細胞、上皮細胞、壁細胞、単球／マクロファージが筋繊維芽細胞様細胞へと分化転換する。最終的に筋線維芽細胞から過剰に産生された I 型コラーゲンなどの細胞外マトリックスが組織に蓄積する。特に発症後 6 年以内に皮膚硬化が進行し、この進行時期に一致して肺、消化管、腎、心などの臓器病変や関節屈曲拘縮が進行する dcSSc では発症早期に一時的に病態が促進する [33)]。

近年、SSc の病態形成において、B 細胞は病態形成に重要であることが明らかにされつつある。

SSc 患者では高頻度に高 γ グロブリン血症が見られ、また 90%以上で種々の自己抗体が検出される。さらにこの自己抗体は特定の病型と密接な関係がみられるため、臨床の現場において病型の予測因子としても用いられている [2)]。表 2.5.3.1-1 に示すように自己抗体と臨床像との間に密接な相関がみられるが、具体的に各種自己抗体がどのように病態形成に関与しているかに関しては不明な点が多い [3)]。

SSc では B 細胞の機能異常が報告されている [4),5),6),7)]。CD19 は B 細胞に特異的に発現し、B 細胞の活性化閾値を下げ活性化シグナルを増強する分子であるが、SSc 患者において CD19 の発現量は健常人に比べて約 20%上昇している [8)]。さらに SSc 患者において高頻度に CD19 遺伝子プロモーター領域の多型性が見られ、この多型を有する群は CD19 の発現増加が見ら

れた[8]。CD19 を高発現させたマウスでは CD19 の発現量に比例して血中 γ グロブリン値が上昇することから、SSc 患者でしばしば見られる高 γ グロブリン血症には CD19 発現増強が関与していると考えられる[7]。タイトスキン（Tsk）マウスは皮膚の著明な線維化を呈する突然変異マウスであるが、高 γ グロブリン血症、抗核抗体、抗 Topo I 抗体を有することから、SSc の遺伝的モデルマウスとして広く知られている。CD19 を欠損した Tsk マウスでは、自己抗体産生抑制に加えて皮膚硬化の改善が見られた[4]。さらに、抗 CD20 抗体を用いて皮膚硬化の早期から B 細胞除去を行ったところ、自己抗体産生、皮膚硬化が著明に改善された[9]。

SSc 患者では、CD19 発現亢進以外にも、B 細胞の内在的異常が存在する。SSc 患者由来末梢血中 CD27+記憶 B 細胞は、健常人に比べて有意に減少しているが、SSc 患者の記憶 B 細胞は健常人の記憶 B 細胞より活性化しており、IgG 産生能も亢進していることが示されている。さらに、SSc 患者由来末梢血中 CD27+記憶 B 細胞のアポトーシスが、健常人と比べて亢進している[3]。これらのことから、SSc では記憶 B 細胞のアポトーシスが亢進することにより数は減少しているものの、恒常的に活性化しており抗体産生は亢進していると考えられる。

本薬は、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、CDC 及び ADCC の作用メカニズムにより CD20 陽性の B 細胞を傷害し、薬理作用を示す。

以上より、これまでの研究から SSc の病態の形成と進展に関与していることが示唆されている B 細胞に対して、本薬は CD20 陽性の B 細胞を傷害することにより薬効を示すと考えられる。

2.5.3.2　薬物動態

2.5.3.2.1　全身性強皮症における本薬の血中濃度

IDEC-C2B8 試験において、実薬投与群とプラセボ投与群の二重盲検並行群間比較試験として実施する二重盲検期において、SSc 患者における本薬の薬物動態を検討した。

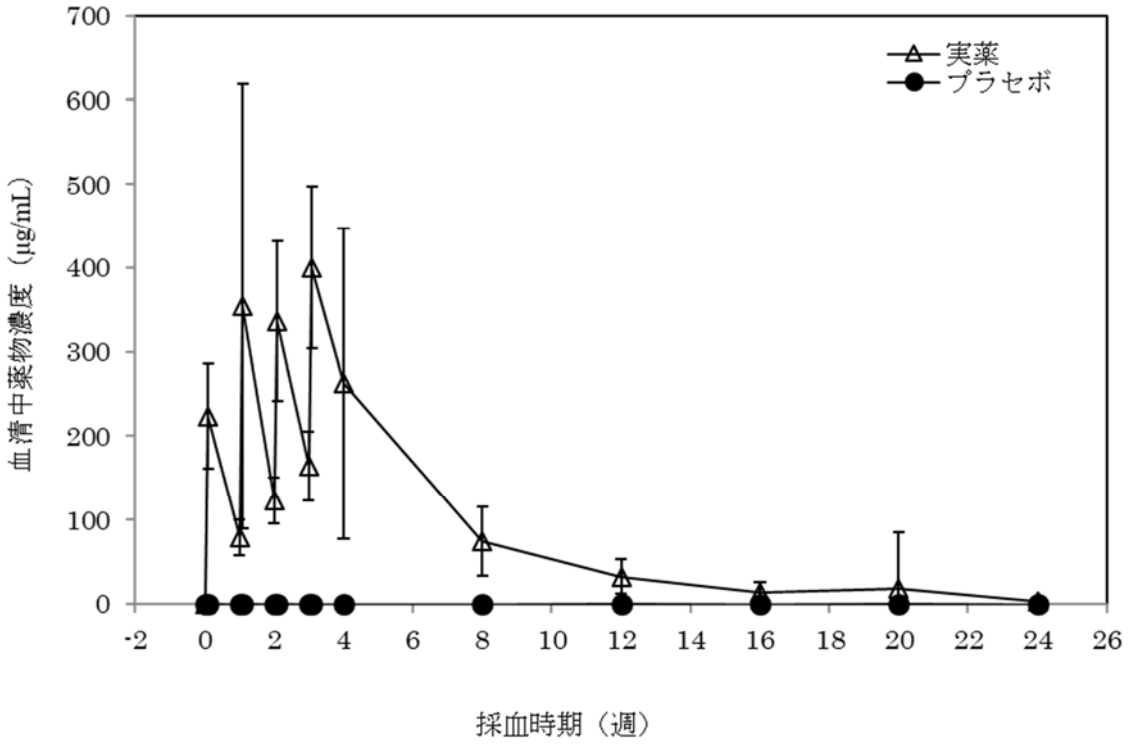
二重盲検期では、治験薬（実薬又はプラセボ）を 1 回量 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回点滴静注（1 クール）した。本薬の血中濃度を測定するための採血は、治療期間においては、治験薬投与日の投与開始前及び投与終了後 10 分以内、観察期間においては、治験薬 1 クール終了 1 週間後、5 週間後、9 週間後、13 週間後、17 週間後、21 週間後に実施した。治験治療を途中で中止した場合、その中止時にも採血を実施した（表 2.7.2.1.1-1 参照）。

IDEC-C2B8 試験における治験薬投与を実施しなかった被験者、試験期間中に試験外での本薬又は本薬後続品を投与した被験者及び採血手技に明らかな不備（溶血、凝血等、許容できない規定時間外採血）がある検体を除外した薬物濃度解析対象集団を対象に薬物濃度解析を、同様に除外した薬物動態パラメータ解析対象集団を対象に薬物動態パラメータ解析を実施した。

薬物濃度解析対象集団及び薬物動態パラメータ解析対象集団は、いずれも二重盲検期の最大の解析対象集団（full analysis set、以下、FAS）と同様の 54 例（実薬投与群の 28 例及びプラセボ投与群の 26 例）であった（表 2.7.2.2.1-1 参照）。

薬物動態パラメータは、本薬の最高血清中濃度（C_{max}）、濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}、AUC_{inf}）、最大濃度到達時間（t_{max}）、消失半減期（$t_{1/2}$）、消失速度定数（λ_Z）、平均滞留時間（MRT）、クリアランス（CL/F）、分布容積（Vz/F）を算出した。

IDEC-C2B8 試験の実薬投与群及びプラセボ投与群の本薬血中濃度の推移を図 2.5.3.2.1-1 に示した。実薬投与群においては、投与回数を重ねる毎にピーク値及びトラフ値が上昇する傾向が認められた。また、4 回目の投与以降は速やかな低下が認められた。



参照：5.3.5.1-1　図 11.4.4.2-1。

図 2.5.3.2.1-1　IDEC-C2B8 試験の実薬投与群及びプラセボ投与群の本薬血中濃度の推移

薬物動態パラメータ解析対象集団（実薬投与群の 28 例）の薬物動態パラメータについて、血清中リツキシマブの C_{max} は 484.964 μg/mL、AUC_{last} は 338453.64 μg･h/mL、AUC_{inf} は 349456.62 μg･h/mL、t_{max} は 539.30 h、$t_{1/2}$ は 514.97 h、λ_z は 0.00145 l/h、CL/F は 0.00730 L/h、Vz/F は 5.17478 L、MRT は 789.309 h であった（表 2.7.2.2.1-2 参照）。

2.5.3.2.2　特別な患者集団における薬物動態

IDEC-C2B8 試験において、腎機能障害、又は肝機能障害を有する患者、高齢の患者等特別な患者集団における薬物動態は検討していない。

2.5.3.2.3　民族学的要因の影響

本薬はマウスーヒトキメラ型抗体であり、本質的にヒト IgG1 であることから、本薬の体内動態に人種差はなく、本薬の薬物動態が国内外で異なることはないと考えられる。

2.5.3.2.4　外的要因の影響

本薬は静脈内投与製剤であるため、外的要因による制限の必要性は推定されない。

2.5.3.2.5　薬物相互作用

本一変申請に関連し、薬物相互作用についての検討は行われていない。

2.5.3.3　薬力学

2.5.3.3.1　B 細胞傷害作用

本薬は、B 細胞表面に発現している CD20 抗原に特異的に結合するマウスーヒトキメラ型モノクローナル抗体であり、その本質はヒト IgG1 である。本薬は、B 細胞表面上の CD20 抗原に結合し、CDC 及び ADCC により B 細胞を傷害することで効果を示すことから、末梢血中の B 細胞数の推移は本薬の薬効発現の指標となる。そのため、IDEC-C2B8 試験の二重盲検期及び長期投与期において、本薬を投与した場合の血中 B 細胞数（CD19 陽性細胞数、CD20 陽性細胞数）の推移につき、IDEC-C2B8 試験の副次評価項目の 1 つとして検討した。

測定時期は、二重盲検期において、ベースライン、0 週時（治験薬投与日）、1 週時（治験薬投与日）、2 週時（治験薬投与日）、3 週時（治験薬投与日）、4 週時、8 週時、12 週時、16 週時、20 週時及び 24 週時（長期投与期に移行する症例は治験薬投与日）であり、各時点における測定値及び要約統計量を算出した。長期投与期においては、25 週時（治験薬投与日）、26 週時（治験薬投与日）、27 週時（治験薬投与日）、28 週時、32 週時、36 週時、40 週時、44 週時、48 週時であり、各時点における測定値及び変化量の要約統計量を算出した。治験薬投与日の採血は、すべて治験薬投与前に実施した。
CD20 陽性細胞については、本薬と結合してマスクされる可能性があるため、CD19 陽性細胞の測定値を用いて検討を行った。

二重盲検期の最大の解析対象集団（54 例（実薬投与群 : 28 例、プラセボ投与群 : 26 例））（FAS 24）における CD19 陽性細胞数は、二重盲検期の実薬投与群において、本薬投与後に CD19 陽性細胞数の平均値は本薬初回投与後に大きく減少し、2 週時（本薬初回投与 2 週後）には[redacted]/μL 以下の枯渇状態となり、そのまま継続して枯渇状態を維持していた。プラセボ投与群では二重盲検期を通じて変化は認められなかった（表 2.7.2.2.2-1 参照）。

長期投与期の有効性解析対象集団（46 例（実薬投与群 : 26 例、プラセボ投与群 : 20 例））（FAS 48）における CD19 陽性細胞数は、長期投与期では、実薬投与群において、CD19 陽

性細胞数は二重盲検期に引き続き枯渇状態を維持し続けた。二重盲検期にプラセボ投与群に割り付けられた症例においては、CD19 陽性細胞数は本薬初回投与後に大きく減少し、26 週時（本薬初回投与 2 週後）には[redacted]/μL 以下の枯渇状態となり、そのまま枯渇状態を継続した（表 2.7.2.2.2-2 参照）。

2.5.3.3.2　ヒト抗キメラ抗体（HACA）の産生

IDEC-C2B8 試験の二重盲検期の治験薬の初回投与開始前（0 週時）、最終評価時（24 週時）、中止時ならびに長期投与期に移行した被験者についても同様に、治験薬の初回投与開始前、最終評価時（治験薬投与開始後 48 週時）、中止時に本薬に対する中和抗体であるヒト抗キメラ抗体（human anti-chimeric antibody、以下、HACA）測定を行った。

IDEC-C2B8 試験期間中に一度でも HACA が陽性になった症例は 11 例であった。本薬投与と HACA の発現の関連性を確認するため、薬物動態、B 細胞数の推移、有効性（主要評価項目である mRTSS）について検討した（詳細は 2.7.2.3.3 を参照）。

1. 本薬投与前に HACA が陽性であった症例

本薬投与前に HACA が陽性であった症例は 11 例中 1 例のみであり、当該症例に本薬が 2 クール投与された。薬物動態及び B 細胞数については HACA 陰性例で観察された推移と大きく変わらず、mRTSS も改善されていた。なお、48 週時の HACA は陰性であった。

2. 本薬投与後に HACA が陽性になった症例

11 例中 1 例を除く（本薬投与前に中止）10 例において、本薬投与後に HACA が陽性となった。これらの症例のうち 3 例で、本薬投与により B 細胞は枯渇されたものの回復が早い傾向があった。3 例のうち 2 例で HACA の抗体価が他の症例と比較して高かった。なお、mRTSS は改善されていた。

2.5.3.4　臨床薬理のまとめ

本薬の臨床薬理として、IDEC-C2B8 試験における本薬の薬物動態及び B 細胞の推移について検討した。

本薬の薬物動態について、本薬の投与回数を重ねる毎にピーク値及びトラフ値が上昇する傾向が認められた。また、本薬の 4 回目の投与以降は速やかな低下が認められた。薬物動態パラメータについて、血清中の本薬の C_{max} は 484.964 μg /mL、AUC_{last} は 338453.64 μg･h/mL、AUC_{inf} は 349456.62 μg･h/mL、t_{max} は 539.30 h、$t_{1/2}$ は 514.97 h、λ_z は 0.00145 l/h、CL/F は 0.00730 L/h、Vz/F は 5.17478 L、MRT は 789.309 h であった。

また、本薬は B 細胞表面上に発現している CD20 抗原に特異的に結合するマウス-ヒトキメラ型モノクローナル抗体であり、B 細胞表面上の CD20 抗原に結合し、CDC 及び ADCC により、B 細胞を傷害することで効果を示すという理由から、検討した B 細胞数（CD19 陽性細胞数）の推移については、IDEC-C2B8 試験の二重盲検期及び長期投与期ともに、第 2 クール以降、B 細胞数の平均値は[redacted]/μL 未満の枯渇状態を維持しており、本薬の B 細胞傷害作用が確認された。また、二重盲検期で本薬を投与した 28 例のうち、長期投与期に移行した 26 例は二重盲検期の 4 クール目の投与から 24 週後に本薬を 4 回投与した再投与例に該当するが、長期投与期の 1 クール目の投与前の B 細胞数は[redacted]/μL 以下の枯渇状態であり、その後最終の観察期間である 48 週時点でも B 細胞の枯渇状態が持続していた。

IDEC-C2B8 試験験期間中に一度でも HACA が陽性になった症例は 11 例であった。HACA 産生と薬物動態、B 細胞の推移、有効性（mRTSS）について、個々の症例において関連性を検討したが、症例数が少なく、一定の関連性を見出すことができず、HACA 産生が本薬に与える影響については不明であった。

2.5.4　有効性の概括評価

SSc に対する有効性は、国内で医師主導治験として行われた IDEC-C2B8 試験に基づいて評価された。

有効性を評価する指標として、IDEC-C2B8 試験の主要評価項目である二重盲検期の治験薬投与開始後 24 週目における前観察期からの、mRTSS による皮膚硬化の絶対変化量及び以下の副次評価項目が該当する。

- 呼吸機能検査による%努力性肺活量（% forced vital capacity、以下、%FVC）、一酸化炭素肺拡散能（diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide、以下、%DLco）及び全肺気量（total lung capacity、以下、TLC）
- 間質性肺炎の血清マーカーとしての肺胞上皮由来蛋白の推移
- 間質性肺疾患の重症度の推移（SSc 診療ガイドラインの間質性肺疾患の重症度分類を使用）
- 皮膚病理組織の厚さ（患者より同意が得られた場合のみ、皮膚組織［前腕伸側の近位 1/2～1/3］の採取を実施）
- MOS 36 Item Short Form Health Survey（SF-36）による健康関連 QOL（health related quality of life 、以下、HRQOL）の評価
- Health Assessment Questionnaire Disability Index（HAQ-DI）による SSc 患者の QOL 評価
- SSc に関する血液学的所見である各種自己抗体及び抗核抗体の推移
- 血中 IgG、IgM、IgA の推移
- 血中 B 細胞（CD19 陽性細胞、CD20 陽性細胞）数、T 細胞（CD3 陽性細胞）数の推移
- ヒト抗キメラ抗体（HACA）の発現の有無

主要評価項目及び副次評価項目については、最大の解析対象集団（FAS）及び治験実施計画書に適合した解析対象集団（per protocol set、以下、PPS）、それ以外については、安全性解析対象集団（safety analysis set、以下、SAS）、薬物濃度解析対象集団及び薬物動態パラメータ解析対象集団を対象に解析を行った。

有効性評価の主たる解析対象集団は FAS（二重盲検期：FAS 24、長期投与期：FAS 48）とするが、人口統計学的および他の基準値の特性は安全性評価にも用いることから、解析対象集団を SAS（二重盲検期：SAS 24、長期投与期：SAS 48）とした場合も提示した。

また、PPS を解析対象集団として、主要評価項目に対する主たる解析を実施した。

解析対象集団の内訳を表 2.5.4-1 及び表 2.5.4-2 に示す。

長期投与期に移行した二重盲検期の実薬投与群は本薬の再投与の位置づけとなり、長期投与期に移行した二重盲検期のプラセボ投与群は、長期投与期において初めて本薬が投与されることから、本モジュールの長期投与期における群の表記については、二重盲検期における実薬投与群を「実薬再投与群」、二重盲検期におけるプラセボ投与群を「プラセボ投与後の実薬投与群」と表記して記述した。

表 2.5.4-1　　二重盲検期の解析対象集団

項目	採否	実薬投与群 n(%)	プラセボ投与群 n(%)
安全性解析対象集団（SAS 24）	採用 不採用	28(100.0%) 0(0.0%)	26(92.9%) 2(7.1%)
最大の解析対象集団（FAS 24）	採用 不採用	28(100.0%) 0(0.0%)	26(92.9%) 2(7.1%)
治験実施計画書に適合した 解析対象集団（PPS）	採用 不採用	27(96.4%) 1(3.6%)	25(89.3%) 3(10.7%)

参照：5.3.5.1-1　表 11.1-1 より作成。

表 2.5.4-2　　長期投与期の解析対象集団

項目	採否	実薬再投与群 n(%)	プラセボ投与後の 実薬投与群 n(%)
安全性解析対象集団（SAS 48）	採用 不採用*1	26 (92.9%) 2 (7.1%)	20(71.4%) 8 (28.6%)
最大の解析対象集団（FAS 48）	採用 不採用*1	26 (92.9%) 2 (7.1%)	20 (71.4%) 8 (28.6%)

*1　不採用：長期投与に移行していない症例も含む。
参照：5.3.5.1-2　表 11.1-1 より作成。

2.5.4.1　有効性評価に用いた臨床試験の概略

評価資料である IDEC-C2B8 試験の概略について、2.5.1.1.2 に示した。有効性評価の概要は以下のとおりである。

IDEC-C2B8 試験は、SSc に対する本薬の有効性及び安全性を検討した二重盲検期（プラセボ対照・無作為化・二重盲検・並行群間比較試験、多施設）、及び、長期投与期（単群・非盲検試験、多施設）から成る臨床第 II 相試験である。

主な選択基準は、SSc 診療ガイドラインに定めた SSc の診断基準を満たし mRTSS による皮膚硬化の重症度が 2（moderate）以上の SSc 患者であり、同意取得時の年齢が 20 歳以上 80 歳未満の患者等である。主な除外基準は、SSc に伴う肺高血圧症を有する患者、間質性肺炎以外の SSc に伴う重篤な合併症（腎クリーゼなど）を有する患者、十分な呼吸機能上の予備能がないと判断された患者等である。

治療は、本薬 1 回投与量 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する 4 週間の治療期間と、その後 20 週間の後観察期間を合わせて 1 クールとした。二重盲検期では、治験薬（無作為に割付けられた本薬又はプラセボ）を投与する 1 クールを施行し、長期投与期では、本薬のみの投与を追加で 1 クール施行した。

主要評価項目は、二重盲検期の治験薬投与開始後 24 週目における前観察期からの、mRTSS による皮膚硬化の絶対変化量とした。副次評価項目として、呼吸機能検査による%FVC、%DLco 及び TLC、間質性肺炎の血清マーカーとしての肺胞上皮由来蛋白 KL-6、SP-A、SP-D の推移、間質性肺疾患の重症度の推移（SSc 診療ガイドラインの間質性肺疾患の重症度分類を使用）、皮膚病理組織の厚さ（患者より同意が得られた場合のみ）、SF-36 による HRQOL の評価、HAQ-DI による SSc 患者の QOL 評価、SSc に関する血液学的所見である各種自己抗体及び抗核抗体の推移、血中免疫グロブリンの推移、血中 B・T 細胞数の推移、HACA の発現の有無、とした。その他、薬物動態評価、安全性評価として全有害事象の

発現率、重症度、因果関係及び転帰、Infusion Reaction の発現率及び重症度、臨床検査パラメータ、バイタルサイン、体重、心電図及び心エコー所見の変化についても検討した。

2.5.4.2　患者背景

IDEC-C2B8 試験における解析対象集団（FAS 24）54 例（実薬投与群：28 例、プラセボ投与群：26 例）の人口統計学的データの要約を表 2.5.4.2-1 に示した。

FAS 24 の 54 例中、男性は 5 例、女性は 49 例であり、実薬投与群およびプラセボ投与群のいずれの群においても症例の多くが女性（実薬投与群：89.3%、プラセボ投与群：92.3%）であった。SSc の罹病期間は 6 年以内が 54 例中 30 例（55.6%）、6 年超が 24 例（44.4%）であった。

表 2.5.4.2-1　人口統計学的データの要約（FAS 24）

項目	統計量	全体 (n=54)	実薬投与群 (n=28)	プラセボ投与群 (n=26)
性別	男	5 (9.3%)	3 (10.7%)	2 (7.7%)
	女	49 (90.7%)	25 (89.3%)	24 (92.3%)
年齢（歳）	例数	54	28	26
	平均値	48.7	49.1	48.3
	標準偏差	12.1	14.4	9.2
	最大値	78	78	66
	中央値	48.0	47.5	48.0
	最小値	27	27	27
身長（cm）	例数	54	28	26
	平均値	159.17	159.70	158.60
	標準偏差	7.27	7.83	6.73
	最大値	176.0	175.2	176.0
	中央値	159.15	160.30	158.35
	最小値	146.1	146.2	146.1
体重（kg）	例数	54	28	26
	平均値	55.62	54.91	56.38
	標準偏差	10.55	7.70	13.07
	最大値	92.8	68.2	92.8
	中央値	56.00	56.50	53.30
	最小値	36.5	42.1	36.5
努力肺活量（%FVC)	例数	54	28	26
	平均値	89.19	88.98	89.41
	標準偏差	16.17	15.74	16.92
	最大値	159.6	123.8	159.6
	中央値	87.00	88.85	85.75
	最小値	63.2	63.2	70.8

表 2.5.4.2-1　人口統計学的データの要約（FAS 24）（続き）

項目	統計量	全体 (n=54)	実薬投与群 (n=28)	プラセボ投与群 (n=26)
一酸化炭素肺拡散能（%DLco）	例数	54	28	26
	平均値	82.64	83.42	81.81
	標準偏差	17.81	18.90	16.89
	最大値	125.4	125.4	109.7
	中央値	79.50	78.85	80.80
	最小値	38.7	42.1	38.7
全肺気量（TLC）（mL）	例数	54	28	26
	平均値	4023.89	3997.86	4051.92
	標準偏差	1023.14	937.50	1126.26
	最大値	8110.0	6390.0	8110.0
	中央値	3820.00	4000.00	3810.00
	最小値	2550.0	2550.0	3000.0
間質性肺疾患の重症度評価	Normal	6 (11.1%)	3 (10.7%)	3 (11.5%)
	Mild	37 (68.5%)	19 (67.9%)	18 (69.2%)
	Moderate	11 (20.4%)	6 (21.4%)	5 (19.2%)
	Severe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	very severe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	不明・未実施	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
心機能検査（心臓超音波検査）	異常あり	46 (85.2%)	24 (85.7%)	22 (84.6%)
	異常なし	8 (14.8%)	4 (14.3%)	4 (15.4%)
	不明・未実施	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
心機能検査（12 誘導心電図検査）	異常あり	9 (16.7%)	6 (21.4%)	3 (11.5%)
	異常なし	45 (83.3%)	22 (78.6%)	23 (88.5%)
	不明・未実施	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚病理組織の厚さ（μm）	例数	14	8	6
	平均値	1496.5	1500.1	1491.7
	標準偏差	318.8	307.5	363.1
	最大値	2065	2065	2046
	中央値	1448.0	1487.0	1411.0
	最小値	1101	1101	1140
皮膚硬化の合計（mRTSS）	例数	54	28	26
	平均値	15.0	14.4	15.7
	標準偏差	4.7	3.7	5.5
	最大値	31	21	31
	中央値	14.0	14.0	14.0
	最小値	10	10	10

表 2.5.4.2-1　人口統計学的データの要約（FAS 24）（続き）

項目		統計量	全体 (n=54)	実薬投与群 (n=28)	プラセボ投与群 (n=26)
血清マーカー（間質性肺炎）	KL-6 (U/mL)	例数	54	28	26
		平均値	710.5926	625.4286	802.3077
		標準偏差	838.1748	629.8853	1021.7687
		最大値	4598.000	2534.000	4598.000
		中央値	417.0000	417.0000	425.0000
		最小値	84.000	84.000	130.000
	SP-A (ng/mL)	例数	54	28	26
		平均値	41.1370	40.0393	42.3192
		標準偏差	25.8976	25.3456	26.9307
		最大値	148.700	118.900	148.700
		中央値	31.5000	31.0500	35.6500
		最小値	9.200	9.200	16.900
	SP-D (ng/mL)	例数	54	28	26
		平均値	146.8222	139.4750	154.7346
		標準偏差	103.7820	83.1157	123.4806
		最大値	661.000	362.500	661.000
		中央値	131.0000	123.5000	145.6000
		最小値	25.500	25.500	29.300
全身性強皮症の診断根拠	両側性の手指を越える皮膚硬化	あり	54 (100.0%)	28 (100.0%)	26 (100.0%)
		なし	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	手指に限局する皮膚硬化	あり	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		なし	54 (100.0%)	28 (100.0%)	26 (100.0%)
	爪郭部毛細血管異常	あり	53 (98.1%)	28 (100.0%)	25 (96.2%)
		なし	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)
	手指尖端の陥凹性瘢痕あるいは指尖潰瘍	あり	42 (77.8%)	22 (78.6%)	20 (76.9%)
		なし	12 (22.2%)	6 (21.4%)	6 (23.1%)
	両側下肺野の間質性陰影	あり	45 (83.3%)	24 (85.7%)	21 (80.8%)
		なし	9 (16.7%)	4 (14.3%)	5 (19.2%)
	抗 Scl-70（トポイソメラーゼ I）抗体、抗セントロメア抗体、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体のいずれかが陽性	あり	44 (81.5%)	24 (85.7%)	20 (76.9%)
		なし	10 (18.5%)	4 (14.3%)	6 (23.1%)

表 2.5.4.2-1　人口統計学的データの要約（FAS 24）（続き）

項目	統計量	全体 (n=54)	実薬投与群 (n=28)	プラセボ投与群 (n=26)
全身性強皮症の罹病期間（ヶ月）	例数	54	28	26
	平均値	79.2	87.1	70.7
	標準偏差	67.1	72.5	61.1
	最大値	268	268	248
	中央値	52.0	58.5	52.0
	最小値	0	0	9
	6 年以内	30 (55.6%)	15 (53.6%)	15 (57.7%)
	6 年超	24 (44.4%)	13 (46.4%)	11 (42.3%)
	不明・未実施	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
間質性肺疾患合併の有無	あり	48 (88.9%)	25 (89.3%)	23 (88.5%)
	なし	6 (11.1%)	3 (10.7%)	3 (11.5%)
	不明・未実施	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

参照：5.3.5.1-1　表 11.2-1。

2.5.4.3　有効性の評価

2.5.4.3.1　主な有効性の結果

IDEC-C2B8 試験に登録され、治験薬が投与された 54 例の主な有効性の結果について以下に示す。

2.5.4.3.1.1　主要評価項目

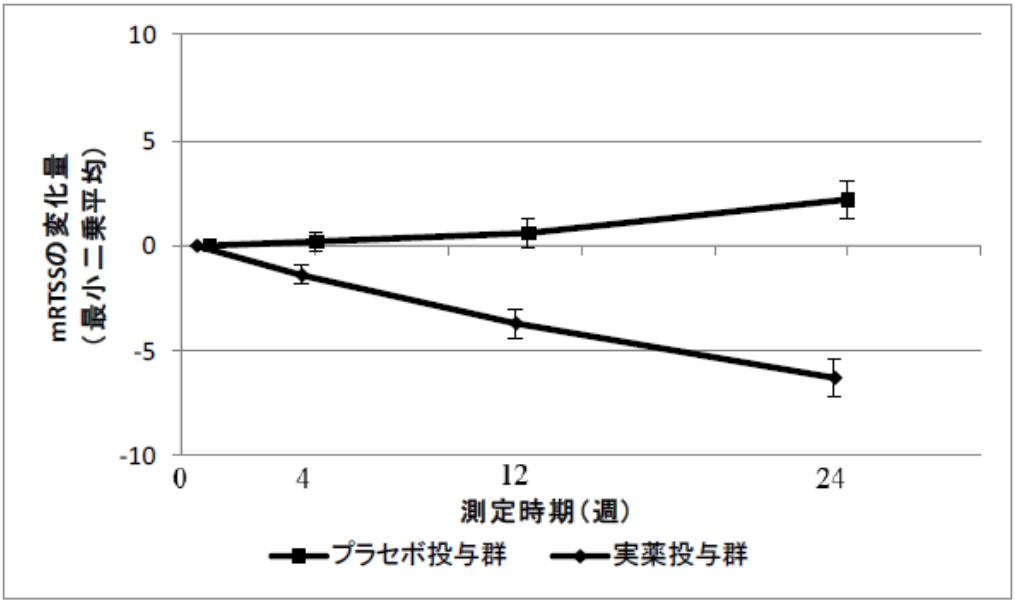
IDEC-C2B8 試験の主要評価項目は、SSc 診療ガイドライン [23)]にも記載されている通り、国際的にも、また、日常診療においても SSc の重症度評価に広く用いられているスキンスコアである mRTSS を設定した。

24 週時における mRTSS による皮膚硬化の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、実薬投与群が-6.297±0.883、プラセボ投与群が 2.140±0.917 で、両群間の差は-8.438（-10.999～-5.876）（p<0.001）であり、プラセボ投与群と比較して、実薬投与群で統計学的に有意な皮膚硬化の改善が認められた（表 2.5.4.3.1.1-1、図 2.5.4.3.1.1-1）。

表 2.5.4.3.1.1-1　mRTSS による皮膚硬化の変化量 (MMRM)

測定時期	投与群	最小二乗平均				
		推定値	標準誤差	95%信頼区間		p 値
				下限	上限	
4 週	実薬投与群 (n=28)	-1.405	0.448	-2.304	-0.505	
	プラセボ投与群 (n=26)	0.140	0.464	-0.793	1.074	
	実薬投与群 - プラセボ投与群	-1.545	0.649	-2.849	-0.241	0.021
12 週	実薬投与群 (n=28)	-3.690	0.693	-5.081	-2.299	
	プラセボ投与群 (n=26)	0.565	0.735	-0.909	2.040	
	実薬投与群 - プラセボ投与群	-4.256	1.012	-6.287	-2.224	<0.001
24 週	実薬投与群 (n=28)	-6.297	0.883	-8.072	-4.522	
	プラセボ投与群 (n=26)	2.140	0.917	0.299	3.982	
	実薬投与群 - プラセボ投与群	-8.438	1.275	-10.999	-5.876	<0.001

参照：5.3.5.1-1　表 11.4.1.1-1 より作成。



参照：5.3.5.1-1　図 11.4.1.1-1。

図 2.5.4.3.1.1-1　mRTSS による皮膚硬化の変化量 (MMRM)

また、PPS を対象とした 24 週時における mRTSS による皮膚硬化の変化量についても、FAS の結果を支持するものであった。

IDEC-C2B8 試験の有効性に関する主要評価項目は上述のとおりであるが、前観察期間（ベースライン）から 48 週時までの mRTSS による皮膚硬化の絶対変化量についても解析した（FAS 48）。

長期投与期におけるベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）は、各々、28 週時は実薬再投与群が-6.5±0.6、プラセボ投与後の実薬投与群が-2.3±1.3、36 週時は実薬再投与群が-7.9±0.7、プラセボ投与後の実薬投与群が-3.6±1.0、48 週時は実薬再投与群が-8.9±0.6、プラセボ投与後の実薬投与群が-6.1±1.0 で、実薬投与群では第 2 クール以降も継続して経時的な皮膚硬化スコアの減少が認められた。また、プラセボ投与群においても、プラセボが

投与された期間中（24 週時まで）は皮膚硬化スコアが増加したが、実薬投与後の 28 週時以降、経時的な皮膚硬化スコアの減少が認められた（表 2.7.3.2.2-1 参照）。

2.5.4.3.1.2　副次評価項目

1.　%努力性肺活量（%FVC）

(1)　24 週時の%FVC の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、実薬投与群が-0.252±0.914、プラセボ投与群が-2.556±1.000 であり、両群間の差は 2.304（-0.426～5.034）（p=0.096）であった。なお、実薬投与群では 24 週時でベースラインからの改善には至らず、プラセボ投与群と比較しても、実薬投与群で統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.7.3.3.2.2-1、図 2.7.3.3.2.2-1 参照）。

(2)　28 週時の%FVC の変化量（平均値±標準誤差）は、実薬再投与群が 0.83±0.74、プラセボ投与後の実薬投与群が-0.85±1.57、36 週時は実薬再投与群が 0.85±0.81、プラセボ投与後の実薬群が-2.27±1.60、48 週時は実薬再投与群が 0.38±0.86、プラセボ投与後の実薬投与群が-0.65±1.56 であり、実薬再投与群では第 2 クール後である 28 週以降に改善が認められたが、プラセボ投与後の実薬投与群では 28 週時以降、ベースラインからの改善は認められなかった（表 2.7.3.3.2.2-2 参照）。

2.　一酸化炭素肺拡散機能（%DLco）

(1)　24 週時の%DLco の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、実薬投与群が-1.593±1.517、プラセボ投与群が-3.786±1.649 であり、両群間の差は 2.193（-2.313～6.699）（p=0.333）であり、プラセボ投与群と比較して、実薬投与群で統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.7.3.3.2.2-3 参照）。

(2)　28 週時の%DLco の変化量（平均値±標準誤差）は、実薬再投与群が-3.06±1.19、プラセボ投与後の実薬投与群が-5.62±1.43、36 週時は実薬再投与群が-2.28±1.36、プラセボ投与後の実薬投与群が-4.79±1.88、48 週時は実薬再投与群が-0.73±1.78、プラセボ投与後の実薬投与群が-3.40±3.00 であり、実薬再投与群では第 2 クール以降である 48 週時でもベースラインから改善するまでは認められず、プラセボ投与後の実薬投与群でも実薬投与後の 28 週時以降、ベースラインからの改善は認められなかった（表 2.7.3.3.2.2-4 参照）。

3.　全肺気量（TLC）

(1)　24 週時の TLC の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）(mL)は、実薬投与群が-64.469±44.199、プラセボ投与群が-81.148±49.497 であり、両群間の差は 16.679（-118.089～151.447）（p=0.803）であり、プラセボ投与群と比較して実薬投与群で統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.7.3.3.2.2-5 参照）。

(2)　28 週時の TLC 変化量（平均値±標準誤差）(mL)は、実薬再投与群が 3.5±38.8、プラセボ投与後の実薬投与群が-131.5±60.9、36 週時は実薬再投与群が 2.4±35.2、プラセボ投与後の実薬投与群が-47.9±55.1、48 週時は実薬再投与群が 31.7±40.6、プラセボ投与後の実薬投与群が-114.7±70.8 であり、実薬再投与群では第 2 クール以降である 28 週以降から改善が認められたが、プラセボ投与後の実薬投与群では実薬投与後の 28 週時以降、ベースラインからの改善は認められなかった（表 2.7.3.3.2.2-6 参照）。

4.　肺胞上皮由来蛋白（KL-6, SP-A, SP-D）の推移

(1)　KL-6 測定値（平均値±標準偏差）

- 実薬投与群で、ベースライン 650.1±673.9 U/mL、4 週時 619.8±647.5 U/mL、12 週時 600.4±630.2 U/mL、24 週時 582.5±588.1 U/mL、プラセボ投与群ではベースライン

858.3±1199.9 U/mL、4 週時 814.3±1237.8 U/mL、12 週時 640.0±678.7 U/mL、24 週時 664.6±678.1 U/mL であり、いずれの群においても 24 週時の測定値はベースラインから低下した（FAS 24）。

- 長期投与期以降、実薬再投与群においては引き続き経時的に減少し、48 週時には 491.9±433.0 U/mL まで低下したが、プラセボ投与後の実薬投与群では、24 週時までのプラセボ投与期ではベースライン時と比べほぼ変化は認められなかったが、実薬投与後は徐々に上昇を認め、48 週時には 747.1±791.9 U/mL であった（FAS 48）。

(2)　SP-A 測定値（平均値±標準偏差）

- 実薬投与群で、ベースライン 41.95±28.24 ng/mL、4 週時 43.54±26.92 ng/mL、12 週時 43.28±26.78 ng/mL、24 週時 43.35±24.47 ng/mL、プラセボ投与群ではベースライン 41.69±23.05 ng/mL、4 週時 44.08±29.03 ng/mL、12 週時 45.89±31.72 ng/mL、24 週時 50.88±42.63 ng/mL で、24 週時の測定値はいずれの群においてもベースラインからわずかな上昇を認めた（FAS 24）。
- 長期投与期以降、実薬再投与群においては 48 週時にわずかな減少を認めたが、プラセボ投与後の実薬投与群では、24 週時までのプラセボ投与期ではベースライン時と比べわずかな上昇が認められ、実薬投与後にはそれまでのわずかな上昇がベースライン位まで戻りつつあった（FAS 48）。

(3)　SP-D 測定値（平均値±標準偏差）

- 実薬投与群で、ベースライン 153.243±120.600 ng/mL、4 週時 153.186±108.777 ng/mL、12 週時 145.575±93.627 ng/mL、24 週時 144.589±108.726 ng/mL、プラセボ投与群ではベースライン 141.269±89.791 ng/mL、4 週時 156.740±109.781 ng/mL、12 週時 171.164±131.666 ng/mL、24 週時 190.195±215.416 ng/mL であり、いずれの群においても 24 週時の測定値はベースラインから増加した（FAS 24）。
- 長期投与期以降は、実薬再投与群においては第 2 クール以降一時的にわずかに低下したが、48 週時にはベースラインに戻りつつあった。プラセボ投与後の実薬投与群では、24 週時までのプラセボ投与期ではベースライン時と比べ上昇が認められ、実薬投与後はわずかな上下降を辿った（FAS 48）。

5.　間質性肺炎の重症度の推移

間質性肺疾患の重症度は、0：normal、1：mild、2：moderate、3：severe、4：very severe を用いて判断された。

前観察期間と 24 週時の重症度においては、実薬投与群では unknown を除く 27 例中、改善が 3 例（11.1%）、不変が 23 例（85.2%）、悪化が 1 例（3.7%）に認められた。一方、プラセボ投与群においては、unknown を除く 22 例中、改善は 0 例、不変が 17 例（77.3%）、悪化が 5 例（22.7%）であった。また、24 週時の間質性肺疾患の重症度の共分散分析においては、実薬投与群は 1.024±0.080、プラセボ投与群は 1.335±0.088 であり両群の差は-0.311±0.120(-0.552 ~ -0.070)であった。

FAS 48 における間質性肺疾患の重症度スコアの要約統計量（平均値±標準誤差）は、実薬再投与群ではベースライン時 1.1±0.5、24 週時 1.0±0.6、48 週時 1.2±0.6 であり、プラセボ投与後の実薬投与群ではベースライン時 1.1±0.5、24 週時 1.3±0.7、48 週時 1.2±0.9 であり、両群ともベースライン時に比べ変化はなかった。

6.　皮膚病理組織の厚さ

同意が得られた 14 例（実薬投与群：8 例、プラセボ投与群：6 例）について、皮膚組織を採取して検討した。

24 週時の病理組織の厚さは、実薬投与群及びプラセボ投与群ともに患者間のばらつきが大きく、投与群間の差は認められなかった（p=0.102、固定効果の Type III 検定）。

一方、FAS 48 において、皮膚病変の病理組織の厚さ（平均値±標準誤差）は、実薬投与群ではベースライン時は 1500.1±307.5 μm、24 週時には 1335.6±441.8 μm、48 週時には 1095.9±160.2 μm であり、投与を経る毎にベースライン時に比べ厚さが減少した。プラセボ投与群ではベースライン時 1491.7±363.1 μm であり、プラセボ投与後の 24 週時には 1650.8±495.6 μm と増加したが、本薬 1 クール後の 48 週時には 1005.8±159.2 μm とベースライン時と比較して減少しており、組織学的に本薬の効果が認められた（5.3.5.1-2　表 14.2-9 参照）。

7. MOS 36 Item Short Form Health Survey（SF-36）による健康関連 QOL（HRQOL）の評価

SF-36 による HRQOL の評価として、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）、心の健康の 8 つの項目に対する QOL を評価したところ、実薬投与群、プラセボ投与群のいずれの群においても、ベースラインからの 24 週時及び 48 週時の平均スコアの変化量は共に小さく、統計的に有意な差が見られた項目はなかった。

8. Health Assessment Questionnaire Disability Index（HAQ-DI）による SSc 患者の QOL 評価

HAQ-DI による QOL 評価として、8 つのカテゴリー（着衣と身繕い、起立、食事、歩行、衛生、動作、握力、その他）から QOL を評価した。

ベースラインからの平均スコアの変化量（最小二乗平均±標準誤差）は、4 週時に実薬投与群が-0.029±0.051、プラセボ投与群が 0.035±0.054 であり、実薬投与群で低下が認められたが、両群間に統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.391）。12 週時、24 週時はいずれの群も平均スコアが上昇した。

長期投与期では、両群ともベースライン時に比べ 28 週時、36 週時、48 週時で平均スコアが上昇したが、明らかな変化は認められなかった。

9. SSc に関する血液学的所見である自己抗体及び抗核抗体の推移

抗セントロメア抗体、抗 Scl-70（トポイソメラーゼ I）抗体、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体、抗 ssDNA 抗体、抗 dsDNA 抗体、抗 CL 抗体、抗 β_2-GP1 抗体、LAC、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体、c-ANCA、p-ANCA、抗 U1-RNP 抗体を測定した。

二重盲検期において、抗セントロメア抗体価（平均値±標準偏差）は、実薬投与群ではベースライン 26.41±55.03、4 週時 27.59±57.90、12 週時 27.31±57.25、24 週時 29.29±61.56、プラセボ投与群ではベースライン 22.83±47.10、4 週時 23.02±47.72、12 週時 19.09±41.49、24 週時 19.18±40.29 でありいずれの群においても期間を通じて変化は認められなかった。また、抗 Scl-70（トポイソメラーゼ I）抗体も実薬投与群ではベースライン 70.08±68.52、4 週時 70.65±67.87、12 週時 68.61±66.43、24 週時 70.19±67.49、プラセボ投与群ではベースライン 67.10±66.74、4 週時 64.19±66.28、12 週時 69.82±68.68、24 週時 71.50±70.70 であり、いずれの群においても期間を通じて変化は認められなかった。

他の自己抗体及び抗核抗体（抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体、抗 ssDNA 抗体、抗 dsDNA 抗体、抗 CL 抗体、抗 β_2-GP1 抗体、LAC、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体、c-ANCA、p-ANCA、抗 U1-RNP 抗体）においても同様、いずれの群においても期間を通じて変化は認められなかった。

長期投与期の実薬再投与群においては、抗 Scl-70（トポイソメラーゼ I）抗体、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体、抗 CL 抗体、抗 SS-B 抗体について、ベースライン時より 48 週時においてそれぞれ 13.4%、28.5%、46.2%の減少が認められた。抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体及び抗 CL 抗体については、プラセボ投与後の実薬投与群においてもベースライン時より 48 週

時においてそれぞれ 21.1%、50.0%の減少が認められた。抗セントロメア抗体等その他の自己抗体及び抗核抗体については、期間を通じて変化は認められなかった。

10. T 細胞（CD3 陽性細胞）数の推移
T 細胞（CD3 陽性細胞）数について、二重盲検期、長期投与期を通じて、いずれの群においてもベースライン付近で増減を繰り返していたが、期間を通じて著明な変化は見られなかった（2.7.3.3.2.2 参照）。

11. 血中 IgG、IgM、IgA の推移
2.5.5.8.2 を参照。

12. キメラ抗体（HACA）の発現の有無
2.5.3.3.2、2.5.5.6.3 を参照。

13. 血中 B 細胞（CD19 陽性細胞、CD20 陽性細胞）数の推移
2.5.3.3.1 を参照。

2.5.4.4　特別な患者集団及び状況下における有効性

2.5.4.4.1　罹患期間の違いにおける有効性

IDEC-C2B8 試験において、罹病期間（6 年以内／超）を層別因子とした解析を実施した。
罹病期間が 6 年以内の患者は、実薬投与群 15 例、プラセボ投与群 15 例であった。24 週時の mRTSS の変化量（最小二乗平均±標準誤差）は、実薬投与群-7.292±1.338、プラセボ投与群 2.797±1.339、両群間の差（95%信頼区間）は-10.089（-13.993～-6.185）（p<0.001）であった。
罹病期間が 6 年超の患者は、実薬投与群 13 例、プラセボ投与群 11 例であった。24 週時の mRTSS の変化量（最小二乗平均±標準誤差）は、実薬投与群-5.085±1.100、プラセボ投与群 1.188±1.195、両群間の差（95%信頼区間）は-6.273（-9.644～-2.903）（p<0.001）であった。

罹病期間（6 年以内／超）のいずれの部分集団においても、24 週時の mRTSS の変化量はプラセボ投与群と比較して、実薬投与群で有意な低下が認められた（2.7.3.3.3.1 参照）。

2.5.4.4.2　間質性肺炎の有無における有効性

IDEC-C2B8 試験において、間質性肺炎（有／無）を層別因子とした解析を実施した。
間質性肺炎を合併している患者は、実薬投与群 25 例、プラセボ投与群 23 例であった。24 週時の mRTSS の変化量（最小二乗平均±標準誤差）は、実薬投与群-6.012±0.888、プラセボ投与群 2.160±0.925、両群間の差（95%信頼区間）は-8.172（-10.757～-5.586）（p<0.001）であり、プラセボ投与群と比較して、実薬投与群で有意な低下が認められた（表 2.7.3.3.3.1-1、図 2.7.3.3.3.1-1 参照）。
間質性肺炎を合併していない患者は、実薬投与群 3 例、プラセボ投与群 3 例であった。24 週時の mRTSS の変化量（最小二乗平均±標準誤差）は、実薬投与群-8.744±3.100、プラセ

ボ投与群 2.015±3.108、両群間の差（95%信頼区間）は-10.759（-22.237～0.718）（p=0.061）であり、間質性肺炎（有／無）のいずれの部分集団においても、24 週時の mRTSS の変化量はプラセボ投与群と比較して、実薬投与群で低下した。

また、24 週時の%FVC の変化量（最小二乗平均±標準誤差）は、実薬投与群で 0.091±0.961、プラセボ投与群で-2.868±1.053 であり、両群間の差（95%信頼区間）は 2.959（0.082～5.835）（p=0.044）であり、プラセボ投与群と比較して実薬投与群で、統計学的に有意な改善が認められた（表 2.7.3.3.3.2-1、図 2.7.3.3.3.2-1 参照）。

2.5.4.4.3　繰り返し投与における有効性

IDEC-C2B8 試験においては、生体内 B 細胞の消失に十分で、かつ安全に投与可能な用法・用量として、B 細胞リンパ腫等を対象とした承認用法・用量である 375 mg/m^2/回/週の 4 回投与を参考とし、導入療法として選択した（二重盲検期）。B 細胞性悪性リンパ腫においては、本薬により B 細胞を継続して枯渇できることが認められていることから、追加の投与として 375 mg/m^2/回/週の 4 回投与を実施した（長期投与期）。

長期投与期の mRTSS による皮膚硬化の絶対変化量（FAS 48）について、28 週時は-6.5±0.6、36 週時は-7.9±0.7、48 週時は-8.9±0.6 という結果が示されており、本薬 2 クール以降も継続して経時的な皮膚硬化スコアの減少が認められた（表 2.7.3.3.2.1-5 参照）。

なお、二重盲検期から長期投与期を経た治療期間中、観察期間である 48 週時点まで、B 細胞数（CD19 陽性細胞）の平均値は継続して枯渇状態を維持していることから（2.5.3.3.1 参照）、症例数は限られているものの、薬理作用の面からも本薬の効果の持続が示唆された。

2.5.4.4.4　年齢が有効性に及ぼす影響

IDEC-C2B8 試験において、小児や高齢者等の特別な集団についての有効性の解析は実施していない。IDEC-C2B8 試験に登録され、本薬が投与された症例の最少年齢は 27 歳、最高年齢は 78 歳であった。

IDEC-C2B8 試験において、年齢中央値未満／以上の患者で層別解析を実施している（実薬投与群の年齢中央値は 47.5 歳、プラセボ投与群の年齢中央値は 48.0 歳）。年齢が中央値未満の患者は、実薬投与群 14 例、プラセボ投与群 11 例、年齢が中央値以上の患者は、実薬投与群 14 例、プラセボ投与群 15 例であった。

年齢が中央値未満の患者について、24 週時の mRTSS の変化量（最小二乗平均±標準誤差）は、実薬投与群-6.678±1.562、プラセボ投与群 4.794±1.762、両群間の差（95%信頼区間）は-11.472（-16.372～-6.573）（p<0.001）であり、プラセボ投与群と比較して実薬投与群で有意な低下が認められ、年齢が中央値以上の患者について、24 週時の mRTSS の変化量（最小二乗平均±標準誤差）は、実薬投与群-6.012±0.717、プラセボ投与群 0.279±0.693、両群間の差（95%信頼区間）は-6.291（-8.349～-4.233）（p<0.001）であり、プラセボ投与群と比較して実薬投与群で有意な低下が認められた。

年齢（中央値未満／以上）のいずれの部分集団においても、24 週時の mRTSS の変化量はプラセボ投与群と比較して、実薬投与群で有意に低下した結果が示された。

2.5.4.4.5　外因性要因

本薬は静脈内投与製剤であり、気候、文化的要因又は生活様式的な要因による特別な制限は必要ないと考えられるため、本薬の有効性に及ぼす外因性要因についての検討は行わなかった。

2.5.4.5　有効性のまとめ

IDEC-C2B8 試験において、主要評価項目である 24 週時における mRTSS による皮膚硬化の変化量は、プラセボ投与群と比較して、実薬投与群で統計学的有意差をもって改善が認められた（2.5.4.3.1.1 参照）。48 週時においても、mRTSS による皮膚硬化の変化量はプラセボ投与群と比較して、経時的に皮膚硬化スコアの減少が認められた。

%FVC、TLC については、二重盲検期では改善が見られなかったものの、長期投与期で本薬を 2 クール投与することにより改善が認められた。その他、肺胞上皮由来蛋白である KL-6 の測定値は二重盲検期から長期投与期にかけて低下した。間質性肺炎の重症度の推移については、プラセボ投与群において unknown を除く 22 例中、改善は 0 例、不変が 17 例（77.3%）、悪化が 5 例（22.7%）であったが、実薬投与群の unknown を除く 27 例中、改善が 3 例（11.1%）、不変が 23 例（85.2%）、悪化が 1 例（3.7%）に認められ、本薬を投与した症例で改善を認めた症例があった（2.5.4.3.1.2 参照）。

皮膚病変の病理組織の厚さについては、同意が取得された症例に限定されていたが、実薬投与群において、ベースライン時、24 週時、48 週時と本薬の投与を経る毎に厚さが減少し、プラセボ投与群においても、二重盲検期では悪化傾向にあったが、長期投与期の実薬投与後 48 週時にはベースライン時と比較して減少しており、組織学的に本薬の効果が認められた（2.5.4.3.1.2 6 参照）。さらに、SSc に関連する自己抗体及び抗核抗体について、抗 Scl-70（トポイソメラーゼ I）抗体、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体、抗 CL 抗体、抗 SS-B 抗体について、長期投与期の実薬再投与群で減少が認められた（2.5.4.3.1.2 参照）。特に、抗 Scl-70（トポイソメラーゼ I）抗体や抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体は、重症型の dsSSc や皮膚硬化の高度及び広範囲の悪化にも関与しているとの報告があり、mRTSS 改善の結果をサポートする結果であると考えられた。

以上より、SSc 患者に対する本薬の投与により、主要評価項目である mRTSS が統計学的に有意に改善した結果が得られ、その他の評価項目においても本薬投与による有効性が示唆されたことから、本薬は SSc に対し有用な治療となり得ることが確認された。

2.5.5　安全性の概括評価

SSc に対する安全性は、国内で医師主導治験として行われた IDEC-C2B8 試験に基づいて評価された。

IDEC-C2B8 試験は 56 例が登録され、そのうちプラセボ投与群の治験薬未投与例の 2 例を除く 54 例（実薬投与群：28 例、プラセボ投与群：26 例）が治験薬を 1 回以上投与され、二重盲検期の安全性評価対象集団（SAS 24）に含められた。除外された治験薬未投与例 2 例（プラセボ投与群）の内訳は、除外基準に抵触していることが判明した症例（HBs 抗体が確認された）、治験責任（分担）医師の判断で治験を中止すべきであると判断した症例（登録後に発熱により医師の判断で登録中止になった）が各 1 例であった。二重盲検期を完遂した 49 例のうち長期投与期に移行した 46 例（実薬投与群：26 例、プラセボ投与群：20 例）が長期投与期の安全性評価対象集団（SAS 48）に含められた。なお、SAS 24、SAS 48 はそれぞれ FAS 24、FAS 48 と同様の解析集団である（2.7.4.1.1.2 参照）。

IDEC-C2B8 試験において収集された安全性情報において、有害事象、副作用、重篤な有害事象及び、その重症度の評価、因果関係の評価について記録した。有害事象及び重篤な有害事象の収集期間は、治験薬投与日から追跡調査時までとした。臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）又はその他の安全性評価項目（例：心電図、バイタルサイン）の異常（投与前値からの悪化を含む）は、治験責任（分担）医師が医学的及び科学的判断に基づいて臨床的に重要と判断した場合、有害事象又は重篤な有害事象として記録した（2.7.4.1.1.2 参照）。

2.5.5.1　治験薬の投与状況

IDEC-C2B8 試験の投与方法については以下の通りである。

1 回投与量 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する 4 週間の「治療期間」と、その後 20 週間の「後観察期間」を合わせて 1 クールとする。

二重盲検期では、治験薬（無作為に割付けられた実薬又はプラセボ）を投与する 1 クールを実施し、長期投与期では、実薬のみの投与を追加で 1 クール実施した。

1.　IDEC-C2B8 試験　二重盲検期

二重盲検期の治験薬の投与回数について、実薬投与群で 3 回投与が 1 例あるが、当該症例は、残り 1 回分の投与が許容範囲外の投与日になったためで、実際には 4 回投与されている。また、二重盲検期のプラセボ投与群において 1 回投与が 1 例あるが、当該症例は重篤な有害事象として、肝酵素上昇の悪化、および、胆道系酵素上昇の悪化の 2 件が発現したため投与中止となった（2.7.4.2.1.3 参照）。

二重盲検期において、許容範囲内の投与日に限定した投与回数の集計結果では、投薬回数が 4 回未満の症例は、3 回が実薬投与群で 1 例（3.6%）、1 回がプラセボ投与群で 1 例（3.8%）であった。プラセボ投与群の 1 例は肝酵素上昇の副作用のために 1 回目の投与で治療中止となった（表 2.7.4.1.2-2 参照）。

2.　IDEC-C2B8 試験　長期投与期

長期投与期における治験薬の投与回数について、全症例で規定の 4 回を投与されているが、許容範囲内の投与日に限定した投薬回数の集計結果では、投与回数が 4 回未満の症例は、3 回が実薬再投与群で 1 例（3.8%）、プラセボ投与後の実薬投与群で 2 例（10.0%）であった（表 2.7.4.1.2-3 参照）。

2.5.5.2　安全性情報の概要

2.5.5.2.1　有害事象の発現率

1.　IDEC-C2B8 試験　二重盲検期

IDEC-C2B8 試験の二重盲検期の有害事象発現率は、実薬投与群の 100%（28/28 例）、プラセボ投与群で 88.5%（23/26 例）であった。

重篤な有害事象が二重盲検期の実薬投与群に 1 例 2 件（血中アルブミン減少、腎機能障害）、プラセボ投与群に 1 例 2 件（肝酵素上昇）発現した。
二重盲検期の有害事象の概要を表 2.5.5.2.1-1 に示す。

表 2.5.5.2.1-1　IDEC-C2B8 試験の二重盲検期における有害事象の例数、件数及び発現割合

二重盲検期	実薬投与群 n=28		プラセボ投与群 n=26	
	件数／例数	発現割合［95%信頼区間］	件数／例数	発現割合［95%信頼区間］
有害事象	86 件／28 例	100.0%　［87.7-100.0］	91 件／23 例	88.5%　［69.8-97.6］
重篤	2 件／1 例	3.6%	2 件／1 例	3.8%
非重篤	84 件／27 例	96.4%	89 件／22 例	84.6%

参照：表 2.7.4.2.1.1-1 より作成。

2.　IDEC-C2B8 試験　長期投与期

IDEC-C2B8 試験の長期投与期の有害事象発現率は、実薬再投与群の 73.1%（19/26 例）、プラセボ投与後の実薬投与群で 85.0%（17/20 例）であった。

重篤な有害事象が実薬再投与群で 1 例に 1 件（胆管炎）、プラセボ投与後の実薬投与群で 1 例に 2 件（肺炎球菌性肺炎、食欲減退）発現した。

また、長期投与期では infusion reaction はプラセボ投与後の実薬投与群で 1 例に 1 件発現した。

長期投与期の有害事象の概要を表 2.5.5.2.1-2 に示す。

表 2.5.5.2.1-2　IDEC-C2B8 試験の長期投与期における有害事象の例数、件数及び発現割合

長期投与期	実薬再投与群 n=26		プラセボ投与後の実薬投与群 n=20	
	件数／例数	発現割合［95%信頼区間］	件数／例数	発現割合［95%信頼区間］
有害事象	52 件／19 例	73.1%　［52.2-88.4］	43 件／17 例	85.0%　［62.1-96.8］
重篤	1 件／1 例	3.8%　［0.1-19.6］	2 件／1 例	5.0%　［0.1-24.9］
非重篤	51 件／18 例	69.2%　［48.2-85.7］	41 件／16 例	80.0%　［56.3-94.3］

参照：表 2.7.4.2.1.1-4 より作成。

2.5.5.2.2　副作用の発現率

1.　IDEC-C2B8 試験　二重盲検期

IDEC-C2B8 試験の二重盲検期における副作用発現率は、実薬投与群で 75%（21/28 例）、プラセボ投与群で 57.7%（15/26 例）であった。

また、重篤な副作用が二重盲検期のプラセボ投与群に 1 例 2 件（肝酵素上昇）発現した。

二重盲検期の副作用の概要を表 2.5.5.2.2-1 に示す。

表 2.5.5.2.2-1　IDEC-C2B8 試験の二重盲検期における副作用の例数、件数及び発現割合

二重盲検期	実薬投与群 N=28		プラセボ投与群 N=26	
	件数／例数	発現割合［95%信頼区間］	件数／例数	発現割合［95%信頼区間］
副作用	36 件／21 例	75.0%　［55.1-89.3］	31 件／15 例	57.7%［36.9-76.6］
重篤	0 件／0 例	0%	2 件／1 例	3.8%
非重篤	36 件／21 例	75.0%	29 件／14 例	53.8%

参照：表 2.7.4.2.1.1-1 より作成。

2.　IDEC-C2B8 試験　長期投与期

IDEC-C2B8 試験の長期投与期における副作用発現率は、実薬再投与群で 53.8%（14/26 例）、プラセボ投与後の実薬投与群で 60.0%（12/20 例）であった。

また、重篤な副作用が長期投与期のプラセボ投与群（プラセボ投与後に実薬を投与）に 1 例 1 件（肺炎球菌性肺炎）発現した。

その他、長期投与期のプラセボ投与群（プラセボ投与後に実薬を投与）に infusion reaction が 1 例発現した。症状は多汗症であり、非重篤と判断された。

長期投与期の副作用の概要を表 2.5.5.2.2-2 に示す。

表 2.5.5.2.2-2　IDEC-C2B8 試験の長期投与期における副作用例数、件数及び発現割合

長期投与期	実薬再投与群 n=26		プラセボ投与後の実薬投与群 n=20	
	件数／例数	発現割合［95%信頼区間］	件数／例数	発現割合［95%信頼区間］
副作用	20 件／14 例	53.8%　［33.4-73.4］	19 件／12 例	60.0%　［36.1-80.9］
重篤	0 件／0 例	0%　［0-13.2］	1 件／1 例	5.0%　［0.1-24.9］
非重篤	20 件／14 例	53.8%　［33.4-73.4］	18 件／11 例	55.0%　［31.5-76.9］

参照：表 2.7.4.2.1.1-4 より作成。

2.5.5.2.3　Grade 別有害事象及び副作用発現に関する解析

1.　IDEC-C2B8 試験　二重盲検期

IDEC-C2B8 試験の二重盲検期の有害事象を grade 別にみると、実薬投与群 28 例中、grade 1 が 20 件、grade 2 が 60 件、grade 3 が 5 件、grade 4 が 1 件発現した。Grade 4 の 1 件は、重篤な有害事象の腎機能障害であった（2.7.4.2.1.3 参照）。また、grade 3 の 5 件は、下痢、血中アルブミン減少、リンパ球数減少、好中球数減少、白血球数減少が各 1 件であり、血中アルブミン減少は重篤な有害事象であった（2.7.4.2.1.3 参照）。
プラセボ投与群においては、grade 1 が 28 件、grade 2 が 59 件、grade 3 が 4 件発現し、grade 4 以上は発現しなかった。Grade 3 の 4 件は、心筋症が 1 件、肝酵素上昇が 2 件、関節痛が 1 件であり、肝酵素上昇の 2 件は重篤な有害事象であった（2.7.4.2.1.3 参照）。

IDEC-C2B8 試験の二重盲検期の副作用については、実薬投与群 28 例中、grade 1 が 5 件、grade 2 が 28 件、grade 3 が 3 件発現した。Grade 4 以上は発現しなかった。また、grade 3 の 3 件は、リンパ球数減少、好中球数減少、白血球数減少であった。
プラセボ投与群 26 例においては、grade 1 が 13 件、grade 2 が 16 件、grade 3 が 2 件発現した。Grade 4 以上は発現しなかった。Grade 3 の 2 件は、肝酵素上昇であり、重篤な副作用と判断された（2.7.4.2.1.3、2.7.4.2.1.4 参照）。

2.　IDEC-C2B8 試験　長期投与期

IDEC-C2B8 試験の長期投与期の有害事象を grade 別にみると、実薬再投与群 26 例中、grade 1 が 17 件、grade 2 が 34 件、grade 3 が 1 件であり、grade 4 以上は発現しなかった。Grade 3 の 1 件は、重篤な有害事象として胆管炎が発現した（2.7.4.2.1.3 参照）。
プラセボ投与後の実薬投与群 20 例中においては、grade 1 が 12 件、grade 2 が 29 件、grade 3 が 2 件発現し、grade 4 以上は発現しなかった。Grade 3 の 2 件は、重篤な有害事象である肺炎球菌性肺炎（2.7.4.2.1.3 参照）及び infusion reaction である多汗症であった（2.7.4.2.1.4 参照）。

IDEC-C2B8 試験の長期投与期の副作用については、実薬再投与群 26 例中、grade 1 が 5 件、grade 2 が 15 件であり、grade 3 以上は発現しなかった。
プラセボ投与後の実薬投与群においては、grade 1 が 3 件、grade 2 が 14 件、grade 3 が 2 件であり、grade 4 以上は発現しなかった。Grade 3 の 2 件は、重篤な副作用である肺炎球菌性肺炎（2.7.4.2.1.3 参照）及び多汗症であった。多汗症は infusion reaction であると判断された（2.7.4.2.1.4 参照）。

2.5.5.3　比較的よくみられる有害事象

1.　IDEC-C2B8 試験　二重盲検期

IDEC-C2B8 試験の二重盲検期において、実薬投与群の 28 例中 28 例（100.0%）、プラセボ投与群の 26 例中 23 例（88.5%）に発現した有害事象のうち、10%以上で発現した有害事象は、実薬投与群 28 例中の発現割合が高かった順に、上咽頭炎 39.3%（11 例）、肺動脈弁閉鎖不全症 17.9%（5 例）、下痢 10.7%（3 例）、口内炎 10.7%（3 例）、C-反応性蛋白増加 10.7%

（3 例）、好中球数減少 10.7%（3 例）、白血球数減少 10.7%（3 例）であった。プラセボ投与群 26 例中では、発現割合が高かった順に、上咽頭炎 38.5%（10 例）、胃食道逆流性疾患 23.1%（6 例）、関節痛 15.4%（4 例）、肺動脈弁閉鎖不全症 11.5%（3 例）、胃腸炎 11.5%（3 例）、接触皮膚炎 11.5%（3 例）、皮膚潰瘍 11.5%（3 例）であった（表 2.7.4.2.1.1-2 参照）。

また、二重盲検期のプラセボ投与群と比較して実薬投与群において発現頻度が多い事象（5%以上発現に差があった事象）は、器官別大分類（SOC）別では、心臓障害（実薬投与群 vs. プラセボ投与群＝28.6% vs. 23.1%）、臨床検査（実薬投与群 vs. プラセボ投与群＝32.1% vs. 15.4%）であった。症状別では、口内炎（実薬投与群 vs. プラセボ投与群＝10.7% vs. 0%）、好中球数減少（実薬投与群 vs. プラセボ投与群＝10.7% vs. 0%）、白血球数減少（実薬投与群 vs. プラセボ投与群＝10.7% vs. 0%）、熱傷（実薬投与群 vs. プラセボ投与群＝7.1% vs. 0%）、下痢（実薬投与群 vs. プラセボ投与群＝10.7% vs. 3.8%）、咳嗽（実薬投与群 vs. プラセボ投与群＝7.1% vs. 0%）、肺動脈弁閉鎖不全症（実薬投与群 vs. プラセボ投与群＝17.9% vs. 11.5%）、口角口唇炎（実薬投与群 vs. プラセボ投与群＝7.1% vs. 0%）であった。

2.　IDEC-C2B8 試験　長期投与期

IDEC-C2B8 試験の長期投与期において、実薬再投与群の 26 例中 19 例（73.1%）、プラセボ投与後の実薬投与群の 20 例中 17 例（85.0%）に発現した有害事象のうち、10%以上で発現した有害事象は、実薬再投与群 26 例中発現割合が高かった順に、上咽頭炎 42.3%（11 例）、肺動脈弁閉鎖不全症 11.5%（3 例）であった。プラセボ投与後の実薬投与群 20 例中では、発現割合が高かった順に、上咽頭炎 40.0%（8 例）、胃腸炎 10.0%（2 例）、湿疹 10.0%（2 例）であった（表 2.7.4.2.1.1-5 参照）。

2.5.5.3.1　比較的よくみられる副作用

1.　IDEC-C2B8 試験　二重盲検期

IDEC-C2B8 試験の二重盲検期において、実薬投与群の 28 例中 21 例（75.0%）、プラセボ投与群の 26 例中 15 例（57.7%）に発現した副作用のうち、10%以上で発現した副作用は、実薬投与群 28 例中の発現割合が高かった順に、上咽頭炎 39.3%（11 例）、C-反応性蛋白増加 10.7%（3 例）、好中球数減少 10.7%（3 例）、白血球数減少 10.7%（3 例）であった。プラセボ投与群 26 例中では、上咽頭炎 38.5%（10 例）であった（表 2.7.4.2.1.1-3 参照）。

SOC 別にみると、発現割合が 50%以上の副作用は、実薬投与群において感染症および寄生虫症の 16 例（57.1%）であった。

2.　IDEC-C2B8 試験　長期投与期

IDEC-C2B8 試験の長期投与期において、実薬再投与群の 26 例中 14 例（53.8%）、プラセボ投与後の実薬投与群 20 例中 12 例（60.0%）に発現した副作用のうち、10%以上で発現した副作用は、実薬再投与群において上咽頭炎 42.3%（11 例）、プラセボ投与後の実薬投与群においても上咽頭炎 40.0%（8 例）であった（表 2.7.4.2.1.1-6 参照）。

SOC 別にみると、発現割合が 50%以上の副作用は、プラセボ投与後の実薬投与群 20 例中、感染症および寄生虫症の 11 例（55.0%）であった。

2.5.5.4　死亡

IDEC-C2B8 試験において、死亡例はなかった。

2.5.5.5　その他の重篤な有害事象

1.　IDEC-C2B8 試験　二重盲検期

IDEC-C2B8 試験の二重盲検期の安全性解析対象集団 54 例（SAS 24）中、重篤な有害事象は実薬投与群で 1 例に 2 件、プラセボ投与群で 1 例に 2 件発現した。

実薬投与群の 2 件/1 例は、二重盲検期で予定されていた本薬 4 回投与後、grade 3 の血中アルブミン減少（day 86）、grade 4 の腎機能障害（day 101）が発現し、治療したが未回復のため、長期投与期への移行を中止した。治験薬との因果関係は否定されている（表 2.7.4.2.1.3-1 参照）。

プラセボ投与群の 2 件/1 例はプラセボ 1 回目の投与後、grade 3 の肝酵素上昇（day 8）、grade 3 の肝酵素上昇（胆道系酵素上昇）（day 8）であったが、治療後回復している。治験薬投与は 2 回目以降、中止した（表 2.7.4.2.1.3-1 参照）。

2.　IDEC-C2B8 試験　長期投与期

IDEC-C2B8 試験の長期投与期の安全性解析対象集団 46 例（SAS 48）中、重篤な有害事象は実薬再投与群で 1 例に 1 件、プラセボ投与後の実薬投与群で 1 例に 2 件発現した。

実薬再投与群で 1 件/1 例は、2 クール目の本薬 4 回目投与後、grade 3 の胆管炎が発現（day 227）したが、治療後回復しており、治験薬との因果関係は無しと判断された。プラセボ投与後の実薬投与群の 2 件/1 例は、本薬 4 回目投与後、grade 3 の肺炎球菌性肺炎（day 245、初回実薬投与日から 76 日後）及び本薬 4 回目投与後、grade 2 の食欲減退（day 289、初回実薬投与日から 120 日後）であるが、治療後回復している。肺炎球菌性肺炎は治験薬との因果関係は有りと判断された（表 2.7.4.2.1.3-2 参照）。

2.5.5.6　その他の重要な有害事象

2.5.5.6.1　Infusion reaction

IDEC-C2B8 試験の長期投与期のプラセボ投与後の実薬投与群において、infusion reaction に該当する多汗症が 1 例に 1 件認められた。実薬投与 1 回目の投与中に発現し、grade 3 であったが非重篤であり、回復している。当該有害事象は治験薬との関連性が否定できない副作用として判断された（2.7.4.2.1.4.1 参照）。

2.5.5.6.2　治療中止の原因となった有害事象

IDEC-C2B8 試験において治療中止に至った有害事象は、その他の重篤な有害事象の 2 件/1 例が該当した（2.5.5.5 1 参照）。当該症例は二重盲検期のプラセボ投与群の症例であり、プラセボ 1 回目を投与してから 8 日経過後、grade 3 の肝酵素上昇及び grade 4 の肝酵素上昇

（胆道系酵素上昇）が発現し、治験薬関連ありと判断された。2 回目以降の治療は実施せずに治療中止となった（表 2.7.4.2.1.4.2-1 参照）。

2.5.5.6.3　ヒト抗キメラ抗体（HACA）の産生

IDEC-C2B8 試験の二重盲検期の治験薬の初回投与開始前（0 週時）、最終評価時（24 週時）、中止時ならびに長期投与期に移行した被験者についても同様に、治験薬の初回投与開始前、最終評価時（治験薬投与開始後 48 週目）、中止時に HACA 測定を行った。

IDEC-C2B8 試験期間中に一度でも HACA が陽性になった症例は 11 例であった（表 2.7.4.2.1.4.3-1、付録 2.7.4.7-2 参照）。本薬投与と HACA の発現の関連性を確認するため、有害事象の発現状況やその重篤度について検討した。

1. 本薬投与前に HACA が陽性であった症例

本薬投与前に HACA が陽性であった症例は 11 例中 1 例のみであり、当該症例に本薬が 2 クール投与された。発現した有害事象は grade 2 が 4 件であった。なお、48 週時の HACA は陰性であった。

2. 本薬投与後に HACA が陽性になった症例

11 例中 1 例を除く（本薬投与前に中止）10 例において、本薬投与後に HACA が陽性となった。これらの症例のうち、grade 3 の重篤な有害事象として肺炎球菌性肺炎及び grade 2 の食欲減退、grade 3 の非重篤な有害事象として多汗症（infusion reaction）、臨床検査値異常（grade 2 の白血球数減少及び grade 1 の血小板数減少）が各 1 例に発現した。肺炎球菌性肺炎及び食欲減退は、HACA とは関連しない、と治験責任医師により判断された（2.7.4.2.1.3 参照）。

HACA 産生と有害事象及び臨床検査値異常の発現について、個々の症例において関連性を検討したが、症例数が少なく、一定の関連性を見出すことができず、HACA 産生が本薬に与える影響については不明であった。

2.5.5.7　器官別又は症候群別有害事象の解析

IDEC-C2B8 試験の二重盲検期において、SOC 別にみると、発現割合が 50%以上の有害事象は、実薬投与群 28 例中、感染症および寄生虫症が 16 例（57.2%）、プラセボ投与群 26 例中、感染症および寄生虫症が 15 例（57.7%）、胃腸障害が 13 例（50.0%）であった。

症状別では、10%以上で発現した有害事象は、実薬群 28 例中の発現割合が高かった順に、上咽頭炎 39.3%（11 例）、肺動脈弁閉鎖不全症 17.9%（5 例）、下痢 10.7%（3 例）、口内炎 10.7%（3 例）、C-反応性蛋白増加 10.7%（3 例）、好中球数減少 10.7%（3 例）、白血球数減少 10.7%（3 例）であった。プラセボ投与群 26 例中では、発現割合が高かった順に、上咽頭炎 38.5%（10 例）、胃食道逆流性疾患 23.1%（6 例）、関節痛 15.4%（4 例）、肺動脈弁閉鎖不全症 11.5%（3 例）、胃腸炎 11.5%（3 例）、接触性皮膚炎 11.5%（3 例）、皮膚潰瘍 11.5%（3 例）であった（表 2.7.4.2.1.1-2 参照）。

IDEC-C2B8 試験の長期投与期において、SOC 別にみると、発現割合が 50%以上の有害事象は、プラセボ投与後の実薬投与群 20 例中、感染症および寄生虫症の 14 例（70.0%）であった。症状別では、10%以上で発現した有害事象は、実薬再投与群 26 例中発現割合が高かった順に、上咽頭炎 42.3%（11 例）、肺動脈弁閉鎖不全症 11.5%（3 例）であった。プラセボ

投与後の実薬投与群 20 例中では、発現割合が高かった順に、上咽頭炎 40.0%（8 例）、胃腸炎 10.0%（2 例）、湿疹 10.0%（2 例）であった（表 2.7.4.2.1.1-5 参照）。

IDEC-C2B8 試験において本薬を投与された症例は以下の通りである。

- 二重盲検期 実薬投与群（二重盲検期にて本薬を 1 クール投与された 28 例）
- 長期投与期 実薬再投与群（二重盲検期にて本薬を 1 クール投与（0 週時）後、長期投与期で本薬を 1 クール追加投与（24 週時）された 26 例）
- 長期投与期 プラセボ投与後の実薬投与群（長期投与期にて本薬を 1 クール投与された 20 例）

本薬に特徴的な有害事象として、感染症、B 型肝炎の再活性化、好中球減少症、血液毒性、心臓障害、及び血管障害が挙げられる。各々の群において発現した本薬に特徴的な有害事象について、その解析結果を以下に記述する。

2.5.5.7.1　感染症および寄生虫症

IDEC-C2B8 試験の二重盲検期の実薬投与群において、感染症（SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象）が 28 例中 16 例（57.1%）に発現し、症状は上咽頭炎が 11 例（39.3%）、胃腸炎が 2 例（7.1%）、せつ、帯状疱疹、爪周囲炎、腎盂腎炎、副鼻腔炎、上気道感染が各 1 例（3.6%）であった。いずれも grade 1（1 例、3.6%）又は grade 2（15 例、53.6%）であり、grade 3 以上の感染症は認められなかった。上咽頭炎は、プラセボ投与群の 26 例中 10 例（38.5%）においても発現している。

長期投与期における実薬再投与群においては、感染症（SOC が「感染症および寄生虫症」有害事象）が 26 例中 12 例（46.2%）に発現し、症状は上咽頭炎が 11 例（42.3%）、胃腸炎が 2 例（7.7%）、爪周囲炎、足部白癬が各 1 例（3.8%）であった。重症度は、いずれも grade 1（2 例、7.7%）又は grade 2（10 例、38.5%）であり、grade 3 以上の感染症は認められなかった。

プラセボ投与後の実薬投与群において、感染症（SOC が「感染症および寄生虫症」の感染症）が 20 例中 14 例（70.0%）に発現し、症状は上咽頭炎が 8 例（40.0%）、胃腸炎が 2 例（10.0%）ならびに蜂巣炎、帯状疱疹、爪周囲炎、肺炎、肺炎球菌性肺炎、足部白癬、四肢膿瘍、感染性皮膚嚢腫が各 1 例（5.0%）であった。重症度は grade 1（1 例、5.0%）、grade 2（12 例、60.0%）、grade 3（1 例、5.0%）であった。grade 3 の 1 例は肺炎球菌性肺炎であり、その他の重篤な有害事象であった（2.7.4.2.1.3 参照）。

また、本薬とステロイド併用化学療法が B 型肝炎のリスクファクターであることが示されており、HBV キャリアや B 型肝炎既往感染の患者に対し HBV の急激な増殖（HBV 再活性化）により、致命的な肝炎を発症することが知られている。

IDEC-C2B8 試験においては、除外基準として、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体及び HCV 抗体の 1 つ以上で陽性が確認された症例が除外された。なお、B 型肝炎検査が陽性の場合で、肝炎ワクチン接種によることが明らかな場合は、本規定による除外としていなかった。

IDEC-C2B8 試験において B 型肝炎の再活性化は認められなかった。

2.5.5.7.2　血球およびリンパ系障害

IDEC-C2B8 試験において、血管障害や好中球減少症は認められなかった。

IDEC-C2B8 試験で認められた「血球およびリンパ球系障害」は二重盲検期の実薬投与群において 28 例中 2 例（7.1%）に発現し、症状は貧血が 2 例であった。長期投与期においては発現が認められなかった。

2.5.5.7.3　臨床検査

IDEC-C2B8 試験の二重盲検期の実薬投与群において、臨床検査での異常が 9 例（32.1%）に発現し、症状は C-反応性蛋白増加、好中球数減少、白血球数減少が各 3 例（10.7%）、リンパ球数減少が 2 例（7.1%）、血中アルブミン減少、血中免疫グロブリン A 減少が各 1 例（3.6%）であった。血中アルブミン減少 1 例（3.6%）はその他の重篤な有害事象と判断された（2.7.4.2.1.3 参照）。

長期投与期における実薬再投与群においては、臨床検査での異常が 2 例（7.7%）に発現し、症状は血中免疫グロブリン G 減少、C-反応性蛋白増加が各 1 例（3.8%）であった。プラセボ投与後の実薬投与群においては、臨床検査での異常が 1 例（5.0%）に発現し、症状は血小板数減少、白血球数減少が各 1 例（5.0%）であった。

2.5.5.7.4　心臓障害

IDEC-C2B8 試験の二重盲検期の実薬投与群において、心臓障害が 8 例（28.6%）に発現し、症状は肺動脈弁閉鎖不全症が 5 例（17.9%）、心房細動、増帽弁閉鎖不全症、三尖弁閉鎖不全症、心室性期外収縮が各 1 例（3.6%）であった。プラセボ投与群においては、心臓障害が 6 例（23.1%）であり、症状は、肺動脈弁閉鎖不全症が 3 例（11.5%）、大動脈弁閉鎖不全症、右脚ブロック、心筋症、増帽弁閉鎖不全症、心嚢液貯留、三尖弁閉鎖不全症が各 1 例（3.8%）であった。

長期投与期における実薬再投与群においては、心臓障害が 3 例（11.5%）に発現し、症状は肺動脈弁閉鎖不全症が 3 例（11.5%）であった。プラセボ投与後の実薬投与群においては、心臓障害が 3 例（15.0%）に発現し、症状は大動脈弁閉鎖不全症、増帽弁閉鎖不全症、上室性期外収縮、心室性期外収縮が各 1 例（5.0%）であった。

2.5.5.8　臨床検査値の評価

2.5.5.8.1　血液学的及び生化学的検査

IDEC-C2B8 試験の二重盲検期の安全性解析対象集団（SAS 24）のうち、実薬投与群の 28 例中、9 例に 14 件（32.1%）の臨床検査値異常（SOC が「臨床検査」の有害事象）が発現し、プラセボ投与群の 26 例中、4 例に 6 件（15.4%）の臨床検査値異常（SOC が「臨床検査」の有害事象）が発現した。

長期投与期の安全性解析対象集団（SAS 48）のうち、実薬再投与群の 26 例において、2 例に 2 件（7.7%）の臨床検査値異常（SOC が「臨床検査」の有害事象）が発現し、プラセボ投与後の実薬投与群の 20 例においては、1 例 2 件（5.0%）で臨床検査値異常（SOC が「臨床検査」の有害事象）が発現した（2.5.5.7.3、2.7.4.3.1 参照）。

上述した異常値を伴う有害事象の発現以外、IDEC-C2B8 試験を通して血液学的検査の平均値は、試験期間を通じ大きな変動は認められなかった。また、血液生化学的検査の平均値も同様、大きな変動は認められなかった。

2.5.5.8.2　免疫グロブリン

本薬の作用による B 細胞数減少の影響から免疫グロブリン（IgG、IgM、IgA）の減少が懸念されるため、IDEC-C2B8 試験では安全性の観点から、その推移について確認した。

二重盲検期において、血中 IgG 値と IgA 値（平均値±標準偏差）は試験期間を通じ変化を認めなかったが、IgM 値については実薬投与群において経時的な低下を認め、ベースライン時 126.11±44.48 mg/dL、4 週時 122.52±48.56 mg/dL、12 週時 113.55±50.03 mg/dL、24 週時 106.02±46.71 mg/dL であった（FAS 24）。

長期投与期においても、血中 IgG 値と IgA 値（平均値±標準偏差）は試験期間を通じ変化を認めなかったが、IgM 値については実薬再投与群において経時的な低下を認め、ベースライン時 131.05±41.98 mg/dL、48 週時 95.43±41.61 mg/dL であった。同期間の B 細胞数（CD19 陽性細胞数）については実薬の投与直後から速やかに減少し、48 週時まで枯渇状態を維持していた（FAS 48）（付録 2.7.4.7-3 参照）。

2.5.5.8.3　免疫学的検査項目

免疫学的検査項目として、SSc に関する血液学的所見である自己抗体及び抗核抗体である抗セントロメア抗体、抗 Scl-70（トポイソメラーゼ I）抗体、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体、抗 ssDNA 抗体、抗 dsDNA 抗体、抗 CL 抗体、抗β_2-GP1 抗体、LAC、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体、c-ANCA、p-ANCA、抗 U1-RNP 抗体を測定した。

二重盲検期の両群において、試験期間を通じて変化は認められなかったが、長期投与期においては、実薬再投与群において抗 Scl-70（トポイソメラーゼ I）抗体、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体、抗 CL 抗体、抗 SS-B 抗体について減少が認められ、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体、抗 CL 抗体についてはプラセボ投与後の実薬投与群でも減少が認められた。抗セントロメア抗体やその他の自己抗体及び抗核抗体については試験期間を通じて変化は認められなかった（2.7.3.3.2.2 参照）。

2.5.5.9　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

IDEC-C2B8 試験において、バイタルサインの所見と関連すると考えられる低体温、発熱、高血圧、頻脈等の有害事象の発現はなく、バイタルサインと臨床的に問題となる所見は認められなかった（2.7.4.4 参照）。

2.5.5.10　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.10.1　内因性要因

2.5.5.10.1.1　本薬の再投与

IDEC-C2B8 試験において、二重盲検期中に実薬を投与された 28 例のうち、長期投与群に移行した 26 例に本薬が再投与された。再投与は、二重盲検期における 1 クール（週 1 回、4 回投与）の 6 ヵ月後（24 週後）に 1 クール（週 1 回 4 回投与）投与された。

本薬を再投与された症例における HACA 発現の可能性について、二重盲検期において実薬投与群に割り付けられた症例において、0 週時に 1 例（3.6%）、 24 週時に 2 例（7.1%）、長期投与期に移行した実薬再投与群の症例において 48 週時に 1 例（3.8%）で HACA が陽性であった。

本薬を 6 ヵ月後に再投与することにより有害事象が増す傾向は観察されておらず、安全性に関して特に注目すべき点は確認できなかった（付録 2.7.4.7-5 参照）。

2.5.5.10.2　外因性要因

本薬は静脈内投与製剤であり、気候、文化的要因又は生活様式的な要因による特別な制限の必要性は予想されないため、本薬の安全性に及ぼす外因性要因についての検討は行わなかった。

2.5.5.10.3　薬物相互作用

本薬の主要な代謝経路は、蛋白代謝経路であると推定されるため、副腎皮質ホルモン剤や免疫抑制剤等の低分子化合物の代謝に関与する代謝酵素に影響を及ぼす可能性、また低分子化合物が本薬の代謝に影響を及ぼす可能性はともに低いと考えられる。

2.5.5.10.4　妊娠及び授乳時の使用

IDEC-C2B8 試験において、妊娠および授乳時の使用に関する検討は行わなかった。

2.5.5.10.5　過量投与

IDEC-C2B8 試験において、あらかじめ設定された本薬投与量を超えて投与された症例はいなかった。

2.5.5.10.6　薬物乱用

抗体療法が薬物乱用の原因となることは考えにくく、検討はされていない。

2.5.5.10.7　離脱症状及び反跳現象

抗体療法が依存症の原因となることは考えにくく、離脱症状及び反跳現象は検討されていない。

2.5.5.10.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本薬に関連して発現する神経系及び精神障害は発現割合が低く、軽度であることから、自動車運転及び機械操作に対する影響は検討されていない。

2.5.5.10.9　市販後データ

リツキサン点滴静注 100mg、500mg の再審査期間中、また再審査終了後から 2021 年 3 月 29 日までの市販後安全性情報を検討した結果、本薬に関して安全性確保措置が必要な事象はないと考えられた。

2.5.5.11　安全性のまとめ

日本国内で実施された IDEC-C2B8 試験において、本薬投与症例で確認された有害事象及び副作用は、既承認の適応症に対して本薬を投与し報告された有害事象及び副作用の範囲内にあり、SSc に対する本薬の投与において、新たな有害事象及び発現傾向については確認されなかった。

本薬の作用機序である B 細胞傷害に関連して発現すると考えられる感染症の事象について、IDEC-C2B8 試験において二重盲検期の実薬投与群で 57.1%、長期投与期における実薬の再投与群で 46.2%、長期投与期におけるプラセボ投与後の実薬投与群で 70.0%が発現したが、1 例を除いて grade 1 及び 2 であった。これらの発現率は、既承認の適応症に使用された場合と同等であった。感染症のうち上咽頭炎の発現が多く見られたが、本事象はプラセボ投与群でも同等の発現率であった。本結果から、本薬の本適応症における特別な安全性シグナルは確認されなかった。本薬投与により B 細胞が枯渇することで感染症の発現が高くなると考えられていることについてはこれまでに蓄積されているデータからも示唆されているため、感染症に対しては十分な注意が必要であると考えられる。

本試験では二重盲検期及び長期投与期の両期間において安全性を検討したが、長期投与期において本薬を初回投与後 6 ヵ月後に再投与した場合でも、特段有害事象が増加する傾向は観察されず、治療は完遂された。

IDEC-C2B8 において本薬が投与された 48 例中 10 例に HACA 陽性が認められた時期があり、本薬投与前に HACA 陽性だった症例が 1 例、本薬投与後に HACA が陽性になった症例が 9 例いた。当該症例に関し、HACA 産生と有害事象及び臨床検査値異常の発現について

検討したが、症例数が少なく、一定の関連性を見出すことができず、HACA 産生が本薬に与える影響について不明であった。

以上より、IDEC-C2B8 試験で得られた本薬の安全性プロファイルは、添付文書で注意喚起されている安全性プロファイルと一致しており、新たに本薬に関連する安全性シグナルは認められなかった。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

SSc は、厚生労働省の指定難病に認定された（指定難病 51）自己免疫疾患であり、皮膚および諸臓器の線維化、末梢循環障害、抗核抗体産生をはじめとした自己免疫異常の 3 主徴を同時にもつ結合組織疾患である [1)]。

SSc は大きく dcSSc と lcSSc の 2 つの病型に分けられる。前者は発症より 5～6 年以内に進行することが多いが、後者の進行はほとんどないか、あるいは緩徐である [34)]。

SSc の症状は、レイノー症状、皮膚硬化、その他の皮膚症状、肺線維症、強皮症腎クリーゼ、逆流性食道炎などが認められ、手指の屈曲拘縮、肺高血圧症、心外膜炎、不整脈、関節痛、筋炎、偽性イレウス、吸収不良、便秘、下痢、右心不全などが起こることがある。SSc では抗セントロメア抗体、抗 Scl-70（トポイソメラーゼ I ）抗体、抗 U1RNP 抗体、抗 RNA ポリメラーゼ抗体などが検出される。dcSSc では抗 Scl-70（トポイソメラーゼ I ）抗体や抗 RNA ポリメラーゼ抗体が検出され、一方 lcSSc では抗セントロメア抗体が陽性となる [34)]。

SSc の病因に関しては、① 自己免疫現象、② コラーゲン代謝、③ 細胞成長因子およびサイトカイン、④ 血管障害、⑤ 遺伝的背景、⑥ 環境因子による免疫系の撹乱等に関する異常が見出されており、多方面からのアプローチが試みられている。これらの異常がそれぞれに関連して複雑なネットワークを形成し、多彩な病像が形成されると考えられるが、その本体についてはいまだ不明である [31)]。

2.5.6.1.2　現行の治療

国内においては、免疫抑制剤のアザチオプリン、シクロホスファミド及び副腎皮質ステロイドが「強皮症」を効能・効果として承認を取得しており、これらの薬剤が SSc に対して主に使用されている。2019 年には、SSc に伴う間質性肺疾患に対し、血小板由来増殖因子受容体（PDGFR）α、β 及び線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）1, 2, 3 及び血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）を標的とする低分子チロシンキナーゼ阻害剤であるニンデタニブが承認を得ている。なお、現時点で「全身性強皮症」を効能・効果として承認された薬剤はない。

SSc 診療ガイドラインにおいて、皮膚硬化の診療アルゴリズムとして、① 皮膚硬化出現 6 年以内の dcSSc、② 急速な皮膚硬化の進行（数ヵ月から 1 年以内に皮膚硬化の範囲、程度が進行）が認められる、③ 触診にて浮腫性硬化が主体である、のうち 2 項目以上を満たす例を皮膚硬化の治療対象とすべきであると提案されている [23)]。副腎皮質ステロイドの内服は発症早期の進行例に有用とされているものの、ステロイド投与は腎クリーゼを誘発するリスク因子にもなっている [23)]。また、免疫抑制薬の中で最も推奨度の高いシクロホスファミ

ドにおいては、皮膚硬化の治療の選択肢の 1 つとして考慮することが提案されているが、その一方で、発がん性、免疫抑制、出血性膀胱炎等の副作用があるため、長期に投与を継続することは難しい問題点がある。また、シクロホスファミドは、間質性肺疾患がある SSc の中で特に末期肺病変の進展が予測される患者（高リスク）に対し、強く推奨されている[23)]。

その他の免疫抑制剤についても有効性が示唆されているものも存在するが、いずれも根治的な治療法はなく、治療は SSc の自然経過を修飾する疾患修飾療法と、対症療法が柱になっている[1)]。

2.5.6.2　ベネフィット

IDEC-C2B8 試験において、本薬として 1 回投与量 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回点滴静注することにより、主要評価項目である 24 週時における mRTSS による皮膚硬化の変化量は、プラセボ投与群と比較して、実薬投与群で統計学的に有意な皮膚硬化の改善が認められた。また、有効性に関する副次評価項目である%FVC 及び TLC についても、4 週、12 週、24 週時点ではプラセボ投与群と比較して実薬投与群で改善が認められなかったが、本薬 2 クール投与後の長期投与期においては改善も認められている。

間質性肺炎有りのみの部分集団においても同様に本薬による皮膚硬化の改善が認められ、副次評価項目である 24 週時の呼吸機能検査による%DLco 及び TLC のベースラインからの変化量は実薬投与群とプラセボ投与群で差は認められなかったが、%FVC の変化量は、プラセボ投与群と比較して実薬投与群で、統計学的に有意な改善が認められた。また、48 週時の%FVC のベースラインからの変化量は、実薬再投与群では第 2 クールで改善が認められたが、プラセボ投与後の実薬投与群では実薬投与後の 28 週時以降、ベースラインからの改善は認められなかった。%DLco のベースラインからの変化量は、実薬再投与群では第 2 クール以降、48 週時にベースラインからのわずかな改善が認められたが、プラセボ投与後の実薬投与群でも実薬投与後の 28 週時以降、ベースラインからの改善は認められなかった。TLC のベースラインからの変化量は、実薬再投与群では第 2 クール改善が認められたが、プラセボ投与後の実薬投与群では実薬投与後の 28 週時以降、ベースラインからの改善は認められなかった。

なお、二重盲検期から長期投与期を経た治療期間中、観察期間である 48 週時点まで、本薬の効果の指標である B 細胞数（CD19 陽性細胞）は継続して枯渇状態を維持していること、及び、B 細胞の枯渇状態の維持から本薬が 48 週時点においても体内に残存している可能性が高いことから、薬理作用の面からも本薬の効果が示された。

SSc では内臓諸臓器の線維化は皮膚硬化と同様、早期から引き起こされており、一旦、線維化が完成してしまうと、それを元に戻すことは困難である。特に肺に関しては、線維化により一度失われた肺胞構造は、例え線維化が改善されたとしても、機能的な改善は見込むことができない。一般的に、皮膚硬化の程度と内臓諸臓器の線維化病変の程度は全体として相関することが広く認識されている。文献的にも、皮膚硬化の重症度が高い患者においては、肺を含む内臓諸臓器合併症の出現率や、生存率の低下と関連することが報告されている[28), 30), 31)]。

SSc の病変の可逆性を考慮すると、SSc に対する疾患修飾療法は早く開始すればするほど、より高い効果が得られるはずである。早期 SSc や超早期 SSc に対する治療介入が理想的だが、前向きコホート調査でこれら症例の自然歴を調べている段階で、治療介入に関する報告はない。したがって、現時点では特に線維化が急速に進行する dcSSc 発症早期例を対象として、できる限り早期に捉えて治療介入することが現実的な対応となる[34)]。これまで、D-ペニシラミン、ステロイド、免疫抑制薬（メトトレキサート、シクロホスファミド、ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリン、シクロスポリン、タクロリムスなど）、イマチニブ（チ

ロシンキナーゼ阻害薬)、リラキシン（ペプチドホルモン）などが検討されてきたが、有用性に関する高いエビデンスを有する治療薬はない[35), 36)]。

現在のところ、SSc 診療ガイドライン[23)]においては、発症早期で進行している例（皮膚硬化例）においては副腎皮質ステロイド内服が有用であり、投与することが提案されているが（推奨度 2C)、腎クリーゼを誘発するリスクが以前より指摘されている。また、SSc-ILD は死因として最多であり[37), 38)]、SSc 診療ガイドラインでは、進行が予測される SSc-ILD に対してはシクロホスファミドの使用が推奨されている（推奨度 1A）が、発癌性や生殖機能障害の副作用の面で、長期に継続することは好ましくない[31)]。また、シクロホスファミド静注パルス療法により皮膚硬化が改善されるかどうかについてはこれまで報告されていない[23)]。なお、SSc 診療ガイドラインにおいて、皮膚硬化及び SSc-ILD に対する本薬の使用が提案されている。

IDEC-C2B8 試験より、SSc に対する本薬の投与については、前述したような副腎皮質ステロイドやシクロホスファミドのような投与による重大な副作用リスクはなく、治療選択肢として非常に有用であると考える。

以上より、本薬が SSc 患者に対して皮膚硬化を改善し、呼吸機能の改善を示唆できたことは、SSc 治療の大きなベネフィットとなると考えられた。

2.5.6.3　リスク

IDEC-C2B8 試験において、本薬投与症例において死亡は確認されず、確認された有害事象及び副作用は、これまで国内外で既承認の適応症に使用されて報告された本薬の有害事象及び副作用の範囲内であった。新たな有害事象及び発現傾向についても確認されず、SSc に特有の副作用は認められなかった。

本薬のリスクについては、SSc 診療ガイドライン[23)]において、本薬による重篤な感染症が懸念されている。IDEC-C2B8 試験において、二重盲検期の実薬投与群で 57.1%、長期投与期における実薬再投与群で 46.2%、長期投与期におけるプラセボ投与後の実薬投与群で 70.0%の感染症が発現したが、1 例を除いて grade 1 及び 2 であった。これらの発現率は、既承認の適応症に使用された場合と同等であった。感染症のうち上咽頭炎の発現が多く見られたが、本事象はプラセボ投与群でも同等の発現率であった。本薬の感染症の発現率は低くないが、本薬の使用に際しては、感染症に対する適切な予防措置を考慮し、本薬の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察することを継続して注意喚起を行う。

本薬に特有の有害事象である infusion reaction については、IDEC-C2B8 試験の二重盲検期では認められず、長期投与期のプラセボ投与後の実薬投与群において、多汗症が 1 例に 1 件認められた。実薬投与 1 回目の投与中に発現し、grade 3 であったが非重篤であり、回復している。当該有害事象は治験薬との関連性が否定できない副作用として判断された。

HACA 産生については、既承認の適応症に対する本薬投与による HACA 発現率よりも、IDEC-C2B8 試験における SSc に対する本薬投与後の HACA 発現率で高い傾向が認められた。HACA 発現例で、B 細胞の枯渇からの回復が早い症例が数例認められたが、有効性（mRTSS）を検討への明らかな影響は認められなかった。

また、IDEC-C2B8 試験において、二重盲検期及び長期投与期の両期間において安全性を検討したが、長期投与期において本薬を初回投与後 6 ヵ月後に再投与した場合でも、特段有害事象が増加する傾向も見られず治療を完遂した。

以上より、本薬の安全性リスクには大きな影響はないものと考えられた。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

IDEC-C2B8 試験において、本薬として 1 回投与量 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回点滴静注した SSc 患者に対する有用性及び忍容性が確認された。

予想されるリスクとして、安全性への影響が考えられたが、IDEC-C2B8 試験の結果では、SSc に特有の副作用は認められなかったことから、安全性リスクにも大きな影響はないものと考えられた。

一方、ベネフィットとして、IDEC-C2B8 試験において、本薬による SSc 患者における共通の症状である皮膚硬化の改善が認められ、間質性肺炎有りのみの部分集団において%FVC の改善が認められた。現在でも根治的な治療法はなく、治療は SSc の自然経過を修飾する疾患修飾療法と、対症療法が柱になっているが、有用性に関する高いエビデンスを有する治療薬はないことから、本薬による治療は、SSc 患者にとって大きなベネフィットになると考えられた。

以上より、本薬として 1 回投与量 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回点滴静注による本薬の安全性に影響を及ぼすリスクは低いと考えられ、本薬による治療効果は SSc 患者にとって大きなベネフィットとなると考えられることから、ベネフィットがリスクを大きく上回ると考える。

2.5.7　参考文献

1) 白井悠一郎. 全身性強皮症の治療に関する EULAR recommendations. リウマチ科 2018; 59: 374-380.
2) 浅野善英. 分子標的治療薬の新しい展開 2　分子標的治療薬による全身性強皮症の新しい治療. 皮膚アレルギーフロンティア 2012; 10: 81-86.
3) 簗場広一. II 病因 3. B 細胞. 強皮症の基礎と臨床 病態の解明から最新の治療まで（佐藤伸一 編）医薬ジャーナル社，2016: pp37-43.
4) Yoshizaki A, et al. Abnormal B lymphocyte activation and function in systemic sclerosis. Ann Dermatol 2015; 27: 1-9.
5) Sato S, et al. Altered B lymphocyte function induces systemic autoimmunity in systemic sclerosis. Mol Immunol 2004; 41: 1123-1133.
6) Yoshizaki A. B lymphocytes in systemic sclerosis: Abnormalities and therapeutic targets. J Dermatol 2016; 43: 39-45.
7) Tsuchiya N, et al. Association of a functional CD19 polymorphism with susceptibility to systemic sclerosis. Arthritis Rheum 2004; 50: 4002-4007.
8) 吉崎歩. B 細胞を中心とした全身性強皮症における免疫学的異常と治療戦略. 日本臨床免疫学会会誌 2016; 39: 197-206.
9) Hasegawa M, et al. B-lymphocyte depletion reduces skin fibrosis and autoimmunity in the tight-skin mouse model for systemic sclerosis. Am J Pathol 2006; 169: 954-966.
10) Lafyatis R, et al. B cell depletion with rituximab in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. Arthritis Rheum 2009; 60: 578-583.
11) Bosello S, et al. B cell depletion in diffuse progressive systemic sclerosis: safety, skin score modification and IL-6 modulation in an up to thirty-six months follow-up open-label trial. Arthritis Res Ther 2010; 12: R54.
12) Bosello S, et al. Long-term efficacy of B cell depletion therapy on lung and skin involvement in diffuse systemic sclerosis. Semin Arthritis Rheum 2015; 44: 428-436.
13) Daoussis D, et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. Rheumatology (Oxford) 2010; 49: 271-280.
14) Daoussis D, et al. Effect of long-term treatment with rituximab on pulmonary function and skin fibrosis in patients with diffuse systemic sclerosis. Clin Exp Rheumatol. 2012; 30(2 Suppl 71): S17-22.
15) Smith V, et al. Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: an open-label clinical and histopathological study. Ann Rheum Dis 2010; 69: 193-197.
16) Smith V, et al. Two-year results of an open pilot study of a 2-treatment course with rituximab in patients with early systemic sclerosis with diffuse skin involvement. J Rheumatol 2013; 40: 52-57.
17) Jordan S, et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. Ann Rheum Dis 2015; 74: 1188-1194.
18) Moazedi-Fuerst FC, et al. Rituximab for systemic sclerosis: arrest of pulmonary disease progression in five cases Results of a lower dosage and shorter interval regimen. Scand J Rheumatol 2014; 43: 257-258.
19) Moazedi-Fuerst FC, et al. Dosage of rituximab in systemic sclerosis: 2-year results of five cases. Clin Exp Dermatol 2015; 40: 211-212.

20) Giuggioli D, et al. Rituximab in the treatment of patients with systemic sclerosis. Our experience and review of the literature. Autoimmun Rev 2015; 14: 1072-1078.
21) Fraticelli P, et al. Reduced type I collagen gene expression by skin fibroblasts of patients with systemic sclerosis after one treatment course with rituximab. Clin Exp Rheumatol 2015; 33(4 Suppl 91): S160-167.
22) Daoussis D, et al. A multicenter, open-label, comparative study of B-cell depletion therapy with Rituximab for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. Semin Arthritis Rheum 2017; 46: 625-631.
23) 全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン委員会（編）：全身性強皮症診断基準・重症度分類・診療ガイドライン．日皮会誌 2016; 126: 1831-1896
24) 治験薬概要書　別冊 第 3.0 版.
25) Clements PJ, et al. Skin thickness score as a predictor and correlate of outcome in systemic sclerosis: high-dose versus low-dose penicillamine trial. Arthritis Rheum 2000; 43: 2445-2454.
26) Steen VD, et al. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. Arthritis Rheum 2000; 43: 2437-2444.
27) Walker UA, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. Ann Rheum Dis. 2007 Jun; 66(6): 754-763.
28) Khanna D, et al. Minimally important difference in diffuse systemic sclerosis: results from the D-penicillamine study. Ann Rheum Dis. 2006 Oct; 65: 1325-1329.
29) Donald P. Tashkin, et al. Cyclophosphamide versus Placebo in Scleroderma Lung Disease. N Engl J Med. 2016; 354: 2655-2666.
30) Khanna D, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. Lancet. 2016; 387: 2630-2640.
31) 藤本学．皮膚科セミナリウム 第 85 回 膠原病 3 全身性強皮症の治療．日皮会誌 2012; 122: 1543-1548.
32) 竹原和彦. 1. 総論．よくわかる強皮症のすべて．永井書店; 2004: pp3-5.
33) 桑名正隆．免疫抑制薬の臨床応用実践論　第 53 回 全身性強皮症．炎症と免疫 2015;23:90-95.
34) 難病情報センター　全身性強皮症（指定難病 51） Available from: http://www.nanbyou.or.jp/entry/4027 [Cited 2020 October 14]
35) 桑名正隆．誌上ワークショップ 強皮症の新たな概念．臨床リウマチ 2015; 27: 281-287.
36) Khanna D, et al. Evidence-based management of rapidly progressing systemic sclerosis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2010; 24: 387-400.
37) Steen VD, et al. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. Ann Rheum Dis. 2007; 66(7): 940-944.
38) Tyndall AJ, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. Ann Rheum Dis. 2010; 69(10): 1809-1815.