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）

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要

全薬工業株式会社

目次

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要 3

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要

本一変申請は、全身性強皮症に係る効能又は効果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。国内で実施した IDEC-C2B8 試験で使用した IDEC-C2B8 は、市販品のリツキサン点滴静注 100mg 及びリツキサン点滴静注 500mg（リツキシマブ（遺伝子組換え））と同一製剤である。

本薬の規格及び試験方法は全世界で共通であり、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。

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）

2.7.2　臨床薬理の概要

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
AUC	area under the curve	血中濃度曲線下面積
B-NHL	B-cell non-Hodgkin lymphoma	B 細胞性非ホジキンリンパ腫
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	
CD34	cluster of differentiation 34	
CDC	complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害作用
CL/F	clearance	クリアランス
C_{max}	maximum drug concentration	最高血中濃度
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫測定
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
IC_{50}	half maximal (50%) inhibitory concentration	50%阻害濃度
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
MRT	mean residence time	平均滞留時間
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
SSc	systemic sclerosis	全身性強皮症
$t_{1/2}$	serum half time	血中半減期
t_{max}	time to maximum concentration	最大濃度到達時間
Vz/F	distribution	分布容積
λ_z	－	消失速度定数

目次

2.7.2　臨床薬理の概要 4
2.7.2.1　背景及び概観 4
2.7.2.1.1　薬物動態 5
2.7.2.1.2　B 細胞数の推移 6
2.7.2.1.3　ヒト抗キメラ抗体（HACA）の産生 6
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 7
2.7.2.2.1　薬物動態 7
2.7.2.2.2　B 細胞数の推移 9
2.7.2.2.3　ヒト抗キメラ抗体（HACA）の産生 10
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 11
2.7.2.3.1　本薬の薬物動態について 11
2.7.2.3.2　B 細胞数の推移について 11
2.7.2.3.3　ヒト抗キメラ抗体（HACA）の産生 11
2.7.2.4　特別な試験 13
2.7.2.5　付録 14

2.7.2　臨床薬理の概要

2.7.2.1　背景及び概観

リツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、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、補体依存性細胞傷害作用（complement-dependent cytotoxicity、CDC）及び抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity、ADCC）により CD20 陽性の B 細胞を傷害し、薬理作用を示す。

ヒト CD20 抗原は、Pro-B 細胞、形質細胞を除くほとんど全ての正常及び腫瘍化した B 細胞に発現している分化抗原（リンタンパク質）であり、B 細胞以外の細胞には発現していない。

本薬の薬理作用については、既に以下の内容が添付文書の「18. 薬効薬理」に記載されている。

〈添付文書記載内容〉

18.1　作用機序
本剤は、pre-B 細胞と成熟 B 細胞の細胞表面に存在する CD20 抗原に特異的に結合することで、補体依存性細胞傷害作用（CDC）及び抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用（ADCC）により、B 細胞を傷害する。

18.2　補体依存性細胞傷害作用（complement-dependent cytotoxicity、CDC）
本剤はヒト補体の存在下、2.2 μg/mL の濃度で SB 細胞（ヒト由来 CD20 陽性細胞）の 50%を溶解したが、HSB 細胞（ヒト由来 CD20 陰性細胞）は溶解せず、CD20 抗原を有する細胞に対して補体依存性細胞傷害作用を有することが確認された。また、ヒト補体存在下、造血幹細胞（CD34 陽性細胞）のコロニー形成能に影響しなかった。

18.3　抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity、ADCC）
本剤はヒトエフェクター細胞の存在下、3.9 μg/mL の濃度で SB 細胞の 50%を溶解したが、HSB 細胞は溶解せず、CD20 抗原を有する細胞に対して抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用を有することが確認された。

18.4　In vitro CD20 抗原特異的結合作用
IDEC-2B8（リツキシマブと同一の CD20 抗原認識部位（可変部領域）を有するマウス型 CD20 モノクローナル抗体）は、既存の抗 CD20 抗体である B1 のヒト CD20 抗原に対する結合を濃度依存的に阻害し、その IC_{50}（50%阻害濃度）値は B1、Leu16（抗ヒト CD20 抗体）の 1/2～1/3 と、ヒト CD20 抗原に対して強い抗原特異的結合能を示した。この強い抗原特異的結合能は、本剤（マウス－ヒトキメラ型抗体）でも維持されていた。

18.5　In vitro B リンパ球特異的結合作用
本剤は、ヒト末梢血 B リンパ球やヒト低悪性度 B リンパ腫細胞と特異的に結合し、他の免疫系細胞とは反応しなかった。

18.6　In vivo B リンパ球傷害作用
カニクイザルに週 1 回 4 週間及び 4 日間連日静注投与した結果、末梢血液、骨髄及びリンパ節中の B リンパ球は著明に減少した。なお、T リンパ球には変化を認めなかった。

18.7　ヒト正常組織との交叉反応性
成人ヒト正常組織の凍結切片との交叉反応性を調べた結果、本剤が反応性を示したのは、リンパ節、骨髄、末梢血細胞、扁桃、脾臓のみで、これ以外の非リンパ系組織とは反応しなかった。

本一変申請の評価資料として提出した「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）（表 2.7.2.1-1）」において、本薬の薬物動態（本薬血中濃度）及び薬力学的作用（B 細胞数の推移）を検討した。

なお、本一変申請に際し、「急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料」に関する追加の非臨床試験は実施していない。既にCD20陽性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫（B-cell non-Hodgkin lymphoma、B-NHL）に対する承認取得時に評価が行われており、投与経路の変更はないこと、また、本薬はB細胞表面に発現するCD20抗原に結合し、抗原・抗体反応によりB細胞を傷害することで効果を示すことから、本薬投与時の安全性情報から、安全性プロファイルが予測可能であると考えた。

表2.7.2.1-1　本一変申請に使用した臨床試験の一覧

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。

2.7.2.1.1　薬物動態

IDEC-C2B8試験の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、全身性強皮症（systemic sclerosis、以下、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回投与量375 mg/m^{2}を1週間間隔で4回点滴静注（1クール）した。本薬の血清中薬物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）。

表 2.7.2.1.1-1　薬物動態測定のための採血の実施時期

二重盲検期	1 クール目（週）	治験薬の投与	投与前	投与後
治療期間	0	投与日	○	○
	1	投与日	○	○
	2	投与日	○	○
	3	投与日	○	○
	4	（投与 1 週間後）	○	
後観察期間	8	（投与 5 週間後）	○	
	12	（投与 9 週間後）	○	
	16	（投与 13 週間後）	○	
	20	（投与 17 週間後）	○	
	24	（投与 21 週間後）	○	
合計採血回数	-	-	14 回	

参照：5.3.5.1-1　表 9.5.1.3.13-1 より作成。

本薬の血清中薬物濃度測定は[redacted]（オランダ）に委託され、実施された。薬物動態パラメータは、本薬の最高血中濃度（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。

2.7.2.1.2　B 細胞数の推移

本薬は B 細胞表面に発現している CD20 抗原に対する抗体であり、CD20 と結合することにより、B 細胞を傷害することから、IDEC-C2B8 試験の全例において、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）の推移を調べるため、あらかじめ設定した時期に採血を行った。

IDEC-C2B8 試験での B 細胞数を測定するための採血は二重盲検期及び長期投与期で実施され、測定は、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、24 週時（治験薬投与日）、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、治療中止時に実施した。B 細胞の百分率の測定は、東京大学医学部附属病院については自施設にて、その他の治験施設については国内の臨床検査受託機関（株式会社[redacted]）に委託して実施された。B 細胞の絶対数は、B 細胞の百分率から自動計算された。なお、CD20 抗原は本薬が結合することにより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。

2.7.2.1.3　ヒト抗キメラ抗体（HACA）の産生

IDEC-C2B8 試験において、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）の産生の確認を行った。

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）、中止時に測定を行った。

HACA 測定は[redacted]（オランダ）に委託され、実施された。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

IDEC-C2B8 試験において、二重盲検期（実薬投与群又はプラセボ投与群）を完遂した症例は、安全性上の懸念事項がない限り長期投与期に移行するが、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」として記述した。

2.7.2.2.1　薬物動態

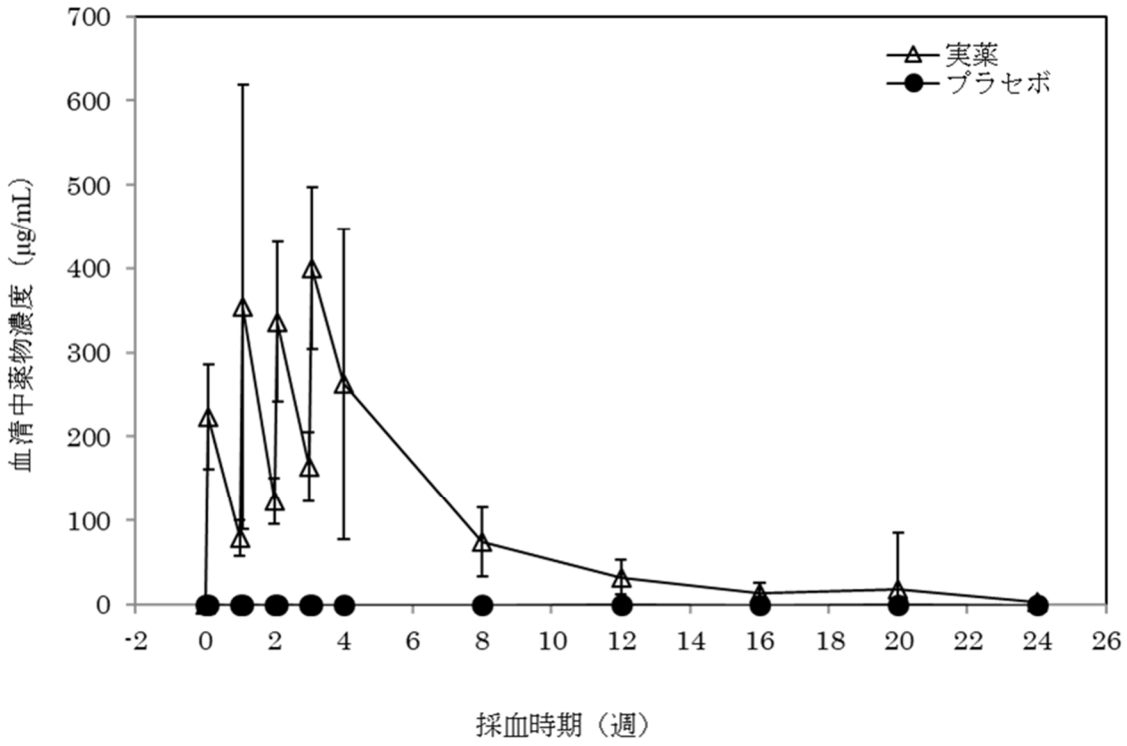
IDEC-C2B8 試験において治験薬投与を実施しなかった被験者、試験期間中に試験外での本薬又は本薬の後続品を投与した被験者及び採血手技に明らかな不備（溶血、凝血等、許容できない規定時間外採血）がある検体を除外し、薬物濃度の解析には薬物濃度解析対象集団が、薬物動態パラメータの解析には薬物動態パラメータ解析対象集団が各々用いられた（表 2.7.2.2.1-1）。薬物濃度解析対象集団は、最大の解析対象集団（full analysis set、以下、FAS）を対象とした二重盲検期の FAS（治験薬を 1 回以上投与し、かつ有効性の評価項目が 1 項目でも測定された 54 例（実薬投与群：28 例、プラセボ投与群：26 例）、FAS 24）と同様の解析集団であった。薬物濃度解析対象集団の人口統計学的データの要約については付録 2.7.2.5-1 を参照。

表 2.7.2.2.1-1　IDEC-C2B8 試験の薬物動態に関する解析対象集団

解析	対象集団
薬物濃度の解析	薬物濃度解析対象集団　54 例 （実薬投与群：28 例、プラセボ投与群：26 例）
薬物動態パラメータの解析	薬物動態パラメータ解析対象集団　54 例 （実薬投与群：28 例、プラセボ投与群：26 例）

参照：5.3.5.1-1　11.1、11.4.4 より作成。

IDEC-C2B8 試験の実薬投与群及びプラセボ投与群の本薬血清中濃度の推移を図 2.7.2.2.1-1 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。各群の採血時期ごとの血清中薬物濃度の要約統計量については付録 2.7.2.5-2 を参照。



参照：5.3.5.1-1　図 11.4.4.2-1。

図 2.7.2.2.1-1　IDEC-C2B8 試験の実薬投与群及びプラセボ投与群の本薬血清中濃度の推移

また、薬物動態パラメータについて、血清中本薬の 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。薬物動態パラメータの一覧を表 2.7.2.2.1-2 に示す。

表 2.7.2.2.1-2　IDEC-C2B8 試験の PK パラメーター覧（薬物動態パラメータ解析対象集団）

薬物動態パラメータ（実薬投与群のみ）	要約統計量					
	例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値
C_{max}（μg/mL）	28	484.964	268.447	1560.00	424.000	239.00
AUC_{last}（μg・h/mL）	28	338453.64	116886.12	704367.2	321570.60	117259.4
AUC_{inf}（μg・h/mL）	26	349456.62	115042.34	706896.5	323365.52	163393.2
t_{max}（h）	28	539.30	579.82	3408.0	480.17	0.2
$t_{1/2}$（h）	26	514.97	139.63	904.8	505.51	279.1
λ_z（1/h）	26	0.00145	0.00041	0.0025	0.00137	0.0008
CL/F（L/h）	26	0.00730	0.00253	0.0164	0.00697	0.0038
V_z/F（L）	26	5.17478	1.51740	10.6070	5.08615	2.8039
MRT（h）	28	789.309	284.213	2012.81	743.248	390.67

略語：C_{max}, 最高血中濃度; AUC, 濃度－時間曲線下面積; t_{max}, 最大濃度到達時間; $t_{1/2}$, 血中半減期; λ_z, 消失速度定数; CL/F, クリアランス; V_z/F, 定常状態における分布容積； MRT, 平均滞留時間。
参照：5.3.5.1-1　表 11.4.4.2-1。

2.7.2.2.2　B 細胞数の推移

IDEC-C2B8 試験の副次評価項目の 1 つとして、血中 B 細胞数（CD19 陽性細胞数、CD20 陽性細胞数）を測定した。

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 週時及び 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 陽性細胞の結果を以下に示す。

FAS 24 における CD19 陽性細胞数の推移を表 2.7.2.2.2-1 に示す。二重盲検期の実薬投与群において、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　IDEC-C2B8 試験の二重盲検期の CD19 陽性細胞数の平均値（FAS 24）

測定時期	治験薬投与	実薬投与群 (n=28) 平均 ± 標準偏差（/μL）	プラセボ投与群 (n=26) 平均 ± 標準偏差（/μL）
前観察期間	-	210.9±159.6	192.8±145.1
0 週時	○	188.5±133.2	193.4±154.2
1 週時	○	5.5±11.4	239.7±173.0
2 週時	○	2.4±4.4	197.2±135.4
3 週時	○	1.6±2.4	194.8±136.1
4 週時	-	0.6±1.2	201.8±143.0
8 週時	-	0.8±1.0	200.2±130.9
12 週時	-	1.0±2.3	202.5±149.8
16 週時	-	0.7±0.9	190.7±126.1
20 週時	-	1.1±2.0	196.0±130.2
24 週時	○	2.3±4.5	215.2±152.9

参照：5.3.5.1-1　表 14.2-34 より作成。

長期投与期の有効性解析対象集団（長期投与期に移行した 46 例（実薬再投与群：26 例、プラセボ投与後の実薬投与群：20 例）、FAS 48）における CD19 陽性細胞数の推移を表 2.7.2.2.2-2 に示す。長期投与期では、実薬再投与群において、CD19 陽性細胞数の平均値は二重盲検期に引き続き枯渇状態を維持し続けた。プラセボ投与後の実薬投与群においては、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、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　IDEC-C2B8 試験 二重盲検期及び長期投与期の CD19 陽性細胞の平均値（FAS 48）

測定時期		本薬投与	実薬再投与群 (n=26) 平均 ± 標準偏差（/μL）	本薬投与	プラセボ投与後の実薬投与群 (n=20) 平均 ± 標準偏差（/μL）
二重盲検期	前観察期間	-	220.1±161.9	-	186.1±129.0
	0 週時	○	194.3±136.3	-	190.2±133.1
	1 週時	○	5.6±11.8	-	246.5±168.5
	2 週時	○	2.5±4.6	-	195.4±123.1
	3 週時	○	1.6±2.5	-	187.8±118.0
	4 週時	-	0.6±1.2	-	194.3±143.5
	8 週時	-	0.8±1.0	-	188.7±126.2
	12 週時	-	1.0±2.4	-	179.3±127.5
	16 週時	-	0.6±0.8	-	178.9±125.9
	20 週時	-	0.7±0.8	-	174.2±108.2
長期投与期	24 週時	○	1.5±2.2	○	196.1±143.2
	25 週時	○	0.3±0.5	○	6.8±10.8
	26 週時	○	0.4±0.6	○	3.2±4.1
	27 週時	○	0.3±0.6	○	2.9±5.4
	28 週時	-	0.3±0.6	-	1.6±2.5
	32 週時	-	0.3±0.5	-	0.8±1.0
	36 週時	-	0.4±0.8	-	2.5±9.1
	40 週時	-	0.5±1.1	-	3.2±10.8
	44 週時	-	0.6±0.9	-	4.1±12.4
	48 週時	-	0.9±1.4	-	9.2±16.7

参照：5.3.5.1-2　表 14.2-19 より作成。

2.7.2.2.3　ヒト抗キメラ抗体（HACA）の産生

IDEC-C2B8 試験における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）及び中止時ならびに長期投与期の最終評価時（治験薬投与開始後 48 週目）及び中止時の HACA の測定を行った。IDEC-C2B8 試験の二重盲検期の 0 週時の検査時に、実薬投与群の 28 例中 1 例（3.6%）、プラセボ投与群の 2 例（7.7%）に HACA 産生が認められた。24 週時の検査時には実薬投与群の 28 例中 2 例（7.1%）、プラセボ投与群は 0 例、中止時にはプラセボ投与群の 1 例（3.8%）で HACA 産生が認められた。IDEC-C2B8 試験の長期投与期の 48 週時の検査時には、実薬再投与群の 26 例中、1 例（3.8%）、プラセボ投与後の実薬投与群の 20 例中 7 例（35.0%）に HACA 産生が認められた。各測定時点の HACA の産生については付録 2.7.2.5-3 を参照。

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　　本薬の薬物動態について

IDEC-C2B8 試験における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、本薬投与 4 回目以降は速やかな低下が認められた。

本薬 375 mg/m^2 を週 1 回、4 回投与した時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。

IDEC-C2B8 試験以外に全身性強皮症患者に対し本薬の薬物動態を検討したものはない。

2.7.2.3.2　　B 細胞数の推移について

IDEC-C2B8 試験の二重盲検期、長期投与期において、本薬投与後に B 細胞（CD19 陽性細胞）数の減少を認め、その後[redacted]/μL 以下の枯渇状態が持続した。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 サイクル目の投与から 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 サイクル目の投与前の B 細胞数平均値は[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。

2.7.2.3.3　　ヒト抗キメラ抗体（HACA）の産生

IDEC-C2B8 試験期間中に一度でも HACA が陽性になった症例一覧を表 2.7.2.3.3-1 に示す。

表 2.7.2.3.3-1　IDEC-C2B8 試験の HACA 陽性症例一覧

（）内は抗体価

被験者識別コード	対象群 (割付時)	0 週時	24 週時	48 週時	中止時
1-005	実薬投与群	－	＋(2.51)	＋(1.9)	
1-024	実薬投与群	＋(1)	＋(1.6)	－	
1-029	プラセボ群	＋(2.2)	－	－	
2-001	プラセボ群	＋(1.6)			＋(1.6)
1-006	プラセボ群	－	－	＋(1.3)	
1-007	プラセボ群	－	－	＋(1.3)	
1-009	プラセボ群	－	－	＋(2.51)	
1-015	プラセボ群	－	－	＋(2.51)	
1-034	プラセボ群	－	－	＋(1.3)	
1-039	プラセボ群	－	－	＋(1.9)	
2-002	プラセボ群	－	－	＋(2.51)	

参照：5.3.5.4-1　L24、5.3.5.4-2　LL23 より作成。

表 2.7.2.3.3-1 中の 11 例のうち、被験者識別コード 2-001 は、0 週時と中止時の HACA が陽性だったものの本薬が一度も投与されていないため、2-001 を除いた 10 例を対象に、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。

10 例中、本薬投与前から HACA が陽性であった症例は 1-024 の 1 例であった。1-024 は 0 週時の HACA 陽性後に本薬が 2 クール投与されており、48 週時には HACA 陰性であった。

10 例中、8 例は、本薬投与後に HACA 陽性となった（1-005, 1-006, 1-007, 1-009, 1-015, 1-034, 1-039, 2-002）。1-005 は、本薬 1 クール投与後に HACA 陽性となり、本薬 2 クール後の検査でも継続して陽性であった。1-006～2-002 の 7 例は本薬 1 クール投与後に HACA が陽性となった。

1-029 は 0 週時には HACA 陽性であったが、本薬投与前である 24 週の HACA 検査では陰性であった。

症例毎の検討結果を以下に示す。

1-039 は、本薬投与後に HACA が陽性となり、B 細胞数（CD19 陽性細胞数）は、本薬 1 クール後の 28 週時に 1 /μL、36 週時に 0 /μL と枯渇したが、48 週時には 20 /μL を示しており、B 細胞枯渇の目安である 5 /μL を越えていた。当該症例の同時点の mRTSS は 28 週時に 9、36 週時に 6、48 週時に 5 と改善しており、有効性への影響は確認されなかった。

2-002 は、本薬投与後に HACA が陽性となり、B 細胞数は、HACA 陰性例で観察された推移と相違がなかったが、mRTSS は 28 週時に 11、36 週時に 12、48 週時に 12 であり本薬投与による改善が見られなかった。

1-006 の B 細胞数は、HACA 陰性例で観察された推移と相違はなく、mRTSS も 28 週時に 7、36 週時に 7、48 週時に 6 と緩やかに改善していた。

1-024 は、0 週時の HACA が陽性であり本薬が 2 クール投与された症例だが、薬物動態及び B 細胞の推移は、HACA 陰性例で観察された推移と大きく変わらず、mRTSS も 28 週時に 5、36 週時に 5、48 週時に 3 と緩やかに改善していた。

本薬投与により B 細胞の枯渇が不十分であった症例について表 2.7.2.3.3-2 に示す。

表 2.7.2.3.3-2　HACA 陽性例（一部症例）の B 細胞の推移

CD19, CD20 の単位（/μL）、()内は HACA の抗体価

症例番号	対照群 (割付時)		0 週時	4 週時	12 週時	24 週時	28 週時	36 週時	48 週時
1-009	プラセボ群	HACA	陰性			陰性			陽性(2.51)
		CD19	67	51	41	120	11	41	61
		CD20	76	53	47	114	0	38	59
1-015	プラセボ群	HACA	陰性			陰性			陽性(2.51)
		CD19	342	265	158	191	2	0	43
		CD20	328	252	156	189	0	0	38
1-039	プラセボ群	HACA	陰性			陰性			陽性(1.9)
		CD19	241	285	322	412	0	0	18
		CD20	241	285	322	412	0	0	18

注：本薬の投与は長期投与期である 24 週、25 週、26 週、27 週に実施された。
参照：付録 2.7.2.5-3、5.3.5.4-2　LL22 より作成。

1-009、1-015、1-039 は 24 週時からの本薬投与後に HACA が陽性になった症例の一部であるが、当該症例では、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にあった。1-009 及び 1-015 の HACA の抗体価は 2.51 であり他の症例の HACA 抗体価よりも高かったことから、HACA が本薬と結合することで本薬濃度が低下することが推定される。なお、これらの症例における mRTSS は改善されている。その他の 7 例については、本薬の投与により B 細胞は枯渇し、48 週時においても枯渇を継続していた。

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。

2.7.2.4　特別な試験

本一変申請において、その他の臨床試験報告書に該当する試験は行っていない。

2.7.2.5　付録

付録 2.7.2.5-1　人口統計学的データの要約（薬物濃度解析対象集団）
付録 2.7.2.5-2　各群の採血時期ごとの血清中薬物濃度の要約統計量（薬物濃度解析対象集団）
付録 2.7.2.5-3　IDEC-C2B8 試験の各検査時点におけるヒト抗キメラ抗体（HACA）の産生

付録 2.7.2.5-1　人口統計学的データの要約（薬物濃度解析対象集団）

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
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)	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

付録 2.7.2.5-1　人口統計学的データの要約（薬物濃度解析対象集団）（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)
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		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(m-RodnanTSS)		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
血清マーカー	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

付録 2.7.2.5-1　人口統計学的データの要約（薬物濃度解析対象集団）（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)
	IgG (mg/dL)	例数	54	28	26
		平均値	1345.8333	1297.4286	1397.9615
		標準偏差	446.6490	374.3520	515.8772
		最大値	2909.000	2214.000	2909.000
		中央値	1263.0000	1279.0000	1245.5000
		最小値	703.000	703.000	766.000
	IgM (mg/dL)	例数	54	28	26
		平均値	110.1870	124.6821	94.5769
		標準偏差	43.9808	42.9070	40.2951
		最大値	222.000	222.000	174.000
		中央値	112.0000	118.5000	96.5000
		最小値	18.000	45.000	18.000
	IgA (mg/dL)	例数	54	28	26
		平均値	218.3519	202.2857	235.6538
		標準偏差	78.8211	64.8433	89.6080
		最大値	414.000	411.000	414.000
		中央値	205.0000	204.0000	207.5000
		最小値	83.000	99.000	83.000
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%)
	①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%)
	②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%)
	③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%)
	④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%)
	⑤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%)

付録 2.7.2.5-1　人口統計学的データの要約（薬物濃度解析対象集団）（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 11.4.4-1。

付録 2.7.2.5-2　各群の採血時期ごとの血清中薬物濃度の要約統計量（薬物濃度解析対象集団）

項目	投与群	検査時期	治験薬	要約統計量					
			投与	例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値
血清中薬物濃度(μg/mL)	実薬投与群	0 週目	前	28	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00
			後	28	223.250	61.960	428.00	209.500	127.00
		1 週目	前	28	79.211	21.467	114.00	79.050	30.70
			後	28	354.236	264.275	1560.00	298.500	31.60
		2 週目	前	28	122.825	27.072	167.00	129.500	39.70
			後	28	336.714	95.182	504.00	337.000	1.99
		3 週目	前	28	164.125	40.923	225.00	171.500	55.10
			後	28	400.429	97.001	620.00	386.500	209.00
		4 週目	-	28	262.339	184.245	1110.00	218.000	54.50
		8 週目	-	28	73.805	41.055	195.00	66.250	4.25
		12 週目	-	28	32.294	20.310	73.20	28.250	0.00
		16 週目	-	27	14.027	11.178	41.80	11.800	0.98
		20 週目	-	27	18.918	66.613	351.00	4.530	0.00
		24 週目	-	27	3.579	3.914	16.20	2.490	0.00
血清中薬物濃度(μg/mL)	プラセボ投与群	0 週目	前	26	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00
			後	26	0.057	0.292	1.49	0.000	0.00
		1 週目	前	25	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00
			後	25	0.028	0.142	0.71	0.000	0.00
		2 週目	前	25	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00
			後	25	0.024	0.120	0.60	0.000	0.00
		3 週目	前	25	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00
			後	25	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00
		4 週目	-	25	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00
		8 週目	-	24	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00
		12 週目	-	22	0.023	0.107	0.50	0.000	0.00
		16 週目	-	22	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00
		20 週目	-	22	0.029	0.137	0.64	0.000	0.00
		24 週目	-	22	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00

参照：5.3.5.1-1　表 14.2-79。

付録 2.7.2.5-3　IDEC-C2B8 試験の各検査時点におけるヒト抗キメラ抗体（HACA）の産生

二重盲検期	測定時期		実薬投与群 (n=28)	プラセボ投与群 (n=26)
HACA	0 週時	陰性 陽性	27 (96.4%) 1 (3.6%)	24 (92.3%) 2 (7.7%)
	24 週時	陰性 陽性	25 (89.3%) 2 (7.1%)	22 (84.6%) 0 (0.0%)
	中止時	陰性 陽性	1 (3.6%) 0 (0.0%)	3 (11.5%) 1 (3.8%)

長期投与期	測定時期		実薬再投与群 (n=26)	プラセボ投与後の実薬投与群 (n=20)
HACA	48 週時	陰性 陽性	25 (96.2%) 1 (3.8%)	13 (65.0%) 7 (35.0%)
	中止時	陰性 陽性	0 (0.0%) 0 (0.0%)	0 (0.0%) 0 (0.0%)

参照：5.3.5.1-1　表 14.2-36、5.3.5.1-2　表 14.2-21 より作成。

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）

2.7.3　臨床的有効性の概要

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
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
CD3	cluster of differentiation 3	（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）
CD19	cluster of differentiation 19	
CD20	cluster of differentiation 20	
CDC	complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害作用
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
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
HBc	hepatitis B core	B 型肝炎ウイルスコア
HBs	hepatitis B surface	B 型肝炎ウイルス表面
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	human immune-deficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
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

略語	英名	和名及び定義
LAC	lupus anticoagulant	ループスアンチコアグラント
mRTSS	modified Rodnan Total Skin Thickness Score	Rodnan 皮膚肥厚総スコア
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
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
SF-36	MOS 36-Item Short-Form Health Survey	MOS 36 簡易ヘルススコア
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
ssDNA	single stranded DNA	一本鎖 DNA
TLC	total lung capacity	全肺気量
U1-RNP	Ribonucleoprotein	リボ核蛋白質
VC	vital capacity	肺活量
Vz/F	distribution	分布容積

目次

2.7.3　臨床的有効性の概要 5
2.7.3.1　背景及び概観 5
2.7.3.1.1　有効性評価に用いた IDEC-C2B8 試験の概要 5
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 8
2.7.3.2.1　二重盲検期の主な有効性の結果の要約（FAS 24） 9
2.7.3.2.2　長期投与期の主な有効性の結果の要約（FAS 48） 11
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 13
2.7.3.3.1　試験対象集団 13
2.7.3.3.1.1　解析対象集団 13
2.7.3.3.1.2　人口統計学的特性及びベースライン時特性 14
2.7.3.3.1.3　治験実施計画書からの逸脱症例 14
2.7.3.3.1.4　治験薬の投与状況 15
2.7.3.3.1.5　中止症例 16
2.7.3.3.1.6　市販後に使用が予想される患者集団 16
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 17
2.7.3.3.2.1　主要評価項目 17
2.7.3.3.2.2　副次的評価項目 21
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 29
2.7.3.3.3.1　主要評価項目 29
2.7.3.3.3.2　副次評価項目 31
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 32
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 33
2.7.3.5.1　効果の持続 33
2.7.3.5.2　耐薬性 34
2.7.3.6　付録 35

2.7.3　臨床的有効性の概要

2.7.3.1　背景及び概観

全身性強皮症（systemic sclerosis、以下、SSc）に対するリツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）投与の臨床的有効性は、本邦で実施された医師主導治験である「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）」により評価した。

IDEC-C2B8 試験は、探索的な目的で行われた臨床第 II 相試験ではあるものの、(1)本薬の SSc に対する文献報告[1), 2), 3), 4), 5), 6), 7), 8), 9), 10), 11), 12), 13)]及び(2)IDEC-C2B8 試験に先行して東京大学医学部附属病院にて探索的に実施された臨床試験（試験課題名：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）[14)]による探索的研究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る。

(1)の SSc に対する本薬の海外臨床研究について、プラセボ対照二重盲検試験は実施されていないが、本薬の投与により、現在の SSc に対する有効性評価に頻繁に用いられている 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おり、且つ、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現は報告されていない。SSc に対して本薬を使用した重要な海外臨床研究の文献報告一覧及びその概略については、付録 2.7.3.6-1 に示した。

(2)の自主臨床試験は、IDEC-C2B8 試験に先行して東京大学医学部附属病院にて探索的に実施された非対照、非盲検、探索的臨床試験である。前治療が無効である SSc に合併した間質性肺炎（systemic sclerosis-associated interstitial lung disease、以下、SSc-ILD）患者を対象に本薬を投与し、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した、非対照、非盲検、探索的臨床試験である。自主臨床試験の概略については付録 2.7.3.6-2 に示した。

2.7.3.1.1　有効性評価に用いた IDEC-C2B8 試験の概要

IDEC-C2B8 試験は、国内で実施された SSc に対する本薬の医師主導治験であり、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、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）の 2 つの期間で構成されている。

IDEC-C2B8 試験の主要な目的は、SSc に対する本薬の有効性及び安全性を検討することとした。二重盲検期に引き続く長期投与期では、本薬のみを追加で投与して安全性を検討することを目的とした。

有効性に用いた IDEC-C2B8 試験の概要を表 2.7.3.1.1-1 に、選択・除外基準を表 2.7.3.1.1-2 に示した。

表 2.7.3.1.1-1　本一変申請に使用した臨床試験の概要

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。

表 2.7.3.1.1-2　IDEC-C2B8 試験の選択・除外基準

	IDEC-C2B8 試験（国内）
選択基準	(1) 全身性強皮症診療ガイドライン 2016 年改訂版に定めた 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 (2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 80 歳未満の患者 (3) 少なくとも 6 ヵ月以上生存・観察が可能と推定される患者 (4) 併用薬剤・療法について、以下の基準を満たす患者 ・副腎皮質ステロイド剤の投与を受けている場合は、治験薬投与前 2 週間以内にプレドニゾロン換算で 10 mg/日超の投与を受けていないこと。 ・治験薬投与前 4 週間以内にニンテダニブ、ピルフェニドン、トシリズマブの抗線維化薬や治験段階の薬剤、及び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、ミゾリビンの免疫抑制薬、免疫グロブリン大量静注療法、イマチニブを投与していないこと。 (5) 本治験への参加について、本人から文書同意が得られた患者
除外基準	(1) 全身性強皮症に伴う肺高血圧症*を有する患者 *：肺高血圧症の合併を確認するため、前観察期間に心エコー検査を行う。 収縮期肺動脈圧が 35 mmHg を越える場合は、専門科（循環器内科など）による診断を受けることとする。 (2) 間質性肺炎**以外の全身性強皮症に伴う重篤な合併症（腎クリーゼなど）を有する患者 **：間質性肺炎に関しては、以下の(3)に該当する場合に除外される。 (3) 十分な呼吸機能上の予備能がないと判断された患者（「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） (4) HIV 抗体を有することが判明している患者 (5) 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患者（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、本規定による除外の対象とはしない。） (6) 重篤な細菌・真菌感染症を有する患者 (7) 重篤な肝疾患を有する患者（AST［GOT］、若しくは ALT［GPT］が 300IU 以上） (8) 重篤な腎疾患を有する患者（血清クレアチニン 2.0 mg/dL 以上） (9) 著しい心疾患を有する患者 (10) 活動性のある結核を有する患者 (11) 悪性腫瘍の合併、若しくは過去 5 年以内に既往歴がある患者 (12) 過去に重篤な感染症の既往を有する患者 (13) 本剤の成分又はマウスタンパク質由来製品に対する重篤な過敏症又はアナフィラキシー反応の既往歴のある患者 (14) 妊婦、産婦、授乳婦 (15) 同意取得から本治験終了後、少なくとも 12 ヵ月間の避妊に同意できない患者 (16) 治験の実施を困難にさせるような疾患、身体の状態、又は精神状態を有する患者 (17) 治験薬投与前 12 週間以内に他の治験薬の投与を受けた患者、又は他の臨床研究／試験に参加している患者 (18) 同意取得日より前 12 週以降に喫煙した患者

参照：5.3.5.1　9.3 より作成。

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、以下を評価した。

- 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（全身性強皮症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（human anti-chimeric antibody、以下、HACA）の発現の有無

薬物動態については、本薬の血中の薬物動態を測定し、薬物動態パラメータについては、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）を評価した（2.7.2 参照）。

安全性については、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を収集し、評価した（2.7.4 参照）。

治験期間は、最初の被験者の登録日の 2017 年 12 月 4 日から、長期投与期を終了する被験者の最終評価日の 2019 年 11 月 5 日までであった。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

IDEC-C2B8 試験の有効性評価の主たる解析は最大の解析対象集団（full analysis set 、以下、FAS）を対象に、二重盲検期の FAS 24 を解析対象集団として実施された。また、治験実施計画書に適合した解析対象集団（per protocol set、以下、PPS）を解析対象集団として、主要評価項目（mRTSS）に対する主たる解析も実施された。

その他、長期投与期を含む有効性評価の解析も FAS 48 を対象に実施された（表 2.7.3.2-1）。

表 2.7.3.2-1　IDEC-C2B8 試験の有効性評価対象

二重盲検期	有効性解析対象集団 54 例（実薬投与群：28 例、プラセボ投与群：26 例）（FAS 24）
	治験実施計画書に適合した解析対象集団 52 例（実薬投与群：27 例、プラセボ投与群：25 例）（PPS）
長期投与期	有効性解析対象集団 46 例 （実薬再投与群：26 例、プラセボ投与後の実薬投与群：20 例）（FAS 48）

参照：5.3.5.1-1　表 11.1-1、5.3.5.1-2　表 11.1-1 より作成。

IDEC-C2B8 試験において、二重盲検期（実薬投与群又はプラセボ投与群）を完遂した症例は、安全性上の懸念事項がない限り長期投与期に移行するが、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」として記述した。

2.7.3.2.1　二重盲検期の主な有効性の結果の要約（FAS 24）

IDEC-C2B8 試験の二重盲検期の有効性の結果の概要を表 2.7.3.2.1-1、表 2.7.3.2.1-2 に示した。

表 2.7.3.2.1-1　mRTSS, %FVC, %DLco, TLC の結果の要約（FAS 24）

評価項目		評価時期	FAS 24 (n=54)			
			実薬投与群 (n=28)	プラセボ投与群 (n=26)	両群間の差 (95%信頼区間)	P 値
主要評価項目	mRTSS による皮膚硬化のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）	4 週	-1.405±0.448	0.140±0.464	-1.545 (-2.849～-0.241)	p=0.021
		12 週	-3.690±0.693	0.565±0.735	-4.256 (-6.287～-2.224)	p<0.001
		24 週	-6.297±0.883	2.140±0.917	-8.438 (-10.999～-5.876)	p<0.001
副次評価項目	%FVC ベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）	4 週	-0.537±0.724	0.052±0.751	-0.588 (-2.686～1.509)	p=0.575
		12 週	-1.730±0.968	-1.986±1.074	0.257 (-2.652～3.165)	p=0.860
		24 週	-0.252±0.914	-2.556±1.000	2.304 (-0.426～5.034)	p=0.096
	%DLco ベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）	4 週	-1.459±1.085	-2.086±1.144	0.627 (-2.540～3.793)	p=0.693
		12 週	-1.724±1.268	-3.051±1.398	1.327 (-2.468～5.122)	p=0.485
		24 週	-1.593±1.517	-3.786±1.649	2.193 (-2.313～6.699)	p=0.333
	TLC (mL) ベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）	4 週	-27.494±32.192	-20.656±33.385	-6.838 (-100.130～86.454)	p=0.883
		12 週	-52.851±57.680	-25.864±64.145	-26.988 (-200.578～146.603)	p=0.756
		24 週	-64.469±44.199	-81.148±49.497	16.679 (-118.089～151.447)	p=0.803

略語：mRTSS, Rodnan 皮膚肥厚総スコア（modified Rodnan Total Skin Thickness Score）；%FVC , %努力性肺活量；%DLco,一酸化炭素肺拡散能；TLC, 全肺気量。
参照：5.3.5.1-1　表 11.4.1.1-1、表 11.4.1.2-1、表 14.2-7、表 14.2-8 より作成。

表 2.7.3.2.1-2　間質性肺炎の血清マーカー肺胞上皮由来蛋白（KL-6, SP-A, SP-D）の結果の要約（FAS 24）

評価項目		評価時期	FAS 24 (n=54)	
			実薬投与群 (n=28)	プラセボ投与群 (n=26)
副次評価項目	KL-6 測定値(U/mL)（平均値±標準偏差） 基準値：500 U/mL 未満	ベースライン	650.1±673.9	858.3±1199.9
		4 週	619.8±647.5	814.3±1237.8
		12 週	600.4±630.2	640.0±678.7
		24 週	582.5±588.1	664.6±678.1
	SP-A 測定値 (ng/mL)（平均値±標準偏差） 基準値：43.8 ng/mL 未満	ベースライン	41.95±28.24	41.69±23.05
		4 週	43.54±26.92	44.08±29.03
		12 週	43.28±23.05	45.89±31.72
		24 週	43.35±24.47	50.88±42.63
	SP-D 測定値 (ng/mL)（平均値±標準偏差） 基準値：110 ng/mL 未満	ベースライン	153.243±120.600	141.269±89.791
		4 週	153.186±108.777	156.740±109.781
		12 週	145.575±93.627	171.164±131.666
		24 週	144.589±108.726	190.195±215.416

略語：KL-6, シアル化糖鎖抗原 KL-6; SP-A, サーファクタントプロテイン A; SP-D, サーファクタントプロテイン D。
参照：5.3.5.1-1　表 14.2-9 より作成。

間質性肺炎の重症度の推移については、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（mild から normal が 2 例、moderate から mild が 1 例）、不変が 23 例（normal から normal が 2 例、mild から mild が 16 例、moderate から moderate が 5 例）、悪化が 1 例（mild から moderate が 1 例）に認められた。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（normal から normal が 1 例、mild から mild が 15 例、moderate から moderate が 1 例）、悪化が 5 例（normal から mild が 1 例、mild から moderate が 2 例、moderate から severe が 2 例）であった。

24 週時の病理組織の厚さは、患者より同意が得られた 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 週時の測定値について、各投与群の比較は表 2.7.3.2.1-3 に示した通り、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）（表 2.7.3.2.1-3）。

表 2.7.3.2.1-3　24 週時の皮膚病理組織の厚さ（共分散分析）

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	
				下限	上限
24 週	実薬投与群	1303.483	136.508	994.680	1612.286
	プラセボ投与群	1693.689	158.713	1334.655	2052.723
	実薬投与群－プラセボ投与群	-390.206	214.214	-874.792	94.380

参照：5.3.5.1-1　表 14.2-12。

QOL 評価として、SF-36 による HRQOL の評価及び HAQ-DI による SSc 患者の QOL 評価を実施したが、HRQOL においてはいずれの群でもベースラインからの 24 週時の平均スコアの変化量は小さく、HAQ-DI による QOL 評価においては、実薬投与群で低下が認められたが、統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.391）。

SSc に関する血液学的所見である自己抗体（抗セントロメア抗体、抗 Scl-70 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）について、特筆すべき大きな変化は見られなかった（付録 2.7.3.6-4 参照）。

2.7.3.2.2　長期投与期の主な有効性の結果の要約（FAS 48）

IDEC-C2B8 試験の長期投与期の有効性の結果の概要は表 2.7.3.2.2-1、表 2.7.3.2.2-2 の通りである。

表 2.7.3.2.2-1　mRTSS, %FVC, %DLco, TLC の結果の要約（FAS 48）

評価項目		評価時期	FAS 48			
			実薬再投与群		プラセボ投与後の実薬投与群	
			例数	平均値±標準誤差	例数	平均値±標準誤差
主要評価項目	mRTSS による皮膚硬化のベースラインからの変化量	4 週	26	-1.3±0.6	20	-0.2±0.4
		12 週	26	-3.2±0.7	19	0.1±0.9
		24 週	26	-5.7±0.6	20	1.6±1.0
		28 週	26	-6.5±0.6	20	-2.3±1.3
		36 週	25	-7.9±0.7	19	-3.6±1.0
		48 週	24	-8.9±0.6	19	-6.1±1.0
副次評価項目	%FVC ベースラインからの変化量	4 週	26	-0.59±0.57	20	0.40±1.15
		12 週	26	-1.15±0.75	19	-1.42±1.25
		24 週	26	-0.21±0.59	20	-1.54±1.27
		28 週	26	0.83±0.74	20	-0.85±1.57
		36 週	25	0.85±0.81	19	-2.27±1.60
		48 週	24	0.38±0.86	19	-0.65±1.56
	%DLco ベースラインからの変化量	4 週	26	-1.54±1.12	20	-1.34±1.31
		12 週	26	-1.37±0.88	19	-2.26±1.87
		24 週	26	-1.30±1.26	20	-2.70±2.06
		28 週	26	-3.06±1.19	20	-5.62±1.43
		36 週	25	-2.28±1.36	19	-4.79±1.88
		48 週	23	-0.73±1.78	19	-3.40±3.00
	TLC (mL) ベースラインからの変化量	4 週	26	-25.8±29.8	20	-18.0±47.0
		12 週	26	-10.4±46.7	19	-15.3±59.5
		24 週	26	-57.7±40.1	19	-65.8±49.9
		28 週	26	3.5±38.8	20	-131.5±60.9
		36 週	25	2.4±35.2	19	-47.9±55.1
		48 週	23	31.7±40.6	19	-114.7±70.8

略語：mRTSS, Rodnan 皮膚肥厚総スコア（modified Rodnan Total Skin Thickness Score）; %FVC ,%努力性肺活量 ; %DLco,一酸化炭素肺拡散能 ; TLC, 全肺気量。
参照：5.3.5.1-2　表 11.4.1.1-1、表 11.4.1.2-1、表 11.4.1.2-2、表 11.4.1.2-3 より作成。

表 2.7.3.2.2-2　間質性肺炎の血清マーカー肺胞上皮由来蛋白（KL-6, SP-A, SP-D）の結果の要約（FAS 48）

評価項目		評価時期	FAS (n=46)	
			実薬再投与群 (n=26)	プラセボ投与後の実薬投与群 (n=20)
副次評価項目	KL-6 測定値(U/mL)（平均値±標準偏差） 基準値：500 U/mL 未満	0 週時	585.2±560.6	663.1±738.1
		4 週時	596.0±622.8	618.0±645.3
		12 週時	573.5±601.5	651.5±705.5
		24 週時	527.5±524.0	672.6±707.0
		28 週時	512.1±501.2	683.8±708.2
		36 週時	511.9±454.0	657.5±622.5
		48 週時	491.9±433.0	747.1±791.9
	SP-A 測定値 (ng/mL)（平均値±標準偏差） 基準値：43.8 ng/mL 未満	0 週時	39.37±23.72	44.67±30.09
		4 週時	42.87±25.31	45.70±31.92
		12 週時	41.80±24.13	47.42±32.93
		24 週時	41.43±22.78	51.75±44.53
		28 週時	41.55±23.93	55.54±41.32
		36 週時	40.38±21.74	49.46±30.85
		48 週時	37.75±18.92	48.78±31.48
	SP-D 測定値 (ng/mL)（平均値±標準偏差） 基準値：110 ng/mL 未満	0 週時	135.231±70.319	164.410±139.366
		4 週時	145.469±88.321	162.445±121.775
		12 週時	138.673±77.480	175.880±137.148
		24 週時	127.931±67.099	197.000±225.276
		28 週時	128.427±73.297	164.185±132.560
		36 週時	128.208±67.932	173.220±138.510
		48 週時	131.700±97.991	182.020±144.638

略語：KL-6，シアル化糖鎖抗原 KL-6；SP-A，サーファクタントプロテイン A；SP-D，サーファクタントプロテイン D。
参照：5.3.5.1-2　表 14.2-5 より作成。

間質性肺疾患の重症度の平均スコア（平均値±標準偏差）は、実薬再投与群ではベースライン時 1.1±0.5、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、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。

病理組織の厚さ（平均値±標準偏差）は、表 2.7.3.2.2-3 に示す通り、両群ともベースライン時に比べ厚さが減少した。FAS 48 において、実薬再投与群ではベースライン時は 1500.1±307.5 μm、第 1 クール後の 24 週時には 1335.6±441.8 μm、第 2 クール後の 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。プラセボ投与後の実薬投与群ではベースライン時 1491.7±363.1 μm であり、プラセボ投与期の 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た。

表 2.7.3.2.2-3　24 週時及び 48 週時の皮膚病理組織の厚さ（共分散分析）（FAS 48）

単位：μm

測定時期	実薬再投与群		プラセボ投与後の実薬投与群	
	例数	平均値±標準誤差	例数	平均値±標準誤差
ベースライン	8	1500.1±307.5	6	1491.7±363.1
24 週時	8	1335.6±441.8	6	1650.8±495.6
48 週時	7	1095.9±160.2	6	1005.8±159.2

参照：5.3.5.1-2　表 14.2-9 より作成。

QOL 評価として、SF-36 による HRQOL の評価及び HAQ-DI による SSc 患者の QOL 評価を実施したが、HRQOL においてはいずれの群でもベースラインからの各評価時点（28 週、36 週、48 週）までの平均スコアの変化量は小さく、HAQ-DI による QOL 評価においては、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。なお、プラセボ投与後の実薬投与群では、プラセボ投与期である 12 週時、24 週時ともにベースライン時に比べ高値を示した。

SSc に関する血液学的所見である自己抗体（抗セントロメア抗体、抗 Scl-70 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）について、抗 Scl-70 抗体では、実薬再投与群ではベースライン時に比べ 48 週時で抗体価が減少した（付録 2.7.3.6-5 参照）。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　解析対象集団

IDEC-C2B8 試験は、最初の被験者の登録日である 2017 年 12 月 4 日から長期投与期を終了する被験者の最終評価日の 2019 年 11 月 5 日までを治験期間として、日本国内の 4 施設で 56 例（実薬投与群：28 例、プラセボ投与群：28 例）が登録され、全例が無作為割付された。そのうち、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（本薬 375 mg/m^2 又はプラセボ）を 1 回以上投与され、かつ有効性の評価項目が 1 項目でも測定された症例の集団を FAS とし、二重盲検期の有効性解析集団（FAS 24）とされた。除外された治験薬未投与例の 2 例の内訳は、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）（被験者識別コード：1-038）、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）（被験者識別コード：1-041）であった。

FAS 24 の 54 例（実薬投与群：28 例、プラセボ投与群：26 例）のうち、実薬投与群の 1 例を除く 27 例及びプラセボ投与群の 1 例を除く 25 例が治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS 24）とされた。除外された 2 例の内訳は、ステロイド（プレドニゾロン、ソルメドロール）の内服量が上限を超えて増量された為（被験者識別コード：1-043）及び除外基準に抵触していることが判明した症例（スクリーニング検査時の検査で%DLco が 38.7%であった）（被験者識別コード：2-001）であった。

二重盲検期を完遂し長期投与期に移行した 46 例（実薬再投与群：26 例、プラセボ投与後の実薬投与群：20 例）が FAS 48 であり長期投与期の有効性解析対象集団とされた。

有効性評価の主たる解析は FAS 24 を対象に実施された。また、治験実施計画書に適合した PPS を解析対象集団として、主要評価項目（mRTSS）に対する主たる解析も実施された。
その他、長期投与期を含む有効性評価の解析も FAS 48 を対象に実施された（表 2.7.3.2-1 参照）。

2.7.3.3.1.2　人口統計学的特性及びベースライン時特性

IDEC-C2B8 試験の FAS 24 のベースライン時の人口統計学的データの要約を付録 2.7.3.6-3 に示す。両群間で、人口統計学的特性及びベースライン時特性に大きな差は認められなかった。
特徴として、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 の診断根拠としては、両側性の手指を越える皮膚硬化が 54 例中全例（100%）、爪郭部毛細血管異常が 54 例中 53 例（98.1%）、両側下肺野の間質性陰影が 54 例中 45 例（83.3%）、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が 54 例中 44 例（81.5%）、手指尖端の陥凹性瘢痕、あるいは指尖潰瘍が 54 例中 42 例（77.8%）であった。また、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。皮膚硬化の重症度を示す mRTSS の合計スコア（平均値±標準偏差）は実薬投与群で 14.4±3.7、プラセボ投与群で 15.7±5.5 であった（mRTSS の評価方法については 2.7.3.3.2.1 参照）。前治療歴について、有りの症例は、実薬投与群、プラセボ投与群共に各 20 例であった。

2.7.3.3.1.3　治験実施計画書からの逸脱症例

IDEC-C2B8 試験の治験実施計画書からの逸脱について、以下に示す。

IDEC-C2B8 試験の二重盲検期において、登録された 56 例中、12 例に 17 件の治験実施計画書からの逸脱を認めた。逸脱の内容を表 2.7.3.3.1.3-1 に示す。

表 2.7.3.3.1.3-1　IDEC-C2B8 試験 二重盲検期における治験実施計画書からの逸脱

逸脱の内容	全体 件数/例数	実薬投与群 件数/例数	プラセボ投与群 件数/例数
組入れ基準を満たしていないにもかかわらず、治験に組み入れられた患者	2 件/2 例	0 件/0 例	2 件/2 例
併用制限薬剤の用量規定に逸脱の患者	2 件/1 例	2 件/1 例	0 件/0 例
未実施の検査項目があった患者	10 件/9 例	4 件/3 例	6 件/6 例
検査及び採血が規定外に実施された患者	2 件/2 例	1 件/1 例	1 件/1 例
適切な割付因子で割付が行われなかった患者	1 件/1 例	1 件/1 例	0 件/0 例
合計	17 件/12 例	8 件/5 例	9 件/7 例

参照：5.3.5.1-1　表 10.2-1 より作成。

IDEC-C2B8 試験の長期投与期に移行した 46 例中、4 例に 5 件の治験実施計画書からの逸脱を認めた。逸脱の内容を表 2.7.3.3.1.3-2 に示した。いずれの症例も、FAS 48 に含められた。

表 2.7.3.3.1.3-2　IDEC-C2B8 試験 長期投与期における治験実施計画書からの逸脱

逸脱の内容	全体 件数/例数	実薬再投与群 件数/例数	プラセボ投与後の 実薬投与群 件数/例数
未実施の検査項目があった患者	2 件/2 例	2 件/2 例	0 件/0 例
検査及び採血が規定外に実施された患者	1 件/1 例	1 件/1 例	0 件/0 例
禁止されている併用療法を受けた患者	1 件/1 例	0 件/0 例	1 件/1 例
同一医師による評価が未実施の患者	1 件/1 例	1 件/1 例	0 件/0 例
合計	5 件/4 例	4 件/3 例	1 件/1 例

参照：5.3.5.1-2　表 10.2-1 より作成。

2.7.3.3.1.4　治験薬の投与状況

IDEC-C2B8 試験の FAS 24 である 54 例（実薬投与群：28 例、プラセボ投与群：26 例）及び FAS 48 である 46 例の服薬遵守状況をそれぞれ表 2.7.3.3.1.4-1 及び表 2.7.3.3.1.4-2 に示した。

表 2.7.3.3.1.4-1　二重盲検期における治験薬の服薬遵守状況（FAS 24）

	投与回数	実薬投与群 (n=28)	プラセボ投与群 (n=26)
投与回数	1 回	0	1
	2 回	0	0
	3 回	1	0
	4 回	27	25

参照：5.3.5.1-1　表 11.3-1 より作成。

二重盲検期において治療された 54 例（実薬投与群：28 例、プラセボ投与群：26 例）のうち、実薬投与群において投与回数が 3 回の症例が 1 例あったが、理由は残り 1 回の投与が許容範囲外の日付になったためであり、実際には治験薬は 4 回投与されており、長期投与期に移行した。

表 2.7.3.3.1.4-2　長期投与期における治験薬の服薬遵守状況（FAS 48）

	投与回数	実薬再投与群 (n=26)	プラセボ投与後の 実薬投与群 (n=20)
投与回数	1 回	0	0
	2 回	0	0
	3 回	1	2
	4 回	25	18

参照：5.3.5.1-2　表 11.3-1 より作成。

長期投与期において本薬 375 mg/m^2 が 1 回以上投与された 46 例（実薬再投与群：26 例、プラセボ投与後の実薬投与群：20 例）（FAS 48）のうち、実薬再投与群 1 例とプラセボ投与

後の実薬投与群 2 例の計 3 例において、投与回数が 3 回の症例があったが、理由は 3 例共、投与回数 4 回のうち 1 回分が許容範囲外の日付になったためであり、実際には治験薬は 4 回投与された症例であった。

2.7.3.3.1.5　中止症例

IDEC-C2B8 試験の二重盲検期に治療を実施した 54 例中の 5 例（実薬投与群；1 例、プラセボ投与群：4 例）で治験が中止された。5 例の中止理由は、有害事象の発現による 2 例（実薬投与群；1 例、プラセボ投与群：1 例）、被験者からの中止の申し入れが 2 例（プラセボ投与群）、本試験の対象として明らかに不適格であることが判明した 1 例（プラセボ投与群）であった。二重盲検期を完遂した実薬投与群 27 例のうち 26 例、プラセボ投与群 22 例のうち 20 例が長期投与期へ移行した。長期投与期に中止した症例はいなかった。なお、長期投与期未移行の理由は、その他、治験責任（分担）医師が中止するべきと判断した 2 例（実薬投与群；1 例、プラセボ投与群：1 例）、被験者からの中止の申し入れが 1 例（プラセボ投与群）であった。

2.7.3.3.1.6　市販後に使用が予想される患者集団

本一変申請の評価資料に利用した IDEC-C2B8 試験の対象患者が市販後に使用が予想される患者集団である。

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）[15]の皮膚硬化の診療アルゴリズムでは、①皮膚硬化出現 6 年以内のびまん皮膚硬化型 SSc、②急速な皮膚硬化の進行（数カ月から 1 年以内に皮膚硬化の範囲、程度が進行）、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、もしくは、②又は③のどちらかを満たす患者については抗トポイソメラーゼ I 抗体、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体が陰性である場合に治療を検討すべきである旨が示されている。SSc 診療ガイドラインにおいては、IDEC-C2B8 試験の主要評価項目でもあり国際的に汎用されているスキンスコア（mRTSS）について、本薬を 1 クール投与することにより有意な改善が示された。また Daoussis ら [4), 5)] や Smith ら [6), 7)] の実施したオープンラベル試験、EUSTAR のグループによる前向き研究 [8)]においても本薬の投与により mRTSS を有意に改善したこと、皮膚の組織病理組織の厚さについて本薬の 2 クール後に減少が認められたことから、SSc の一般的な症状である皮膚症状を有し、治療介入が必要な SSc 患者に広く使用されると予想される。

SSc-ILD については、SSc 診療ガイドライン [15)]において、シクロホスファミド不応もしくは忍容性から投与できない SSc-ILD に対して本薬を使用することが提案されている（推奨度 2C）。いくつかの報告の中には%FVC や%DLco 等の肺機能評価において本薬の投与による改善が認められている報告もある。IDEC-C2B8 試験において、mRTSS の他、本薬を 2 クール投与した長期投与期においては%FVC 及び TLC が改善しており（2.7.3.3.2.2 参照）、間質性肺炎を有する部分集団においても、実薬投与群で 24 週時点の%FVC を有意に改善させており（2.7.3.3.3.2 参照）、SSc-ILD に対しても使用される可能性があると考えられる。

IDEC-C2B8 試験における除外基準では、「SSc に伴う肺高血圧症を有する患者」、「間質性肝炎*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（*「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%未満である患者は除外する）」と規定されたが、これらの患者に本薬の使用が検討される可能性はあるため、本薬の添付文

書内の重要な基本的注意として、SSc に伴う肺高血圧症、腎クリーゼ、間質性肺炎等の重篤な合併症を有する患者に対し注意喚起を行う。

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1　主要評価項目

IDEC-C2B8 試験の有効性に関する主要評価項目は、24 週時における前観察期間（ベースライン）からの mRTSS による皮膚硬化の絶対変化量とした。

mRTSS は、身体を 17 の部位（両手指、両手背、両前腕、両上腕、顔、前胸部、腹部、両大腿、両下腿、両足背）に分け、各部位に対し、皮膚硬化を 0~3 の 4 段階で評価する。0 は正常皮膚で、皮膚硬化を認める場合にはさらに軽度（1）、中等度（2）、高度（3）の 3 段階に分類した。本評価については、評価者間での評価の変動を最小化するため、習熟した同一の医師が実施した。

治験責任医師又は治験分担医師は、拇指と示指の末節指腹で大きく患者の皮膚をつまみ上げた際に感じる皮膚の厚さで判定を行った。その際に、同一の医師が経時的に評価を行うことが望ましいとした。二段階つまみ法を用いてスコア化したが、その場合のおおよその基準を表 2.7.3.3.2.1-1 に示した。

表 2.7.3.3.2.1-1　二段階つまみ法による皮膚硬化スコアの取り方

	皮膚硬化	大きくつまみあげる	小さくつまみあげる	大きくつまみあげた時の皮膚の厚み
0	なし	できる	できる	厚くない
1	軽度	できる	できる	厚い
2	中等度	できる	できない	さらに厚い
3	高度	できない	できない	―

参照：5.3.5.1-1　表 9.5.1.3.5.1-1。

手指では近位指節間関節と中手指節間関節の間で調べた。浮腫期の患者では特に手指、手背、足背の腫脹のため皮膚をつまみづらくなり、皮膚硬化のスコアを実際より高く感じることがあるので注意が必要であった。なお、一つの部位にスコアの異なる皮膚硬化の部分がある場合は、最大のスコアをその部位の皮膚硬化のスコアとした。

17 の部位（両手指、両手背、両前腕、両上腕、顔、前胸部、腹部、両大腿、両下腿、両足背）で、それぞれ皮膚硬化の程度をスコア化し、合計の皮膚硬化スコアを算出する（総計は 0~51 点）。

なお、この合計の皮膚硬化のスコアは、SSc 診療ガイドラインの mRTSS による皮膚の重症度分類において 0 (normal)～4 (very severe)で示されている（表 2.7.3.3.2.1-2 参照）。

表 2.7.3.3.2.1-2　皮膚の重症度分類 [15)]

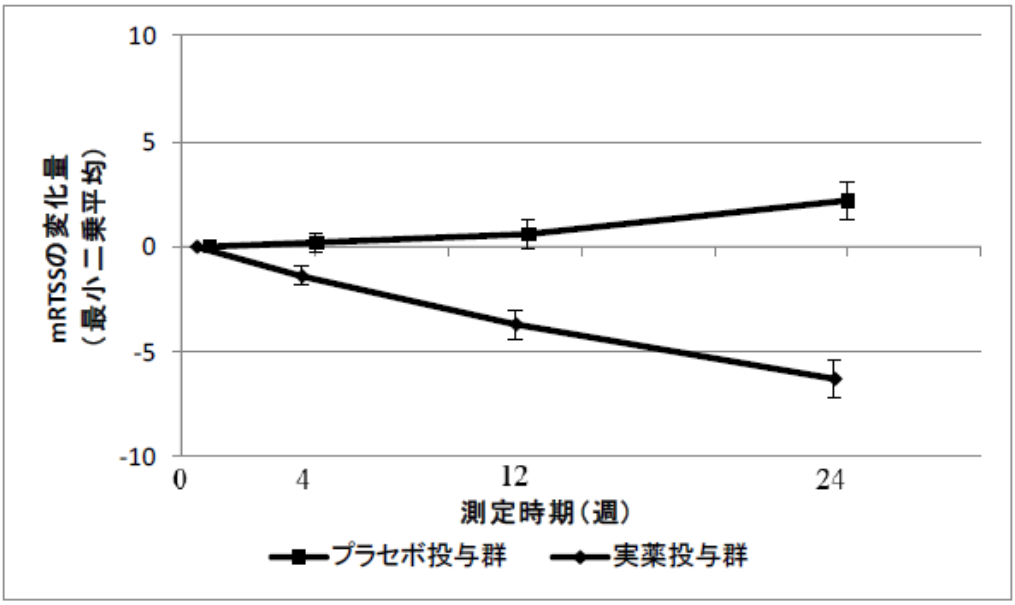
mRTSS	合計の皮膚硬化スコア（点）
0 (normal)	0
1 (mild)	1~9
2 (moderate)	10~19
3 (severe)	20~29
4 (very severe)	>30

FAS 24 を対象とした、ベースライン時点と比較した各評価時点（4 週、12 週、24 週）における mRTSS のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3.2.1-3 に、推移図を図 2.7.3.3.2.1-1 に示した。

表 2.7.3.3.2.1-3　mRTSS による皮膚硬化のベースラインからの変化量（MMRM）（FAS 24）

測定時期	投与群	最小二乗平均				
		平均値	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

略語：MMRM, mixed effect model repeated measures analysis。
参照：5.3.5.1-1　表 11.4.1.1-1 より作成。



略語：MMRM, mixed effect model repeated measures analysis。
参照：5.3.5.1-1　図 11.4.1.1-1。

図 2.7.3.3.2.1-1　mRTSS による皮膚硬化のベースラインからの変化量（MMRM）（FAS 24）

二重盲検期における mRTSS による皮膚硬化の絶対変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、4 週時は実薬投与群が-1.405±0.448、プラセボ投与群が 0.140±0.464 で、両群間の差（95%信頼区間）は-1.545（-2.849～-0.241）（p=0.021）、12 週時は実薬投与群が-3.690±0.693、プラセボ投与群が 0.565±0.735 で、両群間の差は-4.256（-6.287～-2.224）（p<0.001）、24 週時は実薬投与群が-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、いずれの評価時点においても、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、PPS を対象とした 24 週時における mRTSS による皮膚硬化のベースラインからの変化量について、表 2.7.3.3.2.1-4 に示した。

ベースライン時点と比較した各評価時点（4 週、12 週、24 週）における mRTSS の変化量は、4 週時の mRTSS による変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、実薬投与群が-1.382±0.464、プラセボ投与群が 0.184±0.483 で、両群間の差（95%信頼区間）は-1.566（-2.925～-0.206）（p=0.025）、12 週時は実薬投与群が-3.307±0.657、プラセボ投与群が 0.545±0.701 で、両群間の差は-3.853（-5.790～-1.916）（p<0.001）、24 週時は実薬投与群が-5.863±0.854、プラセボ投与群が 2.184±0.888 で、両群間の差は-8.047（-10.531～-5.563）（p<0.001）であり、いずれの評価時点においても、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、FAS 24 の結果を支持する結果であった。

表 2.7.3.3.2.1-4　mRTSS による皮膚硬化のベースラインからの変化量（MMRM）（PPS）

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)	-1.382	0.464	-2.316	-0.448	
	プラセボ投与群 (n=26)	0.184	0.483	-0.787	1.156	
	実薬投与群 - プラセボ投与群	-1.566	0.676	-2.925	-0.206	0.025
12 週	実薬投与群 (n=28)	-3.307	0.657	-4.628	-1.987	
	プラセボ投与群 (n=26)	0.545	0.701	-0.860	1.951	
	実薬投与群 - プラセボ投与群	-3.853	0.965	-5.790	-1.916	<0.001
24 週	実薬投与群 (n=28)	-5.863	0.854	-7.581	-4.145	
	プラセボ投与群 (n=26)	2.184	0.888	0.399	3.970	
	実薬投与群 - プラセボ投与群	-8.047	1.275	-10.531	-5.563	<0.001

参照：5.3.5.1-1　表 14.2-3 より作成。

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、48 週時までの mRTSS も解析されており、その結果を表 2.7.3.3.2.1-5 に示す（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、実薬再投与群では第 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、プラセボ投与後の実薬投与群においても、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 2.7.3.3.2.1-5　mRTSS による皮膚硬化のベースラインからの変化量 (FAS 48)

測定時期	実薬再投与群						プラセボ投与後の実薬投与群					
	症例数	平均値	標準誤差	最大値	中央値	最小値	症例数	平均値	標準誤差	最大値	中央値	最小値
4 週時	26	-1.3	0.6	6	-1.0	-10	20	-0.2	0.4	3	0.0	-6
12 週時	26	-3.2	0.7	3	-2.5	-12	19	0.1	0.9	9	0.0	-10
24 週時	26	-5.7	0.6	2	-6.0	-12	20	1.6	1.0	13	1.5	-4
28 週時	26	-6.5	0.6	1	-7.0	-14	20	-2.3	1.3	13	-2.5	-11
36 週時	25	-7.9	0.7	0	-8.0	-15	19	-3.6	1.0	9	-3.0	-11
48 週時	24	-8.9	0.6	0	-9.0	-14	19	-6.1	1.0	6	-7.0	-13

参照：5.3.5.1-2　表 11.4.1.1-1。

2.7.3.3.2.2　副次的評価項目

副次的評価項目として、以下を評価した。

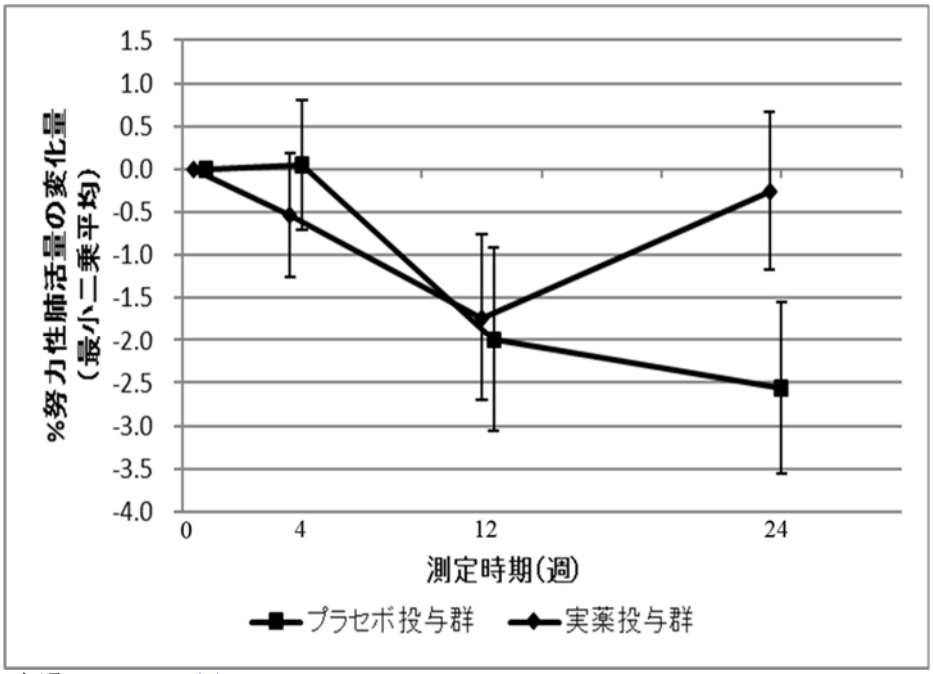
1.　%努力性肺活量（%FVC）

(1)　二重盲検期の%FVC の各評価時点におけるベースラインからの変化量（FAS 24）を表 2.7.3.3.2.2-1、推移図を図 2.7.3.3.2.2-1 に示した。いずれの評価時点においても、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 2.7.3.3.2.2-1　%努力性肺活量 (%FVC) のベースラインからの変化量 (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)	-0.537	0.724	-1.993	0.919	
	プラセボ投与群 (n=26)	0.052	0.751	-1.459	1.562	
	実薬投与群 － プラセボ投与群	-0.588	1.043	-2.686	1.509	0.575
12 週	実薬投与群 (n=28)	-1.730	0.968	-3.678	0.218	
	プラセボ投与群 (n=26)	-1.986	1.074	-4.145	0.172	
	実薬投与群 － プラセボ投与群	0.257	1.446	-2.652	3.165	0.860
24 週	実薬投与群 (n=28)	-0.252	0.914	-2.094	1.589	
	プラセボ投与群 (n=26)	-2.556	1.000	-4.570	-0.543	
	実薬投与群 － プラセボ投与群	2.304	1.355	-0.426	5.034	0.096

参照：5.3.5.1-1　表 11.4.1.2-1 より作成。



参照：5.3.5.1-1　図 11.4.1.2-1。

図 2.7.3.3.2.2-1　%努力性肺活量 (%FVC) のベースラインからの変化量 (MMRM)

(2)　長期投与期の%FVC の各評価時点におけるベースラインからの変化量（FAS 48）を表 2.7.3.3.2.2-2 に示した。実薬再投与群では第 2 クール以降である 28 週時以降に改善が認められた。プラセボ投与後の実薬投与群では実薬投与後の 28 週時以降でも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　努力性肺活量（%FVC）のベースラインからの変化量（FAS 48）

測定時期	実薬再投与群						プラセボ投与後の実薬投与群					
	症例数	平均値	標準誤差	最大値	中央値	最小値	症例数	平均値	標準誤差	最大値	中央値	最小値
4 週時	26	-0.59	0.57	5.0	-0.90	-5.6	20	0.40	1.15	11.6	-0.05	-8.9
12 週時	26	-1.15	0.75	4.5	-0.70	-9.3	19	-1.42	1.25	13.3	-1.80	-9.4
24 週時	26	-0.21	0.59	5.7	0.20	-6.4	20	-1.54	1.27	10.6	-2.20	-9.4
28 週時	26	0.83	0.74	6.4	1.00	-7.4	20	-0.85	1.57	16.8	-1.95	-14.7
36 週時	25	0.85	0.81	7.7	1.30	-9.4	19	-2.27	1.60	14.5	-2.10	-15.6
48 週時	24	0.38	0.86	9.6	-0.40	-8.2	19	-0.65	1.56	14.8	-2.40	-13.4

参照：5.3.5.1-2　表 11.4.1.2-1。

2.　一酸化炭素肺拡散能（%DLco）

(1)　%DLco の各評価時点におけるベースラインからの変化量（FAS 24）を表 2.7.3.3.2.2-3 に示した。4 週時は実薬投与群が-1.459±1.085、プラセボ投与群が-2.086±1.144、両群間の差（95%信頼区間）は 0.627（-2.540～3.793）（p=0.693）、12 週時は実薬投与群が-1.724±1.268、プラセボ投与群が-3.051±1.398 であり両群間の差は 1.327（-2.468～5.122）（p=0.485）、24 週時は実薬投与群が-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、いずれの評価時点においても、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　一酸化炭素肺拡散能（%DLco）のベースラインからの変化量（MMRM）（FAS 24）

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)	-1.459	1.085	-3.640	0.721	0.693
	プラセボ投与群 (n=26)	-2.086	1.144	-4.384	0.212	
	実薬投与群 － プラセボ投与群	0.627	1.576	-2.540	3.793	
12 週	実薬投与群 (n=28)	-1.724	1.268	-4.275	0.828	0.485
	プラセボ投与群 (n=26)	-3.051	1.398	-5.859	-0.242	
	実薬投与群 － プラセボ投与群	1.327	1.888	-2.468	5.122	
24 週	実薬投与群 (n=28)	-1.593	1.517	-4.647	1.460	0.333
	プラセボ投与群 (n=26)	-3.786	1.649	-7.101	-0.472	
	実薬投与群 － プラセボ投与群	2.193	2.240	-2.313	6.699	

参照：5.3.5.1-1　表 14.2-7 より作成。

(2)　%DLco の各評価時点におけるベースラインからの変化量（FAS 48）を表 2.7.3.3.2.2-4 に示した。実薬再投与群では、第 2 クール開始後 24 週経過後（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 2.7.3.3.2.2-4　一酸化炭素肺拡散能（%DLco）のベースラインからの変化量（FAS48）

測定時期	実薬再投与群						プラセボ投与後の実薬投与群					
	症例数	平均値	標準誤差	最大値	中央値	最小値	症例数	平均値	標準誤差	最大値	中央値	最小値
4 週時	26	-1.54	1.12	12.9	-0.60	-11.2	20	-1.34	1.31	12.2	-0.55	-11.5
12 週時	26	-1.37	0.88	6.5	-1.60	-11.2	19	-2.26	1.87	16.3	-2.80	-17.6
24 週時	26	-1.30	1.26	15.9	-2.80	-10.9	20	-2.70	2.06	17.9	-3.30	-21.2
28 週時	26	-3.06	1.19	9.5	-3.60	-14.3	20	-5.62	1.43	6.2	-5.50	-18.9
36 週時	25	-2.28	1.36	9.5	-3.40	-15.0	19	-4.79	1.88	9.9	-4.20	-18.6
48 週時	23	-0.73	1.78	25.0	-1.90	-15.5	19	-3.40	3.00	16.8	-3.00	-44.3

参照：5.3.5.1-2　表 11.4.1.2-2。

3.　全肺気量（TLC）

(1)　TLC の各評価時点におけるベースラインからの変化量（FAS 24）を表 2.7.3.3.2.2-5 に示した。4 週時は実薬投与群で-27.494±32.192、プラセボ投与群で-20.656±33.385、両群間の差（95%信頼区間）は-6.838（-100.130～86.454）（p=0.883）、12 週時は実薬投与群が-52.851±57.680、プラセボ投与群が-25.864±64.145 であり両群間の差は-26.988（-200.578～146.603）（p=0.756）、24 週時は実薬投与群が-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、いずれの評価時点においても、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　全肺気量（TLC）のベースラインからの変化量（MMRM）（FAS 24）

単位：mL

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)	-27.494	32.192	-92.256	37.267	0.883
	プラセボ投与群 (n=26)	-20.656	33.385	-87.819	46.507	
	実薬投与群 － プラセボ投与群	-6.838	46.374	-100.130	86.454	
12 週	実薬投与群 (n=28)	-52.851	57.680	-169.001	63.298	0.756
	プラセボ投与群 (n=26)	-25.864	64.145	-154.846	103.119	
	実薬投与群 － プラセボ投与群	-26.988	86.281	-200.578	146.603	
24 週	実薬投与群 (n=28)	-64.469	44.199	-154.266	25.328	0.803
	プラセボ投与群 (n=26)	-81.148	49.497	-181.530	19.233	
	実薬投与群 － プラセボ投与群	16.679	66.409	-118.089	151.447	

参照：5.3.5.1-1　表 14.2-8 より作成。

(2)　TLC の各評価時点におけるベースラインからの変化量（FAS 48）を表 2.7.3.3.2.2-6 に示した。実薬再投与群では、第 2 クールである 28 週時以降に改善が認められた。プラセボ投与後の実薬投与群では実薬投与後の 28 週時以降でも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　全肺気量 (TLC) のベースラインからの変化量（FAS 48）

測定時期	実薬再投与群						プラセボ投与後の実薬投与群					
	症例数	平均値	標準誤差	最大値	中央値	最小値	症例数	平均値	標準誤差	最大値	中央値	最小値
4 週時	26	-25.8	29.8	290	-30.0	-310	20	-18.0	47.0	310	-25.0	-450
12 週時	26	-10.4	46.7	810	20.0	-390	19	-15.3	59.5	540	-70.0	-630
24 週時	26	-57.7	40.1	370	-65.0	-460	19	-65.8	49.9	220	-50.0	-490
28 週時	26	3.5	38.8	330	5.0	-450	20	-131.5	60.9	310	-170.0	-600
36 週時	25	2.4	35.2	360	30.0	-240	19	-47.9	55.1	410	-70.0	-560
48 週時	23	31.7	40.6	430	40.0	-370	19	-114.7	70.8	480	-100.0	-660

参照：5.3.5.1-2　表 11.4.1.2-3。

4.　肺胞上皮由来蛋白（KL-6, SP-A, SP-D）の推移

間質性肺炎の血清マーカーである各種肺胞上皮由来蛋白の要約統計量は、付録 2.7.3.6-4（FAS 24）及び付録 2.7.3.6-5（FAS 48）に示した。

(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）。
- 実薬再投与群で、ベースライン時 595.8±566.2 U/mL、24 週時 527.5±524.0 U/mL、48 週時 491.9±433.0 U/mL 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 672.8±746.6 U/mL、24 週時 672.6±707.0 U/mL、48 週時 747.1±791.9 U/mL であり、実薬再投与群では第 2 クール以降、ベースライン時に比べ低下したが、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）。
- 実薬再投与群ではベースライン時 41.11±26.31 ng/mL、48 週時 37.75±18.92 ng/mL 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 44.63±25.38 ng/mL、48 週時 48.78±31.48 ng/mL であり、実薬再投与群では第 2 クール以降、ベースライン時に比べ実薬再投与群では 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、実薬投与後もベースライン時と比べわずかな上昇を認めた（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）。
- 実薬再投与群ではベースライン時 141.588±87.069 ng/mL、48 週時 131.700±97.991 ng/mL 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 152.345±99.292

ng/mL、48 週時 182.020±144.638 ng/mL であり、実薬再投与群では第 2 クール以降、ベースライン時に比べ低下したが、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上昇が認められたが、実薬投与後は徐々に上昇を認めた（FAS 48）。

5. 間質性肺疾患の重症度の推移

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（mild から normal が 2 例、moderate から mild が 1 例）、不変が 23 例（normal から normal が 2 例、mild から mild が 16 例、moderate から moderate が 5 例）、悪化が 1 例（mild から moderate が 1 例）に認められた。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（normal から normal が 1 例、mild から mild が 15 例、moderate から moderate が 1 例）、悪化が 5 例（normal から mild が 1 例、mild から moderate が 2 例、moderate から severe が 2 例）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（5.3.5.1-1　表 14.2-11 参照）。

FAS 48 において、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（5.3.5.1-2　表 14.2-7 参照）。

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 週時の皮膚病理組織の厚さは、実薬投与群で 1303.483±136.508 μm、プラセボ投与群で 1693.689±158.713 μm であり、両群の差は-390.206（-874.792～94.380）であった（5.3.5.1-1 表 14.2-12 参照）。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、第 1 クール後の 24 週時には 1335.6±441.8 μm、第 2 クール後の 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。プラセボ投与後の実薬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 の評価は、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 評価である（5.3.5.1-1　表 14.2-13～14.2-21（FAS 24）、5.3.5.1-2　表 14.2-11、表 14.2-12（FAS 48）参照）。

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 評価は、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）に対する健康評価アンケート障害指数から評価される。

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（5.3.5.1-1　表 14.2-22～14.2-31）。

長期投与期では、実薬再投与群においてベースライン時 0.29±0.47、28 週時 0.42±0.48、36 週時 0.40±0.49、48 週時 0.40±0.49、プラセボ投与後の実薬投与群においてベースライン時 0.44±0.39、28 週時 0.50±0.46、36 週時 0.58±0.46、48 週時 0.49±0.42 であり、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。実薬再投与群及びプラセボ投与後の実薬投与両群共に明らかな変化は認められなかった（5.3.5.1-2　表 14.2-13、表 14.2-14 参照）。

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 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（付録 2.7.3.6-6（FAS 24）、付録 2.7.3.6-7（FAS 48）参照）。

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 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 β2-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。

長期投与期においては、抗 Scl-70 抗体について、実薬再投与群ではベースライン時 75.08±68.60 U/mL、48 週時 65.01±60.43 U/mL であり 13.4%の減少、プラセボ投与後の実薬投与群ではベースライン時 65.97±66.10 U/mL、48 週時 63.79±63.81 U/mL であり 3.3%の減少であった。抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体については、実薬再投与群でベースライン時 18.24±33.20 U/mL、48 週時 13.04±22.16 U/mL であり 28.5%の減少、プラセボ投与後の実薬投与群ではベースライン時 24.83±48.29 U/mL、48 週時 19.59±37.40 U/mL であり 21.1%の減少であった。抗 CL 抗体については、実薬再投与群でベースライン時 8.18±0.64 U/mL、48 週時には 4.40±2.74 U/mL と 46.2%減少、プラセボ投与後の実薬投与群ではベースライン時 7.99±0.03 U/mL、48 週時 3.99±2.43 U/mL と 50.0%の減少であり、両群共に大きく減少が認められた。抗 SS-B 抗体については、実薬再投与群でベースライン時 2.46±5.45 U/mL、48 週時 1.98±4.00 U/mL であり 19.5%減少、プラセボ投与後の実薬投与群ではベースライン時 2.93±9.72 U/mL、48 週時 2.84±9.41 U/mL であり 3.1%の減少であった（表 2.7.3.3.2.2-7 参照）。

抗セントロメア抗体（平均値±標準偏差）は、実薬再投与群ではベースライン時 28.07±56.84 U/mL、48 週時 27.03±55.03 U/mL、プラセボ投与後の実薬投与群ではベースライン時 21.41±45.32 U/mL、48 週時 18.96±38.79 U/mL であり期間を通じて変化は認められなかった。その他の自己抗体及び抗核抗体も同様の結果であった（表 2.7.3.3.2.2-7 参照）。

表 2.7.3.3.2.2-7　本薬投与（2 クール）における免疫学的検査の測定値の要約統計量の推移（FAS 48）

各種抗体	測定時期	実薬再投与群（n=26）				プラセボ投与後の実薬投与群（n=20）			
		平均値±標準偏差	最大値	中央値	最小値	平均値±標準偏差	最大値	中央値	最小値
抗セントロメア抗体	前観察期間	28.07±56.84	175.0	4.90	1.9	21.41±45.32	172.0	4.90	1.9
	0 週時	27.45±55.65	184.0	4.90	1.9	19.79±40.98	164.0	4.90	1.9
	4 週時	29.34±59.81	182.0	4.90	1.9	20.79±45.15	182.0	4.90	1.9
	12 週時	29.03±59.14	182.0	4.90	1.9	20.51±43.35	172.0	4.90	1.9
	24 週時	30.22±62.58	197.0	4.90	1.9	20.61±42.07	152.0	4.90	1.9
	26 週時	27.95±56.86	181.0	4.90	1.9	20.49±42.71	164.0	4.90	1.9
	36 週時	26.32±53.53	177.0	4.90	1.9	20.28±42.53	166.0	4.90	1.9
	48 週時	27.03±55.03	186.0	4.90	1.9	18.96±38.79	154.0	4.90	1.9
抗 Scl-70 抗体	前観察期間	75.08±68.60	185.0	79.75	0.0	65.97±66.10	173.0	37.15	0.0
	0 週時	74.29±65.90	176.0	82.45	0.0	66.56±67.17	182.0	33.60	0.0
	4 週時	75.71±67.84	178.0	78.65	0.0	67.05±67.33	173.0	37.35	0.0
	12 週時	73.52±66.46	188.0	77.05	0.0	70.21±69.42	172.0	47.70	0.0
	24 週時	72.70±67.53	200.0	71.65	0.0	71.60±71.21	180.0	51.00	0.0
	26 週時	69.72±63.93	173.0	63.65	0.0	72.26±70.95	174.0	50.50	0.0
	36 週時	65.62±60.14	160.0	59.25	0.0	68.11±68.23	173.0	43.20	0.0
	48 週時	65.01±60.43	170.0	58.30	0.0	63.79±63.81	163.0	41.05	0.0
抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体	前観察期間	18.24±33.20	115.0	4.90	0.0	24.83±48.29	149.0	4.90	4.9
	0 週時	18.12±33.12	115.0	4.90	0.0	23.48±44.97	145.0	4.90	4.9
	4 週時	17.08±30.59	106.0	4.90	0.0	24.28±46.06	146.0	4.90	4.9
	12 週時	16.63±29.35	107.0	4.90	0.0	47.93±139.42	620.0	4.90	4.9
	24 週時	15.54±27.68	115.0	4.90	0.0	46.83±138.99	620.0	4.90	4.9
	26 週時	15.03±27.06	117.0	4.90	0.0	45.49±132.03	590.0	4.90	4.9
	36 週時	13.92±24.13	106.0	4.90	0.0	20.68±39.38	135.0	4.90	4.9
	48 週時	13.04±22.16	99.4	4.90	0.0	19.59±37.40	125.0	4.90	4.9
抗 CL 抗体	前観察期間	8.18±0.64	11.0	8.00	7.9	7.99±0.03	8.0	8.00	7.9
	0 週時	8.14±0.62	11.0	8.00	7.9	7.99±0.03	8.0	8.00	7.9
	4 週時	8.14±0.79	12.0	8.00	7.9	8.04±0.23	9.0	8.00	7.9
	12 週時	7.64±1.81	10.0	8.00	0.0	8.24±3.24	20.9	8.00	3.0
	24 週時	7.02±2.38	10.0	8.00	0.9	7.78±3.83	21.7	8.00	3.0
	26 週時	6.63±2.90	12.0	8.00	0.9	7.85±3.22	19.1	8.00	3.0
	36 週時	5.98±3.08	13.0	7.90	0.9	6.28±3.29	11.0	7.95	1.0
	48 週時	4.40±2.74	10.0	4.00	1.0	3.99±2.43	8.0	3.00	1.0

表 2.7.3.3.2.2-7　本薬投与（2 クール）における免疫学的検査の測定値の要約統計量の推移（FAS 48）（続き）

各種抗体	測定時期	実薬再投与群（n=26）				プラセボ投与後の実薬投与群（n=20）			
		平均値±標準偏差	最大値	中央値	最小値	平均値±標準偏差	最大値	中央値	最小値
抗 SS-B 抗体	前観察期間	2.46±5.45	26.4	0.50	0.0	2.93±9.72	44.0	0.50	0.0
	0 週時	2.23±4.69	22.4	0.50	0.0	2.57±8.21	37.2	0.50	0.0
	4 週時	2.38±4.99	24.2	0.50	0.0	2.42±7.55	34.2	0.50	0.0
	12 週時	2.32±5.30	26.2	0.50	0.0	2.27±6.72	30.5	0.50	0.0
	24 週時	2.12±4.54	21.9	0.50	0.0	2.62±8.41	38.1	0.50	0.0
	26 週時	2.00±4.25	20.9	0.50	0.0	2.49±7.69	34.9	0.50	0.0
	36 週時	1.91±3.78	17.9	0.50	0.0	2.38±7.49	33.9	0.50	0.0
	48 週時	1.98±4.00	19.1	0.50	0.0	2.84±9.41	42.6	0.50	0.0

参照：5.3.5.1-2　表 14.2-15 より作成。

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、二重盲検期において、実薬投与群ではベースライン時 1144.6±623.5、4 週時 929.1±397.7、12 週時 1039.7±490.2、24 週時 1224.5±1635.5 であり、プラセボ投与群ではベースライン時 768.4±376.2、4 週時 783.6±273.8、12 週時 751.9±277.3、24 週時 820.0±357.8 であり、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（FAS 24）（5.3.5.1-1　表 14.2-34 参照）。

長期投与期においても、実薬再投与群において、ベースライン時 1065.5±522.1、12 週時 1028.5±507.4、24 週時 911.6±365.9、36 週時 983.8±395.0、48 週時には 883.7±327.6 とベースライン付近で増減を繰り返しており、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 768.0±371.9、12 週時 741.0±296.0、24 週時 820.0±357.8、36 週時 769.0±359.4、48 週時 773.9±355.7 と実薬再投与群と同様の変動が認められたが、期間を通じて著明な変化は見られなかった（FAS 48）（5.3.5.1-2　表 14.2-19 参照）。

11. 血中 IgG、IgM、IgA の推移

IDEC-C2B8 試験では、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、安全性の観点から、その推移を確認した。

二重盲検期において、血中 IgG 値と IgA 値は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た（FAS 24）。

長期投与期においても、血中 IgG 値と IgA 値は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）（2.7.4.3.2 参照）。

12. ヒト抗キメラ抗体（HACA）の発現の有無

IDEC-C2B8 試験の二重盲検期の 0 週時の検査時に、実薬投与群の 28 例中 1 例（3.6%）、プラセボ投与群の 2 例（7.7%）に HACA 産生が認められた。24 週時の検査時には実薬投与群の 28 例中 2 例（7.1%）、プラセボ投与群は 0 例、中止時にはプラセボ投与群の 1 例（3.8%）で HACA 産生が認められた。

長期投与期の 48 週時の検査時には、実薬再投与群の 26 例中 1 例（3.8%）、プラセボ投与後の実薬投与群の 20 例中 7 例(35.0%)に HACA 産生が認められた(表 2.7.4.2.1.4.3-1 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、関連性は認められなかった。

13. 血中 B 細胞（CD19 陽性細胞、CD20 陽性細胞）数

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 陽性細胞の結果を以下に示す。

二重盲検期の実薬投与群において、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)。

長期投与期の実薬再投与群において、CD19 陽性細胞数の平均値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 陽性細胞数の平均値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)。

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1　主要評価項目

IDEC-C2B8 試験の主要評価項目の解析について、間質性肺炎（有／無)、罹病期間（6 年以内／超)、mRTSS（20 点未満／以上)、性別（男性／女性)、年齢（中央値未満／以上）の変数を層別因子とした解析を実施した。

1. 間質性肺炎（有／無）

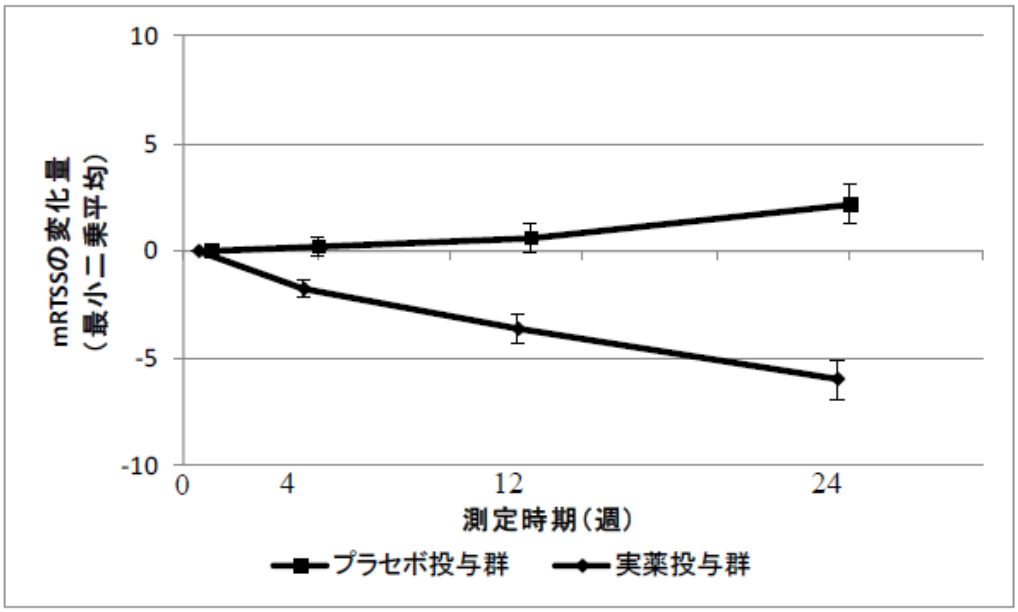
間質性肺炎を合併している患者は、実薬投与群 25 例、プラセボ投与群 23 例であった。24 週時の mRTSS の変化量（最小二乗平均±標準誤差）は、実薬投与群-6.012±0.888、プラセボ投与群 2.160±0.925、両群間の差（95%信頼区間）は-8.172（-10.757～-5.586）（p<0.001）であり、プラセボ投与群と比較して、実薬投与群で有意な低下が認められた(表 2.7.3.3.3.1-1、図 2.7.3.3.3.1-1)。

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。

表 2.7.3.3.3.1-1　mRTSS による皮膚硬化の変化量（MMRM）（間質性肺炎有り）

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=25）	-1.772	0.432	-2.643	-0.901	0.003
	プラセボ投与群（n=23）	0.203	0.450	-0.704	1.110	
	実薬投与群—プラセボ投与群	-1.975	0.627	-3.239	-0.711	
12 週	実薬投与群（n=25）	-3.652	0.679	-5.019	-2.285	<0.001
	プラセボ投与群（n=23）	0.570	0.721	-0.881	2.021	
	実薬投与群—プラセボ投与群	-4.222	0.993	-6.219	-2.225	
24 週	実薬投与群（n=25）	-6.012	0.888	-7.800	-4.224	<0.001
	プラセボ投与群（n=23）	2.160	0.925	0.296	4.023	
	実薬投与群—プラセボ投与群	-8.172	1.284	-10.757	-5.586	

参照：5.3.5.1-1　表 11.4.2.8-1 より作成。



参照：5.3.5.1-1　図 11.4.2.8-1。

図 2.7.3.3.3.1-1　mRTSS による皮膚硬化のベースラインからの変化量（MMRM）（間質性肺炎有り（実薬投与群 25 例、プラセボ投与群 23 例））

2.　罹病期間（6 年以内／超）

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、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。

罹病期間が 6 年以内の患者について、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-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）であり、プラセボ投与群に対し実薬投与群で有意に低下した。

罹病期間が 6 年超の患者について、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-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）であり、プラセボ投与群に対し実薬投与群で有意に低下した。

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。

3. mRTSS（20 点未満／以上）

mRTSS が 20 点未満の患者は、実薬投与群 24 例、プラセボ投与群 21 例であり、20 点以上の患者は、実薬投与群 4 例、プラセボ投与群 5 例であったが、24 週時の mRTSS の変化量を比較したところ、mRTSS（20 点未満／以上）のいずれの部分集団においても、プラセボ投与群と比較して実薬投与群で低下した。

4. 性別（男性／女性）

男性は、実薬投与群 3 例、プラセボ投与群 2 例、女性は実薬投与群 25 例、プラセボ投与群 24 例であった。

男性について、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-3.044±0.772、プラセボ投与群-0.433±1.036、両群間の差（95%信頼区間）は-2.611（-6.391～1.169）（p=0.142）であり、プラセボ投与群と比較して、実薬投与群で低下する傾向が認められた。

女性について、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-6.475±0.955、プラセボ投与群 2.142±0.975、両群間の差（95%信頼区間）は-8.618（-11.368～-5.867）（p<0.001）であり、プラセボ投与群と比較して、実薬投与群で有意に低下が認められた。

5. 年齢（中央値未満／以上）

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（実薬投与群の中央値は 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た。

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。

2.7.3.3.3.2　副次評価項目

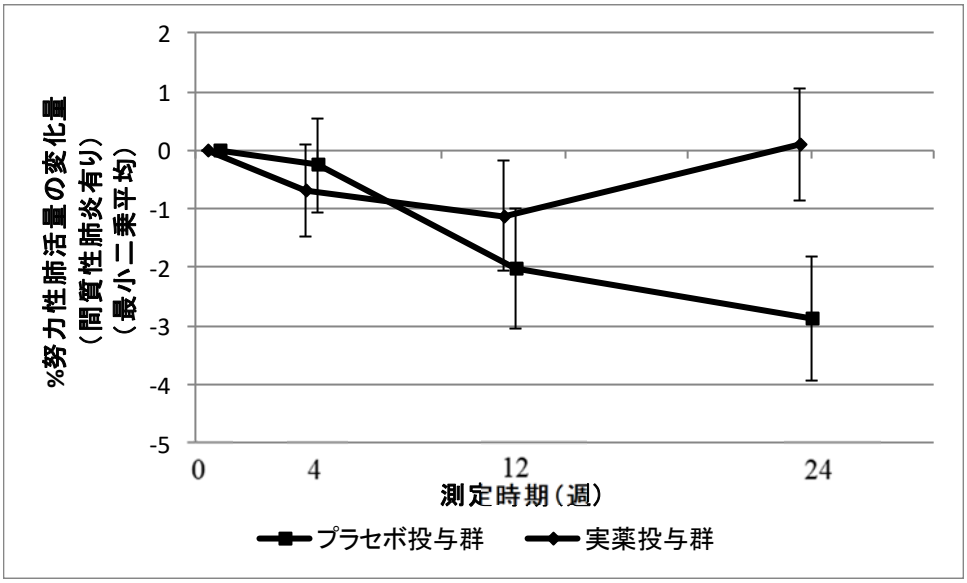
間質性肺炎有のみを部分集団として、副次評価項目の 1 つである%FVC について解析を行った（PPS 24）。

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%FVC の変化量（最小二乗平均±標準誤差）は、実薬投与群 0.091±0.961、プラセボ投与群-2.868±1.053、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）。

表 2.7.3.3.3.2-1　%努力性肺活量（%FVC）のベースラインからの変化量（MMRM）（間質性肺炎有り）

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=25)	-0.681	0.778	-2.249	0.887	
	プラセボ投与群 (n=23)	-0.258	0.810	-1.890	1.375	
	実薬投与群 - プラセボ投与群	-0.424	1.124	-2.689	1.842	0.708
12 週	実薬投与群 (n=25)	-1.125	0.934	-3.010	0.760	
	プラセボ投与群 (n=23)	-2.021	1.018	-4.071	0.028	
	実薬投与群 - プラセボ投与群	0.896	1.382	-1.890	3.682	0.520
24 週	実薬投与群 (n=25)	0.091	0.961	-1.848	2.030	
	プラセボ投与群(n=23)	-2.868	1.053	-4.989	-0.746	
	実薬投与群 - プラセボ投与群	2.959	1.427	0.082	5.835	0.044

参照：5.3.5.1-1　表 11.4.2.8-2 より作成。



参照：5.3.5.1-1　図 11.4.2.8-2。

図 2.7.3.3.3.2-1　%努力性肺活量（%FVC）のベースラインからの変化量（MMRM）（間質性肺炎有り（実薬投与群 25 例、プラセボ投与群 23 例））

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

IDEC-C2B8 試験における用法・用量として、1 回投与量 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する（1 クール）投与方法が設定された。本試験は二重盲検期と長期投与期で構成されており、二重盲検期では、治験薬（実薬又はプラセボ）を投与する 1 クール、続く長期投与期では、実薬のみの投与を追加で 1 クール施行された。

IDEC-C2B8 試験で使用した IDEC-C2B8 製剤（実薬）は、最初に B 細胞性悪性リンパ腫に対して効能効果を取得しており、単剤治療における用法・用量は日米欧ともに 375 mg/m^2/回/週を 4～8 回投与となっている。本薬は、B 細胞表面に発現する CD20 を標的としたモノ

クローナル抗体であり、CD20 陽性の B 細胞と結合した後、抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity、ADCC）や補体依存性細胞傷害作用（complement-dependent cytotoxicity、CDC）などの免疫応答を誘導して B 細胞を傷害し、除去することで効果を発揮する。したがって、本試験において、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・用量を用いる必要があり、B 細胞リンパ腫等を対象とした承認用法・用量の範囲内である「375 mg/m^2/回/週の 4 回投与」を選択した。

この B 細胞性悪性リンパ腫における本薬の開発は米国で先行されており、既に実施された各相の臨床試験結果から、本薬の 375 mg/m^2/回/週の 4 回投与は、6 ヵ月以上におよぶ末梢血中 B 細胞の持続的枯渇状態をもたらし、薬効を示すに十分で安全性も許容される用量とされている。国内での臨床試験においても米国と同様の結果が得られ、本薬の 375 mg/m^2/回/週の 4 回投与により臨床的に有効と判断される抗腫瘍効果とともに B 細胞数の持続的枯渇が認められ、薬物有害反応についても infusion reaction が主であった。

また、B 細胞性悪性リンパ腫を対象として、本薬による治療を定期的に繰り返すことで、奏効期間の延長や、部分寛解から完全寛解へと奏効の質の改善が認められていることから、本試験においては、長期投与期で 1 クール当たり「375 mg/m^2/回/週の 4 回投与」を 2 クール実施した結果を用いて主に安全性の評価を行い、また有効性については副次的な評価を行った。

この設定に基づき実施された IDEC-C2B8 試験の二重盲検期の結果においては、主要評価項目である投与開始後 24 週時点での mRTSS のベースラインからの変化量は、プラセボ投与群に対して実薬投与群で統計学的に有意な改善が認められ（実薬投与群：-6.297±0.883、プラセボ投与群：2.140±0.917、 p<0.001）、間質性肺炎を有する部分集団における解析の結果、投与開始後 24 週時の%FVC のベースラインからの変化量は、プラセボ投与群に対して実薬投与群で統計学的に有意な改善が認められた（実薬投与群：0.091±0.961、プラセボ投与群：-2.868±1.053、 p＝0.044）。二重盲検期において死亡例は認められず、実薬投与群で発現した重篤な副作用は肝酵素上昇及び胆道系酵素上昇が各 1 件であった。また、その他の臨床検査、生理学的検査及び 12 誘導心電図において、臨床的に問題となる変動及び所見は認められなかった。

本薬の投与と B 細胞数の関係について、2.7.2 において示した通り二重盲検期及び長期投与期において、本薬投与後速やかに低下し、期間中枯渇状態であった。

本試験で用いた用法・用量である「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 4 回点滴静注する」は B 細胞数の低下と枯渇、また有効性及び安全性が示されたことから実行性があると考えられ、推奨される投与方法となり得る。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

2.7.3.5.1　効果の持続

IDEC-C2B8 試験において、二重盲検期で 1 クール（1 回投与量 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する）が実施された後、6 ヵ月後の長期投与期において追加で 1 クールが投与された。二重盲検期において、4 週時の mRTSS による変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、実薬投与群が-1.405±0.448、プラセボ投与群が 0.140±0.464 で、両群間の差（95%信頼区間）は-1.545（-2.849～-0.241）（p=0.021）、12 週時は実薬投与群が-3.690±0.693、プラセボ投与群が 0.565±0.735 で、両群間の差は-4.256（-6.287～-2.224）（p<0.001）、24 週時は実薬投与群が-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、いずれの評価時点においても、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（2.7.3.3.2.1 参照）。

二重盲検期で実施された本薬 1 クール（375 mg/m^2/回/週の 4 回投与）の 6 ヵ月後に長期投与期として本薬 1 クール（375 mg/m^2/回/週の 4 回投与）を追加で投与しているが、長期投与期の mRTSS による皮膚硬化の絶対変化量の推移は、28 週時に-6.5±0.6、36 週時に-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（2.7.3.3.2.1 参照）。

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改善が認められた（2.7.3.3.2.2 参照）。

よって、本薬 1 クールを実施した 6 ヵ月後に追加で 1 クール投与することで SSc の症状である皮膚硬化等に対する効果が持続し、改善されることが IDEC-C2B8 試験を以って示された。

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 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の持続が説明できる。

2.7.3.5.2　耐薬性

本薬について、経時的な効果の減弱を確認する試験は実施されていない。

2.7.3.6　付録

付録 2.7.3.6-1　SSc に対する本薬の海外臨床研究一覧
付録 2.7.3.6-2　自主臨床試験の概要
付録 2.7.3.6-3　人口統計学的データの要約（FAS 24）
付録 2.7.3.6-4　肺胞上皮由来蛋白の測定値の要約統計量（FAS 24）
付録 2.7.3.6-5　肺胞上皮由来蛋白の測定値の要約統計量（FAS48）
付録 2.7.3.6-6　自己抗体及び抗核抗体の測定値の要約統計量（FAS 24）
付録 2.7.3.6-7　自己抗体及び抗核抗体の測定値の要約統計量（FAS 48）

付録 2.7.3.6-1　SSc に対する本薬の海外臨床研究一覧

文献	試験デザイン	症例数	観察期間	RTX の投与量と回数	皮膚硬化（mRTSS）		特記すべき安全性情報
					Baseline	Follow-up	
Lafyatis R, et al: Arthritis Rheum. 60:578–83, 2009 [1)]	介入研究/非対照オープンラベル試験	15 例	12 ヵ月	1000 mg ×2	変化なし		SAE（1 例のみ）：前立腺癌の発症（RTX 投与と関連なし）
					20.6±4.4	21.2±5.2	
Bosello S, et al: Arthritis Res Ther. 12:R54, 2010 [2)]	介入研究/非対照オープンラベル試験	9 例	36 ヵ月	1000 mg ×2	改善		SAE（1 例のみ）：潜在性乳癌の発症（RTX 投与と関連なし）
					21.1±9.0	4.0±1.4	
Bosello S,et al: Semin Arthritis Rheum. 44:428–36, 2015 [3)]	介入研究/非対照オープンラベル試験	20 例	48.5 ヵ月 (SD±20.4)	1000 mg ×2	改善		SAE：4 件（うち 3 件は RTX 投与とおそらく関連なし）：2 例死亡（心不全による長期罹患患者 1 例、突然死 1 例）、帯状疱疹感染 1 例、潜在性乳癌患者 1 例
					22.4±9.5	10.8±7.2	
Daoussis D, et al. Rheumatology 49:271–80, 2010 [4)] Daoussis D, et al. Clin Exp Rheumatol 2012; 30 (Suppl. 71):S17-S22. [5)]	介入研究/ランダム化対照オープンラベル試験	control: 6 例	12 ヵ月	—	変化なし		[Daoussis et al., 2010] SAE（RTX 投与群で 1 例）：入院を要した呼吸器感染症 1 例（RTX 治療 2 コース後 3 ヵ月で発症） [Daoussis et al., 2012] SAE（RTX 投与群で追加 2 件/1 例）：白血球減少症を伴った呼吸器感染症（RTX 治療 3 コース後 2 ヵ月で発症）、及び H1N1 インフルエンザ感染（RTX 治療 4 コース後 5 ヵ月で発症）
					11.50±2.16	9.66±3.38	
		RTX: 8 例	12 ヵ月	375 mg/m^2/week ×4	改善		
					13.5±6.84	8.37±6.45	
			24 ヵ月		改善		
					13.5±2.42	4.87±0.83	

付録 2.7.3.6-1　SSc に対する本薬の海外臨床研究一覧（続き）

文献	試験デザイン	症例数	観察期間	RTX の投与量と回数	皮膚硬化（mRTSS）		特記すべき安全性情報
					Baseline	Follow-up	
Smith V, et al. Ann Rheum Dis. 69:193–7, 2010 [6] Smith V, et al. J Rheumatol. 40:52–7, 2013 [7]	介入研究/非対照オープンラベル試験	8 例	6 ヵ月	1000 mg ×2	改善		[Smith et al., 2010] SAE：2 件/2 例（いずれも RTX 投与とおそらく関連なし）：冠動脈バイパス術を受けた症例、2 日間の軽度の発熱症例 [Smith et al., 2013] SAE：追加 3 件（いずれも RTX 投与とおそらく関連なし）：敗血症による死亡（RTX 治療受けておらず）、指潰瘍の二次感染、息切れによる入院
					24.8±3.4	14.3±3.5	
			24 ヵ月		改善		
					24.8±3.4	13.6±5.6	
Jordan S, et al. Ann Rheum Dis. 74:1188–94, 2014 [8]	観察研究/ケースコントロール研究	63 例	7 ヵ月 (IQR 4-7)	1000 mg ×1：13 例 ×2：47 例 他投与法：3 例	変化なし		SAE：0 件（SAE の報告はなし）
					22.1±1.6	17.7±1.6	
Moazedi-Fuerst F, et al. Scand J Rheumatol. 43:257–8, 2014 [9] Moazedi-Fuerst F, et al. Clin Exp Dermatol. 40:211–2, 2015 [10]	介入研究/非対照オープンラベル試験	5 例	12 ヵ月	500 mg ×2 (4 クール)	変化なし		両論文ともに、安全性に関する記述はなし
					26.5±8.3	11.8±2.9	
			24 ヵ月		変化なし		
					26.5±8.3	N/A	
Giuggioli D, et al. Autoimmun Rev. 14:1072–8, 2015 [11]	観察研究/記述研究	10 例	37 ヵ月 (SD±21)	375 mg/m^2/week ×4 (～5 クール)	変化なし		SAE（1 例のみ）：入院を要した尿路感染
					25 ±4.3	19.6±7.1	
Fraticelli P, et al. Clin Exp Rheumatol 33:160–7, 2015 [12]	介入研究/非対照オープンラベル試験	6 例	6 ヵ月	375 mg/m^2/week ×4 (1 クール)	変化なし		SAE：0 件（重大な副作用は認められなかった）
					23.5±4.1	16.5±2.17	

付録 2.7.3.6-1　SSc に対する本薬の海外臨床研究一覧（続き）

文献	試験デザイン	症例数	観察期間	RTX の投与量と回数	皮膚硬化（mRTSS）		特記すべき安全性情報
					Baseline	Follow-up	
Daoussis D,et al. Semin Arthritis Rheum 46:625-31, 2017 [13]	介入研究/多施設共同オープンラベル比較試験	control: 従来治療 18 例	2 年間 (range: 1-7)	従来治療（副腎皮質ステロイド、アザチオプリン、メトトレキサート等）	変化なし (1 年時；p=0.064)		＜control 群＞ 死亡例 2 例:肺感染に起因（広範囲の肺病変を持つ患者、肺動脈高血圧症患者） 肺感染症患者 5 例及び尿路感染症患者 4 例が入院
					17.78±9.48	15.78±9.89 (1 年時)	
		RTX： 33 例		375 mg/m^2/week ×4 (2 クール以上)	改善 (1 年時；p＜0.01 ／2 群比較；p=0.002)		＜RTX 投与群＞ RTX 治療開始後約 1 年で肺がんと診断され、死亡した症例（1 例）、睡眠時の突然死（1 例；剖検されていないため、正確な死因は不明）、呼吸不全（投与開始前より末期の肺線維症を有すると疑われた）による死亡例 3 例、3 例入院（うち 2 例は呼吸不全の診断あり）、他にサイトメガロウィルス感染、尿路感染による入院、RTX 治療中に B 型肝炎が再燃した HBV 保有者、RTX 治療後早期に診断を受けた前立腺がん患者あり。
					14.72±10.52	8.83 ± 7.83 (1 年時)	

略語：RTX，リツキシマブ。

付録 2.7.3.6-2　自主臨床試験の概要

試験デザイン	非対照、非盲検、探索的臨床試験
対象	各種治療*にもかかわらずに進行した、あるいは各種治療の薬剤が副作用などの観点から使用できない、加えて上記の薬剤の効果が不十分であることが想定される全身性強皮症に合併した間質性肺炎患者
症例数	2012 年 5 月から 2018 年 3 月までに 14 例
RTX の投与量と回数	本薬 375 mg/m^2/day を 1 週間おきに 4 回投与
評価	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
	【有効性主要評価項目】 %FVC、%DLco、間質性肺炎の活動性評価、皮膚硬化 【安全性】 有害事象の内容、発現時期・消失時期、程度、処置、転帰、重篤性評価、本剤との関連性
結果概要	自主臨床試験は、前治療が無効な全身性強皮症に合併した間質性肺炎患者（以下、SSc-ILD）を対象に、本薬を投与し、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。 【有効性】 呼吸機能の改善においては、リツキシマブは現在の一般的な治療法であるエンドキサンパルス療法よりも効果的である可能性が示唆された。加えてSScの自体の病勢を把握する目的で、皮膚硬化の改善について検討を行った結果、リツキシマブ投与前と比較すると6ヵ月以降において有意な皮膚硬化の改善が認められた。 【安全性】 有害事象は全例の14例中14例で認められ、1クール目で認められた有害事象は計98件であった。infusion reactionとして発熱が、14例中1例（2件）に認められた。これまでに認められた有害事象の中で、「倦怠感」が最も多くの症例で認められ、2番目に「頭痛」、3番目に「発熱」、「顔面紅潮」、「嘔気」の順で多く認められた。追加投与を実施した7例の被験者において、クール数の増加に比した有害事象の件数の有意な増加は認められず、有害事象の程度についても有意な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件報告しており、うち1例2件の事象は「異常感覚、しびれ感」であった。2例の被験者がそれぞれ「間質性肺炎急性増悪」と「呼吸機能悪化」により死亡に至った。1例目の死亡例を受けた試験継続に向けた対策として、海外報告から呼吸機能における組入れ下限値を「%VCが60%以下または%DLcoが40%以下」に設定することにより、安全に試験を遂行できていた。しかしながら、2例目の死亡例が認められたため、さらに呼吸機能に関する考察と検討を加えた。被験者の安全性を十分に担保するために、より安全性を高めた組入れ基準（%VCの計算式をBaldwin法から日本人向けの予測式へ変更）の再設定を行い、試験継続症例に対しては、中止基準を明確化して、注意深く施行することとしている。

略語：RTX, リツキシマブ; %FVC, %努力性肺活量; %DLco, 一酸化炭素肺拡散能; %VC, %肺活量。
*：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、ミゾリビン等。
参照：5.4.35 より作成。

付録 2.7.3.6-3　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
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

付録 2.7.3.6-3　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	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(m-RodnanTSS)	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

付録 2.7.3.6-3　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	例数	54	28	26
	(U/mL)	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	例数	54	28	26
	(ng/mL)	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	例数	54	28	26
	(ng/mL)	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%)
	① 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%)
	② 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%)
	③ 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%)
	④ 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%)
	⑤ 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%)

付録 2.7.3.6-3　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%)

略語：%FVC, %努力性肺活量；%DLco, 一酸化炭素肺拡散能；TLC, 全肺気量；m-RodnanTSS, Rodnan 皮膚肥厚総スコア（modified Rodnan Total Skin Thickness Score）；KL-6, シアル化糖鎖抗原 KL-6；SP-A, サーファクタントプロテイン A；SP-D, サーファクタントプロテイン D。
参照：5.3.5.1-1　表 11.2-1。

付録 2.7.3.6-4　肺胞上皮由来蛋白の測定値の要約統計量（FAS 24）

	測定時期	実薬投与群						プラセボ投与群					
		例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値	例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値
KL-6	前観察期間	28	650.1	673.9	2618	442.5	93	26	858.3	1199.6	5708	439.0	128
(U/mL)	0 週時	28	625.4	629.9	2534	417.0	84	26	802.3	1021.8	4598	425.0	130
	1 週時	28	595.0	573.0	2190	391.0	78	25	774.3	1069.8	5071	410.0	142
	2 週時	28	612.9	614.1	2432	394.5	85	25	807.5	1176.4	5575	401.0	131
	3 週時	28	585.1	580.1	2641	394.5	90	25	785.0	1119.2	5368	366.0	132
	4 週時	28	619.8	647.5	2935	365.0	88	25	814.3	1237.8	6053	420.0	131
	8 週時	28	614.6	636.8	2771	367.5	101	24	844.6	1184.0	5308	488.5	139
	12 週時	28	600.4	630.2	2875	345.0	95	22	640.0	678.7	3184	414.5	133
	16 週時	27	584.5	584.0	2708	329.0	95	22	648.5	652.5	2993	392.5	150
	20 週時	27	588.6	612.6	2473	350.0	88	22	648.7	642.0	2906	411.0	143
	24 週時	27	582.5	588.1	2560	343.0	102	22	664.6	678.1	3007	378.0	137
SP-A	前観察期間	28	41.95	28.24	133.5	32.10	8.3	26	41.69	23.05	126.6	34.20	15.6
(ng/mL)	0 週時	28	40.04	25.35	118.9	31.05	9.2	26	42.32	26.93	148.7	35.65	16.9
	1 週時	28	46.73	27.95	123.8	36.45	15.9	25	46.38	27.38	146.0	37.70	18.3
	2 週時	28	43.11	26.31	102.0	31.30	11.6	25	42.13	26.19	140.2	33.90	17.2
	3 週時	27	41.91	25.69	104.9	33.60	12.2	25	41.16	27.00	156.0	32.80	17.8
	4 週時	28	43.54	26.92	103.9	34.50	11.1	25	44.08	29.03	163.7	36.70	17.6
	8 週時	28	43.27	26.52	111.7	32.90	13.4	24	43.02	25.08	143.2	38.85	17.5
	12 週時	28	43.28	26.78	107.2	31.30	14.3	22	45.89	31.72	166.0	32.60	16.2
	16 週時	27	43.77	25.25	98.8	31.90	13.8	22	48.37	38.44	202.3	35.10	16.4
	20 週時	27	42.03	22.35	89.0	32.50	12.9	22	51.17	37.40	193.7	42.35	16.1
	24 週時	27	43.35	24.47	103.0	31.00	13.0	22	50.88	42.63	223.1	42.30	14.9

付録 2.7.3.6-4　肺胞上皮由来蛋白の測定値の要約統計量（FAS 24）（続き）

	測定時期	実薬投与群						プラセボ投与群					
		例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値	例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値
SP-D	前観察期間	28	153.243	120.600	582.00	126.000	25.90	26	141.269	89.791	457.60	136.500	27.10
(ng/mL)	0 週時	28	139.475	83.116	362.50	123.500	25.50	26	154.735	123.481	661.00	145.600	29.30
	1 週時	28	138.632	98.947	513.80	125.850	25.50	25	159.044	138.472	709.80	123.500	24.10
	2 週時	28	149.925	110.102	528.40	120.800	26.60	25	174.112	152.500	788.90	153.000	35.20
	3 週時	27	155.881	113.464	525.50	135.200	24.50	25	150.928	109.171	488.90	124.400	33.80
	4 週時	28	153.186	108.777	480.20	117.350	26.80	25	156.740	109.781	513.30	132.000	32.50
	8 週時	28	134.107	85.864	383.90	115.150	25.40	24	162.358	114.292	529.90	136.300	35.30
	12 週時	28	145.575	93.627	421.40	121.150	26.20	22	171.164	131.666	623.40	144.600	39.30
	16 週時	27	143.648	81.546	317.00	142.700	29.30	22	164.755	119.270	555.70	145.550	34.40
	20 週時	27	142.200	87.541	415.20	118.800	24.90	22	167.977	154.973	752.20	141.350	19.50
	24 週時	27	144.589	108.726	577.70	126.000	25.80	22	190.195	215.416	1072.00	147.900	17.19

参照：5.3.5.1-1　表 14.2-9。

付録 2.7.3.6-5　肺胞上皮由来蛋白の測定値の要約統計量（FAS48）

	測定時期	実薬再投与群						プラセボ投与後の実薬投与群					
		例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値	例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値
KL-6	前観察期間	26	595.8	566.2	2618	442.5	93	20	672.8	746.6	3412	429.5	128
(U/mL)	0 週時	26	585.2	560.6	2534	417.0	95	20	663.1	738.1	3373	401.0	130
	1 週時	26	560.2	511.7	2190	391.0	91	20	628.4	646.0	2917	427.5	142
	2 週時	26	575.3	551.5	2432	394.5	99	20	641.7	696.9	3191	381.5	131
	3 週時	26	567.2	562.3	2641	394.5	102	20	624.1	645.9	2879	363.0	132
	4 週時	26	596.0	622.8	2935	365.0	105	20	618.0	645.3	2940	394.0	131
	8 週時	26	583.2	596.4	2771	367.5	104	20	671.8	767.6	3526	415.5	139
	12 週時	26	573.5	601.5	2875	345.0	95	20	651.5	705.5	3184	414.5	133
	16 週時	26	545.7	559.0	2708	321.5	95	20	662.2	679.2	2993	392.5	150
	20 週時	26	521.6	513.8	2473	332.0	88	20	658.4	667.1	2906	411.0	143
	24 週時	26	527.5	524.0	2560	324.5	102	20	672.6	707.0	3007	378.0	137
	25 週時	26	490.2	474.5	2220	321.0	101	20	662.9	705.0	2902	365.0	126
	26 週時	26	496.2	476.4	2254	317.0	86	20	677.6	747.1	3196	394.0	114
	27 週時	26	499.1	487.1	2337	322.5	87	20	682.0	707.5	2757	384.0	111
	28 週時	26	512.1	501.2	2410	333.5	95	20	683.8	708.2	2918	410.0	117
	32 週時	26	532.6	518.5	2384	325.0	106	20	681.7	660.5	2788	426.0	137
	36 週時	26	511.9	454.0	1970	332.5	88	20	657.5	622.5	2636	415.5	138
	40 週時	26	497.7	443.6	2035	327.5	99	20	718.9	781.6	3488	436.5	125
	44 週時	26	514.7	520.3	2489	320.5	99	20	699.4	773.6	3582	411.5	125
	48 週時	26	491.9	433.0	1931	378.5	94	20	747.1	791.9	3628	473.5	128

付録 2.7.3.6-5　肺胞上皮由来蛋白の測定値の要約統計量（FAS48）（続き）

	測定時期	実薬再投与群						プラセボ投与後の実薬投与群					
		例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値	例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値
SP-A	前観察期間	26	41.11	26.31	133.5	32.10	11.7	20	44.63	25.38	126.6	36.95	15.6
(ng/mL)	0 週時	26	39.37	23.72	118.9	31.05	13.2	20	44.67	30.09	148.7	37.10	16.9
	1 週時	26	45.71	25.94	123.8	36.45	16.3	20	48.88	29.75	146.0	39.45	18.3
	2 週時	26	42.06	23.83	98.9	31.30	14.3	20	44.47	28.67	140.2	34.55	17.2
	3 週時	25	41.13	24.01	104.9	33.60	13.1	20	42.95	29.71	156.0	34.25	17.8
	4 週時	26	42.87	25.31	103.9	34.50	13.5	20	45.70	31.92	163.7	36.75	17.6
	8 週時	26	42.67	25.31	111.7	32.90	14.1	20	44.31	27.08	143.2	40.55	17.5
	12 週時	26	41.80	24.13	96.9	31.30	14.3	20	47.42	32.93	166.0	38.25	16.2
	16 週時	26	41.66	23.17	90.3	31.05	13.8	20	50.05	39.99	202.3	41.05	16.4
	20 週時	26	40.49	21.29	89.0	32.10	12.9	20	52.18	39.10	193.7	43.50	16.1
	24 週時	26	41.43	22.78	103.0	30.80	13.0	20	51.75	44.53	223.1	42.30	14.9
	25 週時	26	43.08	24.29	96.4	35.35	15.8	20	58.80	50.58	249.1	46.00	16.8
	26 週時	26	40.49	23.47	98.2	33.25	14.0	20	55.35	47.04	231.8	39.70	21.8
	27 週時	26	41.28	23.90	93.9	31.95	15.4	20	53.78	44.75	222.3	37.40	18.9
	28 週時	26	41.55	23.93	95.2	32.50	14.5	20	55.54	41.32	199.1	42.35	18.9
	32 週時	26	40.71	23.96	96.5	31.05	13.2	20	55.38	40.94	200.8	46.35	20.7
	36 週時	26	40.38	21.74	93.4	31.25	14.6	20	49.46	30.85	154.8	39.80	20.1
	40 週時	26	39.56	20.64	89.4	33.95	13.8	20	47.57	26.90	132.2	41.35	18.1
	44 週時	26	39.28	20.77	87.9	30.45	13.9	20	48.17	30.29	150.9	38.25	18.6
	48 週時	26	37.75	18.92	76.1	31.70	13.0	20	48.78	31.48	163.5	45.40	16.8

付録 2.7.3.6-5　肺胞上皮由来蛋白の測定値の要約統計量（FAS48）（続き）

	測定時期	実薬再投与群						プラセボ投与後の実薬投与群					
		例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値	例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値
SP-D	前観察期間	26	141.588	87.069	441.00	126.000	25.90	20	152.345	99.292	457.60	142.300	27.10
(ng/mL)	0 週時	26	135.231	70.319	318.10	123.500	25.50	20	164.410	139.366	661.00	151.600	29.30
	1 週時	26	128.412	66.000	274.80	125.850	25.50	20	170.180	153.251	709.80	135.650	24.10
	2 週時	26	140.112	81.572	343.50	120.800	27.00	20	184.615	168.944	788.90	153.950	35.20
	3 週時	25	146.296	86.341	352.50	135.200	24.50	20	160.270	119.673	488.90	129.300	33.80
	4 週時	26	145.469	88.321	392.90	117.350	27.60	20	162.445	121.775	513.30	133.100	32.50
	8 週時	26	128.646	70.503	355.60	115.150	25.40	20	170.070	124.022	529.90	156.800	35.30
	12 週時	26	138.673	77.480	334.10	121.150	26.20	20	175.880	137.148	623.40	146.800	39.30
	16 週時	26	138.396	78.366	317.00	130.850	29.30	20	169.375	124.359	555.70	161.200	34.40
	20 週時	26	131.700	69.815	305.10	115.000	24.90	20	171.900	162.291	752.20	145.600	19.50
	24 週時	26	127.931	67.099	320.00	122.000	25.80	20	197.000	225.276	1072.00	157.950	17.19
	25 週時	26	120.715	65.637	284.00	108.250	20.40	20	207.910	220.693	1030.00	170.100	27.10
	26 週時	26	123.577	65.495	270.90	111.150	24.50	20	187.440	191.591	891.50	144.750	34.30
	27 週時	26	130.162	73.653	329.50	114.950	27.30	20	172.545	164.067	784.80	150.400	25.90
	28 週時	26	128.427	73.297	321.40	113.700	25.00	20	164.185	132.560	613.20	148.900	31.00
	32 週時	26	127.288	76.974	318.30	114.650	26.80	20	185.420	168.580	797.00	155.350	31.50
	36 週時	26	128.208	67.932	271.10	119.650	28.10	20	173.220	138.510	654.90	170.550	24.10
	40 週時	26	129.665	86.464	385.90	111.400	16.50	20	191.525	163.438	746.20	164.400	29.40
	44 週時	26	131.438	87.135	442.20	124.350	23.70	20	184.925	158.647	749.10	159.650	35.00
	48 週時	26	131.700	97.991	542.10	124.500	28.60	20	182.020	144.638	694.80	163.450	30.40

参照：5.3.5.1-2　表 14.2-5。

付録 2.7.3.6-6　自己抗体及び抗核抗体の測定値の要約統計量（FAS 24）

	測定時期	実薬投与群						プラセボ投与群					
		例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値	例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値
抗セントロメア抗体	前観察期間	28	26.41	55.03	175.0	4.90	1.9	26	22.83	47.10	172.0	4.90	1.9
	0 週時	28	25.84	53.88	184.0	4.90	1.9	26	22.28	46.12	164.0	4.90	1.9
	1 週時	28	29.38	63.94	243.0	4.90	1.9	25	23.45	47.73	166.0	4.90	1.9
	2 週時	28	26.66	55.79	184.0	4.90	1.9	25	22.88	47.17	166.0	4.90	1.9
	3 週時	27	23.28	53.85	182.0	4.90	1.9	25	22.24	46.01	175.0	4.90	1.9
	4 週時	28	27.59	57.90	182.0	4.90	1.9	25	23.02	47.72	182.0	4.90	1.9
	8 週時	28	26.34	54.97	172.0	4.90	1.9	24	23.21	47.13	178.0	4.90	1.9
	12 週時	28	27.31	57.25	182.0	4.90	1.9	22	19.09	41.49	172.0	4.90	1.9
	16 週時	27	28.25	58.43	198.0	4.90	1.9	22	19.19	42.44	179.0	4.90	1.9
	20 週時	27	27.80	57.12	180.0	4.90	1.9	22	20.02	44.85	182.0	4.90	1.9
	24 週時	27	29.29	61.56	197.0	4.90	1.9	22	19.18	40.29	152.0	4.90	1.9
抗 Scl-70 抗体	前観察期間	28	70.08	68.52	185.0	64.75	0.0	26	67.10	66.74	173.0	37.15	0.0
	0 週時	28	69.33	65.97	176.0	71.30	0.0	26	67.77	67.69	182.0	33.60	0.0
	1 週時	28	68.80	65.60	169.0	74.10	0.0	25	65.19	67.50	177.0	11.50	0.0
	2 週時	28	69.81	67.09	174.0	71.00	0.0	25	65.83	68.60	189.0	11.90	0.0
	3 週時	27	65.65	65.17	178.0	68.10	0.0	25	64.05	66.18	171.0	13.00	0.0
	4 週時	28	70.65	67.87	178.0	73.75	0.0	25	64.19	66.28	173.0	12.00	0.0
	8 週時	28	69.72	67.33	178.0	69.75	0.0	24	62.68	67.03	175.0	8.75	0.0
	12 週時	28	68.61	66.43	188.0	72.60	0.0	22	69.82	68.68	172.0	47.70	0.0
	16 週時	27	70.35	65.75	184.0	70.40	0.0	22	71.95	71.04	191.0	51.20	0.0
	20 週時	27	68.96	64.98	181.0	65.30	0.0	22	71.83	69.91	169.0	55.05	0.0
	24 週時	27	70.19	67.49	200.0	68.10	0.0	22	71.50	70.70	180.0	51.00	0.0

付録 2.7.3.6-6　自己抗体及び抗核抗体の測定値の要約統計量（FAS 24）（続き）

	測定時期	実薬投与群						プラセボ投与群					
		例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値	例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値
抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体	前観察期間	28	21.93	38.96	135.0	4.90	0.0	26	20.23	42.96	149.0	4.90	4.9
	0 週時	28	21.68	38.49	131.0	4.90	0.0	26	19.19	40.01	145.0	4.90	4.9
	1 週時	28	21.86	39.30	146.0	4.90	0.0	25	20.24	41.49	147.0	4.90	4.9
	2 週時	28	21.43	38.41	144.0	4.90	0.0	25	39.64	127.43	631.0	4.90	4.9
	3 週時	27	21.49	37.68	134.0	4.90	0.0	25	20.56	42.58	149.0	4.90	4.9
	4 週時	28	33.89	96.00	500.0	4.90	0.0	25	20.40	41.74	146.0	4.90	4.9
	8 週時	28	35.06	101.60	530.0	4.90	0.0	24	39.18	121.67	590.0	4.90	4.0
	12 週時	28	35.26	104.78	550.0	4.90	0.0	22	44.02	133.22	620.0	4.90	4.9
	16 週時	27	33.46	95.32	490.0	4.90	0.0	22	46.56	147.31	690.0	4.90	4.9
	20 週時	27	20.58	37.37	150.0	4.90	0.0	22	64.20	177.83	650.0	4.90	4.9
	24 週時	27	19.86	35.20	132.0	4.90	0.0	22	43.01	132.78	620.0	4.90	4.9
抗 ssDNA 抗体	前観察期間	28	3.36	3.40	16.0	2.30	0.5	26	10.66	16.07	54.4	2.10	0.5
	0 週時	28	3.56	3.13	12.0	2.35	0.5	26	10.58	15.95	50.2	2.00	0.5
	1 週時	28	3.01	2.57	9.9	1.95	0.5	25	8.81	13.94	49.9	1.90	0.5
	2 週時	28	2.98	2.54	9.9	2.40	0.5	25	8.46	12.99	44.8	1.90	0.5
	3 週時	28	3.09	2.63	9.9	2.00	0.5	25	8.23	12.29	40.1	1.80	0.5
	4 週時	28	3.21	2.66	9.9	2.15	0.5	25	8.82	13.32	41.0	1.80	0.5
	8 週時	28	3.23	2.73	9.9	2.25	0.5	24	10.43	16.84	63.8	2.45	0.5
	12 週時	28	3.44	3.19	12.9	2.30	0.5	22	9.31	15.34	55.7	1.75	0.5
	16 週時	27	3.20	2.88	9.9	2.20	0.5	22	9.66	16.40	62.3	2.55	0.5
	20 週時	27	2.71	2.66	9.9	1.70	0.5	22	10.33	16.87	61.4	2.70	0.5
	24 週時	27	2.67	2.69	9.9	1.70	0.5	22	10.33	15.70	56.9	3.10	0.5

付録 2.7.3.6-6　自己抗体及び抗核抗体の測定値の要約統計量（FAS 24）（続き）

	測定時期	実薬投与群						プラセボ投与群					
		例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値	例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値
抗 dsDNA 抗体	前観察期間	28	1.86	2.39	9.9	0.95	0.5	26	2.25	2.22	9.9	1.45	0.5
	0 週時	28	1.94	2.50	9.9	1.00	0.5	26	2.20	2.18	9.9	1.55	0.5
	1 週時	28	1.80	2.46	9.9	0.85	0.5	25	2.36	2.38	9.9	1.50	0.5
	2 週時	28	1.77	2.48	9.9	0.85	0.5	25	2.30	2.40	9.9	1.50	0.5
	3 週時	28	1.90	2.49	9.9	0.85	0.5	25	2.42	2.38	9.9	1.50	0.5
	4 週時	28	1.84	2.45	9.9	1.00	0.5	25	2.33	2.32	9.9	1.60	0.5
	8 週時	28	1.88	2.44	9.9	0.90	0.5	24	2.54	2.48	9.9	1.60	0.5
	12 週時	28	2.00	2.52	9.9	0.95	0.5	22	2.43	2.65	9.9	1.40	0.5
	16 週時	27	1.86	2.48	9.9	1.00	0.5	22	2.36	2.34	9.9	1.60	0.5
	20 週時	27	1.73	2.47	9.9	0.90	0.5	22	2.53	2.53	9.9	1.85	0.5
	24 週時	27	1.75	2.52	9.9	0.90	0.5	22	2.70	2.61	9.9	1.85	0.5
抗 CL 抗体	前観察期間	28	8.16	0.62	11.0	8.00	7.9	26	7.99	0.03	8.0	8.00	7.9
(U/mL)	0 週時	28	8.13	0.60	11.0	8.00	7.9	26	8.03	0.20	9.0	8.00	7.9
	1 週時	28	8.16	0.95	13.0	8.00	7.9	25	7.99	0.03	8.0	8.00	7.9
	2 週時	28	8.02	0.20	9.0	8.00	7.9	25	7.99	0.03	8.0	8.00	7.9
	3 週時	27	8.02	0.20	9.0	8.00	7.9	25	7.99	0.03	8.0	8.00	7.9
	4 週時	28	8.13	0.76	12.0	8.00	7.9	25	8.03	0.21	9.0	8.00	7.9
	8 週時	28	7.52	1.68	9.0	8.00	1.0	24	7.48	2.26	12.8	8.00	1.0
	12 週時	28	7.67	1.76	10.0	8.00	0.0	22	8.22	3.08	20.9	8.00	3.0
	16 週時	27	7.54	1.88	10.0	8.00	1.0	22	8.25	3.90	24.5	8.00	2.0
	20 週時	27	7.69	2.23	13.0	8.00	1.0	22	8.26	3.72	23.9	8.00	3.0
	24 週時	27	7.24	2.60	13.0	8.00	0.9	22	7.71	3.66	21.7	8.00	3.0

付録 2.7.3.6-6　自己抗体及び抗核抗体の測定値の要約統計量（FAS 24）（続き）

	測定時期	実薬投与群						プラセボ投与群					
		例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値	例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値
抗 β_2-GP1 抗体	前観察期間	28	1.324	0.783	5.20	1.200	0.60	26	1.257	0.235	1.90	1.200	0.60
(U/mL)	0 週時	28	1.335	0.792	5.20	1.200	0.60	26	1.200	0.235	1.90	1.200	0.60
	1 週時	28	1.335	0.728	4.70	1.200	0.60	25	1.168	0.182	1.50	1.200	0.60
	2 週時	28	1.364	0.834	5.20	1.200	0.60	25	1.164	0.180	1.50	1.200	0.60
	3 週時	27	1.362	0.805	4.90	1.200	0.60	25	1.155	0.154	1.20	1.200	0.60
	4 週時	28	1.442	1.222	7.40	1.200	0.60	25	1.159	0.141	1.20	1.200	0.69
	8 週時	28	1.496	1.401	8.30	1.200	0.60	24	1.170	0.152	1.30	1.200	0.69
	12 週時	28	1.435	1.117	6.80	1.200	0.60	22	1.231	0.078	1.50	1.200	1.19
	16 週時	27	1.418	0.988	5.80	1.200	0.60	22	1.245	0.123	1.70	1.200	1.19
	20 週時	27	1.366	0.860	5.40	1.200	0.60	22	1.204	0.079	1.30	1.200	0.90
	24 週時	27	1.410	0.960	5.90	1.200	0.60	22	1.208	0.173	1.80	1.200	0.69
LAC	前観察期間	28	1.123	0.061	1.22	1.130	1.00	26	1.142	0.117	1.64	1.135	1.00
	0 週時	28	1.110	0.064	1.19	1.120	0.90	26	1.124	0.092	1.48	1.120	0.98
	1 週時	28	1.106	0.071	1.20	1.125	0.90	25	1.118	0.053	1.21	1.120	1.00
	2 週時	28	1.109	0.047	1.18	1.110	1.00	25	1.123	0.057	1.23	1.120	1.00
	3 週時	27	1.111	0.040	1.17	1.110	1.00	25	1.117	0.050	1.21	1.120	1.00
	4 週時	28	1.105	0.049	1.18	1.110	1.00	25	1.117	0.081	1.27	1.130	0.90
	8 週時	28	1.099	0.073	1.21	1.115	0.90	24	1.116	0.062	1.23	1.125	1.00
	12 週時	28	1.110	0.050	1.19	1.105	1.00	22	1.119	0.075	1.28	1.130	0.90
	16 週時	27	1.109	0.065	1.19	1.110	0.90	22	1.122	0.058	1.22	1.125	1.00
	20 週時	27	1.096	0.077	1.21	1.110	0.90	22	1.122	0.054	1.21	1.125	1.00
	24 週時	27	1.118	0.051	1.21	1.120	1.00	22	1.124	0.073	1.24	1.130	0.90

付録 2.7.3.6-6　自己抗体及び抗核抗体の測定値の要約統計量（FAS 24）（続き）

	測定時期	実薬投与群						プラセボ投与群					
		例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値	例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値
抗 SS-A 抗体	前観察期間	28	16.225	47.807	240.00	0.700	0.00	26	56.081	96.511	240.00	1.200	0.00
	0 週時	28	16.843	48.400	240.00	0.550	0.00	26	55.973	96.274	240.00	1.800	0.00
	1 週時	28	16.114	48.204	240.00	0.500	0.00	25	56.120	94.891	240.00	1.800	0.00
	2 週時	28	15.429	47.060	240.00	0.500	0.00	25	56.956	96.473	240.00	1.700	0.00
	3 週時	28	16.118	47.825	240.00	0.550	0.00	25	57.552	97.125	240.00	1.800	0.00
	4 週時	28	15.589	46.902	240.00	0.550	0.00	25	57.520	96.057	240.00	1.500	0.00
	8 週時	28	14.954	46.374	240.00	0.500	0.00	24	60.213	96.607	240.00	2.550	0.00
	12 週時	28	14.714	46.470	240.00	0.500	0.00	22	54.941	94.493	240.00	3.300	0.00
	16 週時	27	15.431	47.502	240.00	0.500	0.00	22	53.400	93.864	240.00	3.300	0.00
	20 週時	27	15.004	47.174	240.00	0.500	0.00	22	53.532	93.857	240.00	3.250	0.00
	24 週時	27	15.130	47.160	240.00	0.500	0.00	22	53.455	93.766	240.00	3.650	0.00
抗 SS-B 抗体	前観察期間	28	2.32	5.27	26.4	0.50	0.0	26	2.46	8.53	44.0	0.50	0.0
	0 週時	28	2.11	4.53	22.4	0.50	0.0	26	2.19	7.21	37.2	0.50	0.0
	1 週時	28	2.00	4.29	21.2	0.50	0.0	25	2.27	7.48	37.8	0.50	0.0
	2 週時	28	2.07	4.62	23.5	0.50	0.0	25	2.12	6.94	35.1	0.50	0.0
	3 週時	28	2.20	5.25	27.1	0.50	0.0	25	2.45	8.37	42.3	0.50	0.0
	4 週時	28	2.24	4.83	24.2	0.50	0.0	25	2.12	6.76	34.2	0.50	0.0
	8 週時	28	2.09	4.53	22.8	0.50	0.0	24	2.29	7.20	35.7	0.50	0.0
	12 週時	28	2.19	5.12	26.2	0.50	0.0	22	2.18	6.40	30.5	0.50	0.0
	16 週時	27	2.14	4.63	22.8	0.50	0.0	22	2.29	7.06	33.6	0.50	0.0
	20 週時	27	1.97	4.22	20.9	0.50	0.0	22	2.41	7.24	34.4	0.50	0.0
	24 週時	27	2.06	4.46	21.9	0.50	0.0	22	2.58	8.02	38.1	0.50	0.0

付録 2.7.3.6-6　自己抗体及び抗核抗体の測定値の要約統計量（FAS 24）（続き）

	測定時期	実薬投与群						プラセボ投与群					
		例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値	例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値
c-ANCA	前観察期間	28	0.561	0.210	1.30	0.500	0.10	26	0.511	0.172	0.90	0.500	0.09
	0 週時	28	0.543	0.161	0.90	0.500	0.09	26	0.503	0.172	1.00	0.500	0.09
	1 週時	28	0.557	0.188	1.10	0.500	0.09	25	0.512	0.201	1.20	0.500	0.10
	2 週時	28	0.546	0.168	0.90	0.500	0.09	25	0.512	0.202	1.20	0.500	0.09
	3 週時	28	0.539	0.161	0.90	0.500	0.09	25	0.500	0.164	0.90	0.500	0.09
	4 週時	28	0.550	0.186	1.10	0.500	0.09	25	0.503	0.176	1.00	0.500	0.09
	8 週時	28	0.550	0.186	1.10	0.500	0.10	24	0.512	0.207	1.20	0.500	0.09
	12 週時	28	0.550	0.186	1.10	0.500	0.10	22	0.522	0.164	1.00	0.500	0.09
	16 週時	27	0.548	0.178	1.00	0.500	0.10	22	0.518	0.151	0.90	0.500	0.09
	20 週時	27	0.544	0.169	0.90	0.500	0.10	22	0.509	0.132	0.90	0.500	0.09
	24 週時	27	0.548	0.179	1.00	0.500	0.09	22	0.504	0.127	0.90	0.500	0.09
p-ANCA	前観察期間	28	0.532	0.153	0.90	0.500	0.09	26	0.711	1.169	6.40	0.500	0.09
	0 週時	28	0.535	0.156	0.90	0.500	0.09	26	0.726	1.207	6.60	0.500	0.09
	1 週時	28	0.553	0.178	1.00	0.500	0.09	25	0.712	1.132	6.10	0.500	0.09
	2 週時	28	0.543	0.168	0.90	0.500	0.09	25	0.719	1.192	6.40	0.500	0.09
	3 週時	28	0.543	0.168	0.90	0.500	0.09	25	0.676	0.934	5.10	0.500	0.09
	4 週時	28	0.546	0.168	0.90	0.500	0.09	25	0.695	1.013	5.50	0.500	0.09
	8 週時	28	0.539	0.161	0.90	0.500	0.09	24	0.703	1.095	5.80	0.500	0.09
	12 週時	28	0.535	0.153	0.90	0.500	0.09	22	0.727	1.030	5.30	0.500	0.09
	16 週時	27	0.529	0.155	0.90	0.500	0.09	22	0.713	1.010	5.20	0.500	0.09
	20 週時	27	0.529	0.155	0.90	0.500	0.09	22	0.709	0.989	5.10	0.500	0.09
	24 週時	27	0.529	0.155	0.90	0.500	0.09	22	0.677	0.841	4.40	0.500	0.09

付録 2.7.3.6-6　自己抗体及び抗核抗体の測定値の要約統計量（FAS 24）（続き）

	測定時期	実薬投与群						プラセボ投与群					
		例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値	例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値
抗 U1-RNP 抗体	前観察期間	28	1.96	4.11	22.0	0.70	0.0	26	14.80	47.67	240.0	1.60	0.5
	0 週時	28	1.99	4.10	22.0	0.90	0.0	26	14.74	47.71	240.0	1.70	0.5
	1 週時	28	1.79	3.58	19.0	0.60	0.0	25	15.15	48.58	240.0	1.50	0.5
	2 週時	28	1.78	3.40	18.0	0.75	0.0	25	15.26	48.59	240.0	1.40	0.5
	3 週時	28	1.80	3.39	18.0	0.70	0.0	25	14.98	48.45	240.0	1.30	0.5
	4 週時	28	1.85	3.57	19.0	0.70	0.0	25	15.22	48.48	240.0	1.70	0.5
	8 週時	28	1.95	3.73	20.0	0.95	0.0	24	15.80	49.25	240.0	1.55	0.5
	12 週時	28	1.88	3.93	21.0	0.70	0.0	22	14.53	50.73	240.0	1.30	0.5
	16 週時	27	1.83	3.83	20.0	0.60	0.0	22	14.72	50.68	240.0	1.45	0.5
	20 週時	27	1.91	4.01	21.0	0.60	0.0	22	15.07	50.69	240.0	1.45	0.5
	24 週時	27	1.94	3.82	20.0	0.80	0.0	22	14.93	50.68	240.0	1.20	0.5

参照：5.3.5.1-1　表 14.2-32。

付録 2.7.3.6-7　自己抗体及び抗核抗体の測定値の要約統計量（FAS 48）

	測定時期	実薬再投与群						プラセボ投与後の実薬投与群					
		例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値	例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値
抗セントロメア抗体	前観察期間	26	28.07	56.84	175.0	4.90	1.9	20	21.41	45.32	172.0	4.90	1.9
	0 週時	26	27.45	55.65	184.0	4.90	1.9	20	19.79	40.98	164.0	4.90	1.9
	1 週時	26	31.26	66.06	243.0	4.90	1.9	20	20.79	43.53	166.0	4.90	1.9
	2 週時	26	28.34	57.63	184.0	4.90	1.9	20	19.67	41.31	166.0	4.90	1.9
	3 週時	25	24.75	55.78	182.0	4.90	1.9	20	19.67	42.33	175.0	4.90	1.9
	4 週時	26	29.34	59.81	182.0	4.90	1.9	20	20.79	45.15	182.0	4.90	1.9
	8 週時	26	27.99	56.78	172.0	4.90	1.9	20	20.47	44.18	178.0	4.90	1.9
	12 週時	26	29.03	59.14	182.0	4.90	1.9	20	20.51	43.35	172.0	4.90	1.9
	16 週時	26	29.15	59.39	198.0	4.90	1.9	20	20.62	44.35	179.0	4.90	1.9
	20 週時	26	28.68	58.06	180.0	4.90	1.9	20	21.53	46.87	182.0	4.90	1.9
	24 週時	26	30.22	62.58	197.0	4.90	1.9	20	20.61	42.07	152.0	4.90	1.9
	25 週時	26	28.53	58.16	194.0	4.90	1.9	20	19.59	41.17	162.0	4.90	1.9
	26 週時	26	27.95	56.86	181.0	4.90	1.9	20	20.49	42.71	164.0	4.90	1.9
	27 週時	26	27.80	56.31	187.0	4.90	1.9	20	19.72	41.18	162.0	4.90	1.9
	28 週時	26	27.49	55.35	175.0	4.90	1.9	20	21.01	44.23	171.0	4.90	1.9
	32 週時	26	28.07	58.46	220.0	4.90	1.9	20	20.31	41.27	153.0	4.90	1.9
	36 週時	26	26.32	53.53	177.0	4.90	1.9	20	20.28	42.53	166.0	4.90	1.9
	40 週時	26	30.73	55.33	156.0	4.90	1.9	20	19.85	40.77	150.0	4.90	1.9
	44 週時	26	27.45	55.51	170.0	4.90	1.9	20	20.43	43.78	177.0	4.90	1.9
	48 週時	26	27.03	55.03	186.0	4.90	1.9	20	18.96	38.79	154.0	4.90	1.9

付録 2.7.3.6-7　自己抗体及び抗核抗体の測定値の要約統計量（FAS 48）（続き）

	測定時期	実薬再投与群						プラセボ投与後の実薬投与群					
		例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値	例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値
抗 Scl-70 抗体	前観察期間	26	75.08	68.60	185.0	79.75	0.0	20	65.97	66.10	173.0	37.15	0.0
	0 週時	26	74.29	65.90	176.0	82.45	0.0	20	66.56	67.17	182.0	33.60	0.0
	1 週時	26	73.72	65.55	169.0	80.30	0.0	20	67.75	68.38	177.0	34.20	0.0
	2 週時	26	74.81	67.07	174.0	78.25	0.0	20	67.45	68.47	189.0	34.05	0.0
	3 週時	25	70.51	65.34	178.0	74.50	0.0	20	66.48	66.85	171.0	35.15	0.0
	4 週時	26	75.71	67.84	178.0	78.65	0.0	20	67.05	67.33	173.0	37.35	0.0
	8 週時	26	74.71	67.34	178.0	75.35	0.0	20	67.72	67.48	175.0	40.15	0.0
	12 週時	26	73.52	66.46	188.0	77.05	0.0	20	70.21	69.42	172.0	47.70	0.0
	16 週時	26	72.87	65.71	184.0	71.35	0.0	20	72.15	71.64	191.0	51.20	0.0
	20 週時	26	71.42	64.97	181.0	69.55	0.0	20	71.87	70.25	169.0	55.05	0.0
	24 週時	26	72.70	67.53	200.0	71.65	0.0	20	71.60	71.21	180.0	51.00	0.0
	25 週時	26	66.98	61.97	180.0	63.30	0.0	20	72.49	71.57	190.0	56.35	0.0
	26 週時	26	69.72	63.93	173.0	63.65	0.0	20	72.26	70.95	174.0	50.50	0.0
	27 週時	26	68.73	62.57	175.0	66.80	0.0	20	71.60	70.08	178.0	56.25	0.0
	28 週時	26	70.25	64.42	182.0	65.55	0.0	20	73.00	72.58	201.0	55.90	0.0
	32 週時	26	68.53	63.30	186.0	63.80	0.0	20	69.20	68.60	179.0	47.60	0.0
	36 週時	26	65.62	60.14	160.0	59.25	0.0	20	68.11	68.23	173.0	43.20	0.0
	40 週時	26	58.88	57.69	161.0	55.10	0.0	20	65.08	65.31	172.0	41.00	0.0
	44 週時	26	65.07	60.92	175.0	57.90	0.0	20	66.12	67.09	192.0	41.90	0.0
	48 週時	26	65.01	60.43	170.0	58.30	0.0	20	63.79	63.81	163.0	41.05	0.0

付録 2.7.3.6-7　自己抗体及び抗核抗体の測定値の要約統計量（FAS 48）（続き）

	測定時期	実薬再投与群						プラセボ投与後の実薬投与群					
		例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値	例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値
抗RNAポリメラーゼIII抗体	前観察期間	26	18.24	33.20	115.0	4.90	0.0	20	24.83	48.29	149.0	4.90	4.9
	0 週時	26	18.12	33.12	115.0	4.90	0.0	20	23.48	44.97	145.0	4.90	4.9
	1 週時	26	17.73	31.98	116.0	4.90	0.0	20	24.07	45.80	147.0	4.90	4.9
	2 週時	26	17.35	31.05	108.0	4.90	0.0	20	48.32	141.82	631.0	4.90	4.9
	3 週時	25	17.65	31.36	110.0	4.90	0.0	20	24.48	47.01	149.0	4.90	4.9
	4 週時	26	17.08	30.59	106.0	4.90	0.0	20	24.28	46.06	146.0	4.90	4.9
	8 週時	26	17.18	31.32	119.0	4.90	0.0	20	46.08	132.73	590.0	4.90	4.9
	12 週時	26	16.63	29.35	107.0	4.90	0.0	20	47.93	139.42	620.0	4.90	4.9
	16 週時	26	15.90	28.14	108.0	4.90	0.0	20	50.73	154.22	690.0	4.90	4.9
	20 週時	26	15.60	27.50	107.0	4.90	0.0	20	70.14	185.87	650.0	4.90	4.9
	24 週時	26	15.54	27.68	115.0	4.90	0.0	20	46.83	138.99	620.0	4.90	4.9
	25 週時	26	14.78	26.02	110.0	4.90	0.0	20	45.98	134.47	600.0	4.90	4.9
	26 週時	26	15.03	27.06	117.0	4.90	0.0	20	45.49	132.03	590.0	4.90	4.9
	27 週時	26	14.84	26.36	113.0	4.90	0.0	20	47.39	143.21	640.0	4.90	4.9
	28 週時	26	14.60	26.17	115.0	4.90	0.0	20	44.23	128.52	570.0	4.90	4.9
	32 週時	26	13.80	24.01	109.0	4.90	0.0	20	21.27	40.41	133.0	4.90	4.9
	36 週時	26	13.92	24.13	106.0	4.90	0.0	20	20.68	39.38	135.0	4.90	4.9
	40 週時	26	13.73	23.21	98.0	4.90	0.0	20	20.96	39.63	133.0	4.90	4.9
	44 週時	26	13.24	22.38	98.3	4.90	0.0	20	20.44	38.74	133.0	4.90	4.9
	48 週時	26	13.04	22.16	99.4	4.90	0.0	20	19.59	37.40	125.0	4.90	4.9

付録 2.7.3.6-7　自己抗体及び抗核抗体の測定値の要約統計量（FAS 48）（続き）

	測定時期	実薬再投与群						プラセボ投与後の実薬投与群					
		例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値	例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値
抗 ssDNA 抗体	前観察期間	26	3.48	3.50	16.0	2.40	0.5	20	8.82	13.51	44.9	2.10	0.5
	0 週時	26	3.67	3.23	12.0	2.55	0.5	20	9.08	14.27	47.4	2.00	0.5
	1 週時	26	3.15	2.61	9.9	2.15	0.5	20	9.16	14.66	49.9	1.85	0.5
	2 週時	26	3.11	2.59	9.9	2.50	0.5	20	8.57	13.21	44.8	1.90	0.5
	3 週時	26	3.24	2.67	9.9	2.25	0.5	20	8.25	12.46	40.1	1.70	0.5
	4 週時	26	3.30	2.74	9.9	2.20	0.5	20	9.03	13.72	41.0	1.80	0.5
	8 週時	26	3.36	2.78	9.9	2.30	0.5	20	10.71	17.63	63.8	2.45	0.5
	12 週時	26	3.60	3.26	12.9	2.55	0.5	20	10.07	15.91	55.7	1.75	0.5
	16 週時	26	3.28	2.91	9.9	2.25	0.5	20	10.37	17.07	62.3	2.25	0.5
	20 週時	26	2.78	2.69	9.9	1.85	0.5	20	10.88	17.62	61.4	2.40	0.5
	24 週時	26	2.70	2.74	9.9	1.85	0.5	20	10.70	16.44	56.9	2.00	0.5
	25 週時	26	2.53	2.64	9.9	1.60	0.5	20	10.81	16.44	63.5	3.05	0.5
	26 週時	26	2.65	2.69	9.9	1.90	0.5	20	10.78	15.72	51.5	3.25	0.5
	27 週時	26	2.78	2.74	9.9	1.85	0.5	20	10.82	15.68	51.8	2.95	0.5
	28 週時	26	2.68	2.79	9.9	1.40	0.5	20	11.13	16.42	59.8	2.95	0.5
	32 週時	26	2.70	2.66	9.9	1.85	0.5	20	11.16	17.27	68.2	2.65	0.5
	36 週時	26	2.97	3.10	9.9	1.75	0.5	20	9.51	14.25	53.9	1.90	0.5
	40 週時	26	2.58	2.80	9.9	1.80	0.5	20	8.89	12.52	48.5	1.80	0.5
	44 週時	26	3.08	3.19	11.4	1.90	0.5	20	8.51	12.00	44.3	1.80	0.5
	48 週時	26	2.62	2.76	9.9	1.75	0.5	20	8.61	12.67	45.2	1.70	0.5

付録 2.7.3.6-7　自己抗体及び抗核抗体の測定値の要約統計量（FAS 48）（続き）

	測定時期	実薬再投与群						プラセボ投与後の実薬投与群					
		例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値	例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値
抗 dsDNA 抗体	前観察期間	26	1.91	2.47	9.9	0.90	0.5	20	2.28	2.45	9.9	1.25	0.5
	0 週時	26	1.99	2.59	9.9	1.00	0.5	20	2.31	2.42	9.9	1.55	0.5
	1 週時	26	1.88	2.54	9.9	0.85	0.5	20	2.48	2.58	9.9	1.45	0.5
	2 週時	26	1.85	2.56	9.9	0.85	0.5	20	2.34	2.55	9.9	1.40	0.5
	3 週時	26	2.00	2.56	9.9	1.05	0.5	20	2.56	2.58	9.9	1.65	0.5
	4 週時	26	1.90	2.53	9.9	1.00	0.5	20	2.38	2.54	9.9	1.40	0.5
	8 週時	26	1.95	2.52	9.9	0.90	0.5	20	2.61	2.66	9.9	1.60	0.5
	12 週時	26	2.10	2.59	9.9	1.00	0.5	20	2.47	2.73	9.9	1.40	0.5
	16 週時	26	1.89	2.53	9.9	1.05	0.5	20	2.32	2.44	9.9	1.50	0.5
	20 週時	26	1.78	2.50	9.9	0.95	0.5	20	2.55	2.65	9.9	1.85	0.5
	24 週時	26	1.78	2.57	9.9	0.80	0.5	20	2.70	2.71	9.9	1.85	0.5
	25 週時	26	1.63	2.53	9.9	0.65	0.5	20	2.94	3.49	13.9	1.85	0.5
	26 週時	26	1.72	2.50	9.9	0.90	0.5	20	2.92	3.37	12.7	1.60	0.5
	27 週時	26	1.80	2.54	9.9	0.80	0.5	20	2.92	3.38	12.8	1.70	0.5
	28 週時	26	1.75	2.49	9.9	0.80	0.5	20	2.91	3.33	12.3	1.75	0.5
	32 週時	26	1.72	2.54	9.9	0.80	0.5	20	2.85	3.14	11.2	1.65	0.5
	36 週時	26	1.83	2.70	9.9	0.75	0.5	20	2.88	3.47	13.6	1.55	0.5
	40 週時	26	1.65	2.56	9.9	0.50	0.5	20	2.93	3.74	15.4	1.40	0.5
	44 週時	26	1.83	2.61	9.9	0.60	0.5	20	2.64	2.98	10.8	1.45	0.5
	48 週時	26	1.68	2.55	9.9	0.60	0.5	20	2.80	3.17	12.0	1.65	0.5

付録 2.7.3.6-7　自己抗体及び抗核抗体の測定値の要約統計量（FAS 48）（続き）

	測定時期	実薬再投与群						プラセボ投与後の実薬投与群					
		例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値	例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値
抗 CL 抗体	前観察期間	26	8.18	0.64	11.0	8.00	7.9	20	7.99	0.03	8.0	8.00	7.9
(U/mL)	0 週時	26	8.14	0.62	11.0	8.00	7.9	20	7.99	0.03	8.0	8.00	7.9
	1 週時	26	8.18	0.98	13.0	8.00	7.9	20	7.99	0.03	8.0	8.00	7.9
	2 週時	26	8.02	0.20	9.0	8.00	7.9	20	7.99	0.03	8.0	8.00	7.9
	3 週時	25	8.02	0.21	9.0	8.00	7.9	20	7.99	0.03	8.0	8.00	7.9
	4 週時	26	8.14	0.79	12.0	8.00	7.9	20	8.04	0.23	9.0	8.00	7.9
	8 週時	26	7.64	1.60	9.0	8.00	1.0	20	7.74	1.97	12.8	8.00	2.0
	12 週時	26	7.64	1.81	10.0	8.00	0.0	20	8.24	3.24	20.9	8.00	3.0
	16 週時	26	7.45	1.86	10.0	8.00	1.0	20	8.27	4.10	24.5	8.00	2.0
	20 週時	26	7.48	2.00	12.0	8.00	1.0	20	8.34	3.90	23.9	8.00	3.0
	24 週時	26	7.02	2.38	10.0	8.00	0.9	20	7.78	3.83	21.7	8.00	3.0
	25 週時	26	6.71	2.48	10.0	8.00	0.9	20	7.44	2.57	13.9	8.00	3.0
	26 週時	26	6.63	2.90	12.0	8.00	0.9	20	7.85	3.22	19.1	8.00	3.0
	27 週時	26	6.37	2.80	8.0	8.00	0.9	20	7.58	2.58	14.6	8.00	2.0
	28 週時	26	6.56	2.52	8.0	8.00	1.0	20	6.93	3.14	15.7	8.00	1.0
	32 週時	26	6.45	2.49	9.0	7.90	1.0	20	6.54	3.90	16.8	7.95	1.0
	36 週時	26	5.98	3.08	13.0	7.90	0.9	20	6.28	3.29	11.0	7.95	1.0
	40 週時	26	5.60	2.87	10.0	7.00	1.0	20	5.13	3.04	9.7	4.50	1.0
	44 週時	26	4.67	2.99	10.0	4.00	0.9	20	5.09	2.72	9.0	4.50	1.0
	48 週時	26	4.40	2.74	10.0	4.00	1.0	20	3.99	2.43	8.0	3.00	1.0

付録 2.7.3.6-7　自己抗体及び抗核抗体の測定値の要約統計量（FAS 48）（続き）

	測定時期	実薬再投与群						プラセボ投与後の実薬投与群					
		例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値	例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値
抗 β_2-GP1 抗体	前観察期間	26	1.334	0.813	5.20	1.200	0.60	20	1.250	0.147	1.80	1.200	1.19
(U/mL)	0 週時	26	1.345	0.822	5.20	1.200	0.60	20	1.175	0.137	1.30	1.200	0.60
	1 週時	26	1.345	0.756	4.70	1.200	0.60	20	1.190	0.155	1.50	1.200	0.60
	2 週時	26	1.376	0.865	5.20	1.200	0.60	20	1.185	0.153	1.50	1.200	0.60
	3 週時	25	1.375	0.836	4.90	1.200	0.60	20	1.174	0.114	1.20	1.200	0.69
	4 週時	26	1.461	1.268	7.40	1.200	0.60	20	1.174	0.114	1.20	1.200	0.69
	8 週時	26	1.518	1.454	8.30	1.200	0.60	20	1.184	0.120	1.30	1.200	0.69
	12 週時	26	1.449	1.160	6.80	1.200	0.60	20	1.235	0.082	1.50	1.200	1.19
	16 週時	26	1.426	1.006	5.80	1.200	0.60	20	1.250	0.128	1.70	1.200	1.19
	20 週時	26	1.372	0.876	5.40	1.200	0.60	20	1.200	0.080	1.30	1.200	0.90
	24 週時	26	1.403	0.978	5.90	1.200	0.60	20	1.204	0.181	1.80	1.200	0.69
	25 週時	26	1.326	0.643	4.10	1.200	0.60	20	1.354	0.687	4.20	1.200	0.69
	26 週時	26	1.353	0.701	4.20	1.200	0.60	20	1.354	0.751	4.50	1.200	0.69
	27 週時	26	1.326	0.616	3.90	1.200	0.60	20	1.274	0.382	2.80	1.200	0.69
	28 週時	26	1.426	1.001	5.90	1.200	0.60	20	1.274	0.380	2.80	1.200	0.69
	32 週時	26	1.434	1.102	6.60	1.200	0.60	20	1.254	0.243	2.00	1.200	0.69
	36 週時	26	1.388	1.040	6.40	1.200	0.60	20	1.189	0.123	1.30	1.200	0.69
	40 週時	26	1.338	0.694	4.50	1.200	0.60	20	1.214	0.155	1.60	1.200	0.69
	44 週時	26	1.418	0.994	6.00	1.200	0.60	20	1.219	0.169	1.70	1.200	0.69
	48 週時	26	1.365	0.733	4.50	1.200	0.60	20	1.224	0.170	1.70	1.200	0.69

付録 2.7.3.6-7　自己抗体及び抗核抗体の測定値の要約統計量（FAS 48）（続き）

	測定時期	実薬再投与群						プラセボ投与後の実薬投与群					
		例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値	例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値
LAC	前観察期間	26	1.122	0.063	1.22	1.125	1.00	20	1.134	0.059	1.22	1.145	1.00
	0 週時	26	1.107	0.066	1.19	1.120	0.90	20	1.116	0.058	1.19	1.130	0.98
	1 週時	26	1.103	0.072	1.20	1.120	0.90	20	1.121	0.058	1.21	1.125	1.00
	2 週時	26	1.107	0.048	1.18	1.110	1.00	20	1.123	0.061	1.23	1.125	1.00
	3 週時	25	1.108	0.040	1.17	1.110	1.00	20	1.121	0.056	1.21	1.130	1.00
	4 週時	26	1.105	0.050	1.18	1.110	1.00	20	1.116	0.087	1.27	1.140	0.90
	8 週時	26	1.095	0.074	1.21	1.110	0.90	20	1.124	0.059	1.23	1.130	1.00
	12 週時	26	1.108	0.050	1.19	1.100	1.00	20	1.121	0.077	1.28	1.130	0.90
	16 週時	26	1.105	0.065	1.19	1.110	0.90	20	1.123	0.060	1.22	1.125	1.00
	20 週時	26	1.093	0.077	1.21	1.110	0.90	20	1.122	0.056	1.21	1.125	1.00
	24 週時	26	1.117	0.052	1.21	1.120	1.00	20	1.126	0.076	1.24	1.130	0.90
	25 週時	26	1.110	0.066	1.21	1.120	0.90	20	1.118	0.069	1.22	1.130	0.90
	26 週時	26	1.103	0.067	1.21	1.110	0.90	20	1.153	0.093	1.34	1.160	0.90
	27 週時	26	1.099	0.074	1.18	1.115	0.90	20	1.151	0.081	1.38	1.155	1.00
	28 週時	26	1.126	0.062	1.24	1.135	1.00	20	1.156	0.101	1.36	1.155	0.90
	32 週時	26	1.120	0.072	1.21	1.125	0.90	20	1.137	0.089	1.24	1.155	0.90
	36 週時	26	1.115	0.077	1.25	1.115	0.90	20	1.150	0.068	1.27	1.170	1.00
	40 週時	26	1.125	0.072	1.25	1.130	0.90	20	1.140	0.059	1.25	1.150	1.00
	44 週時	26	1.115	0.073	1.25	1.130	0.90	20	1.139	0.077	1.25	1.155	0.90
	48 週時	26	1.115	0.084	1.25	1.140	0.90	20	1.153	0.066	1.25	1.155	1.00

付録 2.7.3.6-7　自己抗体及び抗核抗体の測定値の要約統計量（FAS 48）（続き）

	測定時期	実薬再投与群						プラセボ投与後の実薬投与群					
		例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値	例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値
抗 SS-A 抗体	前観察期間	26	17.431	49.469	240.00	0.850	0.00	20	36.845	77.689	240.00	1.150	0.00
	0 週時	26	18.100	50.069	240.00	0.650	0.00	20	36.710	77.263	240.00	1.800	0.00
	1 週時	26	17.315	49.885	240.00	0.550	0.00	20	36.085	77.213	240.00	1.200	0.00
	2 週時	26	16.577	48.709	240.00	0.550	0.00	20	35.610	76.246	240.00	1.100	0.00
	3 週時	26	17.319	49.489	240.00	0.600	0.00	20	35.960	76.424	240.00	1.150	0.00
	4 週時	26	16.750	48.540	240.00	0.900	0.00	20	37.465	78.653	240.00	1.000	0.00
	8 週時	26	16.065	48.006	240.00	0.550	0.00	20	38.370	78.786	240.00	1.050	0.00
	12 週時	26	15.808	48.112	240.00	0.550	0.00	20	36.435	76.833	240.00	1.300	0.00
	16 週時	26	16.006	48.347	240.00	0.575	0.00	20	34.740	75.539	240.00	1.350	0.00
	20 週時	26	15.562	48.017	240.00	0.500	0.00	20	34.885	75.567	240.00	1.900	0.00
	24 週時	26	15.692	48.001	240.00	0.550	0.00	20	34.800	75.420	240.00	2.000	0.00
	25 週時	26	15.481	47.953	240.00	0.500	0.00	20	34.885	75.721	240.00	2.100	0.00
	26 週時	26	15.015	47.685	240.00	0.600	0.00	20	34.545	75.100	240.00	2.100	0.00
	27 週時	26	15.519	48.063	240.00	0.650	0.00	20	30.700	74.812	240.00	0.500	0.00
	28 週時	26	15.119	47.767	240.00	0.600	0.00	20	35.180	75.522	240.00	1.850	0.00
	32 週時	26	15.012	47.836	240.00	0.500	0.00	20	35.015	75.494	240.00	1.800	0.00
	36 週時	26	15.004	47.889	240.00	0.500	0.00	20	35.045	75.638	240.00	1.850	0.00
	40 週時	26	14.838	47.516	240.00	0.550	0.00	20	34.645	75.305	240.00	1.650	0.00
	44 週時	26	14.192	47.403	240.00	0.500	0.00	20	34.585	75.192	240.00	1.750	0.00
	48 週時	26	14.988	47.781	240.00	0.550	0.00	20	33.235	74.331	240.00	1.400	0.00

付録 2.7.3.6-7　自己抗体及び抗核抗体の測定値の要約統計量（FAS 48）（続き）

	測定時期	実薬再投与群						プラセボ投与群後の実薬投与群					
		例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値	例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値
抗 SS-B 抗体	前観察期間	26	2.46	5.45	26.4	0.50	0.0	20	2.93	9.72	44.0	0.50	0.0
	0 週時	26	2.23	4.69	22.4	0.50	0.0	20	2.57	8.21	37.2	0.50	0.0
	1 週時	26	2.12	4.44	21.2	0.50	0.0	20	2.59	8.35	37.8	0.50	0.0
	2 週時	26	2.19	4.78	23.5	0.50	0.0	20	2.44	7.75	35.1	0.50	0.0
	3 週時	26	2.33	5.43	27.1	0.50	0.0	20	2.82	9.35	42.3	0.50	0.0
	4 週時	26	2.38	4.99	24.2	0.50	0.0	20	2.42	7.55	34.2	0.50	0.0
	8 週時	26	2.21	4.68	22.8	0.50	0.0	20	2.51	7.88	35.7	0.50	0.0
	12 週時	26	2.32	5.30	26.2	0.50	0.0	20	2.27	6.72	30.5	0.50	0.0
	16 週時	26	2.21	4.71	22.8	0.50	0.0	20	2.39	7.41	33.6	0.50	0.0
	20 週時	26	2.03	4.30	20.9	0.50	0.0	20	2.43	7.59	34.4	0.50	0.0
	24 週時	26	2.12	4.54	21.9	0.50	0.0	20	2.62	8.41	38.1	0.50	0.0
	25 週時	26	1.90	3.79	18.3	0.50	0.0	20	2.69	8.72	39.5	0.50	0.0
	26 週時	26	2.00	4.25	20.9	0.50	0.0	20	2.49	7.69	34.9	0.50	0.0
	27 週時	26	1.97	4.36	21.9	0.50	0.0	20	2.50	7.88	35.7	0.50	0.0
	28 週時	26	2.01	4.39	21.8	0.50	0.0	20	2.43	7.55	34.2	0.50	0.0
	32 週時	26	2.00	4.23	20.8	0.50	0.0	20	2.40	7.44	33.7	0.50	0.0
	36 週時	26	1.91	3.78	17.9	0.50	0.0	20	2.38	7.49	33.9	0.50	0.0
	40 週時	26	2.00	4.33	21.3	0.50	0.0	20	2.66	8.61	39.0	0.50	0.0
	44 週時	26	1.89	3.79	18.2	0.50	0.0	20	2.44	7.71	34.9	0.50	0.0
	48 週時	26	1.98	4.00	19.1	0.50	0.0	20	2.84	9.41	42.6	0.50	0.0

付録 2.7.3.6-7　自己抗体及び抗核抗体の測定値の要約統計量（FAS 48）（続き）

	測定時期	実薬再投与群						プラセボ投与後の実薬投与群					
		例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値	例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値
c-ANCA	前観察期間	26	0.565	0.217	1.30	0.500	0.10	20	0.515	0.148	0.90	0.500	0.09
	0 週時	26	0.546	0.167	0.90	0.500	0.09	20	0.525	0.173	1.00	0.500	0.09
	1 週時	26	0.561	0.195	1.10	0.500	0.09	20	0.535	0.203	1.20	0.500	0.10
	2 週時	26	0.550	0.174	0.90	0.500	0.09	20	0.535	0.204	1.20	0.500	0.09
	3 週時	26	0.542	0.166	0.90	0.500	0.09	20	0.520	0.158	0.90	0.500	0.10
	4 週時	26	0.553	0.193	1.10	0.500	0.09	20	0.525	0.173	1.00	0.500	0.09
	8 週時	26	0.554	0.192	1.10	0.500	0.10	20	0.535	0.204	1.20	0.500	0.09
	12 週時	26	0.554	0.192	1.10	0.500	0.10	20	0.525	0.173	1.00	0.500	0.09
	16 週時	26	0.550	0.182	1.00	0.500	0.10	20	0.520	0.159	0.90	0.500	0.09
	20 週時	26	0.546	0.173	0.90	0.500	0.10	20	0.510	0.139	0.90	0.500	0.09
	24 週時	26	0.550	0.183	1.00	0.500	0.09	20	0.505	0.133	0.90	0.500	0.09
	25 週時	26	0.538	0.161	0.90	0.500	0.09	20	0.505	0.133	0.90	0.500	0.09
	26 週時	26	0.546	0.167	0.90	0.500	0.09	20	0.505	0.133	0.90	0.500	0.09
	27 週時	26	0.615	0.335	2.00	0.500	0.09	20	0.500	0.131	0.90	0.500	0.09
	28 週時	26	0.557	0.205	1.20	0.500	0.09	20	0.505	0.133	0.90	0.500	0.09
	32 週時	26	0.530	0.158	0.90	0.500	0.09	20	0.520	0.159	0.90	0.500	0.09
	36 週時	26	0.554	0.192	1.10	0.500	0.10	20	0.515	0.146	0.90	0.500	0.10
	40 週時	26	0.542	0.166	0.90	0.500	0.09	20	0.525	0.159	0.90	0.500	0.10
	44 週時	26	0.534	0.158	0.90	0.500	0.09	20	0.530	0.164	0.90	0.500	0.09
	48 週時	26	0.542	0.166	0.90	0.500	0.09	20	0.545	0.192	1.00	0.500	0.09

付録 2.7.3.6-7　自己抗体及び抗核抗体の測定値の要約統計量（FAS 48）（続き）

	測定時期	実薬再投与群						プラセボ投与後の実薬投与群					
		例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値	例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値
p-ANCA	前観察期間	26	0.534	0.158	0.90	0.500	0.09	20	0.795	1.326	6.40	0.500	0.10
	0 週時	26	0.538	0.161	0.90	0.500	0.09	20	0.815	1.369	6.60	0.500	0.09
	1 週時	26	0.557	0.185	1.00	0.500	0.09	20	0.785	1.258	6.10	0.500	0.10
	2 週時	26	0.546	0.174	0.90	0.500	0.09	20	0.795	1.326	6.40	0.500	0.09
	3 週時	26	0.546	0.174	0.90	0.500	0.09	20	0.740	1.035	5.10	0.500	0.10
	4 週時	26	0.550	0.174	0.90	0.500	0.09	20	0.765	1.124	5.50	0.500	0.09
	8 週時	26	0.542	0.166	0.90	0.500	0.09	20	0.765	1.192	5.80	0.500	0.09
	12 週時	26	0.538	0.159	0.90	0.500	0.09	20	0.750	1.080	5.30	0.500	0.09
	16 週時	26	0.530	0.158	0.90	0.500	0.09	20	0.735	1.059	5.20	0.500	0.09
	20 週時	26	0.530	0.158	0.90	0.500	0.09	20	0.730	1.037	5.10	0.500	0.09
	24 週時	26	0.530	0.158	0.90	0.500	0.09	20	0.695	0.882	4.40	0.500	0.09
	25 週時	26	0.534	0.158	0.90	0.500	0.09	20	0.700	0.904	4.50	0.500	0.09
	26 週時	26	0.538	0.161	0.90	0.500	0.09	20	0.685	0.838	4.20	0.500	0.09
	27 週時	26	0.542	0.176	0.90	0.500	0.09	20	0.675	0.794	4.00	0.500	0.09
	28 週時	26	0.542	0.165	0.90	0.500	0.10	20	0.675	0.794	4.00	0.500	0.09
	32 週時	26	0.530	0.158	0.90	0.500	0.09	20	0.695	0.882	4.40	0.500	0.09
	36 週時	26	0.534	0.158	0.90	0.500	0.09	20	0.705	0.926	4.60	0.500	0.09
	40 週時	26	0.530	0.158	0.90	0.500	0.09	20	0.710	0.948	4.70	0.500	0.10
	44 週時	26	0.546	0.174	0.90	0.500	0.09	20	0.660	0.728	3.70	0.500	0.09
	48 週時	26	0.530	0.158	0.90	0.500	0.09	20	0.710	0.948	4.70	0.500	0.09

付録 2.7.3.6-7　自己抗体及び抗核抗体の測定値の要約統計量（FAS 48）（続き）

	測定時期	実薬再投与群						プラセボ投与後の実薬投与群					
		例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値	例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値
抗 U1-RNP 抗体	前観察期間	26	1.97	4.26	22.0	0.70	0.0	20	3.68	6.80	31.0	1.10	0.5
	0 週時	26	1.99	4.25	22.0	0.90	0.0	20	3.66	6.99	32.0	1.35	0.5
	1 週時	26	1.83	3.71	19.0	0.60	0.0	20	3.65	7.66	35.0	0.70	0.5
	2 週時	26	1.79	3.51	18.0	0.75	0.0	20	3.68	7.23	33.0	1.05	0.5
	3 週時	26	1.83	3.51	18.0	0.70	0.0	20	3.41	6.18	28.0	1.15	0.5
	4 週時	26	1.87	3.70	19.0	0.70	0.0	20	3.65	6.97	32.0	1.10	0.5
	8 週時	26	1.94	3.86	20.0	0.90	0.0	20	3.92	7.68	35.0	0.95	0.5
	12 週時	26	1.90	4.07	21.0	0.70	0.0	20	3.73	6.45	29.0	1.05	0.5
	16 週時	26	1.79	3.90	20.0	0.60	0.0	20	3.91	6.37	28.0	1.20	0.5
	20 週時	26	1.86	4.08	21.0	0.60	0.0	20	4.29	7.06	30.0	1.20	0.5
	24 週時	26	1.88	3.88	20.0	0.75	0.0	20	4.08	6.72	28.0	1.00	0.5
	25 週時	26	1.61	3.17	16.0	0.60	0.0	20	3.87	6.00	25.0	1.15	0.5
	26 週時	26	1.79	3.71	19.0	0.65	0.0	20	3.99	6.18	25.0	0.95	0.5
	27 週時	26	1.72	3.34	17.0	0.65	0.0	20	4.11	6.64	28.0	1.10	0.5
	28 週時	26	1.88	4.10	21.0	0.55	0.0	20	4.30	7.02	30.0	1.05	0.5
	32 週時	26	1.84	3.89	20.0	0.75	0.0	20	3.85	6.18	27.0	1.20	0.5
	36 週時	26	1.97	4.46	23.0	0.70	0.0	20	3.80	6.49	29.0	0.95	0.5
	40 週時	26	1.86	3.89	20.0	0.75	0.0	20	3.65	6.66	30.0	1.00	0.5
	44 週時	26	2.00	4.44	23.0	0.80	0.0	20	4.04	7.26	33.0	1.20	0.5
	48 週時	26	1.94	4.26	22.0	0.75	0.0	20	3.58	6.39	29.0	1.30	0.5

参照：5.3.5.1-2　表 14.2-15。

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）

2.7.4　臨床的安全性の概要

全薬工業株式会社

略語一覧

略語	英名	和名及び定義
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
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
CCDS	company core data sheet	企業中核データシート
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	
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
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
GPA	granulomatosis with polyangiitis	多発血管炎性肉芽腫症
HACA	human anti-chimeric antibody	ヒト抗キメラ抗体
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
HBc	hepatitis B core	B 型肝炎ウイルスコア
HBs	hepatitis B surface	B 型肝炎ウイルス表面
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
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
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	日米欧医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議による国際医薬用語集

略語	英名	和名及び定義
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version	日米欧医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議による国際医薬用語集日本語版
MPA	microscopic polyangiitis	顕微鏡的多発血管炎
mRTSS	modified Rodnan Total Skin Thickness Score	Rodnan 皮膚肥厚総スコア
NHL	non-Hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
NS	nephrotic syndrome	ネフローゼ症候群
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
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット･リスク評価報告
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告書
PT	Preferred Term	基本語
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画書
SAS	safety analysis set	安全性解析対象集団
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
ssDNA	single stranded DNA	一本鎖 DNA
TLC	total lung capacity	全肺気量
U1-RNP	ribonucleoprotein	リボ核蛋白質
VC	vital capacity	肺活量

目次

2.7.4　臨床的安全性の概要 6
2.7.4.1　医薬品への曝露 6
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
2.7.4.1.1.1　安全性評価に使用した試験 6
2.7.4.1.1.2　安全性の評価方法 6
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 8
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 10
2.7.4.2　有害事象 11
2.7.4.2.1　有害事象の解析 11
2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象 11
2.7.4.2.1.2　死亡 20
2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象 20
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象 22
2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析 24
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 28
2.7.4.3　臨床検査値の評価 29
2.7.4.3.1　血液学的及び生化学的検査 29
2.7.4.3.2　免疫グロブリン 29
2.7.4.3.3　免疫学的検査項目 30
2.7.4.4　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 30
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 31
2.7.4.5.1　内因性要因 31
2.7.4.5.1.1　本薬の再投与 31
2.7.4.5.2　外因性要因 31
2.7.4.5.3　薬物相互作用 31
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 31
2.7.4.5.5　過量投与 31
2.7.4.5.6　薬物乱用 31
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 32
2.7.4.5.8　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 32
2.7.4.6　市販後データ 32
2.7.4.6.1　再審査期間中の安全性情報 34
2.7.4.6.1.1　再審査期間中の安全性情報概要 34
2.7.4.6.1.2　再審査期間終了後から現在までの安全性確保措置 37
2.7.4.6.2　定期的安全性最新報告書 37

2.7.4.6.2.1　定期的安全性最新報告書の概要 37
2.7.4.6.3　市販後データの結論 38
2.7.4.7　付録 39

2.7.4　臨床的安全性の概要

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価に使用した試験

全身性強皮症（systemic sclerosis、以下、SSc）に対するリツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）投与の臨床的安全性は、本邦で実施された医師主導治験である「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）」により評価した。IDEC-C2B8 試験の概要については、表 2.7.3.1.1-1、表 2.7.3.1.1-2、2.7.3.2 を参照。

IDEC-C2B8 試験において、二重盲検期（実薬投与群又はプラセボ投与群）を完遂した症例は、安全性上の懸念事項がない限り長期投与期に移行するが、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」として記述した。

2.7.4.1.1.2　安全性の評価方法

国内で実施された IDEC-C2B8 試験の安全性の評価方法を以下に示した。

1. 評価対象

IDEC-C2B8 試験は、最初の被験者の登録日である 2017 年 12 月 4 日から長期投与期を終了する被験者の最終評価日の 2019 年 11 月 5 日を試験期間として、日本国内の 4 施設で 56 例（実薬投与群：28 例、プラセボ投与群：28 例）が登録され、全例が無作為割付された。そのうち、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）に治験薬（本薬 375 mg/m^2 又はプラセボ）が 1 回以上投与され、二重盲検期の安全性解析対象集団（safety analysis set、以下、SAS）（SAS 24）に含められた。

二重盲検期を完遂した症例は 49 例（実薬投与群：27 例、プラセボ投与群：22 例）であったが、そのうち、長期投与期に移行した 46 例（実薬再投与群：26 例、プラセボ投与後の実薬投与群 : 20 例）に本薬 375 mg/m^2 が 1 回以上投与され、長期投与期の安全性解析対象集団（SAS 48）に含められた（表 2.7.4.1.1.2-1 参照）。

また、SAS 24 及び SAS 48 は最大の解析対象集団（full analysis set、以下、FAS）の FAS 24 及び FAS 48 とそれぞれ同様であった。

表 2.7.4.1.1.2-1　IDEC-C2B8 試験の安全性評価対象

治療期間	解析対象集団
二重盲検期	安全性解析対象集団 54 例（実薬投与群：28 例、プラセボ投与群：26 例）（SAS 24）
長期投与期	安全性解析対象集団 46 例 （実薬再投与群：26 例、プラセボ投与後の実薬投与群：20 例）（SAS 48）

参照：5.3.5.1-1　表 12-1、5.3.5.1-2　表 12-1 より作成。

2. データカットオフ

IDEC-C2B8 試験のデータカットオフは、2019 年 11 月 5 日（長期投与期を終了する最後の被験者の最終評価日）であった。

3. 収集された安全性情報の概要

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（5.3.5.1-1　9.5.1.4、5.3.5.1-2　9.5.1.4 参照）。

4. 有害事象及び副作用

IDEC-C2B8 試験における有害事象、副作用の定義を表 2.7.4.1.1.2-2 に示した。また、有害事象名の読み替えは、有害事象用語は、最新版（Ver. 22.0）の ICH 国際医薬用語集（MedDRA）に準じて基本語に読み替えた。

表 2.7.4.1.1.2-2　有害事象及び副作用の定義

定義	(1) 有害事象：治験薬が投与された患者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとをいい、当該治験薬との因果関係の有無は問わないものである。つまり、有害事象とは、治験薬が投与された患者に起こる、あらゆる好ましくない及び意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は疾患（新たな疾患又は増悪）のことである。 (2) 副作用：副作用は、当該治験薬と有害事象との間の因果関係について、少なくとも合理的な可能性があり、因果関係を否定できない反応を副作用という。

参照：5.3.5.1-1　9.5.1.4、5.3.5.1-2　9.5.1.4 より作成。

5. 重篤な有害事象

IDEC-C2B8 試験における重篤な有害事象の定義を表 2.7.4.1.1.2-3 に示した。

表 2.7.4.1.1.2-3　重篤な有害事象の定義

定義	重篤な有害事象：投与量にかかわらず、あらゆる好ましくない医療上のできごとのうち、以下の症例に対して生じたものをいう。 1) 死亡 2) 死亡につながるおそれのある症例 3) 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる症例 4) 障害 5) 障害につながるおそれのある症例 6) 1)～5)に掲げる症例に準じて重篤である症例 7) 後世代における先天性の疾病又は異常

参照：5.3.5.1-1　9.5.1.4、5.3.5.1-2　9.5.1.4 より作成。

6.　重症度

IDEC-C2B8 試験における各有害事象及び重篤な有害事象の重症度は、有害事象共通用語基準 v4.0 を用いて判断した（5.3.5.1-1　9.5.1.4、5.3.5.1-2　9.5.1.4 参照）。

7.　因果関係

IDEC-C2B8 試験における因果関係の定義について、発現した有害事象の治験薬との因果関係を表 2.7.4.1.1.2-4 の定義に従って評価した。

表 2.7.4.1.1.2-4　因果関係の定義

定義	否定できない	治験薬投与と有害事象との間に合理的な因果関係の可能性が考えられる。
	否定できる	治験薬投与と有害事象との間に合理的な因果関係がない。

参照：5.3.5.1-1　9.5.1.4、5.3.5.1-2　9.5.1.4 より作成。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

IDEC-C2B8 試験における治療として、治験薬（実薬又はプラセボ）1 回投与量 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する（1 クール）とし、二重盲検期では治験薬を 1 クール、長期投与期では実薬のみの投与が 1 クール施行された。

IDEC-C2B8 試験の本薬の曝露状況を以下に示す（表 2.7.4.1.2-1 参照）。

表 2.7.4.1.2-1　IDEC-C2B8 試験の各時点での症例数

症例数	二重盲検期	
	実薬投与群	プラセボ投与群
登録例	28 例	28 例
登録後除外例	0	(2 例)
投与症例数*1	28 例	26 例
二重盲検期完遂例	27 例	22 例
	長期投与期	
	実薬再投与群	プラセボ投与後の実薬投与群
長期投与期移行例	26 例	20 例
投与症例数*2	26 例	20 例

*1：二重盲検期の安全性解析対象集団（SAS 24）、*2：長期投与期の安全性解析対象集団（SAS 48）
参照：5.3.5.1-1　表 12-1、5.3.5.1-2　表 12-1 より作成。

IDEC-C2B8 試験において 56 例（実薬投与群：28 例、プラセボ投与群：28 例）が登録され、全例が無作為割付された。そのうち、2 例を除く 54 例（実薬投与群：28 例、プラセボ投与群：26 例）に治験薬（本薬 375 mg/m^2 又はプラセボ）が 1 回以上投与された（SAS 24）。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。

二重盲検期に治療を実施した 54 例中の 5 例（実薬投与群：1 例、プラセボ投与群：4 例）で治験が中止された。5 例の中止理由は、有害事象の発現による 2 例（実薬投与群：1 例、プラセボ投与群：1 例）、被験者からの中止の申し入れが 2 例（プラセボ投与群）、本治験の対象として明らかに不適格であることが判明した 1 例（プラセボ投与群）であった。二重盲検期を完遂した実薬投与群 27 例のうち 26 例、プラセボ投与群 22 例のうち 20 例が長期投与期へ移行した。長期投与期に中止した症例はいなかった。なお、長期投与期未移行の理由は、その他、治験責任（分担）医師が中止するべきと判断した 2 例（実薬投与群；1 例、プラセボ投与群：1 例）、被験者からの中止の申し入れが 1 例（プラセボ投与群）であった。

IDEC-C2B8 試験の二重盲検期における治験薬の投与回数を表 2.7.4.1.2-2 に示した。

二重盲検期の実薬投与群で 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に 3 回投与例に集計されており、実際には 4 回投与されている症例である。

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、肝酵素上昇の悪化及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、投与回数が 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 例は上述の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ている。

表 2.7.4.1.2-2　IDEC-C2B8 試験　二重盲検期における治験薬の投与回数

	投与回数	実薬投与群 (n=28)	プラセボ投与群 (n=26)
投与回数	1 回 2 回 3 回 4 回	0(0.0%) 0(0.0%) 1(3.6%) 27(96.4%)	1(3.8%) 0(0.0%) 0(0.0%) 25(96.2%)

参照：5.3.5.1-1　表 11.3-1 より作成。

IDEC-C2B8 試験の長期投与期における治験薬の投与回数を表 2.7.4.1.2-3 に示した。

長期投与期にお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与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　IDEC-C2B8 試験　長期投与期における治験薬の投与回数

	投与回数	実薬再投与群 (n=26)	プラセボ投与後の実薬投与群 (n=20)
投薬回数	1 回	0(0.0%)	0(0.0%)
	2 回	0(0.0%)	0(0.0%)
	3 回	1(3.8%)	2(10.0%)
	4 回	25(96.2%)	18(90.0%)

参照：5.3.5.1-2　表 11.3-1 より作成。

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

IDEC-C2B8 試験の二重盲検期の安全性解析対象集団である 54 例（実薬投与群：28 例、プラセボ投与群：26 例）（SAS 24）の人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4.1.3-1 に示した。

表 2.7.4.1.3-1　IDEC-C2B8 試験の二重盲検期における人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団（SAS 24））

項目			全体 (n = 54)	実薬投与群 (n = 28)	プラセボ投与群 (n = 26)
年齢（歳）	平均 ± 標準偏差		48.7 ± 12.1	49.1 ± 14.4	48.3 ± 9.2
	中央値（最小値 - 最大値）		48.0 (27 - 78)	47.5 (27 - 78)	48.0 (27 - 66)
性別	男		5 例 (9.3%)	3 例 (10.7%)	2 例 (7.7%)
	女		49 例 (90.7%)	25 例 (89.3%)	24 例 (92.3%)
SSc の診断根拠	両側性の手指を越える皮膚硬化	あり	54 例 (100.0%)	28 例 (100.0%)	26 例 (100.0%)
		なし	0 例	0 例	0 例
	手指に限局する皮膚硬化	あり	0 例	0 例	0 例
		なし	54 例 (100.0%)	28 例 (100.0%)	26 例 (100.0%)
	爪郭部毛細血管異常	あり	53 例 (98.1%)	28 例 (100.0%)	25 例 (96.2%)
		なし	1 例 (1.9%)	0 例	1 例 (3.8%)
	手指尖端の陥凹性瘢痕、あるいは指尖潰瘍	あり	42 例 (77.8%)	22 例 (78.6%)	20 例 (76.9%)
		なし	12 例 (22.2%)	6 例 (21.4%)	6 例 (23.1%)
	両側下肺野の間質性陰影	あり	45 例 (83.3%)	24 例 (85.7%)	21 例 (80.8%)
		なし	9 例 (16.7%)	4 例 (14.3%)	5 例 (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 例 (81.5%)	24 例 (85.7%)	20 例 (76.9%)
		なし	10 例 (18.5%)	4 例 (14.3%)	6 例 (23.1%)
SSc の罹患期間（ヵ月）	平均 ± 標準偏差		79.2 ± 67.1	87.1 ± 72.5	70.7 ± 61.1
	中央値（最小値 - 最大値）		52.0 (0 - 268)	58.5 (0 - 268)	52.0 (9 - 248)

表 2.7.4.1.3-1　IDEC-C2B8 試験の二重盲検期における人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団（SAS 24））（続き）

項目		全体 (n = 54)	実薬投与群 (n = 28)	プラセボ投与群 (n = 26)
間質性肺疾患合併の有無	あり	48 例 (88.9%)	25 例 (89.3%)	23 例 (88.5%)
	なし	6 例 (11.1%)	3 例 (10.7%)	3 例 (11.5%)
皮膚硬化の合計（mRTSS）	平均 ± 標準偏差	15.0 ± 4.7	14.4 ± 3.7	15.7 ± 5.5
	中央値 (最小値 - 最大値)	14.0 (10 - 31)	14.0 (10 - 21)	14.0 (10 - 31)
間質性肺疾患の重症度評価	Normal	6 例 (11.1%)	3 例 (10.7%)	3 例 (11.5%)
	Mild	37 例 (68.5%)	19 例 (67.9%)	18 例 (69.2%)
	Moderate	11 例 (20.4%)	6 例 (21.4%)	5 例 (19.2%)
	Severe	0 例	0 例	0 例
	Very severe	0 例	0 例	0 例
努力性肺活量（%FVC）	平均 ± 標準偏差	89.19 ± 16.17	88.98 ± 15.74	89.41 ± 16.92
	中央値 (最小値 - 最大値)	87.00 (63.2 - 159.6)	88.85 (63.2 - 123.8)	85.75 (70.8 - 159.6)
一酸化炭素肺拡散機能（%DLCO）	平均 ± 標準偏差	82.64 ± 17.81	83.42 ± 18.90	81.81 ± 16.89
	中央値 (最小値 - 最大値)	79.50 (38.7 - 125.4)	78.85 (42.1 - 125.4)	80.80 (38.7 - 109.7)
全肺気量 (TLC)（mL）	平均 ± 標準偏差	4023.89 ± 1023.14	3997.86 ± 937.50	4051.92 ± 1126.26
	中央値 (最小値 - 最大値)	3820.00 (2550.0 - 8110.0)	4000.00 (2550.0 - 6390.0)	3810.00 (3000.0 - 8110.0)

参照：5.3.5.1-1　表 14.1-1 より作成。

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

2.7.4.2.1.1　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ける有害事象は、実薬投与群の 28 例中 28 例 (100.0%) に 86 件、プラセボ投与群では 26 例中 23 例（88.5%）に 91 件、副作用は、実薬投与群の 28 例中 21 例（75.0%）に 36 件、プラセボ投与群では 26 例中 15 例（57.7%）に 31 件発現した（表 2.7.4.2.1.1-1）。

また、重篤な有害事象が実薬投与群とプラセボ投与群で各 1 例に 2 件発現し、そのうち、プラセボ投与群の 2 件は副作用であった。また、本試験の二重盲検期において、infusion reaction は発現しなかった。

表 2.7.4.2.1.1-1　二重盲検期における有害事象、副作用の例数、件数の一覧（SAS 24）

	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%
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：5.3.5.1-1　12.2.1、表 14.3.1-1 より作成。

SAS 24 のうち、実薬投与群又はプラセボ投与群のいずれかにおいて、10%以上の症例に発現した有害事象を表 2.7.4.2.1.1-2 に、10%以上の症例に発現した副作用を表 2.7.4.2.1.1-3 に示した。

表 2.7.4.2.1.1-2　二重盲検期における発現割合が 10%以上の有害事象（安全性解析対象集団（SAS 24）（n = 54））

項目		実薬投与群 n = 28					プラセボ投与群 n = 26				
器官別大分類 (MedDRA/J Ver20.1)	基本語 (MedDRA/J Ver20.1)	Grade					Grade				
		1	2	3	4	全 Grade	1	2	3	4	全 Grade
全有害事象		4(14.3%)	20(71.4%)	3(10.7%)	1(3.6%)	28(100.0%)	1(3.8%)	19(73.1%)	3(11.5%)	0(0.0%)	23(88.5%)
心臓障害	全事象	6(21.4%)	2(7.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	8(28.6%)	5(19.2%)	0(0.0%)	1(3.8%)	0(0.0%)	6(23.1%)
	肺動脈弁閉鎖不全症	4(14.3%)	1(3.6%)	0(0.0%)	0(0.0%)	5(17.9%)	3(11.5%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	3(11.5%)
胃腸障害	全事象	1(3.6%)	8(28.6%)	1(3.6%)	0(0.0%)	10(35.7%)	2(7.7%)	11(42.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	13(50.0%)
	下痢	2(7.1%)	0(0.0%)	1(3.6%)	0(0.0%)	3(10.7%)	1(3.8%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.8%)
	胃食道逆流性疾患	0(0.0%)	2(7.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(7.1%)	0(0.0%)	6(23.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	6(23.1%)
	口内炎	0(0.0%)	3(10.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	3(10.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
感染症および寄生虫症	全事象	1(3.6%)	15(53.6%)	0(0.0%)	0(0.0%)	16(57.1%)	3(11.5%)	12(46.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	15(57.7%)
	上咽頭炎	1(3.6%)	10(35.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	11(39.3%)	4(15.4%)	6(23.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	10(38.5%)
	胃腸炎	0(0.0%)	2(7.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(7.1%)	1(3.8%)	2(7.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	3(11.5%)
臨床検査	全事象	2(7.1%)	4(14.3%)	3(10.7%)	0(0.0%)	9(32.1%)	1(3.8%)	2(7.7%)	1(3.8%)	0(0.0%)	4(15.4%)
	C-反応性蛋白増加	2(7.1%)	1(3.6%)	0(0.0%)	0(0.0%)	3(10.7%)	0(0.0%)	2(7.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(7.7%)
	好中球数減少	0(0.0%)	2(7.1%)	1(3.6%)	0(0.0%)	3(10.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
	白血球数減少	0(0.0%)	2(7.1%)	1(3.6%)	0(0.0%)	3(10.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	全事象	1(3.6%)	4(14.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	5(17.9%)	0(0.0%)	9(34.6%)	1(3.8%)	0(0.0%)	10(38.5%)
	関節痛	0(0.0%)	1(3.6%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.6%)	0(0.0%)	3(11.5%)	1(3.8%)	0(0.0%)	4(15.4%)
皮膚および皮下組織障害	全事象	1(3.6%)	6(21.4%)	0(0.0%)	0(0.0%)	7(25.0%)	3(11.5%)	8(30.8%)	0(0.0%)	0(0.0%)	11(42.3%)
	接触皮膚炎	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(7.7%)	1(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	3(11.5%)
	皮膚潰瘍	1(3.6%)	1(3.6%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(7.1%)	0(0.0%)	3(11.5%)	0(0.0%)	0(0.0%)	3(11.5%)

参照：5.3.5.1-1　表 14.3.1-1、表 14.3.1-3 より作成。

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。また、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。

器官別大分類（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 例中では、感染症および寄生虫症が 16 例（57.2%）であった。また、プラセボ投与群 26 例中では、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。

Grade 3 以上の有害事象については、実薬投与群 28 例中では、grade 3 が 3 例に 5 件（内訳：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）、grade 4 が 1 例に 1 件（腎機能障害）発現した。また、プラセボ投与群 26 例中では、grade 3 が 3 例に 4 件（内訳：肝酵素上昇が 2 件、心筋症及び関節痛が各 1 件）発現したが、grade 4 の発現はなかった。

表 2.7.4.2.1.1-3　二重盲検期における発現割合が 10%以上の副作用（安全性解析対象集団（SAS 24）（n = 54））

項目		実薬投与群 n = 28					プラセボ投与群 n = 26				
器官別大分類 (MedDRA/J Ver20.1)	基本語 (MedDRA/J Ver20.1)	Grade					Grade				
		1	2	3	4	全 Grade	1	2	3	4	全 Grade
全有害事象		2(7.1%)	17(60.7%)	2(7.1%)	0(0.0%)	21(75.0%)	4(15.4%)	10(38.5%)	1(3.8%)	0(0.0%)	15(57.7%)
感染症および寄生虫症	全事象	1(3.6%)	15(53.6%)	0(0.0%)	0(0.0%)	16(57.1%)	3(11.5%)	9(34.6%)	0(0.0%)	0(0.0%)	12(46.2%)
	上咽頭炎	1(3.6%)	10(35.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	11(39.3%)	4(15.4%)	6(23.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	10(38.5%)
臨床検査	全事象	3(10.7%)	4(14.3%)	2(7.1%)	0(0.0%)	9(32.1%)	1(3.8%)	2(7.7%)	1(3.8%)	0(0.0%)	4(15.4%)
	C-反応性蛋白増加	2(7.1%)	1(3.6%)	0(0.0%)	0(0.0%)	3(10.7%)	2(7.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(7.7%)
	好中球数減少	0(0.0%)	2(7.1%)	1(3.6%)	0(0.0%)	3(10.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
	白血球数減少	0(0.0%)	2(7.1%)	1(3.6%)	0(0.0%)	3(10.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)

参照：5.3.5.1-1　表 14.3.1-2、表 14.3.1-4 より作成。

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。また、プラセボ投与群 26 例中では、上咽頭炎 38.5%（10 例）であった。

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。

Grade 3 以上の副作用については、実薬投与群 28 例中、grade 3 が 2 例で 3 件（内訳：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、プラセボ投与群 26 例中、grade 3 が 1 例 2 件（肝酵素上昇が 2 件）発現した。両群共に grade 4 以上の副作用の発現はなかった。

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）について解析した。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

長期投与期における有害事象は、実薬再投与群の 26 例中 19 例（73.1%）に 52 件、プラセボ投与後の実薬投与群では 20 例中 17 例（85.0%）に 43 件発現し、副作用は、実薬再投与群では 14 例（53.8%）に 20 件、プラセボ投与後の実薬投与群では 12 例（60.0%）に 19 件発現した（表 2.7.4.2.1.1-4）。

重篤な有害事象が実薬再投与群で 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。そのうち、プラセボ投与後の実薬投与群の 1 例 1 件は副作用であり、infusion reaction であった。

表 2.7.4.2.1.1-4　長期投与期における有害事象、副作用の例数、件数の一覧（SAS 48）

	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］
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：5.3.5.1-2　表 12.2.1-1 より作成。

安全性解析対象集団（SAS 48）のうち、実薬再投与群又はプラセボ投与後の実薬投与群のいずれかにおいて、10%以上の症例に発現した有害事象を表 2.7.4.2.1.1-5 に、10%以上の症例に発現した副作用を表 2.7.4.2.1.1-6 に示した。

表 2.7.4.2.1.1-5　長期投与期における発現割合が 10%以上の有害事象（安全性解析対象集団（SAS 48）（n = 46））

項目		実薬再投与群 n = 26				プラセボ投与後の実薬投与群 n = 20			
器官別大分類 (MedDRA/J Ver20.1)	基本語 (MedDRA/J Ver20.1)	Grade				Grade			
		1	2	3	全 Grade	1	2	3	全 Grade
全有害事象		3(11.5%)	15(57.7%)	1(3.8%)	19(73.1%)	1(5.0%)	14(70.0%)	2(10.0%)	17(85.0%)
心臓障害	全事象	3(11.5%)	0(0.0%)	0(0.0%)	3(11.5%)	3(15.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	3(15.0%)
	肺動脈弁閉鎖不全症	3(11.5%)	0(0.0%)	0(0.0%)	3(11.5%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
感染症および寄生虫症	全事象	2(7.7%)	10(38.5%)	0(0.0%)	12(46.2%)	1(5.0%)	12(60.0%)	1(5.0%)	14(70.0%)
	胃腸炎	0(0.0%)	2(7.7%)	0(0.0%)	2(7.7%)	1(5.0%)	1(5.0%)	0(0.0%)	2(10.0%)
	上咽頭炎	3(11.5%)	8(30.8%)	0(0.0%)	11(42.3%)	0(0.0%)	8(40.0%)	0(0.0%)	8(40.0%)
皮膚および皮下組織障害	全事象	2(7.7%)	5(19.2%)	0(0.0%)	7(26.9%)	0(0.0%)	5(25.0%)	1(5.0%)	6(30.0%)
	湿疹	0(0.0%)	1(3.8%)	0(0.0%)	1(3.8%)	0(0.0%)	2(10.0%)	0(0.0%)	2(10.0%)

参照：5.3.5.1-2　表 14.3.1-1、5.3.5.4-2　LT46 より作成。

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。

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。

Grade 3 の有害事象については、実薬再投与群 26 例中、grade3 が 1 例に 1 件（胆管炎）、プラセボ投与後の実薬投与群 20 例中では、grade 3 が 2 例に 2 件（肺炎球菌性肺炎、多汗症）発現した。両群共に grade 4 及び 5 の発現はなかった。

表 2.7.4.2.1.1-6　長期投与期における発現割合が 10%以上の副作用（安全性解析対象集団（SAS 48）（n = 46））

項目		実薬再投与群 n = 26				プラセボ投与後の実薬投与群 n = 20			
器官別大分類 (MedDRA/J Ver20.1)	基本語 (MedDRA/J Ver20.1)	Grade				Grade			
		1	2	3	全 Grade	1	2	3	全 Grade
全有害事象		4(15.4%)	10(38.5%)	0(0.0%)	14(53.8%)	0(0.0%)	10(50.0%)	2(10.0%)	12(60.0%)
感染症および寄生虫症	全事象	3(11.5%)	9(34.6%)	0(0.0%)	12(46.2%)	0(0.0%)	10(50.0%)	1(5.0%)	11(55.0%)
	上咽頭炎	3(11.5%)	8(30.8%)	0(0.0%)	11(42.3%)	0(0.0%)	8(40.0%)	0(0.0%)	8(40.0%)

参照：5.3.5.1-2　表 14.3.1-2、5.3.5.4-2　LT47 より作成。

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。

SOC 別にみると、発現割合が 50%以上の副作用は両群共になかった。

Grade 3 の副作用については、プラセボ投与後の実薬投与群 26 例中、grade 3 が 2 例で 2 件（肺炎球菌性肺炎、多汗症）発現した。両群共に grade 4 以上の副作用の発現はなかった。

2.7.4.2.1.2　死亡

IDEC-C2B8 試験では、死亡例は認められなかった。

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

IDEC-C2B8 試験の二重盲検期及び長期投与期で認められたその他の重篤な有害事象を以下に示す。

1.　IDEC-C2B8 試験 二重盲検期

IDEC-C2B8 試験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（表 2.7.4.2.1.3-1 参照）。

表 2.7.4.2.1.3-1　二重盲検期で発現したその他の重篤な有害事象（SAS 24）

症例番号	有害事象名（基本語）〔重篤な有害事象報告書事象名〕	投与日	発現時期	本薬との関連性	転帰	重篤と判断した理由[*1]
実薬投与群						
1-043	血中アルブミン減少〔アルブミン低下〕（grade 3）	20[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted] （第 1 クール）	20[redacted]/02/13 （day 86） （投与は完遂）	無	未回復	3
	腎機能障害〔腎機能障害〕（grade 4）	20[redacted] 20[redacted] 20[redacted] 20[redacted] （第 1 クール）	20[redacted]/2/28 （day 101） （投与は完遂）	無	未回復	3

表 2.7.4.2.1.3-1　二重盲検期で発現したその他の重篤な有害事象（SAS 24）（続き）

症例番号	有害事象名（基本語）〔重篤な有害事象報告書事象名〕	投与日	発現時期	本薬との関連性	転帰	重篤と判断した理由*1
プラセボ投与群						
1-008	肝酵素上昇〔肝酵素上昇の悪化〕（grade 3）	20[redacted]（第 1 クールの 1 回目）	20[redacted]/3/8（day 8）	有	回復	6
	肝酵素上昇〔胆道系酵素上昇の悪化〕（grade 3）	20[redacted]（第 1 クールの 1 回目）	20[redacted]/3/8（day 8）	有	回復	6

参照：5.3.5.1-1　表 12.3.1.2-1、12.3.2.2 より作成。
*1：1. 死亡、2. 死亡につながるおそれのある症例、3. 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期の延長が必要とされる症例、4. 障害、5. 障害につながるおそれのある症例、6. 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤である症例、7. 後世代における先天性の疾病又は異常。

2.　IDEC-C2B8 試験 長期投与期

IDEC-C2B8 試験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（表 2.7.4.2.1.3-2 参照）。

表 2.7.4.2.1.3-2　長期投与期で発現したその他の重篤な有害事象（SAS 48）

症例番号	有害事象名（基本語）〔重篤な有害事象報告書事象名〕	投与日	発現時期	本薬との関連性	転帰	重篤と判断した理由*1
実薬再投与群						
1-046	胆管炎〔胆管炎〕（grade 3）	20[redacted]	20[redacted]/8/25（day 227）	無	回復	3
プラセボ投与後の実薬投与群						
1-039	肺炎球菌性肺炎〔肺炎球菌性肺炎〕（grade 3）	20[redacted]	20[redacted]/6/11（day 245、初回実薬投与日から 76 日後）	有	回復	3
	食欲減退〔食欲不振〕（grade 2）		20[redacted]/7/25（day 289、初回実薬投与日から 120 日後）	無	回復	3

参照：5.3.5.1-2　表 12.3.1.2-1 より作成。
*1：1. 死亡、2. 死亡につながるおそれのある症例、3. 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる症例、4. 障害、5. 障害につながるおそれのある症例、6. 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤である症例、7. 後世代における先天性の疾病又は異常。

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

IDEC-C2B8 試験で認められたその他の重要な有害事象を以下に示す。

2.7.4.2.1.4.1　Infusion reaction

長期投与期において、infusion reaction が 1 例 1 件（0.5%）に認められた。被験者識別コード 2-002 の被験者は、二重盲検期ではプラセボ投与、長期投与期に本薬が 1 クール（4 回）投与された症例である。Infusion reaction である多汗症が、24 週時の治験薬投与時（長期投与期の初回の実薬投与時）に発現した。重篤度は非重篤、grade 3 であり、特に処置することなく翌日回復した。なお、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であった。

2.7.4.2.1.4.2　治療中止の原因となった有害事象

IDEC-C2B8 試験において、治療中止に至る有害事象は、二重盲検期のプラセボ投与群の 1 例 2 件（肝酵素上昇の悪化、胆道系酵素上昇の悪化）であった（表 2.7.4.2.1.4.2-1）。

表 2.7.4.2.1.4.2-1　治療中止の原因となった有害事象

症例番号	有害事象名（基本語）〔重篤な有害事象報告書事象名〕	発現時期	本薬との関連性	転帰	重篤と判断した理由[*1]
プラセボ投与群					
1-008	肝酵素上昇〔肝酵素上昇の悪化〕（grade 3）	本薬 1 回目投与から 7 日後	有	回復	6
	肝酵素上昇〔胆道系酵素上昇の悪化〕（grade 3）	本薬 1 回目投与から 7 日後	有	回復	6

参照：5.3.5.1-1　表 12.3.1.2-1、12.3.2.2 より作成。
*1：1. 死亡、2. 死亡につながるおそれのある症例、3. 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる症例、4. 障害、5. 障害につながるおそれのある症例、6. 1.～5.に掲げる症例に準じて重篤である症例、7. 後世代における先天性の疾病又は異常。

なお、長期投与期においては、治療中止に至る有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.4.3　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 試験の二重盲検期の 0 週時の検査時に、実薬投与群の 28 例中 1 例（3.6%）、プラセボ投与群の 2 例（7.7%）に HACA 産生が認められた。24 週時の検査時には実薬投与群の 28 例中 2 例（7.1%）、プラセボ投与群は 0 例、中止時にはプラセボ投与群の 1 例（3.8%）で HACA 産生が認められた（付録 2.7.4.7-1 参照）。IDEC-C2B8 試験の長期投与期の 48 週時の検査時には、実薬再投与群の 26 例中、1 例（3.8%）、プラセボ投与後の実薬投与群の 20 例中 7 例（35.0%）に HACA 産生が認められた。IDEC-C2B8 試験期間中に一度でも HACA が

陽性になった症例一覧の概要を表 2.7.4.2.1.4.3-1 に、HACA が陽性になった症例一覧の詳細を付録 2.7.4.7-2 に示した。

表 2.7.4.2.1.4.3-1　IDEC-C2B8 試験の HACA 陽性症例一覧の概要

被験者識別コード	対象群	0 週時	24 週時	48 週時	中止時	本薬投与後の AE 発現件数
1-005	実薬投与群	－	＋(2.51)	＋(1.9)		5 件（G2 2 件、G1 3 件）
1-024	実薬投与群	＋(1)	＋(1.6)	－		4 件（G2）
1-029	プラセボ群	＋(2.2)	－	－		6 件（G2 3 件、G1 3 件）
2-001	プラセボ群	＋(1.6)			＋(1.6)	N.A.
1-006	プラセボ群	－	－	＋(1.3)		4 件（G2 3 件、G1 1 件）
1-007	プラセボ群	－	－	＋(1.3)		3 件（G2 3 件）
1-009	プラセボ群	－	－	＋(2.51)		2 件（G2 2 件）
1-015	プラセボ群	－	－	＋(2.51)		4 件（G2 3 件、G1 1 件）
1-034	プラセボ群	－	－	＋(1.3)		1 件（G2）
1-039	プラセボ群	－	－	＋(1.9)		5 件（G3 肺炎球菌性肺炎 1 件、G2 1 件、G1 3 件）
2-002	プラセボ群	－	－	＋(2.51)		2 件（G3 多汗症 1 件、G1 1 件）

参照：付録 2.7.4.7-2、5.3.5.4-1　L24、5.3.5.4-2　LL23 より作成。

表 2.7.4.2.1.4.3-1 中の 11 例のうち、被験者識別コード 2-001 は、0 週時と中止時の HACA が陽性だったものの本薬が一度も投与されていないため、2-001 を除いた 10 例を対象に、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。

10 例中、本薬投与前から HACA が陽性であった症例は 1-024 の 1 例であった。1-024 は 0 週時の HACA 陽性後本薬が 2 クールを投与されており、48 週時には HACA 陰性であった。

10 例中、8 例は、本薬投与後に HACA 陽性となった（1-005、1-006、1-007、1-009、1-015、1-034、1-039、2-002）。1-005 は、本薬 1 クール投与後に HACA 陽性となり、本薬 2 クール後の検査でも継続して陽性であった。1-006～2-002 の 7 例は本薬 1 クール投与後に HACA が陽性となった。

1-029 は 0 週時には HACA 陽性であったが、本薬投与前である 24 週の HACA 検査では陰性であった。

症例毎の検討結果を以下に示す。

1-039 は、本薬投与後に HACA が陽性となり、grade 3 の重篤な有害事象として肺炎球菌性肺炎及び grade 2 の食欲減退を発現した症例である。当該 2 件の有害事象は、実薬投与後 2～3 ヵ月程経過してからの発現であり、本薬のクリアランスを考慮すると HACA との関連は無いと考えられ、加えて、肺炎球菌性肺炎は感染症であり、抗薬剤抗体と関連しているとは考えられず、また、食欲不振は精神的負担と生活環境の変化に伴う食事摂取不良が原因と考えられたため、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）。

2-002 は、本薬投与後に HACA が陽性となり、grade 3 の非重篤な有害事象として多汗症を発現しており infusion reaction と判断された症例である。

1-006 は、本薬投与後に臨床検査値異常（grade 2 の白血球数減少及び grade 1 の血小板数減少）を発現した症例である。

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。

2.7.4.2.1.5　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（57.1%）、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）

器官別又は症候群別有害事象の全解析結果を以下に記述する。

2.7.4.2.1.5.1　血液およびリンパ系障害

IDEC-C2B8 試験の二重盲検期の実薬投与群において、血液およびリンパ系障害が 2 例（7.1%）に発現し、症状は貧血が 2 例（7.1%）であった。プラセボ投与群においては、血液およびリンパ系障害が 3 例（11.5%）に発現し、症状は貧血が 2 例（7.7%）、リンパ節症が 1 例（3.8%）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。

2.7.4.2.1.5.2　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%）に発現し、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。

2.7.4.2.1.5.3　眼障害

IDEC-C2B8 試験の二重盲検期の実薬投与群において、眼障害が 1 例（3.6%）に発現し、症状は眼瞼湿疹であった。プラセボ投与群においては、眼障害が 1 例（3.6%）に発現し、症状は角膜炎であった。

長期投与期における実薬再投与群においては、眼障害が 2 例（7.7%）に発現し、症状は結膜出血、ドライアイが各 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、眼障害の発現はなかった。

2.7.4.2.1.5.4　胃腸障害

IDEC-C2B8 試験の二重盲検期の実薬投与群において、胃腸障害が 10 例（35.7%）に発現し、症状は下痢及び口内炎が各 3 例（10.7%）、胃食道逆流性疾患、口角口唇炎、齲歯が各 2 例（7.1%）、腹部膨満、便秘が各 1 例（3.6%）であった。プラセボ投与群においては、胃腸障害が 13 例（50.0%）に発現し、症状は胃食道逆流性疾患が 6 例（23.1%）、腹部膨満、便秘、齲歯が各 2 例（7.7%）、腹痛、下痢、痔核が各 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、胃腸障害が 3 例（11.5%）に発現し、症状は下腹部痛、便秘、歯痛が各 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、胃腸障害が 3 例（15.0%）に発現し、症状は便秘、下痢、胃食道逆流性疾患が各 1 例（5.0%）であった。

2.7.4.2.1.5.5　一般・全身障害および投与部位の状態

IDEC-C2B8 試験の二重盲検期の実薬投与群において、一般・全身障害および投与部位の状態が 1 例（3.6%）に発現し、症状は浮腫であった。プラセボ投与群においては、一般・全身障害および投与部位の状態が 1 例（3.8%）に発現し、症状は倦怠感であった。

長期投与期における実薬再投与群においては、一般・全身障害および投与部位の状態の発現はなかった。プラセボ投与後の実薬投与群においては、一般・全身障害および投与部位の状態が 4 例（20.0%）に発現し、症状は倦怠感、浮腫、発熱、末梢腫脹が各 1 例（5.0%）であった。

2.7.4.2.1.5.6　肝胆道系障害

IDEC-C2B8 試験の二重盲検期においては肝胆道系障害の発現はなかった。

長期投与期における実薬再投与群においては、肝胆道系障害が 1 例（3.8%）に発現し、症状は胆管炎であった。プラセボ投与後の実薬投与群においては、肝胆道系障害の発現はなかった。胆管炎 1 例（3.8%）はその他の重篤な有害事象であった（2.7.4.2.1.3 参照）。

2.7.4.2.1.5.7　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、感染症および寄生虫症が 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。プラセボ投与群においては、感染症および寄生虫症が 15 例（57.7%）に発現し、症状は上咽頭炎が 10 例（38.5%）、胃腸炎が 3 例（11.5%）、爪囲炎が 2 例（7.7%）、膀胱炎、足部白癬、外陰部膣カンジダ症、四肢膿瘍が各 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、感染症および寄生虫症が 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%）、爪囲炎、足部白癬が各 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、感染症および寄生虫症が 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%）、蜂巣炎、帯状疱疹、爪囲炎、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。肺炎球菌性肺炎 1 例（5.0%）はその他の重篤な有害事象であった（2.7.4.2.1.3 参照）。

2.7.4.2.1.5.8　傷害、中毒および処置合併症

IDEC-C2B8 試験の二重盲検期の実薬投与群において、傷害、中毒および処置合併症が 2 例（7.1%）に発現し、症状は熱傷であった。プラセボ投与群においては、傷害、中毒および処置合併症が 2 例（7.1%）に発現し、症状は熱傷が 2 例（7.1%）であった。

長期投与期における実薬再投与群においては、傷害、中毒および処置合併症が 4 例（15.4%）に発現し、症状は挫傷が 2 例（7.7%）、節足動物刺傷、剥離骨折が各 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、傷害、中毒および処置合併症が 1 例（5.0%）に発現し、症状は皮膚裂傷が 1 例（5.0 %）であった。

2.7.4.2.1.5.9　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）。プラセボ投与群においては、臨床検査での異常が 4 例（15.4%）に発現し、症状は C-反応性蛋白増加、肝酵素上昇が各 2 例（7.7%）、リンパ球数減少が 1 例（3.8%）であった。このうち、肝酵素上昇 1 例（3.8%）はその他の重篤な有害事象であった（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。

2.7.4.2.1.5.10　代謝及び栄養障害

IDEC-C2B8 試験の二重盲検期の実薬投与群において、代謝および栄養障害が 1 例（3.6%）に発現し、症状は高脂血症であった。

長期投与期のプラセボ投与後の実薬投与群において、代謝および栄養障害が 1 例（5.0%）発現し、症状は食欲減退であり、その他の重篤な有害事象であった（2.7.4.2.1.3 参照）。

2.7.4.2.1.5.11　筋骨格系および結合組織障害

IDEC-C2B8 試験の二重盲検期の実薬投与群において、筋骨格系および結合組織障害が 5 例（17.9%）に発現し、症状は関節痛、頚部痛、腱鞘炎、筋骨格硬直、クラウンド・デンス症候群が各 1 例（3.6%）であった。プラセボ投与群においては、10 例（38.5%）に発現し、症状は関節痛が 4 例（15.4%）、背部痛、椎間板突出が各 2 例（7.7%）、筋肉痛、関節リウマチ、全身性強皮症（全身性強皮症の悪化）が各 1 例（3.8%）であった。

長期投与期の実薬再投与群において、筋骨格系および結合組織障害が 2 例（7.7%）に発現し、症状は筋肉痛及び滑液嚢腫が各 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、筋骨格系および結合組織障害が 1 例（5.0%）に発現し、症状は筋肉痛であった。

2.7.4.2.1.5.12　良性、悪性および詳細不明の新生物

IDEC-C2B8 試験の二重盲検期の実薬投与群において、良性、悪性および詳細不明の新生物が 1 例（3.6%）発現し、症状は皮膚乳頭腫であった。

長期投与期のプラセボ投与後の実薬投与群において、良性、悪性および詳細不明の新生物が 1 例（5.0%）発現し、症状は皮膚乳頭腫であった。

2.7.4.2.1.5.13　神経系障害

IDEC-C2B8 試験の二重盲検期の実薬投与群において、神経系障害が 1 例（3.6%）発現し、症状は頭痛であった。

長期投与期の実薬再投与群において、神経系障害が 1 例（3.8%）発現し、症状は頭痛であった。

2.7.4.2.1.5.14　精神障害

IDEC-C2B8 試験の二重盲検期のプラセボ投与群において、精神障害が 2 例（7.7%）発現し、症状は不眠症であった。

長期投与期において精神障害は発現が認められなかった。

2.7.4.2.1.5.15　　腎および尿路障害

IDEC-C2B8 試験の二重盲検期の実薬投与群において、腎および尿路障害が 1 例（3.6%）発現し、症状は腎機能障害であった。尿路障害 1 例（3.6%）はその他の重篤な有害事象であった（2.7.4.2.1.3 参照）。

長期投与期においては腎および尿路障害は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.16　　呼吸器・胸郭および縦郭障害

IDEC-C2B8 試験の二重盲検期の実薬投与群において、呼吸器・胸郭および縦郭障害が 3 例（10.7%）発現し、症状は咳嗽が 2 例（7.1%）、口腔咽頭痛が 1 例（3.6%）であった。プラセボ投与群においては、呼吸器・胸郭および縦郭障害が 2 例（7.7%）発現し、症状は胸水、湿性咳嗽であった。

長期投与期の実薬再投与群において、呼吸器・胸郭および縦郭障害が 4 例（15.4%）発現し、症状は咳嗽、口腔咽頭痛が各 2 例（7.7%）、アレルギー性鼻炎が 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、呼吸器・胸郭および縦郭障害が 1 例（5.0%）発現し、症状は呼吸困難であった。

2.7.4.2.1.5.17　　皮膚および皮下組織障害

IDEC-C2B8 試験の二重盲検期の実薬投与群において、皮膚および皮下組織障害が 7 例（25.0%）に発現し、症状は皮膚潰瘍が 2 例（7.1%）、皮膚乾燥、湿疹、皮脂欠乏性湿疹、蕁麻疹、皮脂欠乏症が各 1 例（3.6%）であった。プラセボ投与群においては、11 例（42.3%）に発現し、症状は接触皮膚炎、皮膚潰瘍が各 3 例（11.5%）、湿疹、汗疹が各 2 例（7.7%）、皮膚乾燥、過角化、皮膚剥離、過剰肉芽組織が各 1 例（3.8%）であった。

長期投与期の実薬再投与群において、皮膚および皮下組織障害が 7 例（26.9%）に発現し、症状はざ瘡、湿疹、皮脂欠乏性湿疹、ケロイド瘢痕、爪甲剥離症、脂漏性皮膚炎、皮膚潰瘍、乾皮症が各 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、6 例（30.0%）に発現し、症状は湿疹が 2 例（10.0%）多汗症、そう痒症、皮膚潰瘍が各 1 例（5.0%）であった。多汗症 1 例（5.0%）はその他の重要な有害事象であり infusion reaction であった（2.7.4.2.1.4 参照）。

2.7.4.2.2　　個別有害事象の文章による説明

IDEC-C2B8 試験において死亡例はなかった（2.7.4.2.1.2）。その他の重篤な有害事象については 2.7.4.2.1.3、その他の重要な有害事象については 2.7.4.2.1.4、詳細については 5.3.5.1-1、5.3.5.1-2 を参照。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

2.7.4.3.1　血液学的及び生化学的検査

IDEC-C2B8 試験の血液学的検査項目として、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数（分画を含む）、血小板数を測定した。二重盲検期の要約統計量の結果及び推移図は 5.3.5.1-1　表 14.3.4-10、図 14.3-1 を、長期投与期の要約統計量の結果は 5.3.5.1-2 表 14.3.4-6 を参照。

血液生化学的検査項目としては、AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、LDH、γ-GTP、総蛋白、総コレステロール、総ビリルビン、直接ビリルビン、尿素窒素（BUN）、尿酸（UA）、血清クレアチニン、血清電解質（Na、K、Cl、Ca）、BNP、CRP、KL-6、SP-A、SP-D、IgG、IgM、IgA を測定した。二重盲検期の要約統計量の結果及び推移図は 5.3.5.1-1　表 14.3.4-11、図 14.3-2 を、長期投与期の要約統計量の結果は 5.3.5.1-2　表 14.3.4-7 を参照。

SAS 24 のうち、実薬投与群の 28 例中、9 例（32.1%）に 14 件の臨床検査値異常（SOC が「臨床検査」の有害事象）が発現した。内訳は、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、肝酵素上昇が各 1 例（3.6%）であった。血中アルブミン減少を発現した 1 例は grade 3 であり、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）。リンパ球数減少、好中球数減少、白血球数減少を発現した各 1 例についても grade 3 であった。
また、二重盲検期のプラセボ投与群の 26 例中、4 例（15.4%）に 6 件の臨床検査値異常（SOC が「臨床検査」の有害事象）が発現した。C-反応性蛋白増加、肝酵素上昇が各 2 例（7.7%）、リンパ球数減少が 1 例（3.8%）であった。肝酵素上昇を発現した 1 例においては 2 件発現し、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）。

SAS 48 のうち、実薬再投与群の 26 例において、2 例（7.7%）に 2 件の臨床検査値異常（SOC が「臨床検査」の有害事象）が発現した。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%）であり、それぞれ grade 1、grade 2 であった。
また、プラセボ投与後の実薬投与群の 20 例においては、1 例（5.0%）に 2 件の臨床検査値異常（SOC が「臨床検査」の有害事象）が発現し、内訳は血小板数減少及び白血球数減少であったが、それぞれ grade 1、grade 2 であった。

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。

2.7.4.3.2　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及びプラセボ投与後の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 106.02±46.71 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）。

2.7.4.3.3　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 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、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 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）。

2.7.4.4　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、治験薬投与日のバイタルサインは、治験薬投与前と投与後（それぞれ 10 分以内）に測定し、治験薬投与中に有害事象が発現した場合は、随時測定した。治験薬投与中に有害事象発現やその他の理由により投与速度を変更する場合（中断時も含む）は、各投与速度変更直前、投与終了後 1 時間にバイタルサインを測定することとした。投与中断後、治験薬の投与を再開する場合も、バイタルサインを測定した。ただし、有害事象発現やその他の理由により、早急な治験薬の減速又は一時中断や処置が必要な場合は、それらを完了した後でのバイタルサイン測定を許容した。投与速度維持後、投与速度減速後、投与中断後、又は投与再開後の投与速度上昇については、再開前にバイタルサイン、自他覚所見等の患者の状態を十分に観察した後、上昇した。また、再開後は各投与速度上昇前にバイタルサイン、自他覚所見等の患者の状態を十分に観察した後、上昇した。治験薬投与日以外については、4 週毎、中止時に測定した。

体重については 1 週時、2 週時、3 週時、24 週時、25 週時、26 週時、27 週時、48 週時、中止時に測定した。

本試験期間中を通して、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（5.3.5.1-1　表 14.3.4-14、5.3.5.1-2　表 14.3.4-10 参照）。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

2.7.4.5.1.1　本薬の再投与

IDEC-C2B8 試験において、二重盲検期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。

本薬投与前に HACA が陽性であった症例が 2 例いたが、2 例とも予定通り本薬の投与を完遂した。本薬投与における HACA に関連があるとされる特筆すべき有害事象の発現、薬物動態や B 細胞数への影響、有効性への明らかな影響は確認されなかった（2.7.4.2.1.4.3 参照）。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）。

2.7.4.5.2　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は検討しなかった。

2.7.4.5.3　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。

2.7.4.5.4　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。

2.7.4.5.5　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。

2.7.4.5.6　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。

2.7.4.5.7　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。

2.7.4.5.8　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。

2.7.4.6　市販後データ

日本では、2001 年 6 月 20 日に「CD20 陽性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫」を対象とする治療薬としての医薬品輸入承認を受けた後、2001 年 8 月 31 日に薬価収載され 2001 年 9 月に発売を開始した。2003 年 9 月 19 日に「CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫」に対する効能・効果追加について医薬品輸入承認事項一部変更承認がなされた。また、2008 年 1 月 25 日には「インジウム（^{111}In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与」としての効能・効果追加に関する医薬品製造販売承認事項一部変更承認がなされた。

本薬は、1998 年 11 月 27 日に「B 細胞性非ホジキンリンパ腫（ただし、腫瘍細胞表面に分化抗原 CD20 が確認されたものに限る。）」を予定される効能又は効果として希少疾病用医薬品に指定され、再審査期間は 2001 年 6 月 20 日から 10 年間とされ、その後の効能・効果追加に伴う再審査期間の延長は行われなかったことから、2011 年 6 月 19 日に再審査期間が終了し、2011 年 9 月 15 日に再審査申請を行い、2021 年 6 月 9 日に再審査結果（カテゴリー 1：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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）が通知された。

一方 2012 年 12 月 26 日に開催された医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、本薬の「免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患」及び「ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎」の公知申請の該当性が妥当と判断され、2013 年 1 月 31 日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会の事前評価において公知申請を行っても差し支えないとの判断がなされたことから、公知申請への該当性に係る報告書（案）が了承され、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 25 年 1 月 31 日付け薬食審査発 0131 第 5 号）、及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成 22 年 9 月 1 日付け事務連絡）に基づく医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2013 年 6 月 14 日に承認されている。

また、2013 年 12 月 26 日に「難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）」に関する効能・効果追加の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2014 年 8 月 29 日に「難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性）」に対して承認され、10 年間の再審査期間が付与されている。さらに、2014 年 9 月 26 日に「CD20 陽性の B 細胞非ホジキンリンパ腫」に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用及び維持療法に関する用法・用量追加の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2015 年 5 月 26 日に承認を得た。

「ABO 血液型不適合の腎移植及び肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制」については、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討を経て、2010 年 12 月 13 日に「ABO 血液型不適合の腎移植における液性拒絶反応の抑制」について開発要請を受けた。2011 年 12 月から 2014 年 5 月まで「ABO 血液型不適合生体腎移植時の抗体関連型拒絶反応抑制に関する一般臨床試験」を実施し、本臨床試験データ、ABO 血液型不適合肝移植に関する使用実態調査に関する文献及び関連資料をもとに、2015 年 6 月 26 日に効能・効果追加の一変申請を行い、2016 年 2 月 29 日に承認され、10 年間の再審査期間が付与されている。

2016 年 2 月には、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、本薬の「慢性特発性血小板減少性紫斑病」の公知申請の該当性が判断され、その後薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会の事前評価において公知申請を行っても差し支えないとの判断がなされたことから、公知申請への該当性に係る報告書（案）が了承され、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 29 年 3 月 2 日付け薬生薬審発 0302 第 3 号）、及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成 22 年 9 月 1 日付け事務連絡）に基づく一変申請を行い、2017 年 6 月 26 日に承認されている。

「CD20 陽性の慢性リンパ性白血病」については、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討を経て、2012 年 4 月 6 日に開発要請を受けた。2013 年 11 月から 2017 年 5 月まで「未治療 CD20 陽性慢性リンパ性白血病患者を対象とした IDEC-C2B8 の臨床第 II 相試験」を実施し、本臨床試験データ、及び海外臨床第 III 相試験の結果をもとに、2018 年 8 月 3 日に効能・効果追加の一変申請を行い、2019 年 3 月 26 日に承認され、10 年間の再審査期間が付与されている。

2019 年 5 月には、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、本薬の「後天性血栓性血小板減少性紫斑病」の公知申請の該当性が判断され、その後薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会の事前評価において公知申請を行っても差し支えないとの判断がなされたことから、公知申請への該当性に係る報告書（案）が了承され、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（令和元年 8 月 1 日付け薬生薬審発 0801 第 4 号）、及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成 22 年 9 月 1 日付け事務連絡）に基づく一変申請を行い、2020 年 2 月 21 日に承認されている。

2001 年 9 月販売以降、添付文書を適宜改訂し安全性に関する注意喚起を継続的に行ってきた。なお、2011 年 9 月の再審査申請後は、「免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患」、「ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎」、「慢性特発性血小板減少性紫斑病」、及び「後天性血栓性血小板減少性紫斑病」の公知申請、「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）」、「CD20 陽性の B 細胞非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用及び維持療法に関する用法・用量の追加」、「ABO 血液型不適合の腎移植及び肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制」、及び「慢性リンパ性白血病」の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請とそれに伴う承認に係る添付文書改訂を行い、「CD20 陽性の B 細胞非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用及び維持療法に関する用法・用量の追加」の添付文書改訂に合わせて、使用上の注意の B 型肝炎ウイルスキャリア患者又は既往感染者に対する記載、及び重大な副作用における B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪について、最新のガイドラインに合わせて記載の整備を行った。

2.7.4.6.1　再審査期間中の安全性情報

2.7.4.6.1.1　再審査期間中の安全性情報概要

本薬は、2001 年 6 月 20 日の初回承認時に 10 年間の再審査期間が付与され、2011 年 9 月に再審査申請を行った。当該再審査期間中（2001 年 9 月発売から 2011 年 6 月 19 日まで）の、国内推定投与患者は約[redacted] 人であった。

当該再審査期間中の製造販売後調査等の概要を表 2.7.4.6.1.1-1 に示す。

再審査期間中に使用成績調査、特別調査、市販後臨床試験、及び副作用・感染症自発報告として収集した副作用の発現頻度、発現傾向等の結果に基づき、使用上の注意の改訂が必要と判断したものについては対応済みであり、また、再審査期間満了時においても問題は認めなかった。副作用・感染症自発報告として収集した副作用の発現状況についても詳細に検討を行った結果、再審査期間中に新たな問題は認められず、新たな措置は不要と判断した。

表 2.7.4.6.1.1-1　製造販売後調査等の概要（「非ホジキンリンパ腫」再審査期間中）

調査の種類		収集症例数	調査方法等の概要
使用成績調査		2,632	初回の承認内容における調査（調査 I）： 「低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者」を対象として、2001 年 9 月 4 日発売直後より 6 ヵ月間の全例調査を実施した。発売から 6 ヵ月間で 2,881 例が登録され、463 施設より 2,632 例を収集した。（調査期間：2001 年 9 月 4 日～2003 年 12 月 31 日）
使用成績調査（続き）		1,170	承認事項一部変更に伴う調査（調査 II）： 2003 年 9 月に追加承認となった「中・高悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者」及び「低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫で、5～8 回の投与を予定している患者」を対象に中央登録方式にて調査を行い、192 施設から 1,170 例を収集した。（調査期間：2004 年 4 月 1 日～2006 年 3 月 31 日）
特定使用成績調査（特別調査）	小児に対する調査	－	特定使用成績調査は実施していない。使用成績調査から後層別した小児（15 歳未満）の使用例は、調査 I：3 例、調査 II：0 例であり、この中から問題点や疑問点は見出されず、新たな特定使用成績調査の実施は不要と評価した。
	高齢者に対する調査	－	特定使用成績調査は実施していない。使用成績調査から後層別した高齢者（65 歳以上）の使用例は、調査 I：832 例、調査 II：621 例であり、この中から、問題点、疑問点は見出されず、新たな特定使用成績調査の実施は不要と評価した。
	妊産婦に対する調査	－	特定使用成績調査は実施していない。また、使用成績調査でも妊産婦の使用例は収集されなかった。

表 2.7.4.6.1.1-1　製造販売後調査等の概要（「非ホジキンリンパ腫」再審査期間中）（続き）

調査の種類		収集症例数	調査方法等の概要
特定使用成績調査（特別調査）	腎機能障害を有する患者に対する調査	－	特定使用成績調査は実施していない。使用成績調査から後層別した腎機能障害を有する 患者の使用例は、調査 I : 112 例、調査 II : 50 例であり、この中から、問題点、疑問点は見出されず、新たな特定使用成績調査の実施は不要と評価した。
	肝機能障害を有する患者に対する調査	－	特定使用成績調査は実施していない。使用成績調査から後層別した肝機能障害を有する患者の使用例は、調査 I : 159 例、調査 II : 107 例であり、この中から、問題点、疑問点は見出されず、新たな特定使用成績調査の実施は不要と評価した。
	長期使用に関する調査	－	本薬の最大投与回数は 8 回であることから、長期投与に関する調査は実施していない。
	特殊な背景を有する患者（心・肺機能障害を有する患者、腫瘍量の多い患者）に対する調査	－	特殊な背景を有する患者として使用成績調査から後層別した患者数は、心機能障害を有する患者が調査 I : 223 例、調査 II : 92 例、肺機能障害を有する患者が調査 I : 300 例、調査 II : 48 例、腫瘍量の多い患者が調査 I : 323 例、調査 II : 184 例であった。これらの背景を有する患者について、問題点、疑問点は見出されず、新たな特定使用成績調査の実施は不要と評価した。
	再投与症例に関する調査	224	初回の承認内容における使用成績調査（調査 I）に登録された症例のうち、2003 年 3 月末までに再投与が開始された症例を対象として、全例調査を実施した。（調査期間：2003 年 4 月 1 日～2004 年 3 月 31 日） 収集された症例は 86 施設 224 例であった。
	その他の特定使用成績調査	－	計画したすべての調査・試験で、特に問題点・疑問点は認められなかったため、新たな項目についての特定使用成績調査の実施は不要と評価した。
製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）		52	2003 年 9 月に効能・効果追加及び用法・用量変更が承認された際、医薬品医療機器審査センター（現医薬品医療機器総合機構）より「indolent B 細胞性非ホジキンリンパ腫について 8 回投与における有効性、安全性を確認するための市販後臨床試験」の実施が指示され、indolent B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象とし、本薬 8 回投与の有効性 及び安全性について市販後臨床試験を実施した。試験期間は 2004 年 7 月 1 日から 2009 年 3 月 31 日までの 4 年 9 ヵ月間で、登録された 14 施設 52 例全例について症例報告書が収集され、解析した結果、リツキサンの安全性・有効性に問題点は認めなかった。
医薬品医療機器総合機構に報告した例数又は件数			
副作用・感染症自発報告		1,717 例、2,517 件	
研究報告		44 報	
措置報告		7 報	

本薬は、2014 年 8 月 29 日に「難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性）」に対して承認され、10 年間の再審査期間が付与され、医薬品リスク管理計画書を作成している。また、2016 年 2 月 29 日に「ABO 血液型不適合の腎移植及び肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制」に対して承認され、10 年間の再審査期間が付与されてい

る。さらに、2019 年 3 月 26 日に「CD20 陽性の慢性リンパ性白血病」に対して承認され、10 年間の再審査期間が付与されている。

現在、これら 3 つの承認を対象に医薬品安全性監視活動を行っているが、その実施状況について表 2.7.4.6.1.1-2 に示す。

医薬品リスク管理計画書（risk management plan、以下、RMP）に基づき収拾された情報ならびに、RMP 作成以降に入手した定期的ベネフィット・リスク評価報告（Periodic Benefit-Risk Evaluation Report、以下、PBRER）で評価した結果、国内 RMP の改訂等の新たな安全対策活動は不要と判断し、現行の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することとしている。

表 2.7.4.6.1.1-2　医薬品安全性監視活動の実施状況（「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）」承認以降）

通常の医薬品安全性監視活動					
自発報告、文献・学会情報、外国措置情報、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価及び安全対策の検討					
追加の医薬品安全性監視活動					
追加の医薬品安全性監視活動の名称	収集症例数	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況及び今後の対応案	報告書の作成予定日
NS における市販直後調査	該当せず	該当せず	承認取得時から 6 ヵ月後	終了	2015 年 4 月作成済み
NS における使用成績調査（全例調査）	981 例（小児 445 例）	小児：300 例	・安全性定期報告時 ・観察期間 1 年終了時の調査票収集完了時 ・調査終了時	2020 年 6 月 9 日付で承認条件解除となり終了	2019 年 2 月作成済み
ABOi 腎移植、ABOi 肝移植における市販直後調査	該当せず	該当せず	承認取得時から 6 ヵ月後	終了	2016 年 10 月作成済み
ABOi 腎移植における使用成績調査	368 例	調査票回収例数として、観察期間が移植施行後 48 週に達した 300 例	・安全性定期報告時 ・観察期間 24 週終了時の調査票収集完了時 ・調査終了時	・2016 年 7 月より実施中 ・368 例の情報を確認し、RMP の改訂は不要と評価	・移植施行後 24 週時点の調査票収集が完了した 3 ヵ月後 ・調査終了 3 ヵ月後
ABOi 肝移植における使用成績調査（全例調査）	115 例	調査票回収例数として、観察期間が移植施行後 48 週に達した 100 例	・安全性定期報告時 ・観察期間 24 週終了時の調査票として 100 例以上の収集完了時 ・調査終了時	・承認取得時より実施中 ・115 例の情報を確認し、RMP の改訂は不要と評価	・中間報告書を 2020 年 8 月に作成済み ・調査終了 3 ヵ月後

表 2.7.4.6.1.1-2　医薬品安全性監視活動の実施状況（「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）」承認以降）（続き）

追加の医薬品安全性監視活動の名称	収集症例数	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況及び今後の対応案	報告書の作成予定日
CD20 陽性の CLL における一般使用成績調査	0 例	安全性評価対象例数として 40 例	・安全性定期報告時 ・調査終了時	2019 年 6 月より実施中	調査終了 3 ヵ月後

略語：ABOi, ABO 血液型不適合; CLL, 慢性リンパ性白血病; NS, ネフローゼ症候群; RMP, 医薬品リスク管理計画書。

2.7.4.6.1.2　再審査期間終了後から現在までの安全性確保措置

2011 年[redacted]月[redacted]日付けの再審査申請以降に入手した副作用・感染症自発報告、研究報告、措置報告をもって、安全性確保措置が必要な事象等は認めなかった。

2.7.4.6.2　定期的安全性最新報告書

2.7.4.6.2.1　定期的安全性最新報告書の概要

本薬の定期的安全性最新報告書（Periodic Safety Update Report、以下、PSUR）/ PBRER について、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの期間を対象とした報告（No.1104188、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、以下、本 PBRER）の概要を示す（5.3.6-1 参照）。

本 PBRER には、本薬を販売している、Roche 社、Genentech 社、Biogen 社、Halozyme 社、全薬工業株式会社、Holding Company for Pharmaceuticals 社、Quimiza 社、PT. BoehringerIngelheim 社、Lumier Pharma 社、Stamatis 社、及び MediPharm Snd Bhd 社から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに報告された安全性情報が含まれている。

本薬は、米国で初めて承認されて以降、本 PBRER の期間終了日までに 140 ヵ国以上で承認されており、約 724 万人の患者に投与されたと推定されている。また、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの期間中に本薬を投与された患者数は約 40 万人と報告されている。

安全性に関連し、本 PBRER 報告期間中に行われた対応は以下のとおりであった。

＜安全性情報の変更＞

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

＜シグナル及びリスクの評価＞

[redacted]

＜結論＞

本 PBRER における蓄積された安全性情報及びリスクベネフィットバランス分析の結果より、新たなリスク最小化活動等の追加の措置または CCDS の改訂は不要と判断された。

2.7.4.6.3　市販後データの結論

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。

2.7.4.7 付録

付録 2.7.4.7-1　IDEC-C2B8 試験の各検査時点におけるヒト抗キメラ抗体（HACA）の産生
付録 2.7.4.7-2　IDEC-C2B8 試験のヒト抗キメラ抗体（HACA）の産生と有害事象と臨床検査値異常の発現
付録 2.7.4.7-3　IDEC-C2B8 試験の免疫グロブリンの平均値の推移（FAS 24 及び FAS 48 *1)
付録 2.7.4.7-4　血中 B 細胞数（CD19 陽性細胞数）の測定値の要約統計量（FAS 24 及び FAS 48 *1)
付録 2.7.4.7-5　二重盲検期の実薬投与群の初回投与と再投与の比較

付録 2.7.4.7-1　IDEC-C2B8 試験の各検査時点におけるヒト抗キメラ抗体（HACA）の産生

二重盲検期	測定時期		実薬投与群 (n=28)	プラセボ投与群 (n=26)
HACA	0 週時	陰性	27 (96.4%)	24 (92.3%)
		陽性	1 (3.6%)	2 (7.7%)
	24 週時	陰性	25 (89.3%)	22 (84.6%)
		陽性	2 (7.1%)	0 (0.0%)
	中止時	陰性	1 (3.6%)	3 (11.5%)
		陽性	0 (0.0%)	1 (3.8%)
長期投与期	測定時期		実薬再投与群 (n=26)	プラセボ投与後の実薬投与群 (n=20)
HACA	48 週時	陰性	25 (96.2%)	13 (65.0%)
		陽性	1 (3.8%)	7 (35.0%)
	中止時	陰性	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		陽性	0 (0.0%)	0 (0.0%)

参照：5.3.5.1-1　表 14.2-36、5.3.5.1-2　表 14.2-21 より作成。

付録 2.7.4.7-2　IDEC-C2B8 試験のヒト抗キメラ抗体（HACA）の産生と有害事象と臨床検査値異常の発現

症例	事象名（PT）	発現日	Grade	治験薬との関連性	転帰	転帰日
二重盲検期：実薬投与群、長期投与期：実薬再投与群						
1-005 3[redacted]歳[redacted] 本薬初回投与日： 20[redacted]（0 週目） 本薬投与回数：8 回 HACA 産生確認日： 20[redacted]（24 週目） 20[redacted]（48 週目）	上咽頭炎 便秘 上咽頭炎 上咽頭炎 肺動脈弁閉鎖不全症	day 27* day 134* day 147* day 197* day 335*	2 1 2 1 1	否定できない 否定できない 否定できる 否定できない 否定できる	回復 回復 軽快 回復 未回復	day 37* day 146* day 335* day 228* day 335*
1-024 6[redacted]歳[redacted] 本薬初回投与日： 20[redacted]（0 週目） 本薬投与回数：8 回 HACA 産生確認日： 20[redacted]（0 週目） 20[redacted]（24 週目）	上咽頭炎 皮脂欠乏性湿疹 ドライアイ 剥離骨折	day 139* day 10* day 181* day 301*	2 2 2 2	否定できない 否定できる 否定できる 否定できる	回復 軽快 軽快 軽快	day 140* day 333* day 333* day 333*
二重盲検期：プラセボ投与群、長期投与期：プラセボ投与後の実薬投与群						
1-029 5[redacted]歳[redacted] 本薬初回投与日： 20[redacted]（24 週目） 本薬投与回数：4 回 HACA 産生確認日： 20[redacted]（0 週目）	汗疹 子宮頸管ポリープ 椎間板突出 上室性期外収縮 呼吸困難 胃食道逆流性疾患 皮膚乳頭腫 爪囲炎 肺動脈弁閉鎖不全症	day -165* day -129* day -86* day 28* day 39* day 54* day 62* day 98* day -8*	2 2 2 1 1 2 2 2 1	否定できる 否定できる 否定できる 否定できる 否定できる 否定できる 否定できる 否定できる 否定できる	回復 回復 回復 回復 軽快 軽快 軽快 回復 回復	day -141* day -104* day -28* day 167* day 167* day 167* day 167* day 111* day 167*
1-006 5[redacted]歳[redacted] 本薬初回投与日： 20[redacted]（24 週目） 本薬投与回数：4 回 HACA 産生確認日： 20[redacted]（48 週目）	倦怠感 腹痛 上咽頭炎 肝酵素上昇 白血球数減少 血小板数減少 上咽頭炎 倦怠感 僧帽弁閉鎖不全症 三尖弁閉鎖不全症	day -168* day -168* day -24* day -143* day 7* day 14* day 14* day 14* day -10* day -10*	1 1 2 2 2 1 2 2 1 1	否定できない 否定できない 否定できない 否定できない 否定できない 否定できない 否定できない 否定できない 否定できる 否定できる	回復 回復 回復 軽快 回復 回復 回復 回復 未回復 未回復	day -168* day -168* day -20* day 165* day 14* day 21* day 53* day 109* day 177* day 177*

* 本薬初回投与日をday 0として、投与後の日数に置き換え

付録 2.7.4.7-2　IDEC-C2B8 試験のヒト抗キメラ抗体（HACA）の産生と有害事象と臨床検査値異常の発現（続き）

症例	事象名（PT）	発現日	Grade	治験薬との関連性	転帰	転帰日
1-007	腹部膨満	day -142*	2	否定できる	軽快	day 162*
3[redacted]歳[redacted]	上咽頭炎	day -65*	1	否定できない	回復	day -59*
本薬初回投与日：	下痢	day 51*	2	否定できる	軽快	day 162*
20[redacted]（24 週目）	上咽頭炎	day 84*	2	否定できない	回復	day 91*
本薬投与回数：4 回	湿疹	day 78*	2	否定できる	回復	day 162*
HACA 産生確認日：	肺動脈弁閉鎖不全症	day -13*	1	否定できる	回復	day 162*
20[redacted]（48 週目）						
1-009	関節リウマチ	day -154*	2	否定できる	軽快	day 165*
4[redacted]歳[redacted]	上咽頭炎	day -123*	1	否定できない	回復	day -118*
本薬初回投与日：	皮膚剥脱	day -92*	2	否定できる	回復	day -85*
20[redacted]（24 週目）	膀胱炎	day -61*	2	否定できない	回復	day -50*
本薬投与回数：4 回	皮膚潰瘍	day -57*	2	否定できる	軽快	day 165*
HACA 産生確認日：	胃食道逆流性疾患	day -57*	2	否定できる	回復	day 18*
20[redacted]（48 週目）	貧血	day -85*	1	否定できない	軽快	day 165*
	不眠症	day -54*	2	否定できる	軽快	day 165*
	蜂巣炎	day 139*	2	否定できない	回復	day 153*
	上咽頭炎	day 162*	2	否定できない	回復	day 170*
1-015	四肢膿瘍	day -158*	2	否定できない	回復	day -113*
2[redacted]歳[redacted]	外陰部腟カンジダ症	day -145*	2	否定できない	回復	day -138*
本薬初回投与日：	皮膚潰瘍	day -71*	2	否定できない	回復	day -22*
20[redacted]（24 週目）	胃食道逆流性疾患	day -71*	2	否定できる	回復	day -51*
本薬投与回数：4 回	外陰部腟カンジダ症	day -39*	2	否定できない	回復	day -33*
HACA 産生確認日：	そう痒症	day 20*	2	否定できる	軽快	day 169*
20[redacted]（48 週目）	上咽頭炎	day 5*	2	否定できない	回復	day 104*
	筋肉痛	day 47*	2	否定できる	回復	day 146*
	心室性期外収縮	day 169*	1	否定できる	未回復	day 169*
1-034	リンパ節症	day -151*	1	否定できない	回復	day -144*
3[redacted]歳[redacted]	過角化	day -96*	2	否定できる	軽快	day 168*
本薬初回投与日：	関節痛	day -116*	2	否定できる	回復	day 112*
20[redacted]（24 週目）	上咽頭炎	day -40*	2	否定できない	回復	day -39*
本薬投与回数：4 回	皮膚潰瘍	day 70*	2	否定できる	回復	day 147*
HACA 産生確認日：						
20[redacted]（48 週目）						

* 本薬初回投与日をday 0として、投与後の日数に置き換え

付録 2.7.4.7-2　IDEC-C2B8 試験のヒト抗キメラ抗体（HACA）の産生と有害事象と臨床検査値異常の発現（続き）

症例	事象名（PT）	発現日	Grade	治験薬との関連性	転帰	転帰日
1-039 6[redacted]歳[redacted] 本薬初回投与日： 20[redacted]（24 週目） 本薬投与回数：4 回 HACA 産生確認日： 20[redacted]（48 週目）	右脚ブロック	day -139*	1	否定できる	未回復	day 169*
	上咽頭炎	day -113*	1	否定できない	回復	day -104*
	腹部膨満	day -111*	2	否定できる	軽快	day 169*
	胃腸炎	day -100*	2	否定できる	回復	day -60*
	坐骨骨折	day -65*	2	否定できる	回復	day -13*
	湿疹	day -37*	1	否定できる	回復	day -28*
	心嚢液貯留	day -13*	1	否定できる	回復	day 30*
	胸水	day -13*	1	否定できる	回復	day 30*
	胃腸炎	day 10*	1	否定できる	回復	day 12*
	肺炎球菌性肺炎	day 76*	3	否定できない	回復	day 85*
	食欲減退	day 120*	2	否定できる	回復	day 125*
	僧帽弁閉鎖不全症	day 169*	1	否定できる	未回復	day 169*
	大動脈弁閉鎖不全症	day 169*	1	否定できる	未回復	day 169*
2-001（4[redacted]歳[redacted]） プラセボ初回投与日： 20[redacted]（0 週目） 本薬投与回数：0 回 HACA 産生確認日： 20[redacted]（0 週目）、 20[redacted]（中止時）	- （本薬を投与する前に中止）	-	-	-	-	-
2-002 6[redacted]歳[redacted] 本薬初回投与日： 20[redacted]（24 週目） 投与回数：4 回 HACA 産生確認日： 20[redacted]（48 週目）	多汗症	day 0*	3	否定できない	回復	day 1*
	便秘	day -170*	1	否定できる	回復	day -169*
	末梢腫脹	day 78*	1	否定できる	回復	day 84*

参照：5.3.5.1-1　表 14.3-1、表 16.2.4-1、表 16.2.7、5.3.5.1-2　表 14.3-1、表 16.2.4-2、表 16.2.7、5.3.5.4-1　L24、5.3.5.4-2　LL23 より作成。

* 本薬初回投与日をday 0として、投与後の日数に置き換え

付録 2.7.4.7-3　IDEC-C2B8 試験の免疫グロブリンの平均値の推移（FAS 24 及び FAS 48 *1）

測定時期	実薬投与群/実薬再投与群				プラセボ投与群/プラセボ投与後の実薬投与群			
	症例数	IgG (mg/dL) (平均値±標準偏差)	IgM (mg/dL) (平均値±標準偏差)	IgA (mg/dL) (平均値±標準偏差)	症例数	IgG (mg/dL) (平均値±標準偏差)	IgM (mg/dL) (平均値±標準偏差)	IgA (mg/dL) (平均値±標準偏差)
前観察期間	28	1334.6 ± 365.5	126.11 ± 44.48	206.3 ± 64.8	26	1438.2 ± 509.3	97.54 ± 42.44	241.7 ± 89.6
0 週時	28	1297.4 ± 374.4	124.68 ± 42.91	202.3 ± 64.8	26	1398.0 ± 515.9	94.58 ± 40.30	235.7 ± 89.6
1 週時	28	1263.6 ± 357.9	123.22 ± 43.14	202.8 ± 63.0	25	1370.6 ± 538.5	95.72 ± 41.37	233.3 ± 86.1
2 週時	28	1328.9 ± 375.8	122.85 ± 44.31	208.6 ± 67.1	25	1390.8 ± 545.4	95.84 ± 42.10	233.0 ± 87.4
3 週時	28	1311.8 ± 367.7	120.33 ± 45.73	209.5 ± 68.9	25	1390.4 ± 563.0	96.20 ± 43.31	231.7 ± 89.0
4 週時	28	1340.4 ± 376.5	122.52 ± 48.56	212.6 ± 65.8	25	1404.6 ± 566.3	96.96 ± 42.80	236.0 ± 93.6
8 週時	28	1343.6 ± 378.9	117.03 ± 50.43	212.6 ± 67.2	24	1475.0 ± 608.9	96.83 ± 44.01	243.3 ±97.6
12 週時	28	1354.1 ± 386.5	113.55 ± 50.03	212.2 ± 67.6	22	1487.8 ± 576.4	96.95 ± 42.44	248.8 ± 100.0
16 週時	27	1364.7 ± 375.0	111.08 ± 50.45	208.1 ± 67.1	22	1541.2 ± 634.1	98.77 ± 44.05	246.2 ± 100.7
20 週時	27	1354.2 ± 357.6	107.34 ± 47.41	208.3 ± 69.9	22	1542.2 ± 610.9	103.23 ± 50.78	250.0 ± 110.2
24 週時	27	1359.9 ± 383.9	106.02 ± 46.71	208.2 ± 70.8	22	1566.3 ± 656.2	102.68 ± 49.98	251.2 ± 101.1
25 週時	26	1256.7 ± 338.6	102.31 ± 39.90	199.5 ± 67.8	20	1361.9 ± 480.3	97.65 ± 53.99	245.2 ± 89.3
26 週時	26	1279.5 ± 340.5	101.95 ± 42.92	199.8 ± 65.6	20	1402.1 ± 468.1	97.05 ± 52.27	250.8 ± 96.9
27 週時	26	1287.3 ± 353.0	102.38 ± 40.41	199.6 ± 69.1	20	1420.2 ± 482.7	96.45 ± 51.33	257.0 ± 101.7
28 週時	26	1311.7 ± 344.1	103.81 ± 42.61	201.8 ± 69.0	20	1431.7 ± 487.5	95.75 ± 52.36	255.3 ± 96.1
32 週時	26	1291.2 ± 349.9	102.23 ± 47.40	202.0 ± 74.2	20	1406.4 ± 448.9	86.90 ± 45.46	248.7 ± 93.0
36 週時	26	1301.5 ± 377.8	100.40 ± 44.29	204.1 ± 70.5	20	1359.6 ± 406.9	83.35 ± 46.85	241.8 ± 86.9
40 週時	26	1291.7 ± 379.0	97.23 ± 43.22	201.9 ± 72.4	20	1364.4 ± 385.0	81.70 ± 49.68	241.0 ± 89.2
44 週時	26	1302.2 ± 379.2	97.48 ± 42.73	202.0 ± 72.4	20	1382.8 ± 449.2	82.35 ± 53.25	243.4 ± 85.4
48 週時	26	1290.6 ± 365.4	95.43 ± 41.61	203.4 ± 70.5	20	1418.9 ± 478.2	82.95 ± 55.71	251.3 ± 86.7

*1　前観察期間～24 週時は FAS 24、26 週時～48 週時は FAS 48。
参照：5.3.5.1-1　表 14.2-33、5.3.5.1-2　表 14.2-17 より作成。

付録 2.7.4.7-4　血中 B 細胞数（CD19 陽性細胞数）の測定値の要約統計量（FAS 24 及び FAS 48 *1）

測定時期	実薬投与群/実薬再投与群						プラセボ投与群/プラセボ投与後の実薬投与群					
	症例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値	症例数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値
前観察期間	28	210.9	159.6	701	158.5	33	26	192.8	145.1	537	176.5	15
0 週時	28	188.5	133.2	456	156.0	25	26	193.4	154.2	579	191.0	16
1 週時	28	5.5	11.4	61	3.0	0	26	239.7	173.0	596	177.5	31
2 週時	28	2.4	4.4	23	1.0	0	26	197.2	135.4	471	183.5	17
3 週時	28	1.6	2.4	9	1.0	0	25	194.8	136.1	536	190.0	24
4 週時	28	0.6	1.2	5	0.0	0	24	201.8	143.0	557	161.0	17
8 週時	28	0.8	1.0	4	0.0	0	24	200.2	130.9	440	195.0	15
12 週時	28	1.0	2.3	12	0.0	0	22	202.5	149.8	582	181.5	14
16 週時	27	0.7	0.9	3	0.0	0	22	190.7	126.1	465	194.5	15
20 週時	27	1.1	2.0	10	1.0	0	22	196.0	130.2	535	188.0	15
24 週時	27	2.3	4.5	22	1.0	0	22	215.2	152.9	590	193.0	14
25 週時	25	0.3	0.5	2	0.0	0	20	6.8	10.8	51	4.0	1
26 週時	26	0.4	0.6	2	0.0	0	20	3.2	4.1	16	1.0	0
27 週時	26	0.3	0.6	2	0.0	0	20	2.9	5.4	19	1.0	0
28 週時	26	0.3	0.6	2	0.0	0	20	1.6	2.5	11	1.0	0
32 週時	26	0.3	0.5	2	0.0	0	20	0.8	1.0	4	1.0	0
36 週時	26	0.4	0.8	3	0.0	0	20	2.5	9.1	41	0.0	0
40 週時	26	0.5	1.1	5	0.0	0	20	3.2	10.8	49	0.0	0
44 週時	26	0.6	0.9	3	0.0	0	20	4.1	12.4	56	0.5	0
48 週時	26	0.9	1.4	5	0.0	0	20	9.2	16.7	61	2.0	0

*1　前観察期間～24 週時は FAS 24、26 週時～48 週時は FAS 48。
参照：5.3.5.1-1　表 14.3.4-13、5.3.5.1-2　表 14.2-19 より作成。

付録 2.7.4.7-5　二重盲検期の実薬投与群の初回投与と再投与の比較

	二重盲検期 実薬投与群 (n=28)			長期投与期 実薬再投与群 (n=26)		
器官別大分類名	症例数	発現割合 (%)	件数	症例数	発現割合 (%)	件数
全体	28	100.0	86	19	73.1	52
血液およびリンパ系障害	2	7.1	2	0	0	0
心臓障害	8	28.6	9	3	11.5	3
眼障害	1	3.6	1	2	7.7	3
胃腸障害	10	35.7	14	3	11.5	3
一般・全身障害および投与部位の状態	1	3.6	1	1	0.0	0
肝胆道系障害	0	0.0	0	1	3.8	1
感染症および寄生虫症	16	57.1	22	12	46.2	19
傷害、中毒および処置合併症	2	7.1	4	4	15.4	5
臨床検査	9	32.1	14	2	7.7	2
代謝および栄養障害	1	3.6	1	0	0.0	0
筋骨格系および結合組織障害	5	17.9	5	2	7.7	2
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）	1	3.6	1	0	0.0	0
神経系障害	1	3.6	1	1	3.8	1
精神障害	0	0.0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1	3.6	1	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0.0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	10.7	3	3	15.4	5
皮膚および皮下組織障害	7	25.0	7	7	26.9	8

参照：5.3.5.1-1　表 14.3.1-3、5.3.5.4-2　LT46 より作成。

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）

2.7.5　参考文献

全薬工業株式会社

目次

2.7.5　参考文献 3

2.7.5　参考文献

1) Lafyatis R, et al. B cell depletion with rituximab in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. Arthritis Rheum 2009; 60: 578-583.
2) 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.
3) 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
4) Daoussis D, et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. Rheumatology (Oxford) 2010; 49: 271-280.
5) 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.
6) Smith V, et al. Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: an open-label clinical and histopathological study. Ann Rheum Dis 2010; 69: 193-197.
7) 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.
8) 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.
9) 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.
10) Moazedi-Fuerst FC, et al. Dosage of rituximab in systemic sclerosis: 2-year results of five cases. Clin Exp Dermatol 2015; 40: 211-212.
11) 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.
12) 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.
13) 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.
14) 治験薬概要書　別冊　第 3.0 版.
15) 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.

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）

2.7.6　個々の試験のまとめ

全薬工業株式会社

略語一覧

略語	英名	和名及び定義
AUC_{0-t}	area under the curve	最終観察時間までの血中濃度曲線下面積
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
CD3	cluster of differentiation 3	（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）
CD19	cluster of differentiation 19	
CD20	cluster of differentiation 20	
C_{max}	maximum drug concentration	最高血中濃度
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
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
mRTSS	modified Rodnan Total Skin Thickness Score	Rodnan 皮膚肥厚総スコア
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
SF-36	MOS 36-Item Short-Form Health Survey	MOS 36 簡易ヘルススコア
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
ssDNA	single stranded DNA	一本鎖 DNA

略語	英名	和名及び定義
$t_{1/2}$	serum half time	血中半減期
TLC	total lung capacity	全肺気量
t_{max}	time to maximum concentration	最大濃度到達時間
U1-RNP	ribonucleoprotein	リボ核蛋白質
VC	vital capacity	肺活量

目次

2.7.6　個々の試験のまとめ 5
2.7.6.1　IDEC-C2B8 試験の概要 6

2.7.6　個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1　国内臨床第 II 相試験（評価資料）

試験番号（国内・海外）	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。

2.7.6.1　IDEC-C2B8 試験の概要

治験課題名（国）	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（実施計画書番号：IDEC-C2B8）（日本）
治験実施施設	日本国内 4 施設
治験期間	2017 年 12 月 4 日（最初の被験者の登録日）～ 2019 年 11 月 5 日（長期投与期を終了する最後の被験者の最終評価日）
目的	本治験の主要目的は、全身性強皮症に対する IDEC-C2B8（リツキシマブ）の有効性及び安全性を検討することとした。 また、二重盲検期に引き続く「長期投与期」では、IDEC-C2B8 の長期投与による安全性を検討することを目的とした。 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、modified Rodnan Total Skin Thickness Score（mRTSS）による皮膚硬化の絶対変化量、副次評価項目は以下の通りである。 ・呼吸機能検査による%努力性肺活量（%FVC）、一酸化炭素肺拡散能（%DLco）及び全肺気量（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（全身性強皮症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（HRQOL）の評価 ・Health Assessment Questionnaire Disability Index（HAQ-DI）による全身性強皮症患者の QOL 評価 ・全身性強皮症に関する血液学的所見である自己抗体及び抗核抗体（抗セントロメア抗体、抗 Scl-70 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β2-GP1 抗体、LAC、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体、c-ANCA、p-ANCA、抗 U1-RNP 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 細胞）数の推移 薬物動態評価項目は以下の通りである。 ・PK プロファイル ・次の PK パラメータを算出： 投与開始から最終観察時間までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}）、投与後に観察された最高血清中濃度（C_{max}）、最大濃度到達時間（t_{max}）、消失半減期（$t_{1/2}$）、平均滞留時間、クリアランス、分布容積 安全性評価項目は以下の通りである。 ・全有害事象の発現率、重症度、因果関係及び転帰 ・Infusion Reaction（症状：発熱、悪寒、悪心、頭痛、疼痛、そう痒、発疹、咳、虚脱感、血管浮腫等）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
治験デザイン	［二重盲検期］24 週間 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 ［長期投与期］24 週間 単群・非盲検試験、多施設

被験者数	計画時：56 例（1 群 28 例） 有効性解析例（FAS）：54 例（実薬投与群 28 例 プラセボ投与群 26 例）
対象患者	全身性強皮症診療ガイドライン 2016 年改訂版に定めた全身性強皮症（SSc）の診断基準を満たす患者
治療法	1 クール当たり 1 回投与量 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。本治験の二重盲検期では、治験薬（実薬又はプラセボ）を投与する 1 クールを施行する。また、長期投与期では、実薬のみの投与を追加で 1 クール施行する。

治験対象患者：

本治験には 56 例（実薬投与群：28 例、プラセボ投与群：28 例）が登録され、全例が無作為割付された。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（本薬 375 mg/m^2 又はプラセボ）を 1 回以上投与された最大の解析対象集団（FAS）とし、二重盲検期の有効性解析集団とした。

有効性の結果：

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（最小二乗平均値±標準誤差）は、FAS において実薬投与群が-6.297±0.883、プラセボ投与群が 2.140±0.917 で、両群間の差（95%信頼区間）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。また、治験実施計画書に適合した解析対象集団（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（最小二乗平均値±標準誤差）は、実薬投与群が-5.863±0.854、プラセボ投与群が 2.184±0.888 で、両群間の差（95%信頼区間）は-8.047（-10.531～-5.563）（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、FAS の結果を支持するものであった。

間質性肺炎有のみを部分集団として解析を行った結果、FAS において 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 0.091±0.961、プラセボ投与群-2.868±1.053、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。

48 週時におけるベースラインからの皮膚硬化の変化量（平均値±標準誤差）は、48 週時は実薬投与群が-8.9±0.6、プラセボ投与群が-6.1±1.0 で、実薬投与群では経時的に皮膚硬化スコアの減少が認められた。

48 週時における%FVC のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）は、実薬投与群では 0.38±0.86、プラセボ投与群では-0.65±1.56 であり、実薬投与群では 48 週時でベースラインから増加が認められた。皮膚病理組織の厚さ（平均値±標準偏差）は、実薬投与群ではベースライン時 1500.1±307.5 μm、48 週時 1095.9±160.2 μm、プラセボ投与群ではベースライン時 1491.7±363.1 μm、48 週時 1005.8±159.2 μm であり、両群ともベースライン時に比べ厚さが減少した。

安全性の結果：

二重盲検期における有害事象（全体）の発現割合は、実薬投与群で 100%（28/28 例）、プラセボ投与群で 88.5%（23/26 例）に認められた。実薬投与群において、最も発現割合が高かった有害事象は、上咽頭炎 39.3%（11/28 例）であり、次いで肺動脈弁閉鎖不全症 17.9%（5/28 例）、下痢 10.7%（3/28 例）、口内炎 10.7%（3/28 例）、C-反応性蛋白増加 10.7%（3/28 例）、好中球数減少 10.7%（3/28 例）、白血球数減少 10.7%（3/28 例）であった。なお、プラセボ群において、最も発現割合が高かった有害事象は、上咽頭炎 38.5%（10/26 例）であり、次いで胃食道逆流性疾患 23.1%（6/26 例）、関節痛 15.4%（4/26 例）、肺動脈弁閉鎖不全症 11.5%（3/26 例）、胃腸炎 11.5%（3/26 例）、接触皮膚炎 11.5%（3/26 例）、皮膚潰瘍 11.5%（3/26 例）であった。また、副作用（全体）の発現割合は、実薬投与群で 75.0%（21/28 例）、プラセボ投与群で 57.7%（15/26 例）に認められた。実薬投与群において、最も発現割合が高かった副作用は、上咽頭炎 39.3%（11/28 例）であり、次いで C-反応性蛋白増加 10.7%（3/28 例）、好中球数減少 10.7%（3/28 例）、白血球数減少 10.7%（3/28 例）であった。なお、プラセボ群において、最も発現割合が高かった副作用は、上咽頭炎 38.5%（10/26 例）であり、次いで貧血 7.7%（2/26 例）、爪囲炎 7.7%（2/26 例）、C-反応性蛋白増加 7.7%（2/26 例）、肝酵素上昇 7.7%（2/26 例）であった。

二重盲検期では死亡例は認められなかった。また、重篤な有害事象は、実薬投与群で血中アルブミン減少、腎機能障害の各 1 件、プラセボ投与群で肝酵素上昇の悪化、胆道系酵素上昇の悪化の各 1 件が認められた。このうち、副作用は肝酵素上昇の悪化、胆道系酵素上昇の悪化の 2 件であった。また、他の重要な有害事象は特に認められず、infusion reaction も認められなかった。

その他の臨床検査値、生理学的検査および 12 誘導心電図において、いずれの投与群においても臨床的に問題となる変動および所見は認められなかった。

長期投与期における有害事象（全体）の発現割合は、実薬投与群で 73.1%（19/26 例）、プラセボ投与群で 85%（17/20 例）に認められた。副作用（全体）の発現率は、実薬投与群で 53.8%（14/26 例）、プラセボ投与群で 60%（12/20 例）に認められた。実薬投与群において、最も発現割合が高かった有害事象は、上咽頭炎 42.3%（11/26 例）であり、次いで肺動脈弁閉鎖不全症 11.5%（3/26 例）、胃腸炎 7.7%（2/26 例）、挫傷 7.7%（2/26 例）、咳嗽 7.7%（2/26 例）、口腔咽頭痛 7.7%（2/26 例）であった。プラセボ投与群において、最も発現割合が高かった有害事象は、上咽頭炎 40.0%（8/20 例）であり、次いで胃腸炎 10.0%（2/20 例）、湿疹 10.0%（2/20 例）であった。実薬投与群において、最も発現割合が高かった副作用は、上咽頭炎 42.3%（11/26 例）であり、プラセボ投与群において、最も発現割合が高かった副作用も、上咽頭炎 40.0%（8/20 例）であった。有害事象（全体）の重症度別の発現状況は、「Grade1」実薬投与群 17 件、および、プラセボ投与群 12 件、「Grade2」実薬投与群 34 件、および、プラセボ投与群 29 件、「Grade3」実薬投与群 1 件、および、プラセボ投与群 2 件であった。「Grade4」以上は実薬投与群、プラセボ投与群共に発現しなかった。また、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は実薬投与群で胆管炎の 1 件、プラセボ投与群では肺炎球菌性肺炎、および食欲不振の各 1 件ずつ認められた。このうち副作用は肺炎球菌性肺炎の 1 件であった。他の重要な有害事象は、特に認められなかった。なお、infusion reaction は、プラセボ投与群の 1 例に発現した。有害事象は多汗症であり、24 週時の治験薬投与時に発現した。重篤度は非重篤であり、特に処置することなく翌日回復した。なお、当該有害事象は副作用であった。