

審議結果報告書

令和3年12月8日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] リツキサン点滴静注100mg、同点滴静注500mg
[一般名] リツキシマブ（遺伝子組換え）
[申請者名] 全薬工業株式会社
[申請年月日] 令和3年3月29日

[審議結果]

令和3年12月2日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は10年とされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和3年11月24日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販売名] リツキサン点滴静注 100 mg、同点滴静注 500 mg
[一般名] リツキシマブ（遺伝子組換え）
[申請者] 全薬工業株式会社
[申請年月日] 令和3年3月29日
[剤形・含量] 1バイアル中にリツキシマブ（遺伝子組換え）100 mg 又は 500 mg を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R2薬）第461号、令和2年3月17日付け薬生審査発0317第1号）
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫
2. CD20 陽性の慢性リンパ性白血病
3. 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患
4. 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
5. 難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）
6. 慢性特発性血小板減少性紫斑病
7. 後天性血栓性血小板減少性紫斑病
8. 全身性強皮症
9. 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡
10. 下記の ABO 血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植

11. インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液及びイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液投与の前投与

(下線部追加¹⁾)

[用法及び用量]

1. <CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合>

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

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

<CD20 陽性の慢性リンパ性白血病に用いる場合>

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

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

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

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

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

<難治性のネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合) に用いる場合>

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

<難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡に用いる場合>

通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 1,000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回点滴静注する。

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

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

<インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液及びイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液投与の前投与に用いる場合>

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

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

(下線部追加¹⁾)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

¹⁾ 点線部は、令和 3 年 9 月 27 日付けで製造販売承認事項一部変更承認された。

審査報告 (1)

令和3年11月5日

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

申請品目

[販売名] リツキサン点滴静注 100 mg、同点滴静注 500 mg

[一般名] リツキシマブ（遺伝子組み換え）

[申請者] 全薬工業株式会社

[申請年月日] 令和3年3月29日

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

[申請時の効能・効果]

1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫
2. CD20 陽性の慢性リンパ性白血病
3. 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患
4. 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
5. 難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）
6. 慢性特発性血小板減少性紫斑病
7. 後天性血栓性血小板減少性紫斑病
8. 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡
9. 下記の ABO 血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植
10. インジウム (^{111}In) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム (^{90}Y)
イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与

（下線部追加）

[申請時の用法・用量]

1. <CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合>

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

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

<CD20 陽性の慢性リンパ性白血病に用いる場合>

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

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

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

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

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

＜難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）に用いる場合＞

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

ただし、1回あたりの最大投与量は500 mg までとする。

＜難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡に用いる場合＞

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 1,000 mg/body を2週間間隔で2回点滴静注する。

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

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

＜インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与に用いる場合＞

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

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

（下線部追加）

[目 次]

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

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「リツキサン点滴静注 100 mg 及び同点滴静注 500 mg」（以下、「本剤」）の有効成分であるリツキシマブ（遺伝子組換え）は、米国 IDEC Pharmaceuticals 社により創製されたマウス（可変部領域）とヒト（定常部領域）のキメラ型の抗 CD20 モノクローナル抗体である。本邦において、本剤は 2001 年 6 月に「CD20 陽性の下記疾患：低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫」を効能・効果として承認されて以降、CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病及び B 細胞性リンパ増殖性疾患、並びに多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、ネフローゼ症候群、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症、抗体関連型拒絶反応の抑制及びイブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与に係る効能・効果で承認されている。

天疱瘡は皮膚や粘膜に病変が認められる自己免疫性水疱性疾患であり、病理組織学的に棘融解による表皮内水疱形成を認め、表皮細胞間接着に重要な役割を果たすカドヘリン型細胞間接着因子デスモグレインに対する自己抗体が、皮膚組織（表皮角化細胞表面）に沈着する又は循環血中に認められることを特徴とする疾患である。天疱瘡は、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、その他²⁾の 3 つの病型に大別され、病型別の割合は尋常性天疱瘡が最も多く（65%）、次いで落葉状天疱瘡（23%）と報告されている（天疱瘡診療ガイドライン. 日皮会誌 2010;120:1443-60）。尋常性天疱瘡は口腔粘膜に認められる疼痛を伴う難治性のびらんや潰瘍を特徴とし、口腔粘膜以外に、咽頭、食道、眼瞼粘膜、膣等に病変が認められ、また約半数の症例では、皮膚（頭部、腋窩、鼠径部、上背部、臀部等）にも弛緩性水疱やびらんを生じる。一方、落葉状天疱瘡は、皮膚（主に脂漏部位〔頭部、顔面、胸、背等〕）に生じる薄い鱗屑、痂皮を伴った紅斑、弛緩性水疱、びらんを特徴とし、尋常性天疱瘡と異なり、口腔等の粘膜病変はほとんど認められない（天疱瘡診療ガイドライン. 日皮会誌 2010;120:1443-60）。

天疱瘡は指定難病（告示番号 35、平成 26 年 10 月 21 日付け厚生労働省告示第 393 号）とされ、平成 29 年患者調査（総患者数、傷病基本分類別）による本邦の天疱瘡患者総数は約 6,000 人³⁾、2019 年度における特定医療費受給者証所持数は 3,091 人である（令和元年度衛生行政報告例 厚生労働省 令和元年度末現在）。

国内の診療ガイドラインでは、天疱瘡の薬物治療における第一選択薬は OCS とされ、その他に免疫抑制剤（アザチオプリン、シクロスポリン等）や大量免疫グロブリン静注の併用、ステロイドパルス療法等も用いられている（天疱瘡診療ガイドライン. 日皮会誌 2010;120:1443-60）。しかしながら、これらの治療に抵抗性の難治例も存在し、また OCS 長期投与時の副作用の懸念もあり、新たな治療法の開発が望まれている。

本薬はヒト成熟 B 細胞の表面抗原である CD20 に結合し、補体依存性細胞傷害作用、抗体依存性細胞傷害作用等により B 細胞を枯渇・減少させることから、天疱瘡の発症及び病態に関与するとされる自己抗体の産生を抑制し、尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡に対する治療効果を示す可能性があるとして、本剤の開発が進められた。

本剤の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡に対する開発は、AMED の難治性疾患実用化事業（平成 28 年度）による医師主導試験（UMIN000024265、「KCTR-D006 試験」）として 2016 年 10 月から実施され、今般、

²⁾ その他には腫瘍随伴性天疱瘡、増殖性天疱瘡、紅斑性天疱瘡、疱疹状天疱瘡、薬剤誘発性天疱瘡等が含まれる。

³⁾ 「尋常性天疱瘡」、「落葉状天疱瘡」、「紅斑性天疱瘡」、「その他の天疱瘡」、及び「天疱瘡、詳細不明」の総患者数合計。

KCTR-D006 試験及び F. Hoffmann-La Roche 社により実施された海外 PEMPHIX 試験⁴⁾の成績に基づき、製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。海外においては、2018 年 6 月に米国で、2019 年 3 月に欧州でそれぞれ尋常性天疱瘡に係る効能・効果で承認され、2020 年 11 月時点において、41 の国及び地域で天疱瘡に係る適応を取得している。

なお、本薬は 2020 年 3 月に、「難治性の下記疾患 尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されている〔指定番号：(R2 薬) 第 461 号〕。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

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

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

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

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、外国人尋常性天疱瘡患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (PEMPHIX 試験 [CTD 5.3.3.5-1、5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2]) 及び日本人天疱瘡患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (KCTR-D006 試験 [CTD 5.3.5.2-1 及び 5.3.5.4-1]) の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、本剤の投与量は本薬としての用量を記載し、測定値及び薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

⁴⁾ 尋常性天疱瘡に対する主要な臨床試験として F. Hoffmann-La Roche 社により 2015 年から開始されたが、試験成績の得られる時期が考慮され、結果として F. Hoffmann-La Roche 社による欧米での承認申請時には当該試験成績は提出されず、承認後情報として、欧米の添付文書に成績が記載されている。

6.2.1 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.3.5-1、5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2 : PEMPHIX 試験 [2015 年 5 月～2019 年 10 月])

外国人尋常性天疱瘡患者を対象に、1 コースを 24 週間として、本剤 1,000 mg を Day 1 及び Day 15 (1 コース目)、Day 169 及び Day 182 (2 コース目) に点滴静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 1 のとおりであった。

表 1 本剤反復投与時の薬物動態パラメータ^{a)}

コース	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC (µg·day/mL)	t _{1/2} (day)	CL (L/day)	V _{ss} (L)
1 (Day 0～168)	67	338±50	6,505±2,566	21.0±5.9	0.391±0.268	7.35±0.797
2 (Day 168～336)	67	360±49	9,434±2,627	26.5±5.6	0.247±0.0785	7.35±0.797

平均値±標準偏差

a) 個々の被験者の薬物動態パラメータは、2 コンパートメントモデルを用いた母集団薬物動態解析[※]により算出

※本薬の薬物動態はコースにより異なる CL を有する 2-コンパートメントモデルにより記述され、CL、コンパートメント間クリアランス (Q) 並びに中央コンパートメント及び末梢コンパートメントにおける分布容積 (V_c 及び V_p) に対して BSA を、CL に対して HACA (ADA) の有無及び各コース投与前の PDAI スコアを共変量として組み込んだモデルが最終モデルとされた。

本剤投与後の末梢血中 B 細胞数は、本剤初回投与 30 分後に基準下限値[■]/µL 未満まで減少し、2 回目の本剤投与前 (Day 15) には 10/µL 未満となり、以降 52 週の二重盲検期間を通じて基準下限値未満の低値が維持された。一方、対照群である MMF 群では二重盲検期間を通じて基準値を下回ることなく推移した。

二重盲検期間中に少なくとも 1 回 HACA 陽性となった患者は本剤群のみ 38.1% (24/63 例) に認められ、うち本剤投与開始前のみ HACA 陽性が 4 例、本剤投与後のみ HACA 陽性が 19 例、本剤投与前陽性かつ投与後の抗体価上昇 (0.6 以上) 例が 1 例であった。

6.2.2 国内臨床試験 (CTD 5.3.5.2-1 及び 5.3.5.4-1 : KCTR-D006 試験 [2016 年 10 月～2019 年 3 月])

日本人尋常性天疱瘡又は落葉状天疱瘡患者に、本剤 1,000 mg を Day 0 及び Day 14 に点滴静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 2 のとおりであった。

表 2 本剤反復投与時の薬物動態パラメータ^{a)}

対象患者	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{day0-168} (µg·day/mL)	t _{1/2} (day)	CL (L/day)	V _{ss} (L)
全体集団	19	433±79.5 (19)	11,800±3,760 (19)	22.3±10.6 (11)	0.236±0.121 (19)	4.42±1.26 (19)
尋常性天疱瘡	10	421±34.6 (10)	12,100±2,980 (10)	25.7±5.6 (5)	0.208±0.072 (10)	4.47±1.30 (10)
落葉状天疱瘡	8	444±119 (8)	10,900±4,640 (8)	19.4±13.4 (6)	0.279±0.165 (8)	4.52±1.28 (8)
尋常性天疱瘡/落葉状天疱瘡 ^{b)}	1	477	16,000	—	0.166	3.14

平均値±標準偏差 (例数)

a) 個々の被験者の薬物動態パラメータは、2 コンパートメントモデル又は 1 コンパートメントモデルに当てはめることにより算出

b) 臨床症状からは発症時の尋常性天疱瘡から落葉状天疱瘡に変化したと考えられる症状がみられ、病理診断においてもいずれかの病型に特定することが困難な組織像を示した症例

試験中止例 1 例を除く 19 例における本剤投与後の末梢血中 B 細胞数は、本剤投与開始 24 週間まで枯渇状態 (■/µL 以下) が維持された。

HACA 陽性例は、本剤投与前 20.0% (4/20 例)、本剤投与開始 24 週間後 26.3% (5/19 例 [本剤投与前陽性 1 例を含む]) に認められた。なお、試験中止 1 例は、本剤投与前及び中止時に HACA 陰性であった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本薬の薬物動態に対する民族差について

申請者は、本剤の薬物動態における民族差について、以下のように説明している。

外国人患者を対象とした PEMPHIX 試験 (6.2.1 参照) 及び日本人患者を対象とした KCTR-D006 試験 (6.2.2 参照) における本薬の薬物動態について、血清中本薬濃度の推移は図 1 のとおりであった。

両試験の選択及び除外基準並びに採血ポイントが異なることに留意する必要があるが、PEMPHIX 試験に比べ、KCTR-D006 試験において血清中本薬濃度が高値を示した。両試験の対象患者の体格の差 (平均体重: 77 kg [PEMPHIX 試験] 及び 67 kg [KCTR-D006 試験]) 等によるものと考えられ、既承認の適応症における検討も踏まえると、本薬の薬物動態について、日本人と外国人の被験者間で明らかな違いはないと考える。

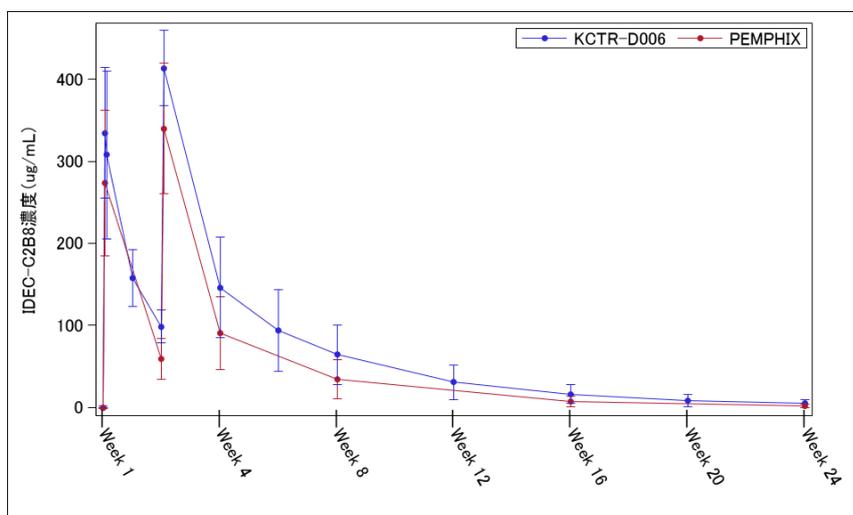


図 1 PEMPHIX 試験及び KCTR-D006 試験における血清中本薬濃度の推移⁵⁾

機構は、以上の説明を了承した。

6.R.2 HACA について

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

PEMPHIX 試験の二重盲検期間中 (投与開始後 52 週間) において、本剤投与後 HACA 陽性例の寛解持続達成割合は 40.0% (8/20 例) であり、本剤投与後 HACA 陰性例では 39.5% (17/43 例) であった。また、KCTR-D006 試験 (投与開始 24 週後) において、本剤投与後 HACA 陽性例の寛解率は 80.0% (4/5 例) であり、本剤投与後 HACA 陰性例では 73.3% (11/15 例) であった。PEMPHIX 試験及び KCTR-D006 試験における HACA 発現別の安全性成績は表 3 のとおりであり、HACA 陰性例と比較して HACA 陽性例で、重篤な有害事象の発現割合が高くなったものの⁶⁾、infusion reaction の発現割合に明らかな違いは認められず、また infusion reaction 以外の重篤なアレルギー反応や過敏反応の疑われる事象 (発熱、発赤、掻痒、呼吸困難等) の発現は認められていない。

⁵⁾ 定量下限値 (■ ng/mL) 未満のサンプルは、0 ng/mL として取り扱われた。

⁶⁾ 各試験における重篤な有害事象の発現状況は次のとおり。PEMPHIX 試験: HACA 陽性例 6 例 (ウイルス性肺炎、肺炎/上気道感染、感染性滑液包炎、イレウス、infusion reaction、骨盤骨折各 1 例)、HACA 陰性例 6 例 (infusion reaction 2 例、腎盂腎炎、急性腎盂腎炎/腹痛/蜂巣炎、肺塞栓症、錯感覚各 1 例)、KCTR-D006 試験: HACA 陽性例 1 例 (肺炎)、HACA 陰性例 1 例 (心不全/橈骨骨折/骨壊死)。

表 3 HACA 発現別の安全性成績

臨床試験 投与群	PEMPHIX 試験 (二重盲検期)		KCTR-D006 試験	
	本剤群 (63 例)		本剤群 (20 例)	
HACA 陰性/陽性	HACA 陰性 (43 例)	HACA 陽性 ^{a)} (20 例)	HACA 陰性 (15 例)	HACA 陽性 ^{a)} (5 例)
全有害事象	36 (83.7)	17 (85.0)	12 (80.0)	5 (100)
重篤な有害事象	6 (14.0)	6 (30.0)	1 (6.7)	1 (20.0)
中止に至った有害事象	0	0	1 (6.7)	0
副作用	22 (51.2)	8 (40.0)	4 (26.7)	1 (20.0)
infusion reaction	10 (23.3)	4 (20.0)	1 (6.7)	0

例数 (%)、a) 本剤投与後に少なくとも 1 回 HACA 陽性であった被験者

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

機構は、現時点で HACA の産生による有効性及び安全性への明らかな影響は認められておらず、本剤の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者への臨床使用にあたり、新たな懸念は示されていないと考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 4 に示す試験成績が提出された。

表 4 主な有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
海外	PEMPHIX 試験	III	プレドニゾン 60~120 mg/日又は 1.0~1.5 mg/kg/日相当量の OCS 投与を必要とする中等症~重症の尋常性天疱瘡患者	① 67 例 ② 68 例	①本剤 1 回量 1,000 mg/body を 1 コース目として Day 1 及び Day15 に、2 コース目として Day 168 及び Day 182 に点滴静脈内投与 ②MMF 500 mg を 1 日 2 回経口投与で開始後、Week 2 までに 1g を 1 日 2 回経口投与となるよう増量し、以降投与 52 週まで継続投与	有効性 安全性
国内	KCTR-D006 試験	II	PSL 治療中に再燃のため、PSL10mg/日への減量が困難な難治性天疱瘡 (腫瘍随伴性天疱瘡を除く) 患者	20 例	本剤 1,000 mg/body を 2 週間隔で 2 回 (Day0 及び Day 14) 点滴静脈内投与	有効性 安全性

7.1 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 及び 5.3.5.3-2 : PEMPPIX 試験 [2015 年 5 月~2019 年 10 月])

プレドニゾン⁷⁾ 60~120 mg/日又は 1.0~1.5 mg/kg/日相当量の OCS の投与を必要とする中等症から重症の尋常性天疱瘡患者 (目標例数 132 例 [各群 66 例]⁸⁾) を対象に、本剤の MMF に対する優越性及び安全性を検討するため、実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国、イスラエル、フランス等の 10 の国又は地域で実施された。

本試験の主な選択基準は表 5 のとおりであった。

⁷⁾ プレドニゾンは本邦で汎用されているステロイドである PSL のプロドラッグであり、投与後速やかに PSL に代謝され、ステロイドとしての力価・対応量 (mg) とともにプレドニゾン及び PSL は同一である (日本臨床免疫学会誌 2011; 34: 464-75)

⁸⁾ 主要評価項目である投与 52 週時における完全寛解持続率の期待値として本剤群 65%、MMF 群 40% と仮定し、有意水準両側 5% の下、検出力を約 80% 確保するために必要な例数は 2 群 122 例 (1 群 61 例) と算出された。試験中に、遠隔診療を実施した 10 例を有効性の解析から除外することとしたため、当該 10 例を考慮し、目標例数は 2 群 132 例 (1 群 66 例) とされた。

表5 主な選択基準

1. 24 カ月以内に皮膚又は粘膜生検により棘融解を認め、以下のいずれかの条件を満たし、尋常性天疱瘡と確定診断された患者
 - a) 蛍光抗体直接法により、表皮細胞間に IgG の沈着が認められる
 - b) 蛍光抗体間接法又は ELISA により、表皮細胞表面に対する抗デスモグレイン 3 抗体が検出される
2. PDAI スコア ≥ 15
3. プレドニゾン 60~120 mg/日又は 1.0~1.5 mg/kg/日相当量の OCS 投与を受け、治験責任医師により免疫抑制療法の追加による恩恵が期待できると判断された
4. 18 歳以上 75 歳以下の患者

本試験は二重盲検期（52 週間）及び後観察期（48 週間）で構成され、二重盲検期を完了又は治験を中止した患者は、後観察期に移行可能とされた。二重盲検期の用法・用量は、ダブルダミー法により、本剤 1,000 mg 又は本剤のプラセボを Day 1 及び Day 15（1 コース目）、Day 168 及び Day 182（2 コース目）に点滴静脈内投与⁹⁾、並びに投与 2 週後までは MMF 500 mg 又は MMF のプラセボを、以降は MMF 1 g 又は MMF のプラセボを 1 日 2 回経口投与することと設定された。すべての患者は治療開始時よりプレドニゾン 60 mg 又は 80 mg 相当量の OCS を併用することとされ¹⁰⁾、規定に従い漸減し、投与 24 週時までに OCS 投与を終了することとされた（表 6）。

表6 OCS の漸減スケジュール（PEMPHIX 試験）

ステップ	OCS (プレドニゾン相当量、mg/日)	投与期間	疾患活動性の有無 ^{a)}	
			無し	有り
1 ^{b)}	80	1 週間	ステップ 2 へ	ステップ A へ
A	120	1 週間	ステップ 2 へ	ステップ B へ
B	240	1 週間	ステップ A へ	試験中止 ^{c)}
2 ^{b)}	60	1 週間	1 ステップ進める	ステップ 1 へ
3	40	1 週間		1 ステップ戻る
4	30	2 週間		
5	20	2 週間		2 ステップ戻る
6	15	2 週間		
7	12.5	2 週間		
8	10	2 週間		
9	7.5	2 週間		
10	5	2 週間		
11	2.5	2 週間		ステロイド中止
12	0	完全寛解の間		

ステップ 1 又は 2 から開始し、ステップごとに定められた投与量・投与期間で OCS を投与し、疾患活動性がないと判断された場合には、1 ステップずつ進め、OCS 0 mg/日を目指すこととされた。ステップごとに定められた投与量・投与期間での OCS 投与により疾患活動性があると判断された場合には、ステップ 4 以前では、1 ステップずつ戻り、最大 240 mg/日（ステップ B）まで OCS を増量し、改善しない場合には、治療失敗とされた。ステップ 5~11 の OCS 投与により疾患活動性ありと判断された場合には、2 ステップ戻ることとされた。OCS 0 mg/日の投与で疾患活動性ありと判断された場合は、ステップ 5 から再開することとされた。

a) 疾患活動性の定義：新たな病変の出現又は既存病変の増悪

b) Day1 時点で経口プレドニゾン 80 mg/日相当の OCS を投与していた患者はステップ 1 から開始、60 mg/日相当の OCS を投与していた患者はステップ 2 から開始

c) 治療失敗

投与 12 週以前に治療失敗¹¹⁾と判断された患者は、試験を中止し、治験責任医師の判断により標準治療を行うこととされ、投与 12 週から投与 52 週までの間に治療失敗と判断された患者は、医師の判断によ

⁹⁾ Infusion reaction の予防のため、本剤群の全被験者は本剤投与 30 分前までにメチルプレドニゾン 100 mg が投与された。また、全被験者に対して、本剤又は本剤のプラセボの投与 30 分~60 分前にパラセタモール/アセトアミノフェン 1 g 及び抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン塩酸塩 50 mg 経口又は同種同効薬の相当量）が投与された。

¹⁰⁾ 試験登録時にプレドニゾン 60~120 mg/日又は 1.0~1.5 mg/kg/日相当量の OCS は、スクリーニング期間に疾患活動性や忍容性を考慮し、医師の判断により Day 1 までに 60 mg/日又は 80 mg/日へ漸減された。

¹¹⁾ 次の①~④が治療失敗と定義された。①病勢が一旦制御された患者で、OCS 漸減中の再燃により 2 週間を超えて OCS の 2 ステップ増量（20 mg/日以上）が必要となった場合、②1 週間にわたるプレドニゾン 240 mg/日相当量の OCS 治療にもかかわらず病勢制御に至らなかった場合、③MMF を 2 g/日（又はプラセボ）を超えて投与した場合、④医師判断により、非盲検下での本剤投与、免疫抑制剤投与、大量免疫グロブリン静注療法、血漿交換等の救援治療を実施した場合。

り適切な救済治療¹²⁾を行った上で、52週間の二重盲検期を継続することとされた。投与12週から投与24週までの間に本剤による救済治療が行われた患者は、Day 168及びDay 182の本剤又はプラセボの投与は実施しないこととされた。

無作為化¹³⁾され、1回以上治験薬が投与された135例（本剤群67例、MMF群68例）全例がITT集団及び安全性解析対象集団とされた。ITT集団のうち、遠隔診療が実施された10例を除外した125例（本剤群62例、MMF群63例）がmITT集団とされ、mITT集団が有効性解析対象集団とされた。また、後観察期には、124例（本剤群66例、MMF群58例）が移行した。

二重盲検期における中止例は、本剤群13.4%（9/67例）、MMF群42.6%（29/68例）に認められ、主な中止理由は、治験薬の薬効欠如（本剤群4.5%〔3/67例〕、MMF群25.0%〔17/68例〕）、有害事象（本剤群9.0%〔6/67例〕、MMF群8.8%〔6/68例〕）等であった。

後観察期における中止例は、本剤群10.6%（7/66例）、MMF群8.6%（5/58例）に認められ、主な中止理由は、追跡不能（本剤群3.0%〔2/66例〕、MMF群6.9%〔4/58例〕）、同意撤回（本剤群7.6%〔5/66例〕、MMF群0%）等であった。後観察期移行後に本剤が追加投与された症例は14例（本剤群3例、MMF群11例）であった。

有効性の主要評価項目である、投与開始後52週までに治療失敗に該当せず完全寛解持続¹⁴⁾を達成した被験者の割合（完全寛解持続達成率）は表7のとおりであり、本剤群とMMF群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、MMFに対する本剤の優越性が検証された。

表7 投与開始52週までの完全寛解持続達成率（mITT集団）

	本剤群	MMF群
投与開始52週までの完全寛解持続達成率	40.3 (25/62)	9.5 (6/63)
MMF群との差 ^{a)} [95%CI]	30.80 [14.70, 45.15]	—
p値 ^{b)}	<0.0001	—

%（例数）、欠測について、試験中止までに完全寛解持続の定義を満たさなかった被験者は無効と取り扱われた。

a) 罹患期間（スクリーニング前1年以内／1年以上）及び地理的地域（北アメリカ〔カナダ及び米国〕／北アメリカ以外の地域）を層としたMantel-Haenszelの方法

b) 有意水準両側5%、罹患期間（スクリーニング前1年以内／1年以上）及び地理的地域（北アメリカ〔カナダ及び米国〕／北アメリカ以外の地域）を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定

二重盲検期における有害事象は、本剤群85.1%（57/67例）、MMF群88.2%（60/68例）に認められ、主な事象は表8のとおりであった。

死亡は、MMF群1.5%（1/68例、小細胞肺癌）に認められ、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本剤群22.4%（15/67例〔infusion reaction 3例、感染性滑液包炎、腰椎骨折、腹痛／蜂巣炎／急性腎盂腎炎、錯感覚、ウイルス性肺炎、嵌頓臍ヘルニア、骨盤骨折、腎盂腎炎、イレウス、肺炎／上気道感染、皮膚感染、肺塞栓症各1例〕）、MMF群14.7%（10/68例〔infusion reaction、帯状疱疹／急性肺水腫、小細胞肺癌／肺塞栓症、蜂巣炎／敗血症、呼吸困難／心筋梗塞／肺塞栓症／肺炎／インフルエンザ、慢性閉塞性肺疾患、腎盂腎炎、吐血、皮膚潰瘍、尿閉各1例〕）に認められ、このうち本剤群6例（infusion reaction 3例、肺炎／上気道感染、感染性滑液包炎、腹痛各1例）、MMF群5例（肺炎／イ

¹²⁾ 救済治療法（他の免疫抑制剤、大量免疫グロブリン静注療法、血漿交換、本剤又はその他の治療法）や投与量、投与スケジュールについては治験責任医師の判断に基づき、適切な救済治療が実施することとされた。

¹³⁾ 罹患期間（スクリーニング前1年以内／スクリーニング前1年以上）及び地理的地域（北アメリカ〔米国及びカナダ〕／北アメリカ以外の地域）が層別因子とされた。

¹⁴⁾ OCS 0 mg/日でPDAIスコア0点が16週間以上継続している状態が完全寛解持続と定義された。

ンフルエンザ、帯状疱疹、尿閉、慢性閉塞性肺疾患、皮膚潰瘍各 1 例) については治験薬との因果関係が否定されなかった。

中止に至った有害事象は、本剤群 1.5% (1/67 例)、MMF 群 4.4% (3/68 例) に認められた。

副作用は、本剤群 47.8% (32/67 例)、MMF 群 51.5% (35/68 例) に認められた。

表 8 いずれかの群で 5%以上認められた有害事象 (二重盲検期、安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (67 例)	MMF 群 (68 例)	事象名	本剤群 (67 例)	MMF 群 (68 例)
infusion reaction	15 (22.4)	6 (8.8)	低リン血症	5 (7.5)	0
頭痛	10 (14.9)	6 (8.8)	無力症	4 (6.0)	4 (5.9)
リンパ球減少症	8 (11.9)	1 (1.5)	口腔咽頭痛	4 (6.0)	3 (4.4)
上気道感染	7 (10.4)	5 (7.4)	浮動性めまい	4 (6.0)	2 (2.9)
上咽頭炎	6 (9.0)	8 (11.8)	下痢	3 (4.5)	10 (14.7)
口腔カンジダ症	6 (9.0)	6 (8.8)	末梢性浮腫	2 (3.0)	6 (8.8)
咳嗽	6 (9.0)	2 (2.9)	脱毛症	2 (3.0)	5 (7.4)
関節痛	6 (9.0)	2 (2.9)	インフルエンザ	2 (3.0)	4 (5.9)
背部痛	6 (9.0)	1 (1.5)	悪心	2 (3.0)	4 (5.9)
疲労	5 (7.5)	3 (4.4)	高血圧	2 (3.0)	4 (5.9)
尿路感染	5 (7.5)	2 (2.9)	不眠症	1 (1.5)	6 (8.8)

例数 (%)

後観察期では、有害事象として感染症及び重篤な有害事象のみが評価された。

後観察期における感染症又は重篤な有害事象は、本剤群 16.7% (11/66 例)、MMF 群 10.3% (6/58 例) に認められた。

感染症は、本剤群 12.1% (8/66 例)、MMF 群 10.3% (6/58 例) に認められ、このうち重篤な感染症は本剤群 1 例 (敗血症性ショック) であった。重篤な有害事象は本剤群 6.1% (4/66 例、血球貪食性リンパ組織球症/敗血症性ショック、失神、脳血管発作、交通事故各 1 例)、MMF 群 1.7% (1/58 例、好中球性皮膚症) に認められ、このうち本剤群 1 例 (敗血症性ショック) は治験薬との因果関係が否定されなかった。

死亡及び中止に至った感染症又は重篤な有害事象は認められなかった。

本剤群から後観察期に移行し、本剤が追加投与された 3 例において、重篤な infusion reaction を含め、重篤な有害事象は認められず、感染症は本剤群 2 例 (皮膚カンジダ症、胃腸炎) に認められた。

7.2 国内臨床試験 (CTD 5.3.5.2-1 : KCTR-D006 試験 [2016 年 10 月~2019 年 3 月])

経口 PSL 治療中に再燃¹⁵⁾のため、経口 PSL10 mg/日への減量が困難な日本人難治性天疱瘡患者 (目標例数 10 例¹⁶⁾) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

本試験の主な選択基準は表 9 のとおりであった。

¹⁵⁾ 病勢が一旦コントロールされた患者で、次のいずれかの条件を満たす場合。a) 月に 3 個又はそれ以上の新生病変を認め、かつ 1 週間以内に自然消退しない、b) 既存病変に拡大を認める。

¹⁶⁾ 主要評価項目である投与 24 週時の寛解率の本剤群の期待値を 50%と仮定し、閾値 5%に対する単群の仮説検定において、有意水準両側 5%の下、検出力を約 80%確保するために必要な例数は 8 例と算出され、中止例や解析除外例を考慮して 10 例とされた。なお、安全性情報をできる限り集積するため、設定した登録期間終了までは目標例数の設定にかかわらず登録継続可能な計画とされ、最終的に 20 例が登録された。

表 9 主な選択基準

1. 経口 PSL 使用中又は経口 PSL と以下の最低限の併用療法のうち 1 剤のみ併用中の天疱瘡の確定診断例で、経口 PSL10 mg/日へ漸減中に PDAI スコアの再上昇を認めた（ただし、同意取得時点の PDAI スコアが 1 以上 50 点以下）。なお最低限の併用療法とは、アザチオプリン 100 mg/日以下、シクロスポリン 5 mg/kg/日以下、シクロホスファミド 100 mg/日以下、ミゾリビン 150 mg/日以下、MMF 3 g/日以下、メトトレキサート 7.5 mg/週以下、ジアフェニルスルホン 100 mg/日以下と定義された。
2. 同意取得時点で、経口 PSL 15～30 mg/日でスクリーニング期間中も経口 PSL 量の変更を必要としない
3. 仮登録（Day-14）から少なくとも 7 日の間隔を空けた 2 時点における PDAI スコアが不変又は悪化（許容変動幅：PDAI スコアが仮登録時の値の 3 倍以内かつ差が+20 点以内）
4. スクリーニング開始 30 日前から経口 PSL の用量が一定
5. 20 歳以上 80 歳以下の腫瘍随伴性天疱瘡を除く天疱瘡患者

用法・用量は、本剤 1,000 mg を Day 0 及び Day 14 に点滴静脈内投与¹⁷⁾することと設定された。経口 PSL は同意取得時点の用量を継続し、本剤の最終投与 2 週後（投与 4 週時）より規定に従って漸減し、投与 16 週時に 10 mg/日となるよう計画された（表 10）。経口 PSL の減量中に天疱瘡の症状が増悪した場合は、治験責任（又は分担）医師の判断により同意取得時の経口 PSL 量まで増量が許可され、増量後に減量する場合は投与量を 4 週間維持した後に実施することとされた。

表 10 OCS 漸減スケジュール (mg/日) (KCTR-D006 試験)

初期量	0 週	4 週	6 週	8 週	10 週	12 週	14 週	16 週	24 週
26-30	26-30	25	20	18	16	14	12	10	10
21-25	21-25	21-25	20	18	16	14	12	10	10
19-20	19-20	19-20	19-20	18	16	14	12	10	10
17-18	17-18	17-18	17-18	17-18	16	14	12	10	10
15-16	15-16	15-16	15-16	15-16	15-16	14	12	10	10

本剤を 1 回以上投与された 20 例全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

中止例は 1 例に認められ、中止理由は有害事象（重篤な有害事象〔肺炎〕）であった。

有効性の主要評価項目である投与 24 週時の寛解率¹⁸⁾は表 11 のとおりであり、投与 24 週時の寛解率の 95%信頼区間の下限値が事前に設定された閾値寛解率（5%¹⁹⁾）を上回った。

表 11 投与 24 週時の寛解率 (FAS, NRI)

投与 24 週時の寛解率 (%)	本剤群 (20 例)	
	寛解率 (%)	95%CI
[95%CI]	75.0 (15/20)	[50.9, 91.3]

Clopper-Pearson 法により信頼区間を算出

有害事象は 85.0%（17/20 例）に認められ、主な事象は表 12 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

¹⁷⁾ Infusion reaction の予防のため、本剤投与約 30 分前に抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤等が投与された。前投与薬の種類については治験責任（又は分担）医師の判断に委ねることとされ、医師の判断により、併用している経口 PSL の投与をもって前投与薬とすることも可能とされた。

¹⁸⁾ 完全寛解又は部分寛解を達成した被験者の割合。

完全寛解：PSL ≤ 10 mg/日及び最低限の併用療法による治療下で、天疱瘡による水疱*又は新たな紅斑**を認めない状態（PDAI スコアが 0 点）を 8 週間持続した場合。*水疱の新生数、米粒大以上の水疱を数えるものとする。**紅斑は、上皮化した部分や炎症後の色素沈着は含まず、米粒大以上のものを数えるものとする。

部分寛解：PSL ≤ 10 mg/日及び最低限の併用療法による治療を 8 週間継続中に、PSL を増量することなく、無治療又はステロイド外用剤等で 1 週間以内に治癒する一過性の病変のみの発現を認めた場合

¹⁹⁾ 本治験が対象とするステロイド治療抵抗性の天疱瘡患者では自然寛解率がほぼ 0%であることを鑑み 5%と設定された。

重篤な有害事象は、10.0%（2/20 例〔肺炎、心不全／橈骨骨折／骨壊死各 1 例〕）に認められ、このうち肺炎 1 例については治験薬との因果関係が否定されなかった。

中止に至った有害事象は、5%（1/20 例〔肺炎〕）に認められた。

副作用は、25.0%（5/20 例）に認められた。

表 12 2 例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤群（20 例）	事象名	本剤群（20 例）
上咽頭炎	7 (35.0)	肝機能異常	2 (10.0)
毛包炎	3 (15.0)	結膜炎	2 (10.0)
動悸	2 (10.0)	血中尿素増加	2 (10.0)
齲歯	2 (10.0)	中毒性皮疹	2 (10.0)

例数 (%)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

申請者は本剤の開発計画について、以下のように説明している。

本邦での開発開始時点で、海外で PEMPHIX 試験が既に開始されていたこと、また、本邦における天疱瘡患者数は極めて限られることを踏まえると、本邦単独で十分な症例数を集積し、対照群を設定した比較試験を実施し、日本人天疱瘡患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは困難であった。加えて、国内試験で対象とした OCS 漸減中に再燃が認められた天疱瘡患者に自然寛解は期待できないと考えられたことから、非盲検非対照試験であっても本剤の有効性について一定の評価は可能と想定された。したがって、KCTR-D006 試験を非盲検非対照試験として計画・実施し、以下の理由から、PEMPHIX 試験の成績も利用した上で、日本人天疱瘡患者における本剤の有効性及び安全性を説明することは可能と判断した。

- ・ 試験計画当時の国内外の天疱瘡治療ガイドラインにおいて、国内外で天疱瘡の診断基準及び治療体系は同様であり、また病態生理についても、天疱瘡の水疱形成にデスマグレイン 1 やデスマグレイン 3 に対する IgG 型自己抗体が関与していると考えられている点において差異はないと考えられた（天疱瘡診療ガイドライン. 日皮会誌 2010; 120: 1443-1460〕、J Eur Acad Dermatol Venereol 2015; 29: 405-414)
- ・ 既承認の適応症における検討等から、本剤の作用機序及び薬物動態に関して民族学的要因による明らかな違いは認められていない

また、PEMPHIX 試験及び KCTR-D006 試験における対象患者、有効性の評価項目、用法・用量、並びに対照薬及び併用薬については、以下のように設定することとした。

● 対象患者について

国内外の天疱瘡の診療ガイドラインにおいて、天疱瘡の治療導入期における薬物治療の第一選択は OCS とされ、OCS 単独で効果不十分な場合には、OCS に加えて免疫抑制剤（アザチオプリン、シクロスポリン等）や大量免疫グロブリン静注の併用、ステロイドパルス療法の実施等が考慮される。これらの薬物治療による病勢制御後は、無治療、低用量 OCS（PSL 換算 0.2mg/kg/日以下）又は最小限の補助療法での寛解の維持を目標として、患者の症状・状態を確認しながら OCS を漸減することとされ、OCS 減量中

に再燃が認められた場合には OCS の増量や、治療導入期に準じた治療を再開することとされている（天疱瘡診療ガイドライン．日皮会誌 2010;120:1443-60、J Eur Acad Dermatol Venereol 2015; 29: 405-414）。

上述の天疱瘡の治療体系等を踏まえ、PEMPHIX 試験では、治療導入期に一定量の OCS 治療で病勢が制御できない中等症から重症の尋常性天疱瘡患者を対象とし、KCTR-D006 試験では、病勢制御後、再燃のため OCS を治療目標である PSL 10 mg/日以下に減量困難な天疱瘡患者を対象とすることとした。また、天疱瘡の主な病型である尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡について、臨床症状²⁰⁾に若干の違いはあるものの、水疱形成における病態生理には、いずれもデスマグレイン 1 及び／又はデスマグレイン 3 に対する IgG 型自己抗体が関与していると考えられること、並びに両病型における治療目標及び治療法は同一であることから（天疱瘡診療ガイドライン．日皮会誌 2010;120:1443-60）、KCTR-D006 試験では両病型を併せて評価することとした。

● 用法・用量について

PEMPHIX 試験における用法・用量は、天疱瘡に対する本剤の有効性及び安全性を検討した複数の症例報告や小規模な非対照臨床試験の報告（JAMA Dermatol 2014; 150: 703-708、J Am Acad Dermatol 2013; 68: 404-411、J Am Acad Dermatol 2012; 67: 617-622 等）を踏まえ、欧米での関節リウマチに対する本剤の既承認用法・用量と同様に、本剤 1,000 mg の 2 週間隔 2 回投与と設定した。また、関節リウマチ等の既承認疾患と同様、尋常性天疱瘡においても本剤投与後約 6 カ月で B 細胞が回復し始めることが報告されていること等から（J Invest Dermatol 2008; 128: 2859-69、Sci Transl Med 2013 5: 175ra30）、PEMPHIX 試験では再燃を抑制し、寛解を維持する目的で、初回投与約 6 カ月後に 2 コース目の再投与を行うこととした。

KCTR-D006 試験では、PEMPHIX 試験に倣って用法・用量が設定されたが、1 コース投与により一定の有効性は評価可能と判断したことから、初回投与約 6 カ月後の再投与は設定しないこととした。

● 有効性評価項目について

国内外のガイドラインにおいて、天疱瘡の治療目標は、無治療、又は PSL 換算 10 mg/日以下の OCS 若しくは最小限の補助療法にて臨床的に症状を認めない寛解が維持されることとされている（天疱瘡診療ガイドライン．日皮会誌 2010;120:1443-60、J Eur Acad Dermatol Venereol 2015; 29: 405-414）。上述の治療目標を考慮し、PEMPHIX 試験における主要評価項目は、治療開始後 52 週までに治療失敗¹¹⁾に該当せず、完全寛解持続¹⁴⁾を達成した被験者の割合（完全寛解持続達成率）と設定し、OCS 総投与量等の評価項目を副次評価項目として設定することとした。

KCTR-D006 試験では、主要評価項目は投与 24 週時の寛解率（完全寛解又は部分寛解）¹⁸⁾と設定した。無治療又はステロイド外用剤等で 1 週間以内に治癒する一過性の病変のみの発現と定義される部分寛解についても臨床的意義はあると考えたこと、また天疱瘡患者では圧力をかけると表皮が剥離しやすく（ニコルスキー現象）、経過が良好な患者でも外傷や食事等の刺激により評価直前にびらんが生じる場合があることも考慮し、完全寛解に加え部分寛解も寛解率に含めることとした。また、国内ガイドラインにおいて、治療導入期及び治療維持期の病勢評価に有用とされている PDAI スコア及び血清抗体価（抗デスマグレイン 1/デスマグレイン 3 抗体）推移等を副次評価項目として設定した。

²⁰⁾ 尋常性天疱瘡は抗 Dsg1 抗体及び抗 Dsg3 抗体が検出され（粘膜優位型では抗 Dsg3 抗体のみ）、口腔粘膜の疼痛を伴う難治性びらん・潰瘍、皮膚に上背部や臀部などに好発する弛緩性水疱、びらんが特徴であり、落葉状天疱瘡は抗 Dsg1 抗体が検出され、頭部、顔面、胸、背等の脂漏部位に好発する薄い鱗屑、痂皮を伴った紅斑、弛緩性水疱、びらんが特徴である。

- 対照薬及び併用薬について

- ＜対照薬について＞

PEMPHIX 試験の計画当時、海外で MMF は天疱瘡治療薬としての適応は取得していなかったものの、海外ガイドラインにおいて、OCS で効果不十分のため追加治療が必要な天疱瘡患者に対して、OCS との併用で MMF を使用することが推奨され、天疱瘡治療に広く使用されていたことを踏まえ（J Eur Acad Dermatol Venereol 2015; 29(3): 405-414）、PEMPHIX 試験では MMF を対照薬とし、MMF に対する優越性を検証することとした。

- ＜併用薬について＞

天疱瘡治療の第一選択薬は OCS であるものの、中～高用量の OCS の長期投与による副作用は天疱瘡治療の課題であることから、本剤投与による OCS の早期減量効果を確認できるよう、PEMPHIX 試験及び KCTR-D006 試験における本剤投与後の OCS 減量速度は、国内外ガイドラインで推奨されている OCS 減量速度（国内ガイドラインでの減量目安：PSL 60～20 mg/日では 1～2 週で 1 回 1～5 mg/日、PSL 20 mg/日以下では 1～2 カ月で 1 回 3～1 mg）よりも早いものとした（表 6 及び表 10）。

機構は、本邦における天疱瘡患者数は極めて限られており、難治性の天疱瘡は自然寛解を期待できない疾患であるとの申請者の説明は理解できることから、KCTR-D006 試験を実施可能性の観点から非盲検非対照試験として実施し、海外の PEMPHIX 試験成績も踏まえて難治性の日本人尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは許容可能と判断した。

7.R.2 有効性について

申請者は、尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡に対する本剤の有効性を以下のように説明している。

経口プレドニゾン 60～120 mg/日又は 1.0～1.5 mg/kg/日相当量の OCS 治療を受けている中等症から重症の尋常性天疱瘡患者を対象とした PEMPHIX 試験において、主要評価項目である投与開始後 52 週までの期間における完全寛解持続達成率について、本剤群と MMF 群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、MMF に対する本剤の優越性が検証された（表 7）。主な有効性評価項目の成績は表 13 のとおりであり、いずれの評価項目及び評価時点においても、概ね本剤群で MMF 群を上回る改善傾向が認められた。

表 13 主な有効性評価項目の成績 (PEMPHIX 試験、mITT、OC)

		本剤群 (62 例)	MMF 群 (63 例)
完全寛解持続達成率	24 週	27.3 (15/55)	9.3 (4/43)
	52 週	45.8 (22/48)	18.5 (5/27)
24 週時寛解率	CR off	27.4 (17/62)	11.1 (7/63)
	CR on	4.8 (3/62)	3.2 (2/63)
	PR off	9.7 (6/62)	7.9 (5/63)
	PR on	1.6 (1/62)	12.7 (8/63)
52 週時寛解率	CR off	56.5 (35/62)	15.9 (10/63)
	CR on	6.5 (4/62)	4.8 (3/63)
	PR off	16.1 (10/62)	9.5 (6/63)
	PR on	3.2 (2/62)	15.9 (10/63)
疾患再燃割合		8.1 (5/62)	41.3 (26/63)
52 週までの OCS 総投与量 (mg) 中央値 [第一四分位、第三四分位]		2,775.0 [2,146.9、3,610.0] (62)	4,005.0 [2,662.5、5,815.0] (63)
ベースラインからの DLQI スコア変化量 (平均値±標準誤差)	ベースライン	10.14±7.89(57)	11.09±8.52 (58)
	24 週	-7.76±0.68 (52)	-4.12±0.73 (42)
	52 週	-8.87±0.53 (45)	-6.00±0.66 (27)
PDAI スコア	ベースライン	24.85±14.35 (62)	23.36±18.35 (63)
	12 週	6.60±10.48 (57)	7.58±11.06 (59)
	24 週	2.26 ±3.49 (55)	6.15±8.99 (43)
	52 週	0.51±1.58 (48)	3.06±4.36 (27)
PDAI スコア (皮膚)	ベースライン	11.69±10.3 (62)	10.83±12.96 (63)
	12 週	2.7±6.09 (56)	3.51±8.15 (57)
	24 週	0.94±2.63 (54)	2.08±4.7 (52)
	52 週	0.31±1.2 (50)	1.36±3.24 (44)
PDAI スコア (粘膜)	ベースライン	10.38±10.4 (62)	9.64±11.31 (63)
	12 週	3.66±6.58 (56)	2.99±5.43 (57)
	24 週	1.73±4.67 (54)	4.93±7.11 (52)
	52 週	0.24±0.77 (50)	2.36±3.87 (44)
抗デスモグレイン 1 抗体価 (U/mL)	ベースライン	65.07±66.39 (60)	64.45±66.73 (57)
	8 週	17.72±28.08 (50)	25.88±40.59 (56)
	24 週	6.67±12.19 (53)	20.04±36.81 (46)
	52 週	3.32±7.73 (40)	28.07±49.28 (25)
抗デスモグレイン 3 抗体価 (U/mL)	ベースライン	121.25±76.26 (60)	124.74±62.49 (57)
	8 週	69.69±67.24 (50)	82.71±57.77 (56)
	24 週	42.51±52.33 (53)	91.57±63.78 (46)
	52 週	17.41±24.76 (40)	93.90±67.41 (25)

特に記載のないかぎり、% (例数) 又は平均値±標準偏差 (例数) で示す。

完全寛解持続：プレドニゾン 0 mg/日で PDAI スコア 0 点が 16 週間持続

CR off therapy (CR off)：プレドニゾン 0 mg/日で PDAI スコア 0 点が 8 週間持続

CR on minimal therapy (CR on)：ステロイド外用剤又はプレドニゾン ≤10 mg/日で PDAI スコア 0 点が 8 週間持続

PR off therapy (PR off)：無治療で 1 週間以内に治癒する一過性の病変のみの発現を認める状態が 8 週間持続

PR on minimal therapy (PR on)：ステロイド外用剤を含む最低限の治療*で、1 週間以内に治癒する一過性の病変のみの発現を認める状態が 8 週間持続

※PEMPHIX 試験における最低限の治療は、8 週間以上にわたるプレドニゾン ≤10 mg/日の併用と定義された。

PEMPHIX 試験の主要評価項目の部分集団解析は表 14 のとおりであり、ベースライン時の PDAI スコアが 45 超の集団を除き、いずれの部分集団においても本剤群が MMF 群を上回る傾向が認められた。なお、ベースライン時の PDAI スコアが 45 超の集団 (本剤群 4 例、MMF 群 9 例) は例数が少なく、解釈には限界があるが、本剤群 4 例中 2 例で投与 52 週時の CR off therapy を達成したことを踏まえると、当該集団における本剤の有効性の欠如を示唆する結果ではないと考える。

表 14 患者背景別の投与 52 週時における完全寛解持続達成率 (PEMPHIX 試験、mITT)

		本剤群 (62 例)	MMF 群 (63 例)
性別	男性	35.5 (11/31)	10.7 (3/28)
	女性	45.2 (14/31)	8.6 (3/35)
年齢	50 歳以下	40.6 (13/32)	7.3 (3/41)
	50 歳超	40.0 (12/30)	13.6 (3/22)
BMI	25 未満	36.4 (8/22)	10.0 (2/20)
	25 以上 30 未満	37.5 (9/24)	16.7 (3/18)
	30 以上	50.0 (8/16)	4.2 (1/24)
地域	北米	42.9 (9/21)	0 (0/21)
	その他	39.0 (16/41)	14.3 (6/42)
罹患期間	1 年未満	41.8 (23/55)	7.5 (4/53)
	1 年以上	28.6 (2/7)	20.0 (2/10)
病態 ^{a)}	初発	39.6 (19/48)	9.1 (4/44)
	既治療	42.9 (6/14)	10.5 (2/19)
病変部位	粘膜のみ	11.1 (1/9)	0 (0/13)
	粘膜皮膚	44.4 (20/45)	9.8 (4/41)
	皮膚のみ	50.0 (4/8)	12.5 (1/8)
ベースラインの PDAI スコア	15 未満	50.0 (8/16)	23.8 (5/21)
	15 以上 45 以下	40.5 (17/42)	0 (0/33)
	45 超	0 (0/4)	11.1 (1/9)
ベースラインのプレドニゾン投与量	60 mg/日	35.9 (14/39)	14.3 (5/35)
	80 mg/日	36.4 (4/11)	0 (0/16)

% (例数)、欠測について、試験中止までに完全寛解持続の定義を満たさなかった被験者は無効と取り扱われた。

a) 既治療は罹患期間 6 カ月以上かつ前治療あり、初発はそれ以外と定義された。

再燃のため経口 PSL10 mg/日への減量が困難な難治性の日本人天疱瘡患者を対象とした KCTR-D006 試験において、主要評価項目である投与 24 週時の寛解率 [95%信頼区間] は 75.0% [50.9, 91.3] であり、投与 24 週時の寛解率の 95%信頼区間の下限値が、ステロイド治療抵抗性の天疱瘡患者における自然寛解率がほぼ 0%との想定に基づき事前に設定された閾値寛解率である 5%を上回った (表 11)。また、天疱瘡の病型別の有効性は表 15 のとおりであり、尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の病型による有効性の差異は認められなかった。

表 15 天疱瘡の病型別の投与 24 週時の寛解率 (FAS、NRI)

	病型 (症例数)			合計
	尋常性天疱瘡	落葉状天疱瘡	尋常性天疱瘡/落葉状天疱瘡 ^{a)}	
寛解率 (完全寛解又は部分寛解)	72.7% (8/11 例)	75.0% (6/8 例)	100.0% (1/1 例)	75.0% (15/20 例)
完全寛解達成率	45.5% (5/11 例)	62.5% (5/8 例)	100.0% (1/1 例)	55.0% (11/20 例)

a) 臨床症状からは発症時の尋常性天疱瘡から落葉状天疱瘡に変化したと考えられる症状がみられ、病理診断においてもいずれかの病型に特定することが困難な組織像を示した症例

主な有効性評価項目の成績は表 16 のとおりであり、いずれの評価項目、評価時点、病型においても、本剤の投与開始により概ね改善傾向が認められた。

表 16 主な有効性評価項目の成績 (KCTR-D006 試験、FAS、OC)

		全体集団 (20 例) ^{a)}	尋常性天疱瘡 (11 例)	落葉状天疱瘡 (8 例)
寛解率 ^{b)}	24 週	75.0 (15/20)	72.7 (8/11)	75.0 (6/8)
PDAI スコア	ベースライン	11.7±7.7 (20)	9.7±6.9 (11)	14.6±8.8 (8)
	4 週	7.9±8.0 (19)	6.9±6.3 (10)	9.8±10.3 (8)
	12 週	2.8±4.4 (19)	3.1±4.2 (10)	2.8±5.1 (8)
	24 週	1.8±4.3 (19)	1.5±3 (10)	2.4±6 (8)
PDAI (皮膚)	ベースライン	8.2±7.5 (20)	5±5.8 (11)	12.8±7.9 (8)
	4 週	5.7±7 (19)	3.9±4.9 (10)	8.3±9.1 (8)
	12 週	1.8±3.6 (19)	1.8±3.7 (10)	2±3.7 (8)
	24 週	1.2±3.2 (19)	0.7±1.9 (10)	1.9±4.5 (8)
PDAI (頭皮)	ベースライン	1.8±1.8 (20)	1.5±1.9 (11)	1.9±1.7 (8)
	4 週	1.2±1.4 (19)	1±1.5 (10)	1.5±1.5 (8)
	12 週	0.5±1 (19)	0.3±0.7 (10)	0.8±1.4 (8)
	24 週	0.3±1 (19)	0.2±0.6 (10)	0.5±1.4 (8)
PDAI (粘膜)	ベースライン	1.8±3.3 (20)	3.3±4 (11)	0±0 (8)
	4 週	1.1±2.7 (19)	2±3.6 (10)	0±0 (8)
	12 週	0.5±1.6 (19)	1±2.2 (10)	0±0 (8)
	24 週	0.3±1.4 (19)	0.6±1.9 (10)	0±0 (8)
抗デスモグレイン 1 抗体価 (U/mL)	ベースライン	309.16±326.86 (20)	196.65±251.86 (11)	462.25±390.72 (8)
	4 週	161.75±147.68 (19)	104.13±132.4 (10)	242.04±144.24 (8)
	12 週	49.24±52.91 (19)	32.97±42.34 (10)	75.54±58.3 (8)
	24 週	58.43±95.77 (19)	31.35±64.35 (10)	99.4±121.79 (8)
抗デスモグレイン 3 抗体価 (U/mL)	ベースライン	257.52±364.18 (20)	441.76±402.7 (11)	1.5±0 (8)
	4 週	162.45±241.28 (19)	292.16±273.31 (10)	1.5±0 (8)
	12 週	76.54±131.02 (19)	142.41±155.34 (10)	1.5±0 (8)
	24 週	85.36±181.18 (19)	160.61±228.85 (10)	1.5±0 (8)

% (例数)、平均値±標準偏差 (例数)

a) 1 例は臨床症状が尋常性天疱瘡から落葉状天疱瘡に変化し、病理診断においても病型の特定が困難であった

b) 寛解: 完全寛解+部分寛解

KCTR-D006 試験の部分集団解析は表 17 のとおりであり、一部の部分集団は例数が非常に限られており結果解釈には注意を要するが、各部分集団における本剤の有効性に明らかな差異は認められなかった。重症 (PDAI 25 以上) 集団 (2 例) では、いずれの症例も寛解には至らなかったものの、PDAI スコアの低下等が認められた²¹⁾。

表 17 患者背景別の投与 24 週時の寛解率 (KCTR-D006 試験)

ベースライン時の背景因子		寛解率	過去の治療歴		寛解率
年齢 (中央値 48 歳)	48 歳未満	75 (6/8)	免疫抑制剤	あり	76.5 (13/17)
	48 歳以上	75 (9/12)		なし	66.7 (2/3)
体重 (中央値 62.45 kg)	62.45 kg 未満	80 (8/10)	免疫グロブリン静注療法	あり	66.7 (8/12)
	62.45 kg 以上	70 (7/10)		なし	87.5 (7/8)
罹病期間	1 年未満	50.0 (2/4)	エンドキサンパルス	あり	100 (3/3)
	1 年以上 3 年未満	85.7 (6/7)		なし	70.6 (12/17)
	3 年以上	77.8 (7/9)	ステロイドパルス	あり	75 (6/8)
15-16 mg/日	87.5 (7/8)	なし		75 (9/12)	
経口 PSL 投与量	17-18 mg/日	50.0 (2/4)	併用薬		寛解率
	19-20 mg/日	75.0 (3/4)	免疫抑制剤	あり	73.3 (11/15)
	21-25 mg/日	100.0 (1/1)		なし	80.0 (4/5)
	26-30 mg/日	66.7 (2/3)	アザチオプリン	あり	78.6 (11/14)
	軽症 (8 以下)	87.5 (7/8)		なし	66.7 (4/6)
PDAI	中等症 (9~24)	80.0 (8/10)	シクロスポリン	あり	0 (0/1)
	重症 (25 以上)	0 (0/2)		なし	78.9 (15/19)

% (例数)

²¹⁾ 落葉状天疱瘡 1 例 (ベースライン時: PDAI 25、抗デスモグレイン 1 抗体価 463 U/ml→投与 24 週時: PDAI 2、抗デスモグレイン 1 抗体価 27 U/ml)、落葉状天疱瘡: 1 例 (ベースライン時: PDAI 27、抗デスモグレイン 1 抗体価 294 U/ml→投与 24 週時: PDAI 17、抗デスモグレイン 1 抗体価 207 U/ml)。

以上より、難治性の日本人尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者に対する本剤の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

一定量の OCS 治療で病勢が制御できない中等症から重症の尋常性天疱瘡患者を対象とした PEMPHIX 試験において、主要評価項目である投与 52 週時の完全寛解持続達成率について、MMF 群に対する本剤群の優越性が検証され、その他の有効性評価項目においても本剤群で概ね MMF 群を上回る改善傾向が認められた。また、再燃のため OCS 減量が困難な尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者を対象とした KCTR-D006 試験において、主要評価項目である投与 24 週時の寛解率に加え、他の有効性評価項目についても病型を問わず、本剤投与により概ね改善傾向が認められたことや、尋常性天疱瘡と落葉状天疱瘡の病態生理等も踏まえると（7.R.1 参照）、一定量の OCS で十分な効果が得られず追加治療が必要又は病勢制御後の OCS 減量が困難な難治性の日本人尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.3 安全性について

申請者は、KCTR-D006 試験及び PEMPHIX 試験、並びに他の適応症患者を対象とした臨床試験成績等に基づき、尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者に対する本剤の安全性を以下のように説明している。

検討した臨床試験における本剤の安全性の概要及び注目すべき有害事象の発現状況は表 18 のとおりであり、試験間で患者背景、併用薬等が異なるため比較には限界があるが、尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者に本剤を投与した時の安全性プロファイルは、他の適応症患者における安全性プロファイルと比較して明らかな違いは認められておらず、新たな安全性上の懸念は示されていない。

KCTR-D006 試験において、PEMPHIX 試験の本剤群と比較して肝機能障害及び黄疸、並びに心障害（動悸 2 例、心不全 1 例）の発現割合が高い傾向が認められているものの、いずれも既承認疾患においても認められている事象であり、また心障害のうち 1 例（動悸）は本剤投与との因果関係が否定されていないが重症度は軽症又は症状なしと判断されており、残る 2 例の心障害（心不全、動悸各 1 例）並びに肝機能障害及び黄疸の全例は、本剤投与との因果関係が否定されていることから、日本人天疱瘡患者において明らかな安全性上の懸念は認められていない。

また、難治性のネフローゼ症候群患者等を対象として実施済みの使用成績調査、及び最新の定期的安全性最新報告（2019 年 11 月 18 日～2020 年 11 月 17 日）等を踏まえた国内外の製造販売後における既承認効能・効果での安全性プロファイルとの比較においても、天疱瘡患者において新たな安全性上の懸念は認められていない。

以上より、既承認効能・効果における安全性プロファイルと比較して、尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者における本剤の安全性について現時点で明らかな懸念は示唆されていないことから、既承認効能・効果と同様の安全対策を実施することにより、尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者における本剤投与時の安全性リスクは管理可能と考える。

表 18 天疱瘡患者及び他の適応症患者における本剤の安全性の概要及び注目すべき有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

対象疾患	天疱瘡患者			SSc 患者	小児期発症難治性ネフローゼ症候群患者
	KCTR-D006 試験 ^{o)}	PEMPHIX 試験 ^{d)} (二重盲検期)		IDEC-C2B8 試験 ^{e)}	RCRNS-01 試験 ^{f)}
投与群	本剤群	本剤群	MMF 群	本剤群	本剤群
例数	20	67	68	48	24
総観察期間 (人・年)	8.84	60.77	51.94	35.79	22.64
有害事象の概略					
有害事象	17 (85.0) 780.5	57 (85.1) 574.3	59 (86.8) 564.1	45 (93.8) 505.7	24 (100.0) 1,576.9
重篤な有害事象	2 (10.0) 45.2	15 (22.4) 31.3	10 (14.7) 32.7	3 (6.3) 14.0	10 (41.7) 70.7
死亡	0	0	1 (1.5) 1.9	0	0
中止に至った有害事象	1 (5.0) 11.3	1 (1.5) 1.6	3 (4.4) 7.7	1 (2.1) 2.8	0
副作用	5 (25.0) 101.8	32 (47.8) 143.2	35 (51.5) 148.2	38 (79.2) 209.6	24 (100.0) 1,453.2
注目すべき有害事象					
感染症	11 (55.0) 226.2	42 (62.7) 121.8	37 (54.4) 165.6	36 (75.0) 167.6	23 (95.8) 508.0
重篤な感染症	1 (5.0) 11.3	6 (9.0) 13.2	4 (5.9) 11.6	1 (2.1) 2.8	3 (12.5) 13.3
結核	0	0	0	0	0
B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪	0	0	0	0	0
血液障害 ^{a)}	0	4 (6.0) 8.2	1 (1.5) 1.9	5 (10.4) 22.4	9 (37.5) 61.8
Grade3 以上の血液障害 ^{a)}	0	1 (1.5) 1.6	0	2 (4.2) 5.6	4 (16.7) 17.7
肝機能障害、黄疸 ^{b)}	2 (10.0) 22.6	0	1 (1.5) 1.9	1 (2.1) 2.8	0
腎障害	0	6 (9.0) 11.5	5 (7.4) 11.6	1 (2.1) 2.8	2 (8.3) 8.8
皮膚・粘膜障害 (SJS、TEN)	0	0	0	0	0
心障害	3 (15.0) 45.2	5 (7.5) 9.9	3 (4.4) 5.8	14 (29.2) 44.7	2 (8.3) 13.3
間質性肺炎	0	0	0	0	0
infusion reaction	1 (5.0) 22.6	15 (22.4) 36.2	6 (8.8) 13.5	1 (2.1) 2.8	19 (79.2) 181.1
投与部位反応	—	—	—	—	—
消化管穿孔・閉塞	0	1 (1.5) 1.7	0	0	0
血圧下降	0	2 (3.0) 3.3	1 (1.5) 1.9	0	0
悪性腫瘍	0	0	1 (1.5) 1.9	0	0
進行性多巣性白質脳症 (PML)	0	0	0	0	0
可逆性後白質脳症症候群 (RPLS)	0	0	0	0	0

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

- 白血球数減少、好中球数減少、汎血球減少、無顆粒球症、血小板数減少を集計した。
- 器官別大分類が「肝胆道系障害」、又は基本語が「黄疸」を集計した。
- 治験薬投与開始日から観察期間終了までの 24 週間に発現した事象を集計した。
- 治験薬投与開始日から二重盲検期の 52 週間（MMF 投与終了日）に発現した事象を集計した。
- 二重盲検期に本剤が投与された患者は二重盲検期本剤初回投与日から長期投与期観察終了日まで、二重盲検期でプラセボを投与された患者で長期投与期間に本剤が投与された患者は長期投与期本剤初回投与日～長期投与期観察終了日に発現した事象を集計した。
- 治験薬投与開始日から観察期間終了日までの 52 週間に発現した事象を集計した。

機構は、以下のように考える。

尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者における本剤の安全性プロファイルについて、既承認効能・効果における安全性プロファイルと比較して、現時点で明らかな安全性上の懸念は示唆されておらず、重篤な感染症等、既知の副作用の発現に留意するとともに、尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の治療に精通している医師のもとで本剤を使用する旨の注意喚起を行う等、既承認効能・効果で実施されている内容と同様の安

全対策を実施することが適切と判断した。なお、臨床試験における日本人尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者における検討例数は非常に限られていることから、製造販売後の調査等において本剤の安全性情報を引き続き収集し、得られた情報を医療現場に適宜情報提供することが重要と考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の治療において想定される本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

天疱瘡の薬物治療の第一選択はOCSとされ、OCS単独で効果不十分な場合には、OCSに加えて免疫抑制剤（アザチオプリン、シクロスポリン等）や大量免疫グロブリン静注の併用、ステロイドパルス療法の実施等が考慮される。また、皮膚及び口腔内の水疱、びらん、潰瘍に対して外用剤（副腎皮質ステロイド等）が使用されている。これらの薬物治療による病勢制御後は、無治療、低用量OCS（PSL 0.2mg/kg/日以下）又は最小限の補助療法による寛解の維持を目標として、患者の症状・状態を確認しながらOCSを漸減することとされ、OCS減量中に再燃が認められた場合にはOCS増量や治療導入期に準じた治療を再開することとされている（天疱瘡診療ガイドライン、日皮会誌 2010;120:1443-60）。

このような天疱瘡治療の実態を踏まえ、病勢コントロールのために一定量のOCS投与が必要な中等症から重症の尋常性天疱瘡患者を対象としたPEMPHIX試験、及び再燃によりPSL 10mg/日以下へのOCSの減量が困難な難治性の天疱瘡患者を対象としたKCTR-D006試験において、それぞれ主要評価項目である投与52週時までの完全寛解持続達成率及び投与24週時の寛解率や、その他複数の評価項目において本剤投与による改善傾向が認められ（7.R.2参照）、安全性は許容可能であった（7.R.3参照）。

以上より、本剤はOCS等の既存治療で十分な効果が得られない又は再燃によりOCSの減量が困難な難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者に対して、OCS等による既存治療に上乗せして使用される薬剤になると考える。

機構は以下のように考える。

臨床的位置付けに関する申請者の説明は理解でき、これまでの7.R.1から7.R.3までの検討を踏まえ、本剤はOCS等の既存治療で十分な効果が得られない又は再燃のためOCSの減量が困難な、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者に対する新たな治療薬として、OCS等による既存治療に上乗せして使用される薬剤と想定することが適切と判断した。また、本剤の安全性プロファイル等を踏まえると、本剤の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者への投与にあたっては、当該疾患の診断及び治療に精通した医師が、臨床試験の対象患者、併用薬等も含めた臨床試験成績を理解した上で、個々の患者の状態で想定されるベネフィットとリスクを慎重に判断し、診療ガイドライン等の最新の情報も参考に、本剤の投与の適否を慎重に判断することが重要と考える。なお、尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の治療体系及び本剤の位置付けは、製造販売後の調査等も踏まえ、関連学会等において議論されていくことを期待したい。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.5 効能・効果について

機構は、提出された資料、7.R.2、7.R.3 及び 7.R.4 の項における検討を踏まえ、本剤の効能・効果は申請のとおり、「難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡」と設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.6 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、以下のように説明している。

PEMPHIX 試験及び KCTR-D006 試験において、尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者に対して本剤の有効性が示され、安全性は許容可能であったことから (7.R.2、7.R.3)、本剤の用法・用量は、本剤 1 回 1,000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回点滴静注すると設定することが適切と判断した。

また、PEMPHIX 試験では、初回投与 24 週後から本剤の再投与が行われており、現時点で本剤の再投与を制限するほどの問題は認められていないと考える。なお、PSL 10 mg/日へ減量するまでに再燃 (PDAI スコア再上昇) が認められた患者を対象とした国内臨床研究 (PEM-RTX_SAFETY 試験)²²⁾において、14 例中 7 例で本剤の再投与が実施され (2021 年 8 月時点)、本剤投与を終了した 6 例の PDAI スコア等の結果は表 19 のとおりであり、再投与前と比較して症状の改善傾向が示唆された。また、当該研究における有害事象は 100% (6/6 例) に認められたものの、いずれも本剤の有害事象として既知の事象であった。本剤と因果関係の否定できない事象は 4 例 6 件 (注入に伴う反応/蕁麻疹、リンパ球数減少、AST 増加/ALT 増加、肝機能異常、各 1 例) であり、いずれも転帰は回復であった。

表 19 PEM-RTX_SAFETY 試験における本剤再投与にかかる有効性

症例	年齢 (歳)	病型	開始時 PSL (mg/日)	併用療法	投与 24 週後完解	PDAI スコア		天疱瘡抗体価 (U/mL) ^{a)}	
						投与前	投与 24 週後	投与前	投与 24 週後
1	42	PV	10	アザチオプリン	無	10	2	180	5.8
2	72	PV	10	シクロスポリン	無	7	0	328	104
3	49	PV	11	シクロスポリン	有	29	0	352	4.5
4	49	PV	16	アザチオプリン	有	3	0	< 3.0	< 3.0
5	49	PF	14	アザチオプリン	無	10	1	498	44.7
6	54	PV	12	なし	無	29	7	1,460	1,120

PV：尋常性天疱瘡、PF：落葉状天疱瘡、

a) デスマグレイン 1 又は 3 に対する自己抗体

以上より、現時点で本剤の再投与にあたって明らかな問題は認められていないと考えるが、再投与時の有効性及び安全性に関する情報は限られていることから、既承認疾患と同様に、本剤の再投与にあたっては、病勢評価に有用な抗デスマグレイン抗体価や患者の臨床症状に応じて、患者のリスク・ベネフィットを十分に考慮し、実施の可否を慎重に検討することが重要と考える。

機構は、以下のように考える。

提出された資料、7.R.2 及び 7.R.3 の項における検討を踏まえ、本剤の難治性尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡に対する用法・用量を申請のとおり、本剤 1 回 1,000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回点滴静脈内投与すると設定することは可能と判断した。

²²⁾ PSL を 10 mg/日に減量するまでの間に PDAI スコアの再上昇を認める、登録時 PDAI スコア 1 以上の成人天疱瘡患者を対象とした、単施設非盲検非対称の臨床研究 (慶應義塾大学皮膚科で 2017 年 5 月から実施中)。登録時の PSL 投与量を継続したまま、本剤 1,000 mg/body を 2 週間隔で合計 2 回投与し、24 週後まで観察する計画とされ、本試験では本剤投与歴のある患者についても、最終の本剤投与から起算して 24 週以上あけて登録、投与することが可能とされた。

また、PEMPHIX 試験では初回投与 24 週後から本剤の再投与が行われていることに加えて、PEM-RTX_SAFETY 試験から得られた情報等も踏まえると、現時点で本剤の再投与を制限するほどの問題は認められていないが、PEMPHIX 試験における投与間隔を情報提供するとともに、本剤の再投与にあたっては、既承認疾患と同様に、実施の可否を慎重に検討するよう添付文書で注意喚起し、製造販売後の調査等において、本剤が再投与された症例の安全性及び有効性についても可能な限り情報収集することが重要と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.7 製造販売後の安全対策について

機構は、以下のように考える。

7.R.3 における検討のとおり、現時点では既承認疾患における安全性リスクを明らかに上回る新たな懸念は示唆されていない。しかしながら、日本人尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者の検討例数は少なく、特に本剤再投与時の情報は限られていること等から、日本人尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者における本剤投与時の安全性及び有効性について、製造販売後の調査等において引き続き検討することが適切と判断した。

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

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

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

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

10. その他

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

項目	定義
完全寛解持続	OCS 0 mg/日で PDAI スコア 0 点が 16 週間以上継続
完全寛解持続達成率	治療失敗に該当せず完全寛解維持を達成した被験者の割合
完全寛解	<p>【PEMPHIX 試験】 <u>CR off therapy (CR off)</u> OCS 0 mg/日で PDAI スコア 0 点が 8 週間持続</p> <p><u>CR on minimal therapy (CR on)</u> ステロイド外用剤又は経口プレドニゾン\leq10 mg/日相当量の OCS で PDAI スコア 0 点が 8 週間持続</p> <p>【KCTR-D006 試験】 PSL\leq10 mg/日及び最低限の併用療法^{a)}による治療下で、天疱瘡による水疱^{b)}又は新たな紅斑^{c)}を認めない状態 (PDAI スコア 0 点) を 8 週間持続した場合</p> <p>a) アザチオプリン 100 mg/日以下、シクロスポリン 5 mg/kg/日以下、シクロホスファミド 100 mg/日以下、ミズリビン 150 mg/日以下、MMF 3 g/日以下、メトトレキサート 7.5 mg/週以下、ジアフェニルスルホン 100 mg/日以下と定義</p> <p>b) 水疱の新生数、米粒大以上の水疱を数えるものとする</p> <p>c) 紅斑は、上皮化した部分や炎症後の色素沈着は含まず、米粒大以上のものを数えるものとする</p>
部分寛解	<p>【PEMPHIX 試験】 <u>PR off therapy (PR off)</u> 無治療で 1 週間以内に治癒する一過性の病変のみの発現を認める状態が 8 週間持続</p> <p><u>PR on minimal therapy (PR on)</u> ステロイド外用剤を含む最低限の治療 (8 週間以上にわたる経口プレドニゾン\leq10 mg/日相当量の OCS) で、1 週間以内に治癒する一過性の病変のみの発現を認める状態が 8 週間持続</p> <p>【KCTR-D006 試験】 PSL\leq10 mg/日及び最低限の併用療法による治療を 8 週間継続中に、PSL を増量することなく、無治療又はステロイド外用剤等で 1 週間以内に治癒する一過性の病変のみの発現を認めた場合</p>
寛解率(完全寛解又は部分寛解)	完全寛解又は部分寛解を達成した被験者の割合
PDAI スコア、PDAI (皮膚)、PDAI (頭皮)、PDAI (粘膜)	「皮膚」、「頭皮」、「粘膜」の 3 分類から構成され、皮膚はさらに耳、鼻、顔 (鼻・耳を除く) 等 12 部位に、粘膜はさらに眼、鼻腔、頬粘膜等 12 部位から成り、部位ごとにびらん/水疱又は紅斑の状態を 0 点~10 点で評価する。PDAI スコアは全 25 部位の合計スコアであり、PDAI (皮膚)、PDAI (頭皮)、PDAI (粘膜) は、それぞれ「皮膚」、「頭皮」、「粘膜」の分類ごとの PDAI 合計スコアである。

以上

審査報告 (2)

令和3年11月24日

申請品目

[販売名] リツキサン点滴静注 100 mg、同点滴静注 500 mg
[一般名] リツキシマブ（遺伝子組換え）
[申請者] 全薬工業株式会社
[申請年月日] 令和3年3月29日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性、安全性、効能・効果、用法・用量、臨床的位置付け及び製造販売後の安全対策について

専門協議において、審査報告(1)に記載した本剤の有効性、安全性、効能・効果、用法・用量、臨床的位置付け及び製造販売後の安全対策に関する機構の判断は専門委員から支持され、再投与も含めた長期投与時の安全性等については、製造販売後の調査等において情報収集を行うことが適切との意見が出された。

機構は、審査報告(1)の「7.R.7 製造販売後の安全対策について」の項における検討及び専門協議での議論等を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表20に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表21に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、これらの事項を検討可能な製造販売後の調査等の実施を申請者に指示した。

表 20 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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

(変更なし)

表 21 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ ABOi 腎移植における使用成績調査 ・ ABOi 肝移植における使用成績調査(全例調査) ・ CD20 陽性の慢性リンパ性白血病における一般使用成績調査 ・ SSc における市販直後調査 ・ SSc における一般使用成績調査 ・ <u>難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡における一般使用成績調査</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ABOi 腎移植における使用成績調査 ・ ABOi 肝移植における使用成績調査(全例調査) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 難治性ネフローゼ症候群における医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作成と提供 ・ ABOi 腎移植、ABOi 肝移植における医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作成と提供 ・ SSc における医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作成と提供 ・ SSc における市販直後調査 ・ <u>難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡における医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作成と提供</u>

(下線部追加)

申請者は以下のとおり説明した。

表 22 のとおり、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者を対象に、観察期間を 2 年間、目標例数を 125 例とする使用成績調査を実施し、使用実態下における再投与時も含めた長期にわたる本剤投与時の安全性及び有効性について検討する。

表 22 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本剤投与時の安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者
観察期間	2年間（投与中止例も含めて追跡）
予定症例数	125例（安全性解析対象症例として115例）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性検討事項：infusion reaction、B型肝炎ウイルス再活性化による劇症肝炎・肝炎の増悪、肝機能障害・黄疸、汎血球減少・白血球減少・好中球減少・無顆粒球症・血小板減少、感染症、間質性肺炎、心障害、腎障害、消化管穿孔・閉塞、血圧下降、悪性腫瘍の発現 ・患者背景（体重、年齢、重症度、罹病期間、既往歴・合併症等） ・本剤の投与状況 ・原疾患に対する前治療歴 ・併用薬剤、併用療法 ・臨床検査 ・有害事象 ・有効性

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

2. 総合評価

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

[効能・効果]

1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫
2. CD20 陽性の慢性リンパ性白血病
3. 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患
4. 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
5. 難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）
6. 慢性特発性血小板減少性紫斑病
7. 後天性血栓性血小板減少性紫斑病
8. 全身性強皮症
9. 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡
10. 下記の ABO 血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植
11. インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与
(下線部追加、申請時より点線部追加¹⁾)

[用法・用量]

1. <CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合>
通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 375 mg/m²を1週間間隔で点滴静

注する。最大投与回数は8回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1サイクルあたり1回投与する。

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

＜CD20 陽性の慢性リンパ性白血病に用いる場合＞

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

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

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

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

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

＜難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）に用いる場合＞

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

ただし、1回あたりの最大投与量は500 mg までとする。

＜難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡に用いる場合＞

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 1,000 mg/body を2週間間隔で2回点滴静注する。

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

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

＜インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与に用いる場合＞

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

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

（下線部追加、申請時より点線部追加¹⁾）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

別 記

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ABOi	ABO-incompatible	ABO 血液型不適合
ALT	Alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	血清中薬物濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
C _{max}	Maximum serum concentration	最高血清中本薬濃度
DLQI	Dermatology Life Quality Index	皮膚疾患の QOL 評価
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
HACA	Human anti-chimeric antibody	ヒト抗キメラ抗体
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
ITT	Intent-to-treat	－
MMF	Mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸モフェチル
NRI	Non responder imputation	ノンレスポonder補完法
OC	Observed case	観察時データ
OCS	Oral corticosteroid	経口副腎皮質ステロイド薬
PSL	Prednisolone	プレドニゾン
SSc	Systemic sclerosis	全身性強皮症
t _{1/2}	Serum half time	消失半減期
V _{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
機構	－	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	－	リツキサン点滴静注 100 mg、同点滴静注 500 mg
本薬	－	リツキシマブ（遺伝子組換え）