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））

難治性の尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.5　臨床に関する概括評価

全薬工業株式会社

略語一覧

略語	英名	和名及び定義
ADA	anti-drug Antibody	抗薬物抗体
ADCC	antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用
B-NHL	B-cell non-Hodgkin lymphoma	B 細胞性非ホジキンリンパ腫
CD4	cluster of differentiation 4	（ヒト白血球分化抗原及びその抗原を認識するモノクローナル抗体の国際的分類法）
CD20	cluster of differentiation 20	
CDC	complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害作用
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
CR	complete response	完全寛解
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
EC	Ethics Committee	倫理委員会
FAS	full analysis set	全登録例を対象とした解析集団
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
HACA	human anti-chimeric antibody	ヒト抗キメラ抗体
iDMB	independent Data Monitoring Committee	独立データモニタリング委員会
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
IRB	Institutional Review Board	治験審査委員会
ITT	intent to treat population	治療群に割り付けられた全症例を対象とした解析集団
IVIG	intravenous immunoglobulin	免疫グロブリン静注療法
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
MMF	mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸　モフェチル
PDAI	Pemphigus Disease Area Index	天疱瘡重症度判定基準
PSL	prednisolone	プレドニゾロン
QOL	quality of life	生活の質
SOC	system organ class	器官別大分類

目次

2.5　臨床に関する概括評価 5
2.5.1　製品の開発の根拠 5
2.5.1.1　臨床試験の概略 7
2.5.1.1.1　国内臨床試験 7
2.5.1.1.2　海外臨床試験 7
2.5.1.2　試験方法の適切性 8
2.5.1.3　治験相談の実施状況 8
2.5.1.3.1　[redacted]相談 8
2.5.1.3.2　[redacted]相談 11
2.5.1.4　申請データパッケージ 12
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 14
2.5.2.1　製剤開発の経緯 14
2.5.2.2　バイオアベイラビリティ 14
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 14
2.5.3.1　天疱瘡における本薬の作用機序について 14
2.5.3.2　薬物動態 15
2.5.3.2.1　天疱瘡における本薬の血中濃度 15
2.5.3.2.2　特別な患者集団における薬物動態 17
2.5.3.2.3　民族学的要因の影響 18
2.5.3.2.4　外的要因の影響 18
2.5.3.2.5　薬物相互作用 18
2.5.3.3　薬力学 18
2.5.3.3.1　B 細胞傷害作用 18
2.5.3.3.2　HACA（ADA）産生 20
2.5.3.4　臨床薬理のまとめ 22
2.5.4　有効性の概括評価 22
2.5.4.1　有効性評価に用いた臨床試験の概略 22
2.5.4.2　患者背景 24
2.5.4.3　有効性の評価 25
2.5.4.4　別な患者集団及び状況下における有効性 27
2.5.4.4.1　繰り返し投与における有効性 27
2.5.4.4.2　年齢が有効性に及ぼす影響 27
2.5.4.4.3　外因性要因 28
2.5.4.5　有効性のまとめ 28
2.5.5　安全性の概括評価 29
2.5.5.1　治験薬の投与状況 30

2.5.5.2　安全性情報の概要 30
2.5.5.3　比較的よくみられる有害事象 31
2.5.5.4　死亡 33
2.5.5.5　重篤な有害事象 33
2.5.5.6　その他の重要な有害事象 34
2.5.5.6.1　Infusion reaction 34
2.5.5.6.2　感染症 34
2.5.5.6.3　治療中止の原因となった有害事象 36
2.5.5.6.4　試験治療の投与中断又は変更の原因となった有害事象 36
2.5.5.7　器官別又は症候群別有害事象の解析 37
2.5.5.8　臨床検査値の評価 37
2.5.5.9　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 37
2.5.5.10 特別な患者集団及び状況下における安全性 37
2.5.5.10.1 内因性要因 37
2.5.5.10.2 外因性要因 38
2.5.5.10.3 薬物相互作用 38
2.5.5.10.4 妊娠及び授乳時の使用 38
2.5.5.10.5 過量投与 38
2.5.5.10.6 薬物乱用 38
2.5.5.10.7 離脱症状及び反跳現象 38
2.5.5.10.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 39
2.5.5.10.9 市販後データ 39
2.5.5.11 安全性のまとめ 39
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 39
2.5.6.1　治療の背景 39
2.5.6.1.1　疾患又は症状 39
2.5.6.1.2　現行の治療 40
2.5.6.2　ベネフィット 42
2.5.6.3　リスク 43
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 43
2.5.7　参考文献 45

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品の開発の根拠

リツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）は、1991 年に米国 IDEC Pharmaceuticals 社において、遺伝子組換え技術により創製されたマウス（可変部領域）とヒト（定常部領域）のキメラ型の抗 CD20 モノクローナル抗体（IgG1κ）であり、ヒト成熟 B 細胞の細胞表面に発現している CD20 に特異的に結合し、補体依存性細胞傷害作用（complement-dependent cytotoxicity、以下、CDC）及び抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity、以下、ADCC）の作用メカニズムによって標的細胞を傷害し、薬理作用を示す。

本薬は、日本において、既に B 細胞性非ホジキンリンパ腫（B-cell non-Hodgkin lymphoma、以下、B-NHL）、慢性リンパ性白血病（chronic lymphocytic leukemia、以下、CLL）や各種自己免疫疾患（多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、難治性のネフローゼ症候群）、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板紫斑病等の治療薬として承認され、広く使用されている。

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、棘融解による表皮内水疱形成を認め、表皮細胞膜表面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、その他の 3 型に大別される。その他としては腫瘍随伴性天疱瘡、尋常性天疱瘡の亜型である増殖性天疱瘡、落葉状天疱瘡の亜型である紅斑性天疱瘡、疱疹状天疱瘡、薬剤誘発性天疱瘡等が知られている。年齢分布は 60 歳代、発症年齢は 50 歳代が最も多く、性比は男:女＝1:1.5 と女性に多い。病型は尋常性天疱瘡（65%）が最も多く、ついで落葉状天疱瘡（23%）である。最も頻度の高い尋常性天疱瘡の臨床的特徴は、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であり、重症例では摂食不良となる。口腔粘膜以外に、口唇、咽頭、喉頭、食道、眼瞼結膜、膣等の重層扁平上皮が侵され、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、有痛性のびらんが融合した大きな局面を形成することがある。落葉状天疱瘡では、皮膚（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、びらんである。脂漏部位に好発し、口腔等粘膜病変はほとんどない。まれに広範囲な局面となり、紅皮症様となることがある [1)]。

また、既存治療抵抗症例数について現時点で正確な統計データはないが、「第 IV 回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望募集」で提出された、既存治療で効果不十分な天疱瘡に対する開発要望 [2)]を参考にすると、天疱瘡患者の 10%～20%が既存治療抵抗性を呈すると推定されており、平成 30 年度末時点の天疱瘡特定疾患医療受給者証交付件数（3152 件）[3)]から、ステロイド治療で十分な効果が得られない難治性天疱瘡の患者は 500 名程度と推測される。

現在、本邦における天疱瘡治療は、ステロイド剤内服が中心となっている。ステロイド内服単独で効果不十分な場合は、ステロイド内服に加え、ステロイドパルス療法、血漿交換療法、免疫グロブリン静注療法（intravenous immunoglobulin、以下、IVIG）、免疫抑制剤（アザチオプリン、シクロスポリン、メトトレキサート、ミゾリビン等）の併用等が挙げられる。現在、病因の解明に伴い、免疫抑制剤併用の頻度は増加し、重症患者では治療初期から免疫抑制剤の併用が病勢の早期コントロールにつながる可能性も示唆されている。一方、日常診療では、上記複数の治療法の組み合わせを用いてもなお難治な症例が存在する [4)]。これら既存の治療法のみで寛解に至らない患者に対しては、天疱瘡の発症及び病態悪化の原因となる自己抗体産生細胞の基である自己反応性 B 細胞を枯渇できる CD20 に対するモノクローナル抗体である本薬による治療効果が期待される。実際、海外では 2002 年から治療抵抗性の

天疱瘡に対する本薬の奏効例が報告されており、欧州の天疱瘡治療ガイドラインでは、難治例に対する治療法として位置付けられるようになった[5)]。

その後、2010 年には仏国の Dr. Joly らにより未治療の尋常性天疱瘡患者及び落葉状天疱瘡患者を対象とした本薬＋ステロイド併用群とステロイド単剤治療群とのランダム化比較試験（NCT00784589）（以下、Ritux 3 試験）[6)]が開始され、2015 年には F. Hoffmann-La Roche 社により中等症～重症の尋常性天疱瘡患者を対象とした本薬とミコフェノール酸　モフェチル（mycophenolate mofetil、以下、MMF）を比較する無作為二重盲検並行群間比較試験（NCT02383589）（以下、PEMPHIX 試験）が開始された。天疱瘡の治療導入期において、ステロイドに既存の免疫抑制剤を追加した場合もステロイド単剤の寛解率を上回ることはなかったが[7)]、Ritux 3 試験にてステロイド単剤を凌駕する本薬の治療効果が得られたことが報告された。この結果から、海外ガイドライン[7)8)]では、中等症～重症の患者に対して、ステロイド＋本薬併用が 1st-line に位置付けられており、Ritux 3 試験で得られた試験結果に基づき、米国（2018 年承認）及び欧州（2019 年承認）にてそれぞれ尋常性天疱瘡の治療薬として本薬が承認されている。

本邦では、難治性の天疱瘡に対して本薬による治療を行った症例報告はみられるものの、天疱瘡に対する使用は保険適用外のため、本薬による治療はほとんど行われていない[4)]。天疱瘡の治療の第一選択はステロイド療法であり、最小限のステロイド内服［プレドニゾロン（prednisolone、以下、PSL）0.2 mg/kg/日又は PSL 10 mg/日以下］単独又は必要最小限の免疫抑制剤併用で皮疹が出現しない状態（寛解）を目標にステロイド内服量を漸減していく。ステロイド減量中に再燃又は再発し、寛解に至らない症例はステロイド治療抵抗性と判断され、このような症例に対しては、併用療法である免疫抑制剤、血漿交換療法、IVIG 等を追加しながら PSL の減量を試みることが多い。しかしながら、既存の治療法のみでは寛解に至らない症例が存在し、このような症例に対する新たな治療法の確立が求められている。このような背景の下、2009 年より厚生労働省の稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班の研究の一環として、ステロイド治療抵抗性の天疱瘡・類天疱瘡の症例を対象に本薬の効果・安全性の探索的研究（UMIN000004428）が実施された。当該研究では国内 4 施設で 9 例のステロイド治療抵抗性の天疱瘡症例に本薬が投与され、全例で有効性及び安全性が認められた。当該結果を受けて、ステロイド治療抵抗性の天疱瘡患者を対象とした本薬の有効性及び安全性を評価するための医師主導治験が計画され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、本薬の「ステロイド治療で効果不十分な天疱瘡」における[redacted]相談（[redacted]）が実施された。[redacted]から、[redacted]を実施し、[redacted]と考える旨の助言を独立行政法人　医薬品医療機器総合機構（以下、機構）より頂き、2016 年 10 月より、KCTR-D006 試験を実施した。

PEMPHIX 試験については 2019 年 10 月 29 日に最終症例の観察が終了し、中等症～重症の尋常性天疱瘡に対する治療薬として、ステロイド併用下、MMF 標準療法よりも本薬がより有効かつ安全であることが確認された。また、KCTR-D006 試験については 2019 年 3 月をもって最終症例の観察を終了し、日本人天疱瘡患者における本薬の有効性及び安全性が確認された。以上の結果から、この度、天疱瘡を対象とする本薬の効能又は効果、用法及び用量の追加に係る一変申請を行うこととした。

2.5.1.1　臨床試験の概略

2.5.1.1.1　国内臨床試験

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した機構との対面助言を経て、日本人のステロイド治療で効果不十分な天疱瘡患者を対象とした臨床第 II 相試験（KCTR-D006 試験）が実施された。KCTR-D006 試験は、[redacted]から、[redacted]については[redacted]された。

KCTR-D006 試験は、PSL 治療中に再燃又は再発のため PSL 10 mg/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）患者を対象として、本薬の有効性及び安全性を評価し[redacted]、多施設共同、オープンラベル、シングルアーム臨床第 II 相試験である。

治療方法について、本薬は PEMPHIX 試験 1 コース目に準じ、1 回当たり 1000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回点滴静注（Day 1[*1] 及び Day 15）し、PSL は本薬の最終投与 2 週後より計画的な漸減を開始し、16 週後の時点で PSL 10 mg/日となるよう投与した。

有効性の主要評価項目は本薬投与開始 24 週時点で寛解（完全寛解＋部分寛解）に到達した症例の割合とした。なお、完全寛解とは、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、部分寛解とは、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と定義した（2.7.3.1.2.3 有効性の評価項目及び評価方法を参照）。

目標症例数を 10 例（可能な限り多くの患者における安全性データを集積するため、10 例の目標症例数に達した場合においても、本治験の登録期間が終了するまでは登録を継続）として、日本国内の 4 施設で、2016 年 10 月から 2019 年 3 月まで実施した。

各症例について、本薬初回投与日を起算日として、最大 1 年間が経過した日［Week 24（Day 169）］まで追跡した。

[*1] PEMPHIX 試験と KCTR-D006 試験では試験日数の起算方法（Day の定義）が異なることから、両試験の比較検証のため、本 CTD においては KCTR-D006 試験の本薬初回投与日を「Day 1」と設定した。

2.5.1.1.2　海外臨床試験

PEMPHIX 試験は、60～120 mg/日（又は 1.0～1.5 mg/kg/日）の経口プレドニゾン投与を必要とする中等症～重症の尋常天疱瘡患者を対象として、本薬と MMF の有効性を比較することを目的とした国際共同、多施設共同、ランダム化二重盲検（ダブルダミー）臨床第 III 相試験である。

本薬と MMF プラセボを投与する群（RTX 群）とリツキシマブプラセボと MMF を投与する群（MMF 群）に 1：1 でランダム化し、Week 52 の間にわたって治療を継続した。また、両群ともに治療開始時より 60 mg 又は 80 mg の経口プレドニゾンを併用し、計画的に漸減させ、Week 24 までに投与を終了した。本薬は 1 回当たり 1000 mg（又は本薬プラセボ）を 1 コース目として Day 1 及び Day 15 に、Day 168 及び Day 182 に 2 コース目を点滴静注した。MMF は 1 日当たり 2 g（Day 1 に 1 g/日で投与開始し、Week 2 までに 2 g/日に増量）（又は MMF プラセボ）を経口投与した。

主要評価項目は、treatment failure に該当することなく Week 52 で完全寛解を持続している症例の割合とした。完全寛解持続とは、プレドニゾンの併用なく、天疱瘡による新生病変を認めず（PDAI スコアが 0 点）、かつ既存病変の治癒を認める状態を 16 週間持続した場合とし、treatment failure とは、病勢が一旦制御された患者で、ステロイド漸減中の再燃により 2 週間を超えてプレドニゾンの 2 ステップ増量（20 mg/日以上の増量）が必要となった場合、1 週間にわたる経口プレドニゾン 240 mg/日の治療にもかかわらず病勢制御に至らなかった場合、MMF を 2 g/日（又はプラセボ）を超えて投与した場合、医師の判断により、免疫抑制剤や本薬のオープンラベル投与、IVIG、血漿交換等の救援治療を実施した場合、のいずれかに該当する場合とした。

目標症例数を 132 例として、10 ヵ国、49 施設で、2015 年 5 月から 2019 年 10 月 29 日まで実施した。

2.5.1.2　試験方法の適切性

1. KCTR-D006 試験（国内）

KCTR-D006 試験は、医師主導治験として国内 4 施設で実施された。

本試験は、試験実施前に、機構との[redacted]相談（[redacted]）において[redacted]について助言を得た上で立案した。

また、本試験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、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（薬機法）、GCP 省令に従い、治験実施計画書を遵守して実施した。さらに、GCP 省令第 26 条の 6 第 2 項、第 26 条の 10 第 2 項及び第 3 項、第 32 条第 6 項及び第 7 項、第 40 条第 1 項から第 4 項、第 45 条第 2 項及び第 4 項、ならびに第 48 条第 1 項及び第 3 項に規定されている通知及び報告を適切に実施した。

なお、本試験では安全性委員会、データモニタリング委員会又は特別な運営・評価委員会を設置しなかった。

2. PEMPHIX 試験（海外）

PEMPHIX 試験は、F. Hoffmann-La Roche 社により実施された。

本試験は、米国 FDA との合意の下、ヘルシンキ宣言、臨床試験実施に関する基準（Guideline for Good Clinical Practice）及び、米国、州、地域の適切な法律を遵守して実施した。

本試験への症例の登録の前に、各症例、又は代諾者より書面にて同意を取得した。また、施設内試験審査委員会（Institutional Review Boards、IRB）及び倫理委員会（Ethics Committee、EC）（IRB/EC）により、治験実施計画書及び同意文書等について承認された後に、本試験は開始された。また、F. Hoffmann-La Roche 社は本試験実施前に、関連の管轄当局からの本試験実施の許可を取得した。また、2 名の医学専門家及び 1 名の生物統計専門家から構成される独立データモニタリング委員会（independent Data Monitoring Committee, iDMB）により、定期的に症例の安全性データが評価された。

2.5.1.3　治験相談の実施状況

2.5.1.3.1　[redacted]相談

KCTR-D006 試験の計画立案に際し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に機構との[redacted]相談[redacted]）が実施され、機構より助言を得た上で国内臨床第 II 相試験（KCTR-D006 試験）を計画した。

主な機構見解について以下に示す。

＜相談事項 1：[redacted]について＞

[redacted]について、以下の点に対する機構の意見を確認したい。

a. [redacted]について
b. [redacted]について
c. [redacted]について
d. [redacted]について

表 2.5.1.3.1-1　計画中の国内治験の概要

試験デザイン	[redacted]
用法・用量	
対象	
主な選択基準	[redacted]
主要評価項目	[redacted]
[redacted]の併用規定	[redacted]
観察期間	[redacted]
目標例数	[redacted]例

なお、[redacted]と考えている。[redacted]であり、[redacted]から、[redacted]と考えた。

＜相談事項 1 に対する機構見解＞

[redacted]ものの[redacted]おらず、また[redacted]から、[redacted]と考える。

平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日付け[redacted]のとおり、[redacted]であること、及び[redacted]

[redacted]を鑑みると、[redacted]と考える。また、[redacted]でも、[redacted]と考えるが[redacted]を考慮して、[redacted]は受入れ可能と考える。なお、[redacted]と考えるが、[redacted]と考える。

※ [redacted]：[redacted]について説明してください。
相談者回答：[redacted]

＜機構の意見に対する相談者の回答及び対面助言における議論等＞
相談者は、[redacted]から、[redacted]と述べた。
機構は、以下のように述べた。
[redacted]であり[redacted]と考える。また[redacted]であることから、[redacted]と考える。したがって、[redacted]ではないが、[redacted]は可能と考える。
相談者は、機構の意見を理解したと述べた。また、[redacted]いと述べた。
機構は、[redacted]において、相談事項 1 の a～d に対する以下の機構の意見を提示すると述べた。

a. [redacted]について
上述のとおり、[redacted]を考慮し、[redacted]ことは受入れ可能と考える。
b. [redacted]について
提示された[redacted]は受入れ可能と考える。
c. [redacted]について
[redacted]を考慮すると、[redacted]と考える。ただし、上述のとおり、[redacted]ことから、[redacted]

[redacted]と考える。したがって、[redacted]と考える。

d. [redacted]について
[redacted]との相談者の説明を踏まえると、[redacted]と考える。なお、将来的に、[redacted]がある場合には、[redacted]と考える。
相談者は、機構の意見を了解したと述べた。

2.5.1.3.2 [redacted]相談

本一変申請に際し、申請者（全薬工業株式会社）により、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに機構との[redacted]相談（オーファン）（[redacted]）が実施され、指導・助言を得た。
主な機構見解について以下に示す。

相談事項：[redacted]
今般、[redacted]から、[redacted]。
本一変申請にあたり、[redacted]である。[redacted]し[redacted]について、機構の意見を聴きたい。

＜予定効能・効果＞
難治性の下記疾患
尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡
＜予定用法・用量＞
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 を 2 週間間隔で 2 回点滴静注する。

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

(1) 機構の意見

[redacted]と考える。また、[redacted]と考える。なお、最終的な効能・効果及び用法・用量については、審査時に判断されることに留意すること。

(2) 機構の意見に対する相談者の回答

機構の意見を了解した。

2.5.1.4　申請データパッケージ

本一変申請に用いた臨床試験の一覧を表 2.5.1.4-1 に示す。

表 2.5.1.4-1　本一変申請に用いた臨床試験の一覧

試験番号（国内・海外）	相	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
PEMPHIX 試験（海外）	III	国際共同、多施設共同、ランダム化二重盲検（ダブルダミー）試験	中等症～重症の尋常性天疱瘡患者における本薬の有効性、安全性を、治療開始から 52 週時点の PDAI を指標とした持続的寛解達成率について、MMF との比較において評価する。	60～120 mg/日（又は 1.0～1.5 mg/kg/日）の経口プレドニゾン投与を必要とする PV 患者で、24 ヵ月以内に皮膚／粘膜生検及び免疫組織学的検査により PV と確定診断され、スクリーニング時に PDAI スコアが≧15 の中等症～重症 PV と診断された患者。	1. 二重盲検期 RTX 群と MMF 群に 1:1 でランダム化し、52 週間にわたって治療を継続する。また、両群ともに治療開始時より 60 mg 又は 80 mg の経口プレドニゾンを併用し、Week 24 までに計画的に漸減させ投与を終了する。本薬は 1 回当たり 1000 mg（又はプラセボ）を 1 コース目として Day 1 及び Day 15 に点滴静注し、Day 168 及び Day 182 に 2 コース目の投与を行う。MMF は Day 1 に 1 g/日（又はプラセボ）で経口投与を開始し、Week 2 までに 2 g/日（又はプラセボ）に増量する。 2. 後観察期 追加の治験治療は実施せず、症例は医師判断に基づき適切な標準治療を受ける。	本薬+MMF プラセボ療法 67 例 本薬プラセボ+MMF 療法 68 例 合計 135 例	有効性。 治験開始後 Week 52 時点で完全寛解を持続している症例の割合。	5.3.3.5-1（評価資料） 5.3.5.1-1（評価資料） 5.3.5.1-2（参考資料）
KCTR-D006 試験（国内）	II	多施設共同、オープンラベル、シングルアーム試験	PSL 治療で十分な効果が得られない難治性天疱瘡（腫瘍随伴性天疱瘡を除く）患者における本薬の有効性及び安全性を評価する。	PSL 治療中に再燃又は再発のため PSL10 mg/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。	同意取得時点のPSL量を継続したまま、本薬1000 mg/bodyを2週間間隔で2回（Day 1[*1]及び Day 15）点滴静注する。PSLは本薬の最終投与2週後より計画的な漸減を開始し、16週後の時点でPSL 10 mg/日となるよう投与する。	20 例	有効性。 本薬投与開始 24 週間後の時点で寛解（完全寛解+部分寛解）に到達した症例の割合。	5.3.5.2-1（評価資料） 5.3.5.4-1（参考資料）

[*1] PEMPHIX 試験と KCTR-D006 試験では試験日数の起算方法（Day の定義）が異なることから、両試験の比較検証のため、本 CTD においては KCTR-D006 試験の本薬初回投与日を「Day 1」と設定した。

略語：MMF, ミコフェノール酸　モフェチル；PDAI, Pemphigus Disease Area Index；PSL, プレドニゾロン；PV, 尋常性天疱瘡；本薬, リツキシマブ（遺伝子組換え）.

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1　製剤開発の経緯

本申請は、効能又は効果、用法及び用量の追加に関する一変申請であるため当該項目に関する記載はない。

なお、国内で実施された KCTR-D006 試験及び海外で実施された PEMPHIX 試験で使用した治験薬 IDEC-C2B8 は、市販品のリツキサン®点滴静注 500mg［一般名：リツキシマブ（遺伝子組換え）］と同一製剤であり、本一変申請において本薬の品質、規格及び試験方法についての変更はない。

KCTR-D006 試験で使用した治験薬 IDEC-C2B8（本薬の開発コード）は、国内の本薬の製造販売業者である全薬工業株式会社が治験用に包装及び表示し、治験薬提供者として実施医療機関に提供した。

2.5.2.2　バイオアベイラビリティ

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

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1　天疱瘡における本薬の作用機序について

本薬は、マウス（可変部領域）とヒト（定常部領域）のキメラ型の抗 CD20 モノクローナル抗体（IgG1κ）であり、ヒト成熟 B 細胞の細胞表面に発現している CD20 に特異的に結合し、CDC 及び ADCC の作用メカニズムにより CD20 陽性の B 細胞を傷害し、薬理作用を示す。

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異常化した 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。

天疱瘡は自己免疫疾患の 1 つであり、その基本的な病態生理は、表皮細胞間の接着因子であるデスモグレインに対する自己抗体により細胞間接着が阻害され、皮膚及び粘膜に水疱・びらんが誘導されると考えられている [9)]。特に、デスモグレイン 1（以下、Dsg1）やデスモグレイン 3（以下、Dsg3）に対する自己抗体価は天疱瘡の疾患活動性と相関することがわかっている [10)]。そのため、本薬を投与することで形質細胞となる自己反応性を有する B 細胞を除去することにより、デスモグレインに対する自己抗体量の低下、延いては病態の改善が見込める。

また、天疱瘡における自己抗体産生は B 細胞と T 細胞の相互作用によって制御されていることも示唆されている。これまでの研究から、$CD4^+$T 細胞は自己反応性 B 細胞の形質細胞への分化増殖を刺激する一方、B 細胞は $CD4^+$T 細胞に対し、自己抗原提示能を有するだけでなく、その機能を調節することが明らかとなってきた。したがって、本薬は抗原提示能を有する自己反応性 B 細胞を除去することで、間接的にデスモグレイン特異的 $CD4^+$T 細胞を downregulation することが明らかにされている [11)]。

2.5.3.2　薬物動態

2.5.3.2.1　天疱瘡における本薬の血中濃度

PEMPHIX 試験及び KCTR-D006 試験において、本薬の薬物動態を検討した。

PEMPHIX 試験では全例で本薬の血中濃度を測定した。本薬初回投与前（ベースライン）、Week 1（Day 1）（投与終了後 30 分）、Week 2（Day 15）（投与前）、Week 2（Day 15）（投与終了後 30 分）、Week 4（Day 28）、Week 8（Day 56）、Week 16（Day 112）、Week 24（Day 168）（投与前）、Week 24（Day 168）（投与終了後 30 分）、Week 26（Day 182）（投与前）、Week 26（Day 182）（投与終了後 30 分）、Week 32（Day 224）、Week 40（Day 280）、Week 48（Day 336）、Week 52（Day 364）、及び後観察期間の Week 12、Week 24、Week 36、及び Week 48 にそれぞれ採血を行った。

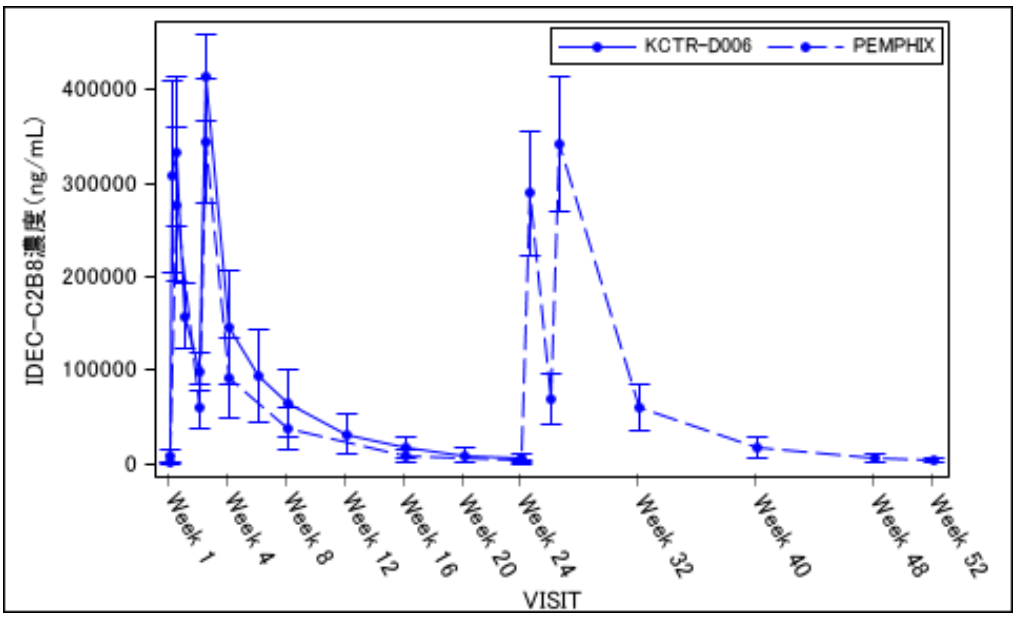
KCTR-D006 試験での採血については、本薬投与日（Day 1、Day 15）は本薬投与前と本薬投与終了後 30 分以内に 2 回行い、さらに Day 2、Day 8、Day 29、Day 43、Day 57、Day 85、Day 113、Day 141、Day 169、及び中止時に実施した。

PEMPHIX 試験及び KCTR-D006 試験の本薬の血中濃度の平均値の推移を表 2.5.3.2.1-1 及び図 2.5.3.2.1-1 に示す。比較可能な計 2 回の投与前後の血中濃度の推移から、KCTR-D006 試験の方が全体的に薬物血中濃度が若干高い傾向が認められたが、1 回目投与後に速やかに上昇した後、2 回目投与前には低下し、また、2 回目投与後には 1 回目投与後を上回る値まで血中濃度が上昇し、その後は経時的に緩やかな低下を示すという挙動は類似しており、Day 168/169 の時点で最高血中濃度の 1～2%程度まで低下していることから、国内外で大きな差異はないと考えられた。

表 2.5.3.2.1-1　PEMPHIX 試験と KCTR-D006 試験における本薬の血中濃度の推移

測定ポイント	PEMPHIX 試験（ng/mL）	KCTR-D006 試験（ng/mL）
ベースライン/Day 1（投与前）	6985.0	250.0
Day 1（投与終了後 30 分以内）	277409.2	334200.0
Day 15 (Week 2) 投与前	61079.2	98610.5
Day 15 (Week 2) 投与終了後 30 分	345387.1	413421.1
Day 28/Day 29	92398.7	146277.4
Day 56/Day 57	36368.0	64230.0
Day 112/Day 113	8244.2	16526.5
Day 168/Day 169	2510.8	4790.0

参照：表 2.7.2.2.2-1。



参照：図 2.7.2.2.2-1。

図 2.5.3.2.1-1　PEMPHIX 試験と KCTR-D006 試験における本薬の血中濃度推移

また、PEMPHIX 試験と KCTR-D006 試験の薬物動態パラメータを並べた結果を表 2.5.3.2.1-2 に示す。KCTR-D006 試験での本薬投与は 1 回当たり 1000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回（Day 1 及び Day 15）の 1 コースのみの投与であることから、PEMPHIX 試験と KCTR-D006 試験で対応する薬物動態パラメータのデータは、PEMPHIX 試験の Day 1～Day 168（1 コース目）と KCTR-D006 試験の Day 1～Day 169 における薬物動態パラメータのデータとした。

表 2.5.3.2.1-2　PEMPHIX 試験と KCTR-D006 試験の薬物動態パラメータ

平均±標準偏差

	PEMPHIX 試験	KCTR-D006 試験
C_{max}（μg/mL）	338 ± 50	433 ± 79.5
AUC（μg･hr/mL）	156120 ± 107	283000 ± 90200
CL（L/hr）	0.0163 ± 11.17	0.00981 ± 0.00505
Vss（L）	7.35 ± 0.797	4.42 ± 1.26
$T_{1/2,\,term}$ 又は $T_{1/2}_\beta$（hr）	504 ± 141.6	535 ± 255

略語：AUC，血中濃度曲線下面積; CL，クリアランス; C_{max}，最高血中濃度; $T_{1/2,\,term}$ 又は $T_{1/2}_\beta$，消失半減期; Vss，定常状態分布容積.

参照：表 2.7.2.2.2-2。

両試験間における各パラメータの差異について以下のとおり考察した。

全身曝露量を示す血中濃度曲線下面積及び最高血中濃度は、KCTR-D006 試験の症例の方が PEMPHIX 試験の RTX 群の症例よりも高い値を示した。これは本薬の投与量が同じ場合に体格（体重又は体表面積）が小さくなるに伴って血中濃度が高くなることが理由であると考えられる。PEMPHIX 試験と KCTR-D006 試験で実際に登録された症例の身長及び体重の平均値を比較すると、PEMPHIX 試験の RTX 群の症例は身長 168.17 cm、体重 76.99 kg であったのに対し、KCTR-D006 試験の症例では身長 165.44 cm、体重 67.06 kg であった（表 2.7.3.3.1.2-1）。これらの値を基に各試験に登録された症例の体表面積（Body Surface Area、以下 BSA）を DuBois の計算式（BSA = 体重 $^{0.425}$×身長 $^{0.725}$×0.007184）を用いて算出し比較

すると、PEMPHIX 試験の RTX 群の症例は 1.87 m^2、KCTR-D006 試験の症例は 1.74 m^2 であった。

一方、クリアランス及び分布容積に関しては、PEMPHIX 試験の RTX 群の症例の方が KCTR-D006 試験の症例よりも低い値を示した。PEMPHIX 試験におけるポピュレーション PK 解析では、クリアランスの値に対し、体格（体重又は体表面積）に加えて疾患の重症度（PDAI スコア）、HACA（ADA）の有無が関与していることが示されており、本薬投与開始時の PDAI スコアが高い症例や HACA（ADA）の産生例ではクリアランス値が高くなると報告されている（5.3.3.5-1）。当該データ比較において、KCTR-D006 試験の症例よりも PEMPHIX 試験の RTX 群の症例の方がクリアランス及び分布容積が低い値であったことについては、体格（体重又は体表面積）、疾患の重症度（PDAI スコア）、及び HACA（ADA）が影響している可能性が考えられた。

一般に抗体製剤においては、体格（体重又は体表面積）が大きいほどクリアランス及び分布容積の値が高くなることが報告されている[12)13)14)]。上述のとおり、PEMPHIX 試験の RTX 群に比較して KCTR-D006 試験の症例は体格（体重又は体表面積）が小さいことから、クリアランス及び分布容積の値も小さくなった可能性が考えられる。PEMPHIX 試験におけるポピュレーション PK 解析では、体格（体重又は体表面積）がクリアランス及び分布容積へ影響する因子と同定されており、体格（体重又は体表面積）が小さい症例では大きい症例に比較してクリアランス及び分布容積が小さくなると報告されている（5.3.3.5-1）。

KCTR-D006 試験の症例の最高血中濃度は PEMPHIX 試験の RTX 群の 1.3 倍高かったが、これは本薬の投与量が同じ場合に体格（体重又は体表面積）が大きくなるに伴って最高血中濃度が低くなることが理由であると考えられる。

また、PEMPHIX 試験の RTX 群と KCTR-D006 試験の症例のベースラインにおける PDAI スコア（平均値）は、PEMPHIX 試験の RTX 群の症例は 24.85、KCTR-D006 試験の症例は 11.7 であり（表 2.7.3.3.1.2-1）、疾患の重症度は PEMPHIX 試験の RTX 群の方が高く、この点についても PEMPHIX 試験においてクリアランスの値が大きくなった一因と考えられる。重症度の高い症例ほど炎症性 B 細胞が皮膚に多く分布していると推定されていることから[15)]、PDAI スコアが高い症例でクリアランスの値が大きくなったと考えられる。

一方で、クリアランスに対する HACA（ADA）の関与については、HACA（ADA）陽性を「ベースラインで HACA（ADA）陰性かつ Day 168/Day 169 時点で HACA（ADA）陽性、又はベースラインで HACA（ADA）陰性かつ中止時に HACA（ADA）陽性である症例」と定義すると、HACA（ADA）陽性の症例は PEMPHIX 試験の RTX 群で 18 例/67 例（26.9%）、KCTR-D006 試験では 4 例/20 例（20.0%）であり、両試験でほぼ同等であることから、両試験間のクリアランスの差における HACA（ADA）の関与は少ないと考えられる（各試験の HACA（ADA）産生状況については、2.7.2.2.3 HACA（ADA）産生を参照）。

以上より、PEMPHIX 試験と KCTR-D006 試験の本薬の薬物動態パラメータは、体格差や疾患活動性による差はあるものの、国内外で人種差はないと考えられた。

2.5.3.2.2　特別な患者集団における薬物動態

PEMPHIX 試験及び KCTR-D006 試験において、腎機能障害、又は肝機能障害を有する患者、高齢の患者等特別な患者集団における薬物動態は検討していない。

2.5.3.2.3　民族学的要因の影響

PEMPHIX 試験と KCTR-D006 試験における本薬の血中濃度推移を比較すると、KCTR-D006 試験においてより高い傾向がみられた。PEMPHIX 試験及び KCTR-D006 試験では、1 回当たりの本薬の投与量は 1000 mg/body の一定量で設定されたため、体格（体重又は体表面積）の大きさが血中濃度に影響した（体格が大きいほど本薬血中濃度が下がる）と考えられる。実際に両試験に登録された症例の身長及び体重の平均値を比較すると、PEMPHIX 試験の RTX 群の症例は身長 168.17 cm、体重 76.99 kg であったのに対し、KCTR-D006 試験の症例では身長 165.44 cm、体重 67.06 kg であり、身長は約 3 cm、体重は約 10 kg、PEMPHIX 試験の RTX 群の症例の方が KCTR-D006 試験の症例よりも大きかった（表 2.7.3.3.1.2-1）。そのため、PEMPHIX 試験の症例は KCTR-D006 試験の症例と比べ本薬の血中濃度が低くなったと考えられる。

一方、血中濃度の挙動については両試験間でほぼ一致しており、1 回目投与後に速やかに上昇した後、2 回目投与前には低下し、また、2 回目投与後には 1 回目投与後を上回る値まで血中濃度が上昇し、その後は経時的に緩やかな低下を示した。両試験ともに Day 168/169 の時点で最高血中濃度の 1～2%程度まで低下していることから、PEMPHIX 試験と KCTR-D006 試験の本薬血中濃度は、体格差による差はあるものの、民族学的要因による大きな影響はないと考えられた。

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

2.5.3.2.4　外的要因の影響

本薬は静脈内投与製剤であるため、外的要因による制限の必要性は推定されない。

2.5.3.2.5　薬物相互作用

本一変申請に関連し、薬物相互作用についての検討は行われていない。

2.5.3.3　薬力学

2.5.3.3.1　B 細胞傷害作用

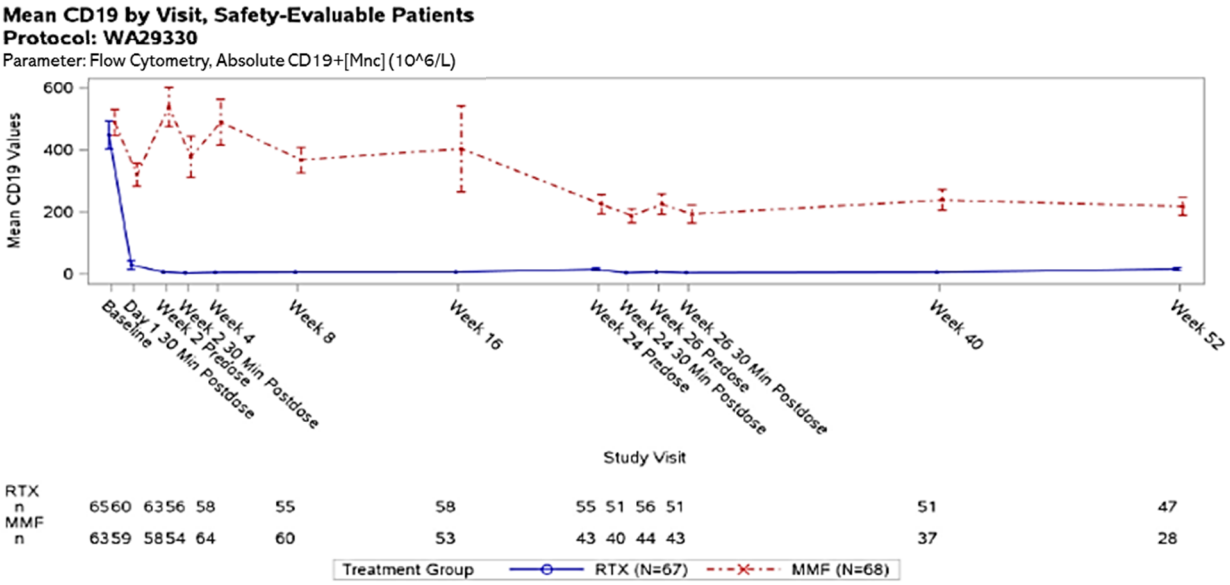
本薬は、B 細胞表面に発現している CD20 抗原に特異的に結合するマウス-ヒトキメラ型モノクローナル抗体であり、その本質は免疫グロブリン G（IgG）である。本薬は、B 細胞表面上の CD20 抗原に結合し、CDC 及び ADCC により B 細胞を傷害することで効果を示すことから、末梢血中の B 細胞数の推移は本薬の薬効発現の指標となる。

1.　PEMPHIX 試験（海外）

(1)　二重盲検期

本薬と MMF プラセボを投与する RTX 群の末梢血中 B 細胞数（CD19 陽性細胞数）（平均値）は、ベースラインと比較して本薬初回投与（Day 1）の 30 分後には顕著な減少を示し基準下限値（[redacted] cells/μL）を下回った。その後 2 回目の本薬投与前（Day 15）には 10 cells/μL

未満となり、二重盲検期間中は基準下限値未満の低値が維持された。二重盲検期間中の末梢血 CD19 陽性細胞数の平均値の推移を図 2.5.3.3.1-1 に示す。



略語：RTX, リツキシマブ（遺伝子組換え）; MMF, ミコフェノール酸　モフェチル.
参照：5.3.5.1-1　Fig 13 改変。

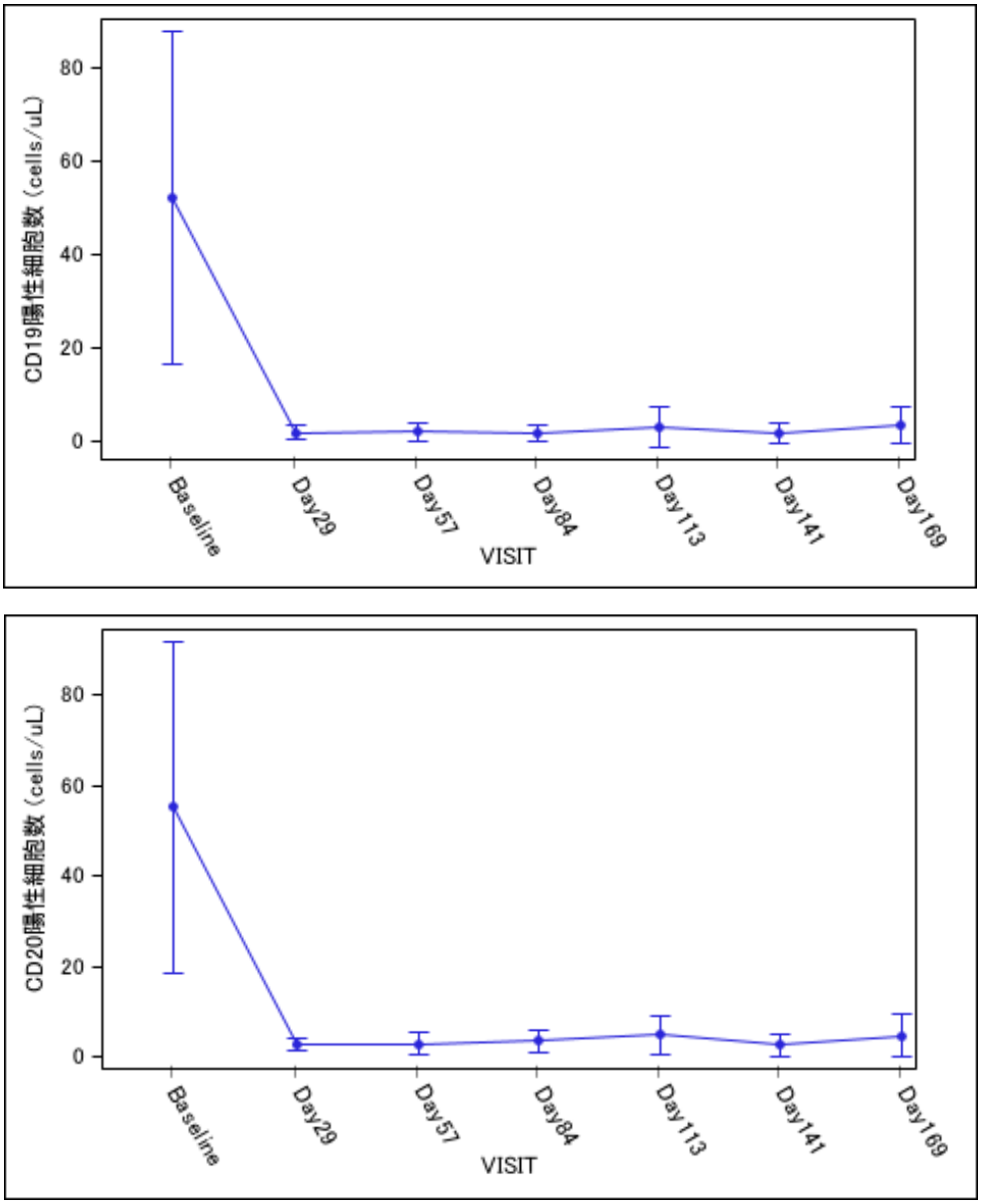
図 2.5.3.3.1-1　二重盲検期中の末梢血 CD19 陽性細胞数の平均値推移

(2)　後観察期

二重盲検期終了後（又は中止後）は、後観察期 Week 12 の時点で RTX 群の 80%の症例で CD19 陽性細胞数が施設基準値下限未満を示し、Week 48 の時点では 22.7%まで低下した。Week 24 の時点で、CD19 陽性細胞数の平均値が基準値範囲内となり、Week 36 において平均値及び中央値が基準値範囲内となった。また、Week 48 の時点では MMF 群と同程度まで CD19 陽性細胞数の平均値が回復している（後観察期の結果は 2.7.2　臨床薬理の概要を参照）。

2.　KCTR-D006 試験（国内）

本薬投与後に試験を中止した 1 例を除く 19 例における末梢血中 B 細胞数（CD19、CD20 陽性細胞数）（平均値）は、CD19、CD20 のいずれもベースライン（Day -1）と比較して Day 29 で顕著な減少を示し、その後も Day 29 と同程度で維持された（いずれも中止時を除く Day 28 以降の全時点で $p < 0.001$）。中止例を除く末梢血 CD19 及び CD20 陽性細胞数の平均値の推移を図 2.5.3.3.1-2 に示す。中止例を除く 19 例で Day 29 以降末梢血 B 細胞数の平均値が枯渇状態（CD19 陽性細胞数 [redacted] cells/μL 以下）を維持した。



参照：5.3.5.2-1　表 11.4.3 改変。

図 2.5.3.3.1-2　末梢血 CD19 陽性細胞数（上）及び CD20 陽性細胞数（下）の推移

2.5.3.3.2　　HACA（ADA）産生

1.　PEMPHIX 試験（海外）

(1)　二重盲検期

二重盲検期では、Day 1（本薬投与前）、Week 24（Day 168）及び Week 52（Day 364）にそれぞれ HACA（ADA）の産生を確認した。

ベースライン時に HACA（ADA）陰性又は消失を示した症例のうち、ベースライン後において少なくとも 1 回の陽性が認められた症例については“treatment-induced ADA”の発現症例とした。また、ベースライン時に HACA（ADA）陽性であり、ベースライン後において少なくとも 1 回の 0.6 以上の抗体価の上昇が認められた症例を“treatment-enhanced ADA”の発現症例、0.6 未満の上昇の症例を“treatment-unaffected ADA”の発現症例とした。

5 例/66 例（7.6%）がベースライン時に HACA（ADA）陽性であり、そのうち 4 例がベースライン後に陰性を示し、1 例でベースライン後に少なくとも 1 回、0.6 以上の抗体価の上昇を認めた。二重盲検期を通して 24 例/63 例（38.1%）で少なくとも 1 回の HACA（ADA）陽性が確認され、そのうち 19 例/63 例（30.2%）で treatment-induced ADA、1 例で treatment-enhanced ADA の発現が認められた。したがって、treatment-induced/treatment-enhanced ADA の発現率は 20 例/63 例（31.7%）であった。

二重盲検期間中に少なくとも 1 回の HACA（ADA）陽性を認めた 24 例のうち 10 例（41.7%）が寛解（以下、CR）持続を達成し、二重盲検期間中を通じて陰性を示した 39 例のうち 15 例（38.5%）についても CR 持続を達成していた。したがって、HACA（ADA）が CR 持続達成に与える影響は少ないと考えられる。

二重盲検期間中に少なくとも 1 回の HACA（ADA）陽性を認めた 24 例のうち 4 例（16.7%）が HACA（ADA）発現後に infusion reaction を経験したが、いずれも重篤ではなく、grade 1～2 の事象であった。一方、二重盲検期間中を通じて HACA（ADA）陰性を示した 39 例のうち 8 例（20.5%）が infusion reaction を経験し、当該症例のうち 2 例の infusion reaction が生死に関わる重篤な有害事象であった。

以上より、PEMPHIX 試験において HACA（ADA）と infusion reaction の重度及び発現頻度の間に相関は認められず、HACA（ADA）陽性は infusion reaction の発現に関する負の因子でないと考えられた。また、HACA 陰性症例 2 例で重篤な infusion reaction が発現したことについて、HACA（ADA）が中和抗体であることから、HACA（ADA）陽性症例では本薬が中和され、infusion reaction の発現や重症度が低下する傾向にあった一方、当該 HACA（ADA）陰性症例では本薬が中和されず、重篤な有害事象が発現した可能性が考えられる。

(2)　後観察期

後観察期では Week 48 時に HACA（ADA）の産生を確認した。Week 48 時点において 17 例/44 例（38.6%）で HACA（ADA）陽性が認められた。この 17 例のうち 6 例は二重盲検期間中に HACA（ADA）の発現はなく、一方、他の 11 例では二重盲検期間中の少なくともいずれかの測定ポイントにおいて HACA（ADA）が検出された。後観察期間中は本薬を投与していないため、後観察期間中における infusion reaction 発現に対する HACA（ADA）の影響は評価していない。

2.　KCTR-D006 試験（国内）

KCTR-D006 試験では、Day 1（投与前）に 4 例/20 例（20.0%）で HACA（ADA）陽性が認められ、そのうち 1 例は Day 169 も陽性であった。なお、Day 1（投与前）と Day 169 ともに陽性であった症例の HACA（ADA）抗体価は、本薬投与前と比較して本薬投与後に低下していたことから、本薬が HACA（ADA）の発現量の上昇に寄与しないとと考えられた。

また、16 例/20 例（80.0%）は Day 1（投与前）に HACA 陰性であり、そのうち 4 例では Day 169 に陽性が認められた。なお、試験を中止した 1 例の HACA 抗体価は、Day 1（投与前）及び中止時（Day 16）に陰性であった。

Day 1（投与前、n=20）及び Day 169（n=19）の HACA（ADA）の発現率の推定値（95%信頼区間）は、それぞれ 20.0%（5.7, 43.7）、26.3%（9.1, 51.2）であり、本薬の投与前後で HACA の発現率に特記すべき差はみられなかった。

試験を通して HACA（ADA）が一度も認められなかった 11 例/20 例（55.0%）、及び Day 1（投与前）のみ陽性であり、Day 169 で陰性であった 3 例/20 例（15.0%）の合計 14 例/20 例（70.0%）においては、Day 169 まで本薬が末梢血中に検出されていたが、HACA（ADA）が Day 1（投与前）と Day 169 でいずれも陽性であった 1 例（5.0%）、及び Day 1 で陰性で Day 169 で陽性となった 4 例（20.0%）の合計 5 例においては、試験期間内に本薬の末梢血中濃度が検出限界未満まで減少していた。なお、これら 5 例においては、本薬投与による B 細

胞減少及び、Pemphigus Disease Area Index（以下、PDAI）スコア減少を認め、安全性に関しても infusion reaction の発現は認められず、5 例中 4 例は本薬と関連なしの有害事象しか発現しておらず、重篤な有害事象は 1 例で発現したのみであった。

以上より、本薬が HACA（ADA）産生を誘発する可能性は否定できず、HACA（ADA）の発現により本薬の末梢血中濃度が早期に減少する可能性があるが、HACA（ADA）が本薬の有効性及び安全性に与える影響はないか、又は限定的であると考えられた。本薬が投与された患者では HACA（ADA）を生じることがあり、これらの患者に再投与した場合は、アレルギー、過敏反応等が発現する可能性があるが、PEMPHIX 試験及び KCTR-D006 試験においては、HACA（ADA）産生と infusion reaction 等のアレルギー、過敏反応等の重度及び発現頻度との間に相関は認められなかった。

2.5.3.4　臨床薬理のまとめ

本薬の臨床薬理に関する結果は以下のとおりである。

1. 本薬は B 細胞表面上に発現している CD20 抗原に特異的に結合するマウス-ヒトキメラ型モノクローナル抗体であり、B 細胞表面上の CD20 抗原に結合し、CDC 及び ADCC により、B 細胞を傷害することで自己抗体の産生を抑制し、天疱瘡の病態を改善すると考えられる。
2. PEMPHIX 試験及び KCTR-D006 試験で本薬の血中濃度の平均値を比較すると、両試験の観察期間が重なる Day 168 までの推移はほぼ一致していた。また、両試験間の最高血中濃度に大きな差異は認められなかったことから、本薬の薬物動態において試験間及び民族間の差は認められなかった。
3. PEMPHIX 試験及び KCTR-D006 試験において、B 細胞（CD19 陽性細胞）数が本薬投与後減少していることが観察され、また両試験で同様に、100 日間以上基準下限値以下の低値を維持した。
4. PEMPHIX 試験及び KCTR-D006 試験において、本薬投与後に HACA（ADA）が発現した症例を認めたが、HACA（ADA）が本薬の有効性及び安全性に与える影響はないか、又は限定的であると考えられた。本薬が投与された患者では HACA（ADA）を生じることがあり、これらの患者に再投与された場合は、アレルギー、過敏反応等が発現する可能性があるが、PEMPHIX 試験及び KCTR-D006 試験においては、HACA（ADA）産生と infusion reaction 等のアレルギー、過敏反応等の重度及び発現頻度との間に相関は認められなかった。

2.5.4　有効性の概括評価

天疱瘡に対する本薬の有効性評価について、PEMPHIX 試験及び KCTR-D006 試験の結果を評価資料として用いた。

2.5.4.1　有効性評価に用いた臨床試験の概略

評価資料である PEMPHIX 試験及び KCTR-D006 試験の概略については「2.5.1.1 臨床試験の概略」の項に示した。有効性評価の概要は以下のとおりである。

1. PEMPHIX 試験（海外）

PEMPHIX 試験は、60～120 mg/日（又は 1.0～1.5 mg/kg/日）の経口 PSL 投与を必要とする中等症～重症の尋常天疱瘡患者を対象として、本薬と MMF の有効性を比較することを目的とした国際共同、多施設共同、ランダム化、並行群間比較臨床第 III 相試験である。

症例は本薬及び MMF プラセボを投与する群（以下、RTX 群）とリツキシマブプラセボ及び MMF を投与する群（以下、MMF 群）に 1 : 1 でランダム化し、52 週にわたって治療を継続した。また、両群ともに治療開始時より 60 mg 又は 80 mg の経口プレドニゾンを併用し、計画的に漸減させ、Week 24 までに投与を終了した。本薬は 1 回当たり 1000 mg（又はプラセボ）を 1 コース目として Day 1 及び Day 15 に、2 コース目として Day 168 及び Day 182 に点滴静注した。MMF（又はプラセボ）は 1 日当たり 2 g（Day 1 に 1 g/日で投与開始し、Week 2 までに 2 g/日に増量）を経口投与した。

主要評価項目は、treatment failure を認めることなく Week 52 の時点で完全寛解持続に到達している症例の割合とした。完全寛解持続とは、プレドニゾンの併用なく、天疱瘡による新生病変を認めず（PDAI スコアが 0 点）、かつ既存病変の治癒を認める状態を 16 週間持続した場合とし、treatment failure とは、病勢が一旦制御された患者で、ステロイド漸減中の再燃により 2 週間を超えてプレドニゾンの 2 ステップ増量（20 mg/日以上の増量）が必要となった場合、1 週間にわたる経口プレドニゾン 240 mg/日の治療にもかかわらず病勢制御に至らなかった場合、MMF を 2 g/日（又はプラセボ）を超えて投与した場合、医師の判断により、免疫抑制剤や本薬のオープンラベル投与、免疫グロブリン療法、血漿交換等の救援治療を実施した場合、のいずれかに該当する場合とした。副次評価項目は経口ステロイド総投与量、プロトコル治療中の再燃回数、完全寛解維持までの期間、再燃までの期間及び Dermatology Life Quality Index による QOL 評価等、探索的評価項目は PDAI スコアの変化、抗 Dsg 抗体価の評価等とした。

目標症例数は 132 例とし、10 ヵ国、49 施設で、2015 年 5 月 26 日から登録され、最後の症例の最終 Visit は 2019 年 10 月 29 日に終了した。

なお、本一変申請においては、PEMPHIX 試験の二重盲検期に関する治験総括報告書［Primary CSR Study WA29330（Report No. 1093922）］、及びポピュレーション PK 試験報告書［Population PK and PK-PD Analysis Report（Report No. 1096637）］の解析結果を評価資料とし、後観察期に関する治験総括報告書［Final Clinical Study Report Study WA29330（Report No. 1100195）］は参考資料とした。

2. KCTR-D006 試験（国内）

KCTR-D006 試験は、PSL 治療中に再燃又は再発のため PSL 10 mg/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）患者を対象として、日本国内における本薬の有効性及び安全性を評価することを目的とした、多施設共同、オープンラベル、シングルアーム臨床第 II 相試験である。

治療方法について、本薬は PEMPHIX 試験 1 コース目に準じ、1 回当たり 1000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回点滴静注（Day 1 及び Day 15）し、PSL は本薬の最終投与 2 週後より計画的な漸減を開始し、16 週後の時点で PSL 10 mg/日となるよう投与した。

有効性の主要評価項目は、本薬投与開始 24 週時点で寛解（完全寛解＋部分寛解）に到達した症例の割合とした。完全寛解とは、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、部分寛解とは、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と定義した（2.7.3.1.2.3 有効性の評価項目及び評価方法を参照）。また、副次評価項目として 24 週後の PDAI 値、PDAI の実測値、変化率、変化量の推移、天疱瘡自己抗体価（抗 Dsg1 抗体・抗 Dsg3 抗体）の推移、及び末梢血中 B 細胞数

（CD19、CD20 陽性細胞数）と T 細胞数（CD3 陽性細胞数）の推移を確認した。安全性に関する評価項目は、有害事象の種類、頻度及び重症度、副作用の種類、頻度及び重症度とした。

目標症例数は 10 例（可能な限り多くの患者における安全性データを集積するため、10 例の目標症例数に達した場合においても、本治験の登録期間が終了するまでは登録を継続）として、日本国内 4 施設で、1 例目が 2016 年 10 月 6 日より登録され、最後の症例の最終 Visit は 2019 年 3 月 20 日に終了した。

なお、本一変申請においては、KCTR-D006 試験に関する CSR 第 1.1 版（報告書作成日：20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日）及び、CSR 新旧対照表（作成日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日）の解析結果を評価資料とし、薬物動態解析報告書（報告書作成日：20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日）は参考資料とした。

2.5.4.2　患者背景

PEMPHIX 試験及び KCTR-D006 試験の人口統計学的特性を表 2.7.3.3.1.2-1 に示した。KCTR-D006 試験は、[redacted]されている。

KCTR-D006 試験は登録症例数が 20 例であり、PEMPHIX 試験の 135 例と比較して少ないため、患者背景を直接比較することはできないが、男女比や年齢に大差ない一方で、体格（身長及び体重）に関しては KCTR-D006 試験の症例で小さい傾向にあった。また、病態（初発あるいは既治療）、重症度、抗 Dsg1 抗体価、抗 Dsg3 抗体価に関しては両試験間で異なるが、対象とする患者集団の治療する時期（治療導入期又は治療維持期）が試験間で異なることに起因する。

国内の天疱瘡診療ガイドライン [1)]によると、天疱瘡の治療戦略は、病勢の鎮静化を目指す治療導入期と、病勢鎮静化後の治療維持期から構成される。治療導入期の第一選択は PSL であり、中等症～重症の患者においては PSL 1.0 mg/kg/日を、軽症においては 0.5 mg/kg/日を目安とし、病勢の制御が可能となる（水疱新生が認められなくなり、既存病変の乾燥化・上皮化傾向を認める）まで投与を継続する。PSL を 2 週間継続するも効果不十分の場合、PSL の増量又は免疫抑制剤等の追加を考慮する。また、重症の場合には治療導入期から免疫抑制剤の併用も考慮するとされ、PEMPHIX 試験は、この中等症～重症例に対する治療導入期でのステロイド＋本薬併用の試験である。

治療維持期は、病勢が抑制され、ステロイド減量を行いながら治療を維持する時期であり、PSL 0.2 mg/kg/日（又は PSL 10 mg/日）以下を目指す。ステロイド減量を促進する目的で、この段階から免疫抑制剤を併用する場合もあり、ステロイド減量中に病勢の再燃を認める例については、ステロイドの増量を行い、この段階で免疫抑制剤の追加を考慮する（既に免疫抑制剤が使用されている例については別の併用療法を考慮する）とされる。KCTR-D006 試験は、このステロイド減量困難な難治例（減量中に再燃を認める例）を対象とした試験である。

KCTR-D006 試験で用いられた選択・除外基準、治療スケジュール、評価項目等については、PEMPHIX 試験データを国内患者に外挿するため、PEMPHIX 試験を参考に設定されているものの、両試験の対象患者の背景等は厳密には同一でないことから、両試験で得られた本薬の有効性及び安全性データを直接比較することは困難である。しかしながら、いずれの対象患者も国内の天疱瘡診療ガイドラインにおいて、経口ステロイドに加えて免疫抑制剤等の追加治療が必要な難治性天疱瘡患者に該当しており、この度、両試験において天疱瘡患者

に対する本薬の有効性及び安全性が確認されたことから、PEMPHIX 試験データを国内患者に外挿することは可能と考えられる。

2.5.4.3　有効性の評価

1. PEMPHIX 試験

主要評価項目である Week 52 における完全寛解持続症例の割合は、RTX 群の方が MMF 群と比較して有意に高く（RTX 群 : 62 例中 25 例（40.3%） vs. MMF 群 : 63 例中 3 例（9.5%）, $p < 0.0001$, CMH test）、治療群間の差は 30.80%（95% CI: 14.70, 45.15）であった。プロトコル治療に則ったステロイド漸減中であることから（2.7.3.1.2.2 治療方法を参照）、いずれの治療群においても Week 20 よりも前段階で完全寛解持続に至った症例は認められなかったが、Week 20 から Week 52 の間の各 Visit においては、RTX 群の方が MMF 群と比較して完全寛解持続に至った症例の割合が高かった（mITT 解析対象集団における、ベースラインから Week 52 までの Visit 毎の完全寛解持続率の推移は表 2.7.3.2-1 を参照）。

2. KCTR-D006 試験

主要評価項目の統計学的な仮説を $H_0 : P_R = c$、$H_1 : P_R > c$ とし、当該治験が対象とする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%であることを考慮し、閾値寛解率を 5%に設定した（P_R : 本薬の寛解率、c : 閾値寛解率）。FAS での 24 週時点の寛解率（推定値、95%信頼区間、以下同じ）は、75.0%（50.9, 91.3）、PPS では 78.9%（54.4, 93.9）であり、95%信頼区間の下限（FAS : 50.9%、PPS : 54.4%）が 5%を上回ったことから、本薬の有効性が示された。病型別の寛解率は、尋常性天疱瘡が 72.7%（8 例/11 例）、落葉状天疱瘡が 75.0%（6 例/8 例）であり、いずれの病型に対しても本薬の有効性が示唆された。

PEMPHIX 試験と KCTR-D006 試験の本薬投与 24 週時点の有効性に係る指標を表 2.5.4.3-1 に示す。

PEMPHIX 試験の Week 24 時点において、MMF 群と比較して RTX 群の方が有意に高い寛解維持率（RTX 群 27.3% vs. MMF 群 9.3% p = 0.0263）を示した。また、全身の天疱瘡症状を評価する PDAI スコア、天疱瘡の主要な病態に関与すると考えられる皮膚の棘融解を誘導する抗 Dsg1 抗体及び抗 Dsg3 抗体の量（抗体価）も有効性指標として評価され、対照群と比較して RTX 群においてそれぞれ投与 24 週以降有意な低下を示した。

KCTR-D006 試験では、主要評価項目である投与 24 週後の寛解割合（完全寛解及び部分寛解）は尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者（合計 20 例）で 75.0%であった。また、副次評価項目である抗 Dsg1 抗体価は投与 2 週以降有意に、PDAI スコア及び抗 Dsg3 抗体価は投与 1 週以降有意な低下を示した。

これらの結果から、PEMPHIX 試験及び KCTR-D006 試験のいずれにおいても治療開始 24 週時点で本薬の有効性が認められたと判断した。

また、PEMPHIX 試験の主要評価項目の評価時点である Week 52 における有効性について、完全寛解持続割合は MMF 群と比較して RTX 群で統計学的に有意に高いことが確認された。PDAI スコアは MMF 群と比較して RTX 群で有意に低値を示し、ベースラインからの PDAI スコア減少量の中央値（IQR）は、Week 52 で RTX 群-20.05（-30.55－-11.65）、MMF 群-12.30（-23.60－-7.90）であった（p = 0.0482, Mann-Whitney U test）。抗 Dsg 抗体価は MMF 群と比較して RTX 群で有意に低下し（抗 Dsg1 抗体価 : RTX 群 3.315 ± 7.731 vs. MMF 群 28.065 ± 49.275; p = 0.0414、抗 Dsg3 抗体価 : RTX 群 17.405 ± 24.755 vs. MMF 群 93.901 ± 67.411; p = 0.0005）、抗 Dsg1 抗体価のベースラインからの低下量（中央値）は、Week 8 から Week 52 の間で RTX 群の方が MMF 群よりも大きく、抗 Dsg3 抗体価のベースラインからの低下量（中

央値）は、Week 24 から Week 52 の間で RTX 群の方が MMF 群よりも大きかった。このほか、RTX 群はステロイド投与量、再燃回数、CR 持続率、再燃リスク、QOL のいずれの評価項目においても MMF 群よりも優れていたことが示されており、中等症～重症の尋常性天疱瘡に対する治療薬として、ステロイド併用下、MMF の標準療法よりも本薬がより有効であることが確認された。

表 2.5.4.3-1　PEMPHIX 試験及び KCTR-D006 試験における本薬投与 24 週後の有効性

	PEMPHIX 試験			KCTR-D006 試験	
解析対象集団	mITT			FAS	
	RTX 群（62 例）	MMF 群（63 例）	p 値[*1]	RTX 群（20 例）	p 値[*2]
寛解率					
寛解率	CR off[*3]　27.4%	CR off　11.1%	0.0213	75.0%	
	CR on[*4]　4.8%	CR on　3.2%	0.6406	［95% CI：50.9, 91.3］	
	PR off[*5]　9.7%	PR off　7.9%	0.6974		—
	PR on[*6]　1.6%	PR on　12.7%	0.0220		
寛解維持率	27.3%	9.3%	0.0263	—	
PDAI スコア					
実測値					
平均値 ± SD	2.26 ± 3.49	6.15 ± 8.99	0.0018	1.8 ± 4.3	< 0.001
中央値	1.00	3.00		0.0	
最小値－最大値	0.0－15.3	0.0－30.6		0－17	
変化量					
平均値 ± SD	-21.39 ± 13.51	-14.02 ± 18.39	0.0018	-10.2 ± 6.5	< 0.001
中央値	-18.50	-10.00		-10.00	
最小値－最大値	-77.4－-1.0	-68.8－12.6		-23－-2	
抗 Dsg1 抗体価[*8]					
実測値					
平均値 ± SD	6.670 ± 12.186	20.036 ± 36.806	0.0441	58.43 ± 95.77	< 0.001
中央値	2.120	4.745		8.70	
最小値－最大値	0.06－66.68	0.02－174.49		1.5－345.0	
変化量					
平均値 ± SD	-61.027 ± 63.363	-32.224 ± 46.536	0.0441	—	
中央値	-40.275	-6.615		—	
最小値－最大値	-193.17－0.19	-137.07－71.38		—	
抗 Dsg3 抗体価[*7]					
実測値					
平均値 ± SD	42.508 ± 52.328	91.569 ± 63.777	0.0087	85.36 ± 181.18	0.007
中央値	16.520	95.970		1.50	
最小値－最大値	0.26－176.10	0.01－193.28		1.5－733.0	
変化量					
平均値 ± SD	-70.092 ± 56.534	-34.123 ± 53.655	0.0087	—	
中央値	-66.415	-9.680		—	
最小値－最大値	-211.77－1.34	-133.80－79.04		—	

[*1] Mann-Whitney U test（RTX 群と MMF 群の差に対する検定）。
[*2] Student T-test（ベースラインとの差に対する検定）。
[*3] CR off: PDAI スコアが 0 点かつプレドニゾン 0 mg/日が 8 週間以上持続した場合。
[*4] CR on: PDAI スコアが 0 点かつステロイド外用剤を含む最低限の治療（8 週間以上にわたるプレドニゾン≦10 mg/日の併用）を実施した場合。

*5 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を 8 週間以上持続した場合。
*6 PR on: ステロイド外用剤を含む最低限の治療（8 週間以上にわたるプレドニゾン≦10 mg/日の併用）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場合。
*7 PEMPHIX 試験における抗 Dsg1 抗体価及び抗 Dsg3 抗体価については、安全性解析対象集団（RTX 群 67 例、MMF 群 68 例）のデータ。

略語：Dsg, デスモグレイン; MMF, ミコフェノール酸　モフェチル; PDAI, Pemphigus Disease Area Index; RTX, リツキシマブ（遺伝子組換え）; SD, 標準偏差.
参照：5.3.5.1-1　Table 15, Table 27, Table 29, Table 31, Table 32, Table 33, 5.3.5.2-1　表 11.4-1, 表 11.4-3, 表 11.4-4 より作成。

2.5.4.4　別な患者集団及び状況下における有効性

2.5.4.4.1　繰り返し投与における有効性

KCTR-D006 試験は本薬 1000 mg を Day 1 と Day 15 にそれぞれ計 2 回投与し、PEMPHIX 試験では本薬 1000 mg を Day 1, 15, 168, 182 にそれぞれ計 4 回投与している。いずれの試験においても Day 1 及び Day 15 の本薬投与により、末梢血中の B 細胞が枯渇状態となり、その状態が Day 168 まで持続した。また、PDAI スコア、抗 Dsg1 抗体価及び抗 Dsg3 抗体価も同様に Day 168 まで時間の経過と共に数値が減少した。加えて、PEMPHIX 試験では Day 168、182 において本薬を追加投与し Day 364 まで観察しているが、Day 168 までの結果と同様の B 細胞の枯渇状態を維持しており、PDAI スコア、抗 Dsg1 抗体価及び抗 Dsg3 抗体価については、Day 168 時点と比較して Day 364 においてさらに減少していた。

また、HACA（ADA）の発現した症例が両試験で認められたが、有効性に対する影響はないと考えられた。

したがって、本薬を Day 1 と Day 15 に投与することにより Day 168 までの有効性がみられ、PEMPHIX 試験のみではあるが、Day 168 と Day 182 の本薬の繰り返し投与により本薬の有効性がさらに維持される可能性が示唆された。

2.5.4.4.2　年齢が有効性に及ぼす影響

PEMPHIX 試験において、症例を 50 歳以下の群又は 50 歳を超える群に二分して層別解析を実施したところ、いずれの群においても RTX 群の方が MMF 群と比較して完全寛解持続に到達する症例の割合が多かった（表 2.5.4.4.2-1）。また、2 ヵ月間以上にわたって CR off（PDAI スコアが 0 点かつプレドニゾン 0 mg/日が 8 週間以上持続）に到達した症例の割合についても両群で RTX 群の方が MMF 群と比較して高かった（表 2.5.4.4.2-2）。

表 2.5.4.4.2-1　完全寛解持続に関する年齢層別解析（mITT）

		RTX 群 (n=62)	MMF 群 (n=63)	RTX 群－MMF 群差 (95%CI)	p 値*1
50 歳≦	N	32	41		
	到達	13（40.6%）	3（7.3%）	33.31%	0.0007
	未達	19（59.4%）	38（92.7%）	(11.94%, 52.67%)	
50 歳＞	N	30	22		
	到達	12（40.0%）	3（13.6%）	26.36%	0.0369
	未達	18（60.0%）	19（86.4%）	(-1.56%, 48.08%)	

*1 Cochran-Mantel-Haenszel test。
略語：MMF, ミコフェノール酸　モフェチル; SD, 標準偏差; RTX, リツキシマブ（遺伝子組換え）.
参照：5.3.5.1-1　Table 45 より作成。

表 2.5.4.4.2-2　2 ヵ月以上にわたる CR off に関する年齢層別解析（mITT）

		RTX 群 （n=62）	MMF 群 （n=63）	RTX 群－MMF 群差 （95%CI）	p 値*[1]
50 歳≦	N	32	41		
	到達	19（59.4%）	7（17.1%）	42.30%	0.0003
	未達	13（40.6%）	34（82.9%）	（18.05%, 61.20%）	
50 歳＞	N	30	22		
	到達	16（53.3%）	3（13.6%）	39.70%	0.0040
	未達	14（46.7%）	19（86.4%）	（10.58%, 60.20%）	

*[1] Cochran-Mantel-Haenszel test。
略語：MMF, ミコフェノール酸　モフェチル; SD, 標準偏差; RTX, リツキシマブ（遺伝子組換え）.
参照：5.3.5.1-1　Table 46 より作成。

KCTR-D006 試験の登録症例の年齢は 24 歳から 72 歳、平均値 48.9 歳（標準偏差 10.9 歳）、中央値 48.0 歳であったが、年齢層別解析は実施していない。また、PEMPHIX 試験と KCTR-D006 試験では、いずれも小児に対する本薬の投与は実施していない。

2.5.4.4.3　外因性要因

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

2.5.4.5　有効性のまとめ

PEMPHIX 試験は、プレドニゾン 60～120 mg/日（又は 1.0～1.5 mg/kg/日）の治療を受けている PDAI スコア≧15 の中等症～重症の症例で、免疫抑制剤等の追加が妥当と判断される症例を対象としている。RTX 群（本薬 1 回当たり 1000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回投与＋MMF プラセボ）及び MMF 群（リツキシマブプラセボ＋MMF）の 2 アームからなる試験であり、1 コース目として本薬 1 回当たり 1000 mg/body（又はプラセボ）を 2 週間間隔で 2 回点滴静注し、安全上問題となる事象が認められない場合に 1 コース開始から半年後に 2 コース目を投与する用法・用量にて、Week 52 までに treatment failure の発現なく完全寛解持続に達した症例の割合を主要評価項目として評価した。その結果、治験開始後 52 週の時点で完全寛解を維持した症例の割合が、MMF 群と比較して RTX 群で統計学的に有意に高いことが確認された（RTX 群 40.3% vs. MMF 群 9.5%; $p < 0.0001$）。この結果から、中等症～重症の尋常性天疱瘡患者に対する本薬の有効性が認められた。

一方、KCTR-D006 試験は、PSL 使用中に再燃又は再発のため PSL を 10 mg/日に減量することができない症例を対象とした 1 アーム試験であり、本薬 1 回当たり 1000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回投与する用法・用量にて、本薬の 2 回目投与の 2 週間後から計画的に PSL を漸減し、試験開始から 16 週時点の PSL 10 mg/日を目指す試験デザインである。主要評価項目は、本薬投与開始後 24 週時点で寛解（完全寛解＋部分寛解）に到達した症例の割合とした。その結果、FAS での寛解率（推定値, 95%信頼区間、以下同様）は 75.0%（50.9, 91.3）、PPS では 78.9%（54.4, 93.9）であり、FAS、PPS ともに 95%信頼区間の下限（FAS：50.9%, PPS : 54.4%）が閾値寛解率の 5%を上回ったことから、ステロイド治療抵抗性天疱瘡患者（尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者）に対する本薬の有効性が示唆された。

本薬投与から 24 週時点の寛解率について、PEMPHIX 試験の RTX 群では、mITT で CR off 率が MMF 群に対し有意に高かったことが確認された（RTX 群 27.4% vs. MMF 群 11.1%; p = 0.0213）。KCTR-D006 試験では FAS で 75.0%（PPS で 78.9%）であり、95%信頼区間の下限（FAS : 50.9%、PPS : 54.4%）が 5%を上回った。また、PEMPHIX 試験の RTX 群及び KCTR-D006 試験における PDAI スコア実測値（平均値）はベースラインから経時的に減少し、PEMPHIX 試験では 24 週時点で MMF 群と比較して RTX 群にて有意に減少し（RTX 群 2.26 ± 3.49 vs. MMF 群 6.15 ± 8.99; p = 0.0018）、24 週以降も RTX 群で有意に減少していた一方、KCTR-D006 試験ではベースラインの 11.7 ± 7.7 から 24 週時点で 1.8 ± 4.3 まで減少していた。

天疱瘡の病態に関与していると考えられている抗 Dsg 抗体価の実測値については、PEMPHIX 試験の RTX 群及び KCTR-D006 試験ともにベースラインから経時的に減少し、24 週時点までにベースライン値の 1/3 程度、又はそれ以下まで低下し、PEMPHIX 試験では、MMF 群と比較して RTX 群で有意に減少していた（抗 Dsg1 抗体価：RTX 群 6.670 ± 12.186 vs. MMF 群 20.036 ± 36.806; p = 0.0441、抗 Dsg3 抗体価：RTX 群 42.508 ± 52.328 vs. MMF 群 91.569 ± 63.777; p = 0.0087）。これらの結果から、いずれの試験においても治療開始 24 週時点で本薬の有効性が認められたと判断した。

PEMPHIX 試験の主要評価項目の評価時点である Week 52 における有効性について、完全寛解持続割合は先述のとおり、MMF 群と比較して RTX 群で統計学的に有意に高いことが確認された。PDAI スコアは MMF 群と比較して RTX 群で有意に低値を示し、ベースラインからの PDAI スコア減少量の中央値（IQR）は、Week 52 で RTX 群-20.05（-30.55－-11.65）、MMF 群-12.30（-23.60－-7.90）であった（p＝0.0482, Mann-Whitney U test）。抗 Dsg 抗体価は MMF 群と比較して RTX 群で有意に低下し（抗 Dsg1 抗体価：RTX 群 3.315 ± 7.731 vs. MMF 群 28.065 ± 49.275; p = 0.0414、抗 Dsg3 抗体価：RTX 群 17.405 ± 24.755 vs. MMF 群 93.901 ± 67.411; p＝0.0005）、抗 Dsg1 抗体価のベースラインからの低下量（中央値）は、Week 8 から Week 52 の間で RTX 群の方が MMF 群よりも大きく、抗 Dsg3 抗体価のベースラインからの低下量（中央値）は、Week 24 から Week 52 の間で RTX 群の方が MMF 群よりも大きかった。このほか、RTX 群はステロイド投与量、再燃回数、CR 持続率、再燃リスク、QOL のいずれの評価項目においても MMF 群よりも優れていたことが示されており、中等症～重症の尋常性天疱瘡に対する治療薬として、ステロイド併用下、MMF の標準療法よりも本薬がより有効であることが確認された。

2.5.5　安全性の概括評価

安全性は、PEMPHIX 試験と KCTR-D006 試験の成績に基づいて評価した。

PEMPHIX 試験では、ランダム化された全患者集団のうち、本薬（又はリツキシマブプラセボ）又は MMF（又は MMF プラセボ）を投与した患者を対象に安全性解析を実施した。なお、割り当てられた治療と異なった治療を受けた患者においては、実際に受けた治療毎に解析を実施し、安全性の評価は安全性解析集団 135 例（ITT 集団）を対象に実施した。

KCTR-D006 試験では、治験薬が 1 回以上投与された症例（安全性解析集団、20 例）を対象に実施した。

2.5.5.1　治験薬の投与状況

PEMPHIX 試験において、RTX 群の 57 例/67 例（85.1%）が本治験で計画された 4 回の投与を完遂した。また、3 例/67 例（4.5%）が 4 回のうち最初の 1 回のみ、7 例/67 例（10.4%）が最初の 2 回の投与のみを完遂した。

KCTR-D006 試験において、本治験の症例 20 例のうち 1 回目の治験薬投与が実施された症例は 100.0%（20 例/20 例）、2 回目の治験薬投与が実施された症例は 95.0%（19 例/20 例）であった。なお、症例取り扱い基準（5.3.5.2.1　付録 16.4）「No.8 治験薬投与方法が不適切である」に該当した 2 例（2 件）は、症例検討会において症例採否を検討した結果、FAS、PPS、安全性の解析対象集団のいずれの解析対象集団にも採用となった。2 回目の治験薬投与時に治療を中断した 1 例は有害事象（肺炎）が原因であった。

表 2.5.5.1-1 に各試験における投与毎の投与症例数を示す。

表 2.5.5.1-1　投与毎の症例数

投与時の週数	PEMPHIX 試験	KCTR-D006 試験
	RTX 群 n = 67	 n = 20
0	67 例（100%）	20 例（100%）
2	64 例（95.5%）	19 例（95%）
24	57 例（85.1%）	-
26	57 例（85.1%）	-

略語：RTX, リツキシマブ（遺伝子組換え）.
参照：表 2.7.4.1.2-2, 5.3.5.2-1　表 16.2.1-1, 5.3.5.2-1　16.2.1-1 より作成。

2.5.5.2　安全性情報の概要

PEMPHIX 試験及び KCTR-D006 試験の安全性情報の概要を表 2.5.5.2-1 に示す。

表 2.5.5.2-1　PEMPHIX 試験及び KCTR-D006 試験における安全性情報の概要

安全性	PEMPHIX 試験 二重盲検期		PEMPHIX 試験 後観察期		KCTR-D006 試験
	RTX 群 n = 67	MMF 群 n = 68	RTX 群 n = 66	MMF 群 n = 58	n = 20
全有害事象	57 例 (85.1%)	60 例 (88.2%)	11 例 (16.7%)	6 例 (10.3%)	17 例 (85.0%)
Grade 3/4 の有害事象	17 例 (25.4%)	14 例 (20.6%)	4 例 (6.1%)	1 例 (1.7%)	3 例 (15.0%)
重篤な有害事象	15 例 (22.4%)	10 例 (14.7%)	4 例 (6.1%)	1 例 (1.7%)	2 例 (10.0%)
治療中止の原因となった有害事象	6 例 (9.0%)	6 例 (8.8%)	0 例 (0%)	0 例 (0%)	1 例 (5.0%)
投与中断又は変更の原因となった有害事象	9 例 (13.4%)	8 例 (11.8%)	0 例 (0%)	0 例 (0%)	1 例 (5.0%)
死亡	0 例 (0%)	1 例 (1.5%)	0 例 (0%)	0 例 (0%)	0 例 (0%)
治療関連死	0 例 (0%)	0 例 (0%)	0 例 (0%)	0 例 (0%)	0 例 (0%)

略語：MMF, ミコフェノール酸　モフェチル; RTX, リツキシマブ（遺伝子組換え）.
参照：5.3.5.1-1　Table 48, 5.3.5.1-2　Table 3, 5.3.5.2-1　表 12.2-1, 表 12.2-5, 2.7.4.2.1.1, 2.7.4.2.1.4.3, 2.7.4.2.1.4.4 より作成。

2.5.5.3　比較的よくみられる有害事象

1.　PEMPHIX 試験

(1)　二重盲検期

RTX 群の 57 例/67 例（85.1%）、MMF 群の 60 例/68 例（88.2%）でそれぞれ 352 件、301 件の有害事象が認められた。RTX 群において認められた有害事象を発現頻度の高い順に器官別大分類（以下、SOC）別で示すと、「感染症および寄生虫症」（42 例/67 例、62.7%）、「傷害、中毒および処置合併症」（20 例/67 例、29.9%）、「胃腸障害」及び「神経系障害」（それぞれ 17 例/67 例、25.4%）、「筋骨格系および結合組織障害」（16 例/67 例、23.9%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「皮膚および皮下組織障害」、及び「代謝および栄養障害」（それぞれ 15 例/67 例、22.4%）であった。

MMF 群において認められた有害事象を発現頻度の高い順に SOC 別で示すと、「感染症および寄生虫症」が 37 例/68 例（54.4%）、「胃腸障害」が 25 例/68 例（36.8%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」が 20 例/68 例（29.4%）、「精神障害」が 19 例/68 例（27.9%）であった。

RTX 群において、10%以上の症例で認められた有害事象は「infusion reaction」（15 例/67 例、22.4%）、「頭痛」（10 例/67 例、14.9%）、「リンパ球減少症」（8 例/67 例、11.9%）、及び「上気道感染」（7 例/67 例、10.4%）であった。

MMF 群において、10%以上の症例で認められた有害事象は「下痢」（10 例/68 例、14.7%）、及び「上咽頭炎」（8 例/68 例、11.8%）であった。

プロトコル治療下で発現した治療関連有害事象は、RTX 群の 32 例/67 例（47.8%）に 87 件、MMF 群の 35 例/68 例（51.5%）に 77 件発現した。RTX 群において認められた治療関連有害事象を発現頻度の高い順に SOC 別で示すと、「傷害、中毒および処置合併症」（14 例/67

例、20.9%)、「感染症および寄生虫症」(10 例/67 例、14.9%)、「血液およびリンパ系障害」(7 例/67 例、10.4%) であった。

MMF 群において認められた治療関連有害事象を発現頻度の高い順に SOC 別で示すと、「感染症および寄生虫症」(11 例/68 例、16.2%)、「胃腸障害」(9 例/68 例、13.2%)、「一般・全身障害および投与部位の状態」(8 例/68 例、11.8%) であった。

発現割合 5%以上の治療関連有害事象について、RTX 群では「infusion reaction」(14 例/67 例、20.9%)、「リンパ球減少症」(6 例/67 例、9.0%)、及び「頭痛」(4 例/67 例、6.0%) であった。一方、MMF 群では、「infusion reaction」及び「下痢」(各 4 例/68 例、5.9%) であった。

(2)　後観察期

後観察期では、有害事象として重篤な有害事象及び感染症を対象に評価した。

後観察期では、RTX 群の 11 例/66 例 (16.7%)、MMF 群の 6 例/58 例 (10.3%) でそれぞれ 15 件、9 件の有害事象が認められた。RTX 群において認められた有害事象を SOC 別で示すと、「神経障害」(2 例/66 例、3.0%)、「免疫系障害」(1 例/66 例、1.5%)、「感染症および寄生虫症」(1 例/66 例、1.5%)、「傷害、中毒および処置合併症」(1 例/66 例、1.5%)、「皮膚および皮下組織傷害」(1 例/66 例、1.5%) であった。MMF 群において認められた有害事象は「皮膚および皮下組織傷害」(1 例/58 例、1.7%) であった。

2.　KCTR-D006 試験

KCTR-D006 試験では 17 例/20 例 (85.0%) の症例に 70 件の有害事象が発現した。

SOC 別では「感染症および寄生虫症」が 11 例/20 例 (55.0%) で最も多く、ついで「臨床検査」が 6 例/20 例 (30.0%)、「傷害、中毒および処置合併症」が 5 例/20 例 (25.0%)、「眼障害」及び「胃腸障害」が各 4 例/20 例 (20.0%) の順で多く発現した。PT 別では、「上咽頭炎」が 7 例/20 例 (35.0%) で最も多く、ついで「毛包炎」が 3 例/20 例 (15.0%)、「動悸」、「齲歯」、「肝機能異常」、「結膜炎」、「血中尿素増加」及び「中毒性皮疹」が各 2 例/20 例 (10.0%) の順で多く発現した。有害事象の重症度は、grade 1 (軽症又は症状がない) が 47 件/70 件 (67.1%)、grade 2 (中等症) が 19 件/70 件 (27.1%)、grade 3 (重症) が 4 件/70 件 (5.7%) であり、grade 4 (生命を脅かす) 及び grade 5 (有害事象による死亡) の有害事象は発現しなかった。

Grade 3 以上の有害事象 (4 件) は、PT 別では「白内障」、「肺炎」、「骨壊死」及び「細菌性関節炎」が各 1 件であり、このうち「肺炎」及び「骨壊死」は重篤な有害事象であった。

また、本治験では 5 例/20 例 (25.0%) の症例に 9 件の本薬との因果関係が否定されない本薬の使用により生じた有害事象 (以下、副作用) が発現した。SOC 別では「臨床検査」が 2 例/20 例 (10.0%) で最も多く、ついで「心臓障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「免疫系障害」、「感染症および寄生虫症」、及び「傷害、中毒および処置合併症」が各 1 例/20 例 (5.0%) で発現した。PT 別では、「動悸」、「発熱」、「低 γ グロブリン血症」、「肺炎」、「注入に伴う反応」、「γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加」及び「免疫グロブリン減少」が各 1 例/20 例 (5.0%) で発現した。Grade 3 以上の副作用は PT 別では「肺炎」(1 件) のみであり、本事象は重篤な有害事象であった。

2.5.5.4　死亡

1.　PEMPHIX 試験

(1)　二重盲検期

RTX 群において死亡は認められなかった。MMF 群の 1 例において Day 107 に小細胞肺癌と診断され、Day 115 に死亡した。医師はこの死亡例について、当該症例の 50 年間にわたる喫煙歴に起因し、本薬に起因する死亡ではないと判断した。

(2)　後観察期

後観察期間中 RTX 群、MMF 群で死亡例は認められなかった。

2.　KCTR-D006 試験

死亡例は認められなかった。

2.5.5.5　重篤な有害事象

1.　PEMPHIX 試験

(1)　二重盲検期

PEMPHIX 試験の二重盲検期では、RTX 群の 15 例/67 例（22.4%）及び MMF 群 10 例/68 例（14.7%）でそれぞれ 19 件及び 17 件の重篤な有害事象が発現した。RTX 群において認められた有害事象を発現頻度の高い順に SOC 別で示すと、「感染症および寄生虫症」（6 例/67 例、9.0%）と、「傷害、中毒および処置合併症」（5 例/67 例、7.5%）であった。

MMF 群において認められた重篤な有害事象を発現頻度の高い順に SOC 別で示すと、「感染症および寄生虫症」（4 例/68 例、5.9%）、「呼吸器、胸郭および横隔障害」（4 例/68 例、5.9%）であった。

RTX 群において最も頻度の高い重篤な有害事象は「infusion reaction」（3 例/67 例、4.5%）であり、MMF 群においては「肺塞栓症」（2 例/68 例、2.9%）であった。

(2)　後観察期

PEMPHIX 試験の後観察期では、RTX 群の 4 例/66 例（6.1%）に 5 件、MMF 群の 1 例/58 例（1.7%）に 1 件の重篤な有害事象が認められた。RTX 群では、「血球貪食性リンパ組織球症」及び「敗血症性ショック」（同一症例、いずれも grade 4）、「失神」（grade 3）、「脳血管発作」（grade 4）、及び「交通事故」（grade 2）、MMF 群では「好中球性皮膚症」（grade 3）が認められており、MMF 群の「好中球性皮膚症」は、後観察期での本薬投与 33 日後に当該事象が発現した。

2.　KCTR-D006 試験（国内）

KCTR-D006 試験では 2 例/20 例（10.0%）の症例に計 4 件の重篤な有害事象が発現した。これらの事象の PT は、「心不全」、「肺炎」、「橈骨骨折」及び「骨壊死」であり、「肺炎」が 1 例/20 例（5.0%）に、「心不全」、「橈骨骨折」及び「骨壊死」が他の 1 例/20 例（5.0%）に発現した。重症度は、grade 3 が「肺炎」及び「骨壊死」、grade 2 が「心不全」及び「橈骨骨折」であった。本薬との因果関係は、「肺炎」が「関連あり」、その他は「関連なし」であった。転帰は、「肺炎」が「回復」、「橈骨骨折」及び「骨壊死」が「軽快」、「心不全」が「未回復」であった。なお、当該「肺炎」を認めた症例は、本薬の投与中止に至っている。重篤な有害事象の発現により、本薬の減量又は休薬に至った症例は認められなかった。

2.5.5.6　その他の重要な有害事象

2.5.5.6.1　Infusion reaction

1. PEMPHIX 試験（海外）

PEMPHIX 試験の infusion reaction は、RTX 群で 15 例/67 例（22.4%）に 22 件、MMF 群で 6 例/68 例（8.8%）に 7 件発現した。このうち、RTX 群の 3 例/67 例（4.5%）及び MMF 群の 1 例/68 例（1.5%）については重篤な infusion reaction であった。

RTX 群の infusion reaction について、発現時期としては初回投与時が最も多く（12 例/67 例、17.9%）、2 回目以降の投与では発現頻度が初回投与時と比較し次第に減少していた（2 回目投与時 : 3 例/67 例、4.5%、3 回目投与時 : 2 例/67 例、3.0%、4 回目投与時 : 2 例/67 例、3.0%）。Infusion reaction は 11 例/15 例で grade 1 又は grade 2、非重篤であり、対症療法なく回復した。Grade 3 以上の infusion reaction が 4 例/67 例（6.0%）で認められ、そのうち 3 例/67 例は重篤であった。重篤な infusion reaction の発現時期は、本薬の初回投与時が 2 例/67 例（3.0%）、2 回目投与時が 1 例/67 例（1.5%）であり、全ての事象が対症療法により回復している。なお、grade 3 以上又は重篤な infusion reaction を認めた 4 例/67 例（6.0%）は当該事象により本薬の投与を中止した。

RTX 群で発現した infusion reaction は、SOC 別に「皮膚および皮下組織障害」（8 例/67 例、11.9%）、及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（7 例/67 例、10.4%）の事象が多く認められ、PT としては「呼吸困難」が最も多く（5 例/67 例、7.5%）、その他、「紅斑」、「多汗症」、「潮紅／ほてり」、「低血圧／血圧低下」、「皮疹／そう痒性皮疹」（各 2 例/67 例、3.0%）が認められた。その他の infusion reaction として、「蕁麻疹」、「咳嗽」、「口腔咽頭痛」、「咽喉刺激感」、「咽喉絞扼感」、「悪寒」、「浮腫」、「悪心」、「酸素飽和度低下」、「浮動性めまい」、「頭痛」、「意識消失」、「不整脈」が各 1 例/67 例（1.5%）に発現した。

MMF 群のリツキシマブプラセボ投与に伴う infusion reaction は、初回投与時に 3 例/68 例（4.4%）、2 回目投与時に 3 例/68 例（4.4%）、3 回目投与時に 0 例、4 回目投与時に 1 例/68 例（1.5%）で発現した。2 例/68 例（2.9%）で grade 3 以上の infusion reaction が認められ、そのうち 1 例/68 例（1.5%）は重篤な「失神」であった。これら grade 3 以上の infusion reaction は、いずれも対症療法により回復している。

2. KCTR-D006 試験（国内）

KCTR-D006 試験では、1 例/20 例（5.0%）の症例に 2 件の infusion reaction が発現した。PT 別では「注入に伴う反応」が 2 件であり、当該事象は同一症例に発現し、重症度はいずれも grade 1（軽症又は症状がない）、非重篤、本薬との因果関係は「関連あり」、対症療法は行わずに回復した。

2.5.5.6.2　感染症

1. PEMPHIX 試験（海外）

(1)　二重盲検期

感染症及び重篤な感染症については、本薬のリスクとして位置付けられている。PEMPHIX 試験の二重盲検期において、感染症は RTX 群の 42 例/67 例（62.7%）に 74 件、MMF 群の 37 例/68 例（54.4%）に 88 件発現した。

RTX 群の 5%以上に発現した感染症は、「上気道感染」（7 例/67 例、10.4%）、「上咽頭炎」及び「カンジダ症」（各 6 例/67 例、9.0%）、及び「尿路感染」（5 例/67 例、7.5%）であった。

MMF 群の 5%以上に発現した感染症は、「上気道感染」（8 例/68 例、11.8%）、「口腔カンジダ症」（6 例/68 例、8.8%）、「上気道感染」（5 例/68 例、7.4%）、及び「インフルエンザ」（4 例/68 例、5.9%）であった。

両群ともに、発現した感染症の多くは grade 1 又は grade 2 の事象であり、RTX 群で発現した「蜂巣炎」（1 例/67 例、転帰不明）、「毛包炎」及び「カンジダ症」（各 1 例/67 例、未回復）、及び MMF 群で発現した「毛包炎」及び「口腔カンジダ症」（各 1 例/68 例、未回復）以外の全ての事象については回復が確認された。

Grade 3 以上の感染症は、RTX 群の 5 例/67 例（7.5%）、及び MMF 群の 4 例/68 例（5.9%）で認められた。RTX 群では、「上気道感染及び肺炎」（1 例/67 例、同一症例）、「皮膚感染」、「腎盂腎炎」、「感染性滑液包炎」、及び「肺炎」（各 1 例/67 例）が認められ、MMF 群では grade 3 の感染症が 3 例/68 例（4.4%、「蜂巣炎」、「帯状疱疹」、及び「腎盂腎炎」が各 1 例）、grade 4 の「敗血症」が 1 例/68 例（1.5%）に認められた。

感染症により試験治療中止に至った症例は RTX 群では認められず、MMF 群では 2 例/68 例［「肺炎及びインフルエンザ」が同一症例で 1 例/68 例（ともに grade 2、同一症例）、及び grade 3 の「蜂巣炎」が 1 例/68 例］に認められた。

RTX 群の 1 例/67 例で、試験治療の投与中断となる感染症（grade 1 の「口腔ヘルペス」）が発現し、MMF 群では 2 例/68 例で試験治療の投与中断となる感染症［grade 2 の「皮膚細菌感染」及び grade 3 の「帯状疱疹」1 例/68 例（同一症例）、及び grade 3 の「腎盂腎炎」1 例/68 例］が発現した。

重篤な感染症は、RTX 群の 6 例/67 例（9.0%）に 8 件、MMF 群の 4 例/68 例（5.9%）に 6 件認められた。PT としては、RTX 群で「蜂巣炎」、「肺炎」、「腎盂腎炎」、「感染性滑液包炎」、「ウイルス性肺炎」、「急性腎盂腎炎」、「皮膚感染」、及び「上気道感染」、MMF 群で「蜂巣炎」、「肺炎」、「腎盂腎炎」、「帯状疱疹」、及び「インフルエンザ」であった。両群ともに、発現した重篤な感染症は 1 度のみの発現であり、RTX 群で発現した重篤な「蜂巣炎」以外は回復が確認されている。

(2)　後観察期

後観察期においては、治験薬との因果関係に関係なく、全ての感染症について報告対象とした。

当該観察期間では、RTX 群の 8 例/66 例（12.1%）及び MMF 群の 6 例/58 例（10.3%）に感染症が認められた。RTX 群の 8 例中 2 例、及び MMF 群の 6 例中 3 例は後観察期にて本薬による治療を受けていた。RTX 群の 1 例では重篤な感染症「敗血症性ショック」（grade 4）が発現したが、対症療法により回復した。後観察期において「日和見感染」は認められなかった。

2.　KCTR-D006 試験（国内）

KCTR-D006 試験では、SOC が「感染症および寄生虫症」である有害事象が 11 例/20 例（55.0%）で認められ、PT では発現割合の多い順に、「上咽頭炎」7 例/20 例（35.0%）、「毛包炎」3 例/20 例（15.0%）、「結膜炎」2 例/20 例（10.0%）、「慢性副鼻腔炎」、「帯状疱疹」、「肺炎」、「細菌性関節炎」、及び「口腔ヘルペス」が各 1 例/20 例（5.0%）に発現した。このうち、grade 3 以上の有害事象は、「肺炎（転帰：回復）」及び「細菌性関節炎（転帰：軽快）」であり、その他の事象は grade 1 又は grade 2 であった。1 例/20 例（5.0%）で発現した「肺炎」は重篤な有害事象として報告されている。

2.5.5.6.3　治療中止の原因となった有害事象

1. PEMPHIX 試験

PEMPHIX 試験の二重盲検期において、有害事象により試験治療を中止した症例の割合は、RTX 群 6 例/67 例（9.0%）、MMF 群 6 例/68 例（8.8%）であり、両群で同等であった。

RTX 群では、治療を中止した 4 例/67 例（6.0%）が本薬初回投与又は 2 回目投与時に発現した infusion reaction により治療を中止し、「腰椎骨折」により 1 例/67 例、「肺塞栓症」により 1 例/67 例が本薬の投与を中止した。本薬の投与中止となった infusion reaction を除き、全ての事象が重篤な有害事象であった。

MMF 群では、治療を中止した 2 例/68 例（2.9%）が感染症（「蜂巣炎」1 例/68 例、「肺炎、インフルエンザ及び肺塞栓症」[同一症例] 1 例/68 例）により治療を中止した。MMF の投与中止となったその他の事象としては、「高アミラーゼ血症」、「尿閉」、「肝炎」、及び「小細胞肺癌」が各 1 例/68 例で認められた。MMF の投与中止となった 8 件中 6 件の事象が重篤な有害事象であった。

2. KCTR-D006 試験

KCTR-D006 試験では、1 例/20 例（5%）が grade 3 で重篤な肺炎により本薬の投与を中止したが、発現から 11 日目で回復が確認された。

当該肺炎の症状について、担当医は、口腔内びらんに伴う滲出液の誤嚥による誤嚥性肺炎の可能性のほか、当該症例が元来低γグロブリン血症を有していたことから、本薬による免疫低下、日和見感染の誘発の可能性も考えられるとして、本薬との因果関係は否定できないと判断している。

2.5.5.6.4　試験治療の投与中断又は変更の原因となった有害事象

1. PEMPHIX 試験

投与中断又は変更の原因となった有害事象は、RTX 群で 9 例/67 例（13.4%）に 11 件、MMF 群で 8 例/68 例（11.8%）に 14 件発現した。

RTX 群では、本薬の投与中断又は変更を行った 8 例/67 例（11.9%）が infusion reaction による本薬の投与中断又は変更であった。これらの infusion reaction は本薬の初回投与時に 6 例/67 例（9.0%）、2 回目投与時に 1 例/67 例（1.5%）、及び 4 回目投与時に 2 例/67 例（3.0%）で発現した。当該 8 例中 1 例では、本薬の 3 回目投与中に「口腔ヘルペス」が発現したため投与を中断し、治療ののち同日回復した。他の 1 例/67 例は「心房細動」により本薬の投与を中断し、治療ののち 11 日後に回復した。RTX 群で生じた有害事象のうち、本薬の投与中断又は変更が必要となった全事象の重症度は grade 1 又は grade 2 であり、非重篤であった。

MMF の投与中断又は変更が必要となった主な有害事象は、SOC 別に、「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」、及び「精神障害」（各 2 例/68 例、2.9%）であった。14 件中 3 件の投与中断又は変更が必要となった有害事象は、いずれも重篤な有害事象であった（「腎盂腎炎」、「肺塞栓症」、及び「帯状疱疹ウイルス感染」）。

2. KCTR-D006 試験

KCTR-D006 試験では、試験治療の投与中断又は変更の原因となった有害事象は認められなかった。

2.5.5.7　器官別又は症候群別有害事象の解析

PEMPHIX 試験及び KCTR-D006 試験では、当該項目について特記すべき懸念事項は認められなかった。詳細は 2.7.4.2.1.5 を参照のこと。

2.5.5.8　臨床検査値の評価

PEMPHIX 試験及び KCTR-D006 試験では、当該項目について医学的に重大な影響をもたらした、又はもたらす可能性のある所見は認められなかった。詳細は 2.7.4.3 を参照のこと。

2.5.5.9　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

PEMPHIX 試験及び KCTR-D006 試験では、当該項目について医学的に重大な影響をもたらした、又はもたらす可能性のある所見は認められなかった。詳細は 2.7.4.4 を参照のこと。

2.5.5.10　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.10.1　内因性要因

2.5.5.10.1.1　既治療天疱瘡における有害事象の発現状況について

1. PEMPHIX 試験

(1) 二重盲検期

RTX 群において、6 ヵ月以上の罹患期間を有し、本薬や MMF 等による治療を受けていた既治療例 14 例全例に、少なくとも 1 事象の有害事象が発現した。RTX 群にて grade 3 以上の有害事象が発現した既治療例 2 例/14 例（14.3%）では、重篤な有害事象として「感染性滑液包炎」（grade 3、本薬との因果関係あり）、及び「腎盂腎炎」（grade 3、本薬との因果関係なし）が認められた。医師により本薬との因果関係があると判断された有害事象及び重篤な有害事象はそれぞれ、6 例/14 例（42.9%）、1 例/14 例（7.1%）に認められた。

RTX 群における既治療例のうち、有害事象により試験治療の中止に至った症例はなく、1 例/14 例（7.1%）が本薬 3 回目投与時の infusion reaction により本薬の投与中断に至ったが、対症療法なく同日回復した。

RTX 群における既治療例のうち、infusion reaction が発現した症例は 2 例/14 例（14.3%）であり、いずれも非重篤であった。また、感染症が 10 例/14 例（71.4%）に発現し、そのうち 2 例/14 例（14.3%）は重篤であった。ステロイド関連の有害事象は 5 例/14 例（35.7%）で認められた。

2. KCTR-D006 試験

KCTR-D006 試験は既治療の天疱瘡（腫瘍随伴性天疱瘡）を対象としている。当該試験における有害事象の発現状況については、2.7.4.2 有害事象を参照のこと。

2.5.5.10.2　外因性要因

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

2.5.5.10.3　薬物相互作用

本薬の代謝経路は、CD20 受容体を介する経路及び非特異的な IgG クリアランス経路と推定されるため、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いずれも低いと考えられる。

作用機序の観点からは、本薬とステロイドを併用することで過度の免疫抑制作用による感染症誘発の危険性があると考えられる。PEMPHIX 試験の二重盲検期においては RTX 群の 42 例/67 例（62.7%）に 74 件、MMF 群の 37 例/68 例（54.4%）に 88 件の感染症が発現したが、両群共に、発現した感染症の多くは grade 1 又は grade 2 の事象であった。また、KCTR-D006 試験においても感染症が 11 例/20 例（55.0%）で認められたが、PEMPHIX 試験と同様に多くの事象が grade 1 又は grade 2 であった。これらの事象については本薬の既知の有害事象であり、添付文書等により注意喚起されている。

2.5.5.10.4　妊娠及び授乳時の使用

妊娠および授乳時の使用に対する本薬に関連した新たな情報は得られていない。

2.5.5.10.5　過量投与

PEMPHIX 試験及び KCTR-D006 試験において、あらかじめ設定された本薬の投与量を超えて投与された症例はない。

2.5.5.10.6　薬物乱用

新たな情報は得られていない。
抗体療法が薬物乱用の原因となることは考えにくい。

2.5.5.10.7　離脱症状及び反跳現象

新たな情報は得られていない。
抗体療法が依存症の原因となることは考えにくい。

2.5.5.10.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

新たな情報は得られていない。
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。

2.5.5.10.9　市販後データ

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

2.5.5.11　安全性のまとめ

PEMPHIX 試験及び KCTR-D006 試験で確認された天疱瘡患者に対する本薬の安全性プロファイルは、添付文書で注意喚起されている安全性プロファイルと一致しており、新たに本薬に関連する安全性シグナルは認められなかった。また、KCTR-D006 試験では、PEMPHIX 試験二重盲検期の RTX 群と比較し grade 3 以上の感染症の発現率は高かったが、未知で重篤な有害事象の発現はなく、また、その他の事象についても同様に PEMPHIX 試験二重盲検期の RTX 群と比較した結果、日本人特有に発現した有害事象は認められず、PEMPHIX 試験と KCTR-D006 試験との間で、本薬の安全性プロファイルについて明確な国内外差は認められなかった。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

天疱瘡は国指定の難病であり、表皮細胞同士の接着に関与するデスモグレインに対する自己抗体によって皮膚・粘膜に水疱・びらんを生じる自己免疫疾患である。厚生労働省大臣官房統計情報部による平成 29 年患者調査（総患者数、傷病基本分類別）によれば、本邦における天疱瘡患者の総数[*1]は約 6000 人と報告されている [16)]。

[*1]「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

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、棘融解による表皮内水疱形成を認め、表皮細胞膜表面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 [1)]。天疱瘡は、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、その他の 3 型に大別される [1)]。その他としては腫瘍随伴性天疱瘡、尋常性天疱瘡の亜型である増殖性天疱瘡、落葉状天疱瘡の亜型である紅斑性天疱瘡、疱疹状天疱瘡、薬剤誘発性天疱瘡等が知られている [1)]。年齢分布は 60 歳代、発症年齢は 50 歳代が最も多く、性比は男女＝1：1.5 と女性に多い [1)]。病型は尋常性天疱瘡 65%が最も多く、ついで落葉状天疱瘡 23%である [1)]。最も頻度の高い尋常性天疱瘡の臨床的特徴は、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であり、重症例では摂食不良となる [1)]。口腔粘膜以外に、

口唇、咽頭、喉頭、食道、眼瞼結膜、膣等の重層扁平上皮が侵され、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、有痛性のびらんが融合した大きな局面を形成することがある[1)]。落葉状天疱瘡では、皮膚（頭部、顔面、胸、背等）に生じる薄い鱗屑、痂皮を伴った紅斑点、弛緩性水疱、びらんである[1)]。脂漏部位に好発し、口腔等粘膜病変はほとんどない[1)]。まれに広範囲な局面となり、紅皮症様となることがある。

また、既存治療抵抗症例数について現時点で正確な統計データはないが、「第 IV 回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望募集」で提出された、既存治療で効果不十分な天疱瘡に対する開発要望[2)]を参考にすると、天疱瘡患者の 10%～20%が既存治療抵抗性を呈すると推定されており、平成 30 年度末時点の天疱瘡特定疾患医療受給者証交付件数（3152 件）[3)]から、ステロイド治療で十分な効果が得られない難治性天疱瘡の患者は 500 名程度と推測される。

2.5.6.1.2　現行の治療

天疱瘡の治療の主体は、ステロイド内服を中心とした免疫抑制療法である。一般的な治療方針として、2010 年に厚生労働省・稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班により作成された天疱瘡診療ガイドラインの治療アルゴリズムを図 2.5.6.1.2-1 に示す[1)]。

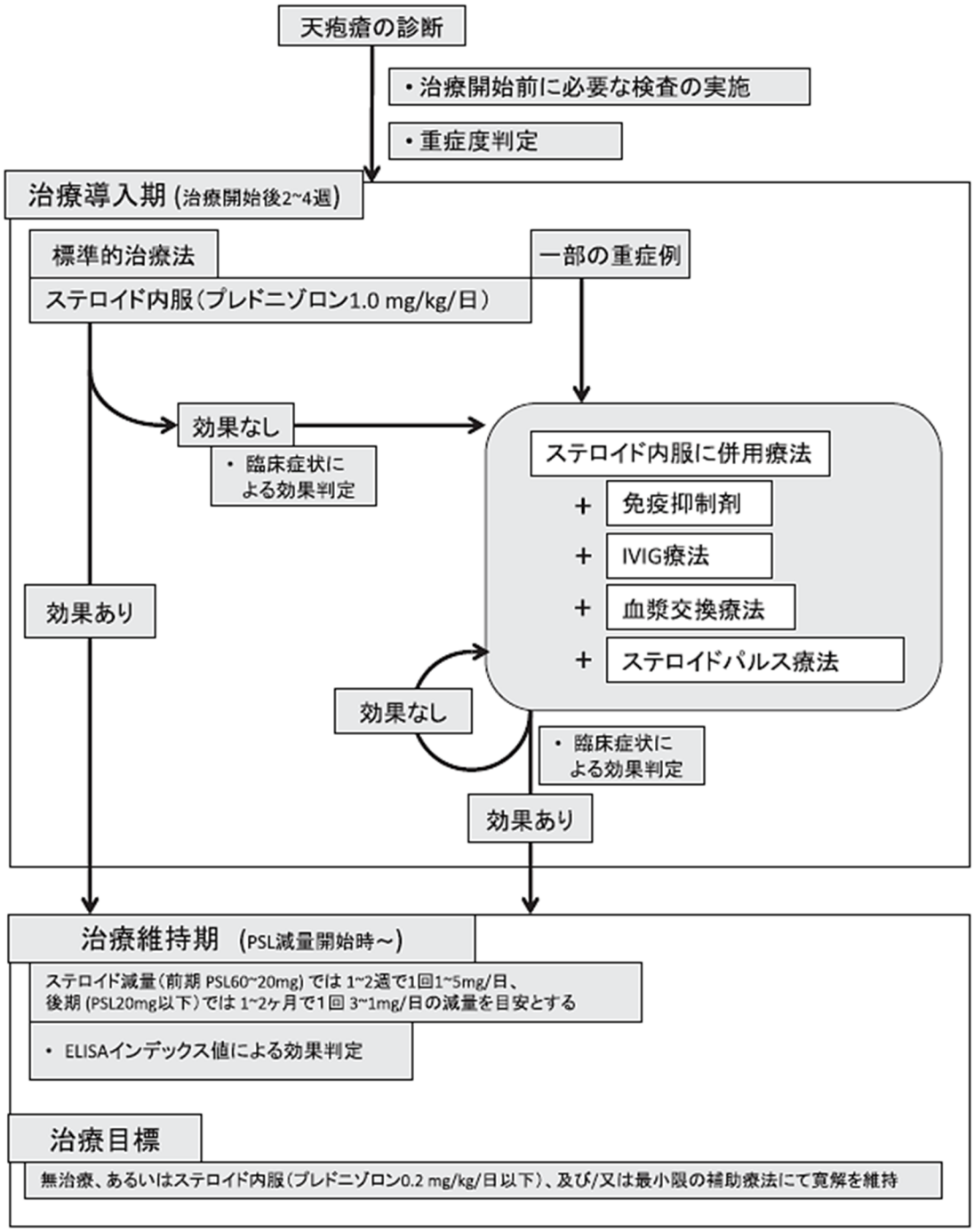


図 2.5.6.1.2-1　天疱瘡診療ガイドラインの治療アルゴリズム

国内の天疱瘡診療ガイドラインによると、天疱瘡の治療は治療導入期と治療維持期からなる。治療導入期では病勢のコントロールを主目的として、集中的かつ十分な治療が必要であり、経口ステロイド薬による治療が中心となるが、2 週間ほど継続して効果不十分と判断される場合には、免疫抑制剤、IVIG、血漿交換療法、ステロイドパルス療法が追加される [1)]。重症例では最初から免疫抑制剤を併用することもある。アザチオプリンやシクロスポリンといった免疫抑制剤は、ステロイド減量の補助効果及び再燃予防効果を期待して、特に理由がない限り治療開始時より併用することが多い。

初期治療で病勢がコントロールできた場合には治療維持期へ移行する。治療導入期ではステロイドを減量しながら病勢コントロールを維持することが目的であり、無治療又は最小限のステロイド治療（PSL 0.2 mg/kg 以下）を目標とする。なお、ステロイドと免疫抑制剤を併用している場合には、ステロイドの減量を先行させ、再燃が認められないことを確認し、免疫抑制剤を漸減する戦略がとられる[1)]。

しかしながら、治療導入期においてステロイド及び免疫抑制剤の併用でも寛解導入が困難な疾患活動性の高い中等症～重症の患者や、治療維持期においてステロイド漸減中に再発・再燃をきたすステロイド治療抵抗例が存在し、現在のところこのような難治性の天疱瘡患者に対して有効とされる治療法が確立されていない点が問題となっている。

2.5.6.2　ベネフィット

国内の天疱瘡診療ガイドラインにて、治療導入期においてステロイド及び免疫抑制剤の併用でも寛解導入が困難な疾患活動性の高い中等症～重症の患者や、治療維持期においてステロイド漸減中に再燃又は再発をきたすステロイド治療抵抗例に位置付けられる患者に対しては、CD20 に対するモノクローナル抗体である本薬による治療効果が期待される。

海外では、2010 年に仏国の Dr. Joly らにより未治療の尋常性天疱瘡患者及び落葉状天疱瘡患者を対象とした Ritux 3 試験[6)]が開始され、2015 年には F. Hoffmann-La Roche 社により中等症～重症の尋常性天疱瘡患者を対象とした PEMPHIX 試験が開始された。天疱瘡の治療導入期において、ステロイドに既存の免疫抑制剤を追加した場合もステロイド単剤の寛解率を上回ることはなかったが[7)]、Ritux 3 試験にてステロイド単剤を凌駕する本薬の治療効果が得られたことが報告されたことから、Ritux 3 試験の結果に基づき、米国（2018 年承認）及び欧州（2019 年承認）にてそれぞれ尋常性天疱瘡の治療薬として本薬が承認されている。

本邦では、難治性の天疱瘡に対して本薬による治療を行った症例報告はみられるものの、天疱瘡に対する使用は保険適用外のため、本薬による治療はほとんど行われていない[4)]。天疱瘡の治療の第一選択はステロイド療法であり、最小限のステロイド内服単独又は必要最小限の免疫抑制剤併用での寛解を目標にステロイド内服量を漸減していく。ステロイド減量中に再燃又は再発し、寛解に至らない症例はステロイド治療抵抗性と判断され、このような症例に対しては、併用療法である免疫抑制剤、血漿交換療法、IVIG 等を追加しながら PSL の減量を試みることが多い。しかしながら、既存の治療法のみでは寛解に至らない症例が存在し、日本ではこのような難治例に対する新たな治療法の確立が求められている。

治療導入期の中等症～重症の尋常性天疱瘡を対象とした PEMPHIX 試験では、主要評価項目である投与 52 週後までに treatment failure の発現がなく完全寛解持続に到達した患者の割合は、RTX 群と MMF 群との比較において、RTX 群で統計学的に有意に高かったことが示された（$p < 0.0001$）。治療維持期のステロイド治療抵抗性の天疱瘡を対象とした KCTR-D006 試験では、主要評価項目である投与 24 週後の寛解割合（完全寛解及び部分寛解）は、尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者で 75.0%であり、95%信頼区間の下限が事前に設定した閾値有効率である 5%を上回った。PEMPHIX 試験の探索的評価項目並びに KCTR-D006 試験の副次評価項目である、PDAI スコア及び天疱瘡自己抗体価（抗 Dsg1 抗体及び抗 Dsg3 抗体）は、いずれの試験でも本薬投与後に経時的な減少傾向が認められた。また、PEMPHIX 試験及び KCTR-D006 試験において本薬に起因する死亡例は認められず、本薬の安全性プロファイルは、既承認効能又は効果で認められているものと同様であった。

また、本薬の薬物血中濃度について、PEMPHIX 試験と KCTR-D006 試験で比較した結果、比較可能な Day 1 及び Day 15 の計 2 回の投与前後の血中濃度の推移から、KCTR-D006 試験の方が全体的に薬物血中濃度が若干高い傾向が認められたが、1 回目投与後に速やかに上昇した後、2 回目投与前には低下し、また、2 回目投与後には 1 回目投与後を上回る値まで血

中濃度が上昇し、その後は経時的に緩やかな低下を示すという挙動は両試験で類似しており、Day 168/169 の時点で最高血中濃度の 1～2%程度まで低下していることから、国内外で大きな差異はないと考えられた。

以上より、治療導入期においてステロイド及び免疫抑制剤の併用でも寛解導入が困難な中等症～重症の天疱瘡患者及び、治療維持期においてステロイド漸減中に再燃又は再発をきたすステロイド治療抵抗例に位置付けられる天疱瘡患者に対する本薬の治療は、有効で安全な治療法であり、海外で実施された PEMPHIX 試験の結果は、日本国内の患者に外挿可能であると考える。

2.5.6.3　リスク

本薬投与に際しては感染症への罹患が懸念されている。PEMPHIX 試験の二重盲検期においては RTX 群の 42 例/67 例（62.7%）に 74 件、MMF 群の 37 例/68 例（54.4%）に 88 件の感染症が発現したが、両群ともに、発現した感染症の多くは grade 1 又は grade 2 の事象であった。また、KCTR-D006 試験においても感染症が 11 例/20 例（55.0%）で認められたが、PEMPHIX 試験と同様に多くの事象が grade 1 又は grade 2 であった。これらの事象については本薬の既知の有害事象であり、添付文書等により注意喚起されている。

また、本薬に特徴的な有害事象である infusion reaction については、PEMPHIX 試験の RTX 群の 15 例/67 例（22.4%）、MMF 群の 6 例/68 例（8.8%）に発現した。RTX 群の infusion reaction について、発現時期としては初回投与時が最も多く、2 回目以降の投与では発現頻度が初回投与時と比較し次第に減少する傾向にあったことは、他の疾患に対する本薬投与時と同様の傾向であった。Infusion reaction を発現した 11 例/15 例の事象は grade 1 又は grade 2、非重篤であり、対症療法なく回復した。KCTR-D006 試験においては 1 例/20 例（5.0%）に 2 件の infusion reaction が発現したが、いずれも grade 1、非重篤であり、対症療法なく回復した。したがって、天疱瘡治療においても、infusion reaction に対する予防措置及び注意喚起が必要であると考えられる。

PEMPHIX 試験及び KCTR-D006 試験において、本薬投与症例における死亡は確認されず、確認された有害事象及び副作用については感染症及び infusion reaction を含め、これまで国内外で既承認の適応症に使用されて報告された本薬の有害事象及び副作用の範囲内であった。新たな有害事象及び発現傾向についても確認されず、天疱瘡に特有の副作用は認められなかったことから、本薬の安全性リスクについて特記すべき影響はないと考えられる。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

PEMPHIX 試験及び KCTR-D006 試験において、本薬として 1 回投与量 1000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回点滴静注した難治性の天疱瘡に対する有用性及び安全性が確認された。

難治性の天疱瘡患者に対して本薬の投与により天疱瘡の病態形成に主要な役割を担う自己抗体（抗 Dsg1 抗体及び抗 Dsg3 抗体）が減少し、また、それに付随した寛解率の達成が認められた。

一方、予想されるリスクとして安全性への影響が考えられたが、PEMPHIX 試験及び KCTR-D006 試験の結果では、天疱瘡治療に特有の副作用は認められなかったことから、安全性リスクにも大きな影響はないものと考えられた。

本薬の投与に際して、PEMPHIX 試験及び KCTR-D006 試験における本薬の安全性プロファイルは本薬の既承認の効能又は効果で認められている範囲と同等と考えられるが、これま

でに認められた有害事象と同様に、感染症及び infusion reaction の発現には引き続き十分な注意を払う必要があり、適切に医療現場へ情報提供する必要がある。

医療現場に対しては適切な情報提供を行い、本薬投与時及び投与後に患者の状態に十分に注意を払い、予定された投与を完遂することにより、本薬により高い寛解率が得られることが予想される。これまで国内の天疱瘡診療ガイドラインにて、寛解導入期においてステロイド及び免疫抑制剤の併用でも寛解導入が困難な疾患活動性の高い中等症～重症の患者や、治療維持期においてステロイド漸減中に再燃又は再発をきたすステロイド治療抵抗例に位置付けられる患者に対して、本薬は有用な治療薬となり得ると考えられ、天疱瘡治療における本薬のベネフィットはリスクを大きく上回ると考える。

2.5.7　参考文献

1) 天谷雅行, 谷川瑛子, 清水智子ら. 天疱瘡ガイドライン. 日皮会誌. 2010; 120(7); 1443-1460.
2) 第 IV 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬開発要望（要望番号 IV-7）. Available from: https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000112749.pdf [Cited 2021 March 5]
3) 難病情報センター. 特定医療費（指定難病）受給者証所持者数. Available from: http://www.nanbyou.or.jp/entry/5354 [Cited 2021 January 5]
4) 谷川瑛子. 自己免疫疾患としての水疱症 III.水疱症の新しい治療法. アレルギー・免疫. 2014; 21(10): 38-45.
5) Hertl M, Jedlickova H, Karpati S, et al. Pemphigus. S2 guideline for diagnosis and treatment-guided by European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015; 29(3): 405-414.
6) Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. Lancet 2017; 389(10083): 2031-2040.
7) Harman KE, Brown D, Exton LS, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris 2017. Br J Dermatol 2017; 177(5): 1170-1201.
8) Murrell DF, Peña S, Joly P, et al. Diagnosis and Management of Pemphigus: recommendations by an International Panel of Experts. J Am Acad Dermatol. 2020; 82(3): 575-585.
9) Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H, et al. Pemphigus. Nat Rev Dis Primers. 2017; 3: 17026.
10) Delavarian Z, Layegh P, Pakfetrat A, et al. Evaluation of desmoglein 1 and 3 autoantibodies in pemphigus vulgaris: correlatin with disease severity. J Clin Exp Dent. 2020; 12(5): e440-445.
11) Rüdiger E, Angela N, Sonja W-F, et al. Rituximab exerts a dual effect in pemphigus vulgaris. J Invest Dermatol. 2008; 128(12): 2850-2858.
12) Zaid HT, Satyendra S, Bernd M. Pharmacokinetics and Clinical Pharmacology of Monoclonal Antibodies in Pediatric Patients. Paediatr Drugs. 2020; 22(2): 199-216.
13) Ron JK, Alwin DRH, Jan HMS, et al. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet. 2010; 49(8): 493-507.
14) Nathanael LD, Bernd M. Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies Clin Pharmacokinet. 2010; 49(10); 633-659.
15) Gudrun FD, Shannon EM. Skin-Associated B Cells in Health and Inflammation. J Immunol. 2019; 202(6): 1659-1666.
16) 厚生労働省大臣官房統計情報部. 平成 29 年　患者調査（総患者数、傷病基本分類別）. Available from: https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450022&tstat=000001031167&cycle=7&tclass1=000001124800&tclass2=000001124803&stat_infid=000031790842&tclass3val=0 [Cited 2020 December 16]