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及び落葉状天疱瘡

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

全薬工業株式会社

略語一覧

略語	英名	和名及び定義
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
CV	Coefficient of Variation	変動係数
[redacted]	[redacted]	[redacted]
ELISA	Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay	酵素結合免疫吸着検査法
[redacted]	[redacted]	[redacted]
HACA	Human anti-chimeric antibody	ヒト抗キメラ抗体
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

目次

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1　背景及び概観 4
2.7.1.1.1　分析法 4
2.7.1.1.1.1　血中薬物濃度（ELISA 法） 4
2.7.1.1.1.2　HACA（ELISA 法） 5
2.7.1.1.1.3　B 細胞数（フローサイトメトリー） 7
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 10
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 11
2.7.1.4　付録 12

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

本一変申請は、リツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）の難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の治療に関する効能又は効果、用法及び用量の追加に関する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請である。海外で実施した PEMPHIX 試験にて使用した本薬及び国内で実施した KCTR-D006 試験にて使用した IDEC-C2B8 は、市販品のリツキサン点滴静注 100mg 及びリツキサン点滴静注 500mg と同一製剤である。

本薬の規格及び試験方法は全世界で共通であり、本一変申請において本薬の品質、規格及び試験方法についての変更はない。

PEMPHIX 試験及び KCTR-D006 試験では、血中薬物濃度及びヒト抗キメラ抗体（human anti-chimeric antibody、以下、HACA）を Enzyme-Linked Immunosorbent Assay（酵素結合免疫吸着検査法、以下、ELISA 法）により、B 細胞数をフローサイトメトリー法によりそれぞれ測定した（2.7.2 参照）。各分析法については、適切にバリデーションが実施されたことが報告されている。

2.7.1.1.1 分析法

本薬の血中薬物濃度及び HACA の分析は、PEMPHIX 試験、KCTR-D006 試験共に[redacted]にて分析した。また、B 細胞数の分析は、PEMPHIX 試験については[redacted]（[redacted]）、KCTR-D006 試験については株式会社[redacted]にて分析した。

各分析法及びバリデーションの概要について以下に示す。

2.7.1.1.1.1 血中薬物濃度（ELISA 法）

血清中の本薬の薬物濃度は、ELISA 法により測定した。まず高タンパク親和性 96 well plate に[redacted]を吸着させ、サンプルに含まれるリツキシマブと結合させ、洗浄後、[redacted]によりリツキシマブを検出させ、OD450-OD630 の吸光度にて測定した。

本 ELISA 法による分析については、定量範囲、精度及び真度、及び希釈直線性を確立するため、臨床試料を分析する前にバリデーションを実施した。当該バリデーションの結果についてはバリデーション報告書 VR-0385 及び VR-00385-b に記載されている。当該バリデーション報告書の概要を表 2.7.1.1.1.1-1 に示す。

表 2.7.1.1.1.1-1　本薬の血中薬物濃度の分析法バリデーションの要約

報告書 No.	バリデーション結果	CTD 番号
VR-0385	ヒト血清中のリツキシマブ測定方法、及びサンプルに用いられる方法の性能特性についての検討 検出限界：[redacted] ng/mL（血中濃度の[redacted]ng/mL に相当） 検出範囲：[redacted] ~[redacted] ng/mL 精度：[redacted]≦バッチ内%CV≦[redacted]、[redacted]≦バッチ間%CV≦[redacted] 真度：[redacted]≦%Bias≦[redacted]	5.3.1.4-1

	希釈：アッセイ緩衝液で[redacted]倍～[redacted]倍に希釈 線形性：アッセイ緩衝液で最大[redacted]倍まで希釈可能	
VR-00385-b	血清[redacted]～[redacted]倍希釈のリツキシマブ検出の線形性確認、及びリツキシマブとの併用薬剤となりうる薬剤との交差反応、干渉の有無の確認 検出限界：[redacted]ng/mL（血中濃度の[redacted] ng/mL に相当） 検出範囲：[redacted]～[redacted] ng/mL 精度：[redacted]≦%CV≦[redacted] 真度：[redacted]≦%Bias≦[redacted] 希釈：アッセイ緩衝液で[redacted] ～[redacted] 倍に希釈 線形性：アッセイ緩衝液で最大[redacted] 倍まで希釈可能	5.3.1.4-2

略語：CV, 変動係数。

2.7.1.1.1.2 HACA（ELISA 法）

本薬の血清中の HACA は、サンドイッチ法による ELISA 法により測定された。まず、サンプルは[redacted]と[redacted]を混合し、オーバーナイトでインキュベーションし、[redacted]固相化 96 ウェルプレートへ移した。その後、[redacted]及び[redacted]によりサンプル中の抗リツキシマブ抗体を検出した。

HACA の分析法については、カットポイント、アッセイ感度、力価測定の精度、LPC パフォーマンスの評価、精度、選択性、薬剤耐性等を確立するため、臨床試料を分析する前にバリデーションを実施した。当該バリデーションの結果についてはバリデーションレポート VR-00949、VR-00949-a、VR-00949-b 及び VR-00949-c に記載されている。当該バリデーション報告書の概要を表 2.7.1.1.1.2-1～表 2.7.1.1.1.2-4 に示す。

表 2.7.1.1.1.2-1　血清中 HACA の分析法バリデーション（VR-00949 の要約）（5.3.1.4-3）

Validation parameter	Validation result
[redacted]	

略語：[redacted]

表 2.7.1.1.1.2-2　血清中 HACA の分析法バリデーション（VR-00949-a）の要約（5.3.1.4-4）

Validation parameter	Validation result
[redacted]	

表 2.7.1.1.1.2-3　血清中 HACA の分析法バリデーション（VR-00949-b）の要約（5.3.1.4-5）

Validation parameter	Validation result
[redacted]	

[redacted]

略語：[redacted]

表 2.7.1.1.1.2-4　血清中 HACA の分析法バリデーション（VR-00949-c）の要約（5.3.1.4-6）

Validation parameter	Validation result
[redacted]	

略語：[redacted]

2.7.1.1.1.3 B 細胞数（フローサイトメトリー）

血清中の B 細胞数は、フローサイトメトリー法により B 細胞の免疫学的表現型を解析し測定した。各試験におけるバリデーション報告書又は分析法検討報告書の概要を以下に示す。

1. PEMPHIX 試験（海外）

PEMPHIX 試験では、末梢血中のリンパ球、T 細胞、T 細胞サブセット、B 細胞、NK 細胞の陽性率、及び絶対数算出のためのバリデーションのほか、末梢血中の B 細胞サブセット及び形質芽球測定のためのバリデーションを実施した。

各バリデーション報告書の概要を表 2.7.1.1.1.3-1 に示す。

表 2.7.1.1.1.3-1　血清中 B 細胞数の分析法バリデーションの要約

報告書 No.	バリデーション結果等	CTD 番号
ECTS07011-VR01-04	[redacted]	5.3.1.4-7

	[redacted]	
LCT13042-VR07-02	[redacted]	5.3.1.4-8

略語：[redacted]

2.　KCTR-D006 試験（国内）

KCTR-D006 試験では、末梢血中の B 細胞サブセット測定に当たって試薬変更が発生したことから、現行試薬と新規試薬による分析法の検討が行われた。

分析法検討報告書の概要を表 2.7.1.1.1.3-2 に示す。

表 2.7.1.1.1.3-2　血清中 B 細胞数の分析法検討報告書の要約

報告書 No.	分析法検討結果等	CTD 番号
21-特 171	[redacted]	5.3.1.4-9

略語：[redacted]

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

該当なし。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

2.7.1.4 付録

該当なし。

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及び落葉状天疱瘡

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.2　臨床薬理の概要

全薬工業株式会社

略語一覧

略語	英名	和名及び定義
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
AUC	area under the blood concentration-time curve	血中濃度時間曲線下面積
CD19	cluster of differentiation 19	（ヒト白血球分化抗原及びその抗原を認識するモノクローナル抗体の国際的分類法）
CD20	cluster of differentiation 20	
CD34	cluster of differentiation 34	
CDC	complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害作用
CL	clearance	クリアランス
C_{max}	maximum drug concentration	最高血中濃度
CR	complete response	完全寛解
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫測定
HACA	human anti-chimeric antibody	ヒト抗キメラ抗体
IC_{50}	half maximal (50%) inhibitory concentration	50%阻害濃度
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
LLN	lower limit of normal	正常下限値
$T_{1/2}$	distribution half-life	血中濃度半減期
ULN	upper limit of normal	正常上限値
V_{SS}	volume of distribution at steady state	定常状態分布容積

目次

2.7.2　臨床薬理の概要....4
2.7.2.1　背景及び概観....4
2.7.2.1.1　B 細胞の推移....7
2.7.2.1.2　薬物動態....7
2.7.2.1.3　HACA（ADA）産生....8
2.7.2.2　個々の試験結果の要約....8
2.7.2.2.1　B 細胞の推移....8
2.7.2.2.2　薬物動態....12
2.7.2.2.3　HACA（ADA）産生....17
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析....20
2.7.2.3.1　B 細胞数の推移について....20
2.7.2.3.2　本薬の薬物動態について....20
2.7.2.3.3　B 細胞数の推移と本薬の血中濃度推移....23
2.7.2.3.4　HACA（ADA）産生....23
2.7.2.4　特別な試験....24
2.7.2.5　付録....25

2.7.2　臨床薬理の概要

2.7.2.1　背景及び概観

リツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）は、マウス（可変部領域）とヒト（定常部領域）のキメラ型の抗 CD20 モノクローナル抗体（IgG1κ）であり、ヒト成熟 B 細胞の細胞表面に発現している CD20 に特異的に結合し、補体依存性細胞傷害作用（complement-dependent cytotoxicity、CDC）及び抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用（antibody-dependent cell- mediated cytotoxicity、ADCC）により CD20 陽性の B 細胞を傷害し、薬理作用を示す。

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

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

＜添付文書記載内容＞

18.1　作用機序

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

18.2　補体依存性細胞傷害作用（complement-dependent cytotoxicity、CDC）

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

18.3　抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用（antibody-dependent cell- mediated cytotoxicity、ADCC）

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

18.4　In vitro CD20 抗原特異的結合作用

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

18.5　In vitro B リンパ球特異的結合作用

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

18.6　In vivo B リンパ球傷害作用

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

18.7　ヒト正常組織との交叉反応性

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

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

本一変申請の評価資料として提出した 2 つの臨床試験（表 2.7.2.1-1）のうち、PEMPHIX 試験は海外で治療導入期に標準的経口ステロイド治療では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にミコフェノール酸　モフェチル（以下、MMF）を比較対象とした本薬の有効性及び安全性を評価した臨床試験である。KCTR-D006 試験は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患者における本薬の有効性及び安全性を確認することを目的とした国内臨床試験であり、[redacted]。

これら 2 つの臨床試験の本薬の薬物動態（本薬血中濃度)、薬理学的作用（B 細胞数の推移)、及びヒト抗キメラ抗体［human anti-chimeric antibody、以下、HACA (ADA)］産生について検討した。

表 2.7.2.1-1　本一変申請に使用した臨床試験の一覧

試験番号（国内・海外）	相	試験デザイン	対象患者	治療	症例数	主要評価項目	薬物動態	B 細胞推移	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	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（RTX 群）67 例 RTX プラセボ +MMF 療法（MMF 群）68 例 合計 135 例	有効性。 治験開始後 52 週までに、treatment failure の発現なく完全寛解を持続した症例の割合	実施	実施	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 治療中に再燃・再発のため、PSL 10 mg/日に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、RTX 1000 mg/body を 2 週間隔で 2 回（0 週目：Day 1[*1]、2 週目：Day 15）、点滴静注する。PSL は RTX 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	実施	実施	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；本薬又は RTX, リツキシマブ（遺伝子組換え）.

2.7.2.1.1　B 細胞の推移

本薬は B 細胞表面に発現している CD20 抗原に対する抗体であり、CD20 と結合することにより B 細胞を傷害することで、B 細胞から新たな抗体が産生されることを抑制する。天疱瘡は、抗デスモグレイン抗体等の自己抗体が関連する自己免疫性水疱性疾患と考えられていることから、本薬投与により B 細胞を枯渇させることで、天疱瘡の病態悪化に関与する自己抗体の産生抑制し、薬効を示すことが予想される。そのため、海外で実施された PEMPHIX 試験及び国内で実施された KCTR-D006 試験においてあらかじめ設定した時期に採血を行い、本薬を投与した場合の B 細胞数（PEMPHIX 試験：CD19 陽性細胞数、KCTR-D006 試験：CD19 陽性細胞数及び CD20 陽性細胞数）の推移を調べた。

1. PEMPHIX 試験（海外）

PEMPHIX 試験は 3 つの期間（最長 28 日のスクリーニング期間、52 週間の二重盲検期、及び 48 週間の安全性追跡期間（以下、後観察期））で構成されており、後観察期は各症例の二重盲検期の終了又は治験中止時点から開始とした。

PEMPHIX 試験での B 細胞数を測定するための採血は、二重盲検期の治験薬初回投与前（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 40（Day 280）及び Week 52（Day 364）、並びに後観察期の Week 12、Week 24、Week 36、及び Week 48 に行った。中央検査機関において、Trucount beads を用いたフローサイトメトリー法により B 細胞の免疫学的表現型（CD19）及び B 細胞の絶対数を測定した。

2. KCTR-D006 試験（国内）

KCTR-D006 試験での B 細胞数を測定するための採血は、Day -1、Day 29、Day 57、Day 85、Day 113、Day 141、Day 169、及び中止時に行った。B 細胞の百分率の測定は国内の臨床検査受託機関（株式会社[redacted]）に委託した。フローサイトメトリー法により B 細胞の免疫学的表現型（細胞表面マーカー、CD19 及び CD20）を解析し、血液中の B 細胞数を測定した。なお、CD20 陽性細胞と CD19 陽性細胞を測定したが、CD20 抗原は本薬が結合することによりマスクされる可能性があるため、CD19 陽性細胞の測定値を用いて主な検討を行った。

2.7.2.1.2　薬物動態

PEMPHIX 試験及び KCTR-D006 試験の全症例において薬物動態を検討するため、あらかじめ設定した時期に採血を行った。

1. PEMPHIX 試験（海外）

PEMPHIX 試験での本薬の血中濃度を測定するための採血は、二重盲検期の治験薬初回投与前（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）、及び Week 52（Day 364）、並びに後観察期の Week 12、Week 24、Week

36、及び Week 48 に行った。本薬の血中濃度測定は[redacted]（オランダ、[redacted]）に委託し、酵素結合免疫測定（enzyme-linked immunosorbent assay、以下、ELISA）法により測定した。測定時の定量下限は[redacted] ng/mL（血中濃度[redacted] ng/mL に相当）であった。定量下限未満の測定サンプルは、解析から除外した。

また、薬物動態パラメータについては、2-コンパートメント線形モデルを用いた Population PK 解析により、血中濃度曲線下面積（AUC）、最高血中濃度（C_{max}）、消失半減期（$t_{1/2,\,term}$）、クリアランス（CL）、及び定常状態分布容積（V_{SS}）を算出した。

2. KCTR-D006 試験（国内）

KCTR-D006 試験での本薬の血中濃度を測定するための採血は、治験薬投与日（Day 1、Day 15）は治験薬投与前と治験薬投与終了後 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。本薬の血中濃度測定は[redacted]（オランダ、[redacted]）に委託し、ELISA 法により測定した。測定時の定量下限は[redacted] ng/mL（血中濃度[redacted] ng/mL に相当）であり、定量下限値未満の血中濃度はその[redacted]の[redacted] ng/mL とした。

また、薬物動態パラメータについては 2-コンパートメントモデルを用い、血中濃度曲線下面積（AUC）、最高血中濃度（C_{max}）、クリアランス（CL）、平均滞留時間、及び定常状態分布容積（V_{SS}）を算出した。また、2-コンパートメントモデルを適用できなかった症例については 1-コンパートメントモデルを用いて薬物動態パラメータを算出し、消失半減期（$T_{1/2}\beta$）のみ 2-コンパートメントモデルのデータを採用した。

2.7.2.1.3　HACA（ADA）産生

1. PEMPHIX 試験（海外）

PEMPHIX 試験では、二重盲検期の本薬初回投与前（Day 1）、Week 24（Day 168）、Week 52（Day 364）、及び後観察期の Week 48 にそれぞれ本薬に対する中和抗体である HACA（ADA）産生を検査した。

HACA（ADA）測定は、[redacted]（オランダ、[redacted]）に委託し、サンドイッチ法による ELISA 法により測定された。

2. KCTR-D006 試験（国内）

KCTR-D006 試験では、本薬初回投与前（Day 1）、Day 169、及び中止時の HACA（ADA）産生を検査した。

HACA（ADA）測定は、[redacted]（オランダ、[redacted]）に委託し、サンドイッチ法による ELISA 法により測定された。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

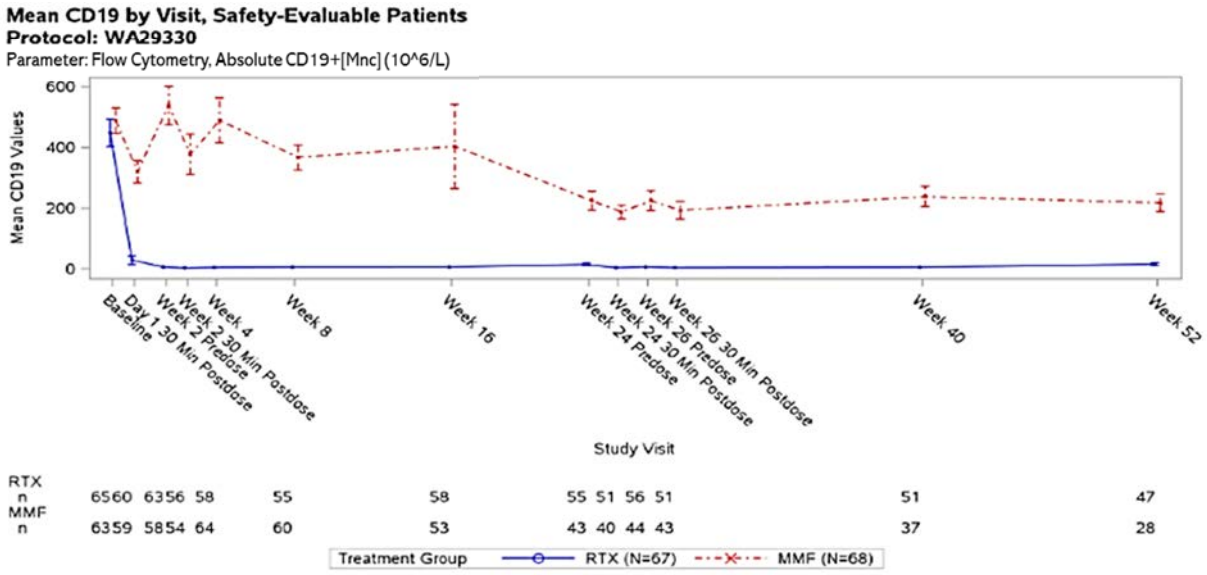
2.7.2.2.1　B 細胞の推移

1. PEMPHIX 試験（海外）

(1)　二重盲検期

RTX 群における末梢血中 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。一方、MMF 群の末梢血中 B 細胞数（CD19 陽性細胞数）（平均値）は、二重盲検期間を通じて基準下限値を下回ることなく推移した。両群の二重盲検期間中の末梢血中 B 細胞数（CD19 陽性細胞数）の平均値推移について図 2.7.2.2.1-1 に示す。



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　Fig 13 改変。

図 2.7.2.2.1-1　二重盲検期間中の末梢血 CD19 陽性細胞数の平均値の推移

(2)　後観察期

二重盲検期終了後（又は中止後）の後観察期においては、Week 12 において、RTX 群の 80%の症例で末梢血中 B 細胞数（CD19 陽性細胞数）が施設基準値下限未満であったが、Week 48 の時点では 22.7%まで減少した。Week 24 の時点で、末梢血中 B 細胞数（CD19 陽性細胞数）の平均値及び中央値が基準値範囲内（[redacted]×cells/μL）となった。また、Week 48 の時点では MMF 群と同程度まで末梢血中 B 細胞数（CD19 陽性細胞数）の平均値が回復している。

後観察期における末梢血中 B 細胞数（CD19 陽性細胞数）の推移、及び末梢血中 B 細胞数（CD19 陽性細胞数）の基準値範囲外の症例数の推移を表 2.7.2.2.1-1 及び表 2.7.2.2.1-2 に示す。

表 2.7.2.2.1-1　後観察期における CD19 陽性細胞数の推移

Parameter: Flow Cytometry, Absolute CD19+[Mnc] (10^6/L)

	RTX (N=66)	MMF (N=58)
Visit	Value at Visit	Value at Visit
Safety Follow-up Week 12		
n	48	27
Mean	54.396	172.815
SD	69.054	165.609
Median	27.000	153.000
Q1 - Q3	11.000 - 77.500	5.000 - 305.000
Min - Max	0.00 - 349.00	0.00 - 544.00
Safety Follow-up Week 24		
n	48	27
Mean	103.625	230.074
SD	82.000	223.948
Median	83.500	170.000
Q1 - Q3	47.500 - 142.000	6.000 - 412.000
Min - Max	0.00 - 370.00	0.00 - 716.00
Safety Follow-up Week 36		
n	47	25
Mean	154.957	199.600
SD	162.354	222.976
Median	122.000	151.000
Q1 - Q3	74.000 - 193.000	3.000 - 301.000
Min - Max	3.00 - 1014.00	0.00 - 867.00
Safety Follow-up Week 48		
n	44	23
Mean	177.114	168.696
SD	192.457	140.956
Median	134.500	141.000
Q1 - Q3	69.500 - 205.500	40.000 - 288.000
Min - Max	0.00 - 1102.00	1.00 - 463.00

略語 : Max, 最大値; Min, 最小値; MMF, ミコフェノール酸　モフェチル; Q1, 第 1 四分位点; Q3, 第 3 四分位点; RTX, リツキシマブ（遺伝子組換え）; SD, 標準偏差.
参照 : 5.3.5.1-2　t_cd19_SE 改変。

表 2.7.2.2.1-2　後観察期における CD19 陽性細胞数の基準値範囲外の症例数の推移

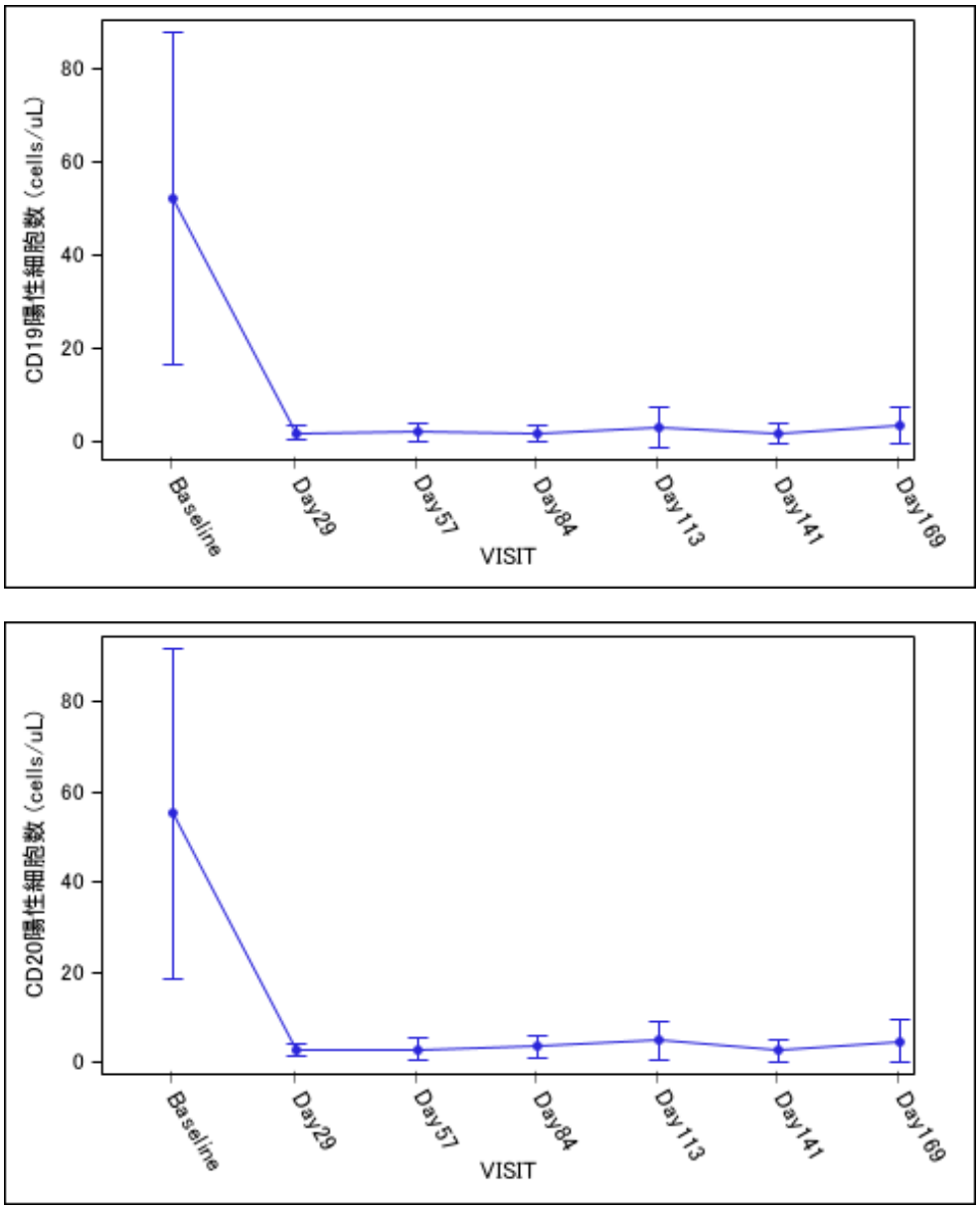
Parameter：Flow Cytometry, CD19 Absolute (10^6/L)

Visit	RTX (N=66)	MMF (N=58)
Safety Follow-up Week 12 CD19 Status		
Evaluable patients (n)	50	29
<LLN	40 (80.0%)	13 (44.8%)
>ULN	0	0
Safety Follow-up Week 24 CD19 Status		
Evaluable patients (n)	49	27
<LLN	26 (53.1%)	10 (37.0%)
>ULN	0	3 (11.1%)
Safety Follow-up Week 36 CD19 Status		
Evaluable patients (n)	49	25
<LLN	13 (26.5%)	10 (40.0%)
>ULN	1 (2.0%)	1 (4.0%)
Safety Follow-up Week 48 CD19 Status		
Evaluable patients (n)	44	24
<LLN	10 (22.7%)	8 (33.3%)
>ULN	1 (2.3%)	1 (4.2%)

略語：　LLN, lower limit of normal; 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）; ULN, upper limit of normal.
参照：5.3.5.1-2　t_lym_s_SE 改変。

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 例で、末梢血中 B 細胞数（CD19 陽性細胞数及び CD20 陽性細胞数）（平均値）は、CD19 陽性細胞数及び CD20 陽性細胞数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［いずれも Day 29 以降の全時点（中止時を除く）で $p < 0.001$］、その後も Day 29 と同レベルのまま維持された。中止例を除く末梢血中 B 細胞数（CD19 陽性細胞数及び CD20 陽性細胞数）の平均値の推移を図 2.7.2.2.1-2 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　図 11.4-3 改変。

図 2.7.2.2.1-2　末梢血 CD19（上）及び CD20（下）陽性細胞数の推移

2.7.2.2.2　　薬物動態

1.　PEMPHIX 試験（海外）

(1)　二重盲検期

二重盲検期における末梢血中の本薬の濃度推移（ITT）を表 2.7.2.2.2-1 に示した。

二重盲検期の各時点における末梢血中の本薬の濃度（平均値、以下同じ）は、Day 1 の 1 回目投与直後（30 分以内）に 277 μg/mL まで速やかに上昇した後、Week 2（Day 15）の 2 回目投与直後（30 分以内）には 1 回目投与直後（30 分以内）の値を上回る 345 μg/mL まで上昇した。その後は経時的に緩やかな低下を示し、Week 24（Day 168）では Week 2（Day 15）の 2 回目投与直後（30 分以内）の 1/100 未満に低下した。その後、本薬 2 コース目の投与を Week 24（Day 168）から実施したが、1 コース目と同様の濃度推移の傾向が認められた。

表 2.7.2.2.2-1　PEMPHIX 試験の二重盲検期における末梢血中の本薬の濃度推移（ITT）

[ng/mL]

Visit		RTX (N=67)
Baseline		
	n	2
	Mean (SD)	6985.0 (8082.2)
	Geometric Mean	4016.1
	Coefficient of Variation (%)	115.7
	Median (Q1 - Q3)	6985.0 (1270.0 - 12700.0)
	Min - Max	1270 - 12700
Day 1 30 Min Postdose		
	n	64
	Mean (SD)	277409.2 (82519.9)
	Geometric Mean	247022.6
	Coefficient of Variation (%)	29.7
	Median (Q1 - Q3)	278500.0 (245500.0 - 334000.0)
	Min - Max	4590 - 452000
Week 2 Predose		
	n	64
	Mean (SD)	61079.2 (22737.7)
	Geometric Mean	53844.8
	Coefficient of Variation (%)	37.2
	Median (Q1 - Q3)	61550.0 (50700.0 - 73700.0)
	Min - Max	3250 - 103000
Week 2 30 Min Postdose		
	n	62
	Mean (SD)	345387.1 (67079.4)
	Geometric Mean	338758.2
	Coefficient of Variation (%)	19.4
	Median (Q1 - Q3)	347000.0 (296000.0 - 393000.0)
	Min - Max	205000 - 480000
Week 4		
	n	62
	Mean (SD)	92398.7 (42969.8)
	Geometric Mean	73106.3
	Coefficient of Variation (%)	46.5
	Median (Q1 - Q3)	90550.0 (71600.0 - 128000.0)
	Min - Max	2050 - 175000
Week 8		
	n	55
	Mean (SD)	36368.0 (22546.2)
	Geometric Mean	26494.1
	Coefficient of Variation (%)	62.0
	Median (Q1 - Q3)	33400.0 (15600.0 - 53700.0)
	Min - Max	1060 - 87300
Week 16		
	n	53
	Mean (SD)	8244.2 (6689.7)
	Geometric Mean	5673.9
	Coefficient of Variation (%)	81.1
	Median (Q1 - Q3)	6010.0 (2960.0 - 10600.0)
	Min - Max	629 - 27500
Week 24 Predose		
	n	36
	Mean (SD)	2510.8 (2077.2)
	Geometric Mean	1982.7
	Coefficient of Variation (%)	82.7
	Median (Q1 - Q3)	1895.0 (1170.0 - 3250.0)
	Min - Max	694 - 11500

表 2.7.2.2.2-1　PEMPHIX 試験の二重盲検期における末梢血中の本薬の濃度推移（ITT）（続き）

[ng/mL]

Visit		RTX (N=67)
Week 24 30 Min Postdose		
	n	52
	Mean (SD)	289519.2 (66194.2)
	Geometric Mean	282616.9
	Coefficient of Variation (%)	22.9
	Median (Q1 - Q3)	278500.0 (245000.0 - 310500.0)
	Min - Max	174000 - 488000
Week 26 Predose		
	n	57
	Mean (SD)	69139.8 (26346.4)
	Geometric Mean	54497.3
	Coefficient of Variation (%)	38.1
	Median (Q1 - Q3)	72500.0 (59000.0 - 81200.0)
	Min - Max	525 - 129000
Week 26 30 Min Postdose		
	n	56
	Mean (SD)	342425.0 (71711.9)
	Geometric Mean	329531.0
	Coefficient of Variation (%)	20.9
	Median (Q1 - Q3)	349000.0 (303500.0 - 383000.0)
	Min - Max	38800 - 470000
Week 32		
	n	56
	Mean (SD)	60678.6 (24410.0)
	Geometric Mean	55845.3
	Coefficient of Variation (%)	40.2
	Median (Q1 - Q3)	58400.0 (44150.0 - 73000.0)
	Min - Max	16700 - 123000
Week 40		
	n	54
	Mean (SD)	17079.4 (10376.5)
	Geometric Mean	14049.0
	Coefficient of Variation (%)	60.8
	Median (Q1 - Q3)	14500.0 (10600.0 - 22000.0)
	Min - Max	2370 - 42900
Week 48		
	n	50
	Mean (SD)	5111.5 (4643.7)
	Geometric Mean	3418.9
	Coefficient of Variation (%)	90.8
	Median (Q1 - Q3)	3715.0 (1930.0 - 6950.0)
	Min - Max	559 - 20100
Week 52		
	n	40
	Mean (SD)	3349.4 (2733.5)
	Geometric Mean	2482.3
	Coefficient of Variation (%)	81.6
	Median (Q1 - Q3)	2600.0 (1215.0 - 4435.0)
	Min - Max	581 - 11600

略語：Max，最大値; Min，最小値; RTX，リツキシマブ（遺伝子組換え）; Q1，第 1 四分位点; Q3，第 3 四分位点;. SD，標準偏差.
参照：5.3.5.1-1　t_pk_IT。

また、2-コンパートメント線形モデルを用いたポピュレーション PK 解析により算出した各コースの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2-2 に示す。

表 2.7.2.2.2-2　PEMPHIX 試験の二重盲検期における PK パラメータ

平均±標準偏差

パラメータ	1 コース（Day 0～Day 168）	2 コース（Day 168～Day 336）
C_{max}（μg/mL）	338 ± 50	360 ± 49
AUC（μg/mL*day）	6505 ± 2566	9434 ± 2627
CL（L/day）	0.391 ±0.268	0.247 ± 0.0785
V_{SS}（L）	7.35 ± 0.797	7.35 ± 0.797
$T_{1/2,\ term}$（day）	21 ± 5.9	26.5 ± 5.6

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; $T_{1/2,\ term}$，消失半減期; V_{SS}，定常状態分布容積.
参照：5.3.3.5-1　Table 11, Table 12 より作成。

(2)　後観察期

後観察期における末梢血中の本薬の濃度推移を表 2.7.2.2.2-3 に示した。

後観察期においては、Week 12 に 10 例、Week 24 に 2 例で末梢血中に本薬が検出されたが、Week 36 では末梢血中に本薬が検出された症例は認められなかった。その後、Week 48 においては、本薬を再投与した症例があったため、2 例で末梢血中に本薬が検出された。

表 2.7.2.2.2-3　PEMPHIX 試験の後観察期における末梢血中の本薬の濃度推移[ng/mL]

Visit	RTX (N=61)
Safety Follow-up Week 12	
n	10
Mean (SD)	1452.7 (606.7)
Geometric Mean	1344.4
Coefficient of Variation (%)	41.8
Median (Q1 - Q3)	1230.0 (990.0 - 1790.0)
Min - Max	699 - 2590
Safety Follow-up Week 24	
n	2
Mean (SD)	719.0 (196.6)
Geometric Mean	705.4
Coefficient of Variation (%)	27.3
Median (Q1 - Q3)	719.0 (580.0 - 858.0)
Min - Max	580 - 858
Safety Follow-up Week 36	
n	0
Mean (SD)	NE (NE)
Geometric Mean	NE
Coefficient of Variation (%)	NE
Median (Q1 - Q3)	NE
Min - Max	NE - NE
Safety Follow-up Week 48	
n	2
Mean (SD)	31395.0 (34231.0)
Geometric Mean	19994.1
Coefficient of Variation (%)	109.0
Median (Q1 - Q3)	31395.0 (7190.0 - 55600.0)
Min - Max	7190 - 55600

略語：Max，最大値; Min，最小値; RTX，リツキシマブ（遺伝子組換え）; Q1，第 1 四分位点; Q3，第 3 四分位点; SD，標準偏差.
参照：5.3.5.1-2　t_pk_MIT。

2.　KCTR-D006 試験

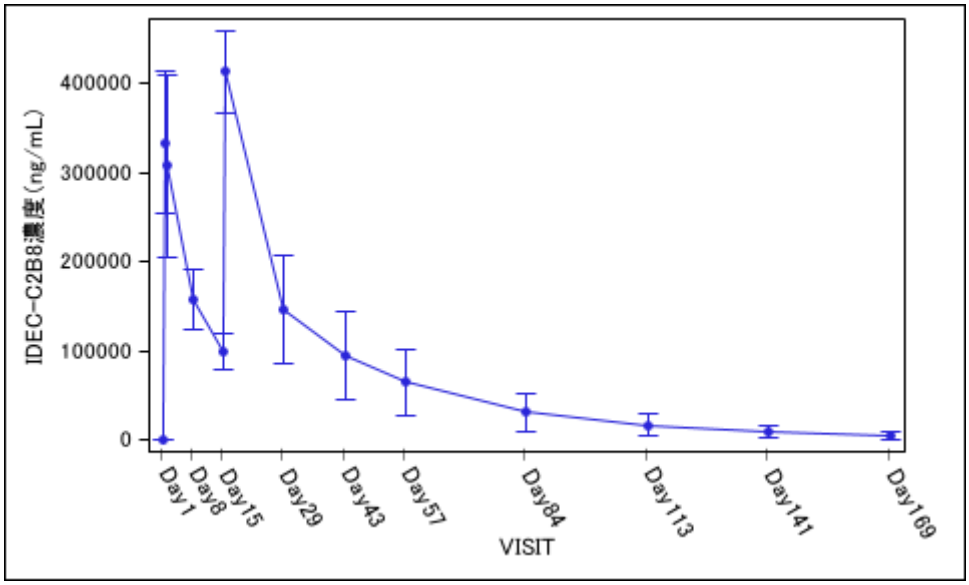
末梢血中の本薬の濃度推移（FAS）を表 2.7.2.2.2-4 に、末梢血中の本薬の濃度推移図を図 2.7.2.2.2-1 に示した。各時点における末梢血中の本薬の濃度（平均値、以下同じ）は、Day 1 の 1 回目投与直後（30 分以内）に 334 μg/mL まで速やかに上昇した後、2 回目投与前（Day 15）には 99 μg/mL まで低下した。さらに、Day 15 の 2 回目投与直後（30 分以内）には 1 回目投与直後（30 分以内）の値を上回る 413 μg/mL まで上昇した。その後は経時的に緩やかな低下を示し、Day 169 では Day 15 の 2 回目投与直後（30 分以内）の 1/100 程度に低下した。

また、KCTR-D006 試験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、2-コンパートメントモデルを適用できなかった症例については 1-コンパートメントモデルを用いて薬物動態パラメータを算出した。消失半減期（$T_{1/2}_\beta$）のみ 2-コンパートメントモデルのデータを採用した。当該解析結果を表 2.7.2.2.2-5 に示す。

表 2.7.2.2.2-4　KCTR-D006 試験における末梢血中の本薬の濃度推移（FAS）[ng/mL]

採血ポイント	症例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
Day 1（投与前）	20	[redacted]*	0	[redacted]*	[redacted]*	[redacted]*
Day 1（投与終了後 30 分以内）	20	334200.0	79597.4	338000.0	144000	583000
Day 2	20	307650.0	102741.5	277000.0	220000	712000
Day 8	20	158000.0	34546.7	151000.0	103000	255000
Day 15（投与前）	19	98610.5	20184.1	102000.0	60100	124000
Day 15（投与終了後 30 分以内）	19	413421.1	46225.7	423000.0	320000	477000
Day 29	19	146277.4	61427.8	173000.0	7770	202000
Day 43	19	94135.8	49646.2	100000.0	1490	152000
Day 57	19	64230.0	36673.7	60600.0	[redacted]	119000
Day 85	19	30919.6	21189.3	28900.0	[redacted]	73700
Day 113	19	16526.5	11777.9	16600.0	[redacted]	39800
Day 141	19	8772.5	7514.9	7430.0	[redacted]	26500
Day 169	19	4790.0	5029.5	3470.0	[redacted]	20900
中止時	1	58200.0	-	58200.0	58200	58200

* 定量下限値未満：定量下限値（[redacted] ng/mL）の[redacted]の値とした。
参照：5.3.5.2-1　表 11.4-6 改変。



参照：5.3.5.2-1　図 11.4-4 改変。

図 2.7.2.2.2-1　KCTR-D006 試験における末梢血中の本薬の濃度推移図

表 2.7.2.2.2-5　KCTR-D006 試験の PK パラメータ

平均±標準偏差

パラメータ	症例数	Day 1～Day 169
C_{max}（μg/mL）	19	433 ± 79.5
AUC（μg･hr/mL）	19	283000 ± 90200
CL（L/hr）	19	0.00981 ± 0.00505
V_{SS}（L）	19	4.42 ± 1.26
$T_{1/2}_\beta$（hr）	11	535 ± 255
MRT（hr）	19	566 ± 310

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; MRT，平均滞留時間; $T_{1/2}_\beta$，消失半減期; V_{SS}，定常状態分布容積.

参照：5.3.5.4-1 より作成。

2.7.2.2.3　HACA（ADA）産生

1.　PEMPHIX 試験（海外）

(1)　二重盲検期

PEMPHIX 試験の二重盲検期における HACA（ADA）の発現率を表 2.7.2.2.3-1 に示す。

表 2.7.2.2.3-1　PEMPHIX 試験の二重盲検期における HACA（ADA）の発現率

	RTX (N=67)	MMF (N=68)
Baseline ADA Status		
Evaluable patients (n)	66	0
Positive	5 (7.6%)	0
Negative	61 (92.4%)	0
Week 24 ADA Status		
Evaluable patients (n)	63	0
Positive	19 (30.2%)	0
Negative	44 (69.8%)	0
Week 52 ADA Status		
Evaluable patients (n)	50	0
Positive	8 (16.0%)	0
Negative	42 (84.0%)	0

略語：ADA, anti-drug antibodyanti; 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　t_ada_SE。

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）陰性又は消失の症例のうち、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 HACA（ADA）陰性（treatment-unaffected ADA）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（treatment-enhanced ADA）。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、19 例/63 例（30.2%）で treatment-induced ADA、1 例で treatment-enhanced ADA の発現を認めたことから、treatment-induced/treatment-enhanced ADA の発現は 20 例/63 例（31.7%）で認められている。

二重盲検期間中に treatment-induced/treatment-enhanced ADA を認めた 20 例のうち 8 例（40.0%）が寛解（以下、CR）持続を達成した。一方、treatment-induced/treatment-enhanced ADA を認めなかった症例 43 例のうち 17 例（39.5%）についても CR 持続を達成した。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、いずれも非重篤、grade 1 又は grade 2 の事象であった。一方、二重盲検期間中に HACA（ADA）陰性を示した 39 例のうち 8 例（20.5%）が infusion reaction を経験した。これらの症例のうち 2 例の infusion reaction は生死に関わる重篤な有害事象であった（「2.7.4.2.1.4.1 Infusion reaction」参照）。

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。

(2)　後観察期

PEMPHIX 試験の後観察期における HACA（ADA）の発現率を表 2.7.2.2.3-2 に示す。

後観察期では、Week 48 時点において 17 例/44 例（38.6%）で HACA（ADA）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。

表 2.7.2.2.3-2　PEMPHIX 試験の後観察期における HACA（ADA）の発現率

	RTX (N=66)	MMF (N=58)
Safety Follow-up Week 48 ADA Status		
Evaluable patients (n)	44	0
Positive	17 (38.6%)	0
Negative	27 (61.4%)	0

略語：ADA, anti-drug antibody; 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：5.3.5.1-2　t_ada_SE。

2.　KCTR-D006 試験（国内）

KCTR-D006 試験における HACA（ADA）の発現率を表 2.7.2.2.3-3 に示す。

表 2.7.2.2.3-3　KCTR-D006 試験における HACA（ADA）の発現率

時点	n	HACA（ADA）の発現率（%）	
		推定値	Clopper-Pearson の 95%信頼区間
Day 1	20	20.0	[5.7, 43.7]
Day 169	19	26.3	[9.1, 51.2]
中止時	1[*1]	0.0	[0.0, 97.5]

[*1] Visit 6～7 の間に中止され中止時検査を実施
略語：ADA, anti-drug antibody; HACA, human anti-chimeric antibody.
参照：5.3.5.2-1　表 11.4-7 改変。

20 例のうち Day 1（投与前）に HACA（ADA）陽性であった症例数は 4 例/20 例（20.0%）であり、そのうち Day 169 も陽性であった症例数は 1 例であった。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（Day 1：2.81、Day 169：1）ため、本薬が HACA（ADA）の発現量の上昇に寄与していないと考えられた。

また、Day 1（投与前）に陰性であった症例は 16 例/20 例（80.0%）であり、そのうち、Day 169 に陽性となった症例数は 4 例であった。なお、中止例 1 例は Day 1（投与前）と中止時（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（ADA）の発現率に特記すべき差はみられなかった。

Day 169 まで 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 例全例では本薬が Day 169 まで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。これら 5 例においては、本薬投与による B 細胞減少、及び PDAI スコア減少を認め、本薬投与後に HACA（ADA）陽性であった症例及び HACA（ADA）陰性で

あった症例における寛解率は、それぞれ 80.0%（4 例/5 例）及び 73.3%（11 例/15 例）であった。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。

また、Day 1（投与前）に陽性であった 4 例において、infusion reaction の発現は認められなかった。

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。

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　B 細胞数の推移について

PEMPHIX 試験と KCTR-D006 試験の本薬の薬理作用である末梢血中 B 細胞数の推移（CD19 陽性細胞数の推移）について、付録 2.7.2.5-1 に示す。KCTR-D006 試験では登録された 20 例のうち本薬 1 回目投与後に有害事象の発現により治験薬の投与中止に至った 1 例を除く 19 例で、本薬の投与開始後 29 日で顕著な減少を示し、試験中は低値を維持した。PEMPHIX 試験（安全性解析対象集団）では、本薬の 1 回目投与直後に顕著な減少を示した後、24 週時点の 2 回目投与前まで枯渇状態を維持し、2 回目投与後も二重盲検期終了まで低値を示していたことが確認された。両試験ともに本薬 2 回目投与以降、CD19 陽性細胞数が基準下限値（[redacted] cells/μL）以下の低値となり、PEMPHIX 試験では Day 280（本薬最終投与から 108 日後）、KCTR-D006 試験では Day 169（本薬最終投与から 126 日後）まで低値を維持していた。

以上の結果から、KCTR-D006 試験及び PEMPHIX 試験の被験対象患者間において本薬投与後に B 細胞数が低下し、一定期間低値を維持することに差異はなく、その結果、いずれの被験対象患者においても同様に自己抗体の産生を抑制し、当該疾患に対して効果が得られることが示唆された。

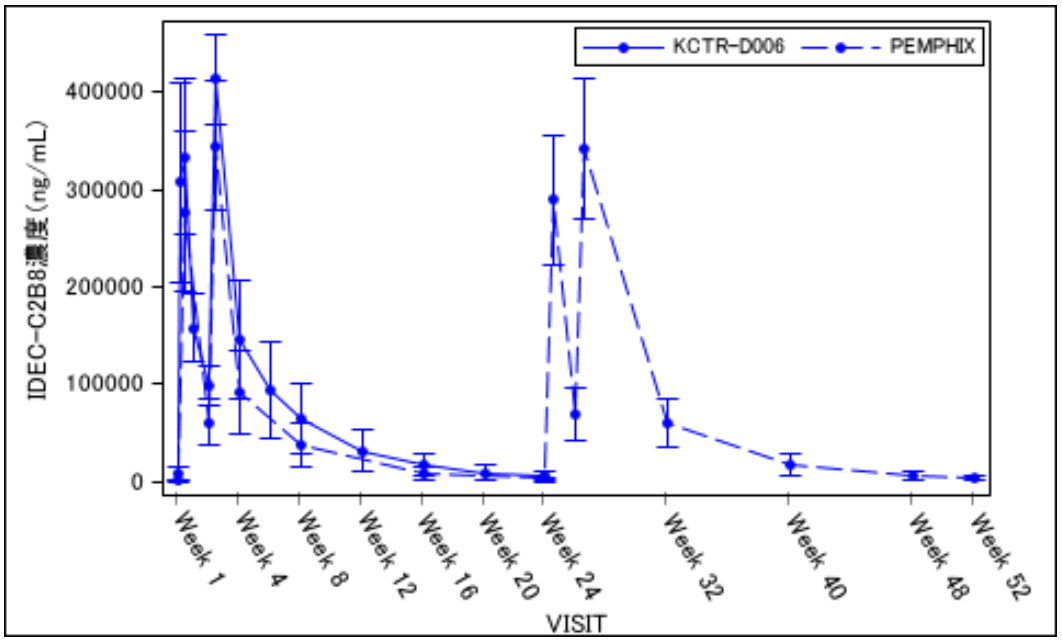
2.7.2.3.2　本薬の薬物動態について

PEMPHIX 試験と KCTR-D006 試験の本薬の薬物動態について、各ポイントにおける薬物血中濃度を付録 2.7.2.5-2 に示す。PEMPHIX 試験と KCTR-D006 試験は、同一試験内で比較をしていないこと、両試験の選択・除外基準等が厳密に同一でないこと、及び採血ポイントが異なることから、両試験の薬物動態について厳密に比較することは困難であるが、両試験で同等と考えられるそれぞれの採血ポイントについて、本薬の薬物血中濃度の値を付録 2.7.2.5-2 から抜粋し、表 2.7.2.3.2-1 にまとめた。また、薬物血中濃度の推移を図 2.7.2.3.2-1 に示す（薬物血中濃度の詳細なデータは付録 2.7.2.5-2 を参照）。計 2 回の本薬投与前後の血中濃度の推移からは、KCTR-D006 試験において全体的に薬物血中濃度が若干高い傾向が認められたものの、本薬 1 回目投与後に薬物血中濃度が速やかに上昇した後、2 回目投与前には低下し、2 回目投与後に 1 回目投与後を上回る値まで血中濃度が上昇した後、経時的な緩やかな低下を経て Day 168/169 の時点で最高血中濃度の 1～2%程度まで低下するという挙動は両試験で類似していることから、本薬の薬物動態について国内外で大きな差異はないと考えられた。

表 2.7.2.3.2-1　PEMPHIX 試験と KCTR-D006 試験の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）
Baseline/Day 1（投与前）	6985.0	[redacted]
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 分以内	345387.1	413421.1
Day 28/29	92398.7	146277.4
Day 56/57	36368.0	64230.0
Day 112/113	8244.2	16526.5
Day 168/169	2510.8	4790.0

参照：付録 2.7.2.5-2 より抜粋。



参照：5.3.5.1-1　Serum RTX Concentration Results (ng/mL), 5.3.5.2-1　表 11.4-6 から作図。

図 2.7.2.3.2-1　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の差異についてデータ比較した。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、二試験の薬物動態パラメータのデータを並べた結果を表 2.7.2.3.2-2 に示した。

表 2.7.2.3.2-2　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
V_{SS}（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; V_{SS}，定常状態分布容積.
参照：表 2.7.2.2.2-2 及び表 2.7.2.2.2-5 より作成。

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[1)2)3)]。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の値が小さくなると報告されている（5.3.3.5-1）。

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[4)]、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。

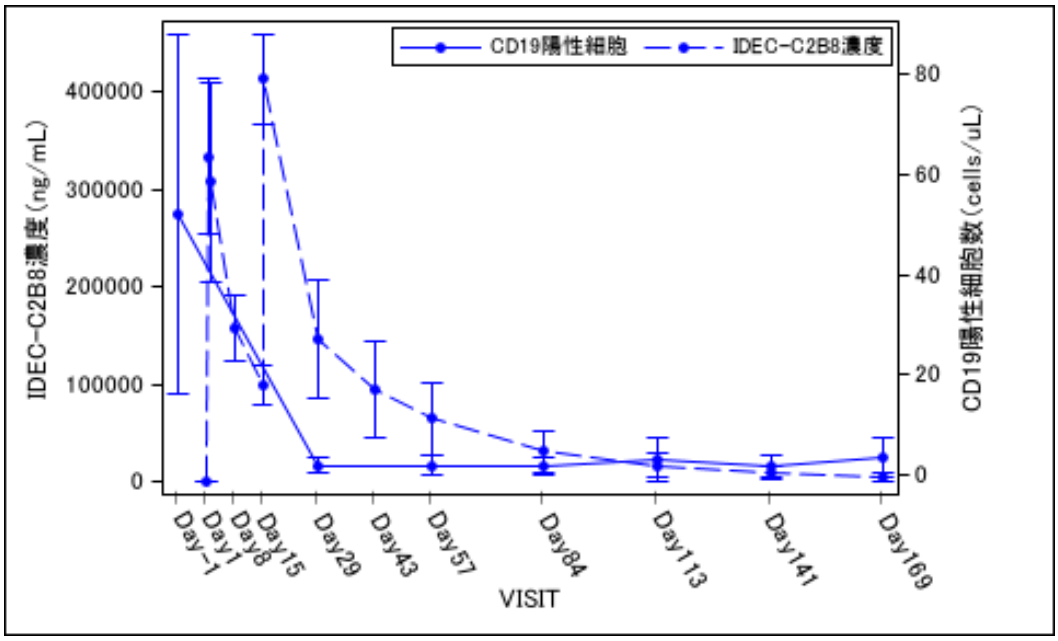
一方で、クリアランスに対する HACA（ADA）の関与については、HACA（ADA）陽性を「ベースラインで HACA（ADA）陰性かつ Day 168/Day 169 時点で HACA（ADA）陽性、

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。また、本薬はマウス/ヒトキメラ型抗体であり、本質的にヒト IgG1 であることからも、本薬の体内動態に人種差はないと考えられる。

2.7.2.3.3　B 細胞数の推移と本薬の血中濃度推移

KCTR-D006 試験における本薬の血中濃度と B 細胞数の平均値の推移を図 2.7.2.3.3-1 に示す。本薬の投与終了から 154 日後（Day 169）の時点で本薬は末梢血中に残存しており、B 細胞数（CD19 陽性細胞数）は多くの症例で枯渇状態を維持していた。



参照：5.3.5.2-1　表 11.4-6, 図 11.4-4 より作図。

図 2.7.2.3.3-1　KCTR-D006 試験における本薬の血中濃度と B 細胞数の平均値の推移

2.7.2.3.4　HACA（ADA）産生

2.7.2.2.3 に記載のとおり、PEMPHIX 試験の二重盲検期においては 20 例/63 例（31.7%）に HACA（ADA）（treatment-induced/treatment-enhanced ADA）の発現が認められたが、HACA（ADA）陽性例及び HACA（ADA）陰性例における CR 持続達成率はそれぞれ 40.0%（8 例/20 例）及び 39.5%（17 例/43 例）であり、差は認められなかった。また、後観察期の Week 48 までその発現率を観察したが、二重盲検期間中に認められた HACA（ADA）発現率と比較して大きな差を認めなかった［63 例中 20 例（31.7%）vs. 44 例中 17 例（38.6%）］。安全

性については、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。

KCTR-D006 試験においても HACA（ADA）の発現が認められたが、本薬投与後に HACA（ADA）陽性であった症例及び HACA（ADA）陰性であった症例における寛解率は、それぞれ 80.0%（4 例/5 例）及び 73.3%（11 例/15 例）であり、差は認められなかった。安全性に関しては 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であったほか、重篤な有害事象は 1 例で発現したのみであり、本薬の有効性及び安全性に与える影響はないか、限定的であると考えられた。

したがって、天疱瘡に対して本薬を投与することにより HACA（ADA）の発現が誘導される可能性は否定できないが、HACA（ADA）の産生は本薬の有効性及び安全性に対し明らかな影響を及ぼすものではないと判断できる。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。

2.7.2.4　特別な試験

本一変申請において，その他の臨床試験報告書に該当する試験は行っていない。

2.7.2.5　付録

付録 2.7.2.5-1　PEMPHIX 試験（安全性解析対象集団）と KCTR-D006 試験（FAS）の各ポイントにおける CD19 陽性細胞数
付録 2.7.2.5-2　PEMPHIX 試験（ITT）と KCTR-D006 試験（FAS）の各ポイントにおける本薬の血中濃度

付録 2.7.2.5-1　PEMPHIX 試験（安全性解析対象集団）と KCTR-D006 試験（FAS）の各ポイントにおける CD19 陽性細胞数

	PEMPHIX 試験 (10^6/L)						KCTR-D006 試験 (/μL)					
採血ポイント[*1]	症例数（RTX 群）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline/Day -1	65	447.692	364.655	1.00	291.000	1676.00	20	52.3	35.8	6	53.0	123
Day 1 30 min Postdose	60	28.350	111.106	0.00	6.500	864.00	-	-	-	-	-	-
Day 15 (Week 2) Predose	63	6.302	8.458	0.00	3.000	38.00	-	-	-	-	-	-
Day 15 (Week 2) 30 min Postdose	56	3.304	3.977	0.00	2.000	20.00	-	-	-	-	-	-
Day 28 (Week 4)	58	5.052	7.715	0.00	2.000	45.00	-	-	-	-	-	-
Day 29	-	-	-	-	-	-	19	1.9	1.4	0	1.0	5
Day 56 (Week 8)	55	6.036	7.351	0.00	3.000	37.00	-	-	-	-	-	-
Day 57	-	-	-	-	-	-	19	2.1	1.8	0	1.0	6
Day 85	-	-	-	-	-	-	19	1.9	1.7	0	1.0	7
Day 112 (Week 16)	58	6.362	8.010	0.00	3.500	32.00	-	-	-	-	-	-
Day 113	-	-	-	-	-	-	19	3.1	4.3	0	2.0	19
Day 141	-	-	-	-	-	-	19	1.7	2.1	1	1.0	10
Day 168 (Week 24) Predose	55	14.218	29.022	0.00	5.000	194.00	-	-	-	-	-	-
Day 168 (Week 24) 30 min Postdose	51	4.157	5.460	0.00	2.000	27.00	-	-	-	-	-	-
Day 169	-	-	-	-	-	-	19	3.6	3.9	1	2.0	15
Day 182 (Week 26) 30 min Predose	56	6.357	7.070	0.00	4.000	34.00	-	-	-	-	-	-
Day 182 (Week 26) 30 min Postdose	51	4.353	6.244	0.00	3.000	40.00	-	-	-	-	-	-
Day 280 (Week 40)	51	5.647	8.471	0.00	2.000	39.00	-	-	-	-	-	-
Day 364 (Week 52)	47	15.149	30.665	0.00	2.000	143.00	-	-	-	-	-	-
中止時	-	-	-	-	-	-	1	15.0	-	15	15.0	15

参照：5.3.5.1-1　t_cd19_SE、5.3.5.2-1　表 11.4-5 から作表。

[*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、KCTR-D006 試験の本薬初回投与日を「Day 1」と設定した。なお、付録 2.7.2.5-1 以外の項やモジュールにおける起算日の定義も同様に本薬初回投与日を「Day 1」と設定している。

付録 2.7.2.5-2　PEMPHIX 試験（ITT）と KCTR-D006 試験（FAS）の各ポイントにおける本薬の血中濃度

PEMPHIX 試験 (ng/mL)							KCTR-D006 試験 (ng/mL)						
採血ポイント	症例数（RTX 群）	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	採血ポイント*1	症例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
Baseline	2	6985.0	8082.2	6985.0	1270	12700							
							Day 1（投与前）	20	[redacted]	0.0	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Day 1（投与終了後 30 分以内）	64	277409.2	82519.9	278500.0	4590	452000	Day 1（投与終了後 30 分以内）	20	334200.0	79597.4	338000.0	144000	583000
							Day 2	20	307650.0	102741.5	277000.0	220000	712000
							Day 8	20	158000.0	34546.7	151000.0	103000	255000
Day 15（投与前）	64	61079.2	22737.7	61550.0	3250	103000	Day 15（投与前）	19	98610.5	20184.1	102000.0	60100	124000
Day 15（投与終了後 30 分以内）	62	345387.1	67079.4	347000.0	205000	480000	Day 15（投与終了後 30 分以内）	19	413421.1	46225.7	423000.0	320000	477000
Day 28	62	92398.7	42969.8	90550.0	2050	175000							
							Day 29	19	146277.4	61427.8	173000.0	7770	202000
							Day 43	19	94135.8	49646.2	100000	1490	152000
Day 56	55	36368.0	22546.2	33400.0	1060	87300							
							Day 57	19	64230.0	36673.7	60600.0	[redacted]	119000
							Day 85	19	30919.6	21189.3	28900.0	[redacted]	73700
Day 112	53	8244.2	6689.7	6010.0	629	27500							
							Day 113	19	16526.5	11777.9	16600.0	[redacted]	39800
							Day 141	19	8772.5	7514.9	7430.0	[redacted]	26500

付録 2.7.2.5-2　PEMPHIX 試験（ITT）と KCTR-D006 試験（FAS）の各ポイントにおける本薬の血中濃度（続き）

PEMPHIX 試験 (ng/mL)							KCTR-D006 試験 (ng/mL)						
採血ポイント	症例数（RTX 群）	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	採血ポイント[*1]	症例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
Day 168（投与前）	36	2510.8	2077.2	1895.0	694	11500							
Day 168（投与終了後 30 分以内）	52	289519.2	66194.2	278500.0	174000	488000	Day 169	19	4790.0	5029.5	3470.0	[redacted]	20900
Day 182（投与前）	57	69139.8	26346.4	72500.0	525	129000							
Day 182（投与終了後 30 分以内）	56	342425.0	71711.9	349000.0	38800	470000							
Day 224	56	60678.6	24410.0	58400.0	16700	123000							
Day 280	54	17079.4	10376.5	14500.0	2370	42900							
Day 336	50	5111.5	4643.7	3715.0	559	20100							
Day 364	40	3349.4	2733.5	2600.0	581	11600							
							中止時	1	58200.0	-	58200.0	58200	58200

[*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、両試験間の比較検証のため、KCTR-D006 試験の本薬初回投与日を「Day 1」と設定した。なお、付録 2.7.2.5-2 以外の項やモジュールにおける起算日の定義も同様に本薬初回投与日を「Day 1」と設定している。

参照：5.3.5.1-1　Serum RTX Concentration Results (ng/mL)、5.3.5.2-1　表 11.4-6 から作表。

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及び落葉状天疱瘡

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.3　臨床的有効性の概要

全薬工業株式会社

略語一覧

略語	英名	和名及び定義
CD3	cluster of differentiation 3	（ヒト白血球分化抗原及びその抗原を認識するモノクローナル抗体の国際的分類法）
CD19	cluster of differentiation 19	
CD20	cluster of differentiation 20	
CGIC	Clinician Global Impression of Change	臨床的全般的印象度の変化
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	コクラン - マンテル - ヘンツェル検定
CR	complete response	完全寛解
CR on	CR on therapy	完全寛解無治療
CR off	CR off therapy	完全寛解最小治療
CSR	clinical study report	治験総括報告書
DLQI	Dermatology Life Quality Index	皮膚疾患の QOL 評価
Dsg1	desmoglein-1	デスモグレイン 1
Dsg3	desmoglein-3	デスモグレイン 3
FAS	Full Analysis Set	全登録例を対象とした解析集団
FDA	Food and Drug Administration	アメリカ食品医薬品局
HRQoL	health-related quality of life	健康関連 QOL
IQR	interquartile range	四分位範囲
IRB	Institutional Review Board	治験審査委員会
ITT	intent-to-treat	治療群に割り付けられた全症例を対象とした解析集団
mITT	modified intent-to-treat	修正 ITT
MMF	mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸　モフェチル
MMRM	Mixed Model Repeated Measures	MMRM 検定
NE	not estimable	評価不能
PDAI	Pemphigus Disease Area Index	天疱瘡重症度判定基準
PF	pemphigus foliaceus	落葉状天疱瘡
PGIC	Patient Global Impression of Change	患者の全般的印象度の変化
PK	Pharmacokinetic (s)	薬物動態

略語	英名	和名及び定義
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した解析集団
PR	partial remission	部分寛解
PR on	PR on therapy	部分寛解無治療
PR off	PR off therapy	部分寛解最小治療
PRO	patient-reported outcome	患者報告アウトカム
PSL	prednisolone	プレドニゾロン
PV	pemphigus vulgaris	尋常性天疱瘡
QOL	Quality of Life	生活の質
RTX	rituximab	リツキシマブ（遺伝子組換え）
SD	standard deviation	標準偏差
TM	telemedicine	遠隔診療

目次

2.7.3　臨床的有効性の概要 5
2.7.3.1　背景及び概観 5
2.7.3.1.1　有効性評価に用いた臨床試験の概要 5
2.7.3.1.2　有効性評価に用いた治験実施計画の主な事項の比較 6
2.7.3.1.2.1　対象症例 8
2.7.3.1.2.2　治療方法 9
2.7.3.1.2.3　有効性の評価項目及び評価方法 11
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 12
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 14
2.7.3.3.1　試験対象集団 14
2.7.3.3.1.1　解析対象集団 14
2.7.3.3.1.2　人口統計学的特性及びベースライン時特性 14
2.7.3.3.1.3　治験実施計画書からの逸脱症例 16
2.7.3.3.1.4　観察中止症例 18
2.7.3.3.1.5　市販後に使用が予想される患者集団 19
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 19
2.7.3.3.2.1　PEMPHIX 試験（海外）（5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2 参照） 19
2.7.3.3.2.2　KCTR-D006 試験（国内） 27
2.7.3.3.2.3　本薬投与開始 24 週後の有効性比較 30
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 32
2.7.3.4　推奨用法及び用量に関する臨床情報の解析 32
2.7.3.5　効果の持続，耐薬性 33
2.7.3.5.1　効果の持続 33
2.7.3.5.2　耐薬性 35
2.7.3.6　付録 35

2.7.3　臨床的有効性の概要

2.7.3.1　背景及び概観

ステロイド治療抵抗性の天疱瘡患者に対するリツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）治療の有効性については、F. Hoffmann-La Roche 社により欧米を中心に実施された、中等症～重症の尋常性天疱瘡患者を対象とした臨床第 III 相試験（NCT02383589）（治験実施計画書番号：WA29330、以下、PEMPHIX 試験）、及び日本国内で医師主導治験として実施された、ステロイド治療抵抗性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者を対象とした臨床第 II 相試験（UMIN000024265）（治験実施計画書番号：KCTR-D006、以下、KCTR-D006 試験）により評価した。

2.7.3.1.1　有効性評価に用いた臨床試験の概要

1. PEMPHIX 試験（海外）

PEMPHIX 試験は、60～120 mg/日（又は 1.0～1.5 mg/kg/日）の経口プレドニゾン投与を必要とする中等症～重症の尋常性天疱瘡患者を対象として、本薬とミコフェノール酸　モフェチル（mycophenolate mofetil、以下、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。試験は 3 部の期間（最長 28 日のスクリーニング期間、Week 52 の二重盲検期、及び Week 48 の後観察期）で構成されており、後観察期は各症例の二重盲検期の終了又は治験中止時点から開始とした。

症例は、スクリーニング後、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、Week 52 にわたって治療を継続した。二重盲検期間中に中止した症例又は二重盲検期を完遂した症例は、Week 48 の後観察期に移行した。

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 に点滴静注し、Day 168 及び Day 182 に 2 コース目の投与を行った。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）に増量し、Week 52 まで継続投与した。

主要評価項目は、treatment failure に該当することなく Week 52 時点で完全寛解を持続している症例の割合とした（「2.7.3.1.2.3 有効性の評価項目及び評価方法」を参照）。

副次評価項目は、経口ステロイド総投与量、二重盲検期間中の再燃回数、完全寛解持続までの期間、再燃までの期間及び DLQI による QOL 評価等とし、PDAI スコアの変化、抗 Dsg 抗体価の評価等は探索的評価項目とした。

目標症例数について、当初の計画では遠隔診療（Telemedicine、以下、TM）による参加者も含め約 124 例と設定していたが、FDA より、TM による参加症例については探索的扱いとすべきとの見解が示されたことから、主要評価項目の検出力を確保する目的で、最終的な目標症例数を欧米等 10 ヵ国 49 施設で 132 例と設定した。

PEMPHIX 試験の 1 例目は 2015 年 5 月 26 日に登録され、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（以下、CSR）の［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 CSR［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、当時海外で先行して実施されていた PEMPHIX 試験データを国内患者に外挿するための国内医師主導治験との位置付けから、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 試験を参考に設定された。

KCTR-D006 試験は、プレドニゾロン（以下、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]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 回静脈内投与（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（「2.7.3.1.2.3 有効性の評価項目及び評価方法」を参照）とし、副次評価項目として 24 週後の PDAI スコア、PDAI スコアの実測値、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・T 細胞数の推移を検討した。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、日本国内の 4 施設で、1 例目が 2016 年 10 月 6 日に登録され、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（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。

[*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。

2.7.3.1.2　有効性評価に用いた治験実施計画の主な事項の比較

有効性の評価に用いた 2 つの試験の概要を表 2.7.3.1.2-1 に示す。

表 2.7.3.1.2-1　臨床的有効性を評価した試験の概要

	PEMPHIX 試験（海外）	KCTR-D006 試験（国内）
相	III	II
試験デザイン	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	多施設共同、オープンラベル、シングルアーム試験
試験開始日	2015 年 5 月 26 日	2016 年 10 月 6 日
対象患者	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。	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。
目標症例数	132 例	10 例
治療法	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。	1 回当たり 1000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回点滴静注（1 日目及び 15 日目）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/日となるよう投与する。
主要評価項目	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	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
副次評価項目	再燃までの期間、完全寛解持続までの期間、総再燃回数、完全寛解までの期間、Week 52 までの経口ステロイド総投与量、Week 52 までの DLQI スコアによる QOL 評価、Week 52 までの PGIC 及び CGIC による臨床症状の評価	24 週時点の PDAI スコア、PDAI スコアの実測値、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・T 細胞数の推移
探索的評価項目	Week 24 又は Week 52 までの完全寛解又は部分寛解を達成している患者の割合、薬物動態、本薬の薬力学、MMF の薬力学、PDAI スコアの変化、抗 Dsg 抗体価の評価、EuroQol 又は EQ-5D-3L による HRQoL 評価、Skindex-29 による HRQoL 評価、Week 12 から Week 52 までの treatment failure の割合	薬物動態解析、ヒト抗 IDEC-C2B8 抗体の発現率、免疫グロブリン値の推移

表 2.7.3.1.2-1　臨床的有効性を評価した試験の概要（続き）

統計解析	主要な有効性の解析対象は、ランダム化された全症例（ITT）のうち TM を実施した 10 例を除外する mITT とした。 主要評価項目、及び副次評価項目 5 項目（経口ステロイド総投与量、再燃回数、完全寛解までの期間、再燃までの期間、及び DLQI スコアに基づく HRQoL 推移）は Cochran-Mantel-Haenszel test による 95%信頼区間を算出し、p 値で比較した。 第一種の過誤確率の制御のため、主要評価項目、副次評価項目の順に有意水準 0.05 で検定した。主要評価項目の検定結果が有意であれば帰無仮説を棄却し、副次評価項目 5 項目の検定を実施した。 安全性の解析対象は、ランダム割付され 1 回以上治験薬を投与された全症例とした。	主要な有効性評価の解析対象集団は、最大の解析対象集団（FAS）とし、主要評価項目である寛解率については治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）を解析対象集団とした。 Clopper-Pearson 法による 95%信頼区間を算出した。 副次評価項目について、連続型データに関しては実測値及びベースラインからの変化量の要約統計量及び平均の両側 95%信頼区間を算出した。2 値データについては割合の点推定値を算出し、Clopper-Pearson 法を用いて、割合の両側 95%信頼区間を算出した。 安全性の解析対象は、1 回以上治験薬を投与され、安全性データを有する症例とした。

略語：CGIC, Clinician Global Impression of Change; DLQI, Dermatology Life Quality Index ; FAS, Full Analysis Set; HRQoL, health-related quality of life; MMF, ミコフェノール酸　モフェチル; ITT, intent-to-treat; mITT, modified intent-to-treat; PDAI, Pemphigus Area Index; PGIC, Patient Global Impression of Change; RTX, リツキシマブ（遺伝子組換え）.

2.7.3.1.2.1　対象症例

1. PEMPHIX 試験（海外）

PEMPHIX 試験は、18 歳以上 75 歳以下で、60～120 mg/日（又は 1.0～1.5 mg/kg/日）の経口プレドニゾン投与が必要とされる尋常性天疱瘡患者のうち、PDAI スコア≧15 の中等症～重症の尋常性天疱瘡と診断された患者を対象とした。なお、対象患者には TM を利用した 10 例の患者も含まれた。

2. KCTR-D006 試験（国内）

KCTR-D006 試験は、20 歳以上 80 歳以下で、天疱瘡と診断され、15～30 mg/日の経口プレドニゾロン（PSL）［又は PSL と最低限の併用療法（表 2.7.3.1.2.1-1 に規定した薬剤のうち 1 剤のみ併用）］による治療を 30 日間継続している患者のうち、PSL 10 mg/日へ漸減中に PDAI スコアが不変又は悪化した患者を対象とした。

表 2.7.3.1.2.1-1　KCTR-D006 試験での最低限の併用療法

薬剤名	投与量
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
ミコフェノール酸　モフェチル	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

参照：5.3.5.2-1　表 9.4-2。

2.7.3.1.2.2　治療方法

1.　PEMPHIX 試験（海外）

(1)　二重盲検期

二重盲検期では、登録された患者を RTX 群又は MMF 群のいずれかの群に 1:1 でランダム割付けした。割付けには、罹患期間（スクリーニング時点から 1 年以内又は 1 年を超える）及び地域（北米［米国／カナダ］又はその他の地域）を因子とした層別ランダム割付けを用いた。

本薬（1000 mg 又はリツキシマブプラセボ）は Day 1 及び Day 15 に点滴静注し、本薬投与中に grade 4 の infusion reaction が発現せず、試験期間中に発現した感染症が回復している場合には、同用法及び用量にて Day 168 及び Day 182 に繰り返し投与した。MMF（500 mg 又はプラセボ）は、1 日 2 回経口（12 時間毎）にて Day 1 に 1 g/日で投与を開始し、Week 2 までに 2 g/日（1 g/12 時間）となるよう増量した。なお、MMF（又はプラセボ）の投与は Week 52 まで継続した。

Infusion reaction の頻度と重症度を軽減させるため、RTX 群の全症例は本薬投与 30 分前までにメチルプレドニゾロン 100 mg を投与した。また、MMF 群の症例に対しては、リツキシマブプラセボの投与 30 分前までに生理食塩水を点滴静注した。全症例に対して、本薬又はリツキシマブプラセボの投与 30 分～60 分前にパラセタモール／アセトアミノフェン及び抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン塩酸塩 50 mg 又は同種同効薬）を投与した。

適格症例に対しては、60～120 mg/日の経口プレドニゾンが投与され、プレドニゾンについては計画的に漸減し、Week 24 までに投与を終了した。

Week 12 から Week 52 の間に treatment failure に至った症例は、医師の判断により他の免疫抑制剤による適切な救援治療を受けた。Week 12 以前の早期中止例の場合は救援治療を行う必要はなく、Week 52 の二重盲検期の経過観察を行った。

本薬による救援治療を受ける場合、投与タイミング及び投与回数は医師の判断に委ねることとしたが、Week 12 から Week 24 の間に本薬による救援治療を受けた症例は、Day 168 及び Day 182 の本薬又はリツキシマブプラセボの投与を実施しないこととした。

被験対象者は適格性評価（血液検査、妊娠検査、ウイルス検査、併存疾患評価、他）のためのスクリーニングを受け、この間にプレドニゾン 60～120 mg/日による治療が開始された（プレドニゾンの用量は治験医師の判断による）。その後、適格例については疾患活動性等のベースライン評価を行い（Day 1）、ベースライン評価から 24 時間以内に治験薬（本薬又は MMF）が投与された。適格性評価のためのスクリーニング期間は最長 28 日であり（スクリーニング開始から Day 1 まで最長 28 日）、この間、ステロイドは疾患活動性等を評価しながら Day 1 までの間にプレドニゾン 60 mg/日又は 80 mg/日のいずれかに用量を調節し、その後は表 2.7.3.1.2.2-1 のとおり計画的に漸減した。また、経口ステロイドの投与量は、Week 24 までにプレドニゾン 0 mg/日を目指し、Week 24 から Week 52 までの間は投与量 0 mg/日を維持することとした。なお、経口ステロイド 0 mg/日下で再発が認められた場合には表 2.7.3.1.2.2-1 のステップ 5 から投与を再開した。ステロイド最大 240 mg/日の治療にもかかわらず疾患の制御に至らない場合には当該症例を treatment failure 扱いとし、医師の判断により標準治療へ移行した。ステロイドの局所投与については、医師の判断にて慎重投与を可とした。

表 2.7.3.1.2.2-1　PEMPHIX 試験でのステロイド漸減スケジュール

ステップ	プレドニゾン（mg/日）	投与期間	疾患活動性の有無[*1]	
			無し	有り
1[*2]	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[*3]
2*[2]	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 5 から再開

[*1] 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
[*2] Day 1 時点でのプレドニゾンが 80 mg/日の症例はステップ 1 から開始、60 mg/日の症例はステップ 2 から開始
[*3] Treatment failure
参照：5.3.5.1-1　Table 1 より作表。

(2)　後観察期

後観察期では、二重盲検期を完遂した症例又は中止症例について 48 週間にわたって観察した。当該期間においては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た。

2.　KCTR-D006 試験（国内）

KCTR-D006 試験では、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（0 週目：1 日目、2 週目：15 日目）、点滴静注した。本薬投与に伴う infusion reaction 予防のため、毎回治験薬の投与約 30 分前に抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤等の投与を行った。また、PEMPHIX 試験と同様に、KCTR-D006 試験においても PSL を計画的に漸減した。PSL の減量スケジュールを表 2.7.3.1.2.2-2 に示す。なお、PSL の減量中に天疱瘡の症状が増悪した場合は、治験責任（分担）医師の判断により同意取得時の PSL 量まで増量することができることとし、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した。

表 2.7.3.1.2.2-2　KCTR-D006 試験における PSL 漸減スケジュール

初期量 (mg)	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

参照：5.3.5.2-1　表 9.4-1 より作図。

2.7.3.1.2.3　有効性の評価項目及び評価方法

1.　PEMPHIX 試験（海外）

(1)　二重盲検期

PEMPHIX 試験の主要評価項目は、treatment failure に該当することなく Week 52 において完全寛解（以下、CR）を持続している症例の割合、また、副次評価項目として、無再発期間、CR 持続期間、二重盲検期間中の総再発回数、CR 持続までの期間、また、Week 52 までの経口ステロイド投与量、DLQI スコアを用いた QOL 評価、PGIC を用いた患者印象度評価、及び CGIC を用いた医師印象度評価による本薬と MMF の有効性比較とした。

盲検の維持に関しては、症例で観測された有効性や臨床検査値の変化による影響を避けるため、dual-assessor 法により有効性及び安全性を評価した。有効性評価者は、皮膚科専門医又は熟練医の尋常性天疱瘡評価者とし、評価の一貫性を保つため、同一医師が同一症例の全ての有効性パラメータについて全試験期間を通じて評価することとした。有効性評価者は症例の有効性データのみ確認可能であった。また、安全性評価者は皮膚科専門医とし、症例の安全性確保のため、症例の安全性及び有効性の両データについて確認可能とし、症例の臨床効果や臨床検査値を基に治療に関する全ての決定権を有することとした。

PEMPHIX 試験における有効性の評価に関する定義を表 2.7.3.1.2.3-1 に示す。

表 2.7.3.1.2.3-1　PEMPHIX 試験における有効性の評価に関する定義一覧

完全寛解持続	PDAI スコアが 0 点かつプレドニゾン 0 mg/日が 16 週間以上継続した場合
CR off therapy (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
CR on minimal therapy (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[*1] を実施した場合
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を 8 週間以上持続した場合
PR on minimal therapy (PR on)	ステロイド外用剤を含む最低限の治療[*1] 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
Treatment failure	・ 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

[*1] 8 週間以上にわたるプレドニゾン≦10 mg/日（又は等量）の併用。
略語：CR, 完全寛解; PR, 部分寛解.
参照：5.3.5.1-1 より作成。

(2)　後観察期

後観察期では、探索的な有効性評価項目として、経口ステロイド総投与量（プレドニゾン又は等量）、PDAI スコア、再燃回数、抗 Dsg1 抗体価及び抗 Dsg3 抗体価により評価した。また、患者報告アウトカム（patient-reported outcome、PRO）を探索的な評価項目として、DLQI スコアによる QOL 評価、PGIC 及び CGIC による臨床症状の評価を行った。

2.　KCTR-D006 試験（国内）

KCTR-D006 試験の主要評価項目は、本薬投与開始 24 週後の時点で寛解（完全寛解＋部分寛解）に到達した症例の割合、また、副次評価項目として、24 週後の PDAI スコア、PDAI スコアの実測

値、変化率、及び変化量の推移、天疱瘡自己抗体値（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）の推移とした。

KCTR-D006 試験における有効性の評価に関する定義を、表 2.7.3.1.2.3-2 に示す。

表 2.7.3.1.2.3-2　KCTR-D006 試験における有効性の評価に関する定義一覧

完全寛解	PSL≦10 mg/日及び最低限の併用療法（表 2.7.3.1.2.1-1 参照）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（表 2.7.3.1.2.1-1 参照）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
再燃・再発	病勢が一旦コントロールされた患者で、以下のいずれかに該当する場合。 ・ 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場合 ・ 既存病変に拡大を認めた場合

略語：PDAI, Pemphigus Disease Area Index; PSL, プレドニゾロン.

参照：5.3.5.2-1　用語の定義より作成。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

個々の試験結果を表 2.7.3.2-1 に要約した。

表 2.7.3.2-1　個々の試験結果

	PEMPHIX 試験（海外）	KCTR-D006 試験（国内）
有効性に関する結果	1. 二重盲検期 (1) 主要評価項目 Week 52 において、プレドニゾンの併用なく 16 週間以上にわたり完全寛解を維持した症例の割合は、MMF 群と比較して RTX 群で有意に高かった（RTX 群 40.3% vs. MMF 群 9.5%; p < 0.0001）。 (2) 副次評価項目 ・ ステロイド投与量（中央値）は、MMF 群と比較して RTX 群で有意に少なかった（RTX 群 2775.0 mg vs. MMF 群 4005.0 mg; p = 0.0005）。 ・ 再燃回数は、RTX 群 5 例（8%）に 6 回、MMF 群では 26 例（41.3%）に 44 回であり、補正再燃率比（RTX 群／MMF 群）は 0.12（95% CI: 0.05、0.29）（p < 0.0001）であった。 ・ CR 持続率（中央値）は両群ともに評価不能であったが、経験的 CR 持続の HR は RTX 群 vs. MMF 群で 4.83（95% CI: 1.97, 11.81; p = 0.0003）であった（MMF 群は reference group）。 ・ 再燃までの期間は両群ともに評価不能であったが、経験的再燃危険率は RTX 群 vs. MMF 群で 0.15（95% CI: 0.06, 0.39; p < 0.0001）であった（MMF 群は reference group）。 ・ Week 52 における、ベースラインからの DLQI スコア変化量（標準誤差）は、RTX 群-8.87（0.53）、MMF 群-6.00（0.66）であった（p = 0.0012）。 2. 後観察期 ・ 経口ステロイド総投与量中央値は RTX 群の方が MMF 群と比較して少なく、RTX 群 0.00 mg（IQR: 0.00－767.50）に対し MMF 群 1980.0 mg（IQR: 240.0－5676.67）であった。 ・ PDAI スコアは、後観察期 Visit 12、24、36 及び Visit 48 に測定されており、中央値は Visit 12 で MMF 群が 2 であったが、その他の Visit では両群ともに 0.00 であった。 ・ 再燃回数は、RTX 群で 4 例（6.6%）に 4 回、MMF 群で 9 例（17.0%）に 9 回であった。 ・ 後観察期 Week 12 及び Week 48 における抗 Dsg1 抗体価の中央値（IQR）は、RTX 群で 1.500（0.79－2.74）及び 1.54（0.74－3.87）、MMF 群で 9.76（1.87－62.24）及び 3.18（0.91－13.00）であった。抗 Dsg3 抗体価の中央値（IQR）は、RTX 群で 3.34（1.10－12.83）及び 4.66（1.00－14.00）、MMF 群で 91.80（10.20－146.35）及び 40.91（6.21－100.00）であった。	(1) 主要評価項目 FAS での 24 週時点の寛解率（推定値、95%信頼区間）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。 (2) 副次評価項目 ・ 投与開始 24 週後の PDAI スコア（平均値 ± 標準偏差）は 1.8 ± 4.3 と低値であった。 ・ PDAI スコアの実測値（平均値）は、ベースライン（Day 1）から経時的に減少し、Day 113 以降はほぼ一定（2 未満）となった。PDAI スコアの変化量（平均値）及び変化率（平均値）の Day 1 からの減少幅は経時的に増加し、Day 113 以降はほぼ一定となった。 ・ ベースライン以降の抗 Dsg1 抗体及び抗 Dsg3 抗体価（平均値）は、いずれも Day -1 から経時的に低下し、Day 85 以降はベースライン値の 1/3 以下まで低下した。 ・ 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［いずれも Day 29 以降の全時点（中止時を除く）で有意差あり］、その後も Day 29 と同レベルのまま維持された。一方、末梢血中 T 細胞数（CD3 陽性細胞数）（平均値）は、Day -1 と比較して小幅ながら増加傾向を示した。

略語：CR, 完全寛解; DLQI, Dermatology Life Quality Index; Dsg, デスモグレイン; HR, ハザード比; MMF, ミコフェノール酸モフェチル; PSL, プレドニゾロン; RTX, リツキシマブ（遺伝子組換え）.
参照：5.3.5.1-1, 5.3.5.1-2, 5.3.5.2-1 より作成。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　解析対象集団

PEMPHIX 試験及び KCTR-D006 試験の解析対象集団を表 2.7.3.3.1.1-1 に示す。PEMPHIX 試験の各群には、TM で参加した 5 例が含まれていた。また、KCTR-D006 試験について、PPS に対する統計解析は主要評価項目である寛解率に対してのみ実施した。

表 2.7.3.3.1.1-1　各試験の解析対象集団

試験	治療群又は治療方法	ランダム化又は登録例数	有効性解析[*1]集団例数
PEMPHIX 試験			
二重盲検期	RTX 群	67 例	62 例（mITT）
	MMF 群	68 例	63 例（mITT）
	合計	135 例	125 例（mITT）
後観察期	RTX 群	66 例	61 例（mITT）
	MMF 群	58 例	53 例（mITT）
	合計	124 例	114 例（mITT）
KCTR-D006 試験	本薬	20 例	20 例（FAS）[*2]

[*1] 後観察期では有効性について探索的評価項目とした。
[*2] 主要評価項目のみ per protocol set (PPS) 19 例による解析も行った。
略語：FAS, Full Analysis Set; mITT, modified intent to treat; 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, 5.3.5.1-2, 5.3.5.2-1 より作成。

2.7.3.3.1.2　人口統計学的特性及びベースライン時特性

PEMPHIX 試験（二重盲検期）及び KCTR-D006 試験のベースライン時の人口統計学的特性を表 2.7.3.3.1.2-1 に示す。なお、PEMPHIX 試験では、症例登録から治験薬（本薬又は MMF）の投与を受けるまでの間にスクリーニング期間を設定し（最長 28 日）、症例はこの間にプレドニゾン 60～120 mg/日による治療を受けている。したがって、PEMPHIX 試験における症例登録時のスコアと治験薬投与前の PDAI スコアは異なっているが、表 2.7.3.3.1.2-1 には治験薬投与前の PDAI スコアを示した。

表 2.7.3.3.1.2-1　各試験のベースライン時の人口統計学的特性

試験		PEMPHIX 試験		KCTR-D006 試験
治療群又は治療方法		RTX 群	MMF 群	本薬
対象集団		mITT	mITT	FAS
例数		62 例	63 例	20 例
性別	症例数	62 例	63 例	20 例
	男	31 例（50.0%）	28 例（44.4%）	14 例（70.0%）
	女	31 例（50.0%）	35 例（55.6%）	6 例（30.0%）

表 2.7.3.3.1.2-1　各試験のベースライン時の人口統計学的特性（続き）

試験		PEMPHIX 試験		KCTR-D006 試験
治療群又は治療方法		RTX 群	MMF 群	本薬
対象集団		mITT	mITT	FAS
例数		62 例	63 例	20 例
年齢（歳）	症例数	62 例	63 例	20 例
	平均	50.2	46.9	48.9
	標準偏差	13.2	12.8	10.9
	中央値	50.0	46.0	48.0
	範囲	27－75	23－71	24－72
身長（cm）	症例数	62 例	62 例	20 例
	平均	168.17	168.00	165.44
	標準偏差	9.60	9.88	8.48
	中央値	170.0	167.80	167.50
	範囲	147.0－198.0	150.0－188.0	147.3－180.0
体重（kg）	症例数	62 例	62 例	20 例
	平均	76.99	81.17	67.06
	標準偏差	15.88	21.24	12.28
	中央値	75.80	79.20	62.45
	範囲	44.0－123.8	45.0－150.6	45.0－87.3
病型	症例数	62 例	63 例	20 例
	PV	62 例（100%）	63 例（100%）	11 例（55.0%）
	PF	0	0	8 例（40.0%）
	PV/PF[*1]	0	0	1 例（5.0%）
病態	症例数	62 例	63 例	20 例
	初発	48 例（77.4%）	44 例（69.8%）	0 例（0%）
	既治療	14 例（22.6%）	19 例（30.2%）	20 例（100%）
重症度（PDAI スコア）	症例数	62 例	63 例	20 例
	平均	24.85	23.36	11.7
	標準偏差	14.35	18.35	7.7
	中央値	22.65	18.30	10.5
	範囲	1.0－77.4	0.0－78.0	2－27
抗 Dsg1 抗体価（U/mL）	症例数	55 例	53 例	20 例
	平均	66.96	60.84	309.16
	標準偏差	64.76	64.06	326.86
	中央値	46.40	26.13	249.00
	範囲	0.4－200.7	0.1－256.8	1.5－1300.0
抗 Dsg3 抗体価（U/mL）	症例数	55 例	53 例	20 例
	平均	124.23	121.12	257.52
	標準偏差	75.52	63.03	364.18
	中央値	165.30	139.61	20.80
	範囲	0.0－228.3	2.1－226.2	1.5－973.0

[*1] 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。

略語：Dsg, デスモグレイン; FAS, Full Analysis Set; mITT, modified intent to treat; MMF, ミコフェノール酸　モフェチル; PDAI, Pemphigus Disease Area Index; PF, 落葉状天疱瘡; PV, 尋常性天疱瘡; RTX, リツキシマブ（遺伝子組換え）.

参照：5.3.5.1-1　Table 10, Table 11, 5.3.5.2-1 表 11.2-1, 表 11.4-3, 表 11.4-4, 参考：天疱瘡の病型別の IDEC-C2B8 投与開始 24 週後の寛解率より作成。

2.7.3.3.1.3　治験実施計画書からの逸脱症例

治験実施計画書からの逸脱により、それぞれの試験の解析対象集団から除外された症例について、以下に示す。

1.　PEMPHIX 試験（海外）

(1)　二重盲検期

PEMPHIX 試験では 135 例が登録され、RTX 群に 67 例、MMF 群に 68 例がランダム化された。そのうち TM による治験参加であった 10 例（RTX 群 5 例、MMF 群 5 例）を除外した解析対象集団（modified intent-to-treat、以下、mITT）を有効性評価集団とし、125 例（RTX 群 62 例、MMF 群 63 例）で解析された。なお、Protocol Version No.5（2017 年 12 月 19 日付）では、除外された TM 10 例について記述統計分析の対象とするため、症例の探索的解析に関する記述が改訂された。

二重盲検期における治験実施計画書からの逸脱について、治療群に割り付けられた全症例を対象とした解析集団（intent-to-treat、以下、ITT）では 51 例に 72 件［RTX 群 28 例（41.8%）39 件、MMF 群 23 例（33.8%）33 件］認められており、主な逸脱内容は RTX 群と MMF 群で逸脱内容及びその件数で同等であったが、患者の選択／除外基準については RTX 群で多く報告された。また、mITT では 48 例に 69 件［RTX 群 25 例（40.3%）36 件、MMF 群 23 例（36.5%）33 件］の治験実施計画書からの逸脱が認められた。

二重盲検期における逸脱の内容を表 2.7.3.3.1.3-1 に示す。

表 2.7.3.3.1.3-1　PEMPHIX 試験の二重盲検期における治験実施計画書からの逸脱

逸脱の内容	ITT		mITT	
	RTX 群 (n = 67)	MMF 群 (n = 68)	RTX 群 (n = 62)	MMF 群 (n = 63)
除外基準に係る逸脱				
スクリーニング又は Day 1 での妊娠検査時期	2（3.0%）	2（2.9%）	2（3.2%）	2（3.2%）
登録時に悪性腫瘍を合併	1（1.5%）	0	1（1.6%）	0
登録時に経口抗生物質の投薬を要する活動性感染症を合併	1（1.5%）	0	1（1.6%）	0
選択基準に係る逸脱				
Day 1 におけるプレドニゾンの投与量（60 mg 又は 80 mg ）	1（1.5%）	2（2.9%）	1（1.6%）	2（3.2%）
PV の確定診断がベースラインから 24 ヵ月以内	2（3.0%）	0	2（3.2%）	0
登録時に経口抗菌薬の投薬を要する活動性感染症を合併	1（1.5%）	0	1（1.6%）	0
スクリーニング時のアミラーゼ値が基準値の 2.5 倍を超える	1（1.5%）	0	1（1.6%）	0
投薬に係る逸脱				
MMF/MMF プラセボの初回投与量が不適切	2（3.0%）	0	2（3.2%）	0
前投与薬（mPSL 又は生理食塩水）が不適切	0	2（2.9%）	0	2（3.2%）
本薬/リツキシマブプラセボの投与量が不適切	1（1.5%）	0	1（1.6%）	0
前投与薬（抗ヒスタミン剤）未投与	0	1（1.5%）	0	1（1.6%）
前投与薬（解熱剤）未投与	1（1.5%）	0	0	0
前投与薬（mPSL 又は生理食塩水）未投与	0	1（1.5%）	0	1（1.6%）
併用禁止薬の使用	1（1.5%）	0	1（1.6%）	0

表 2.7.3.3.1.3-1　PEMPHIX 試験の二重盲検期における治験実施計画書からの逸脱（続き）

逸脱の内容	ITT		mITT	
	RTX 群 (n = 67)	MMF 群 (n = 68)	RTX 群 (n = 62)	MMF 群 (n = 63)
手技に係る逸脱				
Week 52 の来院不遵守	6（9.0%）	7（10.3%）	7（11.3%）	5（7.9%）
有効性及び安全性評価における dual-assessor 法の不遵守	7（10.4%）	5（7.4%）	4（6.5%）	7（11.1%）
症例／医療機関による治験薬（MMF/MMF プラセボ）管理不遵守	3（4.5%）	4（5.9%）	3（4.8%）	4（6.3%）
規定速度 20%以上の速度での本薬/リツキシマブプラセボ投与（Week 24）	2（3.0%）	3（4.4%）	2（3.2%）	3（4.8%）
規定速度 20%以上の速度での本薬/リツキシマブプラセボ投与（Day 1）	1（1.5%）	2（2.9%）	1（1.6%）	2（3.2%）
規定速度 20%以上の速度での本薬/リツキシマブプラセボ投与（Day 1, Day 15）	2（3.0%）	0	2（3.2%）	0
規定速度 20%以上の速度での本薬/リツキシマブプラセボ投与（Day 15）	2（3.0%）	0	2（3.2%）	0
規定速度 20%以上の速度での本薬/リツキシマブプラセボ投与（Week 26）	0	2（2.9%）	0	2（3.2%）
本薬/リツキシマブプラセボ投与を 14 日未満の間隔で投与	0	1（1.5%）	0	1（1.6%）
治験薬（RTX/RTX プラセボ）の種類又は投与量が不適切	1（1.5%）	0	1（1.6%）	0
静脈穿刺の過誤	1（1.5%）	0	1（1.6%）	0
登録時の PDAI スコアが 15 未満	0	1（1.5%）	0	1（1.6%）

略語：MMF, ミコフェノール酸　モフェチル; mPSL, メチルプレドニゾロン; PDAI, Pemphigus Disease Area Index; PV, 尋常性天疱瘡; RTX, リツキシマブ（遺伝子組換え）.
参照：5.3.5.1-1　t_dv_IT , t_dv_MIT より作成。

(2)　後観察期

後観察期における治験実施計画書からの逸脱は、ITT の MMF 群で 1 件認められた。逸脱の内容は、避妊に関する規定不遵守によるパートナーの妊娠であった。

2.　KCTR-D006 試験（国内）

KCTR-D006 試験では、20 例が登録され、20 例全例が有効性の解析対象集団（Full Analysis Set、以下、FAS）に含められ、中止症例 1 例を除く 19 例が主要評価項目の解析対象集団（per protocol set 、以下、PPS）に含められた。

治験実施計画書からの逸脱は 7 件認められた。このうち、3 件は治療方法や検査手順に関する逸脱であり、規定時間外の前投与薬の投与が 1 件、規定時間外の PK 採血が 1 件、規定時間外のバイタル測定が 1 件報告された。その他 4 件については、安全性情報の治験審査委員会（以下、IRB）手続きに関する逸脱が 1 件、治験実施計画書の変更に伴う IRB 手続きに関する逸脱が 1 件、治験薬保管条件（温度管理）に関する逸脱が 2 件であった。選択／除外基準違反、中止基準違反、治療方法及び用量違反、併用禁止薬／禁止療法違反に関わる重大な逸脱はなかった。

2.7.3.3.1.4　観察中止症例

各試験の観察中止症例を以下に示す。

1. PEMPHIX 試験（海外）

(1) 二重盲検期

PEMPHIX 試験では、二重盲検期の ITT 解析集団のうち、RTX 群の 13.4%（9 例/67 例）、MMF 群の 42.6%（29 例/68 例）の症例で 52 週間の二重盲検期の治療を完了することができなかった。治療を中止した理由を表 2.7.3.3.1.4-1 に示す。安全性の理由での治療中止は RTX 群 9.0%（6 例/67 例）、MMF 群 8.8%（6 例/68 例）であり、差は認められなかった。安全性以外の理由での治療中止は、治験薬の薬効欠如［RTX 群 4.5%（3 例/67 例）vs. MMF 群 25.0%（17 例/68 例）］、同意撤回［RTX 群 0% vs. MMF 群 5.9%（4 例/68 例）］であり、いずれも RTX 群と比較して MMF 群で多かった。

表 2.7.3.3.1.4-1　二重盲検期における試験治療中止理由（ITT）

Status	RTX (N=67)	MMF (N=68)	All Patients (N=135)
Completed study treatment	58 (86.6%)	35 (51.5%)	93 (68.9%)
Discontinued study treatment at or before Week 52	9 (13.4%)	29 (42.6%)	38 (28.1%)
Adverse event	6 (9.0%)	6 (8.8%)	12 (8.9%)
Lack of efficacy	3 (4.5%)	17 (25.0%)	20 (14.8%)
Lost to follow-up	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
Non-compliance with study drug	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
Withdrawal by subject	0	4 (5.9%)	4 (3.0%)
Ongoing	0	4 (5.9%)	4 (3.0%)

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 7。

(2) 後観察期

後観察期の ITT 解析集団のうち、RTX 群の 10.6%（7 例/66 例）、MMF 群の 8.6%（5 例/58 例）の症例で 48 週間の後観察期を完了することができなかった。試験を中止した理由を表 2.7.3.3.1.4-2 に示す。全体で 12 例［RTX 群 10.6%（7 例/66 例）vs. MMF 群 8.6%（5 例/58 例）］が試験を中止し、最も多かった中止理由は症例の追跡不能［RTX 群 3.0%（2 例/66 例）vs. MMF 群 6.9%（4 例/58 例）］及び同意撤回［RTX 群 7.6%（5 例/66 例）vs. MMF 群 0%］であった。

表 2.7.3.3.1.4-2　後観察期における試験治療中止理由（ITT）

	RTX (N=66)	MMF (N=58)	All Patients (N=124)
Completed study	59 (89.4%)	53 (91.4%)	112 (90.3%)
Discontinued study	7 (10.6%)	5 (8.6%)	12 (9.7%)
Lost to follow-up	2 (3.0%)	4 (6.9%)	6 (4.8%)
Other	0	1 (1.7%)	1 (0.8%)
Withdrawal by subject	5 (7.6%)	0	5 (4.0%)

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：5.3.5.1-2　Table 1。

2. KCTR-D006 試験（国内）

KCTR-D006 試験では登録された 20 例全例に本薬が投与され、そのうち 2 回の本薬投与を完了し治療を完了した症例は 19 例であった。1 例は重篤な有害事象（肺炎）の発現により治験が中止され、2 回目の投与は実施されなかった。

2.7.3.3.1.5　市販後に使用が予想される患者集団

本一変申請は、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡に対する本薬の効能又は効果、用法及び用量を追加することを目的としている。

尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の第一選択治療薬は経口ステロイドである。国内において本薬は、尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者に対して、治療維持期における経口ステロイド漸減中に再燃又は再発をきたすステロイド抵抗例に対する治療薬として、また経口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から重症の症例に対する寛解導入期の治療薬として、経口ステロイドと併用使用される臨床的位置付けを目指して開発している。

海外で実施された PEMPHIX 試験は、治療導入期に標準的経口ステロイド治療では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ており、国内で実施された KCTR-D006 試験は、再燃又は再発のため PSL の用量を治療目標である 10 mg/日以下に減量困難な尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者を対象としている。両試験の対象患者は、いずれも現在の国内天疱瘡の診療治療ガイドライン[1)]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天疱瘡患者に該当する。

以上より、本一変申請の評価資料の対象患者は、市販後に使用が予想される患者集団と相違ない。

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

PEMPHIX 試験は未治療及び既治療の尋常性天疱瘡患者を、KCTR-D006 試験は既治療の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者を対象としている。2 試験は、治療内容及び評価項目において共通する点があることから、試験の結果について比較検討した。

2.7.3.3.2.1　PEMPHIX 試験（海外）（5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2 参照）

PEMPHIX 試験は、欧米を中心とした 10 ヵ国で実施された、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（1 : 1）、並行群間比較臨床第 III 相試験である。試験は 3 部の期間（最長 28 日間のスクリーニング期間、52 週間の二重盲検期、及び 48 週間の後観察期）で構成されており、後観察期は各症例の二重盲検期の終了又は治験中止時点から開始とした。

(1)　二重盲検期

PEMPHIX 試験の主要評価項目は、Week 52 における完全寛解（以下、CR）持続症例の割合とし、また、副次評価項目は、無再発期間、CR 持続期間、二重盲検期間中の総再発回数、CR 持続までの期間、Week 52 までのステロイド投与量、DLQI スコアを用いた生活の質評価、PGIC を用いた患者印象度評価、及び CGIC を用いた医師印象度評価とした。

対象症例について、18 歳以上 75 歳以下で 60～120 mg/日（又は 1.0～1.5 mg/kg/日）の経口プレドニゾン投与が必要とされる尋常性天疱瘡患者で、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尋常性天疱瘡と確定診断され、スクリーニング時に PDAI スコアが 15 以上の中等症～重症尋常性天疱瘡と診断されていることが選択基準であった。

症例は、本薬及び MMF プラセボ投与を行う RTX 群とリツキシマブプラセボ及び MMF 投与を行う MMF 群に 1 : 1 でランダム化され、それぞれ下記のとおり薬剤が投与された。

1) 本薬又はリツキシマブプラセボ
1 コース目として 1 回当たり 1000 mg（又はプラセボ）を Day 1 及び Day 15 に点滴静注した。その後、安全上問題となる事象が認められない場合は、1 コース開始から半年後の Day 168 及び Day 182 に 2 コース目の投与を行った。
2) MMF 又は MMF プラセボ
Day 1 に 1 回当たり 500 mg（又はプラセボ）を 1 日 2 回、12 時間毎に経口投与した。初回投与量は 1 g/日（又はプラセボ）とし、Week 2 までに 12 時間毎に 1 g として 2 g/日（又はプラセボ）に増量した。なお、MMF は Week 52 まで継続して投与した。
3) ステロイド薬
各症例は当該試験の登録時に 60～120 mg/日の経口プレドニゾン（又は 1.0～1.5 mg/kg/日）を投与中であり、スクリーニング期間（最大 28 日間）に当該症例の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/日へ漸減した。その後は治験実施計画書にしたがったスケジュールで漸減し、Week 24 で投与を終了した。

PEMPHIX 試験には 135 例（ITT 解析集団）が登録され、RTX 群に 67 例、MMF 群に 68 例（各群 5 例は TM による参加）がランダム化された。

RTX 群の 66 例/67 例（98.5%）及び MMF 群の 58 例/68 例（85.3%）が 52 週間の二重盲検期を終え、後観察期へ移行した。

RTX 群の 58 例/67 例（86.6%）及び MMF 群の 38 例/68 例（51.5%）が二重盲検期のプロトコル治療を完遂した。Week 52 以前の二重盲検期間中にプロトコル治療を中止した症例は MMF 群の方が多く（MMF 群 42.6% vs. RTX 群 13.4%）、主な中止理由は治験薬の薬効欠如（MMF 群 25.0% vs. RTX 群 4.5%）、続いて同意撤回（MMF 群 5.9% vs. RTX 群 0%）であった。なお MMF 群の 4 例/68 例（5.9%）は、二重盲検期間の解析後にプロトコル治療を完遂した。

また、TM 10 例を除いた 125 例を mITT 解析対象集団（RTX 群 62 例、MMF 群 63 例）としたところ、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：25 例/62 例（40.3%） vs. MMF 群：6 例/63 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、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を表 2.7.3.3.2.1-1 に示す。

表 2.7.3.3.2.1-1　PEMPHIX 試験における Visit 毎の完全寛解持続率の推移（mITT）

Visit	n 完全寛解持続症例数		群間差 （RTX 群－MMF 群） （95% CI）	p 値
	RTX 群 （n=62）	MMF 群 （n=63）		
ベースライン	62 0	63 0	NE (NE, NE)	NE
Week 4	61 0	61 0	NE (NE, NE)	NE
Week 8	57 0	61 0	NE (NE, NE)	NE
Week 12	57 0	59 0	NE (NE, NE)	NE
Week 16	56 0	52 0	NE (NE, NE)	NE

表 2.7.3.3.2.1-1　PEMPHIX 試験における Visit 毎の完全寛解持続率の推移（mITT）（続き）

Visit	n 完全寛解持続症例数		群間差 （RTX 群－MMF 群） （95% CI）	p 値
	RTX 群 （n=62）	MMF 群 （n=63）		
Week 20	55 9（16.4%）	47 4（8.5%）	7.85% （-7.30%, 22.01%）	0.2551
Week 24	55 15（27.3%）	43 4（9.3%）	17.97% （0.53%, 33.24%）	0.0263
Week 32	53 24（45.3%）	41 6（14.6%）	30.65% （10.31%, 47.19%）	0.0016
Week 40	52 25（48.1%）	36 6（16.7%）	31.41% （9.63%, 48.56%）	0.0026
Week 48	51 25（49.0%）	32 6（18.8%）	30.27% （7.19%, 48.17%）	0.0069
Week 52	48 22（45.8%）	27 5（18.5%）	27.31% （2.60%, 46.10%）	0.0188

略語：RTX, リツキシマブ（遺伝子組換え）; CI, 信頼区間; NE, 評価不能.
参照：5.3.5.1-1　Table 15 より作成。

副次評価項目については、全項目において RTX 群が MMF 群よりも有意に優れていた。Week 52 までの経口ステロイド総投与量（中央値）は、RTX 群 2775.0 mg［IQR: 2146.9－3610.0 mg］に対し、MMF 群 4005.0 mg［IQR: 2662.5－5815.0 mg］（p = 0.0005, Wilcoxon Mann-Whitney test）、再燃回数は RTX 群 5 例（8.1%）で 6 回、MMF 群 26 例（41.3%）で 44 回であり、補正再燃率比（RTX 群／MMF 群）は 0.12（95% CI: 0.05、0.29）（p < 0.0001, Negative Binomial test）であった。また、完全寛解持続率及び再燃率が両群とも 50%に満たなかったことから、完全寛解持続までの期間及び再燃までの期間について中央値を求めることはできなかったが、経験的完全寛解持続のハザード比は RTX 群 vs. MMF 群で 4.83（95% CI: 1.97, 11.81; p = 0.0003, stratified log-rank test）、経験的再燃危険率は RTX 群 vs. MMF 群で 0.15（95% CI: 0.06, 0.39; p < 0.0001, stratified log-rank test）と算出された（いずれも MMF 群は reference group）。ベースラインからの DLQI スコア変化量（標準誤差）は、RTX 群-8.87（0.53）、MMF 群-6.00（0.66）であった（p = 0.0012, MMRM）。

さらに、mITT 解析対象集団において有効性に関する探索的解析を行ったところ、完全寛解 off therapy の割合は Week 24 で RTX 群 27.4%、MMF 群 11.1%（p = 0.0213, CMH test）、Week 52 で RTX 群 56.5%、MMF 群 15.9%（p < 0.0001, CMH test）であった。部分寛解 off therapy は、Week 24 で RTX 群 9.7%、MMF 群 7.9%（p = 0.6974, CMH test）、Week 52 で RTX 群 16.1%、MMF 群 9.5%（p < 0.2687, CMH test）であった。Week 24 及び Week 52 における RTX 群及び MMF 群それぞれの寛解率を表 2.7.3.3.2.1-2 に示す。

表 2.7.3.3.2.1-2　PEMPHIX 試験での Week 24 及び Week 52 における寛解率（mITT）

	RTX 群	MMF 群	p 値[*1]
	62 例	63 例	
Week 24 の寛解率	CR off　17 例（27.4%） CR on　3 例（4.8%） PR off　6 例（9.7%） PR on　1 例（1.6%）	CR off　7 例（11.1%） CR on　2 例（3.2%） PR off　5 例（7.9%） PR on　8 例（12.7%）	0.0213 0.6406 0.6974 0.0220
Week 52 の寛解率	CR off　35 例（56.5%） CR on　4 例（6.5%） PR off　10 例（16.1%） PR on　2 例（3.2%）	CR off　10 例（15.9%） CR on　3 例（4.8%） PR off　6 例（9.5%） PR on　10 例（15.9%）	< 0.0001 0.6984 0.2687 0.0205
Week 24 の寛解持続率	15 例（27.3%）	4 例（9.3%）	0.0263
Week 52 の寛解持続率	22 例（45.8%）	5 例（18.5%）	0.0188

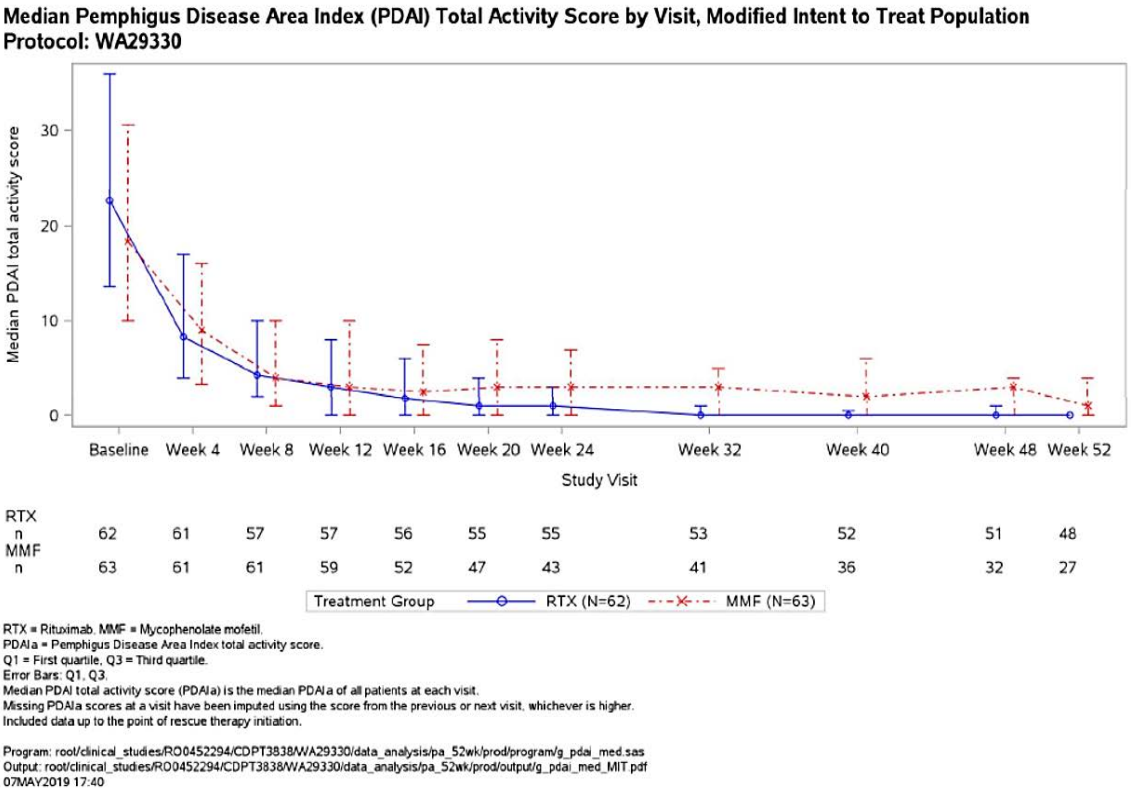
[*1] Cochran-Mantel-Haenszel test
略語：CR, 完全寛解；PR, 部分寛解；RTX, リツキシマブ（遺伝子組換え）.
参照：5.3.5.1-1　Table 15, Table 27, Table 28, Table 29, Table 30 より作成。

PDAI スコアについて、ベースラインにおける両群のスコア中央値（IQR）は RTX 群 22.65（13.60－35.90）、MMF 群 18.30（10.00－30.60）であり、ベースラインからの減少量は Week 16 から Week 52 まで MMF 群と比較して RTX 群の方が大きかった。ベースラインからの PDAI スコア減少量の中央値（IQR）は、Week 24 では RTX 群-18.5（-31.50－-11.30）、MMF 群-10.00（-18.00－-2.30）であり（p = 0.0018, Mann-Whitney U test）、Week 52 では、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）。mITT 解析対象集団における Visit 毎の PDAI スコアの推移を表 2.7.3.3.2.1-3、図 2.7.3.3.2.1-1 に示す。

表 2.7.3.3.2.1-3　PEMPHIX 試験における Visit 毎の PDAI スコアの推移（mITT）

	RTX 群		MMF 群		p 値[*1]
	症例数	平均値 ± SD （中央値：最小値－最大値）	症例数	平均値 ± SD （中央値：最小値－最大値）	
ベースライン	62	24.85 ± 14.35 （22.65：1.0－77.4）	63	23.36 ± 18.35 （18.30：0.0－78.0）	－
Week 8	57	8.67 ± 12.39 （4.30：0.0－75.6）	61	9.43 ± 13.13 （4.00：0.0－55.3）	0.1037
Week 16	56	5.24 ± 12.89 （1.80：0.0－91.3）	52	6.25 ± 9.31 （2.50：0.0－44.0）	0.0176
Week 24	55	2.26 ± 3.49 （1.00：0.0－15.3）	43	6.15 ± 8.99 （3.00：0.0－30.6）	0.0018
Week 40	52	0.86 ± 2.26 （0.00：0.0－11.0）	36	4.39±5.58 （2.00：0.0－19.3）	0.0038
Week 52	48	0.51 ± 1.58 （0.00：0.0－9.3）	27	3.06 ± 4.36 （1.00：0.0－14.2）	0.0482

[*1] Mann-Whitney U 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 31 より作成。



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　Figure 6。

図 2.7.3.3.2.1-1　PEMPHIX 試験における Visit 毎の PDAI スコアの推移（mITT）

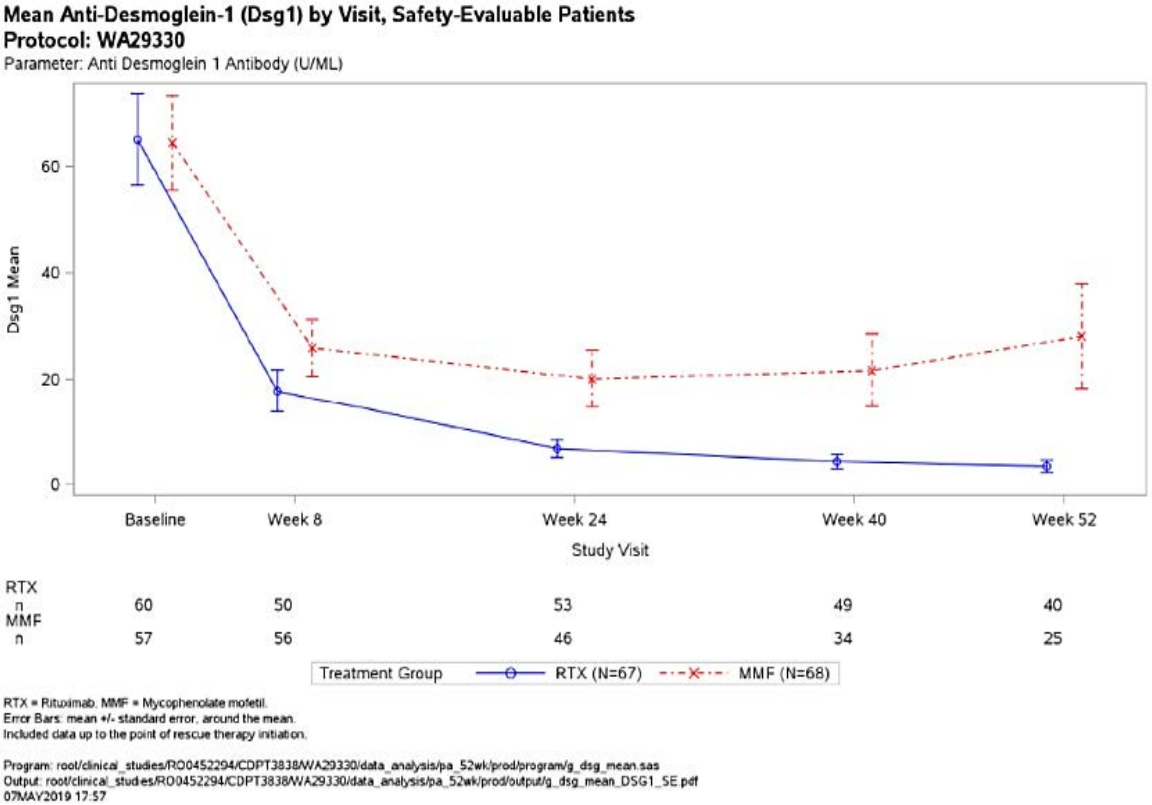
抗 Dsg1 抗体価のベースラインからの低下量（中央値）は、Week 8 から Week 52 の間で RTX 群の方が MMF 群よりも大きく、抗 Dsg3 抗体価のベースラインからの低下量（中央値）は、Week 24 から Week 52 の間で RTX 群の方が MMF 群よりも大きかった。ITT 解析対象集団における、ベースラインから Week 52 までの Visit 毎の抗 Dsg1 抗体価及び抗 Dsg3 抗体価の推移について、表 2.7.3.3.2.1-4 及び図 2.7.3.3.2.1-2、表 2.7.3.3.2.1-5 及び図 2.7.3.3.2.1-3 にそれぞれ示す。

表 2.7.3.3.2.1-4　PEMPHIX 試験における Visit 毎の抗 Dsg1 抗体価の推移 [U/mL]（ITT）

	RTX 群		MMF 群		p 値[*1]
	症例数	平均値 ± SD （中央値：最小値－最大値）	症例数	平均値 ± SD （中央値：最小値－最大値）	
ベースライン	60	65.065 ± 66.393 （43.770：0.40－202.22）	57	64.449 ± 66.729 （28.000：0.05－256.80）	－
Week 8	50	17.718 ± 28.080 （3.625：0.36－122.07）	56	25.879 ± 40.586 （5.215：0.30－174.91）	0.0348
Week 24	53	6.670 ± 12.186 （2.120：0.06－66.68）	46	20.036 ± 36.806 （4.745：0.02－174.49）	0.0441
Week 40	49	4.229 ± 9.368 （1.580：0.13－49.31）	34	21.619 ± 40.148 （2.910：0.66－157.10）	0.0187
Week 52	40	3.315 ± 7.731 （1.145：0.12－47.96）	25	28.065 ± 49.275 （3.060：0.22－169.90）	0.0414

[*1] Mann-Whitney U 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 32 より作成。



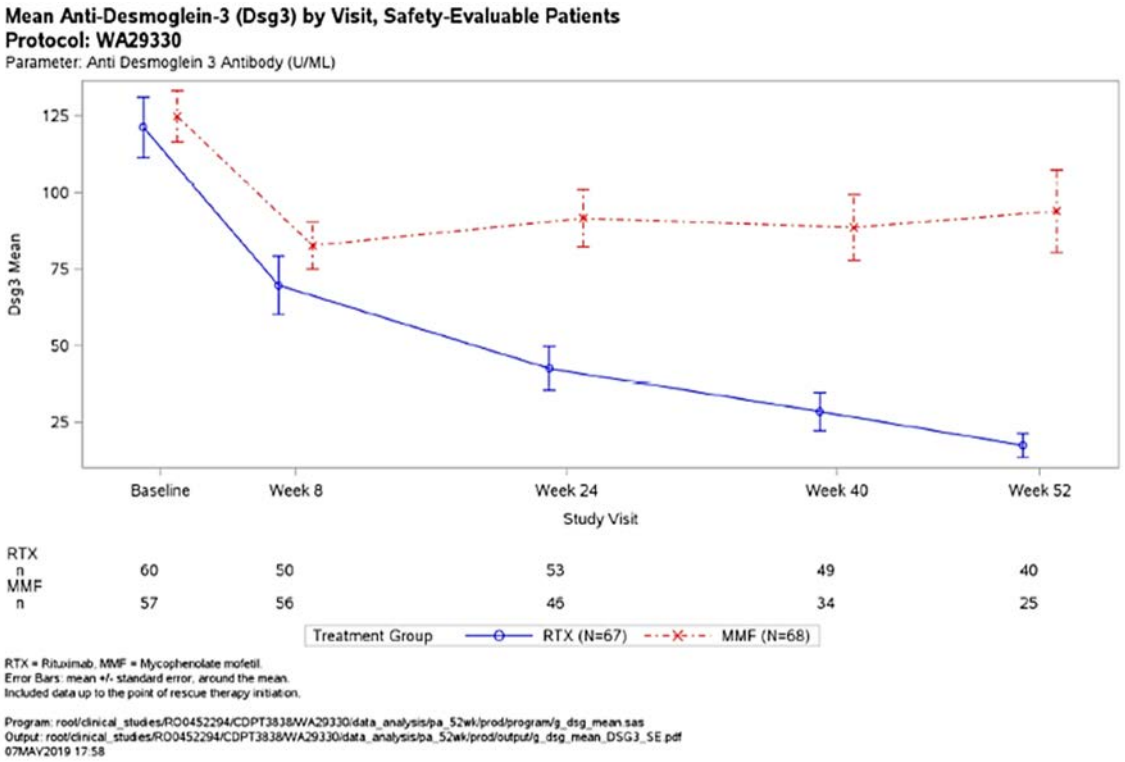
略語：MMF，ミコフェノール酸　モフェチル; SD，標準偏差; RTX，リツキシマブ（遺伝子組換え）.
参照：5.3.5.1-1　Figure 7。

図 2.7.3.3.2.1-2　PEMPHIX 試験における Visit 毎の抗 Dsg1 抗体価の推移（ITT）

表 2.7.3.3.2.1-5　PEMPHIX 試験における Visit 毎の抗 Dsg3 抗体価の推移 [U/mL]（ITT）

	RTX 群		MMF 群		p 値[*1]
	症例数	平均値 ± SD （中央値：最小値－最大値）	症例数	平均値 ± SD （中央値：最小値－最大値）	
ベースライン	60	121.247 ± 76.256 （160.660：0.01－228.30）	57	124.740 ± 62.490 （141.600：2.05－226.20）	－
Week 8	50	69.687 ± 67.236 （39.930：0.00－186.68）	56	82.705 ± 57.770 （75.600：1.24－187.06）	0.1433
Week 24	53	42.508 ± 52.328 （16.520：0.26－176.10）	46	91.569 ± 63.777 （95.970：0.01－193.28）	0.0087
Week 40	49	28.445 ± 43.673 （9.220：0.01－173.00）	34	88.591 ± 62.374 （99.630：1.80－180.47）	0.0001
Week 52	40	17.405 ± 24.755 （5.620：0.00－94.68）	25	93.901 ± 67.411 （112.290：1.58－187.87）	0.0005

[*1] Mann-Whitney U 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 33 より作成。



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　Figure 9。

図 2.7.3.3.2.1-3　PEMPHIX 試験における Visit 毎の抗 Dsg3 抗体価の推移（ITT）

(2)　後観察期

Week 52 の二重盲検期の終了後、又は中止後に、RTX 群の 66 例/67 例（98.5%）及び MMF 群の 58 例/68 例（85.3%）が後観察期へ移行した。このうち全体の 90.3%である 112 例（RTX 群 59 例/66 例（89.4%）、MMF 群 53 例/58 例（91.4%））が後観察期を完遂した。

探索的な有効性評価項目について、経口ステロイド総投与量は RTX 群の方が MMF 群と比較して少なく、中央値（IQR）は RTX 群 0.00 mg（0.00－767.50）に対し MMF 群 1980.0 mg（240.0－5676.67）であった。ステロイド 1 日平均投与量についても RTX 群の方が MMF 群と比較して少なく、RTX 群 5.02 ± 15.13 mg に対し MMF 群 15.38 ± 27.52 mg であった。PDAI スコアは、後観察期 Week 12、24、36 及び Week 48 に測定されており、Week 12 で MMF 群の中央値が 2 であったが、その他の Visit では両群ともに中央値が 0.00 であった。再燃回数は、RTX 群で 4 例/61 例（6.6%）に 4 回、MMF 群で 9 例/53 例（17.0%）に 9 回であった。後観察期 Week 12 及び Week 48 における抗 Dsg1 抗体価の中央値（IQR）は、RTX 群で 1.500（0.79－2.74）及び 1.54（0.74－3.87）、MMF 群で 9.76（1.87－62.24）及び 3.18（0.91－13.00）であった。抗 Dsg3 抗体価の中央値（IQR）は、RTX 群で 3.34（1.10－12.83）及び 4.66（1.00－14.00）、MMF 群で 91.81（10.20－146.35）及び 40.91（6.21－100.00）であった。抗 Dsg1 抗体価を表 2.7.3.3.2.1-6 に、抗 Dsg3 抗体価を表 2.7.3.3.2.1-7 にそれぞれ示す。

表 2.7.3.3.2.1-6　PEMPHIX 試験の後観察期抗 Dsg1 抗体価 [U/mL]（安全性解析対象集団）

	RTX (N=66)	MMF (N=58)
Visit	Value at Visit	Value at Visit
Safety Follow-up Week 12		
n	47	26
Mean	3.913	41.931
SD	11.135	58.252
Median	1.500	9.760
Q1 - Q3	0.790 - 2.740	1.870 - 62.240
Min - Max	0.00 - 76.25	0.35 - 188.75
Safety Follow-up Week 48		
n	41	15
Mean	4.939	22.142
SD	13.068	46.819
Median	1.540	3.180
Q1 - Q3	0.740 - 3.870	0.910 - 13.000
Min - Max	0.00 - 83.00	0.31 - 165.59

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：5.3.5.1-2　t_dsg_SE。

表 2.7.3.3.2.1-7　PEMPHIX 試験の後観察期抗 Dsg3 抗体価 [U/mL]（安全性解析対象集団）

	RTX (N=66)	MMF (N=58)
Visit	Value at Visit	Value at Visit
Safety Follow-up Week 12		
n	47	26
Mean	20.905	88.563
SD	40.537	70.527
Median	3.340	91.805
Q1 - Q3	1.100 - 12.830	10.200 - 146.350
Min - Max	0.00 - 161.60	1.15 - 194.22
Safety Follow-up Week 48		
n	41	15
Mean	30.285	58.543
SD	56.459	62.847
Median	4.660	40.910
Q1 - Q3	1.000 - 14.000	6.210 - 100.000
Min - Max	0.13 - 184.83	1.00 - 193.15

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：5.3.5.1-2　t_dsg_SE。

2.7.3.3.2.2　KCTR-D006 試験（国内）

KCTR-D006 試験は、日本で実施された、多施設共同、オープンラベル、シングルアーム臨床第 II 相試験であり、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（腫瘍随伴性天疱瘡を除く）患者に対する本薬の忍容性と安全性、及び有効性を確認した。

主要評価項目は本薬投与開始 24 週後の時点で寛解（完全寛解＋部分寛解）に到達した症例の割合とした。また、副次評価項目として、24 週後の PDAI スコア、PDAI スコアの実測値、変化率、及び変化量の推移、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、その他の評価項目として、薬物動態解析（末梢血中本薬濃度推移）、ヒト抗キメラ抗体（human anti-chimeric antibody）の発現率、及び免疫グロブリン値の推移を確認した。

対象症例は 20 歳以上 80 歳以下で、PSL 使用中の天疱瘡の確定診断例のうち、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た患者とし、同意取得時点において、PSL 15～30 mg/日でスクリーニング期間中も PSL 量の変更を必要としないこと、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した患者であること、スクリーニング開始前 30 日から PSL の用量を変更されていないこと等が選択基準であった。

症例は試験登録後、以下のとおり各薬剤を投与した。

4) 本薬
同意取得時点の PSL 量を継続したまま、1000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回、点滴静注した。
5) ステロイド薬
本薬最終投与の 2 週後（Day 29; 4W）から、PSL 初期量に応じ規定の PSL 減量スケジュールにしたがって PSL を減量し、16 週後（Day 113; 16W）の時点で PSL 10 mg/日を目指した。なお、治験責任（分担）医師の判断により、PSL を最大で同意取得時点の用量まで増量することができ、増量後、減量する場合には投与量を 4 週間維持した後に実施することとした。

KCTR-D006 試験の登録症例数は 20 例であり、全例に本薬が投与された。そのうち 2 回の本薬投与を完了し治療を完了した症例は 19 例であり、当該治験に登録された 20 例全例が FAS に、19 例が PPS にそれぞれ採用となった。治験実施計画書に規定した症例毎の中止基準に該当した 1 例（症例識別コード：P-IDEC-04-02）については、有害事象（肺炎）の発現により治験が中止され、2 回目の投与は実施されなかった。治験実施計画書からの逸脱は 7 件が報告されたが、選択／除外基準違反、中止基準違反、治療方法及び用量違反、併用禁止薬／禁止療法違反に関わる重大な逸脱はなかった。

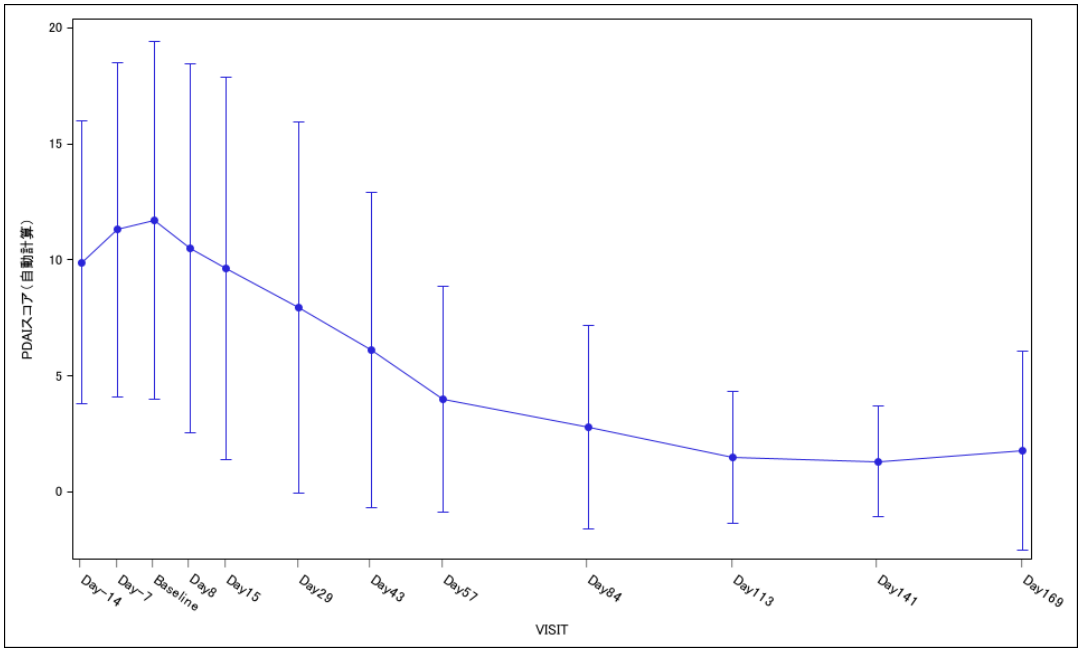
当該治験では、主要評価項目の統計学的な仮説を $H_0 : P_R = c$、$H_1 : P_R > c$ とし、当該治験が対象とするステロイド治療抵抗性の天疱瘡患者における自然寛解率がほぼ 0%であることを考慮し、閾値寛解率を 5%に設定した（P_R：本薬の寛解率、c：閾値寛解率）。FAS での 24 週時点の寛解率（推定値、95%信頼区間、以下同じ）は、75.0%（50.9, 91.3）、PPS では 78.9%（54.4, 93.9）であり、95%信頼区間の下限（FAS：50.9%、PPS：54.4%）が 5%を上回ったことから、本薬の有効性が示された。病型別の寛解率は、尋常性天疱瘡が 72.7%（8 例/11 例）、落葉状天疱瘡が 75.0%（6 例/8 例）であり、尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡のいずれの病型に対しても本薬の有効性が示唆された。

副次評価項目について、投与開始 24 週後の PDAI スコア（平均値 ± 標準偏差）は、ベースライン（Day 1）値の 11.7 ± 7.7 から 1.8 ± 4.3 まで低下し、本薬による病勢抑制効果が示唆された。1 日目から 24 週後までの PDAI スコア推移について表 2.7.3.3.2.2-1、図 2.7.3.3.2.2-1 に示す。

表 2.7.3.3.2.2-1　KCTR-D006 試験における Visit 毎の PDAI スコアの推移（FAS）

	症例数	平均値 ± SD （中央値：最小値－最大値）	p 値[*1]
Day 1（ベースライン）	20	11.7 ± 7.7 （10.5：2－27）	－
Day 8（1 週後）	20	10.5 ± 8.0 （8.5：0－24）	0.036
Day 15（2 週後）	19	9.6 ± 8.2 （7.0：0－27）	0.015
Day 29（4 週後）	19	7.9 ± 8.0 （4.0：0－27）	0.002
Day 85（12 週後）	19	2.8 ± 4.4 （1.0：0－15）	< 0.001
Day 169（24 週後）	19	1.8 ± 4.3 （0.0：0－17）	< 0.001

[*1] Student T-test
略語：SD，標準偏差.
参照：5.3.5.2-1　表 11.4-3 より作成。



参照：5.3.5.2-1　図 11.4-1 改変。

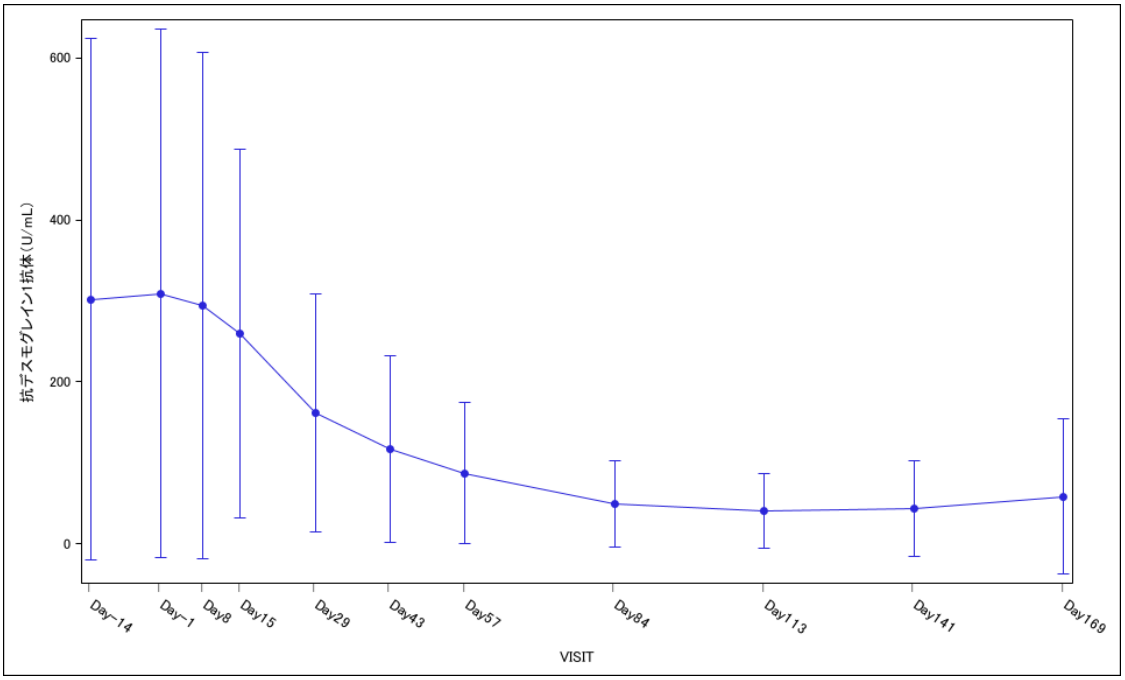
図 2.7.3.3.2.2-1　KCTR-D006 試験における Visit 毎の PDAI スコアの推移（FAS）

PDAI スコアの実測値（平均値）は、ベースライン（Day 1）から経時的に減少し、Day 113 以降はほぼ一定（2 未満）となった。変化量（平均値）及び変化率（平均値）の Day 1 からの変化（減少）の幅は経時的に増加し、Day 113 以降はほぼ一定となった。抗 Dsg1 抗体価及び抗 Dsg3 抗体価について、ベースライン（Day -1）以降の抗 Dsg1 抗体価（平均値）、抗 Dsg3 抗体価（平均値）は、いずれも Day -1 から経時的に低下し、Day 85 以降はベースライン値の 1/3 以下まで低下した。ベースラインから 24 週後までの Visit 毎の抗 Dsg1 抗体価及び抗 Dsg3 抗体価の推移について、表 2.7.3.3.2.2-2 及び図 2.7.3.3.2.2-2、表 2.7.3.3.2.2-3 及び図 2.7.3.3.2.2-3 にそれぞれ示す。

表 2.7.3.3.2.2-2　KCTR-D006 試験における Visit 毎の抗 Dsg1 抗体価の推移（FAS）

	症例数	平均値 ± SD （中央値：最小値－最大値）	p 値*
Day -1（ベースライン）	20	309.16 ± 326.86 （249.00：1.5－1300.0）	－
Day 8（1 週後）	20	294.31 ± 313.24 （206.00：1.5－1230.0）	0.058
Day 15（2 週後）	19	259.94 ± 228.03 （183.00：1.5－836.0）	0.030
Day 29（4 週後）	19	161.75 ± 147.68 （95.60：1.5－438.0）	0.005
Day 85（12 週後）	19	49.24 ± 52.91 （26.20：1.5－177.0）	< 0.001
Day 169（24 週後）	19	58.43 ± 95.77 （8.70：1.5－345.0）	< 0.001

*Student T-test
略語：SD, 標準偏差.
参照：5.3.5.2-1　表 11.4-4 より作成。



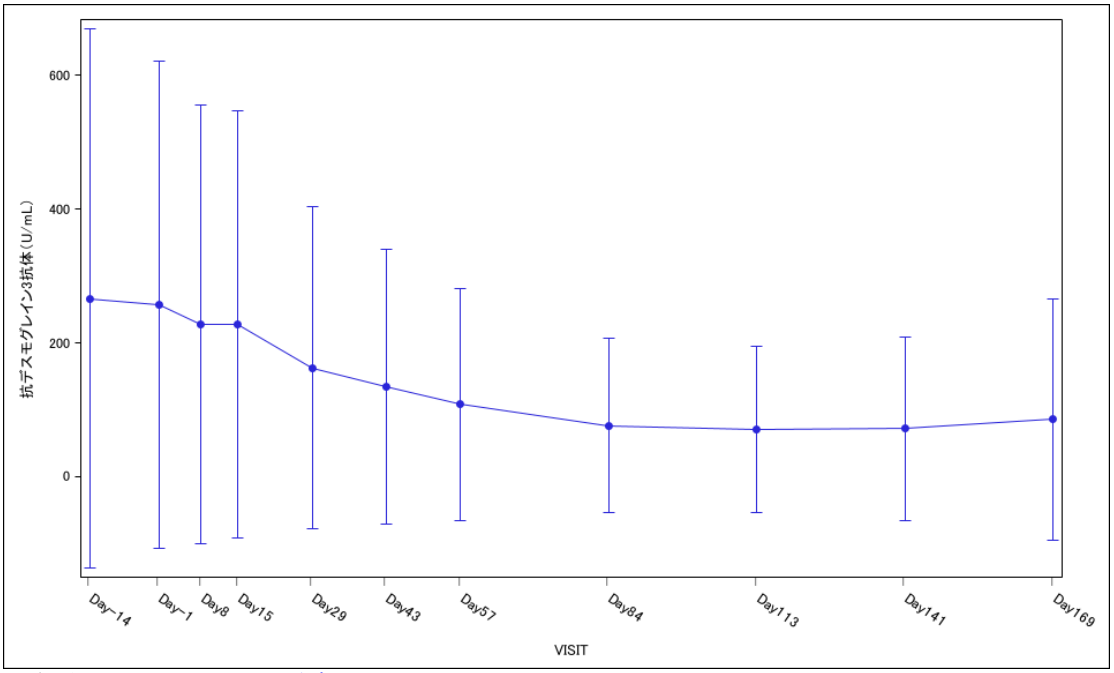
参照：5.3.5.2-1　図 11.4-2 改変。

図 2.7.3.3.2.2-2　KCTR-D006 試験における Visit 毎の抗 Dsg1 抗体価の推移

表 2.7.3.3.2.2-3　KCTR-D006 試験における Visit 毎の抗 Dsg3 抗体価の推移（FAS）

	症例数	平均値 ± SD （中央値：最小値－最大値）	p 値*
Day -1（ベースライン）	20	257.52 ± 364.18 （20.80:1.5－973.0）	－
Day 8（1 週後）	20	227.05 ± 328.04 （23.50:1.5－952.0）	0.018
Day 15（2 週後）	19	227.29 ± 319.47 （1.50:1.5－892.0）	0.035
Day 29（4 週後）	19	162.45 ± 241.28 （1.50:1.5－814.0）	0.011
Day 85（12 週後）	19	76.54 ± 131.02 （1.50:1.5－476.0）	0.006
Day 169（24 週後）	19	85.36 ± 181.18 （1.50:1.5－733.0）	0.007

*Student T-test
略語：SD, 標準偏差.
参照：5.3.5.2-1　表 11.4-4 より作成。



参照：5.3.5.2-1　図 11.4-2 改変。

図 2.7.3.3.2.2-3　KCTR-D006 試験における Visit 毎の抗 Dsg3 抗体価の推移

なお、その他の副次評価項目である、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）の推移については、「2.7.2　臨床薬理の概要」に記載した。

2.7.3.3.2.3　本薬投与開始 24 週後の有効性比較

PEMPHIX 試験及び KCTR-D006 試験では、24 週後の共通した有効性の評価項目として、寛解率、PDAI スコア、及び抗 Dsg 抗体価を用いている。表 2.7.3.3.2.3-1 に 2 試験の結果を示した。

表 2.7.3.3.2.3-1　各試験の 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]	20 例	p 値[*2]
寛解率					
寛解率	CR off　27.4% CR on　4.8% PR off　9.7% PR on　1.6%	CR off　11.1% CR on　3.2% PR off　7.9% PR on　12.7%	0.0213 0.6406 0.6974 0.0220	75.0% [95% CI：50.9, 91.3]	—
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					
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	
抗 Dsg3 抗体価					
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	

[*1] Mann-Whitney U test
[*2] Student T-test
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。

PEMPHIX 試験は、PSL 60～120 mg/日の治療を受けている PDAI スコア≧15 の中等症～重症の患者で、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。PEMPHIX 試験は RTX 群及び MMF 群の 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 回投与し、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及び用量にて、52 週までに treatment failure の発現なく完全寛解を持続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、52 週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ことから、尋常性天疱瘡患者に対する本薬の有効性が認められた。

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シングルアーム試験であり、本薬 1 回当たり 1000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回投与する用法及び用量にて、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）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、国内難治性天疱瘡患者（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 において 24 週の CR off 寛解率が MMF 群に対し有意に高く（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%を上回ったことが確認された。

また、本薬投与から 24 週時点の PDAI スコア実測値（平均値）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た。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 週以降も有意に減少していた。KCTR-D006 試験ではベースラインの 11.7 ± 7.7 から 1.8 ±4.3 まで減少した。

本薬投与から 24 週時点の抗 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た。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された。

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

PEMPHIX 試験では、寛解に至った症例について、背景因子（性別、年齢、体重、病変部位、ベースラインの重症度、罹患期間、ベースラインのプレドニゾン投与量、国・地域、疾患の状況（既治療又は未治療））を用いたサブグループ解析を実施しており（5.3.5.1-1　Table 45、Table 46、Table 47、Figure 11、Figure 12 を参照）、KCTR-D006 試験では、天疱瘡の病型を用いたサブグループ解析を実施[*1]している（5.3.5.2-1　参考を参照）。

尋常性天疱瘡に対する本薬投与開始 24 週後の寛解率について、PEMPHIX 試験の RTX 群では、mITT で CR off 率が MMF 群に対し有意に高く、KCTR-D006 試験では FAS で尋常性天疱瘡 72.7%（8 例/11 例）及び落葉状天疱瘡 75.0%（6 例/8 例）の寛解率であったことから、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ている。

[*1] 本治験の計画段階では天疱瘡の病型は症例背景の調査項目に含まれていなかったが、治験調整医師により、天疱瘡の病型別の寛解率を明らかにしておくことは重要と判断されたことから、各症例の病型調査を事後的に行った。

2.7.3.4　推奨用法及び用量に関する臨床情報の解析

PEMPHIX 試験の用法及び用量は、1 コース目として本薬 1 回当たり 1000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回投与し、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方法である。

一方、KCTR-D006 試験の用法及び用量は、本薬 1 回当たり 1000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回投与する方法である。

各試験において、用法及び用量を設定した経緯は以下のとおりである。

はじめに、尋常性天疱瘡に対し、本薬 1 回当たり 1000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回点滴静注するという用法及び用量が選択されることとなった理由は、関節リウマチ患者に対する本薬投与で B

細胞枯渇が 6 ヵ月から 9 ヵ月間持続することが明らかになっており、尋常性天疱瘡においても同様に本薬投与後約 6 ヵ月で B 細胞が回復しはじめることが報告されていることによる。

海外で実施された PEMPHIX 試験では、過去の文献報告のレビュー結果を基に本薬の用量を設定している。400 例を超える尋常性天疱瘡患者に対する本薬の使用報告では、44%の症例で本薬 1 回当たり 1000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回（1 日目、15 日目）投与する方法をとっており、そのうちいくつかのケースでは本薬を繰り返し投与していた。有効性について、本薬の尋常性天疱瘡を対象とした複数の医師主導非対照試験では様々な寛解の定義が用いられており、全寛解率は約 30～90%と報告されている[2)3)]。CR 率が幅広い原因としては、併用薬や罹患期間の相違や、本薬の治療サイクル数や観察期間の相違、CR の定義での相違（例として、本薬投与から 3～6 ヵ月後までに CR on 又は CR off に到達）が挙げられる。患者は免疫抑制剤による治療にもかかわらず高い疾患活動性を有し、天疱瘡の罹患歴も一様ではない。これらの研究結果及び重度で治療抵抗性の尋常性天疱瘡に対する本薬の症例報告[2)3)4)5)6)7)8)9)10)11)12)13)14)15)16)17)18)]は、標準治療で効果不十分な尋常性天疱瘡に対して本薬が有益であるという更なる根拠となっている。

一方、安全性について、Feldman らの試験では、尋常性天疱瘡に対し本薬を投与した際は本薬の初回投与時に発熱、悪寒、悪心、及び頭痛といった infusion reaction が多くみられており[2)]、Kasperkiewícz らの試験では、重篤な有害事象は本薬の安全性プロファイルで確認されている範囲内のものであった[6)9)10)12)13)14)]。全体として、これまでに文献で報告されている尋常性天疱瘡で認められた本薬の有害事象は、他の免疫疾患で認められた本薬の安全性プロファイルと同等であった。

尋常性天疱瘡に対する本薬の有効性及び安全性に関して、以上の様な公表文献が得られていたことから、これらの文献を基に PEMPHIX 試験が計画された。

また、国内で実施された KCTR-D006 試験では、PEMPHIX 試験の結果も含めて本薬の有効性及び安全性について総合的に検討を行うことが可能と考えたため、本薬の用法及び用量については PEMPHIX 試験の Week 24 までと同様に設定されたが、KCTR-D006 試験においても未知で重篤な有害事象は発現しておらず、新たな安全性シグナルは検出されなかった。

PEMPHIX 試験及び KCTR-D006 試験では、本薬の血中濃度の推移を確認しており、いずれの試験においても、本薬の 1 回目投与後に血中濃度は速やかに上昇した後、2 回目投与前には低下した。また、本薬の 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。いずれの試験においても 24 週時点では 2 回目投与後の 1/100 未満まで血中濃度は低下しており、本薬の血中濃度推移については 2 試験で同様の傾向が認められ、国内外で大きな差異は認められなかった（2.7.2.2.2、2.7.2.3.2 参照）。

本薬の有効性については、PEMPHIX 試験において、MMF 群と比較し、RTX 群で Week 24 時点の CR off 寛解率が MMF 群に対し有意に高かったことが確認され、PDAI スコア、抗 Dsg 抗体価のベースラインからの低下が認められた。また、KCTR-D006 試験においては、本薬投与から 24 週時点の寛解率について、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%を上回ったことが確認され、PDAI スコア、抗 Dsg 抗体価のベースラインからの有意な低下が認められた。したがって、日本人においても、難治性尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者に対する本薬の投与は有効であると考えられた。

2.7.3.5　効果の持続，耐薬性

2.7.3.5.1　効果の持続

PEMPHIX 試験にて、副次評価項目として寛解例を対象とした再燃までの期間が検討された（表 2.7.3.5.1-1）。

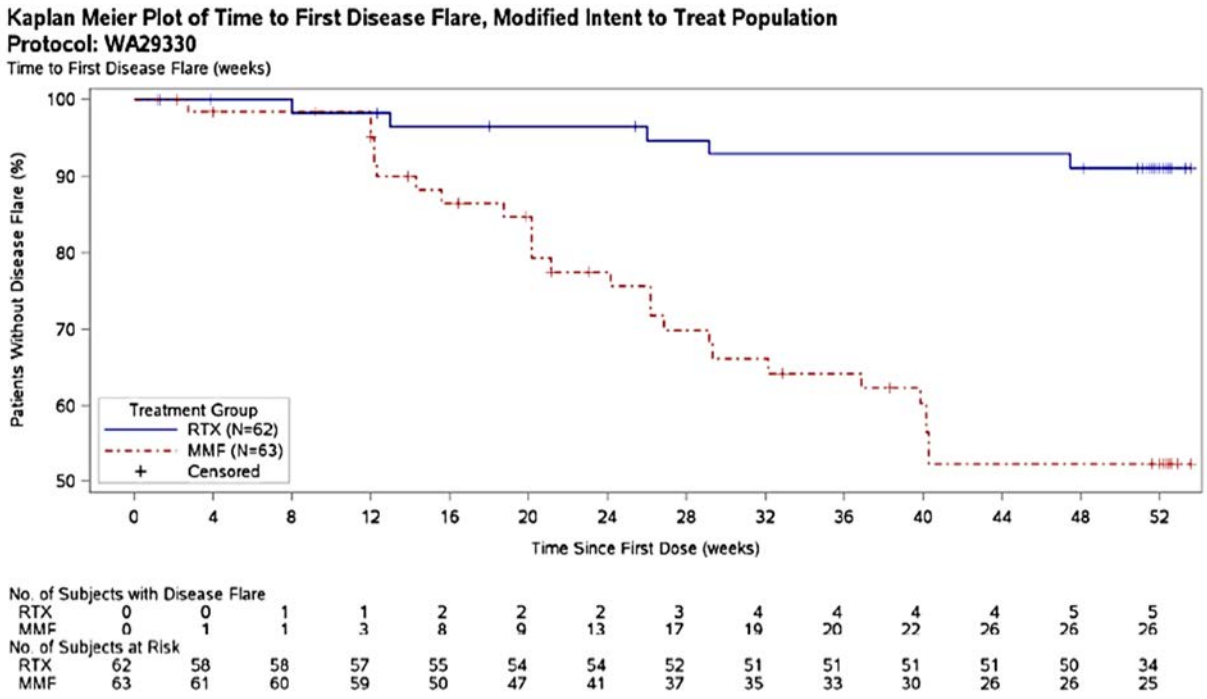
RTX 群及び MMF 群ともに再燃率は 50%を下回り、再燃までの期間中央値は評価不能であった。経験的再燃危険率は RTX 群 vs. MMF 群（reference group）で 0.15（95% CI: 0.06, 0.39; p < 0.0001）であり、RTX 群の再燃リスクの方が MMF 群の再燃リスクよりも有意に低かった。

表 2.7.3.5.1-1　PEMPHIX 試験の再燃までの期間（mITT）

	RTX (N=62)	MMF (N=63)
Number of patients experienced flare	5 (8.1%)	26 (41.3%)
Time to first flare (Weeks)		
Median (95% CI)	NE	NE (36.9, NE)
Q1, Q3	NE	26.1, NE
Min, Max	1*, 54*	2*, 54*
Hazard Ratio of RTX vs. MMF	0.15	
95% CI	(0.06, 0.39)	
p-value (log-rank)	<.0001	
During 52 weeks		
Patients remaining at risk	34	25
Event Free Rate (%)	91.06	52.28
95% CI	(79.83, 96.18)	(38.13, 64.65)
Difference in Event Free Rate	-38.77	
95% CI	(-54.16, -23.38)	
p-value(Z-test)	<.0001	

*censored value
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 25。

無再燃率は RTX 群 91.06%（95% CI: 79.83, 96.18）vs. MMF 群 52.28%（95% CI: 38.13, 64.45）であり、無再燃率の群間差は、-38.77%（95% CI: -54.16, -23.38; p < 0.0001, Z test）であった。初回再燃までの期間に関する Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.5.1-1 に示す。



参照：5.3.5.1-1　Figure 5。

図 2.7.3.5.1-1　PEMPHIX 試験における初回再燃までの期間（mITT）

このほか、PEMPHIX 試験及び KCTR-D006 試験では、本薬の血中濃度及び末梢血中 B 細胞数の推移が検討された（2.7.2　臨床薬理の概要 参照）。

本薬の作用機序は、B 細胞表面の CD20 抗原に特異的に結合し B 細胞を傷害することであり、末梢血中からの本薬消失に伴い B 細胞が回復し、疾患再燃のリスクも考えられる。末梢血中 B 細胞数の推移について、KCTR-D006 試験では登録された 20 例のうち本薬の投与中止に至った 1 例を除

く 19 例で、本薬投与開始後 28 日で顕著な減少を示し、試験中は低値を維持した。PEMPHIX 試験（安全性解析対象集団）では、本薬の 1 回目投与直後に顕著な減少を示した後、Week 24 の 2 回目投与前まで枯渇状態を維持し、2 回目投与後も Week 52 の二重盲検期終了まで低値を示していたことが確認されている。なお、PEMPHIX 試験では、後観察期で B 細胞が回復したことを確認しているが、KCTR-D006 試験では B 細胞の回復について確認していない。

2.7.3.5.2　耐薬性

本薬について、経時的な効果の減弱を確認する試験は実施されていない。

2.7.3.6　付録

該当なし。

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及び落葉状天疱瘡

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.4　臨床的安全性の概要

全薬工業株式会社

略語一覧

略語	英名	和名及び定義
ABOi	ABO-incompatible	ABO 血液型不適合
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BLyS	B-lymphocyte stimulator	B リンパ球刺激因子
CCDS	company core data sheet	企業中核データシート
CD3	cluster of differentiation 3	（ヒト白血球分化抗原及びその抗原を認識するモノクローナル抗体の国際的分類法）
CD4	cluster of differentiation 4	
CD8	cluster of differentiation 8	
CD19	cluster of differentiation 19	
CD20	cluster of differentiation 20	
CD22	cluster of differentiation 22	
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
Dsg	desmoglein	デスモグレイン
EDC	Electronic Data Capture	治験データを初期段階から電子的に収集し、管理すること
ELISA	Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay	酵素結合免疫吸着検査法
GPA	granulomatosis with polyangiitis	多発血管炎性肉芽腫症
HBc	Hepatitis B core	B 型肝炎ウイルス core
HBs	Hepatitis B surface	B 型肝炎ウイルス surface
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IgA	immunoglobulin A	免疫グロブリン A

略語	英名	和名及び定義
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	immunoglobulin M	免疫グロブリン M
IR 又は IRR	Infusion reaction 又は Infusion-related reaction	インフュージョンリアクション
IVIG	intravenous immunoglobulin	免疫グロブリン静注療法
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	日本臨床腫瘍研究グループ
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
MPA	microscopic polyangiitis	顕微鏡的多発血管炎
NCI	National Cancer Institute	米国国立癌研究所
NS	nephrotic syndrome	ネフローゼ症候群
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PDAI	Pemphigus Disease Area Index	天疱瘡重症度判定基準
PF	pemphigus foliaceus	落葉状天疱瘡
PSL	prednisolone	プレドニゾロン
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告書
PT	Preferred Term	基本語
PV	pemphigus vulgaris	尋常性天疱瘡
QFT	QuantiFERON	クオンティフェロン、結核菌感染検査
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画書
RTX	rituximab	リツキシマブ（遺伝子組換え）
SAP	safety analysis population	安全性解析集団
SOC	system organ class	器官別大分類

目次

2.7.4　臨床的安全性の概要 6
2.7.4.1　医薬品への曝露 6
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
2.7.4.1.1.1　安全性評価に使用した試験 6
2.7.4.1.1.2　安全性の評価方法 10
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 14
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 16
2.7.4.2　有害事象 20
2.7.4.2.1　有害事象の解析 20
2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象 20
2.7.4.2.1.2　死亡 30
2.7.4.2.1.3　重篤な有害事象 31
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象 34
2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析 43
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 55
2.7.4.3　臨床検査値の評価 55
2.7.4.3.1　血液学的及び生化学的検査 55
2.7.4.3.2　免疫グロブリン 57
2.7.4.4　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 61
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 61
2.7.4.5.1　内因性要因 61
2.7.4.5.1.1　既治療天疱瘡における有害事象発現について 61
2.7.4.5.2　外因性要因 63
2.7.4.5.3　薬物相互作用 63
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 63
2.7.4.5.5　過量投与 63
2.7.4.5.6　薬物乱用 63
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 63
2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 64
2.7.4.6　市販後データ 64
2.7.4.6.1　再審査期間中の安全性情報 65
2.7.4.6.1.1　再審査期間中の安全性情報概要 65
2.7.4.6.2　再審査期間終了後から現在までの安全性確保措置 67
2.7.4.6.3　定期的安全性最新報告書 68
2.7.4.6.3.1　定期的安全性最新報告書の概要 68
2.7.4.6.4　市販後データの結論 70

2.7.4.7　付録.....71

2.7.4　臨床的安全性の概要

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価に使用した試験

リツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）の難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡に対する安全性評価は、海外で実施された中等症～重症の尋常性天疱瘡患者を対象とした臨床第 III 相試験（NCT02383589）（治験実施計画書番号：WA29330、以下、PEMPHIX 試験）、及び国内で実施されたステロイド治療抵抗性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者を対象とした臨床第 II 相試験（UMIN000024265）（治験実施計画書番号：KCTR-D006、以下、KCTR-D006 試験）の結果を用いた。2 つの試験の概要を表 2.7.4.1.1.1-1 に示す。また、これら 2 つの試験で、安全性に関連すると考えられる選択・除外基準を表 2.7.4.1.1.1-2 に示す。

表 2.7.4.1.1.1-1　本一変申請に使用した臨床試験の一覧

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 Week 52 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 リツキシマブプラセボ+MMF 療法 68 例 合計 135 例	有効性。 治験開始後 52 週までに、treatment failure の発現なく完全寛解を持続した症例の割合。	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 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。	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）.

表 2.7.4.1.1.1-2　各試験の選択除外基準

	PEMPHIX 試験（海外）	KCTR-D006 試験（国内）
対象患者	未治療又は既治療の中等症～重症の尋常性天疱瘡患者	ステロイド治療抵抗性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者
選択基準	18 歳以上 75 歳以下の患者	20 歳以上 80 歳以下の患者
	本試験への参加に対して文書で同意している患者	本治験について十分な説明を受け、患者本人から本治験への参加に対して文書で同意した患者
	24 ヵ月以内に皮膚又は粘膜の病理学的診断で棘融解を認め、以下のいずれかの条件を満たす尋常性天疱瘡患者： 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 Dsg3 抗体が検出される	—
	PDAI スコア≧15 の中等症～重症患者	仮登録から少なくとも 7 日の間隔を空けた 2 時点における PDAI スコアが、不変又は悪化した患者（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）
		PSL 使用中（又は PSL と最低限の併用療法の薬剤のうち 1 剤併用中）の天疱瘡の確定診断例で、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た患者（但し、同意取得時点の PDAI スコアが 1 点以上 50 点以下）
	60～120 mg/日（1.0～1.5 mg/kg/日）の経口プレドニゾンによる標準治療を受けており、免疫抑制剤の追加投与が好ましいと予想される患者	同意取得時点において、PSL 15～30 mg/日でスクリーニング期間中も PSL 量の変更を必要としない患者
		スクリーニング開始前 30 日から PSL の用量を変更されていない患者
	試験薬投与後、少なくとも 12 ヵ月は避妊に同意できる女性（閉経後（12 ヵ月以上無月経）又は避妊手術（卵巣及び／又は子宮の摘出）に該当しない場合）	—
	試験薬投与後、少なくとも 12 ヵ月は避妊に同意できる男性	—
	試験期間中に日光への過度な曝露を避けることに同意できる患者	—
	試験のプロトコルを遵守し、医師の指示に従うことのできる患者	—
	—	本薬の 1 回目投与時に入院可能な患者（2 回目の投与は入院・外来を問わない）
除外基準	落葉状天疱瘡又は尋常性天疱瘡以外のその他の自己免疫水疱症患者	—
	マウスモノクローナル抗体への重度のアレルギー又はアナフィラキシー反応を有する患者、又はリツキシマブの構成成分に対する過敏症を有する患者	ヒト化又はマウス型抗体、マウス由来成分に対して、過敏症・ショックの既往歴がある患者
	MMF、ポリソルベート又は経口ステロイドに対し過敏症を有する患者、又は投与禁忌の患者	—
	末梢静脈確保が困難な患者	—

表 2.7.4.1.1.1-2　各試験の選択除外基準（続き）

	PEMPHIX 試験（海外）	KCTR-D006 試験（国内）
除外基準	妊産授乳婦、又は試験期間中に妊娠を希望する患者	妊産婦又は授乳婦、妊娠している可能性のある女性、治験期間中及び治験終了後 6 ヵ月間を通じて有効性の高い避妊方法の実施を望まない妊娠可能な女性、又はこの治験期間中及び治験終了後 6 ヵ月間を通じて有効性の高い避妊方法の実施を望まない妊娠可能な女性をパートナーとしている男性
	ランダム化前 28 日以内に他の介入試験に参加している患者	—
	ランダム化前 28 日以内又は薬剤半減期の 5 倍以内（いずれか長い方）に試験薬を服用した場合	スクリーニング開始前 12 週以内に他の治験薬の投与を受けた患者
	重篤な心疾患又は肺疾患（閉塞性肺疾患を含む）を有する患者	重篤かつコントロール不可能な臓器障害を有する患者［慢性閉塞性肺疾患、喘息、心疾患、高血圧など、治験責任（分担）医師の判断による］
	新たに発現した又は制御不能な併存疾患を有する患者（神経系、腎臓、肝臓、内分泌系、悪性腫瘍又は消化器疾患等の併存疾患は除外しない）	重度の精神障害がある患者
	ランダム化前 12 週以内にステロイドの経口又は全身投与が必要な疾患を有していた患者	スクリーニング開始前 12 週以内に、ステロイドの全身投与が必要とされる天疱瘡以外の疾患（喘息、クローン病など）に罹患した患者（但し、ステロイドの局所使用は除外しない）
	ランダム化前 8 週以内に IVIG、血漿交換又は類似の治療を実施した患者	スクリーニング開始前 8 週以内に免疫グロブリン大量静注療法（IVIG）を行った患者
		スクリーニング開始前 8 週以内に血漿交換療法を行った患者
	ランダム化前 1 週以内に免疫抑制剤（例 MMF、アザチオプリン）を投与した患者	スクリーニング開始前 8 週以内に経口の免疫抑制剤を新たに投与又は増量した患者
	ランダム化前 12 週以内にシクロホスファミドを投与した患者	スクリーニング開始前 12 週以内にエンドキサンパルス療法を行った患者
	HIV 感染症及びその他重度の免疫不全性血液疾患を含む原発性又は続発性の免疫不全症候群の罹患歴を有する患者、又は現在これらを有する患者	—
	—	スクリーニング開始前 8 週以内にステロイドパルス療法を行った患者
	スクリーニング前 4 週以内に活動性の感染症（爪床の真菌感染症を除く）又は入院又は静注抗感染症薬の服用を要する感染症に罹患した患者、又はランダム化前 2 週以内に経口抗感染症薬の投与が終了した患者	活動性の感染症（浅在性真菌症を除く）を有する患者
		スクリーニング開始前 8 週以内に抗生物質の点滴を受けた患者、又は入院を要する感染症に罹患した患者
		スクリーニング開始前 2 週間以内に抗生物質の経口投与を受けた患者（但し、予防的投与はこの限りではない）
		スクリーニング開始前 1 年以内に黄色ブドウ球菌、緑膿菌等による菌血症を罹患した患者（但し、感染症科又は感染制御センターに相談の上、適切な治療をした場合は除く）
		スクリーニング開始前 1 年以内に骨軟部組織感染症、又は各種臓器膿瘍（皮膚膿瘍は除く）に罹患したことのある患者

表 2.7.4.1.1.1-2　各試験の選択除外基準（続き）

	PEMPHIX 試験（海外）	KCTR-D006 試験（国内）
除外基準		重篤な再発性感染歴又は慢性感染歴を有する患者（スクリーニング時に胸部 X 線、必要に応じ胸部 CT 撮影施行）
		β-D glucan > 20.0 pg/mL、CMV≧2.0×10^{1} コピー/10^{6} cells
	—	免疫抑制剤投与開始後に重篤な感染症（CTCAE ver. 4.0 で grade 4 以上）を認めた既往のある患者
	固形がん、血液がん、上皮内がん（切除又は治癒した基底細胞がん及び扁平上皮がんを除く）を含むがんの罹患歴を有する患者、又は現在これらを有する患者	スクリーニング開始前 1 年以内に骨軟部組織感染症、又は各種臓器膿瘍（皮膚膿瘍は除く）に罹患したことのある患者
		悪性腫瘍（固形がん、血液がん）の罹患、又は罹患歴を有する患者
	アルコール中毒又は薬物中毒を有する患者、又はスクリーニング前 24 週以内にこれらの症状を有していた患者	アルコール中毒、薬物中毒歴のある患者
	ランダム化前 4 週以内に外科的手術（診断的手術を除く）を受けた患者	スクリーニング開始前 4 週以内に外科手術が施行された患者（生検は可）
	ランダム化前 12 ヵ月以内にリツキシマブの投与又は B 細胞標的治療（例 抗 CD20 抗体、抗 CD22 抗体又は抗 BLyS 抗体）を受けた患者	過去に抗 CD20 抗体（リツキシマブ等）の投与を受けた患者
	ランダム化前 28 日以内に生ワクチン又は弱毒化ワクチンを投与した患者	スクリーニング開始前 28 週以内に生ワクチン又は弱毒化ワクチンを接種した患者
	AST、ALT 又はアミラーゼの検査値が基準値上限の 2.5 倍を超える患者	AST、ALT > 10^{5} IU/L
	好中球絶対数 < 1.5×10^{3}/μL の患者	好中球数 < 1.5×10^{3}/μL の患者
	ヘモグロビン < 8.0 g/dL の患者	ヘモグロビン < 7.0 g/dL の患者
	—	血小板数 < 75000 /μL、白血球数 < 3000 /μL の患者
	—	免疫グロブリン（IgG）< 500 mg/dL の患者
	抗 HBs 抗原、抗 HBc 抗体、抗 HCV 抗体のいずれかが陽性の患者	HIV 抗体、HCV 抗体、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体のいずれかが陽性の患者（但し、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体検査が陽性であっても担当医の判断で HBV-DNA を測定し、陰性の場合に限り組入れ可能とする）
	—	T スポット又は QFT 陽性の患者
	—	その他、担当医が本試験の対象として不適当と判断した患者

略語：AST, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ; ALT, アラニンアミノトランスフェラーゼ; BLyS, B リンパ球刺激因子; CMV, サイトメガロウイルス; CTCAE, 有害事象共通用語規準; HBc, B 型肝炎ウイルス core ; HBs, B 型肝炎ウイルス surface; HCV, C 型肝炎ウイルス, HIV, ヒト免疫不全ウイルス; IgG, 免疫グロブリン G; IVIG, 免疫グロブリン静注療法; 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; QFT, QuantiFERON.

2.7.4.1.1.2　安全性の評価方法

海外で実施された PEMPHIX 試験及び国内で実施された KCTR-D006 試験の安全性の評価方法を以下に示した。

1. 評価対象

2 つの試験の安全性評価対象を表 2.7.4.1.1.2-1 に示した。評価対象は、治験薬が 1 回以上投与された症例であり、2 つの試験で相違はなかった。

表 2.7.4.1.1.2-1　安全性評価対象

PEMPHIX 試験（海外）	試験の中止に係らず、試験薬を 1 回以上投与された全例（135 例）が SAP に含められた。なお、救済治療を受けた RTX 群 3 例、MMF 群 26 例については、救済治療開始までを安全性評価の対象とした。
KCTR-D006 試験（国内）	治験の中止に係わらず、本薬を 1 回以上投与された全例（20 例）が安全性評価対象集団に含められた。

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）; SAP, safety analysis population.
参照：5.3.5.1-1　4.3, 5.3.5.2-1　12.1 より作成。

2. データカットオフ

2 つの試験のデータカットオフを表 2.7.4.1.1.2-2 に示した。安全性の評価には、PEMPHIX 試験は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、KCTR-D006 試験は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの追跡データを使用した。

表 2.7.4.1.1.2-2　各試験のデータカットオフ

PEMPHIX 試験（海外）	主な安全性解析（5.3.5.1-1）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （全症例が Week 52 の二重盲検期間を終了又は二重盲検期間内の中止のいずれか早い方に至るまで） 最終追跡データ（5.3.5.1-2）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の症例の最終観察日）
KCTR-D006 試験（国内）	主な安全性解析（5.3.5.2-1）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の症例の最終観察日）

3. 収集された安全性情報の概要

2 つの試験において収集された安全性情報の概要を表 2.7.4.1.1.2-3 に示した。

表 2.7.4.1.1.2-3　各試験から収集された安全性情報の概要

PEMPHIX 試験（海外）	ランダム化から Week 52 又は救済治療を受ける前までの間に発現した有害事象を収集した。なお、救済治療後のデータは別途集計した。安全性情報として以下の項目について記録した。 ・ 有害事象及び重篤な有害事象の種類 ・ 試験治療に関連した有害事象 ・ 試験薬の投与量変更又は投与中断に至った有害事象 ・ 感染症及び重篤な感染症 ・ ステロイド関連の有害事象 ・ infusion-related reaction（IRR）及び重篤な IRR ・ 試験治療の中止又は試験中止に至った有害事象 上記の他、バイタルサイン及び臨床検査値（全血球計算及び生化学検査を含む）、抗薬物抗体、末梢血中 B 細胞、T 細胞、ナチュラルキラー細胞、形質細胞、及びその他の白血球分画、免疫グロブリン（総 Ig、IgG、IgM、及び IgA）について収集した。 有害事象、臨床検査値異常については、事象の種類毎に重症度、発現時期、重篤性、試験薬との関連性、本薬の処置、転帰時期、転帰、及び対症療法を記録した。
KCTR-D006 試験（国内）	治験期間中に発生した全ての有害事象（臨床検査値異常を含む）を収集した。 有害事象、臨床検査値異常については種類毎に、事象名、発現日、重症度、重篤度、処置（治験薬の投与及びその他の処置）、転帰、転帰確認日、治験薬との因果関係を記録した。

参照：5.3.5.1-1　3.10.7.2, 3.10.7.7 及び Blank Case Report Form, 5.3.5.2-1　9.5.1.3 より作成。

4.　有害事象

2 つの試験における有害事象の定義を表 2.7.4.1.1.2-4 に、特に注目すべき有害事象及び主な有害事象の定義を表 2.7.4.1.1.2-5 に示した。また、臨床検査値異常の定義、有害事象名の読み替え、及び infusion reaction の定義をそれぞれ表 2.7.4.1.1.2-6、表 2.7.4.1.1.2-7、及び表 2.7.4.1.1.2-8 に示した。

表 2.7.4.1.1.2-4　有害事象の定義

PEMPHIX 試験 （海外）	有害事象は、あらゆる好ましくない、又は意図しない徴候、症状、又は疾患のことであり、本薬との関連性は問わない。 ・新たに発現した事象又は試験中に悪化した併存疾患は有害事象とする。ただし、原疾患の進行や増悪、再燃、又は treatment failure が明らかな事象については有害事象又は重篤な有害事象から除外する。 ・ベースラインで認められなかったが断続的に発現する臨床徴候が再発した場合は有害事象とする。 ・臨床症状を伴う臨床検査値異常又はその他の検査異常、試験治療又は併用療法の変更や試験薬の投与中止を要する事象は有害事象とする。 ・スクリーニング時の生検等、試験プロトコルに定められた処置による事象は有害事象とする。
KCTR-D006 試験 （国内）	有害事象とは、同意取得後、観察期の終了までに、症例に生じたあらゆる好ましくない又は意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は病気のことであり、当該治験薬との因果関係の有無は問わない。 なお、原疾患の悪化については有害事象として取り扱わない。但し、治験薬との因果関係が否定できない場合は、この限りではない。 スクリーニング期の臨床検査値異常等はベースラインとし、有害事象とはしない。

参照：5.3.5.1-1　3.10.7.3, Section 5.2.1, 5.3.5.2-1　9.5.1.3 より作成。

表 2.7.4.1.1.2-5　特に注目すべき有害事象及び主な有害事象の定義

PEMPHIX 試験 （海外）	特に注目すべき有害事象は下記のとおり定義する。 Hy's law で定義されるビリルビン又は臨床的黄疸を伴う ALT 又は AST 上昇を含む薬物性肝障害 試験薬による医薬品を介する感染因子伝播の疑い 病原性又は非病原性の微生物、ウイルス、又は感染粒子が感染因子となり得る。試験薬を投与された症例に臨床症状又は臨床検査値異常が認められた場合、医薬品を介して感染因子が伝播したことが疑われる。当該用語は、試験薬の汚染が疑われる場合にのみ考慮する。 主な有害事象は、IRR、日和見感染及び重篤な感染症を含む感染症、ステロイド関連有害事象と定義する。
KCTR-D006 試験 （国内）	いずれの項目についても定義なし

略語：ALT, アラニンアミノトランスフェラーゼ; AST, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ; IRR, infusion-related reaction.

参照：5.3.5.1-1　3.10.7.4, Section 5.2.3, Section 5.4.2 より作成。

表 2.7.4.1.1.2-6　臨床検査値異常の定義

PEMPHIX 試験 （海外）	臨床検査値異常は、ベースライン以降で中央検査機関基準値から逸脱した臨床検査値とし、本薬との関連性は問わない。
KCTR-D006 試験 （国内）	臨床検査値異常は、本薬投与後から治験終了時、又は中止時までに認められた施設基準値から逸脱した臨床検査値とした。なお、スクリーニング期を除く時点において臨床検査値異常と判定された場合には、有害事象として扱った。

参照：5.3.5.1-1　3.10.7.8.1, 5.3.5.2-1　9.5.1.3, 12.4.1 より作成。

表 2.7.4.1.1.2-7　有害事象名の読み替え

PEMPHIX 試験（海外）	Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities（以下、MedDRA）, version 21.1。
KCTR-D006 試験（国内）	ICH 国際医薬用語集日本語版（以下、MedDRA/J）、version 22.0。

参照：5.3.5.1-1　3.10.7.7, 5.3.5.2-1　9.7.1.4 より作成。

表 2.7.4.1.1.2-8　Infusion reaction（又は Infusion-related reactions）の定義

PEMPHIX 試験（海外）	本薬投与中又は投与直後（24 時間以内）に発現した有害事象、かつ Roche 標準 MedDRA 有害事象集団分類で「Infusion Related Reactions + Hypersensitivity」に該当する事象を IRR と定義した。
KCTR-D006 試験（国内）	Infusion reaction は、EDC の有害事象記入欄の Term に「infusion reaction」の文字列が含まれる事象を infusion reaction と定義した。

略語：EDC, Electronic Data Capture.
参照：5.3.5.1-1　7.9.1, 5.3.5.2-1　12.2.3 より作成。

5.　重篤な有害事象

2 つの試験における重篤な有害事象の定義を表 2.7.4.1.1.2-9 に示した。

表 2.7.4.1.1.2-9　重篤な有害事象の定義

PEMPHIX 試験（海外）	以下の基準の 1 つ以上を満たす事象 ① 致死的な事象 ② 生命を脅かす事象 ③ 入院又は入院期間の延長を要する事象 ④ 永続的又は重大な障害／機能不能 ⑤ 先天異常（出生異常） ⑥ 医学的に重大又は上記要件の転帰を予防するために介入を必要とする事象
KCTR-D006 試験（国内）	以下の基準の 1 つ以上を満たす事象 ① 死亡 ② 死亡につながるおそれのあるもの ③ 治療のために病院又は診療所への入院、又は入院期間の延長が必要とされるもの ④ 障害 ⑤ 障害につながるおそれのあるもの ⑥ 上記の①～⑤までに掲げる症例に準じて重篤であるもの ⑦ 後世代における先天性の疾病又は異常

参照：5.3.5.1-1　3.10.7.3, Section 5.2.2, 5.3.5.2-1　9.5.1.3 より作成。

6.　重症度

2 つの試験における重症度の定義を表 2.7.4.1.1.2-10 に示した。

表 2.7.4.1.1.2-10　重症度の定義

PEMPHIX 試験（海外）	National Cancer Institute（以下、NCI）Common Toxicity Criteria for Adverse Events（以下、CTCAE）version 4.0 を用いて、5 つの選択肢（grade 1～5）から選択した。
KCTR-D006 試験（国内）	重症度は、「有害事象共通用語規準 ver.4.0 日本語訳 JCOG 版（2016 年 3 月 10 日）」を用いて判定した。

参照：5.3.5.1-1　3.10.7.6, Section 5.3.3, 5.3.5.2-1　9.5.1.3 より作成。

7.　関連性

2 つの試験における関連性の定義を表 2.7.4.1.1.2-11 に示した。

表 2.7.4.1.1.2-11　関連性の定義

PEMPHIX 試験 （海外）	以下のガイダンスを基に、試験薬との関連あり（yes）又は関連なし（no）と判定された。 ・試験薬の投与と時間的関連性が認められる事象であるか ・試験薬の減量、投与中止により症状が緩和し、投与再開により再発現する事象であるか ・試験薬又は類似の治療に関連することが明らかな事象であるか ・尋常性天疱瘡に関連することが明らかな事象であるか ・症例がリスク因子を有しているか、又は併用療法により発現割合が上昇することが明らかな事象であるか ・試験治療に関連のない因子が絡む事象であるか
KCTR-D006 試験 （国内）	当該事象の発現が、本薬との因果関係を否定できない場合は「本薬と関連性あり」、他の原因が合理的な可能性を有する場合は「本薬と関連なし」と判定された。

参照：5.3.5.1-1　3.10.7.6, Section 5.3.4, Blank Case Report Form, 5.3.5.2-1　9.5.1.3 より作成。

8.　安全性情報の報告期間

2 つの試験における安全性情報の報告期間を表 2.7.4.1.1.2-12 に示した。

表 2.7.4.1.1.2-12　安全性情報の報告期間

PEMPHIX 試験 （海外）	以下のとおり安全性情報の報告期間を設定した。 ・同意取得後から試験薬投与前の期間：重篤な有害事象は、試験プロトコルに定められた介入（侵襲的な生検、治療の中止）により発現した事象を報告対象とした。また、試験プロトコルで定められたステロイド剤の投与量調整により発現した全ての有害事象についても報告対象とした。 ・試験治療開始後：ステロイド剤を含む試験薬との因果関係に関係なく、試験治療期間に生じた全ての有害事象について報告した。 後観察期間は、試験薬との因果関係に関係なく、重篤な有害事象及び全ての感染症について報告対象とした。 後観察期間終了後は、試験責任医師又は分担医師より、重篤な有害事象に関する情報を入手した場合に報告対象とした。
KCTR-D006 試験 （国内）	本薬との関連性が否定できない「重篤な有害事象の定義（表 2.7.4.1.1.2-9　重篤な有害事象の定義）」に該当する重篤な有害事象について、当該症例の治験終了時、又は治験中止時に継続している場合は、当該事象が回復した時点、治験責任医師又は治験分担医師が追跡の必要なしと判断した時点、当該事象が永続的と判断した時点、又は当該症例の死亡までのいずれか早い時期まで追跡した。その他の有害事象については、当該事象が回復した時点、当該症例の治験終了時、又は治験中止時、あるいは当該症例の死亡までのいずれか早い時期まで追跡した。

参照：5.3.5.1-1　Section 5.3.1, 5.3.5.2-1　9.5.1.3 より作成。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

試験毎の全般的な本薬の曝露状況は以下のとおりである。

1.　PEMPHIX 試験（海外）

PEMPHIX 試験の二重盲検期においては、135 例（RTX 群 67 例、MMF 群 68 例）が少なくとも 1 回の試験治療を受け、安全性解析集団（SAP）に含められた。PEMPHIX 試験の RTX 群及び MMF 群の各群における治験薬の曝露状況の概要について、表 2.7.4.1.2-1 に示す。

表 2.7.4.1.2-1　PEMPHIX 試験の各群における、治験薬曝露状況（SAP）

治療群		RTX 群	MMF 群
例数		67 例	68 例
曝露期間[*1]（週）	平均	47.66	36.45
	標準偏差	13.64	17.50
	中央値	52.14	46.00
	範囲	1.1－53.6	2.1－53.6
相対用量強度（%）	平均	91.42	70.10
	標準偏差	21.12	33.66
	中央値	100.00	88.46
	範囲	25.0－100.0	4.1－103.0
投与回数	平均	3.7	510.3
	標準偏差	0.8	245.0
	中央値	4.0	644.0
	範囲	1－4	30－750
累積投与量[*2]	平均	3584.77	488.21
	標準偏差	1007.58	240.77
	中央値	4000.00	545.00
	範囲	20.8－4000.0	15.0－736.0
平均 1 日投与量[*2]	平均	—	1.88
	標準偏差	—	0.18
	中央値	—	1.96
	範囲	—	1.0－2.1

[*1] MMF 群では治療期間。
[*2] RTX 群の単位は mg、MMF 群の単位は g。
参照：5.3.5.1-1　Table 49 より作成。

また、RTX 群では 57 例/67 例で本薬の 4 回投与が実施され、3 例/67 例（4.5%）で初回（Day 1）のみ、7 例/67 例（10.4%）で 1 コース 2 回（Day 1 及び Day 15）のみ投与された。本薬の投与中断は初回投与から 2 コース 2 回目までに、それぞれ 53.7%、40.6%、38.6%、43.9%の症例で生じた。PEMPHIX 試験の RTX 群における本薬の曝露状況の概要について、表 2.7.4.1.2-2 に示す。

表 2.7.4.1.2-2　PEMPHIX 試験の RTX 群における本薬曝露状況（SAP）

	RTX (N=67)
Infusions started	
n	67
Baseline	67* (100%)
Week 2	64* (95.5%)
Week 24	57* (85.1%)
Week 26	57* (85.1%)
Infusion Interrupted/Modified	
Baseline	36/67* (53.7%)
Week 2	26/64* (40.6%)
Week 24	22/57* (38.6%)
Week 26	25/57* (43.9%)
Total number of infusions completed	
n	67
0	0
1	3 (4.5%)
2	7 (10.4%)
3	0
4	57 (85.1%)
Total cumulative dose (mg)	
n	67
Mean (SD)	3584.77 (1007.58)
Median	4000.00
Q1 - Q3	4000.00 - 4000.00
Min - Max	20.8 - 4000.0

* 投与された症例数を示す。
略語：Q1, 第 1 四分位点; Q3, 第 3 四分位点;. 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 50。

一方、MMF 群の治療期間中央値は 46.0 週（範囲：2.1－53.6 週）であり、MMF の 1 日投与量中央値は 1.96 g/日（範囲：1.0－2.1 g/日）、相対用量強度中央値は 88.5%（範囲：4.1－103.0%）、累積投与量中央値は 545 g（範囲：15.0－736.0 g）であった（表 2.7.4.1.2-1）。

2.　KCTR-D006 試験（国内）

KCTR-D006 試験では、20 例全例が本薬を 1 回以上投与され、安全性解析集団に含められた。そのうち 2 回の本薬投与を完了し治療を完了した症例は 19 例/20 例であった。治験実施計画書に規定した被験者ごとの中止基準［11) その他、治験責任（分担）医師が治験を中止すべきであると判断した場合］に該当した 1 例（症例識別コード：P-IDEC-04-02）については、有害事象（肺炎）の発現により治験が中止され、2 回目の投与は実施されなかった。KCTR-D006 試験における、症例の本薬の曝露状況について表 2.7.4.1.2-3 に示す。

表 2.7.4.1.2-3　KCTR-D006 試験における、症例の本薬の曝露状況

項目	症例数 (%)
同意取得例	20 (100.0)
登録例	20 (100.0)
治験薬投与例*1	20 (100.0)
治療中止例*2	1 (5.0)
治療完了例*3	19 (95.0)

*1 本薬が一度でも投与された症例
*2 治験実施計画書の「被験者ごとの中止基準」に該当し、治療を中止した症例
*3 観察期を終了し当該試験を完了した症例
参照：5.3.5.2-1　表 10.1-1 より作成。

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

試験毎の治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性は以下のとおりである。

1.　PEMPHIX 試験（海外）

各群の人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4.1.3-1 に示す。RTX 群と MMF 群の人口統計学的特性及びその他の特性について大きな差異は認められなかった。

表 2.7.4.1.3-1　PEMPHIX 試験の人口統計学的特性及びその他の特性（ITT）

治療群又は治療方法		RTX 群	MMF 群	合計
例数		67 例	68 例	135 例
性別	症例数	67 例	68 例	135 例
	男	32 例（47.8%）	30 例（44.1%）	62 例（45.9%）
	女	35 例（52.2%）	38 例（55.9%）	73 例（54.1%）
年齢（歳）	症例数	67 例	68 例	135 例
	平均	50.7	46.3	48.5（13.2）
	標準偏差	13.0	13.1	49.0
	中央値	51.0	45.5	39.0
	範囲	27－75	23－71	23－75
身長（cm）	症例数	67 例	67 例	134 例
	平均	167.45	167.69	167.57
	標準偏差	9.75	10.98	10.35
	中央値	169.00	167.60	167.80
	範囲	147.0－198.0	143.5－193.0	143.5－198.0
体重（kg）	症例数	67 例	67 例	134 例
	平均	76.57	82.66	79.61
	標準偏差	15.49	23.58	20.11
	中央値	75.70	79.30	76.10
	範囲	44.0－123.8	45.0－164.5	44.0－164.5
罹患期間[*1]（ヵ月）	症例数	67 例	68 例	135 例
	平均	4.91	4.48	4.69
	標準偏差	7.94	6.27	7.12
	中央値	1.80	1.07	1.25
	範囲	0.0－41.0	-0.4－21.6	-0.4－41.0
病態	症例数	67 例	68 例	135 例
	初発	53 例（79.1%）	49 例（72.1%）	102 例（75.6%）
	既治療	14 例（20.9%）	19 例（27.9%）	33 例（24.4%）
スクリーニング時のステロイド投与量（mg/日）	症例数	65 例	63 例	128 例
	平均	69.09	72.20	70.62
	標準偏差	22.36	18.16	20.38
	中央値	60.00	65.00	60.00
	範囲	12.6－175.0	41.2－129.8	12.6－175.0
ベースライン時のステロイド投与量（mg/日）	症例数	67 例	68 例	135 例
	平均	65.75	68.04	66.90
	標準偏差	11.33	13.91	12.70
	中央値	60.00	60.00	60.00
	範囲	40.0－120.0	30.0－120.0	30.0－120.0

表 2.7.4.1.3-1　PEMPHIX 試験の人口統計学的特性及びその他の特性（ITT）（続き）

治療群又は治療方法		RTX 群	MMF 群	合計
例数		67 例	68 例	135 例
スクリーニング時の重症度（PDAI スコア）	症例数	67 例	68 例	135 例
	平均	30.89	31.08	30.99
	標準偏差	13.81	15.96	14.88
	中央値	26.30	27.15	26.60
	範囲	12.0－70.3	10.0－78.3	10.0－78.3
ベースライン時の重症度（PDAI スコア）	症例数	67 例	68 例	135 例
	平均	23.87	24.85	24.36
	標準偏差	14.32	18.80	16.67
	中央値	22.00	19.00	20.30
	範囲	1.0－77.4	0.0－78.0	0.0－78.0
抗 Dsg1 抗体価（U/mL）	症例数	60 例	57 例	117 例
	平均	65.07	64.45	64.77
	標準偏差	66.39	66.73	66.27
	中央値	43.77	28.00	41.28
	範囲	0.4－202.2	0.1－256.8	0.1－256.8
抗 Dsg3 抗体価（U/mL）	症例数	60 例	57 例	117 例
	平均	121.25	124.74	122.95
	標準偏差	76.26	62.49	69.61
	中央値	160.66	141.60	143.38
	範囲	0.0－228.3	2.1－226.2	0.0－228.3

*1 罹患期間のマイナス表示は、同意取得又はスクリーニング時に PV と診断されたことを示す。
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）.
参照：5.3.5.2-1　t_dm_IT, t_dch_IT より作成。

2.　KCTR-D006 試験（国内）

KCTR-D006 試験に登録された全 20 例の人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4.1.3-2 に示す。

表 2.7.4.1.3-2　KCTR-D006 試験の人口統計学的特性及びその他の特性

項目		SAP（20 例）
性別	症例数	20 例
	男	14 例（70.0%）
	女	6 例（30.0%）
年齢（歳）	症例数	20 例
	平均	48.9
	標準偏差	10.9
	中央値	48.0
	範囲	24－72
身長（cm）	症例数	20 例
	平均	165.44
	標準偏差	8.48
	中央値	167.50
	範囲	147.3－180.0

表 2.7.4.1.3-2　KCTR-D006 試験の人口統計学的特性及びその他の特性（続き）

項目		SAP（20 例）
体重（kg）	症例数	20 例
	平均	67.06
	標準偏差	12.28
	中央値	62.45
	範囲	45.0－87.3
罹患期間[*1]（ヵ月）	症例数	20 例
	平均	49
	標準偏差	46
	中央値	28
	範囲	8－166
病型	症例数	20 例
	PV	11 例（55.0%）
	PF	8 例（40.0%）
	PV/PF[*1]	1 例（5.0%）
ベースライン時[*2]のステロイド投与量（mg/日）	症例数	20 例
	平均	19
	標準偏差	5
	中央値	18
	範囲	15－30
ベースライン時[*2]の重症度（PDAI スコア）	症例数	20 例
	平均	11.7
	標準偏差	7.7
	中央値	10.5
	範囲	2－27
抗 Dsg1[*3]抗体価（U/mL）	症例数	20 例
	平均	309.16
	標準偏差	326.86
	中央値	249.00
	範囲	1.5－1300.0
抗 Dsg3[*3]抗体価（U/mL）	症例数	20 例
	平均	257.52
	標準偏差	364.18
	中央値	20.80
	範囲	1.5－973.0

[*1] 症例の天疱瘡の確定診断日から本登録日を罹患期間とした。なお、天疱瘡の確定診断年月のみ報告されている症例については、当年月 15 日を確定診断日とした。
[*2] Day 1
[*3] Day -1
略語：Dsg, デスモグレイン; PDAI, Pemphigus Disease Area Index; PF, 落葉状天疱瘡; PV, 尋常性天疱瘡; RTX, リツキシマブ（遺伝子組換え）.
参照：5.3.5.2-1　表 11.2-1, 表 11.4-3, 表 11.4-4, 参考：天疱瘡の病型別の IDEC-C2B8 投与開始 24 週後の寛解率, Study Data Tabulation Model より作成。

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象

各試験で比較的よくみられた有害事象は以下のとおりである。

1.　PEMPHIX 試験（海外）

(1)　二重盲検期

PEMPHIX 試験の二重盲検期間中に記録された有害事象の概要を表 2.7.4.2.1.1-1 に示す。

表 2.7.4.2.1.1-1　PEMPHIX 試験の二重盲検期における安全性概要（SAP）

	RTX (N=67)	MMF (N=68)	All Patients (N=135)
Total number of patients with at least one AE	57 (85.1%)	60 (88.2%)	117 (86.7%)
Total number of AEs	352	301	653
Total number of deaths	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	1 (1.5%)	3 (4.4%)	4 (3.0%)
Total number of patients with at least one			
AE with fatal outcome	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
Serious AE	15 (22.4%)	10 (14.7%)	25 (18.5%)
Serious AE leading to withdrawal from treatment	5 (7.5%)	4 (5.9%)	9 (6.7%)
Serious AE leading to dose modification/ interruption	0	3 (4.4%)	3 (2.2%)
AE leading to withdrawal from treatment	6 (9.0%)	6 (8.8%)	12 (8.9%)
AE leading to dose modification/interruption	9 (13.4%)	8 (11.8%)	17 (12.6%)
Severe adverse event (at greatest intensity)*	17 (25.4%)	14 (20.6%)	31 (23.0%)
Adverse event assessed as related to study drug by investigator	32 (47.8%)	35 (51.5%)	67 (49.6%)
Serious adverse event assessed as related to study drug by investigator	6 (9.0%)	5 (7.4%)	11 (8.1%)
Specific AEs			
Corticosteroid-related	23 (34.3%)	26 (38.2%)	49 (36.3%)
Infections	42 (62.7%)	37 (54.4%)	79 (58.5%)
Serious Infections	6 (9.0%)	4 (5.9%)	10 (7.4%)
Opportunistic Infections	0	0	0
Infusion Related Reactions (IRRs)	15 (22.4%)	6 (8.8%)	21 (15.6%)
Serious Infusion Related Reactions (IRRs)	3 (4.5%)	1 (1.5%)	4 (3.0%)

*Grade≧3 の重度の有害事象。
略語：IRR, infusion-related reaction; 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。

PEMPHIX 試験の二重盲検期間中に発現した有害事象は、RTX 群の 67 例中 57 例（85.1%）に 352 件、MMF 群の 68 例中 60 例（88.2%）に 301 件認められた。

重篤な有害事象は RTX 群の 67 例中 15 例（22.4%）、MMF 群の 68 例中 10 例（14.7%）に認められ、RTX 群の 6 例/67 例（9%）と MMF の 5 例/68 例（7.4%）で発現した重篤な有害事象については治験薬と因果関係があると判断された。

Grade 3 以上の有害事象は RTX 群の 17 例/67 例（25.4%）及び MMF 群の 14 例/68 例（20.6%）で認められた。

RTX 群の 9 例/67 例（13.4%）及び MMF 群の 8 例/68 例（11.8%）では、有害事象により治験薬の減量又は投与中止に至った。また、RTX 群の 6 例/67 例（9.0%）及び MMF 群の 6 例/68 例（8.8%）が、有害事象のため治験治療の中止に至った。RTX 群の 1 例/67 例（1.5%）及び MMF 群の 3 例/68 例（4.4%）が、有害事象により治験中止に至った。

感染症については、RTX 群の 42 例/67 例（62.7%）及び MMF 群の 37 例/68 例（54.4%）に発現し、そのうち重篤な感染症は RTX 群の 6 例/67 例（9%）及び MMF 群の 4 例/68 例（5.9%）に発現した。いずれの治療群においても日和見感染症は発現しなかった。ステロイド関連の有害事象の発現割合は両群で同程度であったが、grade 3 以上のステロイド関連の有害事象の発現割合は MMF 群と比較し RTX 群の方がより低かった。また、RTX 群の 15 例/67 例（22.4%）で infusion reaction が発現し、そのうち 3 例/67 例（4.5%）は重篤であった。MMF 群のプラセボの infusion reaction は、6 例/68 例（8.8%）に発現し、1 例/68 例（1.5%）は重篤であった。

RTX 群では悪性腫瘍及び死亡を認めなかったが、MMF 群の 1 例/68 例（1.5%）で小細胞肺癌が発現し、当該症例は死亡した。

RTX 群において認められた有害事象のうち、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 42 例/67 例（62.7%）、「傷害、中毒および処置合併症」が 20 例/67 例（29.9%）、「胃腸障害」及び「精神障害」が各 17 例/67 例（25.4%）、「筋骨格系および結合組織障害」が 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」が各 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のうち、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。

発現割合が 10%以上の有害事象について、RTX 群では「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。一方、MMF 群では、「下痢」（10 例/68 例、14.7%）及び「上咽頭炎」（8 例/68 例、11.8%）であった。発現割合 5%以上の有害事象一覧を表 2.7.4.2.1.1-2 に示す。

表 2.7.4.2.1.1-2　PEMPHIX 試験の二重盲検期における発現割合 5%以上の有害事象（SAP）

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	RTX (N=67)	MMF (N=68)	All Patients (N=135)
INFECTIONS AND INFESTATIONS			
NASOPHARYNGITIS	6 (9.0%)	8 (11.8%)	14 (10.4%)
ORAL CANDIDIASIS	6 (9.0%)	6 (8.8%)	12 (8.9%)
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	7 (10.4%)	5 (7.4%)	12 (8.9%)
URINARY TRACT INFECTION	5 (7.5%)	2 (2.9%)	7 (5.2%)
INFLUENZA	2 (3.0%)	4 (5.9%)	6 (4.4%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS			
ASTHENIA	4 (6.0%)	4 (5.9%)	8 (5.9%)
FATIGUE	5 (7.5%)	3 (4.4%)	8 (5.9%)
OEDEMA PERIPHERAL	2 (3.0%)	6 (8.8%)	8 (5.9%)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS			
INFUSION RELATED REACTION	15 (22.4%)	6 (8.8%)	21 (15.6%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS			
HEADACHE	10 (14.9%)	6 (8.8%)	16 (11.9%)
DIZZINESS	4 (6.0%)	2 (2.9%)	6 (4.4%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS			
DIARRHOEA	3 (4.5%)	10 (14.7%)	13 (9.6%)
NAUSEA	2 (3.0%)	4 (5.9%)	6 (4.4%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS			
COUGH	6 (9.0%)	2 (2.9%)	8 (5.9%)
OROPHARYNGEAL PAIN	4 (6.0%)	3 (4.4%)	7 (5.2%)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS			
ARTHRALGIA	6 (9.0%)	2 (2.9%)	8 (5.9%)
BACK PAIN	6 (9.0%)	1 (1.5%)	7 (5.2%)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS			
LYMPHOPENIA	8 (11.9%)	1 (1.5%)	9 (6.7%)
PSYCHIATRIC DISORDERS			
INSOMNIA	1 (1.5%)	6 (8.8%)	7 (5.2%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS			
ALOPECIA	2 (3.0%)	5 (7.4%)	7 (5.2%)
VASCULAR DISORDERS			
HYPERTENSION	2 (3.0%)	4 (5.9%)	6 (4.4%)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS			
HYPOPHOSPHATAEMIA	5 (7.5%)	0	5 (3.7%)

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 51。

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。治療関連有害事象の発現状況を SOC 別に表 2.7.4.2.1.1-3 に示す。治療関連有害事象について、RTX 群では SOC 別に、「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%）でよくみられた。MMF 群では、「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%）でよくみられた。

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。

表 2.7.4.2.1.1-3　PEMPHIX 試験における治療関連の有害事象（SAP）

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	RTX (N=67)	MMF (N=68)	All Patients (N=135)
Total number of patients with at least one adverse event	32 (47.8%)	35 (51.5%)	67 (49.6%)
Overall total number of events	87	77	164
INFECTIONS AND INFESTATIONS			
Total number of patients with at least one adverse event	10 (14.9%)	11 (16.2%)	21 (15.6%)
Total number of events	13	16	29
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	3 (4.5%)	1 (1.5%)	4 (3.0%)
HERPES ZOSTER	2 (3.0%)	1 (1.5%)	3 (2.2%)
ORAL CANDIDIASIS	1 (1.5%)	2 (2.9%)	3 (2.2%)
INFLUENZA	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (1.5%)
PNEUMONIA	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (1.5%)
RHINITIS	0	2 (2.9%)	2 (1.5%)
BURSITIS INFECTIVE	1 (1.5%)	0	1 (0.7%)
CELLULITIS	1 (1.5%)	0	1 (0.7%)
CYSTITIS	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
FOLLICULITIS	1 (1.5%)	0	1 (0.7%)
ORAL HERPES	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
PHARYNGITIS	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
PROCTITIS HERPES	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
RESPIRATORY TRACT INFECTION	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
SKIN BACTERIAL INFECTION	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
SKIN CANDIDA	1 (1.5%)	0	1 (0.7%)
URINARY TRACT INFECTION	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
VIRAL UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	1 (1.5%)	0	1 (0.7%)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS			
Total number of patients with at least one adverse event	14 (20.9%)	5 (7.4%)	19 (14.1%)
Total number of events	20	6	26
INFUSION RELATED REACTION	14 (20.9%)	4 (5.9%)	18 (13.3%)
SUNBURN	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS			
Total number of patients with at least one adverse event	4 (6.0%)	9 (13.2%)	13 (9.6%)
Total number of events	8	13	21
DIARRHOEA	1 (1.5%)	4 (5.9%)	5 (3.7%)
NAUSEA	2 (3.0%)	2 (2.9%)	4 (3.0%)
ABDOMINAL PAIN	2 (3.0%)	1 (1.5%)	3 (2.2%)
CONSTIPATION	0	2 (2.9%)	2 (1.5%)
ABDOMINAL DISCOMFORT	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
ABDOMINAL PAIN UPPER	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
ANAL FISSURE	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
DYSPEPSIA	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
VOMITING	1 (1.5%)	0	1 (0.7%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS			
Total number of patients with at least one adverse event	4 (6.0%)	8 (11.8%)	12 (8.9%)
Total number of events	5	9	14
FATIGUE	3 (4.5%)	1 (1.5%)	4 (3.0%)
ASTHENIA	1 (1.5%)	2 (2.9%)	3 (2.2%)
OEDEMA PERIPHERAL	0	3 (4.4%)	3 (2.2%)
CHILLS	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
INFLUENZA LIKE ILLNESS	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
PERIPHERAL SWELLING	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS			
Total number of patients with at least one adverse event	5 (7.5%)	5 (7.4%)	10 (7.4%)
Total number of events	6	5	11
HEADACHE	4 (6.0%)	0	4 (3.0%)
DIZZINESS	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (1.5%)
HYPOAESTHESIA	0	2 (2.9%)	2 (1.5%)
MEMORY IMPAIRMENT	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
MIGRAINE	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
SYNCOPE	1 (1.5%)	0	1 (0.7%)

表 2.7.4.2.1.1-3　PEMPHIX 試験における治療関連の有害事象（SAP）（続き）

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	RTX (N=67)	MMF (N=68)	All Patients (N=135)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS			
Total number of patients with at least one adverse event	7 (10.4%)	2 (2.9%)	9 (6.7%)
Total number of events	16	2	18
LYMPHOPENIA	6 (9.0%)	1 (1.5%)	7 (5.2%)
LEUKOCYTOSIS	1 (1.5%)	0	1 (0.7%)
LEUKOPENIA	1 (1.5%)	0	1 (0.7%)
MONOCYTOPENIA	1 (1.5%)	0	1 (0.7%)
NEUTROPENIA	1 (1.5%)	0	1 (0.7%)
THROMBOCYTOPENIA	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS			
Total number of patients with at least one adverse event	4 (6.0%)	2 (2.9%)	6 (4.4%)
Total number of events	7	2	9
HYPERAMYLASAEMIA	0	2 (2.9%)	2 (1.5%)
HYPERKALAEMIA	2 (3.0%)	0	2 (1.5%)
DECREASED APPETITE	1 (1.5%)	0	1 (0.7%)
HYPERGLYCAEMIA	1 (1.5%)	0	1 (0.7%)
PSYCHIATRIC DISORDERS			
Total number of patients with at least one adverse event	2 (3.0%)	3 (4.4%)	5 (3.7%)
Total number of events	2	3	5
INSOMNIA	0	2 (2.9%)	2 (1.5%)
SLEEP DISORDER	2 (3.0%)	0	2 (1.5%)
DEPRESSION	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS			
Total number of patients with at least one adverse event	0	5 (7.4%)	5 (3.7%)
Total number of events	0	6	6
ALOPECIA	0	3 (4.4%)	3 (2.2%)
DERMATITIS	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
PURPURA SENILE	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
SKIN ULCER	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
INVESTIGATIONS			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.5%)	3 (4.4%)	4 (3.0%)
Total number of events	1	3	4
TRANSAMINASES INCREASED	0	2 (2.9%)	2 (1.5%)
BLOOD LACTATE DEHYDROGENASE INCREASED	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
HEPATIC ENZYME INCREASED	1 (1.5%)	0	1 (0.7%)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.5%)	3 (4.4%)	4 (3.0%)
Total number of events	7	3	10
ARTHRALGIA	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (1.5%)
MUSCLE SPASMS	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (1.5%)
MYALGIA	1 (1.5%)	0	1 (0.7%)
PAIN IN JAW	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.5%)	3 (4.4%)	4 (3.0%)
Total number of events	1	4	5
CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
COUGH	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
DYSPNOEA EXERTIONAL	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
NASAL SEPTUM PERFORATION	1 (1.5%)	0	1 (0.7%)
PULMONARY CONGESTION	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)

表 2.7.4.2.1.1-3　PEMPHIX 試験における治療関連の有害事象（SAP）（続き）

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	RTX (N=67)	MMF (N=68)	All Patients (N=135)
EYE DISORDERS			
Total number of patients with at least one adverse event	0	2 (2.9%)	2 (1.5%)
Total number of events	0	2	2
VISION BLURRED	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
VISUAL IMPAIRMENT	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
CARDIAC DISORDERS			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
Total number of events	0	1	1
CARDIOVASCULAR DISORDER	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
HEPATOBILIARY DISORDERS			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
Total number of events	0	1	1
HEPATITIS	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
RENAL AND URINARY DISORDERS			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
Total number of events	0	1	1
URINARY RETENTION	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
VASCULAR DISORDERS			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.5%)	0	1 (0.7%)
Total number of events	1	0	1
HYPOTENSION	1 (1.5%)	0	1 (0.7%)

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　t_ae_REL_SE。

また、grade 3 以上の有害事象は、RTX 群の 17 例/67 例（25.4%）に 24 件、MMF 群の 14 例/68 例（20.6%）に 20 件発現した。

RTX 群における grade 3 以上の有害事象のうち、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」（6 例/67 例、9.0%、[infusion reaction の PT「注入に伴う反応」による]）、「感染症および寄生虫症」（5 例/67 例、7.5%）であった。Grade 3 の有害事象は 13 例/67 例（19.4%）に認められ、「infusion reaction」及び「低リン酸血症」は各 2 例/67 例（3.0%）に発現し、発現頻度が高かった。Grade 4 の有害事象は 4 例/67 例（6.0%）に認められ、「infusion reaction」が 2 例/67 例（3.0%）、「肺塞栓症」及び「嵌頓臍ヘルニア」が各 1 例/67 例（1.5%、治験薬との因果関係はなし）で発現した。RTX 群において grade 5 の有害事象の発現はなかった。

一方、MMF 群における grade 3 以上の有害事象のうち、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」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（各 4 例/68 例、5.9%）であった。Grade 3 の有害事象は 10 例/68 例（14.7%）に認められ、「infusion reaction」及び「不眠症」は各 2 例/68 例（2.9%）に発現し、発現頻度が高かった。Grade 4 の有害事象は 3 例/68 例（4.4%）に認められ、「敗血症」、「肺塞栓症」及び「急性肺水腫」が各 1 例/68 例（1.5%）で発現した。MMF 群においては grade 5 の有害事象が 1 例/68 例認められた（「小細胞肺癌」、治験薬との因果関係はなし）。

(2)　後観察期

PEMPHIX 試験の後観察期間中に認められた有害事象の概要を表 2.7.4.2.1.1-4 に示す。

表 2.7.4.2.1.1-4　PEMPHIX 試験の後観察期における安全性概要（SAP）

	RTX (N=66)	MMF (N=58)	All Patients (N=124)
Total number of patients with at least one AE*	11 (16.7%)	6 (10.3%)	17 (13.7%)
Total number of AEs*	15	9	24
Total number of patients withdrawn from study due to an AE*	0	0	0
Total number of deaths	0	0	0
Total number of patients with at least one			
SAE	4 (6.1%)	1 (1.7%)	5 (4.0%)
SAE with fatal outcome	0	0	0
SAE assessed as related to study drug by investigator	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
Severe AE (at greatest intensity**)	4 (6.1%)	1 (1.7%)	5 (4.0%)
Specific AEs			
Infections	8 (12.1%)	6 (10.3%)	14 (11.3%)
Opportunistic Infections	0	0	0
Serious Infections	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
Serious Infusion Related Reactions (IRRs)	0	0	0

* 重篤な有害事象及び感染症のみ。
** Grade≧3 の重度の有害事象及び感染症。
略語：AE, 有害事象; IRR, infusion-related reaction; 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：5.3.5.1-2　Table 3。

PEMPHIX 試験の後観察期では、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。RTX 群の 11 例/66 例（16.7%）、及び MMF 群の 6 例/58 例（10.3%）に重篤な有害事象及び／又は感染症が発現した。重篤な有害事象は、RTX 群で 4 例/66 例（6.1%）、MMF 群の 1 例/58 例（1.7%）に発現し、RTX 群の 1 例/66 例（1.5%）では治療関連の重篤な有害事象が発現した。後観察期に本薬を追加投与した 14 例（RTX 群：3 例、MMF 群：11 例）において、重篤な infusion reaction の発現はなかった。

感染症は、RTX 群の 8 例/66 例（12.1%）、MMF 群の 6 例/58 例（10.3%）に発現し、RTX 群の 2 例/66 例、及び MMF 群の 3 例/58 例が後観察期に本薬の追加投与を受けた。RTX 群の 1 例/66 例（1.5%）では重篤な感染症が認められた。後観察期において日和見感染は発現しなかった。

Grade 3 以上の重篤な有害事象及び感染症は、RTX 群の 4 例/66 例（6.1%）、MMF 群の 1 例/58 例に（1.7%）発現し、RTX 群の 1 例/66 例（1.5%）で発現した非重篤な grade 3 の上気道感染を除く全事象が、重篤かつ重度であった。

重篤な有害事象又は感染症により試験の中止に至った症例はなく、死亡例もなかった。また、悪性腫瘍も認められなかった。

2.　KCTR-D006 試験（国内）

KCTR-D006 試験では、20 例中 17 例（85.0%）に 70 件の有害事象が発現した。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）は、5 例/20 例（25.0%）に 9 件発現した。SOC 別では「臨床検査」の発現率が 2 例/20 例（10.0%）で最も高く、次いで「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%）であった。重篤な有害事象は、2 例/20 例（10.0%）に 4 件発現した。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。Infusion reaction は 1 例/20 例（5.0%）に 2 件発現し、重症度はいずれも grade 1、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。試験中に死亡例はなく、治験薬の減量に至った有害事象、休薬に至った有害事象を発現した症例もなかった。KCTR-D006 試験における安全性の概要について、表 2.7.4.2.1.1-5 に示した。

表 2.7.4.2.1.1-5　KCTR-D006 試験における安全性概要（SAP）

	n=20
項目名	症例数 (発現率[信頼区間] ,%) {発現件数}
有害事象	17　(85.0 [62.1, 96.8])　{70}
副作用	5　(25.0 [8.7, 49.1])　{9}
死亡及び重篤な有害事象	2　(10.0 [1.2, 31.7])　{4}
重篤な副作用	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{1}
減量に至った有害事象	0　(0.0 [0.0, 16.8])　{0}
休薬に至った有害事象	0　(0.0 [0.0, 16.8])　{0}
投与中止に至った有害事象	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{1}
Infusion reaction	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{2}

参照：5.3.5.2-1　表 12.2-1。

有害事象の症状別発現状況を表 2.7.4.2.1.1-6 に示した。SOC 別では「感染症および寄生虫症」のが 11 例/20 例（55.0%）で最も多く、次いで「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、次いで「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。

表 2.7.4.2.1.1-6　KCTR-D006 試験における安全性概要（SAP）

MedDRA/J ver.22.0	
SOC	n=20
PT	症例数 (発現率 [信頼区間] ,%) {発現件数}
有害事象	17　(85.0 [62.1, 96.8])　{70}
心臓障害	3　(15.0 [3.2, 37.9])　{4}
心不全	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{1}
動悸	2　(10.0 [1.2, 31.7])　{3}
耳および迷路障害	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{1}
感音性難聴	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{1}
眼障害	4　(20.0 [5.7, 43.7])　{5}
白内障	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{1}
結膜出血	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{1}
ドライアイ	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{1}
緑内障	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{1}
網膜浮腫	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{1}
胃腸障害	4　(20.0 [5.7, 43.7])　{6}
腹痛	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{2}
齲歯	2　(10.0 [1.2, 31.7])　{2}
悪心	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{1}
大腸ポリープ	1　(5.0 [0.1 ,24.9])　{1}

表 2.7.4.2.1.1-6　KCTR-D006 試験における安全性概要（SAP）（続き）

MedDRA/J ver.22.0	
SOC	n=20
PT	症例数 (発現率 [信頼区間] ,%) {発現件数}
一般・全身障害および投与部位の状態	2　(10.0 [1.2, 31.7])　{2}
浮腫	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{1}
発熱	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{1}
肝胆道系障害	2　(10.0 [1.2, 31.7])　{2}
肝機能異常	2　(10.0 [1.2, 31.7])　{2}
免疫系障害	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{1}
低γグロブリン血症	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{1}
感染症および寄生虫症	11　(55.0 [31.5, 76.9])　{21}
慢性副鼻腔炎	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{1}
結膜炎	2　(10.0 [1.2, 31.7])　{3}
毛包炎	3　(15.0 [3.2, 37.9])　{3}
帯状疱疹	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{1}
上咽頭炎	7　(35.0 [15.4, 59.2])　{10}
肺炎	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{1}
細菌性関節炎	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{1}
口腔ヘルペス	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{1}
傷害、中毒および処置合併症	5　(25.0 [8.7, 49.1])　{6}
靭帯捻挫	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{1}
橈骨骨折	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{1}
外傷性潰瘍	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{1}
注入に伴う反応	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{2}
熱傷	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{1}
臨床検査	6　(30.0 [11.9, 54.3])　{8}
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{1}
血中尿素増加	2　(10.0 [1.2, 31.7])　{3}
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{1}
尿中ブドウ糖陽性	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{1}
免疫グロブリン減少	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{1}
体重増加	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{1}
筋骨格系および結合組織障害	2　(10.0 [1.2, 31.7])　{3}
背部痛	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{1}
骨壊死	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{1}
足変形	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{1}
神経系障害	2　(10.0 [1.2, 31.7])　{4}
頭痛	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{2}
末梢性ニューロパチー	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{1}
自律神経ニューロパチー	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{1}
精神障害	1　(5.0 [0.1,24.9])　{1}
不眠症	1　(5.0 [0.1,24.9])　{1}
生殖系および乳房障害	1　(5.0 [0.1,24.9])　{1}
月経過多	1　(5.0 [0.1,24.9])　{1}

表 2.7.4.2.1.1-6　KCTR-D006 試験における安全性概要（SAP）（続き）

MedDRA/J ver.22.0	
SOC	n=20
PT	症例数 (発現率 [信頼区間] ,%) {発現件数}
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1　(5.0 [0.1,24.9])　{1}
咳嗽	1　(5.0 [0.1,24.9])　{1}
皮膚および皮下組織障害	3　(15.0 [3.2,37.9])　{4}
脂漏性皮膚炎	1　(5.0 [0.1,24.9])　{1}
中毒性皮疹	2　(10.0 [1.2,31.7])　{3}

略語：PT, 基本語; SOC, 器官別大分類.
参照：5.3.5.2-1　表 12.2-2。

副作用は 5 例/20 例（25.0%）に 9 件発現し、SOC 別では「臨床検査」が 2 例/20 例（10.0%）で最も多く、次いで「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。KCTR-D006 試験における、副作用の症状別発現状況を表 2.7.4.2.1.1-7 に示す。

表 2.7.4.2.1.1-7　KCTR-D006 試験における副作用の症状別発現状況（SAP）

MedDRA/J ver.22.0	
SOC	n=20
PT	症例数 (発現率 [信頼区間] ,%) {発現件数}
副作用	5　(25.0 [8.7, 49.1])　{9}
心臓障害	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{2}
動悸	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{2}
一般・全身障害および投与部位の状態	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{1}
発熱	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{1}
免疫系障害	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{1}
低γグロブリン血症	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{1}
感染症および寄生虫症	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{1}
肺炎	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{1}
傷害、中毒および処置合併症	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{2}
注入に伴う反応	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{2}
臨床検査	2　(10.0 [1.2, 31.7])　{2}
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{1}
免疫グロブリン減少	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{1}

略語：PT, 基本語; SOC, 器官別大分類.
参照：5.3.5.2-1　表 12.2-3。

有害事象の重症度別の発現状況は、grade 1（軽症又は症状がない）が 47 件（67.1%）、grade 2（中等症）が 19 件（27.1%）、grade 3（重症）が 4 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 以上の有害事象は 3 例/20 例（15%）に計 4 件発現した。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 grade 3 以上の副作用は「肺炎」（1 件）のみであった。Grade 3 以上の有害事象のうち「肺炎」及び「骨壊死」は重篤な有害事象であった。有害事象の重症度別の発現状況を表 2.7.4.2.1.1-8 に、grade 3 以上の有害事象一覧を表 2.7.4.2.1.1-9 に示した。

表 2.7.4.2.1.1-8　KCTR-D006 試験における副作用の重症度別発現状況（SAP）

項目	重症度（Grade）	発現件数 (%)
有害事象	1	47 (67.1)
	2	19 (27.1)
	3	4 (5.7)
	4	0 (0.0)
	5	0 (0.0)
	Total	70 (100.0)

参照：5.3.5.2-1　表 12.2-4。

表 2.7.4.2.1.1-9　KCTR-D006 試験における grade 3 以上の有害事象一覧（SAP）

症例識別コード	有害事象名（PT）	重症度（Grade）	重篤度	治験薬との因果関係	転帰
P-IDEC-01-10	白内障	3	非重篤	関連なし	回復
P-IDEC-04-02	肺炎	3	重篤	関連あり	回復
P-IDEC-04-04	骨壊死	3	重篤	関連なし	軽快
	細菌性関節炎	3	非重篤	関連なし	軽快

参照：5.3.5.2-1　表 12.2-5。

Infusion reaction は 1 例/20 例（5.0%）に計 2 件発現した。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、非重篤、治験薬との因果関係あり、転帰は回復であった。Infusion reaction の重症度別発現状況を表 2.7.4.2.1.1-10 に、infusion reaction 一覧を表 2.7.4.2.1.1-11 に示した。

表 2.7.4.2.1.1-10　KCTR-D006 試験における infusion reaction の重症度別発現状況（SAP）

項目	重症度（Grade）	発現件数 (%)
Infusion reaction	1	2 (100.0)
	2	0 (0.0)
	3	0 (0.0)
	4	0 (0.0)
	5	0 (0.0)
	Total	2 (100.0)

参照：5.3.5.2-1　表 12.2-6。

表 2.7.4.2.1.1-11　KCTR-D006 試験における infusion reaction 一覧（SAP）

症例識別コード	有害事象名（PT）	重症度（Grade）	重篤度	治験薬との因果関係	転帰
P-IDEC-03-01	注入に伴う反応	1	非重篤	関連あり	回復
	注入に伴う反応	1	非重篤	関連あり	回復

参照：5.3.5.2-1　表 12.2-7。

2.7.4.2.1.2　死亡

各試験で認められた死亡例を以下に示す。

1.　PEMPHIX 試験（海外）

(1)　二重盲検期

PEMPHIX 試験の二重盲検期間中、RTX 群において死亡例は認めなかったが、MMF 群では 1 例/58 例の死亡例が認められた。当該症例は、Day 107 に grade 3 の「小細胞肺癌」と診断され、Day 115 に死亡した。当該死亡については、医師により、試験治療との因果関係はなく、症例の 50 年間の喫煙歴が関連していると判断された。

(2)　後観察期

PEMPHIX 試験の後観察期間中に、RTX 群及び MMF 群のいずれにおいても死亡例は認められなかった。

2.　KCTR-D006 試験（国内）

KCTR-D006 試験において死亡例は認められなかった。

2.7.4.2.1.3　重篤な有害事象

各試験で認められたその他の重篤な有害事象を以下に示す。

1.　PEMPHIX 試験（海外）

(1)　二重盲検期

PEMPHIX 試験の二重盲検期間中における重篤な有害事象一覧を表 2.7.4.2.1.3-1 に示す。重篤な有害事象は RTX 群の 15 例/67 例（22.4%）に 19 件、MMF 群の 10 例/68 例（14.7%）に 17 件認められた。RTX 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」（6 例/67 例、9.0%）、「傷害、中毒および処置合併症」（5 例/67 例、7.5%）であり、事象としては「infusion reaction」が最も多く（3 例/67 例、4.5%）、その他の事象は各 1 例に認められた。一方、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」、及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（各 4 例/68 例、5.9%）であり、PT では「肺塞栓症」が最も多く（2 例/68 例、2.9%）、その他の事象は各 1 例に認められた。

また、プロトコル治療下で発現した試験治療関連の重篤な有害事象一覧を表 2.7.4.2.1.3-2 に示す。試験治療関連の重篤な有害事象は、RTX 群の 6 例/67 例（9.0%）に 7 件、MMF 群の 5 例/68 例（7.4%）に 6 件認められ、その内容は、RTX 群で「infusion reaction」（3 例/67 例、4.5%）、「感染症」（2 例/67 例、3.0%：「肺炎及び上気道感染」1 例/67 例、「感染性滑液包炎」1 例/67 例）、及び「腹痛」（1 例/67 例、1.5%）、MMF 群で「感染症」（2 例/68 例、2.9%：「肺炎及びインフルエンザ」1 例/68 例、「帯状疱疹」1 例/68 例）、「尿閉」、「慢性閉塞性肺疾患」、及び「皮膚潰瘍」（各 1 例/68 例、1.5%）であった。

表 2.7.4.2.1.3-1　PEMPHIX 試験の二重盲検期における重篤な有害事象の一覧（SAP）

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	RTX (N=67)	MMF (N=68)	All Patients (N=135)
Total number of patients with at least one adverse event	15 (22.4%)	10 (14.7%)	25 (18.5%)
Overall total number of events	19	17	36
INFECTIONS AND INFESTATIONS			
Total number of patients with at least one adverse event	6 (9.0%)	4 (5.9%)	10 (7.4%)
Total number of events	8	6	14
CELLULITIS	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (1.5%)
PNEUMONIA	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (1.5%)
PYELONEPHRITIS	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (1.5%)
BURSITIS INFECTIVE	1 (1.5%)	0	1 (0.7%)
HERPES ZOSTER	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
INFLUENZA	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
PNEUMONIA VIRAL	1 (1.5%)	0	1 (0.7%)
PYELONEPHRITIS ACUTE	1 (1.5%)	0	1 (0.7%)
SEPSIS	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
SKIN INFECTION	1 (1.5%)	0	1 (0.7%)
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	1 (1.5%)	0	1 (0.7%)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS			
Total number of patients with at least one adverse event	5 (7.5%)	1 (1.5%)	6 (4.4%)
Total number of events	5	1	6
INFUSION RELATED REACTION	3 (4.5%)	1 (1.5%)	4 (3.0%)
LUMBAR VERTEBRAL FRACTURE	1 (1.5%)	0	1 (0.7%)
PELVIC FRACTURE	1 (1.5%)	0	1 (0.7%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.5%)	4 (5.9%)	5 (3.7%)
Total number of events	1	5	6
PULMONARY EMBOLISM	1 (1.5%)	2 (2.9%)	3 (2.2%)
ACUTE PULMONARY OEDEMA	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
DYSPNOEA	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS			
Total number of patients with at least one adverse event	3 (4.5%)	1 (1.5%)	4 (3.0%)
Total number of events	4	1	5
ABDOMINAL PAIN	1 (1.5%)	0	1 (0.7%)
HAEMATEMESIS	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
ILEUS	1 (1.5%)	0	1 (0.7%)
INCARCERATED UMBILICAL HERNIA	1 (1.5%)	0	1 (0.7%)
CARDIAC DISORDERS			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
Total number of events	0	1	1
MYOCARDIAL INFARCTION	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
Total number of events	0	1	1
SMALL CELL LUNG CANCER	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.5%)	0	1 (0.7%)
Total number of events	1	0	1
PARAESTHESIA	1 (1.5%)	0	1 (0.7%)
RENAL AND URINARY DISORDERS			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
Total number of events	0	1	1
URINARY RETENTION	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
Total number of events	0	1	1
SKIN ULCER	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)

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 52。

表 2.7.4.2.1.3-2　PEMPHIX 試験における試験治療関連の重篤な有害事象の一覧（SAP）

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	RTX (N=67)	MMF (N=68)	All Patients (N=135)
Total number of patients with at least one adverse event	6 (9.0%)	5 (7.4%)	11 (8.1%)
Overall total number of events	7	6	13
INFECTIONS AND INFESTATIONS			
Total number of patients with at least one adverse event	2 (3.0%)	2 (2.9%)	4 (3.0%)
Total number of events	3	3	6
PNEUMONIA	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (1.5%)
BURSITIS INFECTIVE	1 (1.5%)	0	1 (0.7%)
HERPES ZOSTER	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
INFLUENZA	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	1 (1.5%)	0	1 (0.7%)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS			
Total number of patients with at least one adverse event	3 (4.5%)	0	3 (2.2%)
Total number of events	3	0	3
INFUSION RELATED REACTION	3 (4.5%)	0	3 (2.2%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.5%)	0	1 (0.7%)
Total number of events	1	0	1
ABDOMINAL PAIN	1 (1.5%)	0	1 (0.7%)
RENAL AND URINARY DISORDERS			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
Total number of events	0	1	1
URINARY RETENTION	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
Total number of events	0	1	1
CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
Total number of events	0	1	1
SKIN ULCER	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)

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　t_ae_SER_REL_SE。

(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。

RTX 群で発現した「敗血症性ショック」を除く全ての重篤な有害事象は、いずれも治験薬との因果関係はないと判断された。Grade 4 の「敗血症性ショック」については、治験薬との因果関係のない grade 4 の「血球貪食性リンパ組織球症」の臨床像と考えられており、後観察期開始 1 ヵ月後に発現した。二重盲検期終了時点（Week 52）で当該症例の B リンパ球は枯渇しており、IgG、IgA 及び IgM 値は正常であった。当該症例は「敗血症」により入院期間が延長したものの、対症療法により回復した。

2.　KCTR-D006 試験（国内）

KCTR-D006 試験で発現した重篤な有害事象の症状別発現状況を表 2.7.4.2.1.3-3 に、重篤な有害事象一覧を表 2.7.4.2.1.3-4 に示す。当該試験では 2 例/20 例（10.0%）に 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」が他の同一症例に各 1 例/20 例（5.0%）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。治験薬との因果関係は、「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。

表 2.7.4.2.1.3-3　KCTR-D006 試験における重篤な有害事象の症状別発現状況（SAP）

MedDRA/J ver.22.0	n=20
SOC	症例数 (発現率 [信頼区間] ,%) {発現件数}
PT	
重篤な有害事象	2　(10.0 [1.2, 31.7])　{4}
心臓障害	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{1}
心不全	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{1}
感染症および寄生虫症	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{1}
肺炎	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{1}
傷害、中毒および処置合併症	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{1}
橈骨骨折	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{1}
筋骨格系および結合組織障害	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{1}
骨壊死	1　(5.0 [0.1,2 4.9])　{1}

略語：PT, 基本語; SOC, 器官別大分類.
参照：5.3.5.2-1　表 12.3-1。

表 2.7.4.2.1.3-4　KCTR-D006 試験における重篤な有害事象一覧（SAP）

症例識別コード	有害事象名 (PT)	発現日	重症度 (Grade)	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係	転帰
P-IDEC-04-02	肺炎	Day 11*	Grade 3	中止	関連あり	回復
P-IDEC-04-04	心不全	Day 109*	Grade 2	なし	関連なし	未回復
	橈骨骨折	Day 64*	Grade 2	なし	関連なし	軽快
	骨壊死	Day 74*	Grade 3	なし	関連なし	軽快

略語：PT, 基本語.
参照：5.3.5.2-1　表 12.3-2。

*本薬初回投与日をDay 1として、投与後の日数にそれぞれ置き換え

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

各試験で認められたその他の重要な有害事象を以下に示す。

2.7.4.2.1.4.1　Infusion reaction

1.　PEMPHIX 試験（海外）

PEMPHIX 試験における infusion reaction（infusion-related reaction）は、二重盲検期間中に本薬投与中又は投与直後（24 時間以内）に発現した有害事象、かつ Roche 標準 MedDRA 有害事象集団分類で「Infusion Related Reactions + Hypersensitivity」に該当する事象と定義した。

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、対症療法により回復した。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なく回復している。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%）でよくみられ、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。

PEMPHIX 試験の二重盲検期間中に発現した infusion reaction について、事象名及び発現例数を投与毎に集計した結果を表 2.7.4.2.1.4.1-1 に示す。

なお、PEMPHIX 試験において、ヒト抗キメラ抗体（HACA）と infusion reaction の重度及び発現頻度の間に相関は認められず（infusion reaction 発現頻度：HACA 陽性例（treatment-induced/treatment-enhanced ADA 陽性） [4 例/24 例、16.7%]、HACA 陰性例 [8 例/39 例、20.5%]）、HACA 陽性は infusion reaction の発現に関する負の因子でないと推測された（「2.7.2.2.3 HACA（ADA）産生」参照）。

表 2.7.4.2.1.4.1-1　PEMPHIX 試験における infusion reaction の発現状況（SAP）

System Organ Class IRR Symptom	RTX (N=67)				MMF (N=68)			
	Infusion 1	Infusion 2	Infusion 3	Infusion 4	Infusion 1	Infusion 2	Infusion 3	Infusion 4
Number of patients who had an infusion (n)	67	64	57	57	68	67	46	45
CARDIAC DISORDERS								
Total No. of patients with symptoms	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0
ARRHYTHMIA	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS								
Total No. of patients with symptoms	0	0	1 (1.5%)	0	0	2 (2.9%)	0	0
NAUSEA	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
PARAESTHESIA ORAL	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	0
VOMITING	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	0
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS								
Total No. of patients with symptoms	2 (3.0%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	2 (2.9%)	0	0	0
CHILLS	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0
FEELING HOT	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
OEDEMA	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0
INVESTIGATIONS								
Total No. of patients with symptoms	2 (3.0%)	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	0
BLOOD PRESSURE DECREASED	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0
BODY TEMPERATURE INCREASED	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	0
OXYGEN SATURATION DECREASED	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS								
Total No. of patients with symptoms	0	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (1.5%)
DIZZINESS	0	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0
HEADACHE	0	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0
LOSS OF CONSCIOUSNESS	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0
SYNCOPE	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS								
Total No. of patients with symptoms	5 (7.5%)	2 (3.0%)	0	0	0	0	0	0
COUGH	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0
DYSPNOEA	3 (4.5%)	2 (3.0%)	0	0	0	0	0	0
OROPHARYNGEAL PAIN	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0
THROAT IRRITATION	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0
THROAT TIGHTNESS	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.2.1.4.1-1　PEMPHIX 試験における infusion reaction の発現状況（SAP）（続き）

System Organ Class IRR Symptom	RTX (N=67)				MMF (N=68)			
	Infusion 1	Infusion 2	Infusion 3	Infusion 4	Infusion 1	Infusion 2	Infusion 3	Infusion 4
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS								
Total No. of patients with symptoms	6 (9.0%)	2 (3.0%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0
ERYTHEMA	2 (3.0%)	0	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
HYPERHIDROSIS	1 (1.5%)	2 (3.0%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
PRURITUS	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0
RASH	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0
RASH PRURITIC	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0
URTICARIA	0	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0
VASCULAR DISORDERS								
Total No. of patients with symptoms	2 (3.0%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
FLUSHING	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0
HOT FLUSH	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
HYPOTENSION	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0

略語：　IRR, infusion-related reaction; 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　t_irr_symp_sum_SE。

2.　KCTR-D006 試験（国内）

KCTR-D006 試験の infusion reaction は、EDC の有害事象記入欄の Term に「infusion reaction」の文字列が含まれる事象と定義した。

当該試験では 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、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。

2.7.4.2.1.4.2　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」、「皮膚細菌感染」、「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（2.9%）（「肺炎及びインフルエンザ」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（1.5%）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（2.9%）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。PEMPHIX 試験の二重盲検期間中に生じた重篤な感染症について、表 2.7.4.2.1.4.2-1 に示す。

表 2.7.4.2.1.4.2-1　PEMPHIX 試験の二重盲検期間における重篤な感染症の発現状況（SAP）

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	RTX (N=67)	MMF (N=68)	All Patients (N=135)
INFECTIONS AND INFESTATIONS			
Total number of patients with at least one adverse event	6 (9.0%)	4 (5.9%)	10 (7.4%)
Total number of events	8	6	14
CELLULITIS	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (1.5%)
PNEUMONIA	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (1.5%)
PYELONEPHRITIS	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (1.5%)
BURSITIS INFECTIVE	1 (1.5%)	0	1 (0.7%)
HERPES ZOSTER	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
INFLUENZA	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
PNEUMONIA VIRAL	1 (1.5%)	0	1 (0.7%)
PYELONEPHRITIS ACUTE	1 (1.5%)	0	1 (0.7%)
SEPSIS	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
SKIN INFECTION	1 (1.5%)	0	1 (0.7%)
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	1 (1.5%)	0	1 (0.7%)

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 56。

RTX 群で発現した重篤な感染症は、grade 2 の「蜂巣炎」及び「急性腎盂腎炎」を除き全て grade 3 の事象であったが、全事象が回復した。試験治療の投与中断又は変更の原因となった重篤な感染症は認められなかった。

MMF 群で発現した重篤な感染症は、grade 4 の「敗血症」を除き、その他 5 事象は grade 2（「肺炎」及び「インフルエンザ」）又は grade 3（「蜂巣炎」、「腎盂腎炎」、及び「帯状疱疹」）であり、全事象が回復した。MMF の投与中断となった重篤な感染症が 2 例、MMF の投与中止となった重篤な感染症が 2 例で発現した。

(2)　後観察期

PEMPHIX 試験の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。

後観察期間では、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%）、「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。

2.7.4.2.1.4.3　治療中止の原因となった有害事象

各試験で認められた治療中止の原因となった有害事象を以下に示す。

1.　PEMPHIX 試験（海外）

PEMPHIX 試験の二重盲検期間において、有害事象により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。治療中止の原因となった有害事象の一覧を表 2.7.4.2.1.4.3-1 に示す。

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（1.5%）、「肺塞栓症」により 1 例/67 例（1.5%）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（1.5%）、「肺炎、インフルエンザ及び肺塞栓症」[同一症例] 1 例/68 例（1.5%））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（1.5%）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。

表 2.7.4.2.1.4.3-1　PEMPHIX 試験の治療中止の原因となった有害事象一覧（SAP）

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	RTX (N=67)	MMF (N=68)	All Patients (N=135)
Total number of patients with at least one adverse event	6 (9.0%)	6 (8.8%)	12 (8.9%)
Overall total number of events	6	8	14
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS			
Total number of patients with at least one adverse event	5 (7.5%)	0	5 (3.7%)
Total number of events	5	0	5
INFUSION RELATED REACTION	4 (6.0%)	0	4 (3.0%)
LUMBAR VERTEBRAL FRACTURE	1 (1.5%)	0	1 (0.7%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS			
Total number of patients with at least one adverse event	0	2 (2.9%)	2 (1.5%)
Total number of events	0	3	3
CELLULITIS	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
INFLUENZA	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
PNEUMONIA	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (1.5%)
Total number of events	1	1	2
PULMONARY EMBOLISM	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (1.5%)
HEPATOBILIARY DISORDERS			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
Total number of events	0	1	1
HEPATITIS	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
Total number of events	0	1	1
HYPERAMYLASAEMIA	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
Total number of events	0	1	1
SMALL CELL LUNG CANCER	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
RENAL AND URINARY DISORDERS			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
Total number of events	0	1	1
URINARY RETENTION	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)

略語： IRR, infusion-related reaction; 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 53。

2.　KCTR-D006 試験（国内）

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。

2.7.4.2.1.4.4　試験治療の投与中断又は変更の原因となった有害事象

各試験で認められた試験治療の投与中断又は変更の原因となった有害事象を以下に示す。

1.　PEMPHIX 試験（海外）

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。投与中断又は変更の原因となった有害事象の一覧を表 2.7.4.2.1.4.4-1 に示す。

表 2.7.4.2.1.4.4-1　PEMPHIX 試験の治療中断又は変更の原因となった有害事象一覧（SAP）

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	RTX (N=67)	MMF (N=68)	All Patients (N=135)
Total number of patients with at least one adverse event	9 (13.4%)	8 (11.8%)	17 (12.6%)
Overall total number of events	11	14	25
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS			
Total number of patients with at least one adverse event	8 (11.9%)	1 (1.5%)	9 (6.7%)
Total number of events	9	1	10
INFUSION RELATED REACTION	8 (11.9%)	1 (1.5%)	9 (6.7%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.5%)	2 (2.9%)	3 (2.2%)
Total number of events	1	3	4
HERPES ZOSTER	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
ORAL HERPES	1 (1.5%)	0	1 (0.7%)
PYELONEPHRITIS	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
SKIN BACTERIAL INFECTION	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS			
Total number of patients with at least one adverse event	0	2 (2.9%)	2 (1.5%)
Total number of events	0	2	2
CONSTIPATION	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
DIARRHOEA	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
PSYCHIATRIC DISORDERS			
Total number of patients with at least one adverse event	0	2 (2.9%)	2 (1.5%)
Total number of events	0	2	2
DEPRESSION	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
INSOMNIA	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
Total number of events	0	1	1
LYMPHOPENIA	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
CARDIAC DISORDERS			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (1.5%)	0	1 (0.7%)
Total number of events	1	0	1
ATRIAL FIBRILLATION	1 (1.5%)	0	1 (0.7%)

略語：IRR, infusion-related reaction; 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　t_ae_DSC_SE。

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（国内）

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。

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

各試験で認められた器官別又は症候群別有害事象を以下に示す。

1.　PEMPHIX 試験（海外）

(1)　二重盲検期

PEMPHIX 試験の二重盲検期間中に報告された有害事象について、SOC 毎の発現例数を表 2.7.4.2.1.5-1 に示す。

表 2.7.4.2.1.5-1　PEMPHIX 試験二重盲検期間中の全 grade の有害事象の SOC 毎の発現例数（SAP）

例数 (%)

Body System	RTX 群 (n = 67)	MMF 群 (n = 68)	合計 (n=135)
ALL BODY SYSTEMS			
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	11 (16.4%)	5 (7.4%)	16 (11.9%)
CARDIAC DISORDERS	5 (7.5%)	3 (4.4%)	8 (5.9%)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
ENDOCRINE DISORDERS	0	3 (4.4%)	3 (2.2%)
EYE DISORDERS	5 (7.5%)	7 (10.3%)	12 (8.9%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	17 (25.4%)	25 (36.8%)	42 (31.1%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	12 (17.9%)	20 (29.4%)	32 (23.7%)
HEPATOBILIARY DISORDERS	0	2 (2.9%)	2 (1.5%)
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	1 (1.5%)	0	1 (0.7%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	42 (62.7%)	37 (54.4%)	79 (58.5%)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	20 (29.9%)	9 (13.2%)	29 (21.5%)
INVESTIGATIONS	7 (10.4%)	6 (8.8%)	13 (9.6%)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	15 (22.4%)	10 (14.7%)	25 (18.5%)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	16 (23.9%)	13 (19.1%)	29 (21.5%)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	0	3 (4.4%)	3 (2.2%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	17 (25.4%)	19 (27.9%)	36 (26.7%)
PRODUCT ISSUES	1 (1.5%)	0	1 (0.7%)
PSYCHIATRIC DISORDERS	5 (7.5%)	11 (16.2%)	16 (11.9%)
RENAL AND URINARY DISORDERS	6 (9.0%)	5 (7.4%)	11 (8.1%)
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	0	3 (4.4%)	3 (2.2%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	15 (22.4%)	13 (19.1%)	28 (20.7%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	15 (22.4%)	13 (19.1%)	28 (20.7%)
VASCULAR DISORDERS	7 (10.4%)	5 (7.4%)	12 (8.9%)

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　t_ae_SE を改変。

(2)　後観察期

PEMPHIX 試験の後観察期間では、治験薬との因果関係に関係なく、重篤な有害事象及び全ての感染症を報告対象とした。当該期間中に報告された重篤な有害事象について、SOC 毎の発現例数を表 2.7.4.2.1.5-2 に示す。また、「感染症および寄生虫症」は、RTX 群の 8 例/66 例（12.1%）、MMF 群の 6 例/58 例（10.3%）に発現した。

表 2.7.4.2.1.5-2　PEMPHIX 試験後観察期間中の有害事象全 grade の SOC 毎の発現例数（SAP）

例数 (%)

Body System	RTX 群 (n = 66)	MMF 群 (n = 58)	合計 (n=124)
ALL BODY SYSTEMS			
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	2 (3.0%)	0	2 (1.6%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	0	1 (1.7%)	1 (0.8%)

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：5.3.5.1-2　Table 4 改変。

2.　KCTR-D006 試験（国内）

KCTR-D006 試験で報告された有害事象について、SOC 毎の発現例数を表 2.7.4.2.1.5-3 に示す。

表 2.7.4.2.1.5-3　KCTR-D006 試験における全 grade の有害事象の SOC 毎の発現例数（SAP）

MedDRA/J ver.22.0 SOC	n = 20 症例数 (発現率 [信頼区間] ,%) {発現件数}
有害事象	17　(85.0 [62.1, 96.8])　{70}
心臓障害	3　(15.0 [3.2, 37.9])　{4}
耳および迷路障害	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{1}
眼障害	4　(20.0 [5.7, 43.7])　{5}
胃腸障害	4　(20.0 [5.7, 43.7])　{6}
一般・全身障害および投与部位の状態	2　(10.0 [1.2, 31.7])　{2}
肝胆道系障害	2　(10.0 [1.2, 31.7])　{2}
免疫系障害	1　(5.0 [0.1, 24.9])　{1}
感染症および寄生虫症	11　(55.0 [31.5, 76.9])　{21}
傷害、中毒および処置合併症	5　(25.0 [8.7, 49.1])　{6}
臨床検査	6　(30.0 [11.9, 54.3])　{8}
筋骨格系および結合組織障害	2　(10.0 [1.2, 31.7])　{3}
神経系障害	2　(10.0 [1.2, 31.7])　{4}
精神障害	1　(5.0 [0.1,24.9])　{1}
生殖系および乳房障害	1　(5.0 [0.1,24.9])　{1}
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1　(5.0 [0.1,24.9])　{1}
皮膚および皮下組織障害	3　(15.0 [3.2,37.9])　{4}

略語：PT, 基本語; SOC, 器官別大分類.
参照：5.3.5.2-1　表 12.2-2 改変。

2.7.4.2.1.5.1　血液およびリンパ系障害

1. PEMPHIX 試験（海外）

(1) 二重盲検期

PEMPHIX 試験の二重盲検期において、SOC「血液およびリンパ系障害」に分類される有害事象が、RTX 群の 11 例/67 例（16.4%）に 22 件、MMF 群の 5 例/68 例（7.4%）に 5 件発現した。

PT 別では、RTX 群で「リンパ球減少症」8 例/67 例（11.9%）、「単球減少症」3 例/67 例（4.5%）、「貧血」、「白血球増加症」、「白血球減少症」、「好中球減少症」、及び「脾腫」が各 1 例/67 例（1.5%）であった。MMF 群では、「貧血」3 例/68 例（4.4%）、「リンパ球減少症」、及び「血小板減少症」が各 1 例/68 例（1.5%）に認められた。

(2) 後観察期

後観察期では、SOC「血液およびリンパ系障害」に分類される有害事象は収集されなかった。

2. KCTR-D006 試験（国内）

KCTR-D006 試験において、SOC「血液およびリンパ系障害」に分類される有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.2　心臓障害

1. PEMPHIX 試験（海外）

(1) 二重盲検期

PEMPHIX 試験の二重盲検期において、SOC「心臓障害」に分類される有害事象が RTX 群の 5 例/67 例（7.5%）に 6 件、MMF 群の 3 例/68 例（4.4%）に 3 件発現した。

PT 別では、RTX 群で「狭心症」2 例/67 例（3.0%）、「心房細動」、「動悸」、及び「洞性頻脈」が各 1 例/67 例（1.5%）であった。MMF 群では、「狭心症」、「心血管障害」、及び「心筋梗塞」が各 1 例/68 例（1.5%）に認められた。

(2) 後観察期

後観察期では、SOC「心臓障害」に分類される有害事象は収集されなかった。

2. KCTR-D006 試験（国内）

KCTR-D006 試験において、SOC「心臓障害」に分類される有害事象は 3 例/20 例（15.0%）に 4 件認められた。

PT 別では、「心不全」が 1 例/20 例（5.0%）、「動悸」が 2 例/20 例（10.0%）に認められた。

2.7.4.2.1.5.3　耳および迷路障害

1. PEMPHIX 試験（海外）

(1) 二重盲検期

PEMPHIX 試験の二重盲検期において、SOC「耳および迷路障害」に分類される有害事象は RTX 群では認められず、MMF 群の 1 例/68 例（1.5%）に 1 件発現した。

PT 別では、MMF 群で「耳鳴」が 1 例/68 例（1.5%）に認められた。

(2)　後観察期
後観察期では、SOC「耳および迷路障害」に分類される有害事象は収集されなかった。

2.　KCTR-D006 試験（国内）
KCTR-D006 試験において、SOC「耳および迷路障害」に分類される有害事象は 1 例/20 例（5.0%）に 1 件認められた。
PT 別では、「感音性難聴」が 1 例/20 例（5.0%）に認められた。

2.7.4.2.1.5.4　内分泌障害

1.　PEMPHIX 試験（海外）
(1)　二重盲検期
PEMPHIX 試験の二重盲検期において、SOC「内分泌障害」に分類される有害事象は RTX 群では認められず、MMF 群の 3 例/68 例（4.4%）に 3 件発現した。
PT 別では、MMF 群で「クッシング様症状」、「甲状腺機能低下症」、及び「甲状腺腫瘤」が各 1 例/68 例（1.5%）に認められた。

(2)　後観察期
後観察期では、SOC「内分泌障害」に分類される有害事象は収集されなかった。

2.　KCTR-D006 試験（国内）
KCTR-D006 試験において、SOC「内分泌障害」に分類される有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.5　眼障害

1.　PEMPHIX 試験（海外）
(1)　二重盲検期
PEMPHIX 試験の二重盲検期において、SOC「眼障害」に分類される有害事象が RTX 群の 5 例/67 例（7.5%）に 6 件、MMF 群の 7 例/68 例（10.3%）に 7 件発現した。
PT 別では、RTX 群で「眼瞼炎」2 例/67 例（3.0%）、「嚢下白内障」、「アレルギー性結膜炎」、「ドライアイ」、及び「眼のアレルギー」が各 1 例/67 例（1.5%）であった。MMF 群では、「霧視」2 例/68 例（2.9%）、「網脈絡膜症」、「眼痛」、「高眼圧症」、「視力障害」、及び「眼球乾燥症」が各 1 例/68 例（1.5%）に認められた。

(2)　後観察期
後観察期では、SOC「眼障害」に分類される有害事象は収集されなかった。

2.　KCTR-D006 試験（国内）
KCTR-D006 試験において、SOC「眼障害」に分類される有害事象は 4 例/20 例（20.0%）に 5 件認められた。
PT 別では、「白内障」、「結膜出血」、「ドライアイ」、「緑内障」、及び「網膜浮腫」が各 1 例/20 例（5.0%）に認められた。

2.7.4.2.1.5.6　　胃腸障害

1.　PEMPHIX 試験（海外）

(1)　二重盲検期

PEMPHIX 試験の二重盲検期において、SOC「胃腸障害」に分類される有害事象が RTX 群の 17 例/67 例（25.4%）に 35 件、MMF 群の 25 例/68 例（36.8%）に 37 件発現した。

PT 別では、RTX 群で「下痢」3 例/67 例（4.5%）、「悪心」、「腹痛」、「胃食道逆流性疾患」、及び「嘔吐」が各 2 例/67 例（3.0%）、「消化不良」、「便秘」、「上腹部痛」、「嚥下痛」、「歯痛」、「腹部膨満」、「根尖肉芽腫」、「慢性胃炎」、「嚥下障害」、「イレウス」、「嵌頓臍ヘルニア」、「口腔白斑症」、「下部消化管出血」、「口腔内痛」、及び「舌不快感」が各 1 例/67 例（1.5%）であった。MMF 群では、「下痢」10 例/68 例（14.7%）、「悪心」4 例/68 例（5.9%）、「消化不良」、及び「口内乾燥」が各 3 例/68 例（4.4%）、「便秘」、及び「血便排泄」が各 2 例/68 例（2.9%）、「腹痛」、「上腹部痛」、「嚥下痛」、「歯痛」、「腹部不快感」、「裂肛」、「鼓腸」、「胃炎」、「歯肉びらん」、「吐血」、「痔核」、及び「歯の知覚過敏」が各 1 例/68 例（1.5%）に認められた。

(2)　後観察期

後観察期では、SOC「胃腸障害」に分類される有害事象は収集されなかった。

2.　KCTR-D006 試験（国内）

KCTR-D006 試験において、SOC「胃腸障害」に分類される有害事象は 4 例/20 例（20.0%）に 6 件認められた。

PT 別では、「齲歯」2 例/20 例（10.0%）、「腹痛」、「悪心」、及び「大腸ポリープ」が各 1 例/20 例（5.0%）に認められた。

2.7.4.2.1.5.7　　一般・全身障害および投与部位の状態

1.　PEMPHIX 試験（海外）

(1)　二重盲検期

PEMPHIX 試験の二重盲検期において、SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」に分類される有害事象が RTX 群の 12 例/67 例（17.9%）に 20 件、MMF 群の 20 例/68 例（29.4%）に 24 件発現した。

PT 別では、RTX 群で「疲労」5 例/67 例（7.5%）、「無力症」4 例/67 例（6.0%）、「末梢性浮腫」2 例/67 例（3.0%）、「インフルエンザ様疾患」、「非心臓性胸痛」、「発熱」、「熱感」、及び「肉芽腫」が各 1 例/67 例（1.5%）であった。MMF 群では、「末梢性浮腫」6 例/68 例（8.8%）、「無力症」4 例/68 例（5.9%）、「疲労」3 例/68 例（4.4%）、「インフルエンザ様疾患」、及び「非心臓性胸痛」が各 2 例/68 例（2.9%）、「発熱」、「悪寒」、「嚢胞」、「医療機器使用部位紅斑」、及び「末梢腫脹」が各 1 例/68 例（1.5%）に認められた。

(2)　後観察期

後観察期では、SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」に分類される有害事象は収集されなかった。

2.　KCTR-D006 試験（国内）

KCTR-D006 試験において、SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」に分類される有害事象は 2 例/20 例（10.0%）に 2 件認められた。

PT 別では、「浮腫」及び「発熱」が各 1 例/20 例（5.0%）に認められた。

2.7.4.2.1.5.8　肝胆道系障害

1.　PEMPHIX 試験（海外）

(1)　二重盲検期

PEMPHIX 試験の二重盲検期において、SOC「肝胆道系障害」に分類される有害事象は RTX 群では認められず、MMF 群の 2 例/68 例（2.9%）に 2 件発現した。

PT 別では、MMF 群で「胆石症」及び「肝炎」が各 1 例/68 例（1.5%）に認められた。

(2)　後観察期

後観察期では、SOC「肝胆道系障害」に分類される有害事象は収集されなかった。

2.　KCTR-D006 試験（国内）

KCTR-D006 試験において、SOC「肝胆道系障害」に分類される有害事象は 2 例/20 例（10.0%）に 2 件認められた。

PT 別では、「肝機能異常」が 2 例/20 例（10.0%）に認められた。

2.7.4.2.1.5.9　免疫系障害

1.　PEMPHIX 試験（海外）

(1)　二重盲検期

PEMPHIX 試験の二重盲検期において、SOC「免疫系障害」に分類される有害事象が RTX 群の 1 例/67 例（1.5%）に 1 件発現し、MMF 群では認められなかった。

PT 別では、RTX 群で「季節性アレルギー」が 1 例/67 例（1.5%）に認められた。

(2)　後観察期

後観察期では、SOC「免疫系障害」に分類される重篤な有害事象が RTX 群の 1 例/66 例（1.5%）に 1 件発現し、MMF 群では認められなかった。

PT 別では、RTX 群で「血球貪食性リンパ組織球症」が 1 例/66 例（1.5%）に認められた。

2.　KCTR-D006 試験（国内）

KCTR-D006 試験において、SOC「免疫系障害」に分類される有害事象は 1 例/20 例（5.0%）に 1 件認められた。

PT 別では、「低γグロブリン血症」が 1 例/20 例（5.0%）に認められた。

2.7.4.2.1.5.10　感染症および寄生虫症

PEMPHIX 試験及び KCTR-D006 試験における「感染症および寄生虫症」の発現状況については、「2.7.4.2.1.4.2 感染症」を参照のこと。

2.7.4.2.1.5.11　　傷害、中毒および処置合併症

1.　PEMPHIX 試験（海外）

(1)　二重盲検期

PEMPHIX 試験の二重盲検期において、SOC「傷害、中毒および処置合併症」に分類される有害事象が RTX 群の 20 例/67 例（29.9%）に 31 件、MMF 群の 9 例/68 例（13.2%）に 11 件発現した。

PT 別では、RTX 群で「注入に伴う反応」15 例/67 例（22.4%）、「四肢損傷」2 例/67 例（3.0%）、「軟骨損傷」、「転倒」、「腰椎骨折」、「骨盤骨折」、「仙腸関節骨折」及び「歯牙破折」が各 1 例/67 例（1.5%）であった。MMF 群では、「注入に伴う反応」6 例/68 例（8.8%）、「偶発的過量投与」、「過量投与」、「脊椎骨折」、及び「サンバーン」が各 1 例/68 例（1.5%）に認められた。

(2)　後観察期

後観察期では、SOC「傷害、中毒および処置合併症」に分類される重篤な有害事象が RTX 群の 1 例/66 例（1.5%）に 1 件発現し、MMF 群では認められなかった。

PT 別では、RTX 群で「交通事故」が 1 例/66 例（1.5%）に認められた。

2.　KCTR-D006 試験（国内）

KCTR-D006 試験において、SOC「傷害、中毒および処置合併症」に分類される有害事象は 5 例/20 例（25.0%）に 6 件認められた。

PT 別では、「靭帯捻挫」、「橈骨骨折」、「外傷性潰瘍」、「注入に伴う反応」、及び「熱傷」が各 1 例/20 例（5.0%）に認められた。

2.7.4.2.1.5.12　　臨床検査

1.　PEMPHIX 試験（海外）

(1)　二重盲検期

PEMPHIX 試験の二重盲検期において、SOC「臨床検査」に分類される有害事象が RTX 群の 7 例/67 例（10.4%）に 11 件、MMF 群の 6 例/68 例（8.8%）に 6 件発現した。

PT 別では、RTX 群で「血中乳酸脱水素酵素増加」、「体重増加」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「血中アルカリホスファターゼ増加」、「血中卵胞刺激ホルモン増加」、「血中甲状腺刺激ホルモン増加」、「好酸球数増加」、「肝酵素上昇」、「好中球数増加」、及び「白血球数増加」が各 1 例/67 例（1.5%）に認められた。MMF 群では、「血中乳酸脱水素酵素増加」及び「トランスアミナーゼ上昇」が各 2 例/68 例（2.9%）、「体重増加」及び「体重減少」が各 1 例/68 例（1.5%）に認められた。

(2)　後観察期

後観察期では、SOC「臨床検査」に分類される有害事象は収集されなかった。

2.　KCTR-D006 試験（国内）

KCTR-D006 試験において、SOC「臨床検査」に分類される有害事象は 6 例/20 例（30.0%）に 8 件認められた。PT 別では、「血中尿素増加」2 例/20 例（10.0%）、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加」、「尿中ブドウ糖陽性」、「免疫グロブリン減少」、及び「体重増加」が各 1 例/20 例（5.0%）に認められた。

2.7.4.2.1.5.13　代謝および栄養障害

1. PEMPHIX 試験（海外）

(1) 二重盲検期

PEMPHIX 試験の二重盲検期において、SOC「代謝および栄養障害」に分類される有害事象が RTX 群の 15 例/67 例（22.4%）に 21 件、MMF 群の 10 例/68 例（14.7%）に 11 件発現した。

PT 別では、RTX 群で「低リン酸血症」5 例/67 例（7.5%）、「高血糖」3 例/67 例（4.5%）、「低カリウム血症」及び「高カリウム血症」が各 2 例/67 例（3.0%）、「糖尿病」、「高アミラーゼ血症」、「ビタミン D 欠乏」、「食欲減退」、「脂質異常症」、及び「高カルシウム血症」が各 1 例/67 例（1.5%）であった。MMF 群では、「低カリウム血症」、「糖尿病」、及び「高アミラーゼ血症」が各 2 例/68 例（2.9%）、「高血糖」、「ビタミン D 欠乏」、「過食」、「低血糖」、及び「鉄欠乏」が各 1 例/68 例（1.5%）に認められた。

(2) 後観察期

後観察期では、SOC「代謝および栄養障害」に分類される有害事象は収集されなかった。

2. KCTR-D006 試験（国内）

KCTR-D006 試験において、SOC「代謝および栄養障害」に分類される有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.14　筋骨格系および結合組織障害

1. PEMPHIX 試験（海外）

(1) 二重盲検期

PEMPHIX 試験の二重盲検期において、SOC「筋骨格系および結合組織障害」に分類される有害事象が RTX 群の 16 例/67 例（23.9%）に 26 件、MMF 群の 13 例/68 例（19.1%）に 17 件発現した。

PT 別では、RTX 群で「関節痛」及び「背部痛」が各 6 例/67 例（9.0%）、「筋痙縮」2 例/67 例（3.0%）、「四肢痛」、「筋力低下」、「筋骨格痛」、「背部障害」、「滑液包炎」、「椎間板突出」、「筋肉痛」、及び「関節リウマチ」が各 1 例/67 例（1.5%）であった。MMF 群では、「関節痛」、「筋痙縮」、及び「四肢痛」が各 2 例/68 例（2.9%）、「背部痛」、「筋力低下」、「筋骨格痛」、「関節障害」、「椎間板偏位」、「筋肉疲労」、「筋攣縮」、「筋骨格系胸痛」、「骨減少症」、「顎痛」、及び「脊椎痛」が各 1 例/68 例（1.5%）に認められた。

(2) 後観察期

後観察期では、SOC「筋骨格系および結合組織障害」に分類される有害事象は収集されなかった。

2. KCTR-D006 試験（国内）

KCTR-D006 試験において、SOC「筋骨格系および結合組織障害」に分類される有害事象は 2 例/20 例（10.0%）に 3 件認められた。

PT 別では、「背部痛」、「骨壊死」、及び「足変形」が各 1 例/20 例（5.0%）に認められた。

2.7.4.2.1.5.15　良性、悪性および詳細不明の新生物

1. PEMPHIX 試験（海外）

(1) 二重盲検期

PEMPHIX 試験の二重盲検期において、SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物」に分類される有害事象は RTX 群では認められず、MMF 群の 3 例/68 例（4.4%）に 3 件発現した。

PT 別では、MMF 群で「多形性腺腫」、「顎痛」、及び「脊椎痛」が各 1 例/68 例（1.5%）に認められた。

(2) 後観察期

後観察期では、SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物」に分類される有害事象は収集されなかった。

2. KCTR-D006 試験（国内）

KCTR-D006 試験において、SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物」に分類される有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.16　神経系障害

1. PEMPHIX 試験（海外）

(1) 二重盲検期

PEMPHIX 試験の二重盲検期において、SOC「神経系障害」に分類される有害事象が RTX 群の 17 例/67 例（25.4%）に 30 件、MMF 群の 19 例/68 例（27.9%）に 22 件発現した。

PT 別では、RTX 群で「頭痛」10 例/67 例（14.9%）、「浮動性めまい」4 例/67 例（6.0%）、「錯感覚」2 例/67 例（3.0%）、「神経痛」、「失神寸前の状態」、「不随意性筋収縮」、「神経圧迫」、「坐骨神経痛」、「副鼻腔炎に伴う頭痛」、及び「失神」が各 1 例/67 例（1.5%）であった。MMF 群では、「頭痛」6 例/68 例（8.8%）、「浮動性めまい」、「顔面麻痺」、及び「感覚鈍麻」が各 2 例/68 例（2.9%）、「錯感覚」、「神経痛」、「失神寸前の状態」、「味覚不全」、「記憶障害」、「片頭痛」、「末梢性ニューロパチー」、「偽性麻痺」、及び「振戦」が各 1 例/68 例（1.5%）に認められた。

(2) 後観察期

後観察期では、SOC「神経系障害」に分類される重篤な有害事象が RTX 群の 2 例/66 例（3.0%）に 2 件発現し、MMF 群では認められなかった。

PT 別では、RTX 群で「脳血管発作」及び「失神」が各 1 例/66 例（1.5%）に認められた。

2. KCTR-D006 試験（国内）

KCTR-D006 試験において、SOC「神経系障害」に分類される有害事象は 2 例/20 例（10.0%）に 4 件認められた。

PT 別では、「頭痛」、「末梢性ニューロパチー」、及び「自律神経ニューロパチー」が各 1 例/20 例（5.0%）に認められた。

2.7.4.2.1.5.17　製品の問題

1. PEMPHIX 試験（海外）

(1) 二重盲検期

PEMPHIX 試験の二重盲検期において、SOC「製品の問題」に分類される有害事象は RTX 群の 1 例/67 例（1.5%）に 1 件発現した。

PT 別では、RTX 群で「脊椎痛」各 1 例/68 例（1.5%）に認められた。

(2) 後観察期

後観察期では、SOC「製品の問題」に分類される有害事象は収集されなかった。

2. KCTR-D006 試験（国内）

KCTR-D006 試験において、SOC「製品の問題」に分類される有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.18　精神障害

1. PEMPHIX 試験（海外）

(1) 二重盲検期

PEMPHIX 試験の二重盲検期において、SOC「精神障害」に分類される有害事象が RTX 群の 5 例/67 例（7.5%）に 5 件、MMF 群の 11 例/68 例（16.2%）に 11 件発現した。

PT 別では、RTX 群で「睡眠障害」2 例/67 例（3.0%）、「不眠症」、「うつ病」、及び「精神運動制止遅滞」が各 1 例/67 例（3.0%）に認められた。MMF 群では、「不眠症」6 例/68 例（8.8%）、「不安」3 例/67 例（4.4%）、「うつ病」2 例/68 例（2.9%）に認められた。

(2) 後観察期

後観察期では、SOC「精神障害」に分類される有害事象は収集されなかった。

2. KCTR-D006 試験（国内）

KCTR-D006 試験において、SOC「精神障害」に分類される有害事象は 1 例/20 例（5.0%）に 1 件認められた。

PT 別では、「不眠」が 1 例/20 例（5.0%）に認められた。

2.7.4.2.1.5.19　腎および尿路障害

1. PEMPHIX 試験（海外）

(1) 二重盲検期

PEMPHIX 試験の二重盲検期において、SOC「腎および尿路障害」に分類される有害事象が RTX 群の 6 例/67 例（9.0%）に 7 件、MMF 群の 5 例/68 例（7.4%）に 6 件発現した。

PT 別では、RTX 群で「血尿」2 例/67 例（3.0%）、「腎結石症」、「頻尿」、「蛋白尿」、「腎障害」、及び「腎不全」が各 1 例/67 例（1.5%）であった。MMF 群では、「排尿困難」、及び「腎仙痛」が各 2 例/68 例（2.9%）、「腎結石症」及び「尿閉」が各 1 例/68 例（1.5%）に認められた。

(2) 後観察期

後観察期では、SOC「腎および尿路障害」に分類される有害事象は収集されなかった。

2.　KCTR-D006 試験（国内）

KCTR-D006 試験において、SOC「腎および尿路障害」に分類される有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.20　　生殖系および乳房障害

1.　PEMPHIX 試験（海外）

(1)　二重盲検期

PEMPHIX 試験の二重盲検期において、SOC「生殖系および乳房障害」に分類される有害事象が RTX 群の 3 例/67 例（4.4%）に 4 件、MMF 群の 3 例/68 例（2.2%）に 4 件発現した。

PT 別では、RTX 群で「無月経」、「希発月経」、「陰茎分泌物」、及び「陰部そう痒症」が各 1 例/67 例（1.5%）に認められた。MMF 群においても、「無月経」、「希発月経」、「陰茎分泌物」、及び「陰部そう痒症」が各 1 例/68 例（1.5%）に認められた。

(2)　後観察期

後観察期では、SOC「生殖系および乳房障害」に分類される有害事象は収集されなかった。

2.　KCTR-D006 試験（国内）

KCTR-D006 試験において、SOC「生殖系および乳房障害」に分類される有害事象は 1 例/20 例（5.0%）に 1 件認められた。

PT 別では、「月経過多」が 1 例/20 例（5.0%）に認められた。

2.7.4.2.1.5.21　　呼吸器、胸郭および縦隔障害

1.　PEMPHIX 試験（海外）

(1)　二重盲検期

PEMPHIX 試験の二重盲検期において、SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に分類される有害事象が RTX 群の 15 例/67 例（22.4%）に 22 件、MMF 群の 13 例/68 例（19.1%）に 16 件発現した。

PT 別では、RTX 群で「咳嗽」6 例/67 例（9.0%）、「口腔咽頭痛」4 例/67 例（6.0%）、「呼吸困難」3 例/67 例（4.5%）、「肺塞栓症」、「鼻出血」、「喘息」、「気管支障害」、「鼻中隔穿孔」、「副鼻腔分泌過多」、「アレルギー性鼻炎」、「副鼻腔うっ血」、及び「睡眠時無呼吸症候群」が各 1 例/67 例（1.5%）に認められた。MMF 群では、「口腔咽頭痛」3 例/68 例（4.4%）、「咳嗽」、「呼吸困難」、及び「肺塞栓症」が各 2 例/68 例（2.9%）、「鼻出血」、「急性肺水腫」、「息詰まり」、「慢性閉塞性肺疾患」、「鼻中隔穿孔」、「咽頭紅斑」、及び「肺うっ血」が各 1 例/68 例（0.7%）に認められた。

(2)　後観察期

後観察期では、SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に分類される有害事象は収集されなかった。

2.　KCTR-D006 試験（国内）

KCTR-D006 試験において、SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に分類される有害事象は 1 例/20 例（5.0%）に 1 件認められた。

PT 別では、「咳嗽」が 1 例/20 例（5.0%）に認められた。

2.7.4.2.1.5.22　　皮膚および皮下組織障害

1.　PEMPHIX 試験（海外）

(1)　二重盲検期

PEMPHIX 試験の二重盲検期において、SOC「皮膚および皮下組織障害」に分類される有害事象が RTX 群の 15 例/67 例（22.4%）に 25 件、MMF 群の 13 例/68 例（19.1%）に 18 件発現した。

PT 別では、RTX 群で「そう痒症」3 例/67 例（4.5%）、「脱毛症」及び「脂漏性皮膚炎」、「接触皮膚炎」、「爪線状隆起」、及び「酒さ」が各 2 例/67 例（3.0%）、「ざ瘡様皮膚炎」、「湿疹」、「老人性紫斑」、「アンドロゲン性脱毛症」、「水疱」、「びまん性脱毛症」、「異汗性湿疹」、「多毛症」、「爪甲脱落症」、「光線過敏性反応」、「乾癬」、及び「皮膚亀裂」が各 1 例/67 例（1.5%）に認められた。MMF 群では、「脱毛症」5 例/68 例（7.4%）、「そう痒症」、「ざ瘡」、及び「皮膚潰瘍」が各 2 例/68 例（2.9%）、「脂漏性皮膚炎」、「ざ瘡様皮膚炎」、「湿疹」、「老人性紫斑」、「皮膚炎」、「間擦疹」、及び「そう痒症」が各 1 例/68 例（1.5%）に認められた。

(2)　後観察期

後観察期では、SOC「皮膚および皮下組織障害」に分類される重篤な有害事象は RTX 群では認められず、MMF 群の 1 例/58 例（1.7%）に 1 件発現した。

PT 別では、MMF 群で「好中球性皮膚症」が 1 例/68 例（0.7%）に認められた。

2.　KCTR-D006 試験（国内）

KCTR-D006 試験において、SOC「皮膚および皮下組織障害」に分類される有害事象は 3 例/20 例（15.0%）に 4 件認められた。

PT 別では、「脂漏性皮膚炎」及び「中毒性皮疹」が各 1 例/20 例（5.0%）に認められた。

2.7.4.2.1.5.23　　血管障害

1.　PEMPHIX 試験（海外）

(1)　二重盲検期

PEMPHIX 試験の二重盲検期において、SOC「血管障害」に分類される有害事象が RTX 群の 7 例/67 例（10.4%）に 9 件、MMF 群の 5 例/68 例（7.4%）に 6 件発現した。

PT 別では、RTX 群で「高血圧」及び「低血圧」が 2 例/67 例（3.0%）、「深部静脈血栓症」、「潮紅」、及び「四肢静脈血栓症」が各 1 例/67 例（1.5%）に認められた。MMF 群では、「高血圧」4 例/68 例（5.9%）、「低血圧」及び「部静脈血栓症」が各 1 例/68 例（1.5%）に認められた。

(2)　後観察期

後観察期では、SOC「血管障害」に分類される有害事象は収集されなかった。

2.　KCTR-D006 試験（国内）

KCTR-D006 試験において、SOC「血管障害」に分類される有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

1.　PEMPHIX 試験（海外）

(1)　二重盲検期

PEMPHIX 試験の二重盲検期において、死亡、重篤な有害事象及び治験中止原因となった有害事象の記述が、治験総括報告書に示されている（5.3.5.1-1　p.202~p.253）。

(2)　後観察期

PEMPHIX 試験の後観察期において、死亡例及び治験中止原因となった有害事象は認められなかった。重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象の記述が、治験総括報告書に示されている（5.3.5.1-2　p.36~p.52）。

2.　KCTR-D006 試験（国内）

KCTR-D006 試験において、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象及び治験中止原因となった有害事象の記述が、治験総括報告書に示されている（5.3.5.2-1　p.80~p.83）。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

2.7.4.3.1　血液学的及び生化学的検査

1.　PEMPHIX 試験（海外）

(1)　二重盲検期

血液学的検査について、赤血球に関するパラメータ（赤血球数、ヘモグロビン値、及びヘマトクリット値）及び血小板数の平均値及び中央値は、二重盲検期間を通じて、RTX 群及び MMF 群ともに基準値範囲内の値を維持した。

総白血球数の平均値及び中央値は、二重盲検期間を通して緩やかに基準値範囲内へと推移し（RTX 群：12.4×10^9/L から 6.7×10^9/L、MMF 群：12.2×10^9/L から 8.1×10^9/L）、好中球数も同様の推移をみせた（RTX 群：9.7×10^9/L から 4.2×10^9/L、MMF 群：9.3×10^9/L から 5.6×10^9/L）。

RTX 群では、初回投与後に好中球数の平均値及び中央値が一時的に基準値を超え、96.7%の症例で好中球数が基準上限値を超えたが、Week 2 の本薬投与前までには回復した。同様の上昇が本薬 3 回目投与及び 4 回目投与時にも認められたが、基準値範囲内の推移であった。

好塩基球及び好酸球数の平均値及び中央値は、二重盲検期間を通じて、RTX 群及び MMF 群ともに基準値範囲内の値を維持した。

リンパ球数の平均値及び中央値は、RTX 群及び MMF 群ともに二重盲検期間を通じて僅かに減少したものの、基準値範囲内の値を維持した。RTX 群では、本薬初回投与の際の前投与として静注メチルプレドニゾロンを投与した 92.1%症例で、本薬投与直後にリンパ球数が一時的に基準下限値よりも減少した。同様の現象が本薬 2 回目投与後に 96.6%の症例で、本薬 3 回目投与後には 83.3%の症例で、本薬 4 回目投与後には 79.6%の症例で認められた。リンパ球数にみられたこれらの減少は、次の採血時点までには本薬投与前の値まで回復した。B 細胞数は本薬初回投与後に減少し始めた。末梢血 T 細胞数の平均値及び中央値は、二重盲検期間を通じて、RTX 群及び MMF 群ともに基準値範囲内の値を維持した。RTX 群では、本薬投与の際の前投与として静注メチルプレドニゾロン（mPSL）を投与した症例で、CD3、CD4、及び CD8 陽性細胞数が本薬投与直後に基準下限値よりも減少した。CD3、CD4、及び CD8 陽性細胞数が減少した症例の割合は、本薬の初回投与後にはそれぞれ、98.3%、98.3%、及び 91.7%、2 回目投与後には 98.2%、100%、及び 71.9%、

3 回目投与時には 98.3%、98.1%、及び 69.8%、4 回目投与時には 98%、100%、及び 60.8%であったが、次の採血時点までには本薬投与前の値まで回復した。

なお、RTX 群でみられた、リンパ球数及び CD3、CD4、及び CD8 陽性細胞数の一過性の減少は、MMF 群で前投与に生理食塩水を投与した際は認められなかった。

単球数は、二重盲検期間を通じて、RTX 群及び MMF 群ともに基準値範囲内の値を維持した。RTX 群では、本薬投与直後に単球数が一時的に基準下限値よりも低下し、本薬の初回投与後には 1.6%、2 回目投与後には 32.2%、3 回目投与時には 48.1%、4 回目投与時には 50.0%の症例で低下が認められた。その他の観察時点において、単球数が基準下限値を下回る症例の割合が 1.7%を超えることはなかった。

RTX 群及び MMF 群ともに、1 例以上で発現した grade 3 又は grade 4 の血液検査異常はリンパ球数減少のみであった。

RTX 群では、grade 3 又は grade 4 のリンパ球数減少が 59 例中 38 例（64%）で認められ、そのうちベースラインで正常値を示していた 29 例では当該事象が本薬投与後に新たに生じたが、一過性の減少であった。

MMF 群では、grade 3 のリンパ球数減少が 63 例中 10 例（15.9%）で認められ、そのうち 6 例はベースラインで正常値を示していた。

生化学的検査について、総蛋白、アルブミン、カリウム、カルシウム、ナトリウム、クロール、重炭酸塩、AST、ALT、ビリルビン、直接ビリルビン、アルカリホスファターゼ、乳酸脱水素酵素、クレアチニン、尿素窒素、尿酸、及びアミラーゼ値の平均値及び中央値は、二重盲検期間を通じて、RTX 群及び MMF 群ともに基準値範囲内の値を維持した。血糖値の平均値及び中央値は、摂食を考慮した採血タイミングでなかったことから、空腹時血糖値の基準値を上回ったが、二重盲検期間を通じて、RTX 群及び MMF 群ともに安定していた。

RTX 群では、本薬投与の際の前投与として静注 mPSL を投与した症例で、Week 24（本薬 3 回目投与時）及び Week 26（本薬 4 回投与時）の本薬投与後に無機リン値が一時的に基準下限値を下回った（Week 24 投与後 44%、Week 26 投与後 41.8%の症例で発現した）が、次採血時点までには本薬投与前の値まで回復した。無機リンの一過性の減少は、前投与に生理食塩水を投与した MMF 群では認められなかった。RTX 群の 5 例（7.5%）で生じた無機リン減少は有害事象「低リン酸血症」として報告されているが、全ての事象の回復が確認されている。

MMF 群では、1 例で基準上限値の 3 倍を上回る「アミラーゼ高値」が発現し、当該症例は有害事象「高アミラーゼ血症」により試験治療を中止したが、対症療法なく回復した。

RTX 群で多く発現した grade 3 又は grade 4 の生化学的検査値異常は、「無機リン減少」［23 例/65 例（35.4%）、いずれも grade 3、22 例はベースライン値正常］、「尿酸高値」［6 例/65 例（9.2%）、いずれも grade 3、本薬投与後に新規発現］、及び「カリウム高値」［3 例/57 例（5.3%）、grade 3：2 例及び grade 4：1 例、いずれもベースライン値正常］であった。

MMF 群で多く発現した grade 3 又は grade 4 の生化学的検査値異常は、尿酸高値｛5 例/65 例（7.7%）、grade 3：4 例［ベースライン値正常］、grade 4：1 例［ベースライン値高値］｝、アミラーゼ高値｛4 例/57 例（7.0%）、grade 3：3 例［2 例はベースライン値正常、1 例はベースライン値高値］｝、及びカリウム高値［3 例/57 例（5.3%）、grade 3：3 例、いずれも治験薬投与後に新規に発現］であった。

血液学的及び生化学的検査の詳細は、5.3.5.1-1　7.11.1 及び 5.3.5.1-1　7.11.2 を参照のこと。

(2)　後観察期

CD3、CD4、及び CD8 の平均値及び中央値については、後観察期を通じて、RTX 群及び MMF 群ともに基準値範囲内の値を維持した。

2.　KCTR-D006 試験（国内）

本薬投与前後の各時点の測定値（平均値）に特記すべき変化は認められなかった。

血液学的及び生化学的検査に関連した有害事象として「血中尿素増加」（3 件）、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」（1 件）、「γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加」（1 件）、「尿中ブドウ糖陽性」（1 件）が認められた。これらはいずれも非重篤で grade 1 であり、本薬との因果関係は「γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加」以外は因果関係なしと判定され、転帰はいずれも軽快又は回復であった。

2.7.4.3.2　免疫グロブリン

1.　PEMPHIX 試験（海外）

(1)　二重盲検期

IgG、IgA 及び IgM の二重盲検期間を通した平均値及び中央値を表 2.7.4.3.2-1 に示す。

IgG 及び IgA は、二重盲検期間を通じて、RTX 群及び MMF 群ともに安定しており、いずれも基準値範囲内の値を維持した。

RTX 群で IgG が基準下限値を下回った症例の割合は、ベースライン、Week 16、Week 24、Week 40、及び Week 52 でそれぞれ、6.1%、9.8%、3.4%、3.5%、及び 4.3%であった。IgA が基準下限値を下回った症例の割合は同様に、0%、0%、1.7%、0%、及び 0%、IgM が基準下限値を下回った症例の割合も同様に、7.6%、24.6%、27.1%、29.8%、及び 29.8%であった。RTX 群では、ベースラインで IgG 及び IgM 低値であった 1 例で重篤な「皮膚感染」（発現日：Day 8、grade 3、本薬との因果関係なし）が発現したが、RTX 群で IgG が低値であったその他の症例において重篤な感染症は認められなかった。

MMF 群で IgG が基準下限値を下回った症例の割合は、ベースライン、Week 16、Week 24、Week 40、及び Week 52 でそれぞれ、6.0%、1.8%、2.2%、0%、及び 0%、IgA が基準下限値を下回った症例の割合は同様に、0%、1.8%、2.2%、2.7%、及び 3.6%、IgM が基準下限値を下回った症例の割合も同様に、11.9%、23.2%、28.3%、24.3%、及び 28.6%であった。MMF 群では、ベースラインで IgM 低値であった 1 例で重篤な「肺炎」及び「インフルエンザ」（発現日：Day 70 及び Day 71、「肺塞栓症」に合併して発現し、MMF による試験治療中止となった）が発現し、二重盲検期間を通じて IgM 低値であった 1 例では「腎盂腎炎」（発現日：Day 187）が発現した。MMF 群で IgG が低値であったその他の症例において重篤な感染症は認められなかった。

表 2.7.4.3.2-1　PEMPHIX 試験の IgG、IgA 及び IgM 低値症例の割合

	Patients (%) with IgG, IgA, and IgM levels < LLN					
	IgG		IgA		IgM	
Visit	RTX arm n = 67	MMF arm n = 68	RTX arm n = 67	MMF arm n = 68	RTX arm n = 67	MMF arm n = 68
Baseline	6.1	6.0	0	0	7.6	11.9
Week 16	9.8	1.8	0	1.8	24.6	23.2
Week 24	3.4	2.2	1.7	2.2	27.1	28.3
Week 40	3.5	0	0	2.7	29.8	24.3
Week 52	4.3	0	0	3.6	29.8	28.6

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 57。

(2)　後観察期

IgG 及び IgA は、後観察期を通じて、RTX 群及び MMF 群ともに安定しており、いずれも基準値範囲内の値を維持した。

RTX 群では、3 例で後観察期を通して IgG が基準下限値を下回ったが、IgA が基準下限値を下回ることはなかった。IgM について、後観察期で基準下限値を下回った症例の割合は、Week 12、Week 24、Week 36、及び Week 48 でそれぞれ、27.5%、25.5%、23.1%、及び 22.9%であった。後観察期で IgM 低値を示した症例は二重盲検期間より低値を示していたが、後観察期にて CD19 の回復後に IgM も回復した。また、後観察期を通じて IgM 低値であった RTX 群の 1 例で grade 2 の非重篤な「感染性嚢腫」が発現したが、IgG 又は IgM が低値であったその他の症例において重篤な感染症は認められなかった。

2. KCTR-D006 試験（国内）

IgG、IgA 及び IgM の平均値を表 2.7.4.3.2-2 に、IgG、IgA 及び IgM の平均値の推移図を図 2.7.4.3.2-1 に示す。

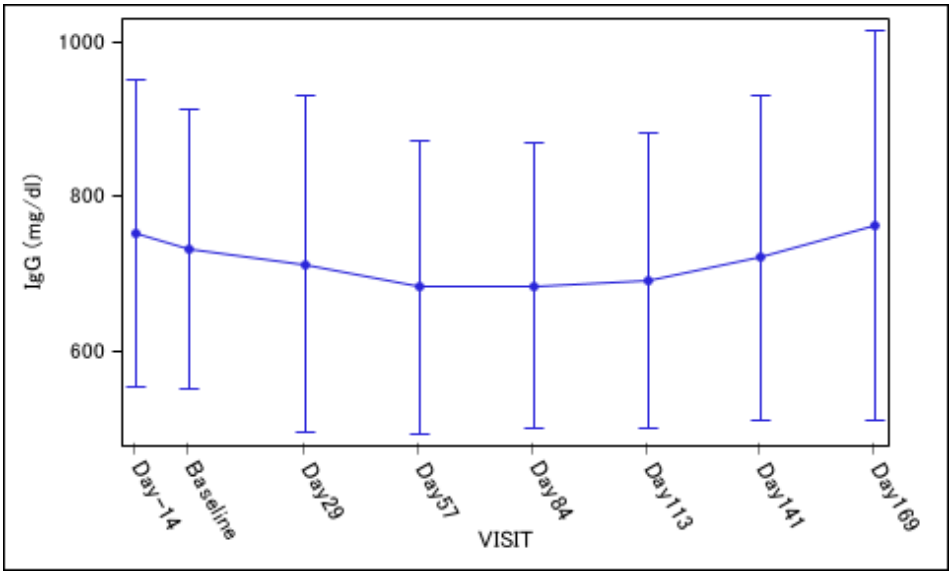
ベースライン（Day -1）以降の免疫グロブリン値（IgG、IgM 及び IgA）の平均値は、それぞれベースラインと比較して小幅ながら減少傾向がみられたが、IgG、IgA は観察期後半に増加に転じ、Day 169 にはほぼベースラインと同レベルとなった［IgG 及び IgA はそれぞれ 2 時点（中止時を除く）、IgM は Day 29 以降の全時点（中止時を除く）で有意差あり］。

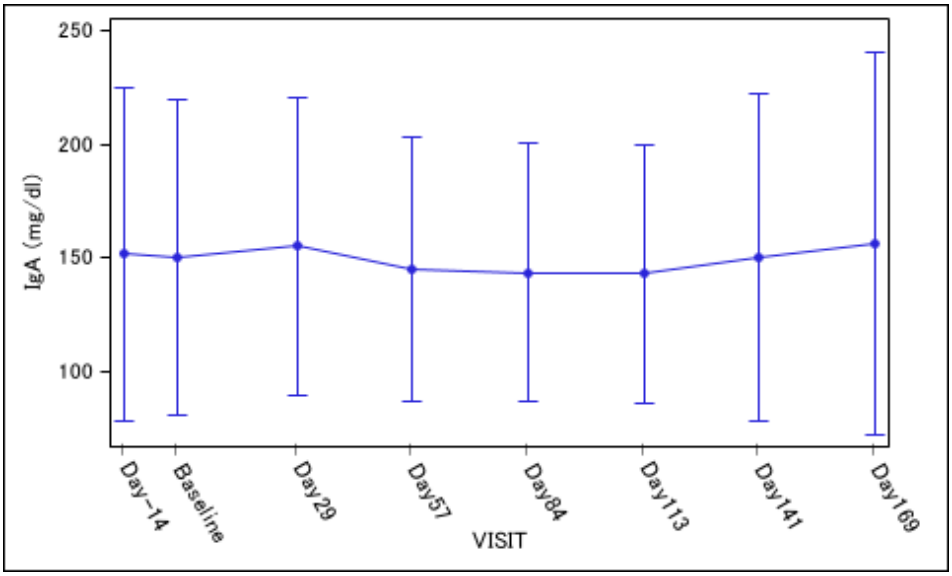
本薬の投与により免疫グロブリン値に大きな変動は認められず、小幅な減少がみられたのみであった。

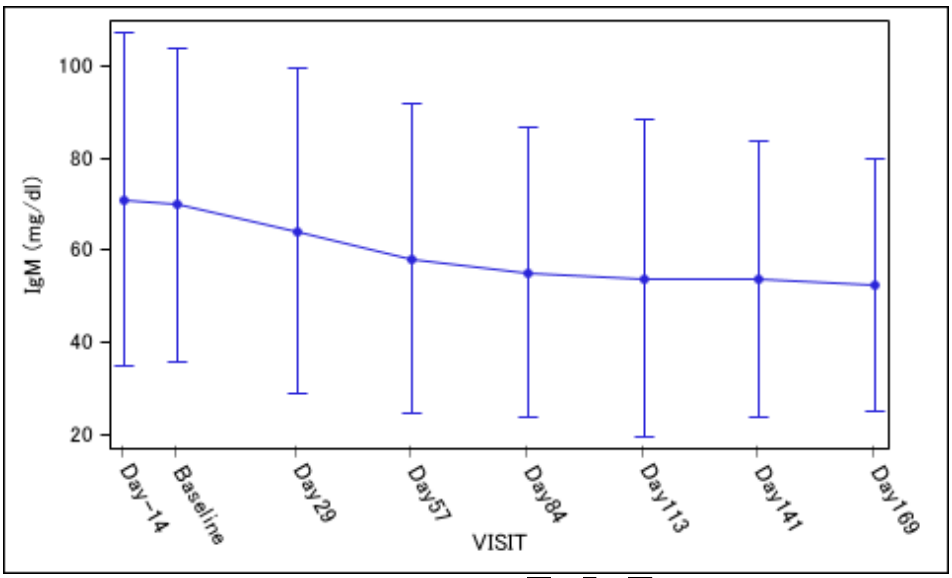
表 2.7.4.3.2-2　KCTR-D006 試験の IgG、IgA 及び IgM 値（FAS）

項目	時点	n	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	95%信頼区間	p 値[*1]
IgG	Day -14	20	752.28	197.35	506.0	722.00	1218.0	[659.92, 844.64]	0.047
[mg/dL]	Day -1	20	731.92	180.54	464.0	710.50	1111.0	[647.42, 816.42]	-
	Day 29	19	712.48	217.65	420.8	676.00	1299.0	[607.57, 817.38]	0.242
	Day 57	19	682.59	189.98	449.0	679.00	1180.0	[591.02, 774.15]	0.006
	Day 85	19	684.37	184.57	470.0	675.00	1155.0	[595.41, 773.34]	0.010
	Day 113	19	690.88	191.31	480.0	664.00	1226.0	[598.67, 783.09]	0.055
	Day 141	19	721.15	210.20	461.0	708.00	1193.0	[619.84, 822.47]	0.390
	Day 169	19	761.95	252.36	503.5	694.00	1488.0	[640.31, 883.58]	0.323
	中止時	1	688.00	-	688.0	688.00	688.0	[., .]	-
IgM	Day -14	20	71.13	36.35	24.0	67.50	146.0	[54.11, 88.14]	0.431
[mg/dL]	Day -1	20	69.87	33.97	25.4	71.50	138.0	[53.96, 85.77]	-
	Day 29	19	64.21	35.34	17.0	55.00	132.0	[47.18, 81.24]	0.001
	Day 57	19	58.22	33.57	11.2	51.00	125.0	[42.04, 74.40]	<0.001
	Day 85	19	55.06	31.57	9.9	52.00	116.0	[39.84, 70.27]	<0.001
	Day 113	19	53.87	34.51	9.2	41.00	143.0	[37.23, 70.50]	<0.001
	Day 141	19	53.89	30.07	9.0	49.00	121.0	[39.40, 68.38]	<0.001
	Day 169	19	52.42	27.42	8.0	46.00	114.0	[39.20, 65.63]	<0.001
	中止時	1	28.00	-	28.0	28.00	28.0	[., .]	-
IgA	Day -14	20	151.63	73.12	30.0	167.00	340.0	[117.41, 185.85]	0.603
[mg/dL]	Day -1	20	150.25	69.32	30.0	162.50	309.0	[117.80, 182.69]	-
	Day 29	19	155.18	65.22	53.0	161.00	310.0	[123.74, 186.61]	0.715
	Day 57	19	144.97	57.94	54.0	145.00	291.0	[117.05, 172.90]	0.037
	Day 85	19	143.81	56.39	50.0	126.00	279.0	[116.63, 170.98]	0.050
	Day 113	19	143.15	56.56	51.0	137.00	280.0	[115.89, 170.41]	0.031
	Day 141	19	150.64	71.83	52.0	138.80	302.0	[116.02, 185.26]	0.519
	Day 169	19	156.42	84.12	48.0	147.00	409.0	[115.87, 196.96]	0.991
	中止時	1	23.00	-	23.0	23.00	23.0	[.,.]	-

[*1] Student t-test
参照：5.3.5.2-1　表 11.4-8, CSR 新旧対照表（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）より作成。







参照：5.3.5.2-1　図 11.4-5 改変, CSR 新旧対照表（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。

図 2.7.4.3.2-1　KCTR-D006 試験の IgG、IgA 及び IgM 値の推移

2.7.4.4　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

1.　PEMPHIX 試験（海外）

(1)　二重盲検期

二重盲検期では、バイタルサインとして座位収縮期血圧、座位拡張期血圧、脈拍数、呼吸数、及び体温が記録され、二重盲検期間を通じて RTX 群及び MMF 群ともに安定しており、いずれも正常の範囲内であったことが確認されている。治験薬の投与中に両群のほとんどの症例で、バイタルサインに大きな変動は認められなかった。

RTX 群では infusion reaction が認められた 3 例でバイタルサインの変動に関連した有害事象が発現しており、それぞれ「不整脈」（重篤、grade 3、本薬初回投与時に発現）、「血圧低下」（非重篤、grade 1、本薬初回投与時に発現）、及び「低血圧」（「呼吸困難」、「意識消失」を併発、いずれの事象も grade 4、本薬 2 回目投与時に発現）が認められた。

MMF 群では、リツキシマブプラセボ投与時に 2 例でバイタルサインの変化に関連した有害事象が発現しており、「体温上昇」（非重篤、grade 3）、及び「低血圧」（非重篤、grade 2）が認められた。

試験中に発現した全てのバイタルサインの異常は、RTX 群及び MMF 群の全症例で回復が認められている。

(2)　後観察期

後観察期では、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。

2.　KCTR-D006 試験（国内）

KCTR-D006 試験では、本薬投与前後の各時点の測定値の平均値に特記すべき変化はみられなかった。

バイタルサインに関連した有害事象一覧を表 2.7.4.4-1 に示す。バイタルサインに関連した有害事象として「動悸」（3 件）及び「発熱」（1 件）が認められた。これらはいずれも grade 1、非重篤であり、「動悸」1 件以外について本薬との因果関係があると判定されたが、いずれも回復した。

表 2.7.4.4-1　KCTR-D006 試験のバイタルサインに関連した有害事象

症例識別コード	有害事象名（PT）	重症度（Grade）	重篤度	治験薬との因果関係	転帰
P-IDEC-01-04	動悸	1	非重篤	関係あり	回復
P-IDEC-01-04	動悸	1	非重篤	関係あり	回復
P-IDEC-01-05	動悸	1	非重篤	関係なし	回復
P-IDEC-02-01	発熱	1	非重篤	関係あり	回復

略語：PT, Preferred Term.
参照：5.3.5.2-1　表 12.5-1 より作成。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

2.7.4.5.1.1　既治療天疱瘡における有害事象発現について

1.　PEMPHIX 試験（海外）

(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。既治療例に発現した有害事象一覧を表 2.7.4.5.1.1-1 に示す。

表 2.7.4.5.1.1-1　PEMPHIX 試験の二重盲検期間にて既治療例に発現した有害事象（SAP）

	RTX (N=67)	MMF (N=68)	All Patients (N=135)
	Established (n=14)	Established (n=19)	Established (n=33)
Total number of patients with at least one AE	14 (100%)	17 (89.5%)	31 (93.9%)
Total number of AEs	83	65	148
Total number of deaths	0	0	0
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0	0	0
Total number of patients with at least one			
AE with fatal outcome	0	0	0
Serious AE	2 (14.3%)	2 (10.5%)	4 (12.1%)
Serious AE leading to withdrawal from treatment	0	0	0
Serious AE leading to dose modification/interruption	0	1 (5.3%)	1 (3.0%)
AE leading to withdrawal from treatment	0	1 (5.3%)	1 (3.0%)
AE leading to dose modification/ interruption	1 (7.1%)	4 (21.1%)	5 (15.2%)
Severe adverse event (at greatest intensity)*	2 (14.3%)	6 (31.6%)	8 (24.2%)
Adverse event assessed as related to study drug by investigator	6 (42.9%)	11 (57.9%)	17 (51.5%)
Serious adverse event assessed as related to study drug by investigator	1 (7.1%)	1 (5.3%)	2 (6.1%)
Specific AEs			
Corticosteroid-related	5 (35.7%)	7 (36.8%)	12 (36.4%)
Infections	10 (71.4%)	11 (57.9%)	21 (63.6%)
Serious Infections	2 (14.3%)	1 (5.3%)	3 (9.1%)
Opportunistic Infections	0	0	0
Infusion Related Reactions (IRRs)	2 (14.3%)	1 (5.3%)	3 (9.1%)
Serious Infusion Related Reactions (IRRs)	0	0	0

*Grade≧3 の重度の有害事象
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 58。

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%）に生じた。

RTX 群の既治療例のうち、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 群の既治療例のうち、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)　後観察期

後観察期では、既治療天疱瘡における有害事象の発現について評価していない。

2.　KCTR-D006 試験（国内）

KCTR-D006 試験は既治療の天疱瘡（腫瘍随伴性天疱瘡を除く）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。

2.7.4.5.2　外因性要因

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

2.7.4.5.3　薬物相互作用

本薬の代謝経路は、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。

2.7.4.5.4　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。

2.7.4.5.5　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。

2.7.4.5.6　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。

2.7.4.5.7　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。

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

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。

2.7.4.6　市販後データ

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

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

一方 2012 年 12 月 26 日に開催された医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、本薬の「免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患」及び「ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎」の公知申請の該当性が妥当と判断され、2013 年 1 月 31 日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会の事前評価において公知申請を行っても差し支えないとの判断がなされたことから、公知申請への該当性に係る報告書（案）が了承され、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 25 年 1 月 31 日付け薬食審査発 0131 第 5 号）、及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成 22 年 9 月 1 日付け事務連絡）に基づく医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、一変申請）を行い、2013 年 6 月 14 日に承認されている。

また、2013 年 12 月 26 日に「難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）」に関する効能又は効果追加の一変申請を行い、2014 年 8 月 29 日に「難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性）」に対して承認され、10 年間の再審査期間が付与されている。さらに、2014 年 9 月 26 日に「CD20 陽性の B 細胞非ホジキンリンパ腫」に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用及び維持療法に関する用法及び用量追加の一変申請を行い、2015 年 5 月 26 日に承認を得た。

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

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

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

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

「CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対する本薬の 90 分間投与」については、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の検討を経て、2015 年 8 月 31 日に開発要請を受けた。2017 年 8 月から 2018 年 11 月まで「未治療 CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象とした IDEC-C2B8 の臨床第 II 相試験」を実施し、本臨床試験データ、及び海外臨床第 III 相試験の結果をもとに、2020 年 3 月 27 日に用法及び用量変更のための一変申請を行い、2020 年 12 月 25 日に承認された。

また、2020 年 12 月 25 日に「全身性強皮症」に関する効能又は効果追加の一変申請を行い、2021 年 9 月 27 日に「全身性強皮症」に対して承認され、10 年間の再審査期間が付与されている。

2001 年 9 月販売以降、添付文書を適宜改訂し安全性に関する注意喚起を継続的に行ってきた。なお、20[redacted]年[redacted]月の再審査申請後は、「免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患」、「ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎」、「慢性特発性血小板減少性紫斑病」、及び「後天性血栓性血小板減少性紫斑病」の公知申請、「難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性）」、「CD20 陽性の B 細胞非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用及び維持療法に関する用法及び用量の追加」、「ABO 血液型不適合の腎移植及び肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制」、「慢性リンパ性白血病」、「CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対する本薬の 90 分間投与」及び「全身性強皮症」の一変申請とそれに伴う承認に係る添付文書改訂を行い、「CD20 陽性の B 細胞非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用及び維持療法に関する用法及び用量の追加」の添付文書改訂に合わせて、使用上の注意の B 型肝炎ウイルスキャリア患者又は既往感染者に対する記載、及び重大な副作用における B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪について、最新のガイドラインに合わせて記載整備を行った。

2.7.4.6.1　再審査期間中の安全性情報

2.7.4.6.1.1　再審査期間中の安全性情報概要

本薬は、2014 年 8 月 29 日に「難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性）」に対して承認され、10 年間の再審査期間が付与され、医薬品リスク管理計画書（risk management plan、以下、RMP）を作成している。また、2016 年 2 月 29 日に「ABO 血液型不適合の腎移植及び肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制」、2019 年 3 月 26 日に「CD20 陽性の慢性リンパ性白血病」、2021 年 9 月 27 日に「全身性強皮症」に対して承認され、10 年間の再審査期間が付与されている。

現在、これら 4 つの承認を対象に医薬品安全性監視活動を行っているが、その実施状況について表 2.7.4.6.1.1-1　に示す。

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

表 2.7.4.6.1.1-1　医薬品安全性監視活動の実施状況
（「難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性）」承認以降）

通常の医薬品安全性監視活動					
自発報告、文献・学会情報、外国措置情報、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価及び安全対策の検討					
追加の医薬品安全性監視活動					
追加の医薬品安全性監視活動の名称	収集症例数	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況及び今後の対応案	報告書の作成予定日
NS における市販直後調査	該当せず	該当せず	承認取得時から 6 ヵ月後	終了	2015 年 4 月作成済み
NS における使用成績調査（全例調査）	981 例（小児 445 例）	小児：300 例	・安全性定期報告時 ・観察期間 1 年終了時の調査票収集完了時 ・調査終了時	2020 年 6 月 9 日付けで承認条件解除となり終了	2019 年 2 月作成済み
ABOi 腎移植、ABOi 肝移植における市販直後調査	該当せず	該当せず	承認取得時から 6 ヵ月後	終了	2016 年 10 月作成済み
ABOi 腎移植における使用成績調査	368 例	調査票回収例数として、観察期間が移植施行後 48 週に達した 300 例	・安全性定期報告時 ・観察期間 24 週終了時の調査票収集完了時 ・調査終了時	・2016 年 7 月より実施中 ・368 例の情報を確認し、RMP の改訂は不要と評価	・移植施行後 24 週時点の調査票収集が完了した 3 ヵ月後 ・調査終了 3 ヵ月後
ABOi 肝移植における使用成績調査（全例調査）	115 例	調査票回収例数として、観察期間が移植施行後 48 週に達した 100 例	・安全性定期報告時 ・観察期間 24 週終了時の調査票として 100 例以上の収集完了時 ・調査終了時	・承認取得時より実施中 ・115 例の情報を確認し、RMP の改訂は不要と評価	・作成済み（2021 年 2 月提出） ・調査終了 3 ヵ月後
CD20 陽性の CLL における一般使用成績調査	0 例	40 例	・安全性定期報告時 ・調査終了時	2019 年 6 月より実施中	調査終了 3 ヵ月後
全身性強皮症における市販直後調査	該当せず	該当せず	承認取得時から 6 ヵ月後	2021 年 9 月より実施中	市販直後調査終了 2 ヵ月以内
全身性強皮症における一般使用成績調査	0 例	400 例	・安全性定期報告時 ・調査終了時	計画中	調査終了 3 ヵ月後

略語：ABOi, ABO 血液型不適合; NS, ネフローゼ症候群; RMP, 医薬品リスク管理計画書.

2.7.4.6.2　再審査期間終了後から現在までの安全性確保措置

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

2.7.4.6.3　定期的安全性最新報告書

2.7.4.6.3.1　定期的安全性最新報告書の概要

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

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

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

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

＜安全性情報の変更＞

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

＜シグナル及びリスクの評価＞

[redacted]。

＜結論＞

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

2.7.4.6.4　　市販後データの結論

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

2.7.4.7　付録

該当せず。

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及び落葉状天疱瘡

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.5　参考文献

全薬工業株式会社

目次

2.7.5　参考文献 3

2.7.5　参考文献

1) Zaid HT, Satyendra S, Bernd M. Pharmacokinetics and Clinical Pharmacology of Monoclonal Antibodies in Pediatric Patients. Paediatr Drugs. 2020; 22(2): 199-216.
2) Ron JK, Alwin DRH, Jan HMS, et al. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet. 2010; 49(8): 493-507.
3) Nathanael LD, Bernd M. Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet. 2010; 49(10); 633-659.
4) Gudrun FD, Shannon EM. Skin-Associated B Cells in Health and Inflammation. J Immunol. 2019; 202(6): 1659-1666.
5) 天谷雅行，谷川瑛子，清水智子ら．天疱瘡ガイドライン．日皮膚会誌 2010; 120(7): 1443-1460.
6) Feldman RJ, Ahmed AR. Relevance of rituximab therapy in pemphigus vulgaris: analysis of current data and the immunologic basis for its observed responses. Expert Rev Clin Immunol. 2011; 7(4): 529-541.
7) A Razzaque Ahmed, Shawn Shetty. A comprehensive analysis of treatment outcomes in patients with pemphigus vulgaris treated with rituximab. Autoimmun Rev. 2015; 14(4): 323-331.
8) Heelan K, Al-Mohammedi F, Smith MJ, et al. Durable remission of pemphigus with a fixed-dose rituximab protocol. JAMA Dermatol. 2014; 150(7): 703-708.
9) Leshem YA, David M, Hodak E, et al. A prospective study on clinical response and cell-mediated immunity of pemphigus patients treated with rituximab. Arch Dermatol Res. 2014; 306(1): 67-74.
10) Leshem YA, Hodak E, David M, et al. Successful treatment of pemphigus with biweekly 1-g infusions of rituximab: a retrospective study of 47 patients. J Am Acad Dermatol. 2013; 68(3): 404-411.
11) Kanwar AJ, Tsuruta D, Vinay K, et al. Efficacy and safety of rituximab treatment in Indian pemphigus patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013; 27(1): e17-23.
12) Cianchini G, Lupi F, Masini C, et al. Therapy with rituximab for autoimmune pemphigus: results from a single-center observational study on 42 cases with long-term follow-up. J Am Acad Dermatol. 2012; 67(4): 617-622.
13) Kasperkiewicz M, Eming R, Behzad M, et al. Efficacy and safety of rituximab in pemphigus: experience of the German Registry of Autoimmune Diseases. J Dtsch Dermatol Ges. 2012; 10(10): 727-731.
14) Kasperkiewicz M, Shimanovich I, Meier M, et al. Treatment of severe pemphigus with a combination of immunoadsorption, rituximab, pulsed dexamethasone and azathioprine/mycophenolate mofetil: a pilot study of 23 patients. Br J Dermatol. 2012; 166(1): 154-160.
15) Baum S, Gilboa S, Greenberger S,et al. Adjuvant rituximab therapy in pemphigus: a single-center experience of 18 cases. J Dermatolog Treat. 2013; 24(6): 427-430.
16) Balighi K, Daneshpazhooh M, Khezri S, et al. Adjuvant rituximab in the treatment of pemphigus vulgaris: a Phase II clinical trial. Int J Dermatol. 2013; 52(7): 862-867.
17) Colliou N Picard D, Caillot F, et al. Long-term remissions of severe pemphigus after rituximab therapy are associated with prolonged failure of desmoglein B cell response. Sci Transl Med. 2013; 5(175): 175ra30.
18) Lunardon L, Tsai KJ, Propert KJ, et al. Adjuvant rituximab therapy of pemphigus: a single-center experience with 31 patients. Arch Dermatol. 2012; 148(9): 1031-1036.
19) Cho HH, Jin SP, Chung JH. Clinical experiences of different dosing schedules of rituximab in pemphigus with various disease severities. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014 Feb; 28(2): 186-191.
20) Kim JH, Kim YH, Kim MR, et al. Clinical efficacy of different doses of rituximab in the treatment of pemphigus: a retrospective study of 27 patients. Br J Dermatol. 2011; 165(3): 646-651.

21) Joly P, Mouquet H, Roujeau JC, et al. A Single Cycle of Rituximab for the Treatment of Severe Pemphigus. N Engl J Med. 2007; 357(6): 545-552.
22) Morrison LH. Therapy of refractory pemphigus vulgaris with monoclonal anti-CD20 antibody (rituximab). J Am Acad Dermatol. 2004; 51(5): 817-819.

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）

2.7.6　個々の試験のまとめ

全薬工業株式会社

略語一覧

略語	英名	和名及び定義
CD3	cluster of differentiation 3	（ヒト白血球分化抗原及びその抗原を認識するモノクローナル抗体の国際的分類法）
CD19	cluster of differentiation 19	
CD20	cluster of differentiation 20	
CR	complete response	完全寛解
FAS	full analysis set	全登録例を対象とした解析集団
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
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
mITT	modified intent-to-treat	修正 ITT
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
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した解析集団
PR	partial response	部分寛解
PSL	prednisolone	プレドニゾロン
PT	Preferred Term	基本語
PV	pemphigus vulgaris	尋常性天疱瘡
QOL	Quality of Life	生活の質
RTX	rituximab	リツキシマブ（遺伝子組換え）

目次

2.7.6　個々の試験のまとめ 4
2.7.6.1　PEMPHIX 試験（海外）の概要 5
2.7.6.2　KCTR-D006 試験（国内）の概要 7

2.7.6　個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1　海外臨床第 III 相試験及び国内臨床第 II 相試験（評価資料及び参考資料）

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 Week 52 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 RTXプラセボ+MMF療法68例 合計 135 例	有効性。 治験開始後 52 週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 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。	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；本薬又は RTX，リツキシマブ（遺伝子組換え）.

2.7.6.1　PEMPHIX 試験（海外）の概要

表 2.7.6.1-1　PEMPHIX 試験の概要

治験課題名（国）	A randomized, double-blind, double-dummy, active-comparator, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of rituximab versus MMF in patients with pemphigus vulgaris（北米、欧州、中東及び南米）
治験実施施設	10 ヵ国、49 施設
治験期間	2015 年 5 月 26 日～2019 年 10 月 29 日
目的	中等症～重症の尋常性天疱瘡患者に対する本薬の有効性、安全性について、治療開始から 52 週時点の Pemphigus Disease Area Index（PDAI）を指標とした持続的寛解達成率をミコフェノール酸　モフェチル（MMF）との比較において評価する。
治験デザイン	国際共同、多施設共同、ランダム化（1:1）、二重盲検（ダブルダミー）試験
症例数	本薬+MMFプラセボ療法（RTX群）67例 本薬プラセボ+MMF療法（MMF群）68例 合計 135 例
対象患者	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尋常性天疱瘡（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
治療法	試験は3部の期間（最長28日のスクリーニング期間、Week 52の二重盲検期、及びWeek 48の後観察期）で構成されており、後観察期は各症例の二重盲検期の終了又は治験中止時点から開始とした。 RTX群（本薬＋MMFプラセボ）とMMF 群（本薬プラセボ＋MMF）に1:1でランダムに割り付ける。 被験薬：本薬 本薬（又はプラセボ）は、1コース目として1回当たり1000 mgをDay 1及びDay 15に点滴静注する。その後、安全上問題となる事象が認められない場合は、同用法及び用量にてDay 168及びDay 182に繰り返し投与した。 対照薬：MMF MMF（又はプラセボ）は、Day 1に1回当たり500 mgを1日2回、12時間毎に経口投与（1 g/日）で投与を開始し、Week 2までに2 g/日（12時間毎に1 g）となるよう増量する。なお、MMF（又はプラセボ）はWeek 52まで継続して投与する。 併用薬：プレドニゾン 症例は本治験登録時に60～120 mg/日の経口プレドニゾン（又は1.0～1.5 mg/kg/日）の投与がされており、スクリーニング期間（最大28日）に症例の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又は80 mg/日へ漸減する。その後は治験実施計画書に従ったスケジュールで漸減し、Week 24で投与を終了する。

有効性の結果：

1.　二重盲検期

(1)　主要評価項目

Week 52 において、プレドニゾンの併用なく 16 週間以上にわたり完全寛解を維持した症例の割合は、MMF 群と比較して RTX 群で有意に高かった（RTX 群 40.3% vs. MMF 群 9.5%; $p < 0.0001$）。

(2)　副次評価項目

- ステロイド投与量（中央値）は、MMF 群と比較して RTX 群で有意に少なかった（RTX 群 2775.0 mg vs. MMF 群 4005.0 mg; $p = 0.0005$）。
- 再燃回数は、RTX 群 5 例（8%）に 6 回、MMF 群では 26 例（41.3%）に 44 回であり、補正再燃率比（RTX 群

／MMF 群）は 0.12（95% CI: 0.05、0.29）（p < 0.0001）であった。
- CR 持続率（中央値）は両群ともに評価不能であったが、経験的 CR 持続の HR は RTX 群 vs. MMF 群で 4.83（95% CI: 1.97, 11.81; p = 0.0003）であった（MMF 群は reference group）。
- 再燃までの期間は両群ともに評価不能であったが、経験的再燃危険率は RTX 群 vs. MMF 群で 0.15（95% CI: 0.06, 0.39; p < 0.0001）であった（MMF 群は reference group）。
- Week 52 における、ベースラインからの DLQI スコア変化量（標準誤差）は、RTX 群-8.87（0.53）、MMF 群-6.00（0.66）であった（p = 0.0012）。

2.　後観察期
- 経口ステロイド総投与量中央値は RTX 群の方が MMF 群と比較して少なく、RTX 群 0.00 mg（IQR: 0.00－767.50）に対し MMF 群 1980.0 mg（IQR: 240.0－5676.67）であった。
- PDAI スコアは、後観察期 Visit 12、24、36 及び Visit 48 に測定されており、中央値は Visit 12 で MMF 群が 2 であったが、その他の Visit では両群ともに 0.00 であった。
- 再燃回数は、RTX 群で 4 例（6.6%）に 4 回、MMF 群で 9 例（17.0%）に 9 回であった。
- 後観察期 Week 12 及び Week 48 における抗 Dsg1 抗体価の中央値（IQR）は、RTX 群で 1.500（0.79－2.74）及び 1.54（0.74－3.87）、MMF 群で 9.76（1.87－62.24）及び 3.18（0.91－13.00）であった。抗 Dsg3 抗体価の中央値（IQR）は、RTX 群で 3.34（1.10－12.83）及び 4.66（1.00－14.00）、MMF 群で 91.80（10.20－146.35）及び 40.91（6.21－100.00）であった。

安全性の結果：

1.　二重盲検期
- RTX 群では 57 例/67 例（85.1%）に 352 件、MMF 群では 60 例/68 例（88.2%）に 301 件の有害事象が認められた。
- 重篤な有害事象は RTX 群の 15 例/67 例（22.4%）、MMF 群の 10 例/68 例（14.7%）に発現し、grade 3 以上の有害事象は RTX 群の 17 例/67 例（25.4%）、MMF 群の 14 例/68 例（20.6%）に発現した。
- RTX 群の 1 例/67 例（1.5%）と MMF 群の 3 例/68 例（4.4%）が有害事象による治験中止に至った。
- 重篤な感染症が RTX 群の 6 例/67 例（9.0%）、MMF 群の 4 例/68 例（5.9%）に発現した。
- 本薬投与による infusion reaction が 15 例/67 例（22.4%）に発現し、3 例で重篤な事象が認められた。
- RTX 群での死亡例はなく、MMF 群では小細胞肺がんによる死亡例が認められた。

2.　後観察期
- 重篤な有害事象は RTX 群で 4 例/66 例（6.1%）、MMF 群で 1 例/58 例（1.7%）に認められた。
- 感染症は、RTX 群で 8 例/66 例（12.1%）、MMF 群で 6 例/58 例（10.3%）に認められた。2 例以上に発現した事象は、上気道感染（各群 2 例）、口腔カンジダ症（MMF 群 2 例）であった。
- 後観察期での死亡例はなかった。

結論：

PEMPHIX 試験により、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かつ安全であることが確認された。本薬は MMF と比較して、16 週間以上にわたり完全寛解を維持することが可能であるほか、ステロイド投与量、再燃回数、CR 持続率、再燃リスク、QOL のいずれにおいても MMF よりも優れていた。安全性プロファイルで特記すべき事項はなく、中等症～重症の尋常性天疱瘡治療における本薬のリスク・ベネフィット評価は MMF よりも全般的に優れていた。

略語：MMF, ミコフェノール酸　モフェチル; PDAI, Pemphigus Disease Area Index; PV, 尋常性天疱瘡; QOL; 生活の質; RTX 又は本薬, リツキシマブ（遺伝子組換え）.

2.7.6.2　KCTR-D006 試験（国内）の概要

表 2.7.6.2-1　KCTR-D006 試験の概要

治験課題名（国）	ステロイド治療抵抗性の天疱瘡患者を対象とした IDEC-C2B8*の医師主導によるオープンラベルシングルアーム多施設共同第 II 相臨床試験（国内） *：本薬の治験薬コード名。一般名はリツキシマブ（遺伝子組換え）。
治験実施施設	日本国内 4 施設
治験期間	2016 年 10 月 6 日～2019 年 3 月 20 日
目的	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（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。
治験デザイン	本薬 1000 mg/bodyを2週間間隔で2回投与するオープンラベル、シングルアーム、多施設共同の医師主導治験
症例数	計画時：10例 なお、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に、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することができることとした。 解析時：登録例 20 例、安全性の解析対象集団 20 例、FAS 20 例、PPS 19 例
対象患者	天疱瘡と診断され、プレドニゾロン（PSL）使用中［又はPSLと「最低限の併用療法（治験実施計画書に規定した薬剤のうち1剤のみ）」を併用中］に再燃・再発のため、PSL10 mg/日に減量することができない患者
治療法	(1) 本薬の用法及び用量 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）、点滴静脈内投与を行った。 (2) 前投与薬（Premedication） 本薬投与に伴うinfusion reactionの予防のため、毎回本薬の投与約30分前に抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤等の投与を行った。 前投与薬の種類については治験責任（分担）医師の判断に委ねた。治験責任（分担）医師の判断で、PSL治療で投与しているPSLの投与をもって前投与薬とすることができることとした。 (3) PSLの減量 本薬の最終投与の2週後（Day 29; 4W）から、PSL初期量に応じ規定のPSL減量スケジュールに従ってPSLを減量し、16週後（Day 113; 16W）の時点でPSL 10 mg/日を目指すこととした。 (4) PSLの増量後の減量 治験責任（分担）医師の判断により、PSLを最大で同意取得時点の用量まで増量することができることとした。増量後、減量する場合には投与量を4週間維持した後に実施することとした。

有効性の結果：

有効性評価の主たる解析対象集団はFAS（n=20）とした。PPS（n=19）に対する統計解析は主要評価項目である寛解率に対してのみ実施した。薬物動態の解析はFASに対して行った。

1.　主要評価項目

(1)　本薬投与開始 24 週後の時点で寛解（完全寛解＋部分寛解）に到達した症例の割合

本治験では、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、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。以上の結果から、IDEC-C2B8の有効性が示された。

2.　副次評価項目

(1)　24 週後の PDAI スコア

投与開始24週後のPDAIスコア（平均値 ± 標準偏差、以下同じ）は、1.8 ± 4.3と低値であり、IDEC-C2B8による病勢抑制効果が示唆された［ベースライン（Day 1）値は11.7 ± 7.7］。

(2)　PDAI スコアの実測値、変化量、変化率の推移

PDAIスコアの実測値（平均値）は、ベースライン（Day 1）から経時的に減少し、Day 113以降はほぼ一定（2未満）となった。変化量（平均値）及び変化率（平均値）のDay 1からの変化（減少）の幅は経時的に増加し［それぞれDay 8以降の全時点（中止時を除く）で有意差あり］、Day 113以降はほぼ一定となった。

(3)　天疱瘡自己抗体値（抗デスモグレイン 1 抗体・抗デスモグレイン 3 抗体）の推移

ベースライン（Day 0）以降の抗デスモグレイン1抗体値（平均値）、抗デスモグレイン3抗体値（平均値）は、いずれもDay 0から経時的に低下し［それぞれDay 15以降、Day 8以降の時点（中止時を除く）で有意差あり］、Day 85以降はベースライン値の1/3以下まで低下した。

(4)　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

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 0）と比較してDay 29で顕著な減少を示し［いずれもDay 29以降の全時点（中止時を除く）で有意差あり］、その後もDay 29と同レベルのまま維持された。一方、末梢血中T細胞数（CD3陽性細胞数）（平均値）は、Day 0と比較して小幅ながら増加傾向を示した［Day 113以降の全時点（中止時を除く）で有意差あり］。

3.　その他の評価項目

(1)　薬物動態解析（末梢血中の本薬濃度推移）

各時点の末梢血中の本薬濃度（中央値、以下同じ）は、Day 1の1回目投与直後（30分以内）に338 μg/mLまで速やかに上昇した後、2回目投与前（Day 15）には102 μg/mLまで低下した。さらに、Day 15の2回目投与直後（30分以内）には1回目投与直後（30分以内）の値を上回る423 μg/mLまで上昇した。その後は経時的に緩やかな低下を示し、Day 169ではDay 15の2回目投与直後（30分以内）の1/100未満に低下した。

(2)　ヒト抗 IDEC-C2B8 抗体（HACA）の発現率

Day 1（投与前、n=20）、Day 169（n=19）のヒト抗IDEC-C2B8抗体（HACA）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、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。中止例（n=1）では中止時検査でHACA抗体の発現はみられなかった。

(3)　免疫グロブリン値の推移

ベースライン（Day 0）以降の免疫グロブリン値（IgG、IgM及びIgA）（平均値）は、それぞれDay 0と比較して小幅ながら減少傾向がみられたが、IgG、IgAは観察期後半に増加に転じDay 169にはほぼベースラインと同レベルとなった［IgG、IgAはそれぞれ2時点（中止時を除く）、IgMはDay 29以降の全時点（中止時を除く）で有意差あり］。以上、本薬投与による免疫グロブリン値に大きな変動はなく小幅な減少がみられたのみであった。

安全性の結果：

安全性評価は「安全性の解析対象集団」（n=20）に対して行った。

1.　有害事象

本治験では85.0%（17例/20例）の症例に計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」の発現率が55.0%（11例/20例）で最も高く、次いで「臨床検査」が30.0%（6例/20例）、「傷害、中毒および処置合併症」が25.0%（5例/20例）、「眼障害」及び「胃腸障害」が各20.0%（4例/20例）の順で高かった。PT別では、「上咽頭炎」の発現率が35.0%（7例/20例）で最も高く、次いで「毛包炎」が15.0%（3例/20例）、「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10.0%（2例/20例）の順で高かった。

有害事象の重症度は、grade 1（軽症又は症状がない）が67.1%（47件/70件）、grade 2（中等症）が27.1%（19件/70件）、grade 3（重症）が5.7%（4件/70件）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。

2.　副作用

本治験では25.0%（5例/20例）の症例に計9件の副作用が発現した。

SOC別では「臨床検査」の発現率が10.0%（2例/20例）で最も高く、次いで「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5.0%（1例/20例）であった。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」の発現率が各5.0%（1例/20例）であった。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。

3.　Infusion reaction

本治験では5.0%（1例/20例）の症例に計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」、転帰は「回復」であった。

4.　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験では死亡例は認められなかった。

本治験では10.0%（2例/20例）の症例に計4件の重篤な有害事象が発現した。PT別では、「心不全」、「肺炎」、「橈骨骨折」及び「骨壊死」が各5.0%（1例/20例）であった。このうち5.0%（1例/20例）の症例に計1件の重篤な副作用（「肺炎」）が発現した。重篤な有害事象（4件）の重症度は、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。

本治験では5.0%（1例/20例）の症例に計1件の投与中止に至った有害事象（「肺炎」）が発現した。本事象は重篤な有害事象として報告された。減量に至った有害事象、休薬に至った有害事象を発現した症例はいなかった。

5.　臨床検査値、バイタルサイン

本薬投与前後の各時点の血液学的及び血液生化学的検査の測定値（平均値）及び尿定性検査の結果に特記すべき変化はみられなかった。症例ごとの臨床検査値、バイタルサインからも臨床的に重要な異常は認められなかった。

結論：

有効性の主要評価項目において、投与開始24週後に高い寛解率が得られ［FASでの推定値（95%信頼区間）が75.0%（50.9, 91.3）］、95%信頼区間の下限が閾値寛解率の5%を上回った。さらには副次評価項目でPDAIスコアの顕著な減少が認められたことに加え、末梢血中B細胞数及び天疱瘡自己抗体値の低下がみられたことから、本薬が難治性天疱瘡に対する新たな治療選択肢となることが示された。

安全性評価において、85.0%（17例/20例）の症例に発現した有害事象の重症度は、全70件のうちgrade 3が4件で、その他はいずれもgrade 1又はgrade 2であったこと、懸念されたinfusion reactionの発現はわずか2件であったこと、重篤な有害事象4件のうち本薬との因果関係が「関連あり」は1件（「肺炎」）のみであり、当該事象により本薬投与は中止に至ったものの転帰は「回復」であったこと等を総合的に判断し、本薬1000 mg/bodyを2週間間隔で2回、点滴静脈内投与することの安全性は臨床的に許容できるものと考えられた。

[*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。なお、その他のモジュールにおける起算日の定義も同様に本薬初回投与日を「Day 1」と設定している。

略語：PDAI, Pemphigus Disease Area Index; PSL, プレドニゾロン; PT, 基本語; PV, 尋常性天疱瘡; QOL; 生活の質; RTX 又は本薬, リツキシマブ（遺伝子組換え）.