

審議結果報告書

平成 26 年 8 月 22 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] リツキサン注10mg/mL
[一 般 名] リツキシマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] 全薬工業株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 12 月 26 日

[審 議 結 果]

平成 26 年 8 月 1 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年とされた。

[承認条件]

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）

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

平成 26 年 7 月 22 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	リツキサン注 10mg/mL
[一 般 名]	リツキシマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名]	全薬工業株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 12 月 26 日
[剤形・含量]	1 瓶（10mL 又は 50mL）中にリツキシマブ（遺伝子組換え）を 100mg 又は 500mg 含有する注射剤
[申請区分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品及び（6）新用量医薬品
[特記事項]	希少疾病用医薬品（指定番号：（24 薬）第 282 号、平成 24 年 9 月 13 日薬食審査発 0913 第 5 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
[審査担当部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 26 年 7 月 22 日

[販 売 名] リツキサン注 10mg/mL
[一 般 名] リツキシマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] 全薬工業株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 12 月 26 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、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）に対する本薬の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、本薬の安全性及び有効性について、本薬が投与された全症例を対象とした製造販売後調査等においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫
 2. 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患
 3. ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
 4. 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）
 5. インジウム（¹¹¹In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（⁹⁰Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与
（下線部追加）

[用法・用量] 1. <CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合>
 通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/m² を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。
 <免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合>
 通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/m² を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。
 <ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に用いる場合>
 通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。
 <難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）に用いる場合>

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

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

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

2. 本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて10倍に希釈調製し使
用する。

（下線部追加）

[承認条件]

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）

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症
例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実
施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安
全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措
置を講じること。

審査報告 (1)

平成 26 年 6 月 17 日

I. 申請品目

[販 売 名] リツキサン注 10mg/mL
[一 般 名] リツキシマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者 名] 全薬工業株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 12 月 26 日
[剤形・含量] 1 瓶 (10mL 又は 50mL) 中にリツキシマブ (遺伝子組換え) を 100mg 又は 500mg 含有する注射剤

[申請時効能・効果] 1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫
2. 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患
3. ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
4. 難治性ネフローゼ症候群 (頻回再発型又はステロイド依存性)
5. インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え)
注射液及びイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液投与の前投与

(下線部追加)

[申請時用法・用量] 1. <CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合>
通常成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 375mg/m² を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。
<免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合>
通常、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 375mg/m² を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。
<ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に用いる場合>
通常成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 375mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。
<難治性ネフローゼ症候群に用いる場合>
通常、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 375mg/m² (最大量 500mg/回) を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。
<インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液及びイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液投与の前投与に用いる場合>
通常成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 250mg/m² を 1 回、点滴静注する。
2. 本剤は用時生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液にて 10 倍に希釈調製

し使用する。

(下線部追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ネフローゼ症候群は、高度蛋白尿に起因する低蛋白血症、浮腫、及び脂質異常症（高 LDL 血症）を呈する状態であり、腎臓原発の特発性ネフローゼ症候群と、全身性疾患に続発する続発性ネフローゼ症候群に分類される。特発性ネフローゼ症候群は、微小変化型ネフローゼ症候群（minimal change nephrotic syndrome：以下、「MCNS」）、膜性腎症、巣状分節性糸球体硬化症、膜性増殖性糸球体腎炎等の組織型に分類される。組織型により治療反応性及び腎予後が異なるため、早期に組織学的な診断をし、治療法の決定及び予後の推定をすることが重要である。ただし、小児期に発症するネフローゼ症候群は MCNS が大多数を占めるため組織学的診断は必須ではない。MCNS の多くはステロイド薬単剤による治療で一度は寛解に至るステロイド感受性¹であるものの、その後は比較的短期間に再発²を繰り返す頻回再発型³や、ステロイド薬の減量や中止に伴い再発するステロイド依存性⁴に至るとされている。これらの症例に対しては免疫抑制剤が用いられるが、免疫抑制剤に反応しない難治性の場合には腎不全に進行する。また、小児期発症の特発性ネフローゼ症候群の場合、患者の大半はステロイド薬を長期継続する必要がある、ステロイド薬の副作用が問題となることが多く、特に成長期にある小児においては成長障害が問題とされ、さらに、免疫抑制剤もその副作用から使用を中止せざるを得ないことが多い（「小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0 版」日児誌 109: 1066-1075, 2005; 日腎会誌 47: 790-803, 2005; 日児腎誌 18: 170-181, 2005、「小児特発性ネフローゼ症候群ガイドライン 2013」日本小児腎臓病学会（編）診断と治療社, 2013）。このような背景から、既存治療でネフローゼ症候群の寛解導入あるいは維持が困難、又はステロイド薬からの離脱が困難である難治性ネフローゼ症候群に対して、新たな治療法が求められている。

ネフローゼ症候群の病因としては、T 細胞の異常が示唆されているが、MCNS においては、B 細胞の関与が直接作用又は T 細胞との関連において示唆されており（J Am Soc Nephrol. 20: 260-266, 2009、等）、MCNS の疾患活動性に B 細胞数の関連を示唆する報告（Clin Exp Immunol. 48: 201-204, 1982、同 61: 601-607, 1985）もある。

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であり、ヒト成熟 B 細胞に発現している CD20 抗原への結合を介し細胞傷害作用を示す。本薬は、B 細胞に対する作用から特発性ネフローゼ症候群に対する効果が期待され、臨床使用成績が国内外から報告されている（Pediatr Nephrol. 19:

¹ プレドニゾロン連日投与 4 週以内に寛解（「小児特発性ネフローゼ症候群ガイドライン 2013」。脚注 2~4 も同様。）

² 試験紙法で早朝尿蛋白 3+以上を 3 日連続して示す

³ 初回寛解後 6 ヶ月以内に 2 回以上再発、又は任意の 12 ヶ月以内に 4 回以上再発

⁴ プレドニゾロン減量中又は中止後 14 日以内に 2 回連続して再発

794-797, 2004、同 20: 1660-1663, 2005、同 21: 1698-1700, 2006、同 22: 893-898, 2007、同 23: 481-485, 2008、N Engl J Med. 356: 2751-2752, 2007 等)。今般、申請者は、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群（頻回再発型又はステロイド依存性）の患者を対象とした医師主導治験により、当該患者に対する本薬の有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。本薬は、「難治性ネフローゼ症候群」を予定される効能・効果として、平成 24 年 9 月 13 日付で希少疾病用医薬品に指定（指定番号（24 薬）第 282 号）されている。

本薬は、本邦では 2001 年 6 月に「CD20 陽性の下記疾患：低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫」の効能・効果で承認されて以降、2003 年 9 月に「CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫」、2008 年 1 月に「インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与前投与」、2013 年 6 月に「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」の効能・効果が承認されている。2013 年 11 月時点で、本薬は海外 126 の国又は地域で承認されているが、ネフローゼ症候群の効能・効果で承認されている国又は地域はない。

2. 品質に関する資料

品質に関する資料は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

薬物動態試験及び毒性試験に関する資料は提出されていない。また、本薬の効力を適切に評価できる動物モデルは確立していないことから、薬理試験に関する新たな資料は提出されていない。なお、本薬の薬理作用（CD20 陽性 B 細胞に対する特異的傷害作用）については、初回承認審査時に提出された効力を裏付ける試験において確認されている（「平成 13 年 4 月 24 日 リツキサン注 10mg/mL」の審査報告書 参照）。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

生物薬剤学試験に関する資料は提出されていない。

本申請に際し評価資料として提出された臨床試験（RCRNS-01 試験及び RCRNS-02 試験）では、血清中本薬濃度及びヒト抗キメラ抗体（human anti-chimeric antibody：以下、「HACA」）の測定には ELISA 法が用いられ、それぞれの定量下限値は 5ng/mL 及び 5.0RU/mL⁵であった。また、末梢血中 B 細胞数の測定⁶にはフローサイトメトリー法が用いられた。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

⁵ RU：Relative Unit。5.0RU/mL は、XXXXXXXXXX 約 5ng/mL に相当する。

⁶ B 細胞数は CD20 及び CD19 陽性細胞数を測定することで集計された。

(1) 第Ⅲ相検証試験 (5.3.5.1-1 : 試験番号 RCRNS-01 (以下、「01 試験」) <2008年11月～2011年11月>)

試験の概略は「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <提出された資料の概略> (1) 第Ⅲ相検証試験 (RCRNS-01)」の項参照。

小児期発症難治性ネフローゼ症候群 (頻回再発型又はステロイド依存性) の患者に対し、本薬 375mg/m²/回 (ただし、最大量 500mg/回)⁷を週1回、1週間間隔で計4回点滴静脈内投与したときの本薬の血清中薬物動態 (以下、「PK」) パラメータ (参考値⁸) は表1のとおりであった。本薬投与開始後365日 (Day 365) における本薬の血清中濃度は全例で定量下限値未満であった。なお、本薬が投与された31例⁹のうち、実施計画書の規定どおりに本薬の投与及び採血が完了したのは26例であった。

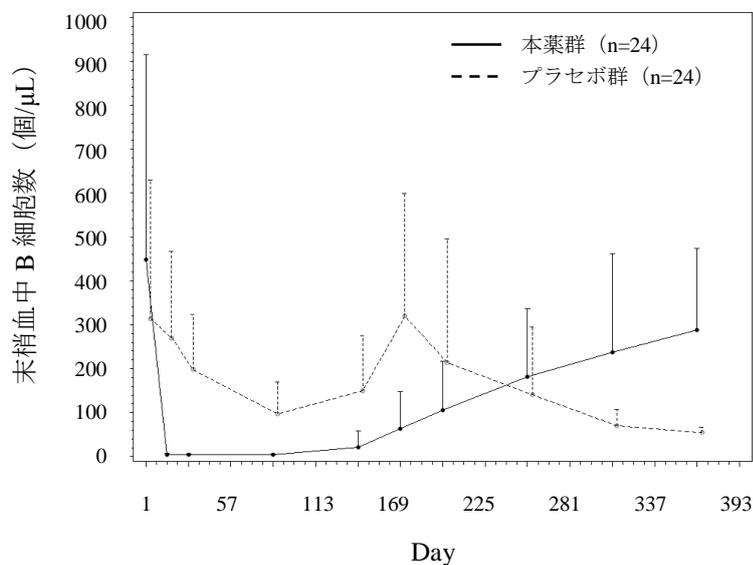
<表1 本薬の血清中 PK パラメータ>

Day 22 時点の血清中濃度 (µg/mL) ^{a)}	AUC ₀₋₂₄ (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h)	MRT (h)	V _{ds} (L)
170±33.3	241,000±58,300	609±254	0.00733±0.00266	894±191	7.63±3.10

平均値±標準偏差、n=26

a) 第4回投与直前の血清中濃度

また、末梢血中 B 細胞数の推移は図1のとおりであり、本薬群における末梢血中 B 細胞数枯渇期間¹⁰の中央値 [95%信頼区間] は 148.0 日 [131.0 日, 170.0 日] であった。HACA は、本薬群では 9.7% (3/31 例⁹) に認められた。



<図1 末梢血中 B 細胞数の推移>

⁷ 体表面積は身長からみた標準体重を用いて計算された。

⁸ 採血時点は、第1回投与日 (Day 1) 及び第4回投与日 (Day 22) の投与直前、Day 85、169 及び 365 又は中止時とされた。採血時点が限られており、また、投与直後の採血は規定されていなかったことから、PK パラメータは参考値として算出された。

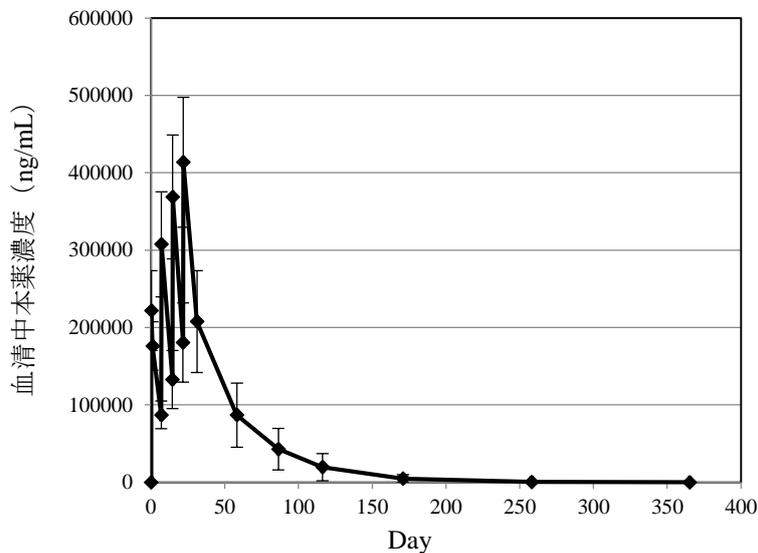
⁹ 無作為化割付終了までに本薬が投与された症例 (24 例) と、無作為化割付終了後に登録され本薬が投与された症例 (7 例) の総計。

¹⁰ 末梢血中 B 細胞の「枯渇」 (5/µL 未満) を確認した日を起算日として、末梢血中 B 細胞数の「回復」 (5/µL 以上) を確認するまでの期間

(2) 薬物動態試験 (5.3.5.2-1: 試験番号 RCRNS-02 (以下、「02 試験」) <2008 年 11 月～2011 年 12 月>)

試験の概略は「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <提出された資料の概略> (2) 薬物動態試験 (RCRNS-02)」の項参照。

小児期発症難治性ネフローゼ症候群 (頻回再発型又はステロイド依存性) の患者に対し、1 回 375mg/m²/回 (ただし、最大量 500mg/回) ⁷、1 週間間隔で 4 回点滴静脈内投与したときの本薬の血清中濃度推移及び PK パラメータはそれぞれ図 2 及び表 2 のとおりであった。本薬投与開始後 365 日 (Day 365) における本薬の血清中濃度 (平均値±標準偏差) は 52±173ng/mL まで低下していた。なお、PK 解析対象集団とされた 23 例のうち、実施計画書の規定どおりに本薬の投与及び採血¹¹が完了したのは 22 例であった。



<図 2 本薬の血清中濃度推移 (n=22) >

<表 2 本薬の血清中 PK パラメータ>

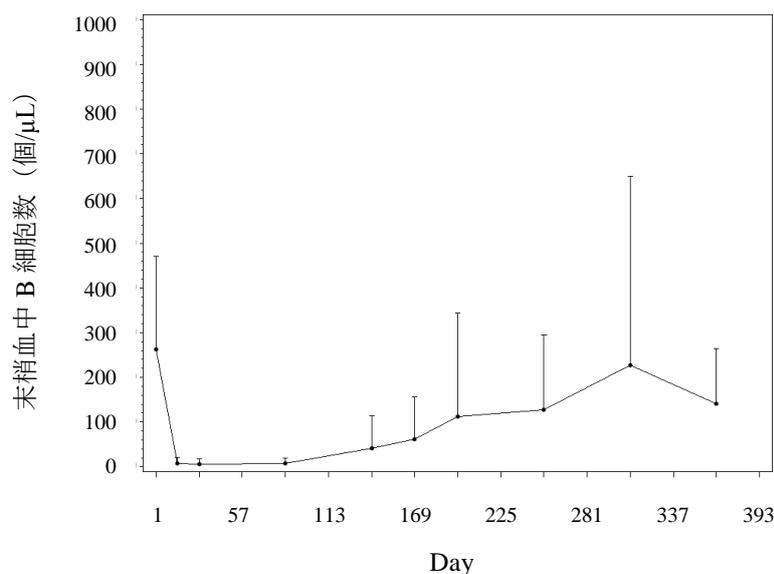
C _{max} (µg/mL) ^{a)}	AUC _{all} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h)	MRT (h)	V _{ds} (L)
421±84.7	366,000±110,000	234±86.7	0.00750±0.00236	337±125	2.42±0.877

平均値±標準偏差、n=22

a) 4 回の投与直後の測定値のうち、最も高い値を示した時点の血清中濃度

また、末梢血中 B 細胞数の推移は図 3 のとおりであり、末梢血中 B 細胞数枯渇期間の中央値 [95%信頼区間] は 166.0 日 [124.0 日, 184.0 日] であった。HACA は 17.4% (4/23 例) に認められた。

¹¹ 採血時点は、第 1 回投与日 (Day 1) の投与直前、投与直後及び投与 24 時間後、第 2 回投与日 (Day 8)、第 3 回投与日 (Day 15)、第 4 回投与日 (Day 22) の投与直前及び投与直後、Day 29、57、85、113、169 及び 365 又は中止時とされた。



<図3 末梢血中B細胞数の推移 (n=23) >

<審査の概略>

(1) HACA について

HACA は、01 試験及び 02 試験において本薬が投与された症例において、それぞれ 9.7% (3/31 例⁹⁾ 及び 17.4% (4/23 例) に認められた。申請者は、HACA が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響について以下のように説明している。

有効性に及ぼす影響について、01 試験及び 02 試験で本薬が投与された 54 例を対象に、HACA 産生の有無別で解析した無再発期間（中央値 [95%信頼区間]）は、HACA 非産生例で 274.0 日 [234.0 日, 367.0 日]（再発例数 31/47 例）、HACA 産生例で 374.0 日 [163.0 日, 未到達]（同 4/7 例）であり、HACA 産生の有無により初回再発の発生時期に明らかな差異は認められなかった。

安全性に及ぼす影響について、01 試験及び 02 試験で本薬が投与された 54 例のうち HACA 産生例における安全性を検討した結果、HACA 産生と有害事象及び臨床検査値異常の発現に明らかな関連性は認められなかった。

機構は、01 試験及び 02 試験で検討された症例は限られていることに留意する必要があるものの、現時点で HACA の産生による有効性及び安全性への明らかな影響はみられていないことから、特段新たな措置をとる必要はないと考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性の評価資料として、国内臨床試験 2 試験の成績が提出された。また、提出された臨床試験における用語及び各評価項目の定義を表 3 に示した。

<表 3 用語及び各評価項目の定義>

ネフローゼ症候群	尿蛋白/クレアチニン比 1.8 以上で、かつ血清アルブミン 2.5g/dL 以下を示すもの
寛解	試験紙法で早朝尿蛋白陰性を 3 日間連続して確認したもの
再発	試験紙法で早朝尿蛋白 2+以上を 3 日間以上連続して示し、プレドニゾロン治療を要したもの
頻回再発	初回寛解後から 6 ヶ月以内に 2 回以上の再発、又は任意の 12 ヶ月以内に 4 回以上の再発
ステロイド依存性	プレドニゾロン減量中又は中止後 2 週間以内に再発を 2 回続けて起こすもの
ステロイド抵抗性	プレドニゾロン 60mg/m ² /日の連日投与で 4 週以内に寛解しないもの
難治性ネフローゼ症候群	以下の①～③のいずれかを満たすネフローゼ症候群患者 ① 頻回再発又はステロイド依存性と診断され、免疫抑制薬（シクロスポリン、シクロホスファミド、ミゾリピン等）治療終了後再び、頻回再発型又はステロイド依存性と診断された。 ② 頻回再発又はステロイド依存性と診断され、免疫抑制薬（シクロスポリン、シクロホスファミド、ミゾリピン等）治療を開始されたが、治療中に再び、頻回再発型又はステロイド依存性と診断された。 ③ ステロイド抵抗性と診断され、免疫抑制薬（シクロスポリン単独又はシクロスポリンとメチルプレドニゾロン併用）治療中又は治療終了後に頻回再発型又はステロイド依存性と診断された。

(1) 第Ⅲ相検証試験 (5.3.5.1-1 : 試験番号 RCRNS-01 <2008 年 11 月～2011 年 11 月>)

2 歳以上の小児期発症難治性ネフローゼ症候群患者 (表 4 参照) (目標症例数 60 例) を対象に、本薬の有効性、安全性及び薬物動態を検討する目的で、多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験が国内 9 施設で実施された。

<表 4 主な選択基準>

以下のすべてを満たす者 ・ 特発性ネフローゼ症候群であり、発症時 (初発時) の年齢が 1 歳以上 18 歳未満の者 ・ 以下の①又は②を満たす者 ① 頻回再発型又はステロイド依存性と診断され、免疫抑制剤 (シクロスポリン、シクロホスファミド、ミゾリピン等) による治療中又は治療後に再び、頻回再発型 ^{a)} 又はステロイド依存性 ^{b)} と診断された者 ② ステロイド抵抗性と診断され、免疫抑制剤 (シクロスポリン単独又はシクロスポリンとメチルプレドニゾロン併用) による治療中又は治療後に、頻回再発型 ^{a)} 又はステロイド依存性 ^{b)} と診断された者 ・ 登録前 35 日以内の再発に対する治療でステロイド感受性を認める者 ・ 末梢血中に CD20 陽性細胞を 5 μ L 以上認める者

- a) 本試験直前の再発発生日より遡って 2 年以内で、任意の 12 ヶ月以内に 4 回以上の再発
 b) 本試験直前の再発発生日より遡って 2 年以内に診断されたもの

用法・用量は、プラセボ又は本薬 375mg/m²/回 (ただし、最大量 500mg/回)⁷を週 1 回、1 週間間隔で計 4 回点滴静脈内投与することとされ、観察期間は初回投与後 1 年間とされた。なお、点滴静注速度は、投与後最初の 1 時間は 25mg/時、次の 1 時間は 100mg/時、その後は 200mg/時で投与することとされ、治験責任医師の判断で低速 (<200mg/時) のまま投与した場合は、調整後 24 時間以内に投与完了することとされた。また、2 回目以降の投与では、前回投与時の infusion reaction が軽度であった場合、点滴静注を 100mg/時から開始することが可とされた。

本試験は、初回再発が認められた症例数が 30 例に達した時点で、効果安全性評価委員会により、有効性及び安全性の観点から試験継続の可否を判断すること¹²を目的として、本薬群のプラセボ群に対する優越性を検討するための中間解析を実施することとされた。

30 例の初回再発が認められた時点 (データカットオフ日 : 2010 年 5 月 7 日) のデータを対象に中間解析が行われた結果、主要評価項目である無再発期間¹³、並びに中間解析の評価項目とされた再発率¹⁴及び第 2 回再発発生日までの期間¹⁵について、プラセボ群に対する本薬群の優

¹² 本薬群のプラセボ群に対する優越性が検証された場合、プラセボ群を含めた無作為化割付を終了し、本薬群が計 30 例になるまで登録を継続し、最終登録者の 1 年間の観察期間が終了するまで全登録者の治験を継続することとされた。

¹³ 登録割付日を起算日とした治験薬投与開始後の初回再発日までの期間

¹⁴ 各群の観察 1 人年あたりの再発回数

¹⁵ 登録割付日を起算日とした治験薬投与開始後第 2 回目の再発発生日までの期間

越性¹⁶が検証された。また、重篤な有害事象の発現割合については両群間で統計学的な有意差は認められなかった。以上から、48例（各群24例）が組み入れられた時点で無作為化割付を終了し、その後も本薬群の症例数が30例に達するまで本薬群のみ登録を続け、最終登録者の1年間の観察期間が終了するまで治験を継続することとされた。なお、中間解析結果を踏まえ、治験の継続の判断のみを治験責任医師及び治験実施医療機関に対して報告する際に、プラセボ群に対する本薬群の優越性が推定可能となる情報が一部に伝達されたが、有効性と安全性に対する影響は軽微であると判断された（「<審査の概略>（2）有効性について」の項参照）。本項において以降は、有効性に関しては中間解析時の結果を、安全性については中間解析時及び最終解析時の結果を示す（有効性の最終解析時の結果は、「<審査の概略>（1）有効性について」の項参照）。

中間解析において、無作為化割付され、治験薬を少なくとも1回以上投与された42例（各群21例）全例がFull analysis set（以下、「FAS」）とされ、有効性解析対象集団（中間解析時）及び安全性解析対象集団（中間解析時）とされた。なお、治験中止例は19例（プラセボ群15例：「被験者の同意撤回／中止希望」1例及び「治験責任医師／治験分担医師が治験継続困難と判断」14例、本薬群4例：「治験責任医師／治験分担医師が治験継続困難と判断」4例）であった。

また、最終解析においては、無作為化割付され、治験薬を少なくとも1回以上投与された48例（各群24例）全例が安全性解析対象集団とされた。なお、投与中止例は24例（プラセボ群20例：「治験責任医師等が治験の継続を困難と判断（再発に伴う原疾患の悪化）」18例、「治験責任医師等が治験の継続を困難と判断（寛解維持が困難）」1例及び「被験者の同意撤回」1例、本薬群4例：「治験責任医師等が治験の継続を困難と判断（再発に伴う原疾患の悪化）」4例）であった。

有効性について、主要評価項目である無再発期間について、Kaplan-Meier法により算出された無再発期間は表5及び図4のとおりであり、プラセボ群と比較して本薬群で統計学的に有意な延長が認められた（ $p=0.00015$ 、Log-rank検定、有意水準片側0.25%¹⁷）。

＜表5 無再発期間（FAS）（中間解析時）＞

	プラセボ群 (21例)	本薬群 (21例)
再発例数	18例	12例
無再発期間 ^{a)} （日） （中央値 [95%信頼区間]）	100.0 [76.0, 156.0]	234.0 [170.0, 358.0]
ハザード比 [95%信頼区間] ^{b)}	0.1917 [0.0728, 0.5043]	
p値 ^{c)}	p=0.00015	

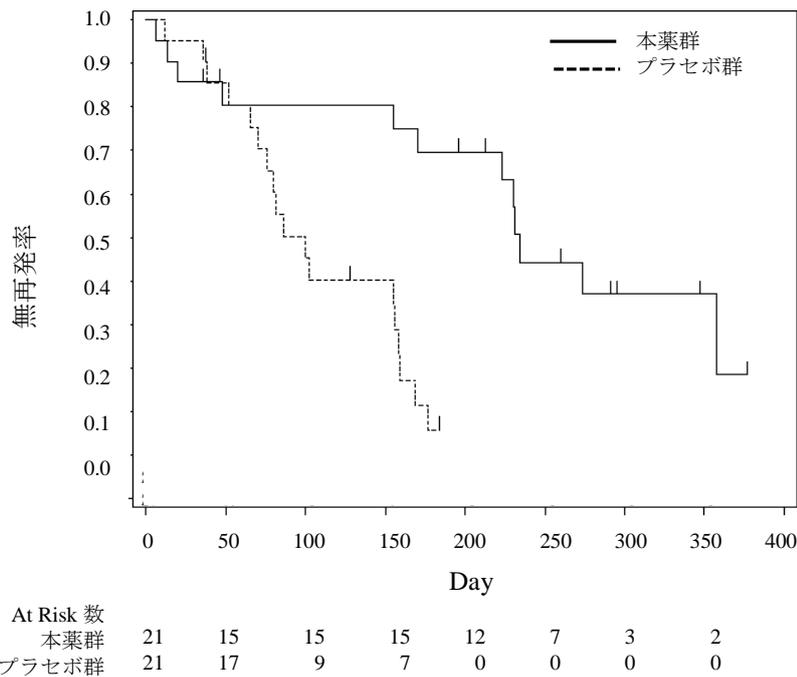
a) Kaplan-Meier法による推定

b) Cox比例ハザードモデルによる推定

c) Log-rank検定、検定の多重性を調整するため中間解析及び最終解析時の片側有意水準がそれぞれ0.25%及び2.25%と設定された。

¹⁶ 無再発期間、再発率及び第2回再発発生までの期間のp値がいずれも事前に規定された有意水準（それぞれ片側0.25、2.5及び2.5%）を下回った場合に、本薬群のプラセボ群に対する優越性が検証されたと判断することとされた。

¹⁷ 検定の多重性を調整するため、O'Brien-Flemingの方法により、最終解析時には有意水準片側2.25%とし、試験全体の第一種の過誤確率が片側2.5%となるよう設定された。



<図 4 Kaplan-Meier 法による無再発期間 (FAS) (中間解析時)>

また、中間解析の評価項目とされた再発率及び第 2 回再発発生までの期間の結果は、表 6 のとおりであり、いずれもプラセボ群と本薬群の間に統計学的な有意差が認められた ($p=0.0000$ 、並び替え検定、有意水準片側 2.5%、及び $p<0.0001$ 、Log-rank 検定、有意水準片側 2.5%)。

<表 6 再発率及び第 2 回再発発生までの期間 (FAS) (中間解析時)>

	プラセボ群 (21 例)	本薬群 (21 例)
総再発回数 (回)	34	22
総観察期間 (人年)	7.19	16.61
再発率 (回/人年) [95%信頼区間]	4.73 [3.22, 7.64]	1.32 [0.90, 2.14]
p 値 ^{a)}	$p=0.0000$	
第 2 回再発例数	9 例	6 例
第 2 回再発発生までの期間 ^{b)} (日) (中央値 [95%信頼区間])	183.0 [160.0, 235.0]	未到達 [261.0, 未到達]
p 値 ^{c)}	$p<0.0001$	

a) 並び替え検定、有意水準片側 2.5%、b) Kaplan-Meier 法による推定

c) Log-rank 検定、有意水準片側 2.5%

安全性について、中間解析時までの有害事象は、プラセボ群 95.2% (20/21 例) 及び本薬群 100.0% (21/21 例) に認められ、因果関係が否定できない有害事象 (以下、「副作用」) はプラセボ群 95.2% (20/21 例) 及び本薬群 100.0% (21/21 例) に認められた。いずれかの群で 10% 以上に認められた有害事象及び副作用は表 7 及び表 8 のとおりであった。

<表7 いずれかの群で10%以上に認められた有害事象（中間解析時）>

	プラセボ群 (21例)		本薬群 (21例)			プラセボ群 (21例)		本薬群 (21例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数		発現割合	例数	発現割合	例数
全有害事象	95.2%	20	100.0%	21	潮紅	9.5%	2	14.3%	3
上気道感染	33.3%	7	38.1%	8	胃腸炎	9.5%	2	14.3%	3
鼻咽頭炎	23.8%	5	28.6%	6	白血球数増加	0.0%	0	14.3%	3
高血圧	14.3%	3	28.6%	6	口腔咽頭不快感	0.0%	0	14.3%	3
ご瘡	14.3%	3	23.8%	5	呼吸困難	0.0%	0	14.3%	3
そう痒症	0.0%	0	23.8%	5	咳嗽	0.0%	0	14.3%	3
CRP 増加	19.0%	4	19.0%	4	麦粒腫	14.3%	3	9.5%	2
リンパ球数減少	14.3%	3	19.0%	4	血中尿酸増加	23.8%	5	4.8%	1
発熱	4.8%	1	19.0%	4	振戦	14.3%	3	0.0%	0
ALT 増加	14.3%	3	14.3%	3	AST 増加	14.3%	3	0.0%	0

MedDRA/J ver.14.0

<表8 いずれかの群で10%以上に認められた副作用（中間解析時）>

	プラセボ群 (21例)		本薬群 (21例)			プラセボ群 (21例)		本薬群 (21例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数		発現割合	例数	発現割合	例数
全副作用	95.2%	20	100.0%	21	胃腸炎	9.5%	2	14.3%	3
上気道感染	28.6%	6	33.3%	7	潮紅	9.5%	2	14.3%	3
高血圧	14.3%	3	23.8%	5	咳嗽	0.0%	0	14.3%	3
そう痒症	0.0%	0	23.8%	5	呼吸困難	0.0%	0	14.3%	3
リンパ球数減少	14.3%	3	19.0%	4	口腔咽頭不快感	0.0%	0	14.3%	3
鼻咽頭炎	14.3%	3	19.0%	4	白血球数増加	0.0%	0	14.3%	3
発熱	4.8%	1	19.0%	4	麦粒腫	14.3%	3	9.5%	2
CRP 増加	19.0%	4	14.3%	3	血中尿酸増加	23.8%	5	4.8%	1
ALT 増加	9.5%	2	14.3%	3	振戦	14.3%	3	0.0%	0

MedDRA/J ver.14.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群 23.8% (5/21 例: 「低蛋白血症」4 例及び「てんかん」1 例) 及び本薬群 38.1% (8/21 例: 「低蛋白血症」、「胃炎・低蛋白血症」、「蜂巣炎」、「好中球数減少」、「呼吸障害・低蛋白血症・出血性膀胱炎」、「副腎機能不全・急性腎不全」、「低蛋白血症・歯肉感染」及び「胃腸炎」各 1 例) に認められ、本薬群の「胃炎」、「蜂巣炎」、「好中球数減少」、「呼吸障害」、「出血性膀胱炎」、「副腎機能不全」、「歯肉感染」及び「胃腸炎」については治験薬との因果関係は否定されなかった。

また、最終解析時において有害事象は、プラセボ群 95.8% (23/24 例) 及び本薬群 100.0% (24/24 例) に認められ、副作用はプラセボ群 95.8% (23/24 例) 及び本薬群 100.0% (24/24 例) に認められた。いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象及び副作用は表 9 及び表 10 のとおりであった。

<表9 いずれかの群で10%以上に認められた有害事象〈最終結果〉>

	プラセボ群 (24例)		本薬群 (24例)			プラセボ群 (24例)		本薬群 (24例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数		発現割合	例数	発現割合	例数
全有害事象	95.8%	23	100.0%	24	呼吸困難	0.0%	0	16.7%	4
上気道感染	58.3%	14	66.7%	16	アトピー性皮膚炎	0.0%	0	16.7%	4
CRP 増加	29.2%	7	45.8%	11	麦粒腫	16.7%	4	12.5%	3
リンパ球数減少	41.7%	10	37.5%	9	体重増加	16.7%	4	12.5%	3
鼻咽頭炎	25.0%	6	33.3%	8	血中尿酸増加	16.7%	4	12.5%	3
高血圧	16.7%	4	33.3%	8	潮紅	8.3%	2	12.5%	3
好酸球数増加	4.2%	1	29.2%	7	節足動物刺傷	8.3%	2	12.5%	3
ALT 増加	33.3%	8	25.0%	6	湿疹	4.2%	1	12.5%	3
低蛋白血症	20.8%	5	25.0%	6	嘔吐	0.0%	0	12.5%	3
胃腸炎	12.5%	3	25.0%	6	インフルエンザ	0.0%	0	12.5%	3
そう痒症	0.0%	0	25.0%	6	膿痂疹	0.0%	0	12.5%	3
ざ瘡	12.5%	3	20.8%	5	口腔咽頭不快感	0.0%	0	12.5%	3
発熱	4.2%	1	20.8%	5	関節痛	16.7%	4	8.3%	2
白血球数減少	4.2%	1	20.8%	5	熱感	12.5%	3	8.3%	2
好中球数減少	0.0%	0	20.8%	5	AST 増加	12.5%	3	8.3%	2
腹痛	12.5%	3	16.7%	4	アレルギー性結膜炎	12.5%	3	4.2%	1
咽頭炎	4.2%	1	16.7%	4	低血圧	12.5%	3	0.0%	0
結膜炎	0.0%	0	16.7%	4	洞性徐脈	12.5%	3	0.0%	0
咳嗽	0.0%	0	16.7%	4	振戦	12.5%	3	0.0%	0

MedDRA/J ver.14.0

<表10 いずれかの群で10%以上に認められた副作用〈最終結果〉>

	プラセボ群 (24例)		本薬群 (24例)			プラセボ群 (24例)		本薬群 (24例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数		発現割合	例数	発現割合	例数
全副作用	95.8%	23	100.0%	24	呼吸困難	0.0%	0	16.7%	4
上気道感染	50.0%	12	62.5%	15	アトピー性皮膚炎	0.0%	0	16.7%	4
CRP 増加	29.2%	7	45.8%	11	麦粒腫	16.7%	4	12.5%	3
リンパ球数減少	41.7%	10	37.5%	9	血中尿酸増加	16.7%	4	12.5%	3
高血圧	16.7%	4	29.2%	7	体重増加	12.5%	3	12.5%	3
ALT 増加	25.0%	6	25.0%	6	潮紅	8.3%	2	12.5%	3
胃腸炎	12.5%	3	25.0%	6	節足動物刺傷	0.0%	0	12.5%	3
鼻咽頭炎	12.5%	3	25.0%	6	湿疹	4.2%	1	12.5%	3
好酸球数増加	4.2%	1	25.0%	6	嘔吐	0.0%	0	12.5%	3
そう痒症	0.0%	0	25.0%	6	インフルエンザ	0.0%	0	12.5%	3
発熱	4.2%	1	20.8%	5	膿痂疹	0.0%	0	12.5%	3
白血球数減少	4.2%	1	20.8%	5	口腔咽頭不快感	0.0%	0	12.5%	3
好中球数減少	0.0%	0	20.8%	5	関節痛	16.7%	4	8.3%	2
腹痛	8.3%	2	16.7%	4	熱感	12.5%	3	8.3%	2
咽頭炎	4.2%	1	16.7%	4	アレルギー性結膜炎	12.5%	3	4.2%	1
結膜炎	0.0%	0	16.7%	4	低血圧	12.5%	3	0.0%	0
咳嗽	0.0%	0	16.7%	4	洞性徐脈	12.5%	3	0.0%	0
結膜炎	0.0%	0	16.7%	4	振戦	12.5%	3	0.0%	0

MedDRA/J ver.14.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群 25.0% (6/24 例: 「低蛋白血症」5 例及び「てんかん」1 例) 及び本薬群 41.7% (10/24 例: 「低蛋白血症」3 例、「胃炎・低蛋白血症」、「蜂巣炎」、「好中球数減少」、「呼吸障害・低蛋白血症・出血性膀胱炎」、「副腎機能不全・急性腎不全」、「低蛋白血症・歯肉感染」及び「胃腸炎」各 1 例) に認められ、本薬群の「胃炎」、「蜂巣炎」、「好中球数減少」、「呼吸障害」、「出血性膀胱炎」、「副腎機能不全」、「歯肉感染」及び「胃腸炎」については治験薬との因果関係は否定されなかった。なお、本薬群の治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象については全例が回復した。

PK については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略> (1) 第Ⅲ相

検証試験（RCRNS-01）」の項参照。

(2) 薬物動態試験（5.3.5.2-1：試験番号 RCRNS-02 <2008年11月～2011年12月>）

2歳以上の小児期発症難治性ネフローゼ症候群患者¹⁸（目標症例数20例）を対象に、本薬の薬物動態、有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内9施設で実施された。

用法・用量は、本薬 375mg/m²/回（ただし、最大量 500mg/回）⁷を週1回、1週間間隔で計4回点滴静脈内投与することとされ、観察期間は初回投与後1年間とされた。なお、点滴静注速度は、投与後最初の1時間は25mg/時、次の1時間は100mg/時、その後は200mg/時で投与することとされ、治験責任医師の判断で低速（<200mg/時）のまま投与した場合は、調整後24時間以内に投与完了することとされた。また、2回目以降の投与では、前回投与時の infusion reaction が軽度であった場合、点滴静注を100mg/時から開始することが可とされた。

総投与症例23例¹⁹全例がFAS及び安全性解析対象集団とされ、FASが主たる有効性解析対象集団とされた。なお、治験中止例は8例（「再発に伴う原疾患の悪化による治験の継続困難」5例及び「被験者の同意の撤回」3例）であった。

有効性について、無再発期間の中央値〔95%信頼区間〕は287.0日〔211.0日,344.0日〕であった。

安全性について、有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）はいずれも100.0%（23/23例）に認められ、10%以上に認められた有害事象及び副作用は表11及び表12のとおりであった。

<表11 10%以上に認められた有害事象>

	発現割合	例数		発現割合	例数
全有害事象	100.0%	23	低蛋白血症	17.4%	4
上気道感染	56.5%	13	ざ瘡	17.4%	4
リンパ球数減少	52.2%	12	下痢	13.0%	3
CRP増加	39.1%	9	発熱	13.0%	3
ALT増加	30.4%	7	爪囲炎	13.0%	3
胃腸炎	26.1%	6	口腔咽頭不快感	13.0%	3
鼻咽頭炎	26.1%	6	節足動物刺傷	13.0%	3
湿疹	26.1%	6	AST増加	13.0%	3
インフルエンザ	21.7%	5	好酸球数増加	13.0%	3
咽頭炎	21.7%	5	白血球数減少	13.0%	3
結膜炎	21.7%	5	頭痛	13.0%	3
高血圧	17.4%	4	皮膚乾燥	13.0%	3
麦粒腫	17.4%	4			

MedDRA/J ver.14.0

¹⁸ 小児期発症難治性ネフローゼ症候群患者（表4参照）であり、以下1）～3）のいずれかに該当する者

1) 01試験でプラセボが投与され、治験薬投与開始後Week13（Day85）以内に再発した者

2) 01試験でプラセボが投与され、Week13（Day86）以降からWeek53（Day365）に、頻回再発型又はステロイド依存性と診断された者

3) 2007年12月31日までに本薬が投与された者

¹⁹ 20例は01試験のプラセボ群からの移行例、3例は過去1年以上前に本薬投与歴のある患者であった。

<表 12 10%以上に認められた副作用>

	発現割合	例数		発現割合	例数
全副作用	100.0%	23	麦粒腫	17.4%	4
上気道感染	56.5%	13	下痢	13.0%	3
リンパ球数減少	52.2%	12	発熱	13.0%	3
CRP 増加	34.8%	8	爪囲炎	13.0%	3
ALT 増加	30.4%	7	口腔咽頭不快感	13.0%	3
胃腸炎	26.1%	6	頭痛	13.0%	3
鼻咽頭炎	26.1%	6	ざ瘡	13.0%	3
湿疹	26.1%	6	皮膚乾燥	13.0%	3
インフルエンザ	21.7%	5	AST 増加	13.0%	3
咽頭炎	21.7%	5	好酸球数増加	13.0%	3
結膜炎	21.7%	5	白血球数減少	13.0%	3
高血圧	17.4%	4			

MedDRA/J ver.14.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は4例（「低蛋白血症」3例及び「低蛋白血症・胃腸炎」1例）に認められ、「胃腸炎」については治験薬との因果関係は否定されなかった。なお、これら重篤な有害事象の転帰は回復又は軽快であった。

PKについては、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略> (2) 薬物動態試験 (RCRNS-02)」の項参照。

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、以下の1)～3)の検討から、提出された資料において、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群（頻回再発型又はステロイド依存性）の患者に対する本薬の有効性は示されたと考える。ただし、01試験で検討された症例は限られていることから、当該患者に対する本薬の有効性について、製造販売後調査等においてさらに情報収集し、確認する必要があると考える。

本薬の有効性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) 01試験の盲検性について

① treatment failure と判定された症例が開鍵されたことについて

01試験では以下の(i)～(iii)のいずれかに該当する treatment failure と判定された場合、当該症例の割付情報が治験責任医師等に開示される計画とされた。

(i) Week 13 (Day 85) 以内に再発。

(ii) Week 13の翌日 (Day 86) 以降から Week 53 (Day 365) に、頻回再発又はステロイド依存性と診断された。

(iii) 観察期間 (Day 1～365) に、ステロイド抵抗性と診断された。

申請者は、当該開鍵方法が計画された理由、当該開鍵方法が盲検性、並びに有効性及び安全性の評価に及ぼす影響について、以下のように説明している。

ア) 当該開鍵方法が計画された理由

treatment failure と判定された症例に対して治験責任医師等が次の治療を選択するためには、以下の理由から、直前に行われた治療内容・治療期間や副作用を考慮する必要があると考えた。

- 本薬群で **treatment failure** (i) 又は (ii) と判定された症例では、本薬投与により B 細胞が枯渇していることが考えられ、新たにステロイド薬又は免疫抑制剤による治療を開始する場合には、免疫抑制が過剰になる可能性も懸念され、また、B 細胞数及び T 細胞数は治験実施医療機関で測定しないとされていたため。
- プラセボ群で **treatment failure** (i) 又は (ii) と判定された症例では、02 試験に登録することも可能とされたため。
- **treatment failure** (iii) と判定された症例では、ステロイド抵抗性に対する治療が行われるため。

イ) 盲検性、並びに有効性及び安全性の評価に及ぼす影響について

treatment failure と判定された症例の關鍵が盲検性に及ぼす影響については、一部の症例の割付情報が治験責任医師等に明らかになることで、同一施設内の他の症例の割付情報に関する予見可能性が高まったことは否定できないが、他の症例の具体的な治療群が明確にされていない状況では推定の域を出ないことから、プラセボ対照二重盲検試験としての試験の適切性は担保されていたと考える。

主要評価項目である無再発期間の評価において、**treatment failure** の判定に先立ち、第 1 回目の再発の判定が行われたことから、割付情報が有効性の評価に及ぼした影響はないと考える。また、プラセボ群の症例では、そのほとんどが **treatment failure** に伴い試験を中止し (20/24 例)、**treatment failure** 判定 (關鍵) 後の追跡期間は短く、安全性評価は主に **treatment failure** 判定までの情報によると考えられることから、割付情報が評価に及ぼした影響はないと考える。一方、本薬群の症例では **treatment failure** に伴い試験を中止した症例は 10/24 例であり、**treatment failure** 判定 (關鍵) 後の追跡期間は長期間となった症例が比較的多かった。しかし、**treatment failure** と判定 (關鍵) された症例では本薬との関連性を考慮する傾向にあったと考えられ、關鍵が安全性の評価に影響を与えた可能性はあるが、本薬群の場合はより安全性に注意を促す情報であったと考えられることから、01 試験の結果から評価することに問題はないと考える。

機構は、以下のように考える。有効性評価においては、01 試験の主要評価項目である無再発期間の評価において、再発は試験紙法による尿蛋白という客観的な指標に基づいて判定されていたことから、**treatment failure** と判定された症例の關鍵は大きな問題とはならないと考える。

安全性評価においては、一部の症例の割付情報が治験責任医師等に明らかになることで、同一施設内の他の症例の割付情報に関する予見可能性が高まったことは否定できず、**treatment failure** 以外の症例も含めて、有害事象に対する因果関係の判定に影響を及ぼした可能性は否定できないと考える。

以上のように、01 試験で計画された關鍵方法は、安全性評価に影響を及ぼした可能性は否定できないものの、試験の対象である難治性ネフローゼ症候群患者に対する治療法の選択肢は極めて限られていることを考慮すると、**treatment failure** と判定された症例に対して

治験責任医師等が最善な治療を選択するためにはやむを得ない方策であったと考える。

② 01 試験の中間解析結果の一部が治験責任医師及び治験実施施設に伝達されたことについて

01 試験では、中間解析結果を踏まえ、治験の継続の判断のみを治験責任医師及び治験実施医療機関に対して報告する際に、プラセボ群に対する本薬群の優越性が推定可能となる情報が一部に伝達された。申請者は、中間解析結果の情報が伝達されたことが有効性及び安全性の判断に及ぼす影響について、以下のように説明している。

01 試験終了後の最終解析時まで割付コードは治験薬割付管理者により適切に封印され、症例の無作為化結果は試験終了後のデータ固定時まで開示されなかったこと、治験責任医師及び治験実施医療機関に対して中間解析結果の報告が行われた時点で、主たる有効性及び安全性の評価対象集団においては本薬投与が終了していたこと、また、主要評価項目である無再発期間の評価において、再発は客観的な指標で判定されていたことから、有効性及び安全性に対する影響は軽微であったと考える。

機構は、以下のように考える。

01 試験では中間解析において本薬群のプラセボ群に対する優越性が検証された場合、無作為化割付を終了し、盲検を維持したまま本薬群が計 30 例になるまで本薬群への登録を継続することとされていた。したがって、治験責任医師等は知り得た中間解析結果の情報から、それ以降に登録された症例がすべて本薬群であることを推測可能な状況であり、中間解析時以降の治験実施関係者の判断や有害事象に対する因果関係の判定等に影響し、中間解析後の結果にバイアスが生じた可能性は否定できないと考える。

以上を踏まえ、01 試験の有効性については、中間解析結果を中心に、最終解析結果も踏まえて評価することとした。

2) 01 試験における有効性について

01 試験の中間解析において、主要評価項目である無再発期間、並びに中間解析の評価項目とされた再発率及び第 2 回再発発生までの期間でいずれも統計学的に有意な結果が得られ、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <提出された資料の概略> (1) 第Ⅲ相検証試験 (RCRNS-01)」の項参照)。

また、最終解析時の結果は以下のとおりであった。

主要評価項目である無再発期間の結果は表 13 のとおりであり、プラセボ群と比較して本薬群で統計学的に有意な延長が認められた ($p < 0.001$ 、Log-rank 検定、有意水準片側 2.25%²⁰)。また、副次評価項目の結果は、表 14 のとおりであった。

²⁰ 最終解析時には検定の多重性を調整するため、O'Brien-Fleming の方法により有意水準片側 2.25%とし、試験全体の第一種の過誤確率が片側 2.5%となるよう設定された。

<表 13 無再発期間 (FAS) (01 試験 (最終解析時)) >

	プラセボ群 (24 例)	本薬群 (24 例)
再発例数	23 例	17 例
無再発期間 ^{a)} (日) (中央値 [95%信頼区間])	101.0 [70.0, 155.0]	267.0 [223.0, 374.0]
ハザード比 ^{b)} [95%信頼区間]	0.267 [0.135, 0.528]	
p 値 ^{c)}	p<0.001	

- a) Kaplan-Meier 法による推定
 b) Cox 比例ハザードモデルによる推定
 c) Log-rank 検定、検定の多重性を調整するため中間解析及び最終解析時の片側有意水準がそれぞれ 0.25%及び 2.25%と設定された。

<表 14 副次評価項目の結果 (FAS) (01 試験 (最終解析時)) >

評価項目	プラセボ群 (24 例)	本薬群 (24 例)	ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	p 値
treatment failure までの期間 ^{b)} (発現例数)	163.0 日 [70.0 日, 251.0 日] (20 例)	未到達 [287.0 日, 未到達] (10 例)	0.268 [0.122, 0.589]	p<0.001 ^{c)}
再発率	4.171 回/人年	1.542 回/人年	—	p<0.001 ^{d)}

- a) Cox 比例ハザードモデルによる推定、b) 中央値 [95%信頼区間]、c) Log-rank 検定、d) 並べ替え検定

以上の結果を踏まえ、機構は、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群（頻回再発型又はステロイド依存性）の患者に対する本薬の有効性は示されていると考える。

3) 年齢別の有効性について

01 試験⁹及び 02 試験において本薬が投与された 54 例を対象に、年齢により症例を分類し、それぞれの群で解析した無再発期間は表 15 のとおりであった。

<表 15 年齢別の無再発期間 (01 試験の本薬群及び 02 試験)>

	再発例数	無再発期間 ^{a)} (日) (中央値 [95%信頼区間])
6 歳以下 (7 例)	7 例	179.0 [10.0, 223.0]
7 歳以上 15 歳未満 (27 例)	17 例	291.5 [207.0, -]
15 歳以上 18 歳未満 (10 例)	5 例	367.0 [13.0, -]
18 歳以上 (10 例)	6 例	287.0 [231.0, -]

- a) Kaplan-Meier 法による推定

機構は、01 試験及び 02 試験成績から、無再発期間の中央値は、6 歳以下では他の年齢層に比べてやや短い傾向にあるものの、現時点では、年齢に応じて異なる用法・用量を設定する必要性は見出されていないと考える。ただし、検討された症例は限られていることから、年齢別の有効性については、製造販売後調査等においてさらに情報収集し、確認する必要があると考える。

(2) 安全性について

機構は、以下の 1) ~4) の検討、並びに 01 試験及び 02 試験において既承認の効能・効果で報告されている有害事象以外に新たな有害事象の発現は認められていないことを踏まえると、本薬の投与に際して感染症や infusion reaction に注意する必要があると考えるものの、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群（頻回再発型又はステロイド依存性）の患者における本薬の安全性は、緊急時に十分対応できる医療施設において十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用

されるのであれば許容可能と考える。ただし、01 試験及び02 試験において検討された症例は限られていることから、当該患者における本薬の安全性について、製造販売後調査等においてさらに情報収集し、検討する必要があると考える。

本薬の安全性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) 国内臨床試験における安全性

① 有害事象及び副作用の発現状況

01 試験⁹及び02 試験で本薬が投与された54例において、10%以上に発現した有害事象及び副作用は、表16及び表17のとおりであった。

<表16 10%以上に認められた有害事象（01 試験の本薬群及び02 試験）>

	本薬投与（54例）			本薬投与（54例）	
	発現割合	例数		発現割合	例数
全有害事象	100.0%	54	ざ瘡	16.7%	9
上気道感染	61.1%	33	好中球数減少	16.7%	9
リンパ球数減少	46.3%	25	白血球数減少	16.7%	9
CRP 増加	42.6%	23	インフルエンザ	14.8%	8
鼻咽頭炎	31.5%	17	呼吸困難	14.8%	8
胃腸炎	25.9%	14	麦粒腫	13.0%	7
ALT 増加	25.9%	14	節足動物刺傷	13.0%	7
高血圧	22.2%	12	膿痂疹	11.1%	6
低蛋白血症	22.2%	12	口腔咽頭不快感	11.1%	6
好酸球数増加	22.2%	12	頭痛	11.1%	6
結膜炎	18.5%	10	アトピー性皮膚炎	11.1%	6
湿疹	18.5%	10	そう痒感	11.1%	6
発熱	16.7%	9	皮脂欠乏性湿疹	11.1%	6
咽頭炎	16.7%	9			

MedDRA/J ver.14.0

<表17 10%以上に認められた副作用（01 試験の本薬群及び02 試験）>

	本薬投与（54例）			本薬投与（54例）	
	発現割合	例数		発現割合	例数
全副作用	100.0%	54	咽頭炎	16.7%	9
上気道感染	59.3%	32	好中球数減少	16.7%	9
リンパ球数減少	46.3%	25	白血球数減少	16.7%	9
CRP 増加	40.7%	22	インフルエンザ	14.8%	8
鼻咽頭炎	27.8%	15	呼吸困難	14.8%	8
胃腸炎	25.9%	14	麦粒腫	13.0%	7
ALT 増加	25.9%	14	膿痂疹	11.1%	6
高血圧	20.4%	11	口腔咽頭不快感	11.1%	6
好酸球数増加	20.4%	11	頭痛	11.1%	6
結膜炎	18.5%	10	そう痒感	11.1%	6
湿疹	18.5%	10	皮脂欠乏性湿疹	11.1%	6
発熱	16.7%	9			

MedDRA/J ver.14.0

機構は、感染症に関連する事象及び infusion reaction に関する事象（「高血圧」、「呼吸困難」、「口腔咽頭不快感」等）が比較的多く認められていることから、これらの事象に関して別途検討する必要があると考える（「2）感染症について」及び「3）infusion reaction について」の項参照）。

② 時期別の有害事象発現状況

01 試験で本薬が投与された31例⁹において、10%以上に認められた有害事象の時期別発

現状況は表 18 のとおりであった。

<表 18 01 試験の本薬群における有害事象の時期別発現状況の概要>

発現時期 評価例数	～90 日 31 例	91～180 日 30 例	181～270 日 29 例	271～360 日 27 例	361～ 25 例	全期間 31 例
全有害事象	100.0% (31 例)	86.7% (26 例)	93.1% (27 例)	66.7% (18 例)	44.0% (11 例)	100.0% (31 例)
重篤な有害事象	22.6% (7 例)	13.3% (4 例)	13.8% (4 例)	7.4% (2 例)	8.0% (2 例)	41.9% (13 例)
上気道感染	38.7% (12 例)	33.3% (10 例)	37.9% (11 例)	14.8% (4 例)	4.0% (1 例)	64.5% (20 例)
CRP 増加	32.3% (10 例)	13.3% (4 例)	17.2% (5 例)	7.4% (2 例)	0.0% (0 例)	45.2% (14 例)
リンパ球数減少	35.5% (11 例)	6.7% (2 例)	3.4% (1 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	41.9% (13 例)
鼻咽頭炎	19.4% (6 例)	16.7% (5 例)	17.2% (5 例)	18.5% (5 例)	0.0% (0 例)	35.5% (11 例)
好酸球数増加	9.7% (3 例)	13.3% (4 例)	3.4% (1 例)	0.0% (0 例)	4.0% (1 例)	29.0% (9 例)
高血圧	22.6% (7 例)	0.0% (0 例)	6.9% (2 例)	3.7% (1 例)	0.0% (0 例)	25.8% (8 例)
胃腸炎	9.7% (3 例)	6.7% (2 例)	17.2% (5 例)	3.7% (1 例)	0.0% (0 例)	25.8% (8 例)
好中球数減少	12.9% (4 例)	10.0% (3 例)	3.4% (1 例)	3.7% (1 例)	4.0% (1 例)	25.8% (8 例)
低蛋白血症	6.5% (2 例)	3.3% (1 例)	10.3% (3 例)	3.7% (1 例)	8.0% (2 例)	25.8% (8 例)
ALT 増加	22.6% (7 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	22.6% (7 例)
そう痒症	9.7% (3 例)	6.7% (2 例)	0.0% (0 例)	3.7% (1 例)	0.0% (0 例)	19.4% (6 例)
発熱	12.9% (4 例)	6.7% (2 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	19.4% (6 例)
呼吸困難	19.4% (6 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	19.4% (6 例)
白血球数減少	9.7% (3 例)	13.3% (4 例)	3.4% (1 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	19.4% (6 例)
さ瘡	12.9% (4 例)	3.3% (1 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	16.1% (5 例)
結膜炎	9.7% (3 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	7.4% (2 例)	0.0% (0 例)	16.1% (5 例)
咳嗽	16.1% (5 例)	3.3% (1 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	16.1% (5 例)
体重増加	16.1% (5 例)	0.0% (0 例)	3.4% (1 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	16.1% (5 例)
皮脂欠乏性湿疹	6.5% (2 例)	6.7% (2 例)	6.9% (2 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	16.1% (5 例)
腹痛	6.5% (2 例)	0.0% (0 例)	6.9% (2 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	12.9% (4 例)
咽頭炎	3.2% (1 例)	3.3% (1 例)	6.9% (2 例)	3.7% (1 例)	4.0% (1 例)	12.9% (4 例)
アトピー性皮膚炎	6.5% (2 例)	6.7% (2 例)	0.0% (0 例)	3.7% (1 例)	0.0% (0 例)	12.9% (4 例)
潮紅	12.9% (4 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	12.9% (4 例)
節足動物刺傷	3.2% (1 例)	6.7% (2 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	4.0% (1 例)	12.9% (4 例)
湿疹	6.5% (2 例)	6.7% (2 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	12.9% (4 例)
嘔吐	9.7% (3 例)	0.0% (0 例)	3.4% (1 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	12.9% (4 例)
膿痂疹	9.7% (3 例)	6.7% (2 例)	6.9% (2 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	12.9% (4 例)

MedDRA/J ver.14.0

機構は、01 試験における時期別の有害事象について、271 日以降は全体の発現割合は減少し、個別の事象についても発現が増加する傾向は認められないことを確認した。

2) 感染症について

01 試験における感染症に関連する有害事象の発現割合は、プラセボ群 87.5% (21/24 例) 及び本薬群 95.8% (23/24 例) であり、Grade 3 は本薬群の 3 例 (「胃腸炎」、「歯肉感染」及び「蜂巣炎」各 1 例) であり、それ以外は Grade 2 以下であった。治療を必要とする感染症は、プラセボ群 75.0% (18/24 例) 及び本薬群 95.8% (23/24 例) であり、Grade 3 は 3 例 (上記症例と同一) であり、それ以外は Grade 2 以下であった。

また、01 試験⁹ 及び 02 試験で本薬が投与された 54 例における感染症に関連する有害事象の発現割合は 92.6% (50/54 例) であり、Grade 3 は 5 例 (上記 3 例に加え、「胃腸炎」及び「蜂巣炎」各 1 例) であり、それ以外は Grade 2 以下であった。治療を必要とする感染症は 90.7% (49/54 例) であり、Grade 3 は 5 例 (上記症例と同一) であり、それ以外は Grade 2 以下であった。

申請者は、以下のように説明している。

01 試験及び 02 試験で認められた感染症に関連する有害事象の発現割合は、既承認効能・効果である CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫の患者を対象とした国内臨床試験での

発現割合²¹に比べて高かった。感染症に関連する有害事象の発現割合が 01 試験及び 02 試験で高かった理由として、当該試験の患者ではステロイド薬や免疫抑制剤による前治療がなされていたこと等が考えられる。なお、感染症については、現行の添付文書において重大な副作用としてすでに注意喚起されており、さらに、01 試験及び 02 試験での発現割合を添付文書に記載し、情報提供する予定である。

機構は、以下のように考える。

01 試験の本薬群及び 02 試験では感染症に関連する有害事象が高い頻度で認められているものの、当該試験で認められた感染症の多くは Grade 2 以下であり、個別の事象としても上気道感染及び鼻咽頭炎が大半を占めること、また、Grade 3 の感染症及び重篤な感染症はいずれも回復していることから、既承認効能・効果と同様に、感染症に関する添付文書上の注意喚起について遵守されるのであれば、本薬の安全性は許容可能と考える。ただし、01 試験及び 02 試験において検討された症例は限られていることから、本薬投与による感染症の発現については、製造販売後調査等においてさらに情報収集し、検討する必要があると考える。

3) Infusion reaction について

01 試験における infusion reaction に関する有害事象²²の発現割合は、プラセボ群 54.2% (13/24 例) 及び本薬群 79.2% (19/24 例) であり、いずれも Grade 2 以下であった。また、01 試験⁹ 及び 02 試験で本薬が投与された 54 例における発現割合は、63.0% (34/54 例) であり、いずれも Grade 2 以下であった。

申請者は、01 試験及び 02 試験で認められた infusion reaction に関する有害事象の発現割合は、既承認効能・効果である CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫の患者を対象とした国内臨床試験での発現割合²³より低かったが、その理由として、01 試験及び 02 試験の患者では前治療や併用療法でステロイド薬や免疫抑制剤が投与されていたこと等が考えられる、と説明している。

機構は、以下のように考える。

01 試験の本薬群及び 02 試験で認められた infusion reaction はいずれも Grade 2 以下であり、多くは Grade 1 であった。したがって、既承認効能・効果と同様に、infusion reaction に関する添付文書上の注意喚起について遵守されるのであれば、本薬の安全性は許容可能と考える。ただし、01 試験及び 02 試験において検討された症例は限られていることから、本薬投与による infusion reaction の発現については、製造販売後調査等においてさらに情報収集し、検討する必要があると考える。

²¹ CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫の患者を対象とした国内臨床試験の併合解析 (IDEC-C2B8-2 試験及び IDEC-C2B8-3 試験) : 7.6% (12/157 例) (MedDRA/J ver.14.0 で再コーディングした集計結果)

²² 治験薬投与開始後 24 時間以内に発現した治験薬との関連性を否定できない有害事象

²³ CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫の患者を対象とした国内臨床試験の併合解析 (IDEC-C2B8-2 試験及び IDEC-C2B8-3 試験) : 92.4% (145/157 例) (MedDRA/J ver.14.0 で再コーディングした集計結果。Infusion reaction として、治験薬投与日の投与開始後から投与日の翌日までに発現した治験薬との関連性を否定できない有害事象が集計された。)

4) 年齢別の安全性について

01 試験⁹及び02 試験において本薬が投与された54例を対象に、年齢により症例を分類した有害事象、治療を必要とする感染症及びinfusion reactionは表19のとおりであった。

<表19 年齢別の有害事象 (01 試験の本薬群及び02 試験)>

	全体 (54例)		6歳以下 (7例)		7歳以上15歳未満 (27例)		15歳以上18歳未満 (10例)		18歳以上 (10例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全有害事象	100.0%	54	100.0%	7	100.0%	27	100.0%	10	100.0%	10
治療を必要とする感染症	90.7%	49	85.7%	6	96.3%	26	100.0%	10	70.0%	7
Infusion reaction	63.0%	34	42.9%	3	63.0%	17	70.0%	7	70.0%	7

MedDRA/J ver.14.0

機構は、01 試験及び02 試験において、治療を必要とする感染症及びinfusion reactionの発現割合が年齢により異なる傾向は認められていないことを確認した。ただし、検討された症例は限られていることから、年齢別の安全性については、製造販売後調査等においてさらに情報収集し、検討する必要があると考える。

(3) 臨床的位置付け及び対象患者について

申請者は、申請時効果・効能を「難治性ネフローゼ症候群（頻回再発型又はステロイド依存性）」としており、その設定理由についてネフローゼ症候群の治療における本薬の位置付けを含めて、以下のように説明している。

特発性ネフローゼ症候群は、発症時期（小児期発症と成人期発症）により、病態、診断方法、治療体系や治療効果判定基準が異なるため、それぞれに治療指針・ガイドラインが作成されている²⁴。

小児期発症の特発性ネフローゼ症候群の場合、患者の大半はステロイド薬を長期継続する必要があり、ステロイド薬の副作用が問題となることが多く、特に成長期にある小児においては成長障害が問題とされ、さらに、免疫抑制剤もその副作用から使用を中止せざるを得ないことが多いのが現状である（「小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン1.0版」）。したがって、小児期発症の特発性ネフローゼ症候群の患者のうち、ステロイド薬で一度は寛解に至るものの再発を繰り返す頻回再発型や、ステロイドを減量又は中止すると寛解を維持できずステロイド薬からの離脱が困難なステロイド依存性等の難治性ネフローゼ症候群に対して、新たな治療法が求められている。

本薬は、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群（頻回再発型又はステロイド依存性）を対象とした01 試験において有効性及び安全性が確認されたことから、当該患者における新たな治療選択肢となると考える。また、ステロイド薬及び免疫抑制剤による副作用を本薬により軽減できることは、臨床的意義があると考えられる。

以上より、申請時効果・効能を「難治性ネフローゼ症候群（頻回再発型又はステロイド依存性）」と設定した。また、臨床試験の対象は「小児期発症」であること、「成人期発症」につ

²⁴ 「小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン1.0版」及びその改訂版の「小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2013」、「ネフローゼ症候群診療指針」（日本腎臓学会誌53:78-122,2011）

いては臨床試験で検討されていないことは添付文書上で注意喚起する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

小児期発症の難治性ネフローゼ症候群（頻回再発型又はステロイド依存性）の患者を対象として実施された 01 試験において、本薬の有効性が示され（「(1) 有効性について」の項参照）、安全性も許容可能と考えることから（「(2) 安全性について」の項参照）、01 試験に準じて小児期発症の難治性ネフローゼ症候群（頻回再発型又はステロイド依存性）を対象とすることは差し支えないと考える。

本薬の効能・効果については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(4) 用法・用量及び投与速度について

機構は、本薬の用法・用量について、以下の 1) 及び 2) の検討を行ったが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) 用法・用量について

申請者は、01 試験及び 02 試験における本薬の用法・用量は、以下の理由から設定されたと説明している。

- ・ 本薬 375mg/m²/回を 1 週間間隔で 4 回投与する用法・用量は、既承認効能・効果である「CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫」に対する用法・用量の範囲内であり、安全性情報が得られていた。
- ・ 小児自己免疫疾患を対象とした臨床研究（Br J Haematol. 116: 465-467, 2002、J Pediatr. 148: 623-627, 2006 等）において、本薬 375mg/m²/回を 1 週間間隔で 4 回投与の範囲内で本薬が投与され、有効性及び安全性が示唆されていた。
- ・ 海外の症例報告において、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群患者 6 例（12～23 歳）に対して当該用法・用量で本薬が投与され、5/6 例で末梢血中 B 細胞が枯渇状態となり、5～12 ヶ月の枯渇期間を示したこと、全 6 例が 7～13 ヶ月間の寛解を維持し、ステロイド薬及び免疫抑制剤の減量又は離脱ができたこと、並びに重篤な有害事象は認められなかったことが報告されていた（Pediatr Nephrol. 19: 794-797, 2004、同 21: 1698-1700, 2006 等）。
- ・ 国内において、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群患者に対して最大量 500mg/回が使用されていた（Pediatr Nephrol. 24: 1321-1328, 2009 等）。

なお、01 試験及び 02 試験において、375mg/m²/回投与症例（35 例）と 500mg/回投与症例（19 例）²⁵における有効性（無再発期間）及び安全性は表 20 及び表 21 のとおりであり、また、末梢血中 B 細胞数枯渇期間（中央値 [95%信頼区間]）は 375mg/m²/回投与症例で 141.0 日 [120.0 日, 160.0 日]²⁶、500mg/回投与症例で 184.0 日 [135.0 日, 252.0 日] であった。PK については、02 試験における本薬の C_{max} 及び AUC_{all}（平均値±標準偏差）は、375mg/m²/回投与症例（14 例）ではそれぞれ 458.0±73.4µg/mL 及び 395,000±114,000µg·h/mL、500mg/回投与症

²⁵ 19 例の体表面積（平均値±標準偏差）は、1.57±0.18m²であった。

²⁶ n=34

例（8例）²⁷ではそれぞれ 355.0±61.8µg/mL 及び 317,000±87,000µg・h/mL であった。

<表 20 375mg/m²/回投与と 500mg/回投与別の無再発期間（01 試験の本薬群及び 02 試験）>

	再発例数	無再発期間 ^{a)} (日) (中央値 [95%信頼区間])
375mg/m ² /回投与 (35 例)	26 例	234.0 [193.0, 294.0]
500mg/回投与別 (19 例)	9 例	未到達 [260.0, 未到達]

a) Kaplan-Meier 法による推定

<表 21 375mg/m²/回投与と 500mg/回投与別の有害事象（01 試験の本薬群及び 02 試験）>

	375mg/m ² /回投与 (35 例)		500mg/回投与別 (19 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数
全有害事象	100.0%	35	100.0%	19
治療を必要とする感染症	94.3%	33	84.2%	16
Infusion reaction	57.1%	20	73.7%	14

MedDRA/J ver.14.0

機構は、本薬投与後に再発した場合の本薬の再投与について、説明するよう求めたところ、申請者は、以下のように説明した。

本薬投与後に再発を認めた患者に対しては、本薬再投与の効果が期待できない可能性があるが、再投与を限定する明確な根拠もないことから、再投与にあたっては、リスク・ベネフィットを十分に考慮し、実施の可否が慎重に検討されることが望ましいと考える。

02 試験の 3 例では登録前に本薬が投与されており、02 試験において本薬が再投与された。有効性について、当該 3 例における無再発期間は、1 例では観察期間（385 日間）中に再発を認めず、他 2 例ではそれぞれ 294 日及び 344 日であり、02 試験の全体集団における無再発期間（287.0 日 [211.0 日, 344.0 日] 〈中央値 [95%信頼区間]〉）と大きく変わりはない。安全性については、1 例で grade 3 の有害事象（「高血圧」、「胃腸炎」及び「低蛋白血症」）が認められたが、いずれも回復した。なお、「高血圧」は治験薬投与前より認められた無症候性高血圧であり、「低蛋白血症」は本薬との関連性は否定された。「胃腸炎」については、治験薬との因果関係は否定できないものの、発症時期が治験薬投与 10 ヶ月後であり、本薬との関連性は低いと判定された。したがって、これら 3 例における有害事象は 02 試験の全体集団において認められた安全性（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <提出された資料の概略> (2) 薬物動態試験 (RCRNS-02)」の項参照）と大きく変わりはない。

機構は、以下のように考える。

01 試験において申請時用法・用量で有効性が示され（「(1) 有効性について」の項参照）、安全性も許容可能と考えること（「(2) 安全性について」の項参照）、また、375mg/m²/回投与に比べて 500mg/回投与で有効性が劣る傾向は認められておらず、375mg/m²/回投与と 500mg/回投与の安全性に明らかな差異も認められていないことから、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群（頻回再発型又はステロイド依存性）に対する用法・用量として 01 試験に準じ本薬 375mg/m²/回（最大量 500mg/回）を 1 週間間隔で 4 回投与と設定することは差し支えないと考える。ただし、検討された症例は限られていることから、製造販売後調査等におい

²⁷ 8 例の体表面積（平均値±標準偏差）は、1.61±0.18m²であった。

て、用法・用量に関する情報を収集し、安全性及び有効性について確認する必要があると考える。

また、本薬投与後に再発した場合の本薬の再投与については、検討された症例が極めて限られており、再投与時の安全性及び有効性は明確ではないものの、現時点では本薬の再投与を制限するまでの問題は認められていないと考える。したがって、本薬を再投与する場合にはリスク・ベネフィットを考慮した上で慎重に検討するよう添付文書で注意喚起するとともに、製造販売後調査等において、本薬が再投与された症例の安全性及び有効性について情報収集し、確認する必要があると考える。

2) 投与速度について

本薬の投与速度について、既承認効能・効果においては 2013 年 6 月に新投与速度²⁸に改訂された。一方、01 試験及び 02 試験では改訂前の旧投与速度²⁹にて実施された。申請者は、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群の患者は小児患者が多いと考えられるが、小児における新投与速度での投与実績及び報告は既承認効能・効果においても確認できていないことから、本効能・効果における投与速度は、01 試験及び 02 試験に準じて旧投与速度とすると説明している。

機構は、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群の患者は小児が多いと考えられ、現時点で小児において新投与速度により本薬が投与された経験はなく、投与速度が上がることで infusion reaction の発現が多くなる可能性も考えられることから、投与速度を 01 試験に準じて旧投与速度とすることは差し支えないと考える。ただし、他の効能・効果での投与速度と異なることについては適切に注意喚起するとともに、製造販売後調査等において、難治性ネフローゼ症候群の小児患者に対して新投与速度で本薬が投与された場合は、当該情報を収集し、安全性等について検討する必要があると考える。

(5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、表 22 に示した使用成績調査を実施すると説明している。

²⁸ 初回投与時は、最初の 30 分は 50mg/時の速度で点滴静注を開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後注入速度を 30 分毎に 50mg/時ずつ上げて、最大 400mg/時まで速度を上げることができる。また、2 回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始し、その後 30 分毎に 100mg/時ずつ上げて、最大 400mg/時まで上げることができる。なお、患者の状態により、注入開始速度は適宜減速すること。

²⁹ 初回投与時は、最初の 1 時間は 25mg/時の速度で点滴静注を開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後注入速度を 100mg/時に上げて 1 時間点滴静注し、さらにその後は最大 200mg/時まで速度を上げることができる。なお 2 回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始できる。

＜表 22 使用成績調査実施計画骨子（案）＞

目的	難治性ネフローゼ症候群患者における本薬使用実態下での安全性及び有効性を確認する
調査方法	中央登録方式
対象患者	難治性ネフローゼ症候群（頻回再発型又はステロイド依存性）の患者
目標症例数	520 例（小児患者 300 例）
予定施設数	約 100 施設
調査期間	調査期間 5 年 6 ヶ月、登録期間 4 年
観察期間	1 年間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者背景（病型、原疾患の発症時期、前治療歴、過去 1 年間の再発回数、本薬治療歴、B 型肝炎ウイルスマーカー、既往歴、合併症等） ・ 本薬投与状況（投与日、投与量、投与中止の有無（中止した場合はその理由）、前投与の投与状況） ・ 併用薬剤投与状況 ・ 臨床検査（血液学的検査、尿蛋白等） ・ 有効性（再発日） ・ 有害事象（発現日、重篤度、本薬投与中止の有無、転帰、本薬との因果関係等）

機構は、01 試験及び 02 試験において検討された症例は限られていることから、製造販売後には、承認条件として一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、本薬が投与された全例を対象とした調査を実施する必要があると考える。また、申請者が提示している主な調査項目に加え、以下の点についても情報収集し検討すべきと考えるが、詳細については専門協議の議論を踏まえ最終的に判断したい。

- ・ 年齢別（特に 6 歳以下）の安全性及び有効性
- ・ 投与量（375mg/m²/回と 500mg/回）別の安全性及び有効性
- ・ 新投与速度で投与された場合、当該症例における安全性及び有効性
- ・ 本薬投与後の再発に対して再投与された場合、当該症例における安全性及び有効性

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

IV. 総合評価

提出された資料から、機構は、難治性ネフローゼ症候群（頻回再発型又はステロイド依存性）に対する本薬の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項については、さらに検討が必要と考える。

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

審査報告 (2)

平成 26 年 7 月 17 日

I. 申請品目

[販 売 名]	リツキサン注 10mg/mL
[一 般 名]	リツキシマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	全薬工業株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 12 月 26 日

II. 審査内容

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

(1) 有効性について

小児期発症の難治性ネフローゼ症候群（頻回再発型又はステロイド依存性）の患者を対象とした第Ⅲ相検証試験（RCRNS-01 試験、「以下、01 試験」）の中間解析において、主要評価項目である無再発期間、並びに中間解析の評価項目とされた再発率及び第 2 回再発発生までの期間について、いずれも統計学的に有意な結果が得られ、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された。また、最終解析において、主要評価項目である無再発期間について、プラセボ群と比較して本薬群で統計学的に有意な延長が認められた。

以上から、機構は、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群（頻回再発型又はステロイド依存性）の患者に対する本薬の有効性は示されたと考えた。ただし、01 試験で検討された症例は限られていることから、当該患者に対する本薬の有効性について、製造販売後調査等においてさらに情報収集し、確認する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

(2) 安全性について

機構は、01 試験及び薬物動態試験（RCRNS-02 試験、「以下、02 試験」）の結果を踏まえると、本薬の投与に際して感染症や infusion reaction に注意する必要があると考えるものの、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群（頻回再発型又はステロイド依存性）の患者における本薬の安全性は、緊急時に十分対応できる医療施設において十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用されるのであれば許容可能と考えた。ただし、01 試験及び 02 試験において検討された症例は限られていることから、当該患者における本薬の安全性について、製造販売後調査等においてさらに情報収集し、検討する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

(3) 効能・効果について

機構は、「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項における検討を踏まえ、本薬の投与対象を、01 試験に準じて小児期発症の難治性ネフローゼ症候群（頻回再発型又はステロイド依存性）とすることは差し支えないと考えた。

以上の機構の判断は専門委員から支持されたため、機構は、本薬の【効能・効果】及び＜効能・効果に関連する使用上の注意＞について、以下のように整備するよう申請者に求めたところ、適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

【効能・効果】

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）

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

難治性のネフローゼ症候群に用いる場合は、小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症しステロイド感受性を示す患者で、既存治療（ステロイド、免疫抑制剤等）では寛解が維持できない患者に限ること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。なお、成人期に発症したネフローゼ症候群の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。

(追加部分のみ)

(4) 用法・用量及び投与速度について

1) 用法・用量について

機構は、「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項における検討、並びに 375mg/m²/回投与に比べて 500mg/回投与で有効性が劣る傾向は認められておらず、現時点では 375mg/m²/回投与と 500mg/回投与の安全性に明らかな差異も認められていないことを踏まえ、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群（頻回再発型又はステロイド依存性）に対する用法・用量として 01 試験に準じ本薬 375mg/m²/回（最大量 500mg/回）を 1 週間間隔で 4 回投与と設定することは差し支えないと考えた。ただし、検討された症例は限られていることから、製造販売後調査等において、用法・用量に関する情報を収集し、安全性及び有効性について確認する必要があると考えた。

また、本薬投与後に再発した場合の本薬の再投与については、検討された症例が極めて限られており、再投与時の安全性及び有効性は明確ではないものの、現時点では本薬の再投与を制限するまでの問題は認められていないと考えた。したがって、本薬を再投与する場合にはリスク・ベネフィットを考慮した上で慎重に検討するよう添付文書で注意喚起するとともに、製造販売後調査等において、本薬が再投与された症例の安全性及び有効性について情報収集し、確認する必要があると考えた。

2) 投与速度について

機構は、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群の患者は小児が多いと考えられるが、現時点で小児において新投与速度³⁰により本薬が投与された経験はなく、投与速度が上がることで infusion reaction の発現が多くなる可能性も考えられることから、小児に対する投与速度は 01 試験に準じ、基本的には旧投与速度³¹とすることが妥当と考えた。ただし、他の効能・効果での投与速度が異なるため、投与速度に関する添付文書上の注意喚起は、他の効能・効果とは別に注意喚起するとともに、製造販売後調査等において、難治性ネフローゼ症候群の小児患者に対して新投与速度で本薬が投与された場合は、当該情報を収集し、安全性等について検討する必要があると考えた。

以上 1) 及び 2) の機構の判断は、専門委員から概ね支持されたが、以下のような意見も出された。

- ・ 近年、本薬単回投与によるネフローゼ症候群に対する有用性が報告されている (Pediatr Nephrol. 28: 257-264, 2013、Eur J Pediatr. 172: 513-518, 2013)。単回投与に比べて末梢血 B 細胞数を長期間枯渇状態に維持できる 4 回投与の方が無再発期間は長くなると考えるが、患者負担の軽減等を考慮すると、今後、単回投与も有用となる可能性はあり得ると考える。

機構は、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群 (頻回再発型又はステロイド依存性) に対する本薬の有効性及び安全性が確認された 01 試験では本薬 4 回投与が設定され、単回投与での有効性は検討されていないことから、現時点では承認用法・用量は、01 試験に準じて、4 回投与と設定することが適切と考える。

機構は、以上の議論を踏まえ、「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)」の効能・効果に対する【用法・用量】及び<用法・用量に関連する使用上の注意>について、以下のように整備するよう申請者に求めたところ適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

【用法・用量】

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

<用法・用量に関連する使用上の注意>

ネフローゼ症候群において小児に用いる場合、初回投与時の注入速度は、最初の 1 時間は 25mg/

³⁰ 初回投与時は、最初の 30 分は 50mg/時の速度で点滴静注を開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後注入速度を 30 分毎に 50mg/時ずつ上げて、最大 400mg/時まで速度を上げることができる。また、2 回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始し、その後 30 分毎に 100mg/時ずつ上げて、最大 400mg/時まで上げることができる。なお、患者の状態により、注入開始速度は適宜減速すること。

³¹ 初回投与時は、最初の 1 時間は 25mg/時の速度で点滴静注を開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後注入速度を 100mg/時に上げて 1 時間点滴静注し、さらにその後は最大 200mg/時まで速度を上げることができる。なお 2 回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始できる。

時とし、患者の状態を十分に観察しながら、次の1時間は100mg/時、その後は最大200mg/時までを目安とすること。また、2回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始できるが、患者の状態により適宜減速すること（【臨床成績】の項参照）。

(追加部分のみ)

(5) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、01試験及び02試験において検討された症例は限られていることから、製造販売後には、承認条件として一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、本薬が投与された全例を対象とした調査を実施する必要があると考えた。また、申請者が提示している製造販売後調査計画の骨子（案）（表22）の主な調査項目に加え、以下の点についても情報収集し検討すべきと考えた。

- ・ 年齢別（特に6歳以下）の安全性及び有効性
- ・ 投与量（375mg/m²/回と500mg/回）別の安全性及び有効性
- ・ 新投与速度で投与された場合、当該症例における安全性及び有効性
- ・ 本薬投与後の再発に対して再投与された場合、当該症例における安全性及び有効性

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）を検討するよう申請者に求めたところ、表23～25に示す医薬品リスク管理計画（案）及び使用成績調査計画骨子（案）が提出されたため、機構はこれを了承した。

<表23 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項>

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・ Infusion reaction ・ 感染症 ・ 進行性多巣性白質脳症 ・ 汎血球減少、白血球減少、好中球減少、無顆粒球症、血小板減少 ・ B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪 ・ 皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症等の皮膚粘膜症状 ・ 消化管穿孔・閉塞 ・ 可逆性後白質脳症症候群 ・ 肝機能障害、黄疸 ・ 間質性肺炎 ・ 心障害 ・ 腎障害 ・ 血圧下降 ・ 腫瘍崩壊症候群^{a)} 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 免疫反応性の低下 ・ 悪性腫瘍の発現 	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 使用実態下での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）に対する有効性 		

a) CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫、及び免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患のみ

<表 24 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要（効能追加分のみ）>

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査 ・ 使用成績調査（調査の骨子は、表 25 参照） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ・ 市販直後調査による情報提供

<表 25 使用成績調査計画の骨子（案）>

目的	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）の患者における本薬使用実態下での安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式による全例調査
対象患者	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）の患者
目標症例数	小児患者 300 例 ^{a)}
観察期間	2 年間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者背景（年齢、病型、原疾患の発症時期、前治療歴、過去 1 年間の再発回数、本薬治療歴、B 型肝炎ウイルスマーカー、既往歴、合併症等） ・ 本薬投与状況（投与日、投与量、注入速度、投与回数（4 回未満の場合はその理由）、前投与の投与状況） ・ 併用薬剤投与状況 ・ 臨床検査（血液学的検査、尿蛋白等） ・ 有効性（再発の有無（再発有りの場合はその再発日）、観察期間終了日（観察期間が 2 年未満の場合は観察期間打ち切りの理由）） ・ 有害事象（発現日、重篤度、本薬投与中止の有無、転帰、本薬との因果関係等）

a) 小児患者の目標症例数を集積するまで、小児以外の患者も含めた全例を登録する

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-1、5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

（改善すべき事項）

実施医療機関

- ・ 自ら治験を実施する者による治験において、実施医療機関の長は、治験終了後に受け取ったモニタリング報告書及び監査報告書について、当該医療機関において治験が適切に行われたかどうかについて治験審査委員会の意見を聴いていなかった。

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請に係る再審査期間は、追加される効能・効果が希少疾病用医薬品に指定されていることから、10 年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫
2. 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患
3. ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
4. 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）
5. インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与

（下線部追加）

[用法・用量]

1. <CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合>
通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/m² を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。
<免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合>
通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/m² を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。
<ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に用いる場合>
通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。
<難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）に用いる場合>
通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。ただし、1 回あたりの最大投与量は 500mg までとする。
<インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与に用いる場合>
通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 250mg/m² を 1 回、点滴静注する。
2. 本剤は用時生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液にて 10 倍に希釈調製し使用する。

（下線部追加）

[承認条件]

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）
国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症

例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。