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））

視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.5　臨床に関する概括評価

全薬工業株式会社

略語一覧

略語	英名	和名及び定義
ADCC	antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用
AQP-4	aquaporin-4	アクアポリン 4
AUC	area under the curve	血中濃度曲線下面積
B-NHL	B-cell non-Hodgkin lymphoma	B 細胞性非ホジキンリンパ腫
CD19	cluster of differentiation 19	（ヒト白血球分化抗原及びその抗原を認識するモノクローナル抗体の国際的分類法）
CD20	cluster of differentiation 20	
CDC	complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害作用
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum drug concentration	最高血中濃度
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
C5	Complement C5	補体成分 C5
EDSS	Kurtzke’s expanded disability status scale	総合障害度評価尺度
ELISA	Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay	酵素結合免疫吸着法
FAS	full analysis set	全登録例を対象とした解析集団
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
HACA	human anti-chimeric antibody	ヒト抗キメラ抗体
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL-6R	IL-6 receptor	IL-6 レセプター
IPND	International Panel on NMO Diagnosis	NMO 診断のための国際委員会
MOG	myelin oligodendrocyte glycoprotein	ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク
NMO	Neuromyelitis Optica	視神経脊髄炎
NMOSD	Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders	視神経脊髄炎スペクトラム障害
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PPS	per protocol set	試験実施計画書に適合した対象集団
PT	Preferred Term	基本語

略語	英名	和名及び定義
QOSI	Quantification of optic nerve and spinal cord impairment	定量的視神経・脊髄障害度
SAF	safety analysis set	安全性解析対象集団
SLE	systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス
SOC	system organ class	器官別大分類

目次

2.5　臨床に関する概括評価 6
2.5.1　製品開発の根拠 6
2.5.1.1　NMOSD の概要、治療の現状 6
2.5.1.1.1　NMOSD の定義及び診断、臨床症状 6
2.5.1.1.2　NMOSD の治療 7
2.5.1.2　開発の経緯 8
2.5.1.2.1　本薬の NMOSD に対する開発の背景 8
2.5.1.2.2　臨床試験の概略 8
2.5.1.2.3　試験方法の適切性 9
2.5.1.2.4　治験相談の実施状況 10
2.5.1.2.5　申請データパッケージ 10
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 12
2.5.2.1　製剤開発の経緯 12
2.5.2.2　バイオアベイラビリティ 12
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 13
2.5.3.1　NMOSD における本薬の作用機序について 13
2.5.3.2　薬物動態 13
2.5.3.2.1　NMOSD における本薬の血中濃度 13
2.5.3.2.2　特別な患者集団における薬物動態 14
2.5.3.2.3　民族学的要因の影響 14
2.5.3.2.4　外的要因の影響 15
2.5.3.2.5　薬物相互作用 15
2.5.3.3　薬力学 15
2.5.3.3.1　B 細胞の推移 15
2.5.3.3.2　抗アクアポリン 4 抗体 16
2.5.3.3.3　ヒト抗キメラ抗体（HACA）の産生 16
2.5.3.4　臨床薬理のまとめ 17
2.5.4　有効性の概括評価 18
2.5.4.1　有効性評価に用いた臨床試験の概略 18
2.5.4.2　患者背景 19
2.5.4.3　有効性の評価 21
2.5.4.3.1　主な有効性の結果 21
2.5.4.4　特別な患者集団及び状況下における有効性 23
2.5.4.4.1　繰り返し投与における有効性 23
2.5.4.4.2　年齢が有効性に及ぼす影響 23
2.5.4.4.3　抗 AQP-4 抗体陰性化が有効性に及ぼす影響 24

2.5.4.4.4　外因性要因 24
2.5.4.5　有効性のまとめ 24
2.5.5　安全性の概括評価 26
2.5.5.1　治験薬の投与状況 26
2.5.5.2　安全性情報の概要 27
2.5.5.3　比較的よくみられる有害事象 28
2.5.5.4　死亡 28
2.5.5.5　重篤な有害事象 28
2.5.5.6　その他の重要な有害事象 29
2.5.5.6.1　Infusion reaction 29
2.5.5.6.2　感染症 30
2.5.5.6.3　進行性多巣性白質脳症（PML） 30
2.5.5.7　臨床検査値の評価 30
2.5.5.7.1　血液学的及び生化学的検査 30
2.5.5.8　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 30
2.5.5.9　特別な患者集団及び状況下における安全性 31
2.5.5.9.1　内因性要因 31
2.5.5.9.2　外因性要因 31
2.5.5.9.3　薬物相互作用 31
2.5.5.9.4　妊娠及び授乳時の使用 31
2.5.5.9.5　過量投与 31
2.5.5.9.6　薬物乱用 31
2.5.5.9.7　離脱症状及び反跳現象 32
2.5.5.9.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 32
2.5.5.9.9　市販後データ 32
2.5.5.10 安全性のまとめ 32
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 33
2.5.6.1　治療の背景 33
2.5.6.1.1　疾患又は症状 33
2.5.6.1.2　現行の治療 33
2.5.6.2　ベネフィット 33
2.5.6.3　リスク 34
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 35
2.5.7　参考文献 36

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

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

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

本一変申請の対象は、視神経脊髄炎スペクトラム障害（Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders、以下、NMOSD）である。本薬の NMOSD に対する適応は、国外のいずれの国及び地域においても承認されていない。

2.5.1.1 NMOSD の概要、治療の現状

2.5.1.1.1 NMOSD の定義及び診断、臨床症状

NMOSD は、重度の視神経炎及び横断性脊髄炎を特徴とする中枢神経の炎症性疾患であり、多発性硬化症／視神経脊髄炎として国の難病に指定されている（指定難病 13）[1)]。NMOSD 患者数については、2012 年に本邦で実施された全国臨床疫学調査において 4,290 人と推計され、有病率は人口 10 万人当たり 3.42 人であった [2)]。

NMOSD は、血清中の抗アクアポリン 4（aquaporin 4、以下、AQP-4）抗体が関与する自己免疫疾患で、中枢神経のアストロサイトに対する抗 AQP-4 抗体による補体依存性の細胞傷害が主体と考えられているが、急性期の炎症に好中球や好酸球の関与も指摘されている [3)]。NMOSD の臨床症状である視神経炎では高度の視力低下や視野欠損を生じ、失明に至ることもあり、脊髄炎においては対麻痺や膀胱直腸障害を生じることも多く、横断性脊髄障害に至ることもある。NMOSD 患者の多くは再発性の経過を辿り、再発を繰り返すことによって障害度が段階的に悪化し、単回の再発であっても重度の場合には失明や車椅子生活に至ることもある。未治療での平均年間再発率は 1～1.5 回／年であるとされており、再発を繰り返すことのないよう治療を継続していくことが重要となる [4)]。

2006 年の Wingerchuk らの診断基準 [5)]までは、視神経脊髄炎（Neuromyelitis Optica 、以下、NMO）の診断には視神経炎と急性脊髄炎の両方が必須の条件であった。しかし、抗 AQP-4 抗体陽性症例においては、脳症候群を呈することも稀ではなく、脳症候群を主な症状として発症する症例も存在することから、2015 年に NMO 診断のための国際委員会（International Panel on NMO Diagnosis, IPND）により作成された新たな国際診断基準 [6)]では、本疾患の総称として NMOSD を用いることが提案された。NMOSD は抗 AQP-4 抗体陽性 NMOSD と抗 AQP-4 抗体陰性 NMOSD の 2 つに分けられ、抗 AQP-4 抗体陰性 NMOSD については、病因

の異なる複数の疾患群が含まれていると推測されている。なお、本邦における最新の多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017 年版（以下、本邦ガイドライン）では、NMOSD を含めた広義の疾患群を NMO と表記している [2)]。

抗 AQP-4 抗体の関与していない抗 AQP-4 抗体陰性の NMOSD の病態は不明であるが、最近、抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク抗体（myelin oligodendrocyte glycoprotein、以下、抗 MOG 抗体）が陽性の NMOSD の報告が増えてきており、それ以外にも未知の自己抗体が関わっている病態もありえると言われている [3)]。

2.5.1.1.2　NMOSD の治療

NMOSD の障害は個々の再発により生じるために再発予防のための治療が重要とされ、臨床症候、画像所見や抗 AQP-4 抗体の陽性・陰性にかかわらず、診断が確定した時点で再発予防のための治療薬をできるだけ早く開始することが推奨されており、早期に何らかの免疫抑制療法を開始すべきであることが本邦ガイドライン [7)]、欧州の視神経脊髄炎診療ガイドライン [8)]等で述べられている。

NMOSD の治療は、急性増悪期の治療と再発予防の治療に分けられる。

急性増悪期の治療としては、ステロイドパルスが第一選択として広く使用されており、症状改善が乏しい場合は血漿浄化療法を早めに開始することが推奨されている [9)]。長期ステロイド治療については、副作用（消化性潰瘍、骨粗鬆症、白内障等）が生じること、減量で再発が誘発されやすく単剤では再発抑制が不十分であることが問題である [10)]。その他、免疫グロブリン大量静注療法や定期的な血液浄化療法を実施した例も報告されているが、その効果に関するエビデンスは乏しく、検証すべき課題が多い状況である。

再発予防と進行抑制のための治療法としては、ステロイド薬の他、アザチオプリン又はミコフェノール酸モフェチルといった免疫抑制剤を投与することが推奨されており、これらの初期治療が無効の場合は、投与量の増加や他剤へ変更することとされている [11)]。これらの免疫抑制剤はいずれも NMOSD に対して保険適応外である。近年、国内では、本一変申請の評価資料である「視神経脊髄炎の再発に対するリツキシマブの有用性を検証する第 II/III 相多施設共同プラセボ対照無作為化試験」（以下、RIN-1 試験）の終了後の 2019 年 11 月にヒト補体である C5 に対するヒト化モノクローナル抗体であるエクリズマブ（遺伝子組換え）が、2020 年 6 月に IL-6R に対するヒト化モノクローナル抗体であるサトラリズマブ（遺伝子組換え）が、2021 年 3 月には B 細胞表面に発現する CD19 に対するヒト化モノクローナル抗体であるイネビリズマブ（遺伝子組換え）が、それぞれ「視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防」の効能又は効果に対して承認されており、抗 AQP-4 抗体陽性 NMOSD 患者に使用できるようになった（1.7 同種同効品一覧表参照）。抗 AQP-4 抗体陽性 NMOSD に関しては、ここ数年で新規治療薬の開発が急速に進み、NMOSD に対する治療選択肢が増えてきている。

抗 AQP-4 抗体が陰性で臨床症状から NMOSD と診断されるケースにおいては、抗 MOG 抗体やそれ以外の未知の自己抗体が関わっている病態も報告されてきているが、抗体測定の時期や測定法、測定感度の影響で偽陰性となっている可能性もあるとされているため、現時点においては、抗 AQP-4 抗体陽性の患者の治療法に準ずるとされている [7)]。

2.5.1.2　開発の経緯

2.5.1.2.1　本薬の NMOSD に対する開発の背景

本薬は、マウス-ヒトキメラ型の抗 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 抗原に特異的に結合し、CDC、ADCC による直接的な細胞傷害作用によって標的細胞である CD20 陽性 B 細胞を傷害し、薬理作用を示す。NMOSD は中枢神経系の自己免疫性慢性炎症性疾患であり、抗体産生細胞から産生される抗 AQP-4 抗体が血液脳関門に侵入し、アストロサイトを傷害し、脱髄を引き起こすことが発症の一要因であると考えられている。本薬の B 細胞傷害により、抗体産生細胞への分化並びに抗 AQP-4 抗体の新たな産生が抑制されると推定されている（2.5.3.1 参照）。

NMOSD に対して本薬を投与した報告は 2005 年の Pilot 試験にはじまり、本薬投与による再発抑制及び障害改善が示唆された [12]。その後、複数のレトロスペクティブ試験や小規模なプロスペクティブ試験、症例報告において本薬の NMOSD に対する有望な結果が報告された。2017 年には本薬とアザチオプリンとのオープンラベルのランダム化比較試験が実施され、本薬による治療において年間再発率及び機能障害を有意に改善する結果が得られた [13]。

本邦のガイドラインにおいては、本薬が NMOSD の再発予防と進行抑制の治療として NMOSD に対する高い有効性が示されており、今回の一変申請の評価資料である RIN-1 試験についても記載されている [14]。海外においては、欧州のガイドライン [8]やレコメンデーション [15),16)]において本薬が NMOSD に対する導入治療の 1 つとして推奨されており、その他、NMOSD に対するリツキシマブ治療のレコメンデーション [17)]においては導入治療として本薬 1000 mg/body を 2 週間毎に 2 回投与、維持治療として本薬 1000 mg/body を 6 ヵ月毎に継続投与することが推奨されている。以上のことから、本薬は、NMOSD の治療選択肢になることが期待されている。

2.5.1.2.2　臨床試験の概略

2.5.1.2.2.1　国内臨床試験

本邦において、日本医療研究開発機構の難病克服プロジェクト及び厚生労働省難治性疾患克服研究事業の一環として、厚生労働科学研究費補助金による助成のもと、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに実施した独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）との[redacted]相談を経て、2014 年 6 月より「視神経脊髄炎の再発に対するリツキシマブの有用性を検証する第 II/III 相多施設共同プラセボ対照無作為化試験（RIN-1 試験）」が医師主導治験として実施された（5.3.5.1-1、5.3.5.1-2 参照）。

RIN-1 試験は、NMOSD 患者に対する本薬の再発抑制効果を多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験により明らかにすることを目的として実施された。RIN-1 試験の主な選択基準としては、抗 AQP-4 抗体陽性患者（過去に陽性が確認された症例も含む）、脊髄炎又は視神経炎のいずれかの既往がある患者、経口ステロイド薬内服中（プレドニゾン換算で 5 mg 以上）の患者、総合障害度評価尺度（Kurtzke’s expanded disability status scale、以下、EDSS）スコアが 7 以下の患者、治験薬投与前 1 ヵ月間に再発がなく、神経学的に安定している患者、等とした。導入治療として本薬 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回点滴静注し、その後、維持治療として本薬 1000 mg/body を 24 週及び 48 週後に 2 週間間隔で 2 回点滴静注した。

目標被験者数を本薬群 20 例、プラセボ群 20 例の計 40 例として、日本国内の 8 施設で、2014 年 6 月から 2019 年 1 月まで実施した。主要評価項目は、割付時から初回再発までの期間とし、また副次評価項目として、ベースラインからの EDSS、定量的視神経・脊髄障害度（Quantification of optic nerve and spinal cord impairment、以下、QOSI）変化量及びステロイド薬減量率とした。

RIN-1 試験において、再発予防に対する有効性が検証され、忍容性が確認されたことから、今回の申請に至った。

なお、RIN-1 試験においてプラセボ群に割り付けられた被験者の救済を主な目的として、被験者の同意を得た上で、観察中止後、「視神経脊髄炎の再発に対するリツキシマブの有用性検証試験の継続投与試験」（RIN-2 試験）が実施されたが、その結果については申請時点で解析中である。

本薬は、2020 年 6 月 5 日に厚生労働省より希少疾病用医薬品（指定番号：（R2 薬）第 466 号）に指定されている。

2.5.1.2.2.2　海外臨床試験

本一変申請に関連し、海外で実施された臨床試験はない。

2.5.1.2.3　試験方法の適切性

NMOSD に対する本薬の検討については、複数の文献報告が存在するものの、そのほとんどがレトロスペクティブ試験及び小規模のオープンラベルプロスペクティブ試験であり、RIN-1 試験を計画した当時に臨床試験の報告はなく、欧米でも未承認であった。これまでの報告では、長期の再発抑制を目的として本薬が投与されており、年間再発率、機能障害それぞれの評価において、NMOSD に対する本薬の有効性が示されている。安全性については、発現した有害事象のほとんどが軽度から中等度のものであり、慎重な投与が必要であるものの本薬の高い忍容性が示されている。以上のことから、本薬の臨床開発が計画された。

RIN-1 試験の実施前には、機構との[redacted]相談（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日実施）において[redacted]について助言を得た上で治験の実施計画を立案した（2.5.1.2.4.1 参照）。

RIN-1 試験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、並びに GCP を遵守して実施された、多施設共同プラセボ対照無作為化試験である。盲検化の維持は以下の通り実施された。

RIN-1 試験で用いた被験薬は、リツキシマブを含有する無色透明の注射薬で、対照薬はリツキシマブと外観上区別できず、特定の薬理作用を有しない注射薬を用いた。割付責任者が治験薬の割付に先立ち、治験薬並びに包装の外観、色調、大きさ、形、液量、バイアル内面への粘稠度の観点より識別不能であることを確認後に、割付表に基づいて治験薬を割り付けた。また、治験終了時も同様に割付責任者が治験薬並びに包装の外観、色調、大きさ、形、液量、バイアル内面への粘稠度の観点より識別不能であることを確認した。割付責任者は、封印した割付表の写し及び封印済みの緊急用キーコードを保管するとともに治験調整委員長保管分を治験調整委員長に提供し、治験終了時まで各自保管した。また、盲検性を守るためにリンパ球サブセット測定、抗 AQP-4 抗体, 血清中ヒト抗キメラ抗体（human anti-chimeric antibody、以下、HACA）については盲検下にて測定を実施した。

治験の長期化に伴い、使用期限切れ治験薬の差し替えを行った際、差し替え時に偽薬と実薬の取り違えが生じ、本来は偽薬の投与が予定されていた患者に実薬が投与されていた事例があった。本件については「治験薬の割付手順の不遵守に関する調査結果報告書」が作成されており、RIN-1 試験の治験総括報告書に添付されている（5.3.5.1-1 16.1.7-5 参照）。当該不遵守による結果への影響を考察するため full analysis set（以下、FAS）、per protocol set（以下、PPS）、安全性解析対象集団（safety analysis set、以下、SAF）から当該症例を除外した追加解析を行い、有効性及び安全性の評価には影響しないことを確認している。

以上を踏まえ、本一変申請の評価資料である RIN-1 試験は適切に実施されたと考えられた。

2.5.1.2.4　治験相談の実施状況

2.5.1.2.4.1　[redacted]相談

治験計画の立案に際し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に機構との[redacted]相談（#[redacted]）（1.13.2-1）を実施し、[redacted]について指導・助言を得た上で国内臨床第 II/III 相試験（RIN-1 試験）を計画した。

2.5.1.2.4.2　[redacted]相談

本邦において本薬の効能又は効果に NMOSD（NMO を含む）の再発予防を追加する一変申請を行うにあたり、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに[redacted]相談（#[redacted]）（1.13.2-2）を実施し[redacted]について確認した上で本一変申請に至った。

2.5.1.2.5　申請データパッケージ

本一変申請に用いた臨床試験を表 2.5.1.2.5-1 に示す。

本薬の NMOSD 患者に対する有効性及び安全性については、国内臨床第 II/III 相プラセボ対象ランダム化二重盲検比較試験（RIN-1 試験）の 1 試験のみから検討したため、RIN-1 試験の治験総括報告書を評価資料として、5.3.5.1-1（第 1.0 版）及び 5.3.5.1-2（第 1.1 版）に格納した。

また、RIN-1 試験の維持治療として使用された本薬 1000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回投与という用法及び用量は、国内で既承認の用法及び用量とは異なるが、RIN-1 試験では本薬の薬物動態を検討しなかったため、NMOSD 患者に対する本薬 1000 mg/body を 2 週毎に 2 回投与という用法及び用量での薬物動態のデータが得られていない。これらの情報を補填するため、RIN-1 試験と対象疾患は異なるが、過去に同用法及び用量による薬物動態及び薬力学が検討された日本人の全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus、以下、SLE）患者を対象とした臨床第 I/II 相試験（以下、IDEC-C2B8-A1 試験）の治験総括報告書を参考資料として 5.3.5.4-1 に格納した。

表 2.5.1.2.5-1　本一変申請に用いた臨床試験

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	CTD番号
RIN-1 試験（国内）	II/III	多施設共同、プラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験	ステロイド薬の治療を受けている視神経脊髄炎スペクトラム障害患者	導入治療： リツキシマブ 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回投与。 維持治療： 初回投与の 24 週及び 48 週後にリツキシマブ 1000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回投与。 試験期間中はステロイド薬を漸減投与する。	登録例 38 例 リツキシマブ群 19 例 プラセボ群 19 例	有効性 割付時から初回再発までの期間	5.3.5.1-1 5.3.5.1-2 （評価資料）
IDEC-C2B8-A1 試験（国内）	I/II	オープンラベル、多施設共同、非ランダム化試験	ステロイド薬による治療にもかかわらず中等～重度の活動性を呈している全身性エリテマトーデス患者	(1) 500 mg/body を 1 週間間隔で 4 回投与（500 mg 群） (2) 1000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回投与（1000 mg 群） 但し、(1)の用法・用量における安全性を確認した後、(2)を開始する。	登録例 15 例 500 mg 群 5 例 1000 mg 群 10 例	安全性 治験薬投与期間及び投与後の観察期間に認められた有害事象及び臨床検査値異常	5.3.5.4-1 （参考資料）

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1　製剤開発の経緯

本一変申請は、本薬の効能又は効果並びに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ため、2.5.2.1 に関する記載はない。

なお、国内で実施された RIN-1 試験で使用した治験薬である本薬 IDEC-C2B8 は、市販品のリツキサン®点滴静注 500mg（リツキシマブ（遺伝子組換え））と同一製剤であり、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。

RIN-1 試験で使用した治験薬である本薬は、国内の本薬の製造販売元である全薬工業株式会社が治験用に包装及び表示し、実施医療機関に提供した。

2.5.2.2　バイオアベイラビリティ

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

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 NMOSD における本薬の作用機序について

本薬は、遺伝子組換え技術により創製されたマウス（可変部領域）とヒト（定常部領域）のキメラ型の抗 CD20 モノクローナル抗体（IgG1κ）であり、ヒト成熟 B 細胞の細胞表面に発現している CD20 抗原に特異的に結合し、CDC、ADCC による細胞傷害作用によって標的細胞である CD20 陽性 B 細胞を傷害し、薬理作用を示す。

NMOSD は中枢神経系の自己免疫性慢性炎症性疾患であり、抗体産生細胞から産生される抗 AQP-4 抗体が血液脳関門に侵入し、アストロサイトを傷害し、脱髄を引き起こすことが発症の一要因であると考えられている。本薬の B 細胞傷害により、抗体産生細胞への分化並びに抗 AQP-4 抗体の新たな産生が抑制されると推定されている。

NMOSD 患者に対する本薬投与に関する文献では、本薬の投与により抗 AQP-4 抗体が有意に減少し、再発時に抗 AQP-4 抗体が相対的に上昇していたとの報告がある[18]。最近の研究では、本薬の頻回投与により抗 AQP-4 抗体は有意に減少しなかったにもかかわらず、NMOSD の再発の抑制効果が認められたとの報告もある[19]。本薬の投与により、B-T 細胞間の相互作用や制御性 T 細胞の増加、炎症性サイトカインの分泌抑制による CD20 陽性細胞の減少[20]や T 細胞サブセットの調整[21),22]などが生じ、その結果 NMOSD に対する効果が認められた可能性が考えられるが、詳細なメカニズムについては不明である。

2.5.3.2 薬物動態

2.5.3.2.1 NMOSD における本薬の血中濃度

RIN-1 試験において本薬の薬物動態は検討していないが、これまで本薬が既に承認を取得している B-NHL、CLL、ABO 血液型不適合腎移植等において、本薬 375 mg/m^2 で複数回投与した際の薬物動態が検討されており、疾患の違いによる薬物動態の大きな差は認められていない。

なお、本薬 1000 mg/body を 2 週毎に 2 回投与という投与方法に関しては、国内で既承認の用法・用量とは異なるが、RIN-1 試験と対象疾患は異なるものの、過去に IDEC-C2B8-A1 試験において、RIN-1 試験の維持治療にて用いた用法・用量での薬物動態が検討されたため、以下に概要を示す。

IDEC-C2B8-A1 試験は、ステロイド薬による治療を実施したにもかかわらず中等度から重度の活動性を呈している SLE 患者を対象としたオープンラベル、多施設共同、非ランダム化の臨床第 I/II 相試験であり、2004 年 11 月 20 日から 2006 年 3 月 20 日の期間で実施された。本薬 500 mg/body を 1 週間間隔で 4 回投与（500 mg 群）、及び、1000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回投与（1000 mg 群）する用法・用量の忍容性を検討し、次相の検証的試験における推奨用量としての妥当性を評価することを目的とした。

用法・用量設定の背景として、生体内からの B 細胞消失に十分で、安全に投与可能な用法・用量を選択する必要があることを前提に、①本薬の 500 mg/body は過去に実施した B-NHL を対象とした臨床試験における本薬の用量の 375 mg/m^2 とほぼ同量であり、B 細胞枯渇をもたらすに十分で、かつ安全に投与可能であると推定されたこと、及び、②海外での関節リウマチや SLE を対象とした臨床試験・臨床研究において、本薬 1000 mg/body を 2 週間

間隔で 2 回投与という投与方法が、1 回当たりの投与量を増やす代わりに投与回数を減らし治療期間の短縮と患者の来院の負担軽減を目的に、忍容性を維持しながら実施されていたことの 2 点から、IDEC-C2B8-A1 試験においてこの 2 つの用法・用量を用いることが設定された。

まず、最初の 5 例が登録され、本薬 500 mg/body を 1 週間間隔で 4 回投与した。500 mg 群の最初の 3 例において施設外検閲委員会及び効果安全性評価委員会を開催し、1000 mg 群への移行の可否を検討した結果、いずれも評価可能症例であり、投与期間におけるバイタルサインの変動、有害事象、その他の臨床検査値異常は許容範囲内にあったことから、SLE 症例に対する本薬の安全性・忍容性は高いと評価され、1000 mg 群への移行は妥当と判断された。なお、500 mg 群への登録を中断時に仮登録されスクリーニング中であった 2 例を含めた合計 5 例が 500 mg 群として登録された。その後、10 例が追加登録され、1000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回投与した。

その結果、500 mg 群、1000 mg 群の合計 15 例の投与は全て規定通りの期日に完了したが、1000 mg 群の 1 例のみ本薬投与後に無効と判断され、他治療に移行したことから、当該症例は有効性評価に関する追跡を中止し、安全性評価のみ継続された。

500 mg 群、1000 mg 群それぞれの薬物動態パラメータの平均値については、AUC が 237000 μg･hr/mL、205000 μg･hr/mL、C_{max} は 379 μg/mL、451 μg/mL、半減期は 151 hr、127 hr、クリアランスは 0.012 L/hr、0.0151 L/hr、平均滞留時間は 419 hr、349 hr、分布容積は 4.45 L、3.90 L であり、AUC 及び半減期は 500 mg 群で高い傾向を示し、C_{max} は 1000 mg 群で高い傾向を示したが、本薬の有効性や安全性に影響が及ぶと考えられるほどの大きな差異は認められなかった（2.7.2.4.1.1 参照）。末梢血中の B 細胞（CD19 陽性細胞及び CD20 陽性細胞）の推移については、500 mg 群の 1 例の異常値を除き、両群共に本薬投与後に速やかに減少し、枯渇状態が 6 ヵ月以上持続した（2.7.2.4.1.2 参照）。

IDEC-C2B8-A1 試験における結論として、当該治験の全症例で本薬投与後より持続的に B 細胞が減少し、本薬 500 mg/body の 1 週間間隔で 4 回投与、及び本薬 1000 mg/body の 2 週間間隔で 2 回投与の用法・用量はいずれも安全性、忍容性が高いと判断され、次相の検証的試験における推奨用量として妥当であると判断された（2.7.2.4 参照）。

IDEC-C2B8-A1 試験の結果から、対象疾患は異なるものの、日本人の自己免疫疾患患者に対して本薬 1000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回投与し、薬物動態、B 細胞の推移及び安全性が確認されたことより、当該試験は日本人における本薬 1000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回投与という用法・用量の参考データとなると判断した。

なお、これまで本薬は B-NHL をはじめとした様々な疾患に対し承認されているが、承認申請に用いられた薬物動態の結果のうち、疾患や人種によって有効性や安全性に影響が及ぶほどの差が認められたというデータは存在しない。

2.5.3.2.2　特別な患者集団における薬物動態

RIN-1 試験において、特別な患者集団における薬物動態は検討していない。

2.5.3.2.3　民族学的要因の影響

RIN-1 試験において、本薬の薬物動態は検討していないが、本薬はマウス－ヒトキメラ型抗体であり、本質的にヒト IgG1 であることから、本薬の体内動態に人種差はなく、本薬の薬物動態が民族学的に異なることはないと考えられる。

2.5.3.2.4　外的要因の影響

本薬は静脈内投与製剤であるため，外的要因による制限の必要性は推定されない。

2.5.3.2.5　薬物相互作用

本一変申請に関連し、薬物相互作用についての検討は行われていない。

2.5.3.3　薬力学

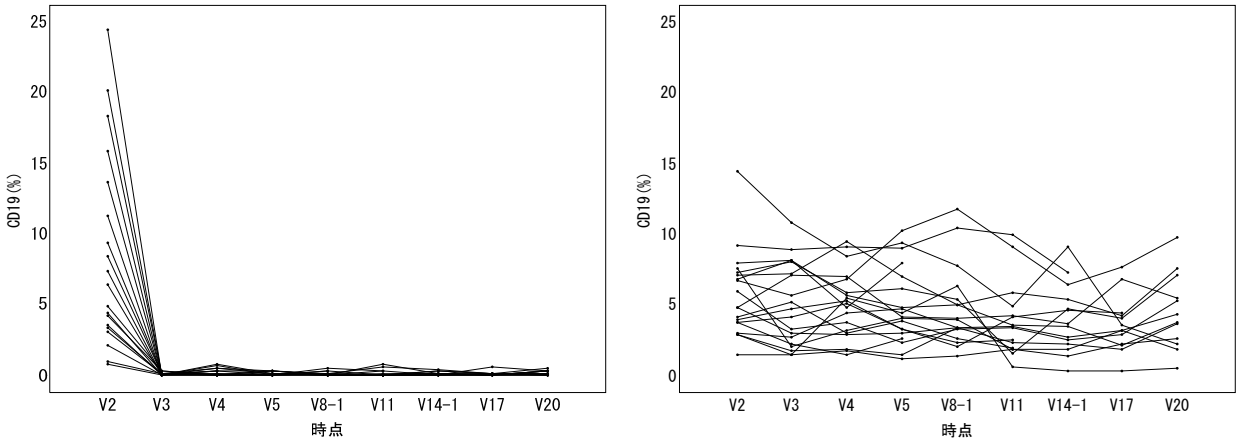
2.5.3.3.1　B 細胞の推移

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 抗原に結合することで CDC や ADCC を介して特異的に B 細胞を傷害する。B 細胞が病態形成に関わると考えられる関節リウマチ等の自己免疫疾患で既に本薬の B 細胞の枯渇による有効性が実証されており、それらの疾患同様、NMOSD においても末梢血中の B 細胞の推移は本薬の薬効発現の指標となる。そのため、国内で実施された RIN-1 試験の全例において、臨床検査項目の 1 つとして本薬を投与した場合の B 細胞（CD19 陽性細胞及び CD20 陽性細胞）の推移を検討した。

RIN-1 試験での CD19 陽性細胞及び CD20 陽性細胞を測定するための採血は、0 週時（本登録時）、4 週時（導入治療 4 回目投与の 1 週間後）、8 週時、12 週時、24 週時（維持治療 1 コース目の 1 回目投与前）、36 週時、48 週時（維持治療 2 コース目の 1 回目投与前）、60 週時、72 週時、再発／中止時に行った。

CD20 陽性細胞については、CD20 抗原が本薬と結合してマスクされる可能性があるため、CD19 陽性細胞の測定値を用いて検討した。

RIN-1 試験における CD19 陽性細胞の推移について、図 2.5.3.3.1-1 に示す。プラセボ群では CD19 陽性細胞の推移に一定の傾向は認められなかったが、本薬群では、導入治療での初回の本薬投与後、CD19 陽性細胞は速やかに低下し、維持治療における 6 ヵ月毎の本薬投与後、最終評価時までの約 18 ヵ月間（最終投与から約 6 ヵ月間）、枯渇状態を維持した（2.7.2.3.2 参照）。



参照：図 2.7.2.3.2-1。

図 2.5.3.3.1-1　RIN-1 試験の CD19 陽性細胞の推移
（左：本薬群、右：プラセボ群）

2.5.3.3.2　抗アクアポリン 4 抗体

スクリーニング時の抗 AQP-4 抗体の陽陰性は、本薬群で抗 AQP-4 抗体陽性例が 11 例、陰性例が 8 例、プラセボ群で抗 AQP-4 抗体陽性例が 11 例、陰性例が 8 例と、陽性例数及び陰性例数は両群間で同数であった。最終評価時点の 72 週時には、本薬群で抗 AQP-4 抗体陽性例が 9 例、陰性例が 7 例、プラセボ群では陽性例が 7 例、陰性例が 5 例であった（表 2.7.2.3.3-1 参照）。

また、スクリーニング時から最終評価時点（72 週時）にかけて抗 AQP-4 抗体平均値は、プラセボ群が 5.12 U/mL 上昇した一方で、本薬群では 5.83 U/mL 低下しており、投与群間における抗 AQP-4 抗体変化量の比較を t 検定にて行った結果、プラセボ群と比較して本薬群において統計的に有意な低下が認められた（$p = 0.0025$、表 2.7.2.3.3-2 参照）。

2.5.3.3.3　ヒト抗キメラ抗体（HACA）の産生

HACA の各測定時期における陽性／陰性の発現状況について、本薬群では、一時的に HACA が陽性であった症例が 2 例確認され、陽性の時期は、スクリーニング時点で 1 例、24 週時で 1 例であった。プラセボ群では、一時的に HACA が陽性であった症例は 2 例確認され、陽性の時期は、48 週時と 60 週時が 1 例、60 週時と 72 週時が 1 例であった（表 2.7.2.3.4-1）。HACA の発現傾向については本薬群及びプラセボ群共に投与前後で特記すべき差は認められず、本薬の有効性及び安全性に与える影響は認められなかった（2.7.2.3.4 参照）。

2.5.3.4　臨床薬理のまとめ

RIN-1 試験のデータを用いて、B 細胞の推移、抗 AQP-4 抗体、HACA の産生に関する解析を実施した。

本薬の臨床薬理に関する結果は以下の通りである。

- 本薬は B 細胞表面上に発現している CD20 抗原に特異的に結合するマウス-ヒトキメラ型モノクローナル抗体であり、B 細胞表面上の CD20 抗原に結合し、CDC 及び ADCC により、B 細胞を傷害することで自己抗体（抗 AQP-4 抗体）の新たな産生を抑制し、NMOSD の再発を防ぐと考えられる。
- RIN-1 試験においては本薬の薬物動態が検討されていないものの、過去に実施された日本人の SLE 患者に対する臨床第 I/II 相試験（IDEC-C2B8-A1 試験）において、RIN-1 試験の維持治療と同じ用法・用量である 1000 mg/body の 2 週間間隔 2 回投与を用いた薬物動態が検討されており、1000 mg/body の 2 週間間隔 2 回投与は、薬物動態、B 細胞の推移の観点から 375 mg/m^2 の 1 週間間隔 4 回投与と大きな相違のない結果が示され、かつ、安全性に対する懸念事項は示されていない。
- RIN-1 試験において、B 細胞（CD19 陽性細胞）は本薬投与後より速やかに減少し、治験終了時まで枯渇状態が持続していた。
- 最終評価時点における抗 AQP-4 抗体変化量は、プラセボ群と比較して本薬群において統計学的に有意な低下が認められた。
- HACA の発現については、本薬群及びプラセボ群共に特記すべき差は認められなかった。

以上より、NMOSD 患者に対し、導入治療として本薬 375 mg/m^2 を 1 週間毎に 4 回投与、維持治療として本薬 1000 mg/body の 2 週間間隔 2 回投与を 6 ヵ月毎に繰り返す治療を実施した結果、本薬投与後に B 細胞（CD19 陽性細胞）が速やかに減少し枯渇状態の持続が認められ、抗 AQP-4 抗体がプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められたことから、本薬の NMOSD 患者に対する再発予防効果が期待される。

2.5.4　有効性の概括評価

NMOSD に対する有効性は、国内で医師主導治験として行われた RIN-1 試験に基づいて評価された。

有効性を評価する指標として、RIN-1 試験の主要評価項目である割付時から初回再発までの期間、副次評価項目であるベースラインからの EDSS 変化量と QOSI 変化量、ステロイド薬減量率、及び、その他の解析項目として抗 AQP-4 抗体変化量、年間再発率が評価された。

有効性解析対象集団については、無作為割付をされた全ての症例から、登録時以降に一度も評価がなされなかった症例を除いた集団を FAS、また、適格症例全例より登録時以降に一度も評価を受けていないもの、及び試験実施計画書の規定から重大な逸脱が判明し中止となったものを除いた集団を PPS として有効性の解析を行った。主要評価項目は FAS を対象、副次評価項目及びその他の解析項目は FAS 及び PPS を対象として解析を行った。

治験薬投与例 38 例のうち、FAS 解析対象例は 38 例（プラセボ群 : 19 例、本薬群 : 19 例）、PPS 解析対象例は 37 例（プラセボ群 : 19 例、本薬群 : 18 例）であった。解析対象集団の内訳を表 2.5.4-1 に示す。

表 2.5.4-1　解析対象集団の内訳

項目	採用／除外	本薬群 (n=19 例)	プラセボ投与群 (n=19 例)
安全性解析対象集団（SAF）	採用	19 例	19 例
	除外	0 例	0 例
最大の解析対象集団（FAS）	採用	19 例	19 例
	除外	0 例	0 例
試験実施計画書に適合した対象集団（PPS）	採用	18 例	19 例
	除外	1 例 (RIN07-01)	0 例

参照：5.3.5.1-1 図 11-1 より作成。

RIN-1 試験の有効性の成績を 2.5.4.3 に記載し、本薬の NMOSD に対する有効性のまとめを 2.5.4.5 に記載した。

2.5.4.1　有効性評価に用いた臨床試験の概略

NMOSD 患者に対する本薬の有効性については、国内で実施された多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験である RIN-1 試験の結果から評価した。RIN-1 試験の概略については 2.5.1.2 に示した。有効性評価の概要は以下の通りである。

RIN-1 試験は、NMOSD 患者に対する本薬の再発抑制効果を明らかにすることを目的とした多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験である。対象疾患は NMOSD であり、主な選択基準は、抗 AQP-4 抗体陽性（過去に確認されたものも含む）、脊髄炎又は視神経炎のいずれかの既往がある、経口ステロイド薬内服中、EDSS スコアが 7 以下、治験薬投与前 1 ヵ月間に再発がなく神経学的に安定している 16 歳以上 80 歳以下の患者とした。

治療方法は、最初の導入治療として本薬 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回投与、また維持治療として 24 週及び 48 週後にそれぞれ本薬 1000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回投与した。その後、72 週までを観察期間とした。

主要評価項目は割付時から初回再発までの期間であり、再発日については、「患者により報告された日」、「MRI 等の客観的検査で再発が確認された日」のいずれか早い日、と定義した。
副次評価項目は、ベースラインからの EDSS と QOSI 変化量、ステロイド薬減量率とした。その他の解析項目として年間再発率を評価した。

2.5.4.2　患者背景

RIN-1 試験の FAS 及び SAF での人口統計学的データを表 2.5.4.2-1 に示す。いずれの項目においても、本薬群とプラセボ群の間に偏りはみられなかった。

表 2.5.4.2-1　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS 及び SAF）

項目	本薬群 （n = 19）	プラセボ群 （n = 19）	p 値*
性別			
男性	2 例（10.5%）	0 例（0.0%）	F: 0.4865
女性	17 例（89.5%）	19 例（100.0%）	
人種			
日本人	19 例（100.0%）	19 例（100.0%）	F: -
その他	0 例（0.0%）	0 例（0.0%）	
同意取得時年齢（歳）			
平均値	52.0	51.3	t: 0.8849
標準偏差	13.8	15.1	
中央値	53.0	47.0	
最小値、最大値	23、78	32、78	
NMOSD の発症年齢（歳）			
平均値	44.5	42.2	t: 0.6291
標準偏差	15.3	14.0	
中央値	46.0	45.0	
最小値、最大値	21、68	21、63	
罹病期間（月）			
平均値	92.6	110.3	t: 0.5386
標準偏差	73.8	100.3	
中央値	119.0	80.0	
最小値、最大値	6、229	5、409	
割付前 2 年間の再発の有無			F: 1.0000
なし	7 例（36.8%）	8 例（42.1%）	
あり	12 例（63.2%）	11 例（57.9%）	

表 2.5.4.2-1　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS 及び SAF）（続き）

項目	本薬群 （n = 19）	プラセボ群 （n = 19）	p 値*
割付前 2 年間の再発回数			
平均値	1.5	0.9	t: 0.2563
標準偏差	2.0	1.2	
中央値	1.0	1.0	
最小値、最大値	0、8	0、5	
併用ステロイド薬の投与量（プレドニゾロン換算）			
5～10 mg/日	5 例（26.3%）	6 例（31.6%）	W: 0.8238
11～20 mg/日	10 例（52.6%）	9 例（47.4%）	
21～30 mg/日	4 例（21.1%）	4 例（21.1%）	
EDSS			
平均値	3.74	3.84	t: 0.8765
標準偏差	1.99	2.15	
中央値	3.50	4.00	
最小値、最大値	0、6.5	1、7	
QOSI（合計スコア）			
平均値	11.3	10.3	t: 0.7393
標準偏差	8.4	9.9	
中央値	11.0	6.0	
最小値、最大値	0、26	1、33	
既往歴の有無			
なし	9 例（47.4%）	13 例（68.4%）	F: 0.3245
あり	10 例（52.6%）	6 例（31.6%）	
合併症の有無			
なし	0 例（0.0%）	1 例（5.3%）	F: 1.0000
あり	19 例（100.0%）	18 例（94.7%）	
抗 AQP-4 抗体（抗体価）			
平均値	14.08	14.24	t: 0.9746
標準偏差	14.64	16.67	
中央値	4.50	3.20	
最小値、最大値	1.5、40	1.5、40	

*　t: Student’s t-test, F: Fisher’s exact test, W: Wilcoxon rank sum test.
略語：AQP-4, アクアポリン-4; EDSS, 総合障害度評価尺度; NMOSD, 視神経脊髄炎スペクトラム障害; QOSI, 定量的視神経・脊髄障害度。
参照：5.3.5.1-1　表 11-1。

RIN-1 試験の選択基準においては、NMOSD 患者のうち「抗 AQP-4 抗体陽性（過去に確認されたものも含む）」と設定している。抗 AQP-4 抗体は、NMOSD の診断に極めて有用であるが、抗体測定の時期や測定法、測定感度の影響で偽陰性となっている可能性もあり、本邦のガイドライン（2017 年版）[7]においても、「抗 AQP-4 抗体陰性であっても、陽性患者に準じて再発予防のための治療を開始することが望ましい」とされていることから、登録時に陰性であっても、過去に抗 AQP-4 抗体陽性が確認された症例は RIN-1 試験に登録可能とされた。その結果、本薬投与前時点での抗 AQP-4 抗体は、本薬群 19 例中の 11 例で陽性、8 例で

陰性、プラセボ群 19 例中の 11 例で陽性、8 例で陰性であり、本薬群とプラセボ群で陽性・陰性の患者数は同等であった（2.5.3.3.2 参照）。

2.5.4.3　有効性の評価

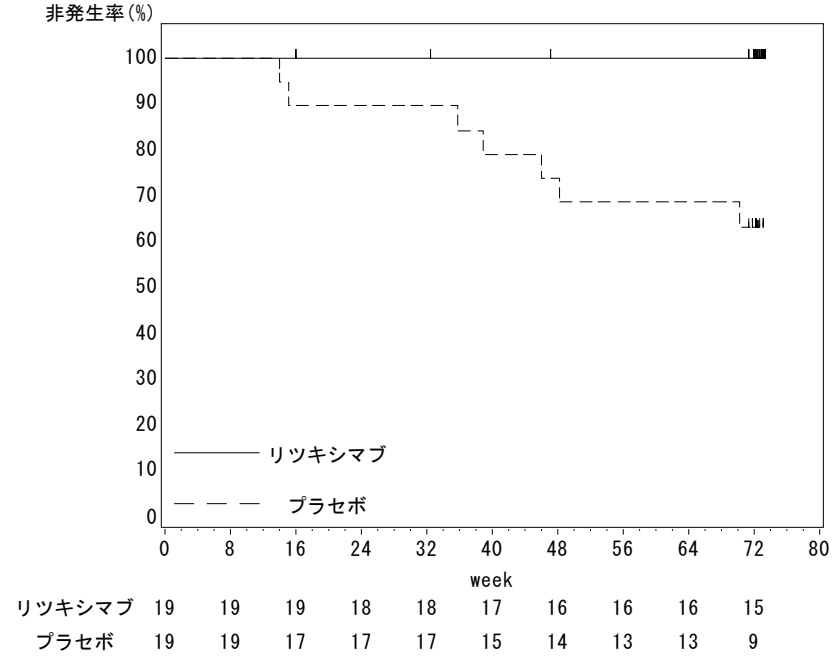
2.5.4.3.1　主な有効性の結果

2.5.4.3.1.1　主要評価項目

RIN-1 試験における主要評価項目は、割付時から初回再発までの期間である。

NMOSD は、重度の視神経炎及び横断性脊髄炎を特徴とする中枢神経の炎症性疾患であり、再発を繰り返すことで後遺症につながる可能性のある疾患である。臨床症状として、視神経炎では高度の視力低下や視野欠損を生じ、失明に至る場合もある。また、脊髄炎により対麻痺や膀胱直腸障害を生じることも多く、横断性脊髄症に至ることもある。再発時の症状が重度であることが多いことから、長期的な予後のためには再発予防が重要であり、不十分な再発予防治療は再発頻度を増すばかりでなく、長期予後を悪くする[23)]。そのため、RIN-1 試験の主要評価項目として設定した「割付時から初回再発までの期間」が、プラセボ群に対し本薬群で有意に延長した場合は、本薬の再発予防効果が検証されたことになり、NMOSD 患者の長期予後改善の観点で、本薬の臨床的意義は大きいと考えられる。

RIN-1 試験において、再発はプラセボ群の 19 例中 7 例に認められたのに対し、本薬群 19 例においては認められなかった。割付時からの初回再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4.3.1.1-1 に示す。両群間における累積非再発率の差をログランク検定で比較した結果、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された（p = 0.0058）。



参照：5.3.5.1-1　図 11-2。

図 2.5.4.3.1.1-1　RIN-1 試験の割付時から初回再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS）

2.5.4.3.1.2　副次評価項目

RIN-1 試験の副次評価項目として、EDSS 及び QOSI の変化量、及びステロイド薬減量率を評価した。EDSS 変化量や QOSI 変化量は NMOSD に対する海外のオープンラベル試験をはじめとした多くの臨床試験において用いられている評価項目の 1 つである。

RIN-1 試験の副次評価項目の結果の概要を表 2.5.4.3.1.2-1 に示す。QOSI 変化量について、プラセボ群と比較し本薬群において統計学的に有意な改善が認められた（p=0.0331）。一方、EDSS 変化量及びステロイド薬減量率については、統計学的に有意な差は認められなかった。

表 2.5.4.3.1.2-1　RIN-1 試験の副次評価項目の結果の概要（FAS）

評価項目	本薬群 （n=19 例）	プラセボ群 （n=19 例）	p 値
登録時から最終評価時までの EDSS 変化量（平均値）	-0.32	-0.26	p = 0.8532
登録時から最終評価時までの QOSI 変化量（平均値）	-1.2	0.6	p = 0.0331
登録時から最終評価時までのステロイド薬減量率（%）	75.13%	65.28%	p = 0.2854

参照：表 2.7.3.3.2-2、表 2.7.3.3.2-3、表 2.7.3.3.2-4 より作成。

2.5.4.3.1.3　その他の評価項目

その他の評価項目として、年間再発率を評価した。年間再発率は、プラセボ群が 0.321、本薬群が 0 であった。

2.5.4.3.1.4　追加解析の結果

「2.5.1.2.3 試験方法の適切性」で示した通り、割付手順不遵守により症例番号 RIN01-20（プラセボ群）の維持治療 1 コース目（V8-1 及び V8-2）の治験薬に本薬が含まれていたことによる結果への影響を考察するため、FAS、PPS 及び SAF から当該症例を除外した追加解析（表 2.5.4.3.1.4-1）を実施した。FAS から当該症例を除外した追加解析の結果について以下に示す。

表 2.5.4.3.1.4-1　割付手順不順守のプラセボ群 1 例を除外した解析対象集団の内訳

項目	採用／除外	本薬群 (n=19 例)	プラセボ群 (n=19 例)
安全性解析対象集団（SAF）	採用	19 例	18 例
	除外	0 例	1 例 （RIN01-20）
最大の解析対象集団（FAS）	採用	19 例	18 例
	除外	0 例	1 例 （RIN01-20）
試験実施計画書に適合した対象集団（PPS）	採用	18 例	18 例
	除外	1 例 (RIN07-01)	1 例 （RIN01-20）

参照：5.3.5.1-1 14.1.2（追加解析）より作成。

主要評価項目である割付時から初回再発までの期間に関し、再発はプラセボ群の 18 例中 7 例に認められたのに対し、本薬群 19 例においては認められなかった。両群間における累積非

再発率の差をログランク検定で比較した結果、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された（p=0.0043）（2.7.3.3.2　2. 割付手順不遵守症例を除外した追加解析の結果参照）。

副次評価項目である QOSI 変化量について、プラセボ群と比較し本薬群において統計学的に有意な改善が認められた（p=0.0401）。一方、EDSS 変化量及びステロイド薬減量率については、統計学的に有意な差は認められなかった。

表 2.5.4.3.1.4-2　RIN-1 試験の副次評価項目の結果の概要（FAS）

評価項目	本薬群（n=19 例）	プラセボ群（n=18 例）	p 値
登録時から最終評価時までの EDSS 変化量（平均値）	-0.32	-0.33	p = 0.9506
登録時から最終評価時までの QOSI 変化量（平均値）	-1.2	0.6	p = 0.0401
登録時から最終評価時までのステロイド薬減量率（平均値）（%）	75.13%	64.94%	p = 0.2823

参照：表 2.7.3.3.2-6、表 2.7.3.3.2-7、表 2.7.3.3.2-8 より作成。

以上の通り、症例番号 RIN01-20 を除外しない場合と除外した場合で有効性の結論に影響がないことが確認された。

2.5.4.4　特別な患者集団及び状況下における有効性

2.5.4.4.1　繰り返し投与における有効性

RIN-1 試験における投与方法は、最初の導入治療においては本薬 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回投与、また維持治療として 24 週及び 48 週後にそれぞれ本薬 1000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回投与し、その後 72 週までを観察期間としており、その結果、本薬は NMOSD 治療における再発予防効果が確認され、有用な治療となり得ることが確認されている。

RIN-1 試験では本薬による導入治療を 1 コース、維持治療を 2 コースの合計 3 コースを実施したが、公表論文では、本薬を 3 コース以上継続的に繰り返し投与した結果が複数報告されており、いずれも、本薬の有効性が継続したことが報告されている（付録 2.7.3.6-1 参照）。

NMOSD 患者に対して本薬を投与する目的は、B 細胞を枯渇させることにより新たな抗 AQP-4 抗体産生を防ぎ、再発を予防することである。本薬の B 細胞枯渇期間は約 6 ヵ月間であり、その後は徐々に B 細胞が回復することが知られていることから、NMOSD の再発リスクを軽減するためには、B 細胞が回復する時期を見越して 6 ヵ月を目安に本薬を繰り返し投与する必要があると考える。NMOSD は再発時の重症度が重度であることが多く、後遺症を残すこともあるため、再発を起こさないことが重要であることから、再発抑制効果が認められる限りは、本薬の投与を中止することなく、6 ヵ月毎を目安に繰り返し投与することが患者にとって大きなベネフィットになると考える。

2.5.4.4.2　年齢が有効性に及ぼす影響

RIN-1 試験の治験実施計画書の選択基準の 1 つである年齢について、被験者の同意能力の観点及び安全性の観点から、「同意取得時に 16 歳以上、80 歳以下のもの」と設定されている。登録症例の同意取得時の年齢は 23 歳から 78 歳であり、平均値 52.0 歳（標準偏差 13.8 歳）、中央値 53.0 歳であったが、年齢層別解析は実施していない。

NMOSD の疫学的特徴として、抗 AQP-4 抗体陽性の NMOSD は、発症年齢のピークは 30 歳台後半～40 歳台前半である一方、60 歳台以降に発症する NMOSD も少なからず存在する。小児発症も稀ではない[24)]。

本薬の作用機序からは、本薬の B 細胞枯渇作用による再発予防効果に年齢の影響はないと考えられるが、RIN-1 試験に組み入れられた症例の最少年齢は 23 歳であり小児の NMOSD 患者は登録されず、本邦において小児の NMOSD 患者を対象とした臨床試験は実施されていないことからも、小児の NMOSD 患者に対する本薬の投与には注意が必要であると考える。

また、RIN-1 試験では、65 歳以上の高齢者の患者は 9 例（本薬群 4 例、プラセボ群 5 例）が組み入れられており、最高年齢は 78 歳であった。症例数は少ないものの、プラセボ群の 1 例で再発が認められた一方で、本薬群では認められなかったことから、高齢者においても有効性は認められると予想される。ただし、既に添付文書にて注意喚起されている通り、一般的に高齢者では生理機能が低下していることから、高齢者に対しては患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与することが必要であると考える。

2.5.4.4.3　抗 AQP-4 抗体陰性化が有効性に及ぼす影響

「2.5.4.2 患者背景」において記述した通り、RIN-1 試験において、38 例中 16 例で、過去の検査成績では抗 AQP-4 抗体が陽性であったものの、登録時の抗 AQP-4 抗体が陰性化していた。16 例の症例の内訳は、本薬群が 8 例、プラセボ群が 8 例であった（2.5.3.3.2 参照）。

これらの患者の有効性については、本薬群 8 例で再発は認められなかったが、プラセボ群 8 例においては 2 例（25.0%）で再発が認められた。

NMOSD の診断のために抗 AQP-4 抗体を測定することは推奨されているが、過去に抗 AQP-4 抗体陽性が確認され NMOSD と診断された症例においては、治療や病期によっては陰性化することは考えられることである[7)]。NMOSD 患者に対して本薬を投与する目的は、B 細胞を枯渇させることにより B 細胞が新たな抗 AQP-4 抗体を産生することを防ぎ、再発を予防することであるため、本薬投与時の抗 AQP-4 抗体の有無による本薬の有効性への影響は少ないと考えられる。そのため、過去に抗体陽性が確認でき、NMOSD と診断されている症例においては本薬投与前に再度、抗 AQP-4 抗体を測定する必要はないと考えられる。

2.5.4.4.4　外因性要因

新たな情報は得られていない。

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

2.5.4.5　有効性のまとめ

RIN-1 試験の主たる解析対象集団である FAS 解析対象例において、最終評価時の「割付時から初回再発までの期間」を主要評価項目として検討した結果、本薬群ではプラセボ群に比して初回再発までの期間が有意に延長し、本薬群のプラセボ群に対する優越性が検証された。また、副次評価項目としたステロイド薬減量率については、本薬群及びプラセボ群それぞれプロトコルに従ったステロイド薬減量が施行されたことから両群間で差はなかったが、

ステロイド薬漸減の途中でプラセボ群に再発を認めたのに対し、本薬群での再発はなかった。

症例番号 RIN01-20 の被験者はプラセボ群に割り付けられたにもかかわらず、維持治療 1 コース目の治験薬に本薬が含まれていたことから結果への影響を考察するため FAS、PPS 及び安全性解析対象集団から当該症例を除外した追加解析を実施した。その結果、症例番号 RIN01-20 を除外しない場合と除外した場合で有効性の結論に影響はなかった。

以上より、本薬は NMOSD に対する治療において再発予防効果をもたらすことが確認され、有用な治療となり得ることが確認された。

2.5.5 安全性の概括評価

NMOSD に対する安全性は、国内で医師主導治験として行われた「視神経脊髄炎の再発に対するリツキシマブの有用性を検証する第 II/III 相多施設共同プラセボ対照無作為化試験」（RIN-1 試験）に基づいて評価した。

RIN-1 試験の安全性評価項目は、SAF［治験治療（本薬又はプラセボ）のいずれかを少なくとも 1 回投与された症例の集団］を対象として解析された。登録された 38 例全ての被験者が治験治療を受け、SAF に含まれた。38 例の内訳は，プラセボ群 19 例、本薬群 19 例であった。安全性評価項目として、有害事象及び副作用、2 群間での有害事象の比較について評価した。

また、本一変申請では、本薬の用法及び用量として「通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する（導入治療）。その後、6 ヵ月毎を目安に 1 回量 1000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回点滴静注する（維持治療）。」と設定している。この用法及び用量は、RIN-1 試験の用法及び用量に沿って設定しているが、本薬を 1 回量として 1000 mg/body 投与する用量は本邦では未承認であることから、対象疾患は異なるが、過去に実施された自己免疫疾患である SLE を対象に国内で実施された「全身性エリテマトーデス（SLE）を対象とした IDEC-C2B8 の臨床第 I/II 相試験」（IDEC-C2B8-A1 試験）の結果を参考として評価した。

IDEC-C2B8-A1 試験の安全性評価項目は、治験薬を 1 回以上投与され、治験実施計画書に定めた選択基準及び除外基準を満たした適格症例、及び脱落、観察不備及び中止症例は施設外検閲会で評価可能と判断された症例の集団を対象として解析された。登録された 15 例全例が治験薬を 1 回以上投与され、安全性の評価対象とされた。15 例の内訳は、500 mg 群（本薬 500 mg/body の 1 週間間隔で 4 回投与の用法・用量）が 5 例、1000 mg 群（本薬 1000 mg/body の 2 週間間隔で 2 回投与の用法・用量）が 10 例であった。安全性評価項目として、有害事象及び臨床検査値異常の治験薬との因果関係、重症度を評価した。

2.5.5.1 治験薬の投与状況

RIN-1 試験では、最初の導入治療において本薬 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回投与、また維持治療として 24 週及び 48 週後にそれぞれ本薬 1000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回投与した。

治験中止に至った症例数は本薬群で 3 例あり、中止理由は併用禁止療法の使用が 1 例、同意撤回が 1 例、治験責任医師による中止が必要との判断が 1 例であった。また、治療を完了した 35 例のうち、28 例は全ての観察期間を完了し治験を終了したが、残りの 7 例は、再発により治験途中で中止した。7 例はいずれもプラセボ群であった。

IDEC-C2B8-A1 試験では、最初に登録された 5 例が 500 mg 群に割り付けられ、本薬 500 mg/body を 1 週間間隔で 4 回投与し、その後登録された 10 例が 1000 mg 群に割り付けられ、本薬 1000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回投与した。

500 mg 群 5 例の 4 回の投与、及び 1000 mg 群 10 例の 2 回の投与は、全て規定通りの期日に完了し、中止症例はなかった。

2.5.5.2　安全性情報の概要

RIN-1 試験における有害事象の概要を表 2.5.5.2-1、並びに薬物有害反応の概要を表 2.5.5.2-2 に示す。

有害事象発現割合は、本薬群の 89.5%（134 件/17 例）、プラセボ群で 89.5%（82 件/17 例）であった。また、薬物有害反応発現割合は本薬群 89.5%（83 件/17 例）、プラセボ群 63.2%（35 件/12 例）であった。

表 2.5.5.2-1　RIN-1 試験の有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本薬群（n = 19）		プラセボ群（n = 19）	
	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全ての有害事象	134	17（89.5）	82	17（89.5）
重症度別				
グレード 1	114	8（42.1）	68	10（52.6）
グレード 2	14	5（26.3）	10	5（26.3）
グレード 3	6	4（21.1）	4	2（10.5）
因果関係別				
関連なし	51	0*	47	5（26.3）*
関連あるかもしれない	63	8（42.1）	30	10（52.6）
たぶん関連あり	9	2（10.5）	0	0
関連あり	11	7（36.8）	5	2（10.5）
重篤な有害事象	4	3（15.8）	4	2（10.5）
死亡症例	-	0	-	0
治験の中止に至った有害事象	-	0	-	0

*　個々の被験者に認められた有害事象が全て「関連なし」の症例数。
参照：表 2.7.4.2.1.1-1。

表 2.5.5.2-2　RIN-1 試験の薬物有害反応の概要（安全性解析対象集団）

	本薬群（n = 19）		プラセボ群（n = 19）	
	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全ての薬物有害反応	83	17（89.5）	35	12（63.2）
重症度別				
グレード 1	75	12（63.2）	33	10（52.6）
グレード 2	4	2（10.5）	2	2（10.5）
グレード 3	4	3（15.8）	0	0
因果関係別				
関連あるかもしれない	63	8（42.1）	30	10（52.6）
たぶん関連あり	9	2（10.5）	0	0
関連あり	11	7（36.8）	5	2（10.5）
重篤な薬物有害反応	2	2（10.5）	0	0
死亡症例	-	0	-	0
治験の中止に至った薬物有害反応	-	0	-	0

参照：表 2.7.4.2.1.1-2。

IDEC-C2B8-A1 試験において、原疾患（SLE）由来を除く grade 1～3 の非血液関連有害事象が、治験期間を通して全登録症例 15 例全例に合計 158 件発現した。このうち、薬物有害反応は全登録症例 15 例全例に 59 件発現した。重篤な有害事象は 500 mg 群で 2 例に 5 件、1000 mg 群で 3 例に 8 件認められた。そのうち本薬との関連性が否定できない事象は 500 mg 群の 1 例に 1 件（細菌性肺炎）、1000 mg 群の 2 例に 2 件（感染性腸炎、細菌性肺炎）認められたが、いずれの事象も消失が確認された。死亡例は 500 mg 群の 1 例（症例番号：ST-02）に認められ、本薬投与終了の約 6 ヵ月後（治験期間終了後）に「硬膜下血腫・脳ヘルニア」により死亡した。本症例は、リン脂質抗体症候群や中枢性ループスを認め、長期の血管性病変を有し、脳血管障害を引き起こすリスクが高い症例であり、当該事象は原疾患の SLE に起因するとされ、治験薬との因果関係が否定されている。

2.5.5.3　比較的よくみられる有害事象

RIN-1 試験の安全性解析対象集団（本薬群：19 例、プラセボ群：19 例）のうち、本薬群の 17 例（89.5%）、プラセボ群の 17 例（89.5%）で有害事象が発現したが、症状別にみると、発現割合が 20%を超える有害事象（基本語、Preferred Term、以下、PT）は、本薬群で、注入に伴う反応及び上咽頭炎が各 7 例（36.8%）、頭痛、咽頭炎及び上気道の炎症が各 4 例（21.1%）であり、プラセボ群で、上咽頭炎が 9 例（47.4%）、下痢が 4 例（21.1%）であった（付録 2.7.4.7-1 参照）。

本薬群とプラセボ群を比較して、本薬群で発現割合が統計的に有意に高かった事象は本薬に特徴的な有害事象である infusion reaction を示す「注入に伴う反応」（本薬群 7 例（36.8%）、プラセボ群 0 例、p = 0.0080）のみであった。（詳細は 2.5.5.6.1 参照）。

IDEC-C2B8-A1 試験の全登録症例（500 mg 群：5 例、1000 mg 群：10 例）のうち、全例で有害事象が発現したが、症状別にみると、発現割合が 20%を超える有害事象（PT）は、500 mg 群で、上気道感染、尿路感染、副鼻腔炎、下痢、下腹部痛、頭痛及び末梢性浮腫が各 2 例（40.0%）であり、1000 mg 群で、鼻咽頭炎が 4 例（40.0%）、下痢、頭痛、浮動性めまい及び血圧上昇が各 3 例（30.0%）であった（付録 2.7.4.7-2 参照）。

2.5.5.4　死亡

RIN-1 試験では、死亡例は認められなかった。

IDEC-C2B8-A1 試験では、500 mg 群の 1 例（症例番号：ST-02）が本薬投与終了の約 6 ヵ月後（治験期間終了後）に「硬膜下血腫・脳ヘルニア」により死亡した。本症例は、リン脂質抗体症候群や中枢性ループスを認め、長期の血管性病変を有し、脳血管障害を引き起こすリスクが高い症例であり、当該事象は原疾患の SLE に起因するとされ、治験薬との因果関係が否定されている。

2.5.5.5　重篤な有害事象

RIN-1 試験では、本薬群で 3 例に 4 件、プラセボ群で 2 例に 4 件の重篤な有害事象が認められた。本薬との関連性が否定できない事象は本薬群の 2 例に 2 件（グレード 3 の爪感染及びグレード 3 の子宮癌）認められたが、いずれの事象も支持療法を実施し、回復が確認された。

IDEC-C2B8-A1 試験では、500 mg 群で 2 例に 5 件、1000 mg 群で 3 例に 8 件の重篤な有害事象が認められた。本薬との関連性が否定できない事象は 500 mg 群の 1 例に 1 件（grade 3

の細菌性肺炎)、1000 mg 群の 2 例に 2 件（grade 3 の感染性腸炎、grade 2 の細菌性肺炎）認められたが、いずれの事象も支持療法を実施し、消失が確認された。

2.5.5.6　その他の重要な有害事象

RIN-1 試験、IDEC-C2B8-A1 試験共に、治験薬に起因して治験中止に至った有害事象は認められなかったが、本薬はマウス-ヒトキメラ型の抗 CD20 モノクローナル抗体（IgG1κ）であり、本薬特有の有害事象として infusion reaction の発現が考えられる。また、本薬は B 細胞表面に発現する CD20 抗原と結合することにより B 細胞を傷害し、枯渇状態にすることから、免疫機能を担う B 細胞の枯渇により感染症の発現が懸念される。そのため、RIN-1 試験及び IDEC-C2B8-A1 試験において認められた infusion reaction と、特に治療が必要とされた感染症について以下に示した。また、本薬の重大な副作用の 1 つとして添付文書に記載されている「進行性多巣性白質脳症」(progressive multifocal leukoencephalopathy、以下、PML）についても、各試験の発現状況を以下に示した。

2.5.5.6.1　Infusion reaction

RIN-1 試験では、infusion reaction は PT 名「注入に伴う反応」として収集された。Infusion reaction は、本薬群で 7 例（36.8%）に 18 件認められたが、プラセボ群においては認められず、本薬群で統計学的に有意に高い発現割合であった（p＝0.0080)。本薬群で認められた 18 件の infusion reaction のうち、グレード 1 が 17 件、グレード 2 が 1 件であった。

Infusion reaction が発現した時期を表 2.5.5.6.1-1 に示す。7 例に認められた 18 件の infusion reaction 発現時期については、既承認の疾患に対する投与で認められている傾向と同様に、本薬の初回投与時に最も多く認められた。また、18 件の infusion reaction のうち、11 件が処置なしで当日中に回復、4 件が本薬の流量の減量又は投与速度を維持し当日中に回復した。残りの 3 件はそれぞれ、薬物治療により翌日に回復、薬物治療により 3 日後に回復、並びに無処置にて 14 日後に回復した。

表 2.5.5.6.1-1　RIN-1 試験の本薬群に発現した infusion reaction の発現時期

	導入治療(375 mg/m^2)				維持治療(1000 mg/body)			
	1 コース目				1 コース目		2 コース目	
	1 回目	2 回目	3 回目	4 回目	1 回目	2 回目	1 回目	2 回目
Infusion reaction 発現件数	7 件	4 件	0 件	1 件	1 件	1 件	1 件	3 件

参照：表 2.7.4.2.1.5.1-1。

IDEC-C2B8-A1 試験では、投与 24 時間以内に発現した薬物有害反応を infusion reaction と定義し収集した。Infusion reaction は 8 例に 13 件（500 mg 群 5 例中 2 例（40.0%）に 2 件、1000 mg 群 10 例中 6 例（60.0%）に 11 件）認めたが、いずれも grade 1 又は 2 であり、消失時期が不明な熱感 1 症例を除き、短期間（1～4 日）で回復した。1000 mg 群の 2 例に発現した感覚減退（1 件）及び浮腫（2 件）は、支持療法により回復した。

2.5.5.6.2　感染症

本薬の投与により B 細胞が継続的に枯渇状態となることで、感染症の発現が懸念されている。

RIN-1 試験において器官別大分類（SOC）が「感染症および寄生虫症」の事象は、本薬群の 14 例（73.7%）に 34 件、プラセボ群の 12 例（63.2%）に 27 件認められた。

グレード 3 の感染症は、本薬群で 1 例、爪感染が認められた。本症例は、本薬を投与開始してから約 1 年後に本有害事象を発現しており、因果関係は否定されていないが、処置後は回復している。その他の事象は全てグレード 1 又は 2 であった。

IDEC-C2B8-A1 試験において、器官別大分類（SOC）が「感染症および寄生虫症」の事象は、500 mg 群の 5 例中 5 例（100.0%）に 15 件、1000 mg 群の 10 例中 7 例（70.0%）に 26 件認められた。Grade 3 の感染症は 500 mg 群で 2 例（40.0%）に 2 件（細菌性肺炎、骨髄炎）、1000 mg 群で 1 例（10.0%）に 1 件（感染性腸炎）発現しており、いずれも重篤な有害事象として報告されている。その他の事象は全て grade 1 又は 2 であった。

2.5.5.6.3　進行性多巣性白質脳症（PML）

RIN-1 試験、IDEC-C2B8-A1 試験共に、進行性多巣性白質脳症（PML）を発現した症例は認められなかった。

2.5.5.7　臨床検査値の評価

2.5.5.7.1　血液学的及び生化学的検査

RIN-1 試験において、本薬群 19 例中 2 例（10.5%）に 5 件、プラセボ群 19 例中 6 例（31.6%）に 7 件の臨床検査値に関連する有害事象（SOC が「臨床検査」の有害事象）が発現した。本薬の重大な副作用として知られている血球減少は、リンパ球数減少が本薬群 2 例（10.5%）、プラセボ群 1 例（5.3%）に、好中球数減少及び白血球数減少が本薬群 1 例（5.3%）に認められたのみであった。グレード 3 の事象は本薬群の 1 例に認められた好中球数減少及び白血球数減少のみであったが、発現後 5 日目に無処置にて回復が確認されている。

IDEC-C2B8-A1 試験では、臨床検査値異常は全例に認められた。Grade 3 の事象は 1000 mg 群の 6 例（60.0%）に 8 件認められたが、500 mg 群では認められなかった。Grade 3 の事象の内訳は、血中リン減少が 4 例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、尿中蛋白陽性、白血球数減少が各 1 例であった。このうち 1 例の血中リン減少のみ、本薬との関連性は不明と判定され、関連性は否定されなかったが、回復を確認している。その他の事象は本薬との関連性が否定された。

2.5.5.8　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

RIN-1 試験において、バイタルサインに関連する有害事象は、本薬群において 2 例（10.5%）に 4 件の発熱が発現、プラセボ群において 2 例（10.5%）に 2 件の血圧低下、1 例（5.3%）に 1 件の高血圧が認められたが、いずれもグレード 1 であった。

IDEC-C2B8-A1 試験では、バイタルサインに関連する有害事象として、発熱が 5 例（500 mg 群 1 例、1000 mg 群 4 例）に 11 件、血圧上昇及び高血圧が 5 例（500 mg 群 2 例、1000 mg 群 3 例）に 6 件、頻脈が 1 例（1000 mg 群）に 1 件認められた。このうち、1000 mg 群の 1 例に認められた 2 件の発熱のみ grade 3 であったが、観察期間中に発現した事象であり、原疾患によるものと診断されたため、本薬との関連性は否定された。

2.5.5.9　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.9.1　内因性要因

RIN-1 試験、IDEC-C2B8-A1 試験共に、症例数が少なかったため、安全性に及ぼす内因性要因については検討しなかった。

2.5.5.9.2　外因性要因

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

2.5.5.9.3　薬物相互作用

新たな情報は得られていない。
本薬の主要な代謝経路は、蛋白代謝経路であると推定されるため、副腎皮質ホルモン剤や免疫抑制剤等の低分子化合物の代謝に関与する代謝酵素に影響を及ぼす可能性、また低分子化合物が本薬の代謝に影響を及ぼす可能性はともに低いと考えられる。

2.5.5.9.4　妊娠及び授乳時の使用

新たな情報は得られていない。
本申請に関連し、妊娠及び授乳時の使用に関する検討は行わなかった。

2.5.5.9.5　過量投与

新たな情報は得られていない。
RIN-1 試験及び IDEC-C2B8-A1 試験において、あらかじめ設定された本薬投与量を超えて投与された症例はいなかった。

2.5.5.9.6　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く、薬物乱用は検討しなかった。

2.5.5.9.7　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く、離脱症状及び反跳現象は検討しなかった。

2.5.5.9.8　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

これまでの本薬の使用経験において、本薬に関連して発現した神経系及び精神障害は発現割合が低く、また軽度である。

RIN-1 試験における神経系障害及び精神障害に関する有害事象は、神経系障害が本薬群の 7 例（36.8%）に 9 件、プラセボ群の 7 例（36.8%）に 7 件で発現し、精神障害は本薬群、プラセボ群共に 1 例（5.3%）に 1 件発現した。グレード 3 はプラセボ群の白質病変 1 件のみ、グレード 2 は本薬群の異常感覚のみであり、その他はグレード 1 であった。神経系障害及び精神障害において、プラセボ群と本薬群の間で発現割合に有意な差は認められなかった。

以上より、RIN-1 試験においても本薬に関連して発現した神経系及び精神障害は軽度であり、本薬の投与により神経系障害及び精神障害の発現割合が増加する傾向も認められなかった。

2.5.5.9.9　市販後データ

本薬に関して早急に安全性確保措置を講じる必要はないと考えられた。

2.5.5.10 安全性のまとめ

RIN-1 試験において、プラセボ群と比較し本薬群で infusion reaction の発現割合が統計学的に有意に高かったものの、既に承認されている他の疾患における発現割合より低く、また、その他の有害事象の発現割合は本薬群とプラセボ群に差が認められなかった。

RIN-1 試験で確認された NMOSD 患者に対する本薬の安全性プロファイルは、添付文書で注意喚起されている安全性プロファイルと一致しており、本薬に関連する新たな安全性シグナルは認められなかった。

また、本薬 1000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回投与した場合の安全性について、SLE 患者を対象とした IDEC-C2B8-A1 試験結果から検討したが、500 mg/body を 1 週間間隔で 4 回投与した場合と比較して、有害事象の発現割合に大きな差はなく、infusion reaction についても発現した事象はいずれも grade 1 又は 2 であり、本薬 1000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回投与する投与方法に安全性に関する懸念事項は認められなかった。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

NMOSD は、重度の視神経炎及び横断性脊髄炎を特徴とする中枢神経の炎症性疾患である。

NMOSD の臨床症状である視神経炎では高度の視力低下や視野欠損を生じ、失明に至ることもあり、脊髄炎においては対麻痺や膀胱直腸障害を生じることも多く、横断性脊髄障害に至ることもある。NMOSD 患者の多くは再発性の経過を辿り、再発を繰り返すことによって障害度が段階的に悪化し、単回の再発であっても重度の場合には失明や車椅子生活に至ることもある。未治療での平均年間再発率は 1～1.5 回／年であるとされている [4)]。

2.5.6.1.2　現行の治療

NMOSD 患者の多くは再発性の経過を辿り、再発を繰り返すことによって障害度が段階的に悪化することから、再発を繰り返すことのないよう、再発予防の治療をできるだけ早く開始し、継続していくことが重要となる（2.5.1.1.2 参照）。

2019 年以降、抗 AQP-4 抗体陽性の NMOSD に対する治療薬が、エクリズマブ（遺伝子組換え）、サトラリズマブ（遺伝子組換え）、イネビリズマブ（遺伝子組換え）と続けて承認され治療選択肢は大幅に増えたが、副作用の観点から継続した使用ができない場合や、無効の場合は他剤への変更が検討されるため、そのような治療方針においては新たな治療選択肢が必要とされている。

2.5.6.2　ベネフィット

RIN-1 試験の主要評価項目である「割付時から初回再発までの期間」において、本薬群ではプラセボ群と比較し初回再発までの期間が有意に延長し、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された。また、副次評価項目では、QOSI 変化量においてプラセボ群と比較して本薬群において統計学的に有意な改善が認められた。ステロイド薬減量率は、本薬群及びプラセボ群それぞれプロトコルに従ったステロイド薬減量が施行されたことから両群間に有意な差は認められなかったが、ステロイド薬漸減の途中でプラセボ群の 19 例中 7 例に再発が認められたのに対し、本薬群で再発は認められなかった。また、抗 AQP-4 抗体変化量について、プラセボ群と比較し本薬群において 72 週時点で統計学的に有意な低下が認められた。抗 AQP-4 抗体については、過去に陽性が認められたものの、RIN-1 試験登録時には陰性であった症例が本薬群、プラセボ群に各 8 例登録されたが、本薬群の 8 例で再発が認められなかった一方で、プラセボ群では 8 例中 2 例（25.0%）で再発が認められた。以上より、本薬投与時の抗 AQP-4 抗体の陽性の患者、及び、本薬投与時に陰性であっても過去に抗 AQP-4 抗体陽性が認められた NMOSD 患者において、本薬の投与による NMOSD の再発抑制効果が示された。また、本薬を投与することにより、再発を抑えながら併用ステロイド薬を徐々に減量することが可能であったことから、本薬の投与は長期間のステロイド薬の使用により生じる副作用リスクとステロイド薬減量による再発リスクの回避にもつながると考えられる。これらの理由から、本薬による治療の導入が NMOSD 患者に与えるベネフィットは大きいと考える。

RIN-1 試験における本薬の投与方法について、導入治療では 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回投与（375 mg/m^2×4 回投与）、維持治療では 1000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回投与（1000 mg/body×2 回投与）とそれぞれ異なる用法・用量で実施された。本薬の 1000mg/body×2 回投与という投与方法は、375 mg/m^2×4 回投与の投与方法と比較し、投与のための通院回数が少ないことから、治療における患者負担の軽減が期待できる方法であると考えられ、欧米では関節リウマチや尋常性天疱瘡に対し 1000 mg/body×2 回投与という用法・用量で承認を得ており、他の自己免疫疾患においても、既にそのような認識の下、1000 mg/body×2 回投与の投与方法が広く用いられている。国内においても、1000 mg/body×2 回投与については過去の SLE に対する治験で 375 mg/m^2×4 回投与の場合と同等の B 細胞傷害作用を示しており、有効性及び安全性も相違ないことが示されている。NMOSD の維持治療が 1000 mg/body×2 回投与という投与方法で実施できることにより、患者の通院回数が減り、患者にとっても大きなベネフィットになり得る。

本薬の効果の持続性に関しては、B 細胞の枯渇期間により本薬の薬理作用の持続期間を考えることができる。RIN-1 試験において、導入治療後、4 週時点で本薬群の全例の B 細胞（CD19 陽性細胞及び CD20 陽性細胞）が枯渇しており、その後 72 週後（18 ヵ月後）まで枯渇状態が維持されていた。本結果より、本薬の導入治療及びその後の 6 ヵ月毎の維持治療により、短くとも 72 週間（18 ヵ月間）に渡り B 細胞の枯渇を維持することができると考えられる。NMOSD に対する本薬の文献報告においても、導入治療に続けて維持治療を実施することで再発抑制効果が認められており、その必要性が示唆されている（付録 2.7.3.6-1 参照）。NMOSD は、再発を繰り返すことで障害が悪化する疾患であり再発を予防することが重要である。NMOSD の再発は、B 細胞が抗 AQP-4 抗体を産生することによりリスクが増加すると考えられることから、B 細胞の枯渇を維持することが重要であると考えられるため、本薬の投与回数に上限は設定せず、6 ヵ月毎を目安に維持治療を継続することで本薬の最大のベネフィットが得られると考えられる。

2.5.6.3　リスク

RIN-1 試験において、本薬群ではプラセボ群と比較し有害事象及び副作用全体の発現割合について統計学的に有意な差は認められず、いずれの事象についても管理可能であり、死亡例は報告されなかった。

本薬の主な潜在的リスクは以下の通りである。

- Infusion reaction

  RIN-1 試験において、本薬群のみで infusion reaction が 7 例（36.8%）に 18 件認められ、プラセボ群と比較して発現割合が有意に高かったが、グレード 2 が 1 件、グレード 1 が 17 件であり、グレード 3 以上は認められなかった。発現時期は、導入治療においては、初回投与時が 7 件、2 回目投与時が 4 件、4 回目投与時が 1 件であり、維持治療においては、第 1 コースの 1 回目投与時が 1 件、2 回目投与時が 1 件、第 2 コースの 1 回目投与時が 1 件、2 回目投与時が 3 件であり、初回投与時に多く発現していたことから、他の疾患に対して本薬を投与した際に認められる infusion reaction の発現傾向と相違はないと考えられる。本事象は本薬のこれまでの使用経験からも認められている有害事象であり、添付文書には既に重大な副作用として記載されているため、NMOSD 患者に対する投与においても、これまでと同様に注意喚起することでリスクを最小化することが可能であると考えられる。

- 感染症
  本薬の B 細胞枯渇作用による感染症がリスクとして挙げられる。RIN-1 試験において、感染症の発現は本薬群の 19 例中 14 例（73.7%）に 34 件、プラセボ群の 19 例中 12 例（63.2%）に 27 件認められ、発現割合に統計的に有意な差は認められなかった。本薬群でグレード 3 の感染症（爪感染）が 1 例発現し重篤な有害事象として報告されており、因果関係は否定されていないが、148 日後に回復を確認している。その他の事象は全てグレード 1 又は 2 であった。感染症についても、添付文書にて既に重大な副作用として記載されているため、NMOSD 患者に対する投与においても、これまでと同様に注意喚起することでリスクを最小化することが可能であると考えられる。
- 進行性多巣性白質脳症（PML）
  本薬の副作用の 1 つに、頻度不明ではあるが PML がある。RIN-1 試験において、本薬投与後に PML が疑われる症例は認められなかったが、本薬投与による PML 発症リスクがあることは注意すべき点である。本薬の投与における PML の発現は、併用治療と原疾患がリスク因子になると言われている。PBRER（2020 年 11 月現在）の情報から、海外で本薬が使用された NMOSD 患者（適応外使用）において PML が発現したケースは 4 件確認できたが、国内では報告されておらず、NMOSD が PML 発現のリスク因子になるようなことを示唆する情報もない [25]。また、NMOSD 患者 78 例に対して本薬を 4 年間継続投与し、血清中の抗 JC ウイルス抗体の存在及び PML の発症を検討した報告では、本薬投与前から血清中の抗 JC ウイルス抗体が陰性であった症例において新たに陽性化した症例は認められず、全ての症例において PML の発症は認められなかった [26]。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

RIN-1 試験において、NMOSD 患者に対する本薬の有効性及び安全性が確認された。

NMOSD 患者に対する治療においては、早期に再発を抑制し、予防治療を継続することが患者の QOL や予後に大変重要である。本薬は、B 細胞を枯渇させ、新たな抗 AQP-4 抗体の産生を抑制することにより再発予防効果が期待されるため、B 細胞枯渇状態を継続することにより、再発予防効果を継続することが可能と考えられる。本薬の投与にあたり、他の疾患と同様、infusion reaction 及び感染症の発現については十分な注意を払う必要があるが、いずれも適切な管理や予防的処置によりリスクを最小限に抑えることが可能である。また、NMOSD は個々の再発の症状が重度であることが多く、高度の後遺症をきたすことも多いため、本薬を投与することにより発現する infusion reaction や感染症のリスクよりも、本薬を投与することにより NMOSD の再発を抑制するベネフィットの方が明らかに大きいと考える。

また、本邦において、NMOSD の再発予防薬として既に 3 剤が承認されているが、NMOSD における再発予防の治療では、副作用の観点から継続して使用ができない場合や、無効の場合は他剤への変更が検討されるため、そのような治療方針の中で、安全性プロファイルの確立した本薬が新たな治療選択肢として追加されることは、NMOSD 患者にとってベネフィットがリスクを大きく上回り、臨床上大きな意義があると考える。

2.5.7　参考文献

1) 公益財団法人　難病医学研究財団/難病情報センター. 多発性硬化症／視神経脊髄炎（指定難病１３）. Available from: https://www.nanbyou.or.jp/entry/3806 [cited 2021 Aug 20]
2) 「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン」作成委員会編. 第 1 章 中枢神経系炎症性脱髄疾患概念. 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017, 第 1 版. 東京: 医学書院; 2017: pp2-19.
3) 「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン」作成委員会編. 第 3 章 病因・病態. 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017, 第 1 版. 東京: 医学書院; 2017: pp26-56.
4) 「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン」作成委員会編. 第 8 章 経過・予後. 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017, 第 1 版. 東京: 医学書院; 2017: pp114-126.
5) Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. Neurology. 2006; 66(10): 1485-1489.
6) Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology. 2015; 85(2): 177-189.
7) 「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン」作成委員会編. 第 10 章 治療総論. 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017, 第 1 版. 東京: 医学書院; 2017: pp142-159.
8) Sellner J, Boggild M, Clanet M, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. Eur J Neurol 2010; 17:1019-1032.
9) 「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン」作成委員会編. 第 12 章 急性増悪期の治療（初発を含む）. 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017, 第 1 版. 東京: 医学書院; 2017: pp174-192.
10) 野村恭一. IV.治療 再発抑制の治療 視神経脊髄炎の再発抑制. 日本臨床. 2014; 72: 2023-2030.
11) 「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン」作成委員会編. 第 13 章 再発予防（進行抑制）の治療. 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017, 第 1 版. 東京: 医学書院; 2017: pp193-264.
12) Cree BA, Lamb S, Morgan K, et al. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. Neurology. 2005; 64(7): 1270-1272.
13) Nikoo Z, Badihian S, Shaygannejad V, et al. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. J Neurol. 2017; 264(9): 2003-2009.
14) 「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン」作成委員会編. 第 11 章 治療の進め方. 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017, 第 1 版. 東京: 医学書院; 2017: pp160-173.
15) Kimbrough DJ, Fujihara K, Jacob A, et al. Treatment of Neuromyelitis Optica: Review and Recommendations. Mult Scler Relat Disord. 2012; 1(4): 180–187.
16) Trebst C, Jarius S, Berthele A, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). J Neurol. 2014; 261(1): 1–16.
17) Ciron J, Audoin B, Bourre B, et al. Recommendations for the use of Rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders. Rev Neurol (Paris). 2018; 174(4): 255-264.
18) Kim SH, Kim W, Li XF, et al. Repeated treatment with rituximab based on the assessment of peripheral circulating memory B cells in patients with relapsing neuromyelitis optica over 2 years. Arch Neurol. 2011; 68(11): 1412-1420.
19) Pellkofer HL, Krumbholz M, Berthele A, et al. Long-term follow-up of patients with neuromyelitis optica after repeated therapy with rituximab. Neurology 2011; 76(15): 1310-1315.
20) Wilk E, Witte T, Marquardt N, et al. Depletion of functionally active CD20+ T cells by rituximab treatment. Arthritis Rheum. 2009; 60(12): 3563-3571.

21) Stasi R, Del Poeta G, Stipa E, et al. Response to B-cell depleting therapy with rituximab reverse the abnormalities of T-cell subsets in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood. 2007; 110(8): 2924-2930.
22) Stasi R, Cooper N, Del Poeta G, et al. Analysis of regulatory T-cell changes in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura receiving B cell-depleting therapy with rituximab. Blood. 2008; 112(4): 1147-1150.
23) 中島一郎. 視神経脊髄炎. 臨床神経. 2012; 52(11): 1231-1233.
24) 「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン」作成委員会編. 第 2 章 疫学的要因. 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017, 第 1 版. 東京: 医学書院; 2017: pp20-25.
25) Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/ Periodic Safety Update Report. Report No. 1104188. 12 Jan 2021.
26) Kim SH, Hyun JW, Jeong IH, et al. Anti-JC virus antibodies in rituximab-treated patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. J Neurol. 2015; 262(3): 696–700.