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）

2.7.1　生物薬剤学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
AR	analytical recovery	分析回収
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
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
FL	Follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
HACA	Human anti-chimeric antibody	ヒト抗キメラ抗体
HPC	High Positive Control	高濃度陽性コントロール
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
LPC	Low Positive Control	低濃度陽性コントロール
[redacted]	[redacted]	[redacted]
OD	Optical density	吸光度
SLE	systemic lupus erythematous	全身性エリテマトーデス
[redacted]	[redacted]	[redacted]
ULOQ	upper limit of quantification	定量上限

目次

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要 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）（RIN-1 試験） 5
2.7.1.1.1.3　HACA（ELISA 法）（A1 試験） 7
2.7.1.1.1.4　B 細胞数（フローサイトメトリー） 8
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 9
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 10
2.7.1.4　付録 11

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要

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。国内で実施された「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」（試験実施計画書番号：RIN-1）及び「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」（試験実施計画書番号：IDEC-C2B8-A1）で使用したリツキシマブ（遺伝子組換え）（治験薬コード：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（リツキシマブ（遺伝子組換え））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。

A1 試験及び RIN-1 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

A1 試験における本薬の血中薬物濃度の分析および HACA の分析は[redacted]にて行った。RIN-1 試験における HACA の分析は、[redacted]にて行った。また、B 細胞数の分析は、A1 試験、RIN-1 試験共に株式会社[redacted]にて行った。

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、サンドイッチ法による ELISA 法により測定した。本法のシステム適合性、検量線、分析精度、定量範囲等を確立するため、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　血清中薬物濃度の分析法バリデーション（[redacted] study 6281-575 の要約）（5.3.1.4-1）

Criterion	Acceptance Specification
System Suitability • Calibration Curve Correlation Coefficient • Back-Calculated Concentrations (%AR) and variance (%CV) of non-zero calibrators at all concentrations (except at LLOQ)	[redacted]
Calibration Curve • Acceptable calibrator levels between and including the LLOQ and ULOQ.	[redacted]

Accuracy • Low, Mid, High, and ULOQ QC sample accuracy (%AR) • LLOQ QC accuracy	[redacted]
Precision • Low, Medium, High, and ULOQ QC sample variance • LLOQ-QC sample variance (%CV)	[redacted]
Quantification Range • Concentration from LLOQ to ULOQ	LLOQ = 5.00 ng/mL (500 ng/mL corrected for dilution) [redacted]
Linearity of Dilution • Spiked Analytical Recovery • Percent difference between consecutive results of a dilution serie (corrected for dilution)	[redacted]

略語 : AR, analytical recovery (分析回収); CV, coefficient of variation (変動係数); LLOQ, lower limit of quantification (定量下限); ULOQ, upper limit of quantification (定量上限)

2.7.1.1.1.2　HACA（ELISA 法）（RIN-1 試験）

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]リツキシマブと[redacted]リツキシマブを混合し、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 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 2.7.1.1.1.2-3 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）（5.3.1.4-2）

Validation parameter	Validation result
Cut-point and normalization factor for healthy population	[redacted]
Confirmatory cut point	[redacted]
Assay sensitivity	[redacted]
Precision of titer determination	[redacted]
LPC and HPC concentrations	[redacted]
Assay precision	[redacted]

	[redacted]
Selectivity	[redacted]
Drug tolerance	[redacted]
Prozone effect	[redacted]
Bench top stability	[redacted]
Freeze/ thaw stability at -20 °C and -70° C	[redacted]
Long-term frozen stability at -20 °C and -70 °C	[redacted]

略語：[redacted] [redacted]HPC，高濃度陽性コントロール; LPC，低濃度陽性コントロール。

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（5.3.1.4-3）

Validation parameter	Validation result
Impact of haemolysis	[redacted]
Relative sensitivity confirmatory assay	[redacted]
Selectivity confirmatory assay	[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（5.3.1.4-4）

Validation parameter	Validation result
Confirmation assay cut point for Healthy Volunteers	[redacted]
Relative Assay sensitivity confirmatory assay for Healthy Volunteers	[redacted]
Determination of the Low Positive Control Concentration for confirmatory runs	[redacted]
Precision confirmatory assay	[redacted]
Selectivity confirmatory assay for Healthy Volunteers	[redacted]
Impact of high lipid content	[redacted]
Drug tolerance confirmatory assay	[redacted]
Determination of disease specific cut points for CLL and FL patients	[redacted]

	[redacted]
Selectivity in disease serum (CLL and FL)	[redacted]
Impact of haemolysis	[redacted]

略語 : CLL, 慢性リンパ性白血病; [redacted] FL, 濾胞性リンパ腫; [redacted]。

2.7.1.1.1.3　HACA（ELISA 法）（A1 試験）

血清中の本薬のヒト抗キメラ抗体は、サンドイッチ法による ELISA 法により測定した。本法のシステム適合性、検量線、分析精度、定量範囲等を確立するため、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 HACA の分析法バリデーション（[redacted] study 6281-576 の要約）（5.3.1.4-5）

Criterion	Acceptance Specification
System Suitability • Calibration Curve Correlation Coefficient • Back-Calculated Concentrations (%AR) and variance (%CV) of non-zero calibrators at all concentrations (except at LLOQ)	[redacted]
Calibration Curve • Acceptable calibrator levels between and including the LLOQ and ULOQ.	[redacted]
Accuracy • Low, Mid, High, and ULOQ QC sample accuracy (%AR) • LLOQ QC accuracy	[redacted]
Precision • Low, Medium, High, and ULOQ QC sample variance • LLOQ-QC sample variance (%CV)	[redacted]
Quantification Range • Concentration from LLOQ to ULOQ	LLOQ = 1.00 RU/mL (5 RU/mL corrected for dilution) [redacted]

Immunodepletion • Percent difference between (-) and (+) Rituximab • Variance of OD replicates • Variance of percent inhibition	[redacted]
Linearity of Dilution • Spiked Analytical Recovery • Percent difference between consecutive results of a dilution serie (corrected for dilution)	[redacted]

略語 : AR, analytical recovery (分析回収); CV, coefficient of variation (変動係数); LLOQ, lower limit of quantification (定量下限); ULOQ, upper limit of quantification (定量上限)

2.7.1.1.1.4　　B 細胞数（フローサイトメトリー）

本薬の血清中の B 細胞数は、フローサイトメトリー法により測定された。まず、細胞の表面抗原の特徴を反映させるために、細胞と蛍光標識された抗体を一定条件で反応させ、抗原抗体反応によりその特徴を蛍光として得た後、この蛍光標識化細胞にフローサイトメーターを用いて個々の細胞に励起光を照射し、細胞特性に応じた強度の散乱光（サイズを反映した前方散乱光：FSC、内部構造を反映した側方散乱光：SSC）、及び発現細胞に結合した蛍光色素量に依存した蛍光を測定した。

B 細胞数の分析法については、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[redacted] 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 2.7.1.1.1.4-1 に示す。

表 2.7.1.1.1.4-1　血清中 B 細胞数の分析法検討報告書（[redacted]）の要約（5.3.1.4-6）

分析法検討結果等	
目的	試薬変更に伴い、[redacted]を検討する。
方法	[redacted]を用い、[redacted]実施した。
検討項目	[redacted]を用いて解析を行った。[redacted]を行った。
結果	[redacted]の結果については以下のとおり。 [redacted]
結論	[redacted]は良好な結果であった。[redacted]問題のある結果を示すものはなかった。 これら一連の検討結果より、[redacted]問題ないと判断した。

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））

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）

2.7.2　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
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
C_{max}	maximum drug concentration	最高血中濃度
ELISA	enzyme-linked immuno sorbent assay	酵素結合免疫吸着法
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
K10-HL	constant K 10 half-life	中央コンパートメントにおける消失速度定数に基づく半減期
MRT	mean residence time	平均滞留時間
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
SLE	systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス

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　薬物動態 6
2.7.2.1.2　B 細胞の推移 6
2.7.2.1.3　抗アクアポリン 4 抗体 7
2.7.2.1.4　ヒト抗キメラ抗体の産生 7
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 9
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 10
2.7.2.3.1　薬物動態 10
2.7.2.3.2　B 細胞の推移 10
2.7.2.3.3　抗アクアポリン 4 抗体 10
2.7.2.3.4　ヒト抗キメラ抗体の産生 11
2.7.2.4　特別な試験 13
2.7.2.4.1　日本人 SLE 患者に対する薬物動態について 13
2.7.2.5　付録 20

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 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）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。

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（マウスーヒトキメラ型抗体）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。

視神経脊髄炎スペクトラム障害（neuromyelitis optica spectrum disorders、以下、NMOSD）患者の再発予防に係る本薬の効能又は効果並びに用法及び用量を追加することを目的とした本一変申請の評価資料及び参考資料として提出した臨床試験を表 2.7.2.1-1 に示す。臨床薬理は、評価資料である国内で実施された「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」（試験実施計画書番号：RIN-1、以下、RIN-1 試験）と、参考資料である国内で実施された「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」（試験実施計画書番号：IDEC-C2B8-A1、以下、IDEC-C2B8-A1 試験）の結果を用いて検討した。

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	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から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）

なお、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。既に CD20 陽性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫（B-cell non-Hodgkin lymphoma、以下、B-NHL）に対する承認取得時に評価が行われており、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・抗体反応により 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。

また、本一変申請では、維持治療としての用法及び用量として、本薬 1000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回投与という投与方法を設定しているが、この投与方法は、本邦では既承認の用法・用量とは異なる。RIN-1 試験にてこの投与方法で維持治療を実施しているものの、RIN-1 試験では本薬の薬物動態を検討しておらず、NMOSD 患者に対する本薬 1000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回投与という用法及び用量での薬物動態についてはデータが得られていない。そのため、対象疾患は異なるが、過去に日本人の全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus、以下、SLE）患者に対して実施された臨床第 I/II 相試験である 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及び用量での薬物動態及び薬力学が検討されたため、IDEC-C2B8-A1 試験を参考資料とし、日本人における本薬 1000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回投与という用法及び用量の薬物動態及び薬力学を検討することとした。当該結果については、「2.7.2.4 特別な試験」に詳細を記述する。

2.7.2.1.1　薬物動態

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、慢性リンパ性白血病、ABO 血液型不適合腎移植等において、本薬 375 mg/m^2 を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。

RIN-1 試験の維持治療で実施された本薬 1000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回投与という投与方法での薬物動態については、過去に日本人 SLE 患者を対象とした IDEC-C2B8-A1 試験で検討されている。IDEC-C2B8-A1 試験の結果については、「2.7.2.4 特別な試験」を参照。

2.7.2.1.2　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。

国内で実施された RIN-1 試験において、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）の推移を調べるため、あらかじめ設定した時期である本登録時、4 週時、8 週時、12 週時、24 週時、36 週時、48 週時、60 週時、72 週時、再発／中止時に採血した（表 2.7.2.1.2-1）。

B 細胞の測定はフローサイトメトリー法により行い、盲検性を守るために外部委託先である株式会社[redacted]で実施し、開鍵までその結果は治験実施医療機関へ開示されないこととされた。

なお、CD20 陽性細胞及び 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検討した。

表 2.7.2.1.2-1　リンパ球サブセット測定のための採血の時期

診察	V2 本登録	V2 -1	V2 -2	V2 -3	V2 -4	V3	V4	V5	V8 -1	V8 -2	V11	V14 -1	V14 -2	V17	V20	再発 ／中止時
Week	(W0)	W0	W1	W2	W3	W4	W8	W12	W24	W26	W36	W48	W50	W60	W72	-
Day						D28	D56	D84	D168	D182	D252	D336	D350	D420	D504	-
治験薬		○	○	○	○				○	○		○	○			-
採血	○					○	○	○	○*1		○	○*1		○	○	○

*1：治験薬投与当日の採血は、治験薬投与前に実施した。
参照：5.3.5.1-1 表 9-1 より作成。

2.7.2.1.3　抗アクアポリン 4 抗体

NMOSD では、抗体産生細胞から産生される、中枢に存在する水分子チャンネルであるアクアポリン 4（aquaporin 4、以下、AQP-4）に対する特異的な自己抗体（抗 AQP-4 抗体）が発症の一要因であると考えられており、本薬による B 細胞の傷害は抗体産生細胞並びに抗 AQP-4 抗体の産生を抑制すると推定されていることから、RIN-1 試験において、抗 AQP-4 抗体の測定を実施した。

抗 AQP-4 抗体測定のための採血は、スクリーニング検査時、12 週時、24 週時、36 週時、48 週時、60 週時、72 週時、再発／中止時に実施した（表 2.7.2.1.3-1）。

抗 AQP-4 抗体の測定は酵素結合免疫吸着検査法（enzyme-linked immunosorbent assay、以下、ELISA 法）により行い、盲検性を守るために外部委託先である株式会社[redacted]で実施し、開鍵までその結果は治験実施医療機関へ開示されないこととされた。

表 2.7.2.1.3-1　抗 AQP-4 抗体測定のための採血の時期

診察	V1 ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ	V2 -1	V2 -2	V2 -3	V2 -4	V5	V8 -1	V8 -2	V11	V14 -1	V14 -2	V17	V20	再発 ／中止時
Week	-	W0	W1	W2	W3	W12	W24	W26	W36	W48	W50	W60	W72	-
Day	-					D84	D168	D182	D252	D336	D350	D420	D504	-
治験薬		○	○	○	○		○	○		○	○			-
採血	○					○	○*1		○	○*1		○	○	○

*1：治験薬投与当日の採血は、治験薬投与前に実施した。
参照：5.3.5.1-1 表 9-1 より作成。

2.7.2.1.4　ヒト抗キメラ抗体の産生

RIN-1 試験において、本薬に対する中和抗体であるヒト抗キメラ抗体（human anti-chimeric antibody、以下、HACA）産生の確認を行った。

HACA 測定のための採血は、スクリーニング検査時、12 週時、24 週時、36 週時、48 週時、60 週時、72 週時、再発／中止時に実施した（表 2.7.2.1.4-1）。

HACA 測定は ELISA 法により行い、盲検性を守るために外部委託先である[redacted]で実施し、開鍵までその結果は治験実施医療機関へ開示されないこととされた。

表 2.7.2.1.4-1　HACA 測定のための採血の時期

診察	V1 ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ	V2 -1	V2 -2	V2 -3	V2 -4	V5	V8 -1	V8 -2	V11	V14 -1	V14 -2	V17	V20	再発 ／中 止時
Week	-	W0	W1	W2	W3	W12	W24	W26	W36	W48	W50	W60	W72	-
Day	-					D84	D168	D182	D252	D336	D350	D420	D504	-
治験薬		○	○	○	○		○	○		○	○			-
採血	○					○	○[*1]		○	○[*1]		○	○	○

*1：治験薬投与当日の採血は、治験薬投与前に実施した。
参照：5.3.5.1-1 表 9-1 より作成。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

個々の試験の臨床薬理に関する試験結果を以下に要約した。

1. RIN-1 試験（国内）（5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2 参照）

RIN-1 試験は、国内の視神経脊髄炎（neuromyelitis optica、以下、NMO）患者及び NMOSD 患者 38 例を対象としたプラセボ対照比較試験であり、本薬の有効性及び安全性を評価した。

対象患者は、抗 AQP-4 抗体陽性の NMO 及び抗 AQP-4 抗体陽性 NMOSD 患者であり、抗 AQP-4 抗体については過去に確認された患者も参加可能とした。いずれもステロイド薬の治療を受けている者とした。

治療法は、本登録後 1 週間以内に導入治療を開始し、本薬 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回投与した。その後は維持治療として、24 週及び 48 週後に本薬 1000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回投与した。ステロイド薬についてはプレドニゾロンを併用し、試験期間中に月に 10%ずつ漸減していき，最小値は 2 mg/day とした。

主要評価項目は割付時から初回再発までの期間とし、臨床薬理に関する評価として、B 細胞（CD19 陽性細胞）、抗 AQP-4 抗体の推移、及び HACA について検討した。

当該治験に登録された被験者 38 例（本薬群 19 例、プラセボ群 19 例）全例に治験薬が投与され、1 例でステロイド薬減量規定の違反が認められた。

B 細胞は、導入治療での初回の本薬投与後、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）に渡り、枯渇状態を維持した。抗 AQP-4 抗体は、スクリーニング時から最終評価時にかけて、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（$p = 0.0025$）。HACA については、プラセボ群、本薬群共に陽性が各 2 例確認されたが、いずれの症例も HACA 陽性は一時的なものであり、その後陰性化していた。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。

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 週間間隔で 4 回投与、維持治療として 6 ヵ月毎に本薬 1000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回投与の治療を実施した結果、本薬投与後に B 細胞の速やかな減少と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。

なお、薬物動態については、RIN-1 試験においては検討していないが、維持治療で実施された本薬 1000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回投与という投与方法での薬物動態については、過去に日本人 SLE 患者を対象とした IDEC-C2B8-A1 試験で検討されているため、当該試験の結果を「2.7.2.4 特別な試験」に記載した。

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

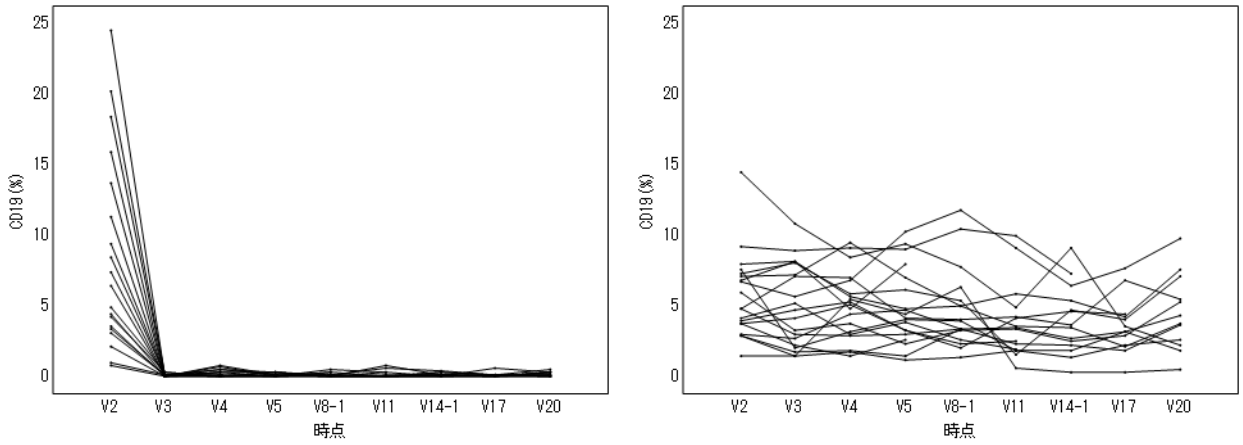
2.7.2.3.1　薬物動態

RIN-1 試験において、本薬の薬物動態は検討していない。

2.7.2.3.2　B 細胞の推移

RIN-1 試験の B 細胞（CD19 陽性細胞）の推移を図 2.7.2.3.2-1 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）に渡り、枯渇状態を維持した。



参照：5.3.5.1-1　図 12-1。

図 2.7.2.3.2-1　RIN-1 試験の CD19 陽性細胞の推移
（左：本薬群、右：プラセボ群）

なお、プラセボ群にて 1 例、V11 時点以降で B 細胞が枯渇しているが、本症例は割付手順の不遵守により、誤って V8-1 及び V8-2（維持治療 1 コース目）に実薬が投与された症例（症例番号 RIN01-20）である（5.3.5.1-1 16.1.7 参照）。

2.7.2.3.3　抗アクアポリン 4 抗体

RIN-1 試験の抗 AQP-4 抗体の各測定時点における陽性／陰性の発現状況を表 2.7.2.3.3-1 に示す。

スクリーニング時において、本薬群で抗 AQP-4 抗体陽性例が 11 例、陰性例が 8 例、プラセボ群では陽性例が 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。RIN-1 試験では、本薬群では再発は認

められず、プラセボ群のみで 7 例の再発が認められたが、7 例の再発時は、全て抗 AQP-4 抗体陽性であった。

表 2.7.2.3.3-1　抗 AQP-4 抗体（陽性／陰性）の発現状況（安全性解析対象例）

測定時点	本薬群				プラセボ群			
	例数	陰性	陽性	未実施	例数	陰性	陽性	未実施
V1　（スクリーニング時）	19	8	11	0	19	8	11	0
V5　（12 週時）	19	8	10	1	19	9	10	0
V8-1　（24 週時）	18	8	10	0	17	8	9	0
V11　（36 週時）	17	7	9	1	16	7	9	0
V14-1　（48 週時）	16	7	9	0	14	6	8	0
V17　（60 週時）	16	7	9	0	13	6	7	0
V20　（72 週時）	16	7	9	0	12	5	7	0
再発／中止	3	1	1	1	7	0	7	0

参照：5.3.5.1-1 表 11-9。

また、スクリーニング時と最終評価時点（72 週時）における抗 AQP-4 抗体変化量を表 2.7.2.3.3-2 に示す。スクリーニング時から最終評価時にかけて、プラセボ群が平均 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　抗 AQP-4 抗体変化量の比較

（U/mL）

項目 時点	本薬群（n = 19）		プラセボ群（n = 19）		
	平均±標準偏差	中央値 （最小値、最大値）	平均±標準偏差	中央値 （最小値、最大値）	p 値
測定値					
スクリーニング時	14.08 ± 14.64	4.50（1.5、40）	14.24 ± 16.67	3.20（1.5、40）	-
最終評価時	8.25 ± 11.83	3.20（1.5、40）	19.36 ± 17.16	10.20（1.5、40）	-
変化量					
最終評価時	-5.83 ± 12.55	-0.10（-30.4、21.1）	5.12 ± 7.67	0.00（-0.5、24.1）	0.0025

参照：5.3.5.1-1 表 11-8 より作成。

2.7.2.3.4　ヒト抗キメラ抗体の産生

RIN-1 試験の HACA の各測定時期における陽性／陰性の発現状況を表 2.7.2.3.4-1 に示す。

本薬群において一時的に 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。プラセボ群において一時的に HACA が陽性であった症例は 2 例確認され、48 週時と 60 週時に陽性であった 1 例、60 週時と 72 週時に陽性であった 1 例であった。いずれの症例も HACA 陽性は一時的なものであり、その後陰性化していた。

本薬群でスクリーニング時に HACA 陽性が認められた 1 例（症例番号：RIN03-04）は、本薬投与開始後 106 日目に同意撤回により治験を中止しているが、12 週時には HACA は陰性化しており、有害事象は認めておらず、安全性への影響は認められなかった。また、本症

例は、CD19 陽性細胞は 4 週時には 0.1%に減少しており、抗 AQP-4 抗体もスクリーニング時は陽性であったが、12 週時には陰性化していたことから、本薬の有効性についても、HACA による影響は認められなかった。

本薬群で 24 週時に HACA が認められた 1 例（症例番号：RIN01-11）は、36 週時には HACA は陰性化しており、HACA が発現していた可能性のある 12 週時から 36 週時の間に発現した有害事象はなく、安全性への影響は認められなかった。また、本症例は 4 週後以降、CD19 陽性細胞は 0.1～0.3%の低値を継続しており、抗 AQP-4 抗体も継続的に減少していることから、本薬の有効性についても、HACA の影響は認められなかった。

以上より、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。

表 2.7.2.3.4-1　HACA（陽性／陰性）の発現状況（安全性解析対象例）

測定時点	本薬群				プラセボ群			
	例数	陰性	陽性	未実施	例数	陰性	陽性	未実施
V1　（スクリーニング時）	19	18	1	0	19	19	0	0
V5　（12 週時）	19	18	0	1	19	19	0	0
V8-1　（24 週時）	18	17	1	0	17	17	0	0
V11　（36 週時）	17	16	0	1	16	16	0	0
V14-1　（48 週時）	16	16	0	0	14	13	1	0
V17　（60 週時）	16	16	0	0	13	11	2	0
V20　（72 週時）	16	16	0	0	12	11	1	0
再発／中止	3	2	0	1	7	7	0	0

治験薬は、導入治療として V2（0 週時）、維持治療として V8（24 週時）、V14（48 週時）に投与された。
参照：5.3.5.1-1 表 11-10。

2.7.2.4　特別な試験

2.7.2.4.1　日本人 SLE 患者に対する薬物動態について

過去に、RIN-1 試験と対象疾患は異なるが、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 試験と同じ用法・用量である 1000 mg/body の 2 週間間隔で 2 回投与を用いた本薬の薬物動態の測定が実施されている。

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、安全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 群において、最初の 3 例の治験薬投与期間（4 回目投与終了 1 週間後）の観察所見が集積された時点で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。その結果、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、最初の 3 例が本登録された後、500 mg 群への登録を中断したが、その他に 2 例が既に仮登録されスクリーニング中であったことから、この 2 例までを含めて 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。本登録された 1000 mg 群の 1 例（症例番号 ST-05）は、投与開始後 28 日目の観察の後、効果無効と判断され、シクロホスファミド間欠大量静注療法に移行したことから、有効性評価に関する追跡を中止したが、安全性評価は継続された。

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・用量は共に安全性、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。

IDEC-C2B8-A1 試験において、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を確認していることから、IDEC-C2B8-A1 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りうると判断し、本申請における参考資料として提出した（5.3.5.4-1）。

以下に IDEC-C2B8-A1 試験の薬物動態、B 細胞の推移及び HACA に関する結果を示す。

2.7.2.4.1.1　IDEC-C2B8-A1 試験での薬物動態

血中濃度測定のための採血は、500 mg 群、1000 mg 群でそれぞれ表 2.7.2.4.1.1-1 及び表 2.7.2.4.1.1-2 で示した時期に実施され、血中濃度曲線下面積（AUC）、最高血中濃度（C_{max}）、血中濃度半減期（K10-HL、α-HL、β-HL）、クリアランス、平均滞留時間（MRT）、分布容積（Volume）を解析し、算出した。解析には薬物動態解析ソフト WinNonlin version 5.0.1（Scientific Consulting, Inc.）を用いた。半減期については、2-コンパートメントモデルにより算出した。

表 2.7.2.4.1.1-1　500 mg 群における薬物動態測定のための採血時期

本薬の投与回数	投与直前（投与日）	投与終了時（30 分後以内）	各回の投与開始から起算して:						
			約 24 時間後	約 48 時間後	7 日後	35 日後	91 日後	147 日後	175 日後
1 回目 (Day 0)	○	○	○	○					
2 回目 (Day 7)	○	○							
3 回目 (Day 14)	○	○							
4 回目 (Day 21)	○	○			○ (Day 28)	○ (Day 56)	○ (Day 112)	○ (Day 168)	○ (Day 196)

参照：5.3.5.4-1 表 9.5.5-1。

表 2.7.2.4.1.1-2　1000 mg 群における薬物動態測定のための採血時期

本薬の投与回数	投与直前（投与日）	投与終了時（30 分後以内）	各回の投与開始から起算して:						
			約 24 時間後	約 48 時間後	7 日後	42 日後	98 日後	154 日後	182 日後
1 回目 (Day 0)	○	○	○	○	○				
2 回目 (Day 14)	○	○			○ (Day 21)	○ (Day 56)	○ (Day 112)	○ (Day 168)	○ (Day 196)

参照：5.3.5.4-1 表 9.5.5-2。

500 mg 群及び 1000 mg 群における薬物動態パラメータの平均値を表 2.7.2.4.1.1-3 に示す。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、大きな差異は認められなかった。

表 2.7.2.4.1.1-3　500 mg 群及び 1000 mg 群における本薬の薬物動態の平均値

投与群	AUC (μg･hr/mL)	C_{max} (μg/mL)	半減期 (hr)	クリアランス (L/hr)	平均滞留時間 (hr)	分布容積 (L)
500 mg 群	237000	379	151	0.012	419	4.45
1000 mg 群	205000	451	127	0.0151	349	3.90

参照：5.3.5.4-1 表 11.4.4.-1、表 11.4.4-2 より作成。

各症例における薬物動態パラメータを算出した結果を表 2.7.2.4.1.1-4、表 2.7.2.4.1.1-5 に、血中本薬濃度の推移を図 2.7.2.4.1.1-1 及び図 2.7.2.4.1.1-2 に示す。

比較的早期に HACA が検出された症例（症例番号 SMT-02、TM-01）では AUC の値や半減期、平均滞留時間の値が小さく、血中からの本薬の消失が速かった（2.7.2.4.1.3 参照）。

表 2.7.2.4.1.1-4　500 mg 群における薬物動態パラメータ

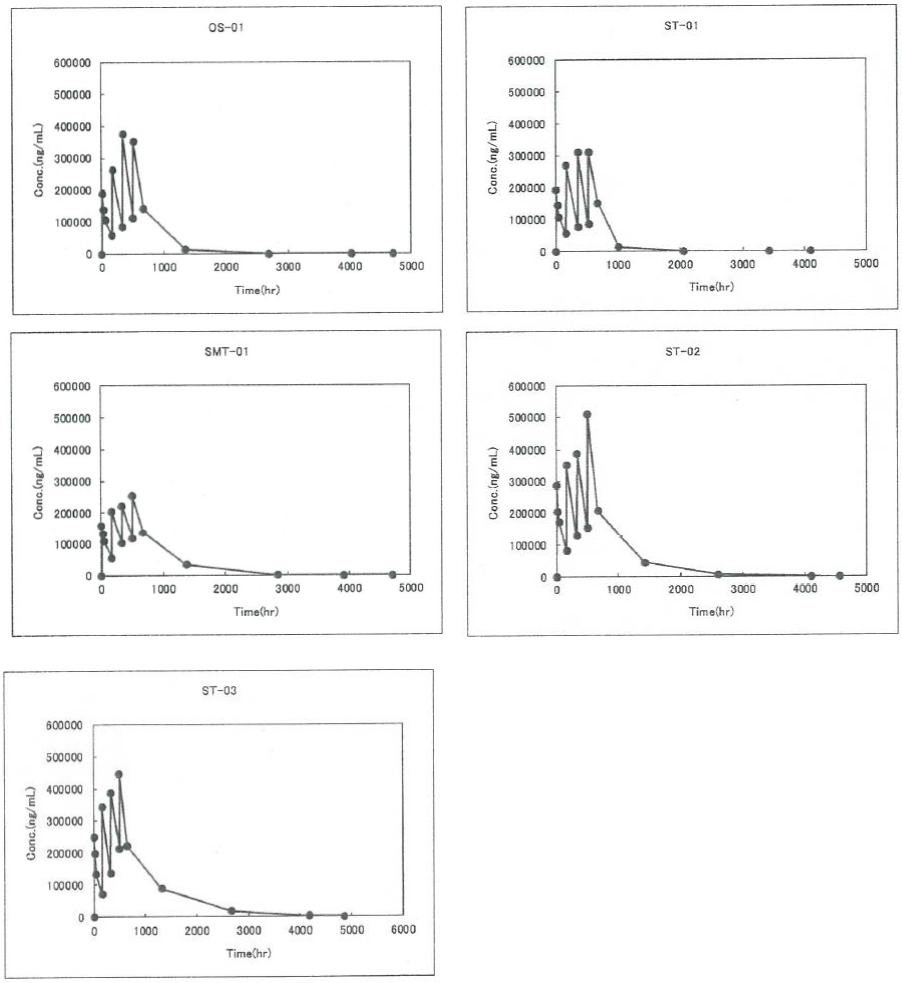
症例番号	AUC (μg･hr/mL)	C_{max} (μg/mL)	半減期 (hr)	クリアランス (L/hr)	平均滞留時間 (hr)	分布容積 (L)
OS-01	187000	377	109	0.0135	302	4.07
SMT-01	190000	254	194	0.0121	490	5.93
ST-01	153000	312	101	0.0157	221	3.46
ST-02	302000	508	-*	-*	-*	-*
ST-03	354000	445	199	0.00657	663	4.35
平均値	237000	379	151	0.012	419	4.45

* 2-コンパートメントモデルへの当てはめが不可能であった。
参照：5.3.5.4-1 表 11.4.4-1。

表 2.7.2.4.1.1-5　1000 mg 群における薬物動態パラメータ

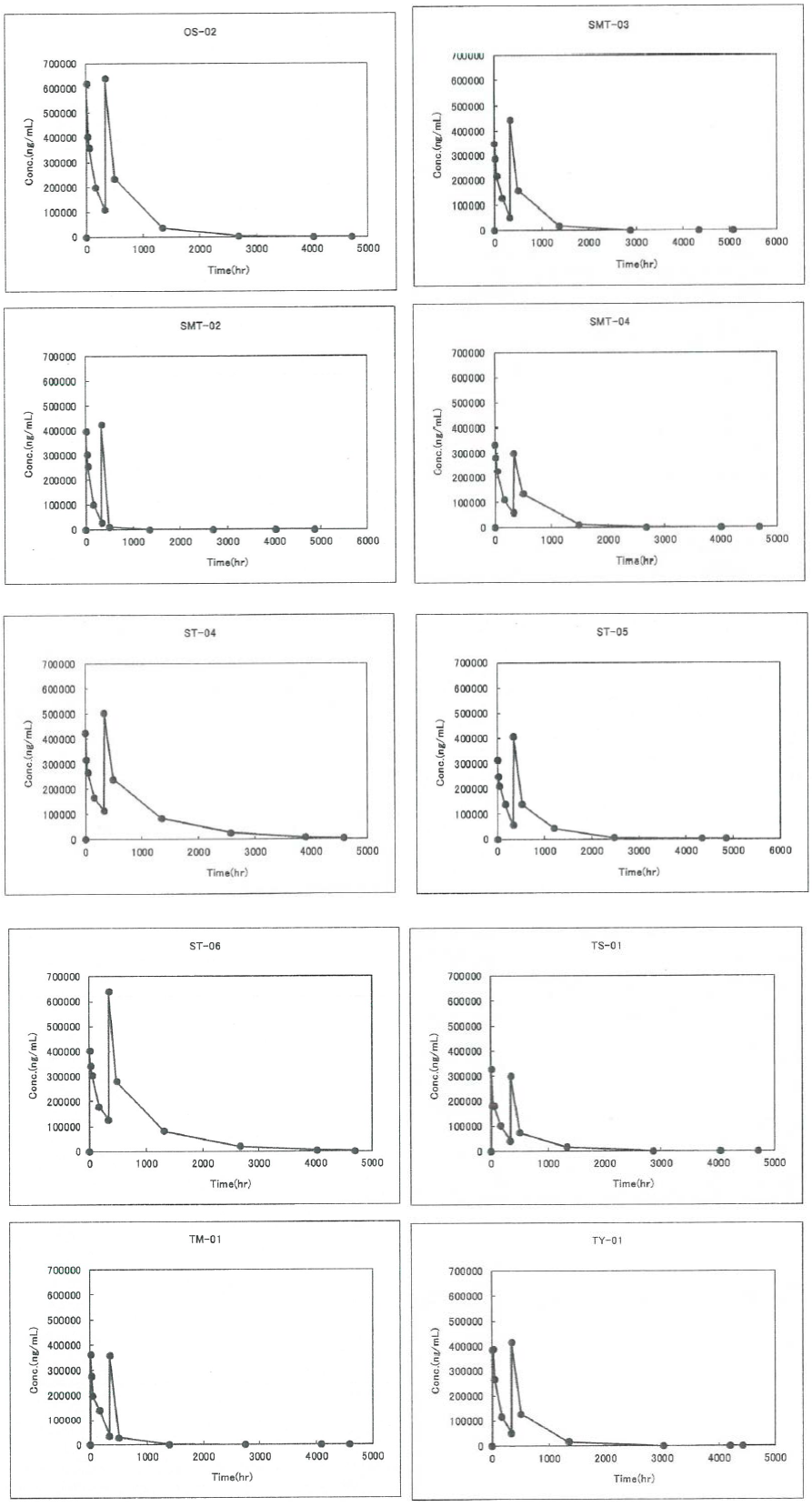
症例番号	AUC (μg･hr/mL)	C_{max} (μg/mL)	半減期 (hr)	クリアランス (L/hr)	平均滞留時間 (hr)	分布容積 (L)
OS-02	293000	639	93.8	0.0109	201	2.20
SMT-02	87700	425	44.8	0.0252	94.8	2.38
SMT-03	191000	446	124	0.0145	279	4.06
SMT-04	163000	336	-*	-*	-*	-*
ST-04	357000	504	253	0.00647	775	5.02
ST-05	197000	406	80.3	0.0159	233	3.71
ST-06	371000	640	238	0.00618	631	3.90
TM-01	92900	364	68.3	0.00272	117	3.18
TS-01	123000	328	-*	-*	-*	-*
TY-01	175000	418	116	0.0147	460	6.78
平均値	205000	451	127	0.0151	349	3.90

* 2-コンパートメントモデルへの当てはめが不可能であった。
参照：5.3.5.4-1 表 11.4.4-2。



参照：5.3.5.4-1 図 14.2.5-1。

図 2.7.2.4.1.1-1　被験者毎の血中 IDEC-C2B8 濃度の推移（500 mg 群）



参照：5.3.5.4-1 図 14.2.5-2。

図 2.7.2.4.1.1-2　被験者毎の血中 IDEC-C2B8 濃度の推移（1000 mg 群）

2.7.2.4.1.2　IDEC-C2B8-A1 試験での B 細胞の推移

副次評価項目として、末梢血中の B 細胞の推移について検討した。

本薬を投与した場合の B 細胞の推移を調べるため、あらかじめ設定した時期である本登録前、0 日目（投与開始日）、2 日目、2 週目、4 週目、8 週目、16 週目、24 週目、28 週目に採血した（表 2.7.2.4.1.2-1 参照）。

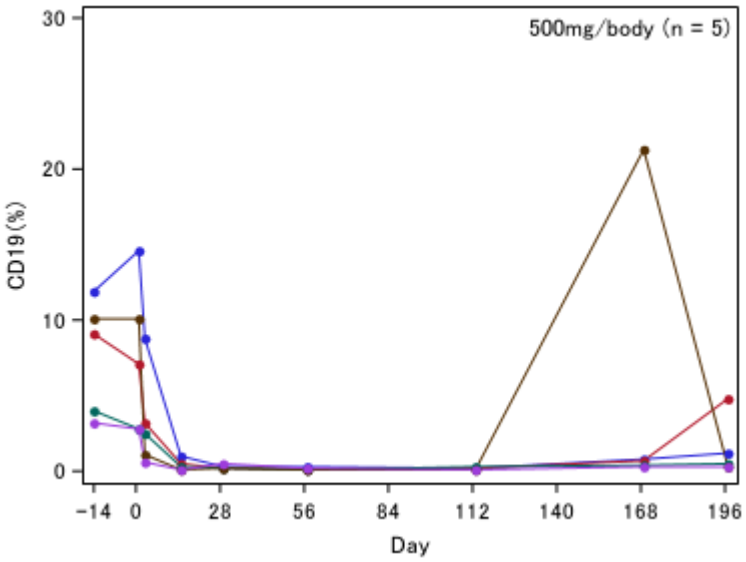
表 2.7.2.4.1.2-1　末梢血中 B 細胞測定のための採血の時期

	本登録前	治験薬投与期間					観察期間				
Week	-	W0		W1	W2	W3	W4	W8	W16	W24	W28
Day	-	D0	D2	D7	D14	D21	D28	D56	D112	D168	D196
500 mg/body		○		○	○	○					
1000 mg/body		○			○						
採血*1	○	○	○		○		○	○	○	○	○

*1：治験薬投与当日の採血は、治験薬投与直前に実施した。
参照：5.3.5.4 表 9.5.1 より作成。

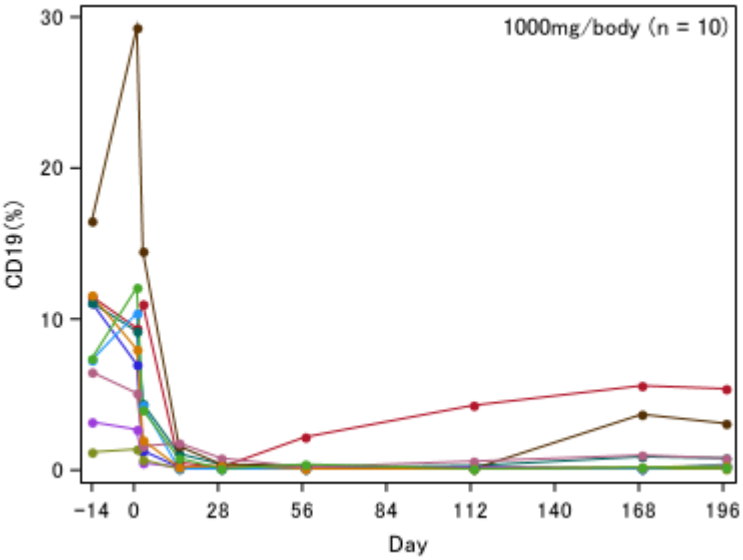
B 細胞の推移として CD19 及び CD20 陽性細胞を測定したが、CD20 抗原は本薬が結合することによりマスクされる可能性があるため、CD19 陽性細胞の測定値を用いて検討を行った。

IDEC-C2B8-A1 試験における CD19 陽性細胞率について、500 mg 群における推移を図 2.7.2.4.1.2-1、1000 mg 群における推移を図 2.7.2.4.1.2-2 に示す。



参照：5.3.5.4-1 表 16.2.6.2 より作成。

図 2.7.2.4.1.2-1　500 mg 群における CD19 陽性細胞率の推移



参照：5.3.5.4-1 表 16.2.6.2 より作成。

図 2.7.2.4.1.2-2　1000 mg 群における CD19 陽性細胞率の推移

末梢血中の CD19 陽性細胞は、それぞれ本薬投与の 14 日後、28 日後までに速やかに減少し、枯渇状態が 6 ヵ月以上持続した。なお、500 mg 群の 1 例（症例番号：ST-02）は、24 週目（168 日目）の CD19 陽性細胞に異常と考えられる値を示したが、本薬の薬物濃度に異常値はなく、原因は不明であり、28 週目（196 日目）には再び低値（0.3%）となっていた。また、1000 mg 群の 1 例（症例番号：SMT-02）は、本薬投与後に B 細胞が枯渇した後 8 週目（56 日目）以降に CD19 陽性細胞が回復しているが、本症例は 8 週目時点で HACA が陽性となっていることから、HACA の出現により本薬の血中濃度が低下し、B 細胞傷害作用が弱まった結果、B 細胞が早期に回復したものと考えられる（2.7.2.4.1.3 参照）。

2.7.2.4.1.3　IDEC-C2B8-A1 試験でのヒト抗キメラ抗体（HACA）

500 mg 群の 5 例中 1 例（症例番号：OS-01）及び 1000 mg 群の 10 例中 3 例（症例番号：SMT-02、SMT-04、TM-01）の合計 4 例において本薬投与後に HACA が検出された。そのうち、1000 mg の 2 例（症例番号：SMT-02、TM-01）においては比較的早期に HACA 陽性が認められ、血中からの本薬の消失が速かった。当該 2 例の HACA 陽性の時期は、SMT-02 はベースラインでは陰性であったが、本薬投与後の 8 週目に陽性となり観察期間終了前の 28 週時でも陽性、TM-01 は本薬投与後の 16 週時に陽性となり観察期間終了前の 28 週目でも陽性が認められた。当該症例では infusion reaction が生じている（表 2.7.4.2.1.5.1-1 参照）。

その他の 2 例（症例番号：OS-01、STM-04）についてはそれぞれ 24 週時及び 28 週時に HACA 陽性となった。陽性化の時期に関連すると考えられる有害事象は認められていない。

2.7.2.5　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））

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）

2.7.3　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
AQP-4	aquaporin 4	アクアポリン 4
ARR	annualized relapse rate	年間再発率
AZA	azathioprine	アザチオプリン
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）
EDSS	Kurtzke’s expanded disability status scale	総合障害度評価尺度
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
MMF	mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸モフェチル
MOG	myelin oligodendrocyte glycoprotein	ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像診断
MTX	methotrexate	メトトレキサート
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
PPS	per protocol set	試験実施計画に適合した対象集団
QOSI	Quantification of optic nerve and spinal cord impairment	定量的視神経・脊髄障害度
RTX	rituximab	リツキシマブ

目次

2.7.3　臨床的有効性の概要 4
2.7.3.1　背景及び概観 4
2.7.3.1.1　有効性評価に用いた臨床試験の概要 4
2.7.3.1.2　重要な試験デザインの特徴の考察 4
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 7
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 8
2.7.3.3.1　試験対象集団 8
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 12
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 16
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 20
2.7.3.5　効果の持続，耐薬性 21
2.7.3.5.1　効果の持続 21
2.7.3.5.2　耐薬性 21
2.7.3.6　付録 22

2.7.3　臨床的有効性の概要

2.7.3.1　背景及び概観

本製造販売承認事項一部変更承認申請は、視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防に対するリツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）の効能又は効果、並びに用法及び用量を追加することを目的としている。

視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防に対する本薬の有効性は、本邦で行われた医師主導治験である「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」（実施計画書番号：RIN-1、以下、RIN-1 試験）により評価した。

また、維持治療として本薬を定期的に投与した場合の有効性については、公表文献から情報が得られている。2021 年 8 月 19 日現在の「PubMed（https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed）」で検索式「((rituximab) OR (rituxan)) AND ((NMO) OR (NMOSD) OR (neuromyelitis optica))」で検索し、得られた 369 報から、NMOSD 患者に対して本薬を維持治療として定期的に投与している症例情報が含められた文献 25 報を抽出し、有効性の概要の一覧を付録 2.7.3.6-1 に添付した。

2.7.3.1.1　有効性評価に用いた臨床試験の概要

1. RIN-1 試験（国内）

RIN-1 試験は、国内の視神経脊髄炎（neuromyelitis optica、以下、NMO）及び視神経脊髄炎スペクトラム障害（neuromyelitis optica spectrum disorders、以下、NMOSD）の患者を対象として再発予防治療における本薬の有効性及び安全性を評価する第 II/III 相多施設共同プラセボ対照無作為化比較試験である。

対象患者は、抗アクアポリン 4（aquaporin 4、以下、AQP-4）抗体陽性の NMO 及び抗 AQP-4 抗体陽性 NMOSD 患者で、いずれもステロイド薬による治療中の者とした。

治療法は、導入治療として本登録後 1 週間以内に本薬 375 mg/m^2 を週 1 回、反復 4 回投与した。その後は維持治療として、24 週及び 48 週後に本薬 1000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回投与した。ステロイド薬についてはプレドニゾロンを併用し、試験期間中に月に 10%ずつ漸減していき、最小値は 2 mg とした。

主要評価項目は割付時から初回再発までの期間とし、副次評価項目はベースラインからの総合障害度評価尺度（Kurtzke’s expanded disability status scale、以下、EDSS）と定量的視神経・脊髄障害度（Quantification of optic nerve and spinal cord impairment、以下、QOSI）の変化量、及びステロイド薬減量率とした。また、その他の解析項目として、抗 AQP-4 抗体変化量、及び年間再発率を検討した。

目標症例数は本薬群、プラセボ群各 20 例の合計 40 例とした。

RIN-1 試験は 2014 年 6 月 30 日に最初の症例が組み入れられ、最後の症例の最終 visit は 2019 年 1 月 15 日であった。

2.7.3.1.2　重要な試験デザインの特徴の考察

1. 無作為化手順

RIN-1 試験において、本薬群とプラセボ群への無作為化が実施された。

治験責任（分担）医師は仮登録後、選択基準に合致し、除外基準に抵触しないかについて検討し、適格性を確認した時点で本登録に必要な情報を EDC に入力し、本登録を行った。治験薬の割付は、EDC に入力された併用副腎皮質ステロイド薬の投与の量、及び割付前 2 年間の再発回数（あり群、なし群）を層別因子とし、症例登録センターにて本登録された症例を本薬群とプラセボ群の二群に割り付けた。

キーコードの作成及び保管、管理、治験薬への薬剤番号の貼付等は、治験薬割付責任者が行った。

2. 盲検化手順

RIN-1 試験は二重盲検試験として実施された。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、対照薬は被験薬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。治験薬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治験薬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。

治験薬割付責任者は、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共に、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については盲検下にて測定を実施した。

3. 対象症例

RIN-1 試験は、抗 AQP-4 抗体陽性の NMO 及び抗 AQP-4 抗体陽性 NMOSD 患者で、いずれも経口ステロイド薬の治療を受けている 16 歳以上、80 歳以下の患者を対象とした。

抗 AQP-4 抗体については、NMO 及び NMOSD の診断に極めて有用であるが、治療や病期によっては陰性化することがあるため、過去に抗体陽性が証明されたものも参加可能とした。

併用している経口ステロイド薬については、標準的に行われているステロイド薬内服治療を中断することなく参加できるよう、「仮登録前少なくとも 3 ヵ月の間、プレドニゾロン換算で 5 mg 以上持続内服しており、かつ仮登録前 3 ヵ月間の変動量が仮登録時の 10%以内のもの」とした。ステロイド薬投与量に 5 mg の下限値を設定した根拠は、副作用が大きな問題とならない極めて低用量のステロイド薬で状態が安定している患者を組み込む必要性が乏しいためである。また、仮登録前にステロイド薬投与量が大幅に変動している患者を組み入れた場合には、ステロイド薬投与量の変動が有効性評価に影響を与える可能性が考えられるため、変動幅に制限を設定した。

また、その他の選択基準として、適切な有効性評価を実施するため、「EDSS スコアが 7 以下に該当するもの」及び「治験薬投与前 1 ヵ月に再発がなく、神経学的に安定しているもの」を設定した。

4. 解析対象集団

有効性解析対象集団については、無作為割付をされたすべての症例から、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 full analysis set（以下、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試験実施計画書に適合した対象集団 per protocol set（以下、PPS）として有効性の解析を行った。主要評価項目は、intention-to-treat の原則に従い FAS を対象とし、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。

5.　治療方法

RIN-1 試験は、導入治療として本登録後 1 週間以内に本薬 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回投与した。その後は維持治療として、本薬 1000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回投与を 1 コースとし、24 週及び 48 週後に投与した。導入治療の用法及び用量は、B 細胞性非ホジキンリンパ腫の治療プロトコルに準じて、全身の B 細胞が枯渇し得る用量として設定した。維持治療の用法及び用量は、本薬による B 細胞枯渇持続時間は 6 ヵ月以上保たれるものの 12 ヵ月持続しない例も多いことから、6 ヵ月後、12 ヵ月後に再投与することとし、用量は欧州の NMOSD ガイドライン [1)]及びそれに含まれる本薬の投与報告等を参照した。

また、ステロイド薬については 5 mg 以上のプレドニゾロンを併用し、試験期間中に月に 10%ずつ漸減していき，最小値は 2 mg とした。NMOSD へのステロイド薬による再発予防に関しては、NMOSD の疾患活動性を測る客観的な指標が確立していないため、その使用量と使用期間に関する明確な指針はない [1),2)]。RIN-1 試験では安全性を勘案し、また NMOSD の疾患活動性への影響を少なくするために、ステロイド薬の反跳作用も生じにくく、減量によるステロイド離脱症候群の発生も避けやすいと考えられる減量速度として、月 10%の漸減という緩徐な減量と設定した。

6.　有効性の評価項目及び評価方法

NMOSD は再発時の症状が重度であることが多く、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ため、長期的な予後においては再発を予防することが重要であり、NMOSD の基本的な治療方針である。本薬は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）によって B 細胞を枯渇し、B 細胞の担っている抗体産生能を抑制することで再発までの期間を延長する（再発を予防する）効果が期待されている。従って、RIN-1 試験では有効性の主要評価項目を「割付時から初回再発までの期間」と設定し、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。

なお、再発の定義は、患者により報告された症状、又は新たに生じた症状のうち、視神経、脊髄等の中枢神経病変として矛盾しない症状であり、かつ MRI による客観的異常（新しい T2 又は Gd 造影病変）を認めたものを「再発」と定義した。

ただし、視神経炎の再発については、以下の 1)～3)すべて満たすものとした。

1)　眼科的診察（視力、視野検査、中心フリッカー値等）での新たな異常
2)　MRI（新しい T2 又は Gd 造影病変）、又は電気生理学的検査（視覚誘発電位）のいずれかによる客観的な異常
3)　その原因が視神経炎によると思われるもの

本定義は多発性硬化症の 2010 年改訂 McDonald 診断基準 [3)]における再発の定義に準じて定められたが、RIN-1 試験では客観的に証明される再発のみを取り扱うこととし、MRI による異常所見、電気生理学的検査いずれかによる確認を必須事項とした。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

個々の試験結果を以下に要約した。

1. RIN-1 試験（国内）（5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2 参照）

RIN-1 試験は、国内の NMO 患者及び NMOSD 患者 38 例を対象としたプラセボ対照比較試験であり、本薬の有効性及び安全性を評価した。

対象患者は、抗 AQP-4 抗体陽性の NMO 及び抗 AQP-4 抗体陽性 NMOSD 患者であり、抗 AQP-4 抗体については過去に確認された患者も参加可能とした。いずれもステロイド薬の治療を受けている者とした。

治療法は、導入治療として本登録後 1 週間以内に本薬 375 mg/m^2 を週 1 回、反復 4 回投与した。その後は維持治療として、24 週及び 48 週後に本薬 1000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回投与した。ステロイド薬についてはプレドニゾロンを併用し、試験期間中に月に 10%ずつ漸減していき、最小値は 2 mg とした。

主要評価項目は割付時から初回再発までの期間とし、副次評価項目はベースラインからの EDSS と QOSI の変化量、及びステロイド薬減量率とした。また、その他の解析項目として、抗 AQP-4 抗体変化量、及び年間再発率を検討した。

当該治験に登録された被験者 38 例（本薬群 19 例、プラセボ群 19 例）全例に治験薬が投与され、1 例でステロイド薬減量規定の違反が認められた。

有効性について、再発例がプラセボ群に 7 例認められた一方で、本薬群では認められなかった。割付時からの初回再発をイベントとして Kaplan-Meier 曲線を作成し、2 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）。副次評価項目である EDSS 変化量はプラセボ群と本薬群で統計的に有意な差は認められなかったが（p=0.8532）、QOSI 変化量はプラセボ群と比較し本薬群において統計的に有意な低下が認められた（p=0.0331）。また、最終評価時点におけるステロイド薬減量率は、プラセボ群が 65.28%及び本薬群が 75.13%であり、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 2 群間に統計学的有意差は認められなかった（p =0.2854）。その他、投与群間における抗 AQP-4 抗体変化量を比較した結果、プラセボ群と比較し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）。年間再発率は、プラセボ群で 0.321 であったのに対し、本薬群では 0 であった。

安全性について、有害事象の発現割合はプラセボ群 89.5%、本薬群 89.5%であり、2 群間に差は認められなかったが、infusion reaction については、本薬群（36.8%）がプラセボ群（0%）と比較し統計学的に有意に高い発現割合であった（p=0.0080）。グレード 3 と判定された有害事象は、本薬群で 4 例に 6 件、プラセボ群で 2 例に 4 件認められたが、いずれの事象も軽快又は回復が確認されている。なお、治験中の死亡症例並びに治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

以上より、本薬群ではプラセボ群と比較して初回再発までの期間の有意な延長が認められ、ステロイド薬減量率は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差は認められなかったものの、プラセボ群で 7 例が再発した一方で本薬群では再発を認めなかったことから、本薬により、安全にステロイド薬を漸減可能であったと考えられる。また、安全性については有害事象の発現割合に差は認められなかったことから、ステロイド薬を漸減した NMOSD の再発に対する本薬の有用性及び安全性が確認された。

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

1.　選択・除外基準

RIN-1 試験の選択基準及び除外基準を表 2.7.3.3.1-1 に示す。

2006 年に Wingerchuk らにより発表された NMO 診断基準[4)]では、視神経炎と脊髄炎の両方の症状を呈することが NMO の診断に必須であった。しかし、抗 AQP-4 抗体が陽性でもこの基準を満たさない症例や、抗 AQP-4 抗体が陰性でも満たす症例が存在したことから、2015 年に international panel により提唱された診断基準[5)]では、抗 AQP-4 抗体陽性で急性炎症性中枢性病変を伴う場合は、他の疾患が除外されれば NMOSD と確定診断できるようになった。RIN-1 試験では、選択基準 1)及び 2)から、NMO 患者及び NMOSD 患者が対象とされた。併用薬について、試験計画時に標準治療として実施されていたステロイド薬内服治療を中断することなく本治験に参加できるよう、選択基準 3)及び除外基準 5)の通り、有効性評価に影響を与えることのないと考えられる投与量及び投与変動幅にある経口ステロイド薬内服中の症例を対象とした。また、RIN-1 試験は本薬の再発抑制効果を確認することが目的の試験であることから、再発を正確に判断するため、選択基準 5)にて、少なくとも 1 ヵ月間、神経学的に安定している症例を対象とした。また重度の神経障害のある症例は適切な評価が行いにくいため、選択基準 4)にて EDSS スコアが 7 以下の症例を対象とした。

表 2.7.3.3.1-1　RIN-1 試験の選択基準及び除外基準

選択基準	1)	抗 AQP-4 抗体陽性（過去に確認されたものも含む）のもの。
	2)	脊髄炎又は視神経炎のいずれかの既往があるもの。
	3)	経口ステロイド薬内服中のもの（ただし、仮登録前少なくとも 3 ヵ月の間、プレドニゾロン換算で 5 mg 以上持続内服しており、かつ仮登録前 3 ヵ月間の変動量が仮登録時の 10%以内のもの）。
	4)	EDSS スコアが 7 以下に該当するもの。
	5)	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もの。
	6)	同意取得時に、16 歳以上、80 歳以下のもの。
	7)	性別、仮登録時の入院・外来の別は問わない。
	8)	妊娠可能な女性についても参加可能とする。ただし、仮登録時のスクリーニング検査で妊娠検査が陰性であり、また、治験期間中の規定された検査時期に妊娠検査を実施すること、及び治験実施計画書に従い避妊を行うことに合意できるもの。
	9)	定められた説明文書により説明を受け、書面により同意の得られたもの。20 歳未満の場合は、親権者の同意も得られたもの。
	10)	治験参加遵守事項を守り、治験実施計画書に定められた診察を受け、症状等申告できるもの。
除外基準	1)	リツキシマブの成分又はマウスタンパク質由来製品に対する重篤な過敏症、又はアナフィラキシー反応の既往歴のあるもの。
	2)	B 型、C 型肝炎ウイルス、HIV に感染している（HBV ワクチンによる抗体陽性例は除く）もの。活動性の感染症を有するもの。
	3)	重篤な再発性感染症歴又は慢性感染症歴を有するもの。
	4)	割付前 6 ヵ月間に生ワクチンが使用されたもの。

表 2.7.3.3.1-1　RIN-1 試験の選択基準及び除外基準（続き）

除外基準（続き）	5) プレドニゾロン換算で 1 日あたり 30 mg を超える副腎皮質ステロイド薬を内服しているもの。
	6) 過去にリツキシマブやナタリズマブ、トシリズマブ等のモノクローナル抗体、又はクラドリビン治療歴のあるもの。
	7) 過去に幹細胞移植や放射線（全身照射、リンパ節照射）治療歴のあるもの。
	8) 割付前 12 ヵ月間にミトキサントロン、シクロホスファミド点滴の投与を受けたもの。
	9) 割付前 6 ヵ月間に免疫グロブリン大量療法、免疫調整薬（インターフェロン β、グラチラマーアセテート）を使用しているもの。
	10) 割付前 3 ヵ月間にステロイド薬以外の経口免疫抑制剤（アザチオプリン、タクロリムス、シクロスポリン、シクロホスファミド、メトトレキセート、フィンゴリモド等）を内服しているもの。
	11) 仮登録前 3 ヵ月間にステロイド大量静注療法や血漿交換を施行しているもの。
	12) 他の自己免疫疾患（シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス等）を合併し、免疫抑制剤で治療中のもの。
	13) 妊娠中のもの、授乳中のもの。
	14) 他の治験に参加しているもの。
	15) 悪性腫瘍と診断されているもの。
	16) その他、担当医が治験への参加が不適当と判断したもの。

参照： 5.3.5.1-1　9.3.1、9.3.2。

2.　人口統計学的特性及びベースライン時特性

RIN-1 試験は、42 例の同意を取得し、そのうち 38 例（本薬群 19 例、プラセボ群 19 例）が本登録された。

登録された 38 例すべての被験者が治験薬の投与を受け、FAS に含まれた。このうち、ステロイド薬減量規定の違反が認められた症例番号 RIN07-01（本薬群）のみ PPS から除外されたことから、FAS の対象は 38 例、PPS の対象は 37 例であった。

RIN-1 試験のベースライン時の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3.1-2 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認められなかった。

表 2.7.3.3.1-2　RIN-1 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

項目	本薬群 （n = 19）	プラセボ群 （n = 19）	p 値*
性別 　男性 　女性	 2 例（10.5%） 17 例（89.5%）	 0 例（0.0%） 19 例（100.0%）	 F: 0.4865
人種 　日本人 　その他	 19 例（100.0%） 0 例（0.0%）	 19 例（100.0%） 0 例（0.0%）	 F: -

表 2.7.3.3.1-2　RIN-1 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（続き）

項目	本薬群 （n = 19）	プラセボ群 （n = 19）	p 値*
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			
なし	7 例（36.8%）	8 例（42.1%）	F: 1.0000
あり	12 例（63.2%）	11 例（57.9%）	
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%）	

表 2.7.3.3.1-2　RIN-1 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（続き）

項目	本薬群 （n = 19）	プラセボ群 （n = 19）	p 値*
合併症の有無 　なし 　あり	 0 例（0.0%） 19 例（100.0%）	 1 例（5.3%） 18 例（94.7%）	 F: 1.0000
抗 AQP-4 抗体（抗体価） 　平均値 　標準偏差 　中央値 　最小値、最大値	 14.08 14.64 4.50 1.5、40	 14.24 16.67 3.20 1.5、40	 t: 0.9746

*　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。

3.　観察中止症例

RIN-1 試験では、本登録された 38 例中、35 例が治験を完了し、残りの 3 例（いずれも本薬群）は本登録後に治験を中止した。中止理由は、併用禁止療法（有害事象に対するステロイドパルス療法）の使用が 1 例（症例番号：RIN01-19、Day 226）、同意撤回が 1 例（症例番号：RIN03-04、Day 106）、治験責任医師により中止が必要と判断された症例が 1 例（症例番号：RIN07-01、Day 330）であった。

4.　市販後に使用が予想される患者集団

NMOSD は、再発を繰り返し、再発毎に障害度が段階的に悪化する疾患である[6)]。そのため、治療は急性増悪期の治療と再発予防の治療に大きく分けられ、本薬は、再発予防の治療薬として使用されることを想定している。

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 年版では、再発予防のための治療はできるだけ早く開始することが推奨されており、再発予防のための治療薬としては、ステロイド薬や免疫抑制剤（アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル等）を投与することが勧められているが、これらの薬剤間での二重盲検プラセボ対照試験は行われておらず、推奨度は 1C+となっている[7)]。また、これらの薬剤による初期治療が無効の場合は、投与量の増加や他剤への変更が必要となる。2017 年に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、アザチオプリンと比較し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報告[8)]されていることから、市販後には、アザチオプリンより優先的に本薬が使用される可能性があると考える。

近年、国内では、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 細胞上の 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 NMOSD 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。これらの薬剤を既に使用している患者については、副作用の観点から継続した使用ができない症例、無効の症例に対して、他剤への変更が検討される。本薬はこれらの薬剤と並び、新しい治療選択肢の 1 つとなり使用されると考える。

また、本薬は RIN-1 試験の対象患者と同様、ステロイド薬との併用で使用されると予想している。RIN-1 試験では、有効性の評価指標である再発を正確に判断するため、ステロイド薬の治療により 1 ヵ月間神経学的に安定している、EDSS スコアが 7 以下の症例を対象とし

て実施された。市販後には、これらの条件にかかわらず、抗 AQP-4 抗体陽性（過去に確認されたものも含む）の NMOSD 患者に対して、診断が確定され次第、早急に開始される再発予防のための治療の選択肢の 1 つとして、本薬が加わるものと予想している。

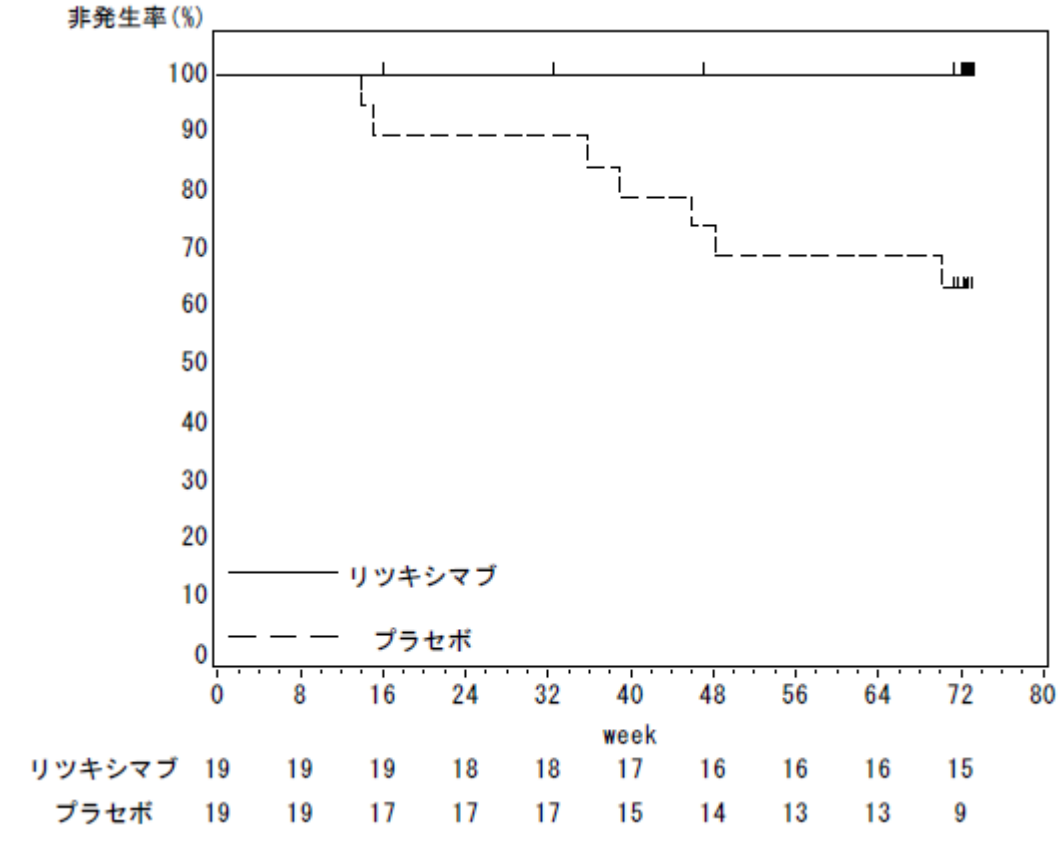
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

1.　最大の解析対象集団（FAS）の結果

RIN-1 試験の主な有効性解析対象集団である FAS の結果を以下に示す。

(1)　割付時から初回再発までの期間

FAS の 38 例（本薬群 19 例、プラセボ群 19 例）において、再発例はプラセボ群に 7 例認められたのに対し、本薬群においては認められなかった。割付時からの初回再発をイベントとして Kaplan-Meier 曲線を作成し（図 2.7.3.3.2-1）、2 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）。再発例の一覧を表 2.7.3.3.2-1 に示す。



参照：5.3.5.1-1　図 11-2。

図 2.7.3.3.2-1　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）

表 2.7.3.3.2-1　RIN-1 試験の再発例一覧（FAS）

症例番号	薬剤群	登録時のステロイド薬投与量	割付前 2 年間の再発の有無	割付時から再発までの期間（週）	再発箇所	再発の判断根拠
RIN01-01	プラセボ	5～10 mg/日	なし	70.14	視神経炎以外	患者報告、MRI
RIN01-07	プラセボ	11～20 mg/日	あり	35.86	視神経炎以外	患者報告、MRI
RIN01-13	プラセボ	5～10 mg/日	なし	46.14	視神経炎以外	患者報告、MRI
RIN01-14	プラセボ	11～20 mg/日	なし	48.14	視神経炎	患者報告、眼科的診察、MRI、電気生理学的検査、視神経炎
RIN03-03	プラセボ	21～30 mg/日	あり	39.00	視神経炎以外	患者報告、MRI
RIN04-01	プラセボ	21～30 mg/日	あり	15.29	視神経炎以外	患者報告、MRI
RIN06-03	プラセボ	21～30 mg/日	あり	14.00	視神経炎以外	患者報告、MRI

略語：MRI, 磁気共鳴画像診断。
参照：5.3.5.1-1　表 11-3 より作成。

(2)　EDSS 変化量

EDSS の最終評価時点の変化量を表 2.7.3.3.2-2 に示す。最終評価時点における EDSS 変化量の平均値はプラセボ群が-0.26、本薬群が-0.32 であり統計的に有意な差は認められなかった（p = 0.8532）。

表 2.7.3.3.2-2　RIN-1 試験の EDSS の最終評価時点の比較（FAS）

項目 時点	本薬群（n = 19）		プラセボ群（n = 19）		p 値
	平均±標準誤差	中央値（最小値、最大値）	平均±標準誤差	中央値（最小値、最大値）	
算出値					
登録時	3.74 ± 1.99	3.50（0.0、6.5）	3.84 ± 2.15	4.00（1.0、7.0）	-
最終評価時	3.42 ± 2.07	3.50（0.0、6.0）	3.58 ± 2.53	3.00（0.0、7.5）	-
変化量	-0.32 ± 0.63	0.00（-2.0、0.5）	-0.26 ± 1.06	0.00（-3.0、1.0）	0.8532

参照：5.3.5.1-1　表 11-4 より作成。

(3)　QOSI 変化量

QOSI（合計スコア）の最終評価時点の変化量を表 2.7.3.3.2-3 に示す。最終評価時点における QOSI 変化量の平均値はプラセボ群が 0.6、本薬群が-1.2 でありプラセボ群と比較し本薬群において統計的に有意な改善が認められた（p = 0.0331）。

表 2.7.3.3.2-3　RIN-1 試験の QOSI（合計スコア）の最終評価時点の比較（FAS）

項目 時点	本薬群（n = 19）		プラセボ群（n = 19）		p 値
	平均±標準誤差	中央値（最小値、最大値）	平均±標準誤差	中央値（最小値、最大値）	
算出値					
登録時	11.3 ± 8.4	11.0（0、26）	10.3 ± 9.9	6.0（1、33）	-
最終評価時	10.1 ± 8.2	10.0（0、29）	10.9 ± 10.1	7.0（0、33）	-
変化量	-1.2 ± 2.4	0.0（-6、3）	0.6 ± 2.6	1.0（-6、5）	0.0331

参照：5.3.5.1-1　表 11-5 より作成。

(4)　ステロイド薬減量率

最終評価時点のステロイド薬投与量（プレドニゾロン換算）を表 2.7.3.3.2-4 に示す。本治験では本薬群、プラセボ群共にステロイド薬を計画的に減量しており、その結果、最終評価時点におけるステロイド薬減量率はプラセボ群が 65.28%、本薬群が 75.13%であり統計的に有意な差は認められなかった（p = 0.2854）。

表 2.7.3.3.2-4　RIN-1 試験のステロイド薬投与量の最終評価時点の比較（FAS）

項目 時点	本薬群（n = 19）		プラセボ群（n = 19）		p 値
	平均±標準誤差	中央値（最小値、最大値）	平均±標準誤差	中央値（最小値、最大値）	
投与量（mg/日）					
登録時	16.45 ± 7.53	15.00（5.0、30.0）	16.42 ± 7.97	15.00（5.0、30.0）	-
最終評価時	3.53 ± 2.76	2.00（2.0、11.0）	5.79 ± 6.66	2.00（2.0、24.0）	-
減量率（%）	75.13 ± 26.48	83.33（-25.0、88.9）	65.28 ± 29.42	80.00（0.0、90.0）	0.2854

参照：5.3.5.1-1　表 11-6 より作成。

(5)　年間再発率

年間再発率を表 2.7.3.3.2-5 に示す。年間再発率はプラセボ群が 0.321、本薬群が 0 であった。

表 2.7.3.3.2-5　RIN-1 試験の年間再発率（FAS）

投与群	再発人数	総観察期間（人年）	年間再発率*1
本薬群（n = 19）	0	24.1	0
プラセボ群（n = 19）	7	21.8	0.321

*1 年間再発率=再発人数/総観察期間(人年)で算出。
参照：5.3.5.1-1　表 11-7 より作成。

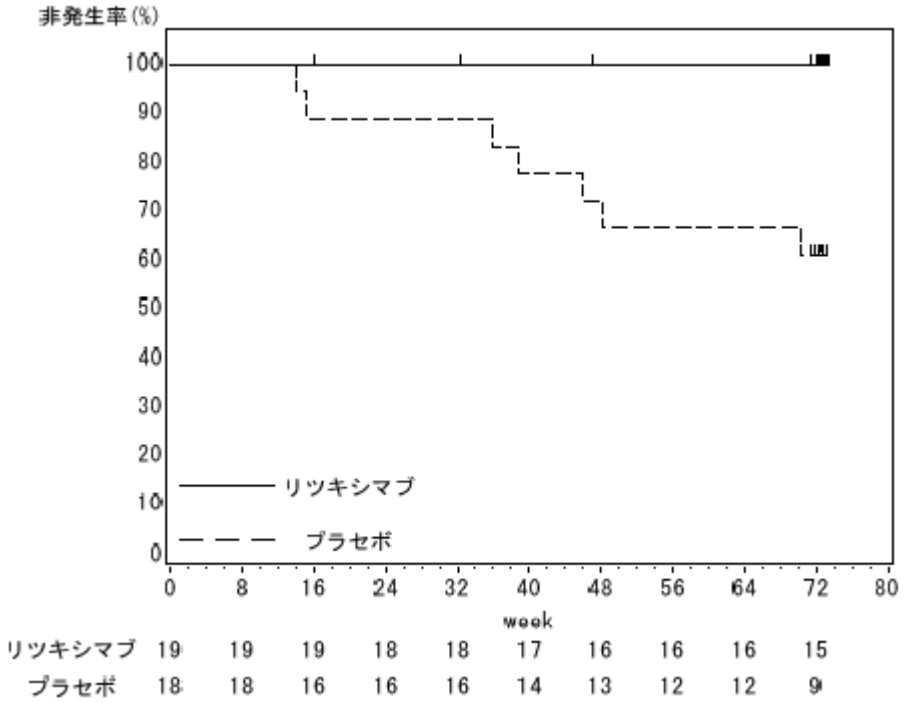
2.　割付手順不遵守症例を除外した追加解析の結果

RIN-1 試験では、開鍵後のリンパ球サブセットの測定値の異常をきっかけに、プラセボ群に割り付けられた症例（RIN01-20）の初回の維持治療（24 週後及び 26 週後の投与）の治験薬がプラセボではなく被験薬であるリツキシマブであったことが判明した。本件は、治験薬差し換えの作業における人為的ミスであることがその後の調査で判明している（5.3.5.1-1 16.1.7　治験薬の割付手順の不遵守に関する調査結果報告書参照）。

当該不遵守による結果への影響を考察するため、FAS から当該症例を除外した追加解析を行った。その結果を以下に示す。

(1)　割付時から初回再発までの期間

評価対象の 37 例（本薬群 19 例、プラセボ群 18 例）において、再発例はプラセボ群に 7 例認められたのに対し、本薬群においては認められなかった。割付時からの初回再発をイベントとして Kaplan-Meier 曲線を作成し（図 2.7.3.3.2-2）、2 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）。



参照：5.3.5.1-1　14.2.1（追加解析）。

図 2.7.3.3.2-2　RIN-1 試験の割付時から初回再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線（追加解析）

(2)　EDSS 変化量

EDSS の最終評価時点の変化量を表 2.7.3.3.2-6 に示す。最終評価時点における EDSS 変化量の平均値はプラセボ群が-0.33、本薬群が-0.32 であり統計的に有意な差は認められなかった（p = 0.9506）。

表 2.7.3.3.2-6　RIN-1 試験の EDSS の最終評価時点の比較（追加解析）

項目 時点	本薬群（n = 19）		プラセボ群（n = 18）		p 値
	平均±標準誤差	中央値（最小値、最大値）	平均±標準誤差	中央値（最小値、最大値）	
算出値					
登録時	3.74 ± 1.99	3.50（0.0、6.5）	3.94 ± 2.17	4.00（1.0、7.0）	-
最終評価時	3.42 ± 2.07	3.50（0.0、6.0）	3.61 ± 2.60	3.00（0.0、7.5）	-
変化量	-0.32 ± 0.63	0.00（-2.0、0.5）	-0.33 ± 1.04	0.00（-3.0、1.0）	0.9506

参照：5.3.5.1-1　14.2.3.6（追加解析）より作成。

(3)　QOSI 変化量

QOSI（合計スコア）の最終評価時点の変化量を表 2.7.3.3.2-7 に示す。最終評価時点における QOSI 変化量の平均値はプラセボ群が 0.6、本薬群が-1.2 でありプラセボ群と比較し本薬群において統計的に有意な改善が認められた（p = 0.0401）。

表 2.7.3.3.2-7　RIN-1 試験の QOSI（合計スコア）の最終評価時点の比較（追加解析）

項目 時点	本薬群（n = 19）		プラセボ群（n = 18）		p 値
	平均±標準誤差	中央値（最小値、最大値）	平均±標準誤差	中央値（最小値、最大値）	
算出値					
登録時	11.3 ± 8.4	11.0（0、26）	10.6 ± 10.1	7.0（1、33）	-
最終評価時	10.1 ± 8.2	10.0（0、29）	11.2 ± 10.3	7.5（0、33）	-
変化量	-1.2 ± 2.4	0.0（-6、3）	0.6 ± 2.7	0.5（-6、5）	0.0401

参照：5.3.5.1-1　14.2.3.13（追加解析）より作成。

(4)　ステロイド薬減量率

最終評価時点のステロイド薬投与量（プレドニゾロン換算）を表 2.7.3.3.2-8 に示す。本治験では本薬群、プラセボ群共にステロイド薬を計画的に減量しており、その結果、最終評価時点におけるステロイド薬減量率はプラセボ群が 64.94%、本薬群が 75.13%であり統計的に有意な差は認められなかった（p = 0.2823）。

表 2.7.3.3.2-8　RIN-1 試験のステロイド薬投与量の最終評価時点の比較（追加解析）

項目 時点	本薬群（n = 19）		プラセボ群（n = 18）		p 値
	平均±標準誤差	中央値（最小値、最大値）	平均±標準誤差	中央値（最小値、最大値）	
投与量（mg/日）					
登録時	16.45 ± 7.53	15.00（5.0、30.0）	16.94 ± 7.85	16.25（5.0、30.0）	-
最終評価時	3.53 ± 2.76	2.00（2.0、11.0）	6.00 ± 6.79	2.00（2.0、24.0）	-
減量率（%）	75.13 ± 26.48	83.33（-25.0、88.9）	64.94 ± 30.23	80.00（0.0、90.0）	0.2823

参照：5.3.5.1-1　14.2.3.20（追加解析）より作成。

(5)　年間再発率

年間再発率を表 2.7.3.3.2-9 に示す。年間再発率はプラセボ群が 0.343、本薬群が 0 であった。

表 2.7.3.3.2-9　RIN-1 試験の年間再発率（追加解析）

投与群	再発人数	総観察期間（人年）	年間再発率*1
本薬群（n = 19）	0	24.1	0
プラセボ群（n = 18）	7	20.4	0.343

*1 年間再発率=再発人数/総観察期間(人年)で算出。
参照：5.3.5.1-1　14.2.3.30（追加解析）より作成。

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

FAS 解析対象例の患者背景のうち、有効性評価に影響を及ぼす可能性が考えられる併用副腎皮質ステロイド薬の投与量（プレドニゾロン換算）、割付前 2 年間の再発の有無で層別

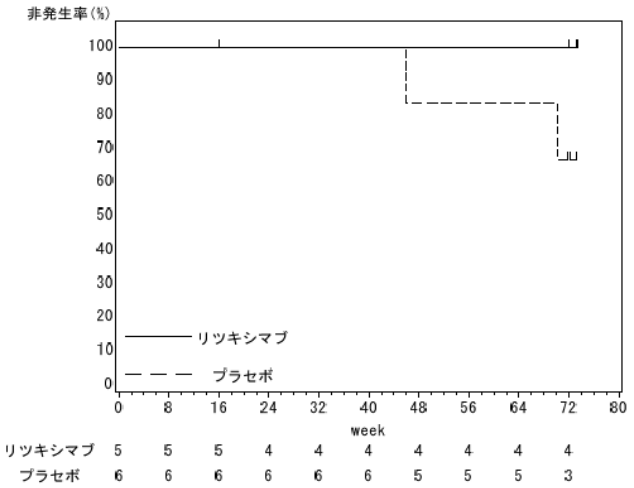
した「再発の有無」（表 2.7.3.3.3-1）及び「割付時から初回再発までの期間」（図 2.7.3.3.3-1、図 2.7.3.3.3-2）を投与群別に算出した。その結果、いずれの層別解析においても本薬群はプラセボ群に比較し、累積非再発率が高かった。

表 2.7.3.3.3-1　RIN-1 試験の層別の再発有無（FAS）

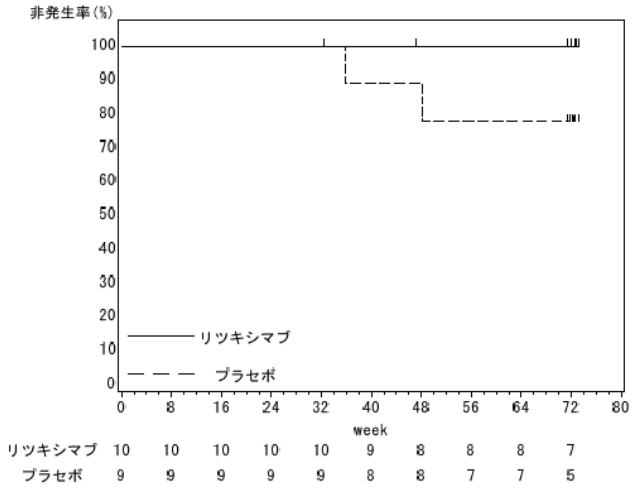
層別因子	投与群	例数	再発有無	
			なし	あり
			例数（%）	例数（%）
全体	本薬群	19	19（100）	0
	プラセボ群	19	12（63.2）	7（36.8）
ステロイド薬投与量				
5～10 mg/日	本薬群	5	5（100）	0
	プラセボ群	6	4（66.7）	2（33.3）
10～20 mg/日	本薬群	10	10（100）	0
	プラセボ群	9	7（77.8）	2（22.2）
20～30 mg/日	本薬群	4	4（100）	0
	プラセボ群	4	1（25.0）	3（75.0）
割付前 2 年間の再発の有無				
なし	本薬群	7	7（100）	0
	プラセボ群	8	5（62.5）	3（37.5）
あり	本薬群	12	12（100）	0
	プラセボ群	11	7（63.6）	4（36.4）
抗 AQP-4 抗体（スクリーニング時）				
陽性	本薬群	11	11 (100)	0
	プラセボ群	11	6 (54.5)	5 (45.5)
陰性	本薬群	8	8 (100)	0
	プラセボ群	8	6 (75.0)	2 (25.0)

参照：5.3.5.1-1　表 11-9、14.2.3.1 より作成。

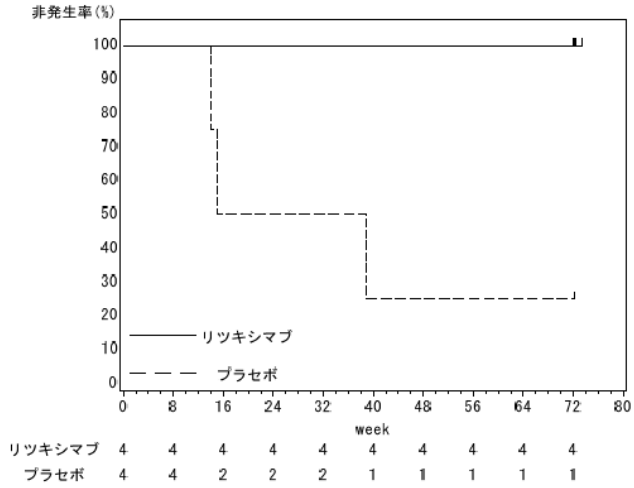
（A）5 ~ 10 mg/日



（B）11~ 20 mg/日



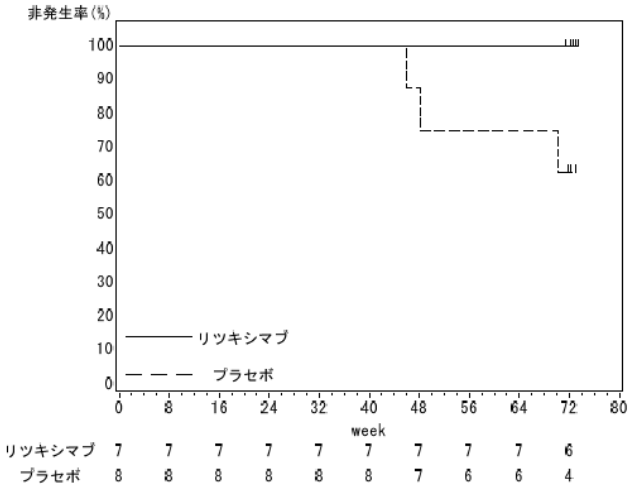
（C）21 ~ 30 mg/日



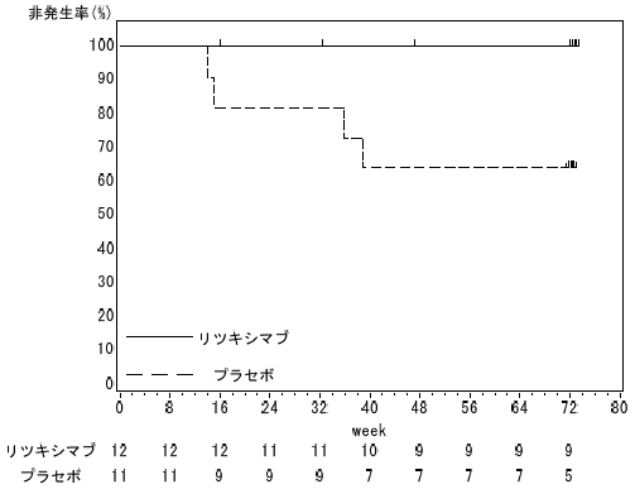
参照：5.3.5.1-1　14.2.2。

図 2.7.3.3.3-1　RIN-1 試験の割付時から初回再発までの期間の層別（ステロイド薬の投与量）Kaplan-Meier 曲線（FAS）

（A）再発なし



（B）再発あり



参照：5.3.5.1-1　14.2.3。

図 2.7.3.3.3-2　RIN-1 試験の割付時から初回再発までの期間の層別（割付前の再発の有無）Kaplan-Meier 曲線（FAS）

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

RIN-1 試験で用いられた本薬の用法及び用量は、導入治療として本薬 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回投与、維持治療として 6 ヵ月後及び 12 ヵ月後に本薬 1000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回投与と設定した。本用法及び用量を設定した経緯は以下のとおりである。

導入治療については、本薬の B 細胞性非ホジキンリンパ腫等に対する用法及び用量として既承認の用法及び用量であり、全身の B 細胞を枯渇し得る用量として設定した。一方、維持治療については、本薬による B 細胞枯渇持続期間が 6 ヵ月間以上は保たれるものの、12 ヵ月間は持続しない例が多いことから、6 ヵ月毎に再投与することとした。投与量については患者の利便性を考慮し、公表論文等[9), 10), 11), 12), 13)]で 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回投与の用法及び用量と同等の有効性及び安全性が期待される 1000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回投与と設定した。

NMOSD に対する本薬の用法及び用量については、本邦及び海外のガイドラインやレコメンデーション[7), 14), 15)]にて、375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回の投与方法と 1000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回の投与方法の 2 通りの記載がある。これら 2 通りの用法及び用量は、海外の NMOSD 患者に対して本薬を投与した試験でも一般的に使用されており、NMOSD を対象とした本薬の臨床試験 46 試験（438 例）を対象としたシステマティックレビュー[16)]では、投与方法が判明している 313 例中 139 例（44.4%）が 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回の投与方法、313 例中 156 例（49.8%）が 1000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回の投与方法であり、これら 2 通りの投与方法の差異と、年間再発率及び EDSS スコアへの効果に相関は認められていない。

RIN-1 試験においては、本薬群での再発は認められず、本薬の効果を示す B 細胞数についても、CD19 陽性細胞及び CD20 陽性細胞が試験期間中（18 ヵ月後まで）に枯渇状態を維持していることを確認している（2.7.2.3.2 参照）。また、再発した症例の全例（いずれもプラセボ群）において再発時の抗 AQP4 抗体が陽性であったこと、及び、本薬の導入治療により、プラセボ群と比較して抗 AQP4 抗体価が有意に低下し、その結果 NMOSD の再発を抑制することが示唆されたことから、本薬による維持治療が再発予防のために重要であると考える。

NMOSD では、再発を起こさないことが良好な予後につながることから、自己抗体の産生を抑制することにより再発のリスクを下げるため、本薬により B 細胞の枯渇状態を維持することが非常に重要である。そのため、B 細胞の枯渇状態を維持するために、維持治療として本薬を繰り返し投与することが重要であると考える。フランスの NMOSD 専門医のグループ（NOMADMUS group）からは、NMOSD に対する本薬の治療方針として、導入治療は 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回、その後、1000 mg/body を 1 又は 2 回を 6 ヵ月毎に維持投与することが推奨されている[15)]。また、NMOSD 患者に対して本薬を維持治療として定期的に投与し、有効性が認められたとの公表文献も確認されている（付録 2.7.3.6-1 参照）。

以上より、本薬の推奨用法・用量は、導入治療として本薬 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回投与、維持治療として 6 ヵ月毎に本薬 1000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回投与とすることが妥当であると考える。

2.7.3.5　効果の持続，耐薬性

2.7.3.5.1　効果の持続

RIN-1 試験は、導入治療として本薬 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回、維持治療として 6 ヵ月後及び 12 ヵ月後に本薬 1000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回投与し、18 ヵ月後まで観察を行った。その結果、プラセボ群の 19 例中 7 例で再発が認められた一方で、本薬群の 19 例には再発が認められず、本薬投与の 1 ヵ月後以降、18 ヵ月後まで B 細胞の枯渇が維持されていたことを確認した。18 ヵ月後以降の本薬の効果については確認していないが、維持治療として 6 ヵ月毎に本薬を投与することにより、B 細胞の枯渇状態を維持し、再発予防効果を持続可能と予想される（付録 2.7.3.6-1 参照）。

なお、RIN-1 試験にて再発が認められた被験者については、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」（以下、RIN-2 試験）へ登録可能としたが、RIN-2 試験の結果については、申請時点で集計中である。

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

付録 2.7.3.6-1　NMOSD 患者に対して本薬を定期的に維持治療している公表文献の有効性の結果

付録 2.7.3.6-1　NMOSD 患者に対して本薬を定期的に維持治療している公表文献の有効性の結果

著者名（報告年）	国	文献の種類	対象症例	治療内容	有効性の結果
Uzunköprü C, et al. (2021)[17]	トルコ	後方視的観察研究	RTX 治療を少なくとも 12 ヵ月間継続している NMOSD 患者 85 例	導入治療：経口ステロイド薬と RTX の併用治療。RTX 375 mg/m^2/週×4 回（20 例）又は RTX 1000 mg/body/2 週×2 回（65 例）投与。 維持治療：RTX の単独治療。RTX 1000 mg/body/2 週×2 回を 6 ヵ月毎に投与。	ARR 平均値は 1.45±1.53 から 0.15±0.34 へと有意に低下した（p＜0.001）。85 例中 64 例（75.2%）は RTX 投与後再発を認めなかった。 また、EDSS 平均値は、RTX 治療前の 3.98±2.04 から最終観察時点では 2.71±1.59 へと有意に改善した（p＜0.001）。
Correa-Díaz EP, et al. (2021)[18]	エクアドル	後方視的解析	RTX 治療を少なくとも 6 ヵ月間継続している NMOSD 患者 23 例	RTX の単独治療。 RTX 1000 mg/body/2 週×2 回を 6 ヵ月毎に投与。	ARR 平均値は 1.89 から 0.12 へと有意に低下した（p＜0.001）。23 例中 21 例（91.4%）で再発回数が減少した。40 ヵ月間で、認められた再発は 7 例に 10 回であり、16 例（70%）は観察期間中に再発を認めなかった。 また、EDSS 平均値は RTX 治療前の 4.8 から最終観察時点（観察期間中央値 40 ヵ月）では 3.8 へと有意に改善した（p＝0.014）。
Xiao H, et al. (2020)[19]	中国	観察研究	低用量 RTX を投与した NMOSD 患者 36 例	RTX の単独治療。 RTX 375 mg/m^2 を 1 回投与。その後 RTX 500 mg/body を 6 ヵ月毎に 1 回投与。	ARR 平均値は 1.97±1.93 から 0.12±0.32 へと有意に低下した（p＝0.000）。 また、EDSS 平均値は 3.43±1.49 から 3.10±1.88 へと有意に低下した（p＝0.013）。
Gomez-Figueroa E, et al. (2020)[20]	メキシコ	後方視的観察研究	RTX 治療を少なくとも 2 年間継続している抗 AQP-4 抗体陽性の NMOSD 患者 15 例	RTX の単独治療。 RTX 1000 mg/body/2 週×2 回投与。その後 RTX 1000 mg/body を 6 ヵ月毎に 1 回投与。	ARR 中央値は 2.08 から 0.00 へと有意に低下した（p＝0.001）。RTX 投与後、15 例中 10 例（66.7%）は再発していないが、5 例は少なくとも 2 回再発した。 RTX 投与から再発までの期間の平均値は、8 ヵ月から 14 ヵ月に延長した。

著者名（報告年）	国	文献の種類	対象症例	治療内容	有効性の結果
Poupart J, et al. (2020)[21]	フランス	後方視的解析	診断から 3 年以内に免疫抑制療法を開始した抗 AQP-4 抗体又は抗 MOG 抗体陽性の NMOSD 患者 136 例	RTX 投与例（62 例）： RTX 1000 mg/body/2 週×2 回投与。その後 RTX 1000 mg/body を 6 ヵ月毎（4 例は CD19 陽性細胞数の早期回復により 2-5 ヵ月毎）に 1 回投与。 MMF 投与例（42 例）： MMF 500～1000 mg×2 回/日を投与。 AZA 投与例（23 例）： 50～75 mg×2 回/日を投与。	RTX 投与例の再発リスクと比較して、MMF 投与例の再発リスクは有意に高かった（ハザード比 2.22、p＝0.042）が、AZA 投与例とは有意差は認められなかった（ハザード比 1.66、p＝0.32）。
Lu Q, et al. (2020)[22]	中国	後方視的解析	RTX を投与した NMOSD 患者 20 例	導入治療：RTX 100 mg/body×1 回（4 例）、100 mg/body/週×4 回（5 例）、200 mg/body/2 週×2 回（2 例）、300 mg/body×1 回（2 例）、500 mg/body×1 回（4 例）、600 mg/body×1 回（2 例）、又は 600 mg/body/2 週×2 回（1 例）。 維持治療：20 例中 17 例が 66 回の再投与を実施。ほとんどの症例は CD19 陽性細胞数が確認された場合の再投与であり、投与間隔の中央値は 6.1 ヵ月（範囲：2-18 ヵ月）であった。	ARR 中央値は、1.0（範囲：0.5-3.1）から 0.1（範囲：0-0.7）へと有意に低下した（p＝0.001）。 EDSS 中央値は、RTX 治療前と最終観察時点で共に 3.5 であり、変化はなかった。
Casallas-Vanegas A, et al. (2020)[23]	メキシコ	後方視的観察研究	RTX を投与した NMOSD 患者 66 例	導入治療：RTX 1000 mg/body/2 週×2 回（34 例）、RTX 500 mg/body/2 週×2 回（27 例）、又は RTX 500 mg/body×1 回（5 例）投与。 維持治療：RTX 1000 mg/body（55 例）又は 500 mg/body（9 例）を 6 ヵ月毎に 1 回投与。投与回数の中央値は 3 回であった。	ARR 平均値は導入治療で 1.15±1.18 から 0.46±0.76 へ、維持治療で 1.39 から 0.67 へと有意に低下した（いずれも p＝0.001）。66 例中 39 例（59.1%）は再発を認めなかった。 また、EDSS 平均値は 3.98±2.29 から 3.84±2.3 へと低下したが、有意差はなかった（p＝0.38）。

著者名 （報告年）	国	文献の種類	対象症例	治療内容	有効性の結果
Shaygannejad V, et al. (2019)[24]	イラン	臨床試験	RTX を投与した NMOSD 患者 44 例	RTX の単独治療。 RTX 500 mg/body/週×4 回投与。その後 RTX 500 mg/body/2 週×2 回を 6 ヵ月毎に投与。	ARR 平均値は 0.26±0.54 から治療開始から 2～4 年後には 0 へと有意に低下した（p = 0.003）。治療開始前は 34 例が無再発であったが、治療開始後には全例が無再発に至った（p < 0.001）。 また、EDSS 平均値は 4.1±1.8 から 3.1±1.8 へと有意に改善した（p < 0.001）。
Baghbanian SM, et al. (2019)[25]	イラン	ケースシリーズ	小児 NMOSD 患者 10 例	全例に AZA 2-3 mg/kg/日を投与。 その後再発した症例（5 例）に対して、RTX 1000 mg/body/2 週×2 回を 6 ヵ月毎に投与。	RTX 投与後、再発は認められなかった。 EDSS 中央値は 3（範囲：0-5）から 2.5（範囲：0-5）へと改善した。
Novi G, et al. (2019)[26]	イタリア、スイス	後方視的観察研究	RTX を投与した NMOSD 患者 127 例	導入治療：RTX 1000 mg/body/2 週×2 回（IND-A、80 例）又は RTX 375 mg/m^2/週×4 回（IND-B、43 例）投与。 維持治療：RTX 1000 mg/body を 6 ヵ月毎に 1 回投与（M-A、16 例）又は CD19 陽性細胞（M-B1、87 例）又は CD27 陽性メモリーB 細胞（M-B2、16 例）の回復が確認された時点で RTX 375 mg/m^2 を再投与（M-B、103 例）。	ARR 平均値は 1.69 から治療開始 1 年間で 0.29 へと有意に低下した（p < 0.0001）。 ARR 及び最初の再発までの期間の解析では、IND-B 群と M-A 群で疾患活動性が増加する傾向が認められた。
Ashtari F, et al. (2019)[27]	イラン	観察研究	RTX を投与した NMOSD 患者 56 例	RTX の単独治療。 導入治療：RTX 375 mg/m^2/週×4 回投与。 維持治療：6 ヵ月毎に CD19 陽性細胞を測定し、基準値下限の 1%を超えていた場合は RTX を再投与する。	ARR 平均値は 1.43±1.107 から 0.147±0.27 へと有意に低下した（p < 0.001）。 また、EDSS 平均値は 4.83±1.87 から 6 ヵ月時点で 3.38±1.57、12 ヵ月時点で 2.87±1.63 へと有意に改善した（いずれも p < 0.001）。

著者名 （報告年）	国	文献の種類	対象症例	治療内容	有効性の結果
Nikoo Z, et al. (2017)[8]	イラン	臨床試験	EDSS が 0-7 の NMOSD 患者 68 例 AZA 群：35 例 RTX 群：33 例	AZA 群：経口ステロイド薬と AZA の併用治療。AZA 50 mg/day から開始し、2-3 mg/kg/day まで漸増する。 RTX 群：RTX の単独治療。RTX 1000 mg/body/2 週×2 回を 1 コースとし、6 ヵ月毎に繰り返し投与。	ARR 平均値は AZA 群で 1.02±0.39 から 0.51±0.55 へ、RTX 群で 0.30±0.68 から 0.21±0.42 へ有意に低下した（いずれも $p<0.001$）。ARR 平均値の変化量は AZA 群と比較して RTX 群が有意に大きかった（$p<0.001$）。 また、EDSS 平均値は AZA 群で 2.40±1.24 から 1.95±1.13 へ、RTX 群で 3.55±1.95 から 2.56±1.99 へ有意に低下した（いずれも $p<0.001$）。EDSS 平均値の変化量は AZA 群と比較して RTX 群が有意に大きかった（$p<0.001$）。
Jade JD, et al. (2017)[28]	インド	観察研究	RTX 治療を少なくとも 2 年間継続している NMOSD 患者 13 例	RTX の単独治療。 導入治療：RTX 1000 mg/body/2 週×2 回投与。 維持治療：6 ヵ月毎に検討し、必要な場合は RTX を同量再投与。	ARR 平均値は 2.61 から 0.09 へ有意に低下した（$p=0.000685$）。13 例中 8 例（61.54%）は RTX 治療開始後再発を認めなかった。
Radaelli M, et al. (2016)[29]	イタリア	観察研究	RTX 治療を少なくとも 2 年間継続している NMOSD 患者 21 例	RTX の単独治療。 導入治療：RTX 375 mg/m^2/週×4 回（9 例）又は RTX 1000 mg/body/2 週×2 回（12 例）投与。 維持治療：最初の 4 例は 12 ヵ月毎に RTX を再投与。2008 年からは CD19 陽性細胞数に基づき RTX を再投与。2009 年以降は 6-7 ヵ月毎に RTX を再投与。	ARR 平均値は 2.1 から 0.07 へ有意に低下した（$p<0.001$）。21 例中 12 例（57%）は平均観察期間 48 ヵ月（範囲：24-85 ヵ月）の間再発を認めなかった。 また、EDSS 中央値は 5.5 から 4.0 へと有意に改善した（$p=0.013$）。

著者名 （報告年）	国	文献の種類	対象症例	治療内容	有効性の結果
Annovazzi P, et al. (2016)[30]	イタリア	観察研究	RTX を投与した NMOSD 患者 73 例	RTX の単独治療。 導入治療：RTX 375 mg/m^2/週×4 回（RTX-A 群、42 例）又は RTX 1000 mg/body/2 週×2 回（RTX-B 群、31 例）投与。 維持治療：CD19/CD20 陽性細胞の回復により RTX を再投与した症例が 27 例、6 ヵ月毎の維持治療を行った症例が 20 例であった。	ARR 平均値は 2.3±1.3 から 1 年後は 0.5±0.8、2 年後は 0.6±1.2 へ有意に低下した（いずれも $p < 0.0001$）。73 例中 38 例（52.1%）は再発を認めず、内訳は RTX-A 群が 42 例中 20 例（47.6%）、RTX-B 群が 31 例中 18 例（58.1%）であり、群間差は認められなかった（$p = 0.09$）。 EDSS 平均値は 5.2±2.2 から 4.4±2.1 へと改善し、73 例中 62 例が改善又は不変であった。
Zéphir H, et al. (2015)[31]	フランス	観察研究	RTX を投与した NMOSD 患者 32 例	RTX の単独治療。 導入治療：RTX 375 mg/m^2/週×4 回（12 例）又は RTX 1000 mg/body/2 週×2 回（20 例）投与。 維持治療：RTX 375 mg/m^2/週×4 回、RTX 1000 mg/body/2 週×2 回、又は RTX 1000 mg/body×1 回を 6～9 ヵ月毎に投与。	ARR 平均値は 3.8±4.3 から 0.1±0.2 へ有意に低下した（$p < 0.00001$）。 また、EDSS 平均値は 5.8±2.4 から 3.9±2.6 へと有意に改善した（$p < 0.01$）。
Mealy MA, et al. (2014)[32]	米国	観察研究	AZA、MMF、又は RTX を投与した NMOSD 患者 90 例 AZA 群：32 例 MMF 群：28 例 RTX 群：30 例	AZA 群：プレドニゾンと AZA の併用治療。AZA 2-3 mg/kg/日を投与。 MMF 群：MMF の単独治療。MMF 1000-2000 mg/日を投与。 RTX 群：RTX の単独治療。RTX 1000 mg/body/2 週×2 回投与。その後毎月 CD19 陽性細胞数を測定し、全リンパ球数の 0.1%を超えた場合、又は 6 ヵ月毎に RTX を再投与。	ARR 平均値は AZA 群で 2.26 から 0.63 へ、MMF 群で 2.61 から 0.33 へ、RTX 群で 2.89 から 0.33 へ低下した。再発のリスクは RTX 群と比較して AZA 群で約 2 倍高く、MMF 群では差は認められなかった。

著者名 （報告年）	国	文献の種類	対象症例	治療内容	有効性の結果
Longoni G et al. (2014)[33]	米国	観察研究	RTX を投与した小児 NMOSD 患者 5 例	経口ステロイド薬と RTX の併用治療。 導入治療 RTX 500 mg/m^2/2 週×2 回投与。 維持治療：毎月 CD19 陽性細胞数を測定し、0.01×10^9/L を超えた場合、又は 9 ヵ月毎に RTX を再投与。	5 例中 2 例は再発を認めなかった。 5 例全例の神経障害が安定又は改善した。 経口ステロイド薬は全例で投与中止され、中止までの期間中央値は 6.5 ヵ月であった。 また、EDSS 中央値は 3.0（範囲：3-7）から 6 ヵ月後には 2.0（範囲：0-4.5）、12 ヵ月後には 0.8（範囲：0-4.5）へと改善した。
Ip VH, et al. (2013)[34]	中国	観察研究	RTX を投与した NMOSD 患者 7 例	RTX の単独治療。 導入治療：RTX 375 mg/m^2/週×4 回又は RTX 1000 mg/body/2 週×2 回投与。 維持治療：6～9 ヵ月毎に投与。	RTX 投与後 5 例が無再発に至り、残りの 2 例は ARR が 50%低下した。 また、EDSS 中央値は 8.0（範囲：6.0-9.5）から 7.0（範囲：3.0-9.5）まで改善した。
田原将行，他. (2013)[35]	日本	症例報告	RTX を投与した NMO 患者 5 例	導入治療：詳細不明。 維持治療：約 3 年（1060 日）RTX の効果が持続した 1 例を除き、約 1 年（345 日）毎に RTX を再投与した。	ARR 平均値は 2.07（範囲：1.45-3.11）から 0.15（範囲：0-0.35）まで低下した。
Pellkofer HL, et al. (2011)[12]	ドイツ	観察研究	Second-line 治療として RTX を 5 回以上投与した NMO 患者 10 例	RTX の単独治療。 導入治療：RTX 1000 mg/body/2 週×2 回投与。 維持治療：3 ヵ月毎に検査し、B 細胞が再出現した場合、又は 6～9 ヵ月毎に投与。	ARR 平均値は未治療時の 2.35 から 0.93 へ低下した。10 例中 8 例は再発率が低下した。3 例は B 細胞再出現後に再発した。RTX が無効であった 1 例は、MTX と RTX の併用療法により ARR は 7.5 から 1.3 へ低下した。
Mahmood NA, et al. (2011)[36]	米国	症例報告	RTX を投与した小児 NMO 患者 2 例	RTX の単独治療。 導入治療：RTX 1000 mg/body/2 週×2 回投与。 維持治療：6～9 ヵ月毎に投与。	症例 1：2 年間の治療中、再発は認められなかった。 症例 2：投与 6 ヵ月後、ほぼ病状は回復したが、6-9 ヵ月後とされていた RTX 再投与の計画時期よりも前に B 細胞が再出現し、再発を認めた。その後は 3 ヵ月毎に B 細胞を測定し、1.5 年間の観察期間で再発は認められていない。

著者名（報告年）	国	文献の種類	対象症例	治療内容	有効性の結果
Bedi GS, et al. (2011)[11]	米国	ケースシリーズ	RTX 治療を少なくとも 6 ヵ月間継続している NMO 患者 23 例	RTX の単独治療。RTX 375 mg/m^2/週×4 回投与し、その後 12 ヵ月毎に 375 mg/m^2/2 週×2 回投与（4 例）、又は 1000 mg/body/2 週×2 回投与し、その後 6 ヵ月毎に同様に投与（19 例）。	ARR 中央値は 1.87（範囲： 0.31-5.14）から 0.0（範囲： 0-1.33）に低下した。17 例は無再発を維持し、6 例でそれぞれ 1 回の再発が認められた。RTX による治療後は、治療前と比較して NMO の増悪の程度が軽減された。
今村久司，他 (2009)[37]	日本	症例報告	様々な治療においても再発が抑制できない NMO 患者 3 例	RTX の単独治療、又はプレドニゾロンと RTX との併用治療。 導入治療：RTX 375 mg/m^2/週×4 回投与。 維持治療：RTX 375 mg/m^2/週×4 回投与（頻度不明）。	ARR は 3 例共に低下（4.8 から 1.1）した。 また、EDSS も 8.7 から 8.0 へと改善した。
Jacob A, et al. (2008)[10]	米国、英国	観察研究	RTX 治療を少なくとも 6 ヵ月間継続している NMO 患者 25 例	RTX の単独治療（20 例）又は AZA 及びプレドニゾン（1 例）、プレドニゾン（3 例）、インターフェロン β（1 例）との併用治療。 導入治療：RTX 375 mg/m^2/週×4 回（18 例）又は RTX 1000 mg/body/2 週×2 回（4 例）投与。 維持治療：RTX 375 mg/m^2/週×4 回（4 例）又は RTX 1000 mg/body/2 週×2 回（7 例）を、CD19 陽性細胞が検出された場合、再発時、又は 6-12 ヵ月毎の定期的に投与。	ARR 中央値は 1.7（範囲：0.5-5）から 0（範囲：0-3.2）へ有意に低下した（$p < 0.001$）。 また、EDSS 中央値は 7（範囲：3-9.5）から 5（範囲：3-10）へと有意に改善した（$p = 0.02$）。

略語： AQP-4, アクアポリン 4; ARR, 年間再発率; AZA, アザチオプリン; EDSS, 総合障害度評価尺度; MMF, ミコフェノール酸モフェチル; MOG, ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク; MTX, ミトトレキサート; NMO, 視神経脊髄炎; NMOSD, 視神経脊髄炎スペクトラム障害; RTX, リツキシマブ。

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）

2.7.4　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
AE	adverse event	有害事象
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AQP-4	aquaporin 4	アクアポリン 4
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AZA	azathioprine	アザチオプリン
BILAG	British Isles Lupus Assessment Group	英国ループス評価グループ
CCDS	company core data sheet	企業中核データシート
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	
EDSS	Kurtzke’s expanded disability status scale	総合障害度評価尺度
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
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
MMF	mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸モフェチル
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
Nu	upper limit of normal	正常上限値
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告書
QOSI	Quantification of optic nerve and spinal cord impairment	定量的視神経・脊髄障害度
RTX	rituximab	リツキシマブ
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象

略語	英名	和名及び定義
SAF	safety analysis set	安全性解析対象集団

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 9
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 13
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 15
2.7.4.2　有害事象 19
2.7.4.2.1　有害事象の解析 19
2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象 19
2.7.4.2.1.2　死亡 23
2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象 24
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象 25
2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析 25
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 32
2.7.4.3　臨床検査値の評価 33
2.7.4.3.1　血液学的、生化学的及び尿検査 33
2.7.4.3.2　免疫グロブリン 33
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 35
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 36
2.7.4.5.1　内因性要因 36
2.7.4.5.2　外因性要因 36
2.7.4.5.3　薬物相互作用 36
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 36
2.7.4.5.5　過量投与 36
2.7.4.5.6　薬物乱用 37
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 37
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 37
2.7.4.6　市販後データ 38
2.7.4.6.1　再審査期間中の安全性情報 39
2.7.4.6.1.1　再審査期間中の安全性情報概要 39
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 40
2.7.4.6.3　定期的安全性最新報告書 41
2.7.4.6.3.1　定期的安全性最新報告書の概要 41
2.7.4.6.4　市販後データの結論 42

2.7.4.7　付録 43

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）の視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）（neuromyelitis optica spectrum disorders、以下、NMOSD）の再発予防に関する安全性評価は、国内で実施された「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」（試験実施計画書番号：RIN-1、以下、RIN-1 試験）の結果を用いた。また、本薬 1000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回投与する用法及び用量の安全性評価は、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」（試験実施計画書番号：IDEC-C2B8-A1、以下、IDEC-C2B8-A1 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、各試験の選択・除外基準をそれぞれ表 2.7.4.1.1.1-2 及び表 2.7.4.1.1.1-3 に示す。

また、維持治療として本薬を定期的に投与した場合の安全性については、公表文献から情報が得られている。2021 年 8 月 19 日現在の「PubMed（https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed）」で検索式「((rituximab) OR (rituxan)) AND ((NMO) OR (NMOSD) OR (neuromyelitis optica))」で検索し、得られた 369 報から、NMOSD 患者に対して本薬を維持治療として定期的に投与している症例情報が含められた文献 25 報を抽出し、安全性の概要の一覧を付録 2.7.4.7-4 に添付した。

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	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）

表 2.7.4.1.1.1-2　RIN-1 試験の選択・除外基準

対象患者	以下の選択基準を全て満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない NMO の患者。
選択基準	(1) 抗 AQP-4 抗体陽性（過去に確認されたものも含む）のもの。 (2) 脊髄炎又は視神経炎のいずれかの既往があるもの。 (3) 経口ステロイド薬内服中のもの（ただし、仮登録前少なくとも 3 ヵ月の間、プレドニゾロン換算で 5 mg 以上持続内服しており、かつ仮登録前 3 ヵ月間の変動量が仮登録時の 10%以内のもの）。 (4) EDSS スコアが 7 以下に該当するもの。 (5) 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もの。 (6) 同意取得時、16 歳以上、80 歳以下のもの。 (7) 性別、仮登録時の入院・外来の別は問わない。 (8) 妊娠可能な女性についても参加可能とする。ただし、仮登録時のスクリーニング検査で妊娠検査が陰性であり、また、治験期間中の規定された検査時期に妊娠検査を実施すること、及び治験実施計画書に従い避妊を行うことに合意できるもの。 (9) 定められた説明文書により説明を受け、書面により同意の得られたもの。20 歳未満の場合は、親権者の同意も得られたもの。 (10) 治験参加遵守事項を守り、治験実施計画書に定められた診察を受け、症状等申告できるもの。
除外基準	(1) リツキシマブの成分又はマウスタンパク質由来製品に対する重篤な過敏症、又はアナフィラキシー反応の既往歴のあるもの。 (2) B 型、C 型肝炎ウイルス、HIV に感染している（HBV ワクチンによる抗体陽性例は除く）もの。活動性の感染症を有するもの。 (3) 重篤な再発性感染症歴又は慢性感染症歴を有するもの。 (4) 割付前 6 ヵ月間に生ワクチンが使用されたもの。 (5) プレドニゾロン換算で 1 日あたり 30 mg を超える副腎皮質ステロイド薬を内服しているもの。 (6) 過去にリツキシマブやナタリズマブ、トシリズマブ等のモノクローナル抗体、またクラドリビン治療歴のあるもの。 (7) 過去に幹細胞移植や放射線（全身照射、リンパ節照射）治療歴のあるもの。 (8) 割付前 12 ヵ月間にミトキサントロン、シクロホスファミド点滴の投与を受けたもの。 (9) 割付前 6 ヵ月間に免疫グロブリン大量療法、免疫調整薬（インターフェロン β，グラチラマーアセテート）を使用しているもの。 (10) 割付前 3 ヵ月間にステロイド薬以外の経口免疫抑制剤（アザチオプリン、タクロリムス、シクロスポリン、シクロホスファミド、メトトレキセート、フィンゴリモド等）を内服しているもの。 (11) 仮登録前 3 ヵ月間にステロイド大量静注療法や血漿交換を施行しているもの。 (12) 他の自己免疫疾患（シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス等）を合併し、免疫抑制剤で治療中のもの。 (13) 妊娠中のもの、授乳中のもの。 (14) 他の治験に参加しているもの。 (15) 悪性腫瘍と診断されているもの。 (16) その他、担当医が治験への参加が不適当と判断したもの。

略語：AQP-4, アクアポリン-4; EDSS, 総合障害度評価尺度; HBV, B 型肝炎ウイルス; HIV, ヒト免疫不全ウイルス; NMO, 視神経脊髄炎。

参照：5.3.5.1-1　9.3。

表 2.7.4.1.1.1-3　IDEC-C2B8-A1 試験の選択・除外基準

対象患者	米国リウマチ学会の『全身性エリテマトーデス分類の診断基準』1997 年改訂基準により全身性エリテマトーデス（SLE）と診断された症例で、以下の選択基準を満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者。
選択基準	(1) 同意取得時に年齢が満 20 歳以上、満 70 歳未満の症例。 (2) 本人から本治験参加について文書にて同意が得られた症例。（本人に失見当識等により同意能力がない場合は不可とした。） (3) 治験薬の投与開始から投与終了後、末梢血中 CD20 陽性細胞の回復傾向を認めるまでの間、適切な避妊を行うことに同意した症例。 (4) 末梢血中に CD20 陽性細胞を認める症例。 (5) ステロイド薬（プレドニゾロン換算 0.4 mg/kg/day 以上）による治療にもかかわらず、中等～重度の flare を有する症例。（ただし、中等～重度の flare を有する症例とは、BILAG カテゴリーA を 1 つ以上有する、あるいは BILAG カテゴリーB を 2 つ以上有する症例とした。） (6) 少なくとも治験薬の投与当日及びその翌日に入院可能な症例。
除外基準	(1) 妊婦又は授乳婦。 (2) 治験責任医師又は治験分担医師が、重篤な臓器障害を有しているため本試験の被験者として適さないと判断した症例。 (3) アセトアミノフェン、d-マレイン酸クロルフェニラミンに対する薬剤アレルギーの既往を有する症例。 (4) 悪性腫瘍の罹患歴を有する症例。（ただし、皮膚の基底細胞腫、子宮頚がんなど手術のみで治癒している症例は例外とした。） (5) 肺結核や深在性真菌症などの重度の感染症に、スクリーニング日から遡って 2 年以内に罹患したことのある症例又はスクリーニング時に罹患している症例。 (6) HIV に感染している症例及び HCV 及び/又は HBV に感染している症例、その他活動性のウイルス性感染症を有する症例。 (7) 治験薬投与開始日前 6 ヵ月以内に他の治験薬が投与された症例、又は、同時に他の治験に参加している症例。 (8) 過去にモノクローナル抗体（マウス、ラット、キメラ、ヒトの各型を問わない）の投与を受けた症例。 (9) アルコール中毒者、薬物中毒者。 (10) 血液学的及び血液生化学的検査で下記の値を示す症例。（ただし、SLE に起因するヘモグロビン減少、及び血小板減少は例外とし除外しないとした。） ALT、AST、ALP：＞Nu×2.5 白血球：＜2,000/μL、好中球：＜1,500/μL、ヘモグロビン：＜6.0 g/dL、血小板：＜50,000/μL、血清クレアチニン：＞3.0 mg/dL

略語：ALP, アルカリホスファターゼ; 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; BILAG, 英国ループス評価グループ; HBV, B 型肝炎ウイルス; HCV, C 型肝炎ウイルス; HIV, ヒト免疫不全ウイルス; Nu, 正常上限値; SLE, 全身性エリテマトーデス。
参照：5.3.5.4-1　9.3。

2.7.4.1.1.2　安全性の評価方法

国内で実施された RIN-1 試験及び IDEC-C2B8-A1 試験の安全性の評価方法を以下に示す。

1. 評価対象

各試験の安全性評価対象を表 2.7.4.1.1.2-1 に示す。

表 2.7.4.1.1.2-1　各試験の安全性評価対象

RIN-1 試験 （国内）	安全性解析対象集団（safety analysis set: 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。
IDEC-C2B8-A1 試験 （国内）	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。

参照：5.3.5.1-1　9.7.1.1、5.3.5.4-1　16.1.9 解析計画書より作成。

2. データカットオフ

各試験のデータカットオフを表 2.7.4.1.1.2-2 に示す。

表 2.7.4.1.1.2-2　各試験のデータカットオフ

RIN-1 試験 （国内）	主な安全性解析（5.3.5.1-1）：2019 年 1 月 15 日（最後の被験者の完了日）
IDEC-C2B8-A1 試験 （国内）	主な安全性解析（5.3.5.4-1）：2006 年 3 月 20 日（最後の登録被験者の最終観察日）

3. 収集された安全性情報の概要

各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 に示す。

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

RIN-1 試験 （国内）	治験責任（分担）医師は、問診、診察並びに検査結果をもとに有害事象の有無を判断し、有害事象が生じた場合は、EDC に入力するとともに「医薬品等の副作用の重症度分類基準」を参考に、重症度を評価した。EDC では、有害事象名、発現日、重症度、重篤度、治験薬との因果関係、処置の有無、転帰日、転帰、治験の中止の有無を記録した。プロトコル治療終了後に生じた重篤な有害事象については、終了後 28 日以内に生じたものについて、報告・追跡することとした。
IDEC-C2B8-A1 試験 （国内）	治験期間中に認められた全ての有害事象について、toxicity grade、重篤性及び治験薬との関連性を評価することとした。なお、有害事象の有無の判定は治験責任医師又は治験分担医師の判断によるが、少なくとも toxicity grade が一段階以上増悪した場合には、有害事象「有」と判断することとした。

参照：5.3.5.1-1　9.5.1.4.2 及び 16.1.2、5.3.5.4-1　9.5.3 より作成。

4. 有害事象

各試験における有害事象の定義を表 2.7.4.1.1.2-4 に示す。また、有害事象名の読み替え方法を表 2.7.4.1.1.2-5 に示す。

表 2.7.4.1.1.2-4　有害事象の定義

RIN-1 試験 （国内）	本登録後に被験者に生じた、あらゆる疾病及びその徴候を有害事象とした。すなわち、本登録された被験者に生じたあらゆる好ましくない医学的な事象とその徴候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状、又は、疾病の発症・悪化であり、治験薬との因果関係の有無は問わない。
IDEC-C2B8-A1 試験 （国内）	有害事象とは、当該治験薬との因果関係の有無を問わず、治験薬が投与された被験者について、治験薬投与開始後に生じたあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は病気と定義する。

参照：5.3.5.1-1　9.5.1.4.1、5.3.5.4-1　9.5.3 より作成。

表 2.7.4.1.1.2-5　有害事象名の読み替え

RIN-1 試験 （国内）	Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities（以下、MedDRA）、version 21.1。
IDEC-C2B8-A1 試験 （国内）	Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities/J（以下、MedDRA/J）、version 8.1。

参照：5.3.5.1-1　12.2.1、5.3.5.4-1　12.2.2 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 2.7.4.1.1.2-6 に示す。

表 2.7.4.1.1.2-6　重篤な有害事象の定義

RIN-1 試験 （国内）	重篤な有害事象とは次の場合をいうこととした。 (1)　死亡 (2)　死亡につながるおそれのある事象 (3)　治療のために病院又は診療所への入院が必要とされる事象、あるいは、入院期間の延長が必要とされる事象（NMO の再発は除く） (4)　永続的又は重大*な障害・機能不全に陥るもの（*日常生活に支障を来す程度のものをいう） (5)　上記の事象に準じて重篤である事象 (6)　後世代における先天性の疾病又は異常
IDEC-C2B8-A1 試験 （国内）	重篤な有害事象とは下記の通りとした。 (1)　死に至るもの (2)　生命を脅かすもの (3)　治療のため入院又は入院期間の延長が必要なもの (4)　永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの (5)　先天異常を来すもの（後世代における先天性の疾病又は異常） (6)　その他の医学的に重要な状況（障害につながるおそれのあるもの） 「生命を脅かす」とは、その事象が起こった際に被験者が死の危険にさらされていたという意味であり、適切な処置が行われなかった場合、あるいはその事象がもっと重症で発現した場合には死に至っていたかもしれないという仮定的な意味ではない。

参照：5.3.5.1-1　9.5.1.4.3、5.3.5.4-1　9.5.3 より作成。

6.　重症度

各試験における重症度の定義を表 2.7.4.1.1.2-7 に示す。

表 2.7.4.1.1.2-7　重症度の定義

RIN-1 試験 （国内）	「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について（平成 4 年 6 月 29 日 薬安第 80 号）」に示された「副作用の重篤度分類基準」に準じて、グレード 1、2、3 に区分した。 グレード 1：　軽微な有害事象と考えられるもの。 グレード 2：　重篤な有害事象ではないが、軽微な有害事象でもないもの。 グレード 3：　重篤な有害事象と考えられるもの。すなわち、患者の体質や発現時の状態等によっては、死亡又は日常生活に支障を来す程度の永続的な機能不全に陥るおそれのあるもの。
IDEC-C2B8-A1 試験 （国内）	NCI-CTC Ver 2.0, JCOG 版に従って判定するとした。ただし、本基準に記載のない項目に関しては、以下の基準に従い判定するとした。 Grade 0：　変化なし。 Grade 1：　患者の日常生活に影響を及ぼさない程度の僅かな変化。 臨床検査値は正常範囲にあり、処置は不要である。 Grade 2：　患者の活動に影響を及ぼす中等度の変化。 臨床検査値に異常があり、当該異常値を正常化するための処置を必要とする場合もあるが、被験薬の投与継続は可能である。 Grade 3：　重篤な変化。 何らかの治療を必要とし、被験薬の投与を中止するか延期する必要がある。 Grade 4：　生命の危険を伴う変化。 被験薬の投与中止を必要とする。被験薬の投与を再開する場合は、減量する必要がある。

参照：5.3.5.1-1　9.7.1.3、5.3.5.4-1　9.5.3 より作成。

7.　関連性

各試験における関連性の定義を表 2.7.4.1.1.2-8 に示す。

表 2.7.4.1.1.2-8　関連性の定義

RIN-1 試験 （国内）	治験薬との因果関係を「関連なし」、「関連あるかもしれない」、「たぶん関連あり」、「関連あり」のうちから評価し、「関連なし」以外と評価された事象を副作用として扱った。
IDEC-C2B8-A1 試験 （国内）	治験責任医師又は治験分担医師は、以下の定義に従い、有害事象と治験薬との関連性を分類することとした。以下の分類で「関連なし」以外と判定された場合を薬物有害反応とした。 関連なし：有害事象の発現・悪化に関して下記のいずれかに当てはまる場合。 (1)　治験薬の投与と有害事象の発現・悪化との間に時間的経過から考えて、因果関係が否定される。 (2)　治験薬以外の原因が特定され、治験薬との因果関係が否定できる。 関連の可能性あり：有害事象の発現・悪化に関して下記のいずれかに当てはまる場合。 (1)　治験薬の薬理学的特性等から治験薬との関連性の可能性が推定できるが、因果関係が示唆される他の原因も存在している。 (2)　治験薬の薬理学的特性等から有害事象の発現・悪化に何ら因果関係は明示されないが、これを説明する他の原因も不明確である。 多分関連あり：下記のいずれかにより有害事象の発現・悪化に関してその治験薬との関連性が示唆されるが、治験薬以外の原因も除外できない場合。 (1)　治験薬の薬理学的特性 (2)　治験薬投与と有害事象の発現・悪化との間に時間的経過 関連あり：　下記の全てにより有害事象の発現・悪化に関してその治験薬との関連性が明示され、治験薬以外に原因を示すものが存在しない場合。 (1)　治験薬の薬理学的特性 (2)　治験薬投与と有害事象の発現・悪化との間に時間的経過

参照：5.3.5.1-1　9.7.1.3、5.3.5.4-1　9.5.3 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. RIN-1 試験

2014 年 6 月 30 日から 2017 年 8 月 3 日の間に国内 8 施設で 42 例の同意を取得し、そのうち 38 例（プラセボ群 19 例、本薬群 19 例）が本登録され、治験薬（本薬又はプラセボ）を投与され、安全性解析対象集団（safety analysis set、以下、SAF）に含められた。同意取得後、本登録に至らなかった 4 例は、除外基準に抵触した症例が 3 例、同意撤回した症例が 1 例であった。

SAF に含められた 38 例のうち、3 例が治験を中止した。3 例はいずれも本薬群であり、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。各 Visit での治験薬投与例数を表 2.7.4.1.2-1 に示す。

表 2.7.4.1.2-1　RIN-1 試験の各 Visit での治験薬投与例数（SAF）

Visit	本薬群	プラセボ群
V2-1（Day 1）	19 例	19 例
V2-2（Day 8）	19 例	19 例
V2-3（Day 15）	19 例	19 例
V2-4（Day 22）	19 例	19 例
V8-1（Day 169）	18 例	17 例
V8-2（Day 183）	18 例	17 例
V14-1（Day 337）	16 例	13 例
V14-2（Day 351）	16 例	13 例

参照：5.3.5.1-1　16.2.7.2 より作成。

各治験薬投与において、治験薬の投与速度規定の逸脱が 7 例で認められたが、治験実施計画書で規定されている 1 日あたりの治験薬投与量は投与されていた。いずれの症例についても、症例検討会において、有効性及び安全性の評価をする上で影響はないと判断された。

また、治験薬の投与量が規定量より不足していた症例が 1 例（症例番号：RIN07-01、本薬群）認められた。本例は、維持治療の 1 コース目（Visit 8-1 及び Visit 8-2）において、本来、固定投与量である 1000 mg/body を投与すべきところ、体表面積に基づき算出した 600 mg/body を投与したため、治験責任医師と治験調整医師との協議の結果、再発リスクを考慮し、初期治療同様の手順として、Visit 8-2 の投与 7 日後に 600 mg/body が追加で投与されていた症例であった。本例については、維持治療（Visit 8）の総投与量が規定量より不足しているものの、治験実施計画書の規定量の 90%が投与されていることから、症例検討会において、有効性及び安全性の評価をする上で影響はないと判断されている。

さらに、プラセボ群の 1 例（症例番号：RIN01-20）については、維持治療の 1 コース目（Visit 8-1 及び Visit 8-2）の治験薬に、治験薬割付責任者の割付手順不遵守により実薬であるリツキシマブが含まれていたことが開鍵後に判明した。本症例については、治験調整医師により重大な逸脱と判断され、解析対象から除外した追加解析が実施された。本逸脱の詳細については 5.3.5.1-1 16.1.7「治験薬の割付手順の不順守に関する調査結果報告書」を、追加解析の結果は 5.3.5.1-1 14.4（追加解析）を参照。

2.　IDEC-C2B8-A1 試験

IDEC-C2B8-A1 試験では、2004 年 11 月 30 日から 2005 年 1 月 26 日までの間に最初の 5 例が登録され、本薬 500 mg/body の 1 週間間隔で 4 回投与の用法及び用量（500 mg 群）で投与された。500 mg 群において、最初の 3 例の治験薬投与期間（4 回目投与終了 1 週間後）の観察所見が集積された時点（2005 年 2 月 28 日）で施設外検閲委員会及び効果安全性評価委員会を開催し、本薬 1000 mg/body の 2 週間間隔で 2 回投与の用法及び用量（1000 mg 群）への移行の可否を検討し、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 症例に対する本治験薬の安全性・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、最初の 3 例が本登録された後、2015 年 1 月 26 日付で 500 mg 群への登録を中断したが、その他に 2 例が既に仮登録されスクリーニング中であったことから、この 2 例までを含めて 5 例が 500 mg 群に登録された。

その後、2005 年 3 月 2 日から 2005 年 8 月 15 日までの間に 10 例が追加登録され、1000 mg 群で投与された。

500 mg 群の 5 例の 4 回の投与、及び 1000 mg 群の 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。

本登録された 1000 mg 群の 1 例（症例番号 ST-05）は、投与開始後 28 日目の観察の後、2005 年 7 月 2 日に効果無効と判断され、シクロホスファミド間欠大量静注療法に移行したことから、2005 年 7 月 2 日時点で有効性評価に関する追跡を中止したが、安全性評価は継続した。

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. RIN-1 試験

最大の解析対象集団（full analysis set、以下、FAS）及び SAF の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1.3-1 に示す。また、FAS 及び SAF から、治験薬の割付手順不遵守により実薬であるリツキシマブが投与されたプラセボ群の 1 例を除外した追加解析での人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1.3-2 に示す。FAS 及び SAF において、データの性質に応じた検定（χ^2 分析、分散分析）を用い、群間の不均衡について有意水準（両側 5%）を目安として検討した結果、いずれの項目においても群間に偏りはみられなかった。

表 2.7.4.1.3-1　RIN-1 試験の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[*1]
性別 　男性 　女性	 2 例（10.5%） 17 例（89.5%）	 0 例（0.0%） 19 例（100.0%）	 F: 0.4865
身長（cm） 　平均値±標準偏差 　中央値（最小値、最大値）	 158.1 ± 8.1 158.0（144、172）	 157.4 ± 6.6 159.0（141、167）	 -
体重（kg） 　平均値±標準偏差 　中央値（最小値、最大値）	 56.4 ± 11.8 57.0（38、90）	 60.1 ± 9.8 59.0（40、81）	 -
人種 　日本人 　その他	 19 例（100.0%） 0 例（0.0%）	 19 例（100.0%） 0 例（0.0%）	 F: -
同意取得時年齢（歳） 　平均値±標準偏差 　中央値（最小値、最大値）	 52.0 ± 13.8 53.0（23、78）	 51.3 ± 15.1 47.0（32、78）	 t: 0.8849
NMOSD 発症年齢（歳） 　平均値±標準偏差 　中央値（最小値、最大値）	 44.5 ± 15.3 46.0（21、68）	 42.2 ± 14.0 45.0（21、63）	 t: 0.6291
罹病期間（ヵ月） 　平均値±標準偏差 　中央値（最小値、最大値）	 92.6 ± 73.8 119.0（6、229）	 110.3 ± 100.3 80.0（5、409）	 t: 0.5386
割付前 2 年間の再発の有無 　なし 　あり	 7 例（36.8%） 12 例（63.2%）	 8 例（42.1%） 11 例（57.9%）	 F: 1.0000

表 2.7.4.1.3-1　RIN-1 試験の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*1
割付前 2 年間の再発回数 　平均値±標準偏差 　中央値（最小値、最大値）	 1.5 ± 2.0 1.0（0、8）	 0.9 ± 1.2 1.0（0、5）	 t: 0.2563
併用ステロイド薬投与量（プレドニゾロン換算） 　5～10 mg/day 　11～20 mg/day 　21～30 mg/day	 5 例（26.3%） 10 例（52.6%） 4 例（21.1%）	 6 例（31.6%） 9 例（47.4%） 4 例（21.1%）	 W: 0.8238
EDSS 　平均値±標準偏差 　中央値（最小値、最大値）	 3.74 ± 1.99 3.50（0、6.5）	 3.84 ± 2.15 4.00（1、7）	 t: 0.8765
QOSI（合計スコア） 　平均値±標準偏差 　中央値（最小値、最大値）	 11.3 ± 8.4 11.0（0、26）	 10.3 ± 9.9 6.0（1、33）	 t: 0.7393
既往歴の有無 　なし 　あり	 9 例（47.4%） 10 例（52.6%）	 13 例（68.4%） 6 例（31.6%）	 F: 0.3245
合併症の有無 　なし 　あり	 0 例（0.0%） 19 例（100.0%）	 1 例（5.3%） 18 例（94.7%）	 F: 1.0000
抗 AQP-4 抗体価 　平均値±標準偏差 　中央値（最小値、最大値）	 14.08 ± 14.64 4.50（1.5、40）	 14.24 ± 16.67 3.20（1.5、40）	 t: 0.9746

*1　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、表 12-10 より作成。

表 2.7.4.1.3-2　RIN-1 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS 及び安全性解析集団）（追加解析）

項目	本薬群 （n = 19）	プラセボ群 （n = 18）	p 値*1
性別 　男性 　女性	 2 例（10.5%） 17 例（89.5%）	 0 例（0.0%） 18 例（100.0%）	 F: 0.4865
身長（cm） 　平均値±標準偏差 中央値（最小値、最大値）	 158.1 ± 8.1 158.0（144、172）	 157.5 ± 6.8 159.0（141、167）	 -
体重（kg） 　平均値±標準偏差 中央値（最小値、最大値）	 56.4 ± 11.8 57.0（38、90）	 60.0 ± 10.1 59.0（40、81）	 -
人種 　日本人 　その他	 19 例（100.0%） 0 例（0.0%）	 18 例（100.0%） 0 例（0.0%）	 F: -

表 2.7.4.1.3-2　RIN-1 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS 及び安全性解析集団）（追加解析）（続き）

項目	本薬群 （n = 19）	プラセボ群 （n = 18）	p 値[*1]
同意取得時年齢（歳） 　平均値±標準偏差 　中央値（最小値、最大値）	 52.0 ± 13.8 53.0（23、78）	 50.7 ± 15.3 46.0（32、78）	 t: 0.7910
NMOSD 発症年齢（歳） 　平均値±標準偏差 　中央値（最小値、最大値）	 44.5 ± 15.3 46.0（21、68）	 42.0 ± 14.4 44.0（21、63）	 t: 0.6082
罹病期間（ヵ月） 　平均値±標準偏差 　中央値（最小値、最大値）	 92.6 ± 73.8 119.0（6、229）	 105.6 ± 101.0 77.5（5、409）	 t: 0.6556
割付前 2 年間の再発の有無 　なし 　あり	 7 例（36.8%） 12 例（63.2%）	 7 例（38.9%） 11 例（61.1%）	 F: 1.0000
割付前 2 年間の再発回数 　平均値±標準偏差 　中央値（最小値、最大値）	 1.5 ± 2.0 1.0（0、8）	 0.9 ± 1.3 1.0（0、5）	 t: 0.3064
併用ステロイド薬投与量（プレドニゾロン換算） 　5～10 mg/day 　11～20 mg/day 　21～30 mg/day	 5 例（26.3%） 10 例（52.6%） 4 例（21.1%）	 5 例（27.8%） 9 例（50.0%） 4 例（22.2%）	 W: 1.0000
EDSS 　平均値±標準偏差 　中央値（最小値、最大値）	 3.74 ± 1.99 3.50（0、6.5）	 3.94 ± 2.17 4.00（1、7）	 t: 0.7631
QOSI（合計スコア） 　平均値±標準偏差 　中央値（最小値、最大値）	 11.3 ± 8.4 11.0（0、26）	 10.6 ± 10.1 7.0（1、33）	 t: 0.8317
既往歴の有無 　なし 　あり	 9 例（47.4%） 10 例（52.6%）	 13 例（72.2%） 5 例（27.8%）	 F: 0.1837
合併症の有無 　なし 　あり	 0 例（0.0%） 19 例（100.0%）	 1 例（5.6%） 17 例（94.4%）	 F: 0.4865
抗 AQP-4 抗体価 　平均値±標準偏差 　中央値（最小値、最大値）	 14.08 ± 14.64 4.50（1.5、40）	 14.86 ± 16.93 3.80（1.5、40）	 t: 0.8820

*1　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　14.1.5（追加解析）、14.3.4.21（追加解析）より作成。

2.　IDEC-C2B8-A1 試験

全登録症例の人口統計学的基準値の特性を表 2.7.4.1.3-3 に示す。

表 2.7.4.1.3-3　IDEC-C2B8-A1 試験の人口統計学的基準値（全登録症例）

	500 mg 群 （n = 5）	1000 mg 群 （n = 10）
性別		
男性	0 例（0.0%）	1 例（10.0%）
女性	5 例（100.0%）	9 例（90.0%）
身長（cm）		
平均値±標準偏差	151.1 ± 7.5	157.5 ± 6.0
中央値（最小値、最大値）	152.5（142.1、161）	157.5（146、166）
体重（kg）		
平均値±標準偏差	52.1 ± 15.6	56.6 ± 13.2
中央値（最小値、最大値）	50.0（32.3、75.2）	53.1（41、87）
同意取得時年齢（歳）		
平均値±標準偏差	36.0 ± 12.7	31.9 ± 10.7
中央値（最小値、最大値）	34.0（21、55）	29.0（20、48）

参照：5.3.5.4-1　表 16.2.4.1-1 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

各試験の有害事象の概要及び比較的よくみられた有害事象は以下のとおりである。

1. RIN-1 試験

SAF における有害事象及び薬物有害反応の概要を表 2.7.4.2.1.1-1 及び表 2.7.4.2.1.1-2 に示す。また、SAF から、治験薬の割付手順不遵守により実薬であるリツキシマブが投与されたプラセボ群の 1 例を除外した追加解析での有害事象及び薬物有害反応の概要を表 2.7.4.2.1.1-3 及び表 2.7.4.2.1.1-4 に示す。

表 2.7.4.2.1.1-1　RIN-1 試験の有害事象の概要（SAF）

	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：5.3.5.1-1　表 12-1。

表 2.7.4.2.1.1-2　RIN-1 試験の薬物有害反応の概要（SAF）

	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：5.3.5.1-1　表 12-2。

表 2.7.4.2.1.1-3　RIN-1 試験の有害事象の概要（SAF）（追加解析）

	本薬群（n = 19）		プラセボ群（n = 18）	
	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全ての有害事象	134	17（89.5）	80	16（88.9）
重症度別				
グレード 1	114	8（42.1）	67	10（55.6）
グレード 2	14	5（26.3）	9	4（22.2）
グレード 3	6	4（21.1）	4	2（11.1）
因果関係別				
関連なし	51	0*	45	4（22.2）*
関連あるかもしれない	63	8（42.1）	30	10（55.6）
たぶん関連あり	9	2（10.5）	0	0
関連あり	11	7（36.8）	5	2（11.1）
重篤な有害事象	4	3（15.8）	4	2（11.1）
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：5.3.5.1-1　14.3.1.1（追加解析）。

表 2.7.4.2.1.1-4　RIN-1 試験の薬物有害反応の概要（SAF）（追加解析）

	本薬群（n = 19）		プラセボ群（n = 18）	
	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全ての薬物有害反応	83	17（89.5）	35	12（66.7）
重症度別				
グレード 1	75	12（63.2）	33	10（55.6）
グレード 2	4	2（10.5）	2	2（11.1）
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（55.6）
たぶん関連あり	9	2（10.5）	0	0
関連あり	11	7（36.8）	5	2（11.1）
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：5.3.5.1-1　14.3.1.2（追加解析）。

また、RIN-1 試験において SAF に認められた全ての有害事象の器官別大分類別・症状別発現割合を付録 2.7.4.7-1 に示した。

比較的よくみられる有害事象として、プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が 10%以上高かった有害事象を表 2.7.4.2.1.1-5 に示す。

表 2.7.4.2.1.1-5　RIN-1 試験において本薬群で 10%以上発現割合の高かった有害事象（SAF）

（MedDRA version 21.1）

SOC	本薬群 n = 19		プラセボ群 n = 19		
PT	件数	例数(%)	件数	例数(%)	p 値
感染症および寄生虫症	34	14(73.7)	27	12(63.2)	0.7281
咽頭炎	4	4(21.1)	2	1(5.3)	0.3398
結膜炎	2	2(10.5)	0	0	0.4865
尿路感染	2	2(10.5)	0	0	0.4865
蜂巣炎	3	2(10.5)	0	0	0.4865
代謝および栄養障害	4	4(21.1)	2	2(10.5)	0.6599
眼障害	10	7(36.8)	5	4(21.1)	0.4756
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	5(26.3)	5	3(15.8)	0.6928
上気道の炎症	4	4(21.1)	1	1(5.3)	0.3398
腎および尿路障害	3	3(15.8)	0	0	0.2297
一般・全身障害および投与部位の状態	5	2(10.5)	2	2(10.5)	1.0000
発熱	4	2(10.5)	0	0	0.4865
傷害、中毒および処置合併症	25	11(57.9)	3	2(10.5)	0.0051
脊椎圧迫骨折	2	2(10.5)	0	0	0.4865
注入に伴う反応	18	7(36.8)	0	0	0.0080

参照：付録 2.7.4.7-1 より作成。

本薬群とプラセボ群を比較して、本薬群で 10%以上発現割合の高かった器官別大分類（SOC）は、「感染症および寄生虫症」、「代謝および栄養障害」、「眼障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「腎および尿路障害」及び「傷害、中毒および処置合併症」であり、基本語（PT）は「咽頭炎」、「結膜炎」、「尿路感染」、「蜂巣炎」、「上気道の炎症」、「発熱」、「脊椎圧迫骨折」及び「注入に伴う反応」であった。これらの事象のうち、統計的に有意な差が認められたのは、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。

2.　IDEC-C2B8-A1 試験

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」により死亡したが、治験薬との因果関係が否定されている（2.7.4.2.1.2 参照）。全登録症例に認められた全ての有害事象の症状別発現割合を付録 2.7.4.7-2 に示した。

比較的よくみられた有害事象として、500 mg 群と比較して 1000 mg 群で発現割合が 20%以上高かった有害事象を表 2.7.4.2.1.1-6 に示す。

表 2.7.4.2.1.1-6　IDEC-C2B8-A1 試験において 1000 mg 群で 20%以上発現割合の高かった有害事象（全登録症例）

SOC PT	500 mg 群 n = 5 例数　（%）	1000 mg 群 n = 10 例数　（%）
全体	5　（100.0）	10　（100.0）
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	1　（20.0）	4　（40.0）
胃腸障害		
嘔吐	0　（0.0）	2　（20.0）
神経系障害		
浮動性めまい	0　（0.0）	3　（30.0）
臨床検査		
体重増加	0　（0.0）	2　（20.0）
全身障害および投与局所様態		
倦怠感	0　（0.0）	2　（20.0）
皮膚および皮下組織障害		
ざ瘡	0　（0.0）	2　（20.0）
過角化	0　（0.0）	2　（20.0）
発疹	0　（0.0）	2　（20.0）
眼障害		
眼充血	0　（0.0）	2　（20.0）
代謝および栄養障害		
食欲不振	0　（0.0）	2　（20.0）

参照：付録 2.7.4.7-2 より作成。

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. RIN-1 試験

RIN-1 試験では、死亡例は認められなかった。

2. IDEC-C2B8-A1 試験

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。

その他の症例に死亡例は認められなかった。

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

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. RIN-1 試験

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。RIN-1 試験で認められた重篤な有害事象を表 2.7.4.2.1.3-1 に示す。本薬との関連性が否定できない事象が本薬群の 2 例に 2 件（爪感染、子宮癌）認められたが、いずれの事象も回復が確認された。

表 2.7.4.2.1.3-1　RIN-1 試験で発現した重篤な有害事象

群	症例番号	疾患名（PT）	投与からの日数	重症度	因果関係	持続日数	転帰
本薬群	RIN01-04	脊椎圧迫骨折	77	3	なし	146	回復
		爪感染	359	3	あるかもしれない	148	回復
	RIN01-10	複視	96	3	なし	2	回復
	RIN01-18	子宮癌	519	3	あるかもしれない	241	回復
プラセボ群	RIN01-03	緑内障	41	3	なし	9	回復
		眼出血	52	3	なし	14	回復
	RIN05-04	視力低下	386	3	なし	33	回復
		白質病変	501	3	なし	10	軽快

参照：5.3.5.1-1　表 12-5 より作成。

2. IDEC-C2B8-A1 試験

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。IDEC-C2B8-A1 試験で認められた重篤な有害事象を表 2.7.4.2.1.3-2 に示す。本薬との関連性が否定できない事象が 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。

表 2.7.4.2.1.3-2　IDEC-C2B8-A1 試験で発現した重篤な有害事象

群	症例番号	疾患名（PT）	投与からの日数	重症度	因果関係	持続日数	転帰
500 mg 群	ST-02	細菌性肺炎	196	3	不明	16	消失
		硬膜下血腫	214	5	なし	-	死亡
		脳ヘルニア	214	5	なし	-	死亡
	ST-03	骨髄炎	192	3	なし	-	未回復
		褥瘡性潰瘍	157	2	なし	-	未回復
1000 mg 群	ST-05	感染性腸炎	55	3	不明	18	消失
		食欲不振	93	2	なし	13	消失
		頭痛	93	1	なし	13	消失
		倦怠感	93	2	なし	13	消失
	TY-01	胸水*	-	-	なし	-	-
		細菌性肺炎	71	2	あり	11	消失
	TS-01	関節痛	131	3	なし	13	消失
		背部痛	131	3	なし	13	消失

*　治験開始時から認められていた「基礎疾患（SLE）に伴う事象」であり、有害事象と判断されず、症例報告書に記録されなかった。

参照：5.3.5.4-1　表 12.3.1、表 16.2.4.1-1、表 16.2.7.1 より作成。

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　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. RIN-1 試験

RIN-1 試験において、本薬に起因して治療中止に至る有害事象は認められなかった。

2. IDEC-C2B8-A1 試験

IDEC-C2B8-A1 試験において、本薬に起因して治療中止に至る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

本薬に特徴的な有害事象である infusion reaction、感染症、B 型肝炎の再活性化、好中球減少症、血液毒性、心臓障害、及び血管障害について、以下に示す。また、本薬の重大な副作用のうち、NMOSD の疾患領域と関係のある「進行性多巣性白質脳症（PML）」についても、各試験での発現状況を以下に示す。

2.7.4.2.1.5.1　Infusion reaction

1.　RIN-1 試験

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、本薬群では 7 例（36.8%）に 18 件認められたが、プラセボ群には認められず、本薬群で統計的に有意に高い発現割合であった（p＝0.0080）。発現した時期を表 2.7.4.2.1.5.1-1 に示す。導入治療では、1 コース目の 1 回目の本薬投与時が 7 件、1 コース目 2 回目の本薬投与時が 4 件、1 コース目の 4 回目の本薬投与時が 1 件であった。維持治療では、1 コース目の 1 回目の本薬投与時が 1 件、1 コース目の 2 回目の本薬投与時が 1 件、2 コース目の 1 回目の本薬投与時が 1 件、2 コース目の 2 回目の本薬投与時が 3 件であった。全 18 件のうち、グレード 2 は 1 件（導入治療の 1 コース目の 1 回目の本薬投与時に発現）のみであり、残りの 17 件はグレード 1 であった。また、全 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 2.7.4.2.1.5.1-1　RIN-1 試験で本薬群に発現した 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：5.3.5.1-1　16.2.7.2、16.2.9.1 より作成。

2.　IDEC-C2B8-A1 試験

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。IDEC-C2B8-A1 試験で認められた infusion reaction の一覧を表 2.7.4.2.1.5.1-2 に示す。

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を発現した 1 症例を除き、短期間に回復した。

表 2.7.4.2.1.5.1-2　IDEC-C2B8-A1 試験で発現した infusion reaction

群	症例番号	有害事象名（PT）	投与からの日数	重症度	持続日数	支持療法の有無	転帰
500 mg 群	ST-01	血圧上昇	1	1	1	無	消失
	ST-03	頭痛	15	1	4	無	消失
1000 mg 群	SMT-02	感覚減退	15	2	2	有	消失
	TM-01	浮腫	1	2	2	有	消失
		浮腫	15	2	2	有	消失
	ST-04	紅斑	1	1	1	無	消失
		血圧上昇	1	1	1	無	消失
	OS-02	眼瞼浮腫	15	1	3	無	消失
		末梢性浮腫	15	1	3	無	消失
	TY-01	潮紅	16	1	2	無	消失
	ST-06	呼吸困難	1	1	1	無	消失
		熱感	1	1	-	無	不明
		頭痛	15	1	1	無	消失

参照：5.3.5.4-1　表 14.3.2 より作成。

2.7.4.2.1.5.2　感染症

1.　RIN-1 試験

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 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、発現割合に統計的な有意差は認められなかった（p = 0.7281）（付録 2.7.4.7-1 参照）。

重症度（グレード）別の各事象の発現例数、発現割合を表 2.7.4.2.1.5.2-1 に示す。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、本薬投与から 359 日後に発現した事象であり、処置後、事象発現から 148 日後に回復を確認している（2.7.4.2.1.3 参照）。その他の事象は全てグレード 1 又は 2 であった。

表 2.7.4.2.1.5.2-1　RIN-1 試験の重症度別の感染症の発現例数、発現割合

発現例数（%）

SOC PT	本薬群 （n = 19）			プラセボ群 （n = 19）		
	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 1	グレード 2	グレード 3
感染症および寄生虫症	11(57.9)	2(10.5)	1(5.3)	9(47.4)	3(15.8)	0
インフルエンザ	0	0	0	1(5.3)	0	0
トリコモナス外陰膣炎	1(5.3)	0	0	0	0	0
マラセチア感染	0	0	0	1(5.3)	0	0
胃腸炎	0	0	0	1(5.3)	0	0
咽頭炎	4(21.1)	0	0	1(5.3)	0	0
外陰部膣カンジダ症	0	0	0	1(5.3)	0	0
気管支炎	0	0	0	2(10.5)	0	0
結膜炎	2(10.5)	0	0	0	0	0
歯周炎	1(5.3)	0	0	0	0	0
歯肉炎	1(5.3)	0	0	0	0	0
上咽頭炎	6(31.6)	1(5.3)	0	6(31.6)	3(15.8)	0
足部白癬	1(5.3)	0	0	0	0	0
爪の皮膚糸状菌症	1(5.3)	0	0	1(5.3)	0	0
爪囲炎	0	1(5.3)	0	0	0	0
爪感染	0	0	1(5.3)	0	0	0
尿路感染	1(5.3)	1(5.3)	0	0	0	0
肺炎	0	0	0	1(5.3)	0	0
白癬感染	1(5.3)	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	1(5.3)	0	0	1(5.3)	0	0
蜂巣炎	1(5.3)	1(5.3)	0	0	0	0
癜風	0	0	0	1(5.3)	0	0
膀胱炎	2(10.5)	0	0	0	1(5.3)	0

参照：5.3.5.1-1　表 12-4、14.3.1.3.より作成。

2.　IDEC-C2B8-A1 試験

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。重症度（grade）別の各事象の発現例数、発現割合を表 2.7.4.2.1.5.2-2 に示す。

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（2.7.4.2.1.3 参照）。その他の事象は全て grade 1 又は 2 であった。

表 2.7.4.2.1.5.2-2　IDEC-C2B8-A1 試験の重症度別の感染症の発現例数、発現割合

発現例数（%）

SOC PT	500 mg 群 （n = 5）			1000 mg 群 （n = 10）		
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 1	Grade 2	Grade 3
感染症および寄生虫症	0	3(60.0)	2(40.0)	1(10.0)	5(50.0)	1(10.0)
鼻咽頭炎	1(20.0)	0	0	3(30.0)	1(10.0)	0
上気道感染	0	2(40.0)	0	0	2(20.0)	0
尿路感染	0	2(40.0)	0	0	1(10.0)	0
細菌性肺炎	0	0	1(20.0)	0	1(10.0)	0
膀胱炎	0	1(20.0)	0	0	1(10.0)	0
副鼻腔炎	0	2(40.0)	0	0	0	0
感染性腸炎	0	0	0	0	0	1(10.0)
インフルエンザ	0	1(20.0)	0	0	0	0
急性気管支炎	0	0	0	0	1(10.0)	0
腎盂腎炎	0	0	0	0	1(10.0)	0
膣カンジダ症	0	0	0	0	1(10.0)	0
慢性気管支炎	0	0	0	0	1(10.0)	0
足部白癬	0	0	0	0	1(10.0)	0
単純ヘルペス	0	0	0	0	1(10.0)	0
帯状疱疹	0	0	0	0	1(10.0)	0
爪感染	0	0	0	0	1(10.0)	0
爪白癬	0	0	0	0	1(10.0)	0
禿瘡	0	1(20.0)	0	0	0	0
白癬感染	0	1(20.0)	0	0	0	0
縫合糸膿瘍	0	0	0	0	1(10.0)	0
癜風	0	0	0	0	1(10.0)	0
咽頭炎	0	0	0	1(10.0)	0	0
骨髄炎	0	0	1(20.0)	0	0	0

参照：5.3.5.4-1　表 12.2.2-3 より作成。

2.7.4.2.1.5.3　　B 型肝炎の再活性化

1.　RIN-1 試験

RIN-1 試験では、選択・除外基準により B 型肝炎ウイルス陽性患者は除外された。RIN-1 試験を通じて B 型肝炎の再活性化は認められなかった。

2.　IDEC-C2B8-A1 試験

IDEC-C2B8-A1 試験では、選択・除外基準により B 型肝炎ウイルス陽性患者は除外された。IDEC-C2B8-A1 試験を通じて B 型肝炎の再活性化は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.4　　好中球減少症

1.　RIN-1 試験

RIN-1 試験では、プラセボ群には好中球減少に関する有害事象は認められなかったが、本薬群ではグレード 3 の好中球数減少が 1 例（5.3%）に 1 件認められた。本症例は、グレード 3 であったものの、発現後 5 日目に無処置にて回復が確認されている。

2.　IDEC-C2B8-A1 試験

IDEC-C2B8-A1 試験では、好中球減少に関する有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.5　　血液毒性

1.　RIN-1 試験

RIN-1 試験において、器官別大分類（SOC）が「血液およびリンパ系障害」の血液毒性は、本薬群で 1 例（5.3%）に 2 件（貧血）、プラセボ群で 2 例（10.5%）に 2 件（鉄欠乏性貧血及び貧血）認められた。また、器官別大分類（SOC）が「臨床検査」の血液毒性は、リンパ球数減少が本薬群の 2 例（10.5%）に 3 件、プラセボ群の 1 例（5.3%）に 1 件、好中球数減少が本薬群の 1 例（5.3%）に 1 件、白血球数減少が本薬群の 1 例（5.3%）に 1 件認められた。このうち、本薬群の 1 例に認められた白血球数減少及び好中球数減少のみグレード 3 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。その他の事象は全てグレード 1 であった。また、貧血及び鉄欠乏性貧血は本薬との関連性が否定されたが、リンパ球数減少、好中球数減少及び白血球数減少はいずれも本薬との関連性が否定されなかった。

2.　IDEC-C2B8-A1 試験

IDEC-C2B8-A1 試験において発現した血液毒性を表 2.7.4.2.1.5.5-1 に示す。Grade 3 の事象は、1000 mg 群で白血球数減少が 1 例（10.0%）に認められたのみであり、シクロホスファミドの影響又は病気の進行に伴う異常値の発現と判定され、本薬との関連性は否定された。

表 2.7.4.2.1.5.5-1　IDEC-C2B8-A1 試験の重症度別の血液毒性の発現例数、発現割合

発現例数（%）

SOC PT	500 mg 群 （n = 5）				1000 mg 群 （n = 10）			
	Grade				Grade			
	規定なし	1	2	3	規定なし	1	2	3
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	1(10.0%)	0	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	0	1(10.0%)	0	0
臨床検査	1(20.0%)	2(40.0%)	2(40.0%)	0	1(10.0%)	3(30.0%)	5(50.0%)	1(10.0%)
Ｂリンパ球数減少	5(100.0%)	0	0	0	10(100.0%)	0	0	0
血沈異常	4(80.0%)	0	0	0	10(100.0%)	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	2(40.0%)	2(40.0%)	0	0	5(50.0%)	3(30.0%)	0
Ｔリンパ球数増加	4(80.0%)	0	0	0	8(80.0%)	0	0	0
赤血球数減少	2(40.0%)	0	0	0	6(60.0%)	0	0	0
白血球数増加	2(40.0%)	1(20.0%)	0	0	4(40.0%)	0	0	0
白血球数減少	0	0	0	0	0	1(10.0%)	4(40.0%)	1(10.0%)
ヘマトクリット減少	1(20.0%)	0	0	0	5(50.0%)	0	0	0
血中フィブリノゲン増加	1(20.0%)	0	0	0	5(50.0%)	0	0	0
血中フィブリノゲン減少	0	1(20.0%)	0	0	0	3(30.0%)	0	0
血小板数減少	0	0	0	0	1(10.0%)	3(30.0%)	0	0
ヘマトクリット増加	1(20.0%)	0	0	0	2(20.0%)	0	0	0
赤血球数増加	2(40.0%)	0	0	0	1(10.0%)	0	0	0
Ｔリンパ球数減少	1(20.0%)	0	0	0	1(10.0%)	0	0	0
血小板数増加	0	0	0	0	2(20.0%)	0	0	0

参照：5.3.5.4-1　表 16.2.7.1、表 16.2.7.2 より作成。

2.7.4.2.1.5.6　心臓障害

1.　RIN-1 試験

RIN-1 試験において、器官別大分類（SOC）が「心臓障害」の心臓障害は本薬群、プラセボ群共に認められなかった。

2.　IDEC-C2B8-A1 試験

IDEC-C2B8-A1 試験において、器官別大分類（SOC）が「心臓障害」の心臓障害は、500 mg 群で 2 例に 2 件（いずれも動悸）、1000 mg 群で 1 例に 1 件（頻脈）認められたが、いずれも grade 1 であった。

2.7.4.2.1.5.7　血管障害

1.　RIN-1 試験

RIN-1 試験において、器官別大分類（SOC）が「血管障害」の血管障害は、本薬群の 1 例に 2 件（いずれも潮紅）、プラセボ群の 2 例に 2 件（血管炎、高血圧）認められた。このうち、プラセボ群に認められた血管炎はグレード 2 であったが、その他の事象はいずれもグレード 1 であった。

2.　IDEC-C2B8-A1 試験

IDEC-C2B8-A1 試験において、器官別大分類（SOC）が「血管障害」の血管障害は、500 mg 群の 1 例に 1 件（高血圧）、1000 mg 群の 1 例に 1 件（潮紅）認められた。このうち、500 mg 群に認められた高血圧は grade 2 であったが、1000 mg 群に認められた潮紅は grade 1 であった。

2.7.4.2.1.5.8　進行性多巣性白質脳症（PML）

1.　RIN-1 試験

RIN-1 試験において、進行性多巣性白質脳症の発現は認められなかった。

2.　IDEC-C2B8-A1

IDEC-C2B8-A1 試験において、進行性多巣性白質脳症の発現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.　RIN-1 試験

死亡、その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述が、治験総括報告書に示されている（5.3.5.1-1　12.3.2）。

2.　IDEC-C2B8-A1 試験

死亡、その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述が、治験総括報告書に示されている（5.3.5.4-1　12.3.2）。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

2.7.4.3.1　血液学的、生化学的及び尿検査

1.　RIN-1 試験

RIN-1 試験において、本薬群の 2 例（10.5%）、プラセボ群の 6 例（31.5%）に臨床検査に関連する有害事象が認められた。臨床検査に関連する有害事象を表 2.7.4.3.1-1 に示す。このうち、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（2.7.4.2.1.5.5 参照）。

表 2.7.4.3.1-1　RIN-1 試験の臨床検査に関連する有害事象（SAF）

SOC	本薬群 n = 19		プラセボ群 n = 19		
PT	件数	例数(%)	件数	例数(%)	p 値
臨床検査	5	2(10.5)	7	6(31.6)	0.2320
C-反応性蛋白増加	0	0	1	1(5.3)	1.0000
リンパ球数減少	3	2(10.5)	1	1(5.3)	1.0000
血圧低下	0	0	2	2(10.5)	0.4865
血中クレアチンホスホキナーゼ異常	0	0	1	1(5.3)	1.0000
好中球数減少	1	1(5.3)	0	0	1.0000
尿中ケトン体陽性	0	0	1	1(5.3)	1.0000
尿中血陽性	0	0	1	1(5.3)	1.0000
白血球数減少	1	1(5.3)	0	0	1.0000

参照：5.3.5.1-1　表 12-6。

2.　IDEC-C2B8-A1 試験

IDEC-C2B8-A1 試験において、臨床検査値異常は全 15 例に認められた。全登録症例に認められた臨床検査値異常を付録 2.7.4.7-3 に示した。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、本薬との関連性が否定されなかった（不明）であったが、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。

2.7.4.3.2　免疫グロブリン

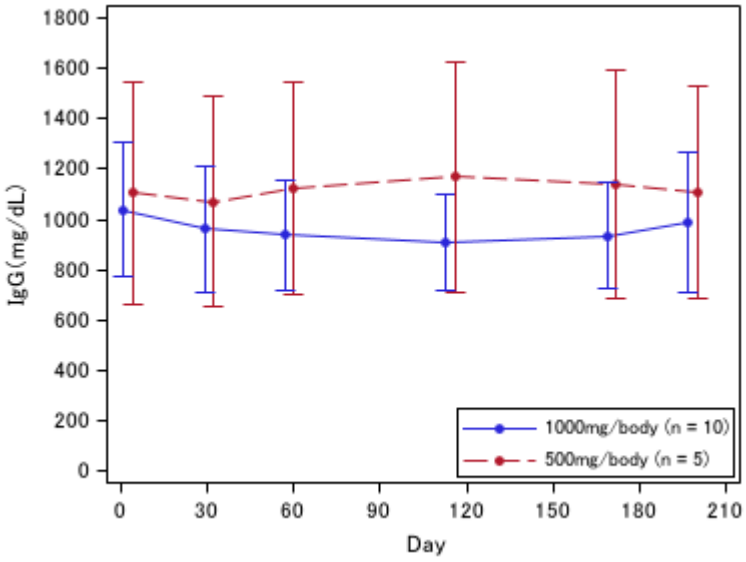
1.　RIN-1 試験

RIN-1 試験では、免疫グロブリン検査を実施しなかった。

2.　IDEC-C2B8-A1 試験

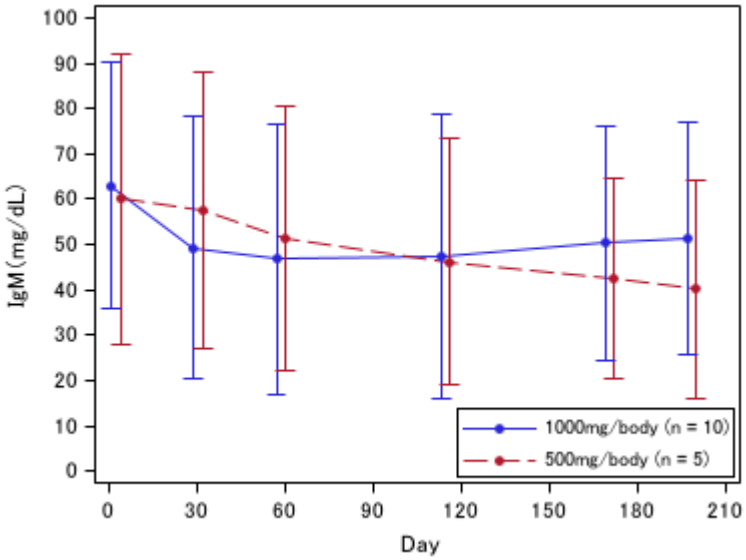
IDEC-C2B8-A1 試験では、本薬による B 細胞数減少の影響が懸念される免疫グロブリン（IgG、IgM、IgA）の推移を確認した。投与群毎の IgG、IgM、IgA の平均値の推移を図 2.7.4.3.2-1、図 2.7.4.3.2-2 及び図 2.7.4.3.2-3 に示す。

個々の症例においては、本薬との関連性が否定できない IgG 減少が 1000 mg 群の 2 例に認められたが、可逆的であった。IgM 及び IgA については、本薬との関連性が否定できない異常値は認められなかった。



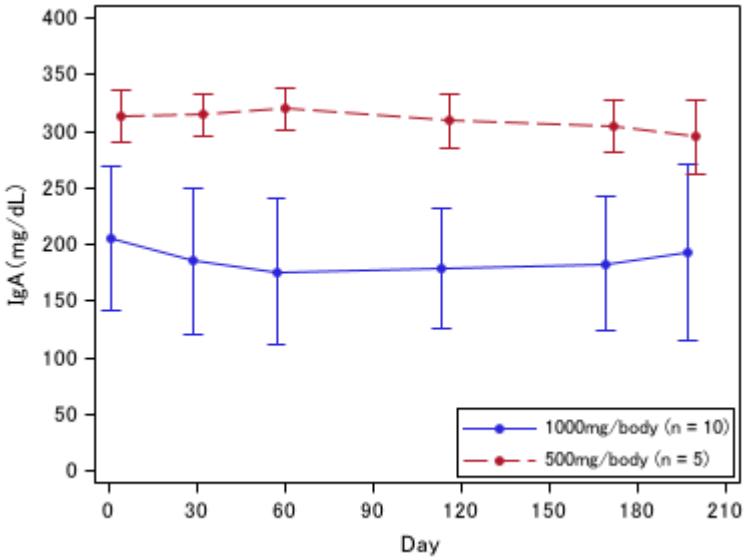
参照：5.3.5.4-1 表 16.2.6.2 より作成。

図 2.7.4.3.2-1　IDEC-C2B8-A1 試験の投与群毎の IgG 平均値の推移



参照：5.3.5.4-1 表 16.2.6.2 より作成。

図 2.7.4.3.2-2　IDEC-C2B8-A1 試験の投与群毎の IgM 平均値の推移



参照：5.3.5.4-1 表 16.2.6.2 より作成。

図 2.7.4.3.2-3　IDEC-C2B8-A1 試験の投与群毎の IgA 平均値の推移

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.　RIN-1 試験

RIN-1 試験では、バイタルサイン（体温、血圧、脈拍）に関連する有害事象は本薬群の 2 例（10.5%）に 4 件認められた発熱、及びプラセボ群の 2 例（10.5%）に 2 件認められた血圧低下、1 例（5.3%）に 1 件認められた高血圧のみであり、いずれもグレード 1 であった。その他、心電図、胸部レントゲン、体性感覚誘発電位、身体所見、身長、体重について検査したが、これらの検査に関する有害事象は認められなかった（5.3.5.1-1　12.7　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目参照）。

2.　IDEC-C2B8-A1 試験

IDEC-C2B8-A1 試験では、バイタルサイン（体温、血圧、脈拍）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。また、500 mg 群の 1 例と 1000 mg 群の 1 例で認められた血圧上昇は、本薬との関連性は不明と判断され、infusion reaction と判定された（2.7.4.2.1.5.1 参照）。さらに、1000 mg 群の 1 例で認められた頻脈について、本薬との関連性は不明と判断されたが、grade 1 であり、観察期間中に消失した。

また、体重増加が 1000 mg 群の 2 例に 2 件認められたが、いずれもステロイド薬が原因とされ、本薬との関連性は否定された（5.3.5.4-1　12.5　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目参照）。

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

1. RIN-1 試験

RIN-1 試験は症例数が各群 19 例と少なかったため、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. IDEC-C2B8-A1 試験

IDEC-C2B8-A1 試験は症例数が 500 mg 群 5 例、1000 mg 群 10 例と少なかったため、安全性に及ぼす内因性要因については検討しなかった。

2.7.4.5.2　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。

2.7.4.5.3　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。
作用機序の観点からは、本薬とステロイド薬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が、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 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（2.7.4.2.1.5.2 参照）。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

新たな情報は得られていない。

2.7.4.5.5　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

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。

本一変申請の対象疾患である NMOSD は、中枢神経系の炎症性脱髄疾患である。本薬は、これまでに中枢神経系領域の疾患に対する適応で承認を取得したことはなかったため、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について以下に示す。

RIN-1 試験において、神経系障害は本薬群の 7 例（36.8%）に 9 件、プラセボ群の 7 例（36.8%）に 7 件、精神障害は本薬群、プラセボ群共に、1 例（5.3%）に 1 件認められた。多く認められた事象は頭痛［本薬群 4 例（21.1%）に 5 件、プラセボ群 3 例（15.8%）に 3 件］であった。グレード 3 の事象はプラセボ群で認められた白質病変 1 件のみ、グレード 2 は本薬群に認められた異常感覚 1 件のみであり、その他の事象は全てグレード 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。

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、2006 年 6 月 23 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一変申請を行い、2008 年 1 月 25 日に承認された。

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、2011 年 9 月 15 日に再審査申請を行い、2021 年 6 月 9 日に薬機法第 14 条第 2 項 3 号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとする再審査結果が公示された。

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、一変申請を行い 2013 年 6 月 14 日に承認された。

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 日に承認され、10 年間の再審査期間が付与された。

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た。

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たことから一変申請を行い、2017 年 6 月 26 日に承認された。

「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た。

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たことから一変申請を行い、2020 年 2 月 21 日に承認された。

「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。

「全身性強皮症」については、本薬の有効性及び安全性を確認する目的で 2017 年 12 月から 2019 年 11 月まで実施された医師主導治験のデータ及び関連資料をもとに 2020 年 12 月 25 日に「全身性強皮症」に係る効能又は効果追加の一変申請を行い、2021 年 9 月 27 日に承認された。

2001 年 9 月の販売以降、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、2011 年 9 月の再審査申請後は、上述の一変申請による承認取得に対する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」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、2019 年 3 月 26 日に「CD20 陽性の慢性リンパ性白血病」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 3 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

略語：ABOi, ABO 血液型不適合; CLL, 慢性リンパ性白血病; 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

2011 年 9 月 15 日付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、PSUR）/ PBRER について、2019 年 11 月 18 日から 2020 年 11 月 17 日までの期間を対象とした報告（No. 1104188、2021 年 1 月 12 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 2019 年 11 月 18 日から 2020 年 11 月 17 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、2019 年 10 月 1 日から 2020 年 9 月 30 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]

＜その他の安全性情報（進行性多巣性白質脳症について）＞

[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 9 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

付録 2.7.4.7-1　RIN-1 試験で発現した全ての有害事象（安全性解析集団）
付録 2.7.4.7-2　IDEC-C2B8-A1 試験で発現した全ての有害事象（全登録症例）
付録 2.7.4.7-3　IDEC-C2B8-A1 試験で発現した全ての臨床検査値異常（全登録症例）
付録 2.7.4.7-4　NMOSD 患者に対して本薬を定期的に維持治療している公表文献の安全性の結果

付録 2.7.4.7-1　RIN-1 試験で発現した全ての有害事象（安全性解析集団）

（MedDRA version 21.1）

SOC	本薬群 n = 19		プラセボ群 n = 19		
PT	件数	例数(%)	件数	例数(%)	p 値
全体	134	17(89.5)	82	17(89.5)	1.0000
感染症および寄生虫症	34	14(73.7)	27	12(63.2)	0.7281
インフルエンザ	0	0	1	1(5.3)	1.0000
トリコモナス外陰腟炎	1	1(5.3)	0	0	1.0000
マラセチア感染	0	0	1	1(5.3)	1.0000
胃腸炎	0	0	1	1(5.3)	1.0000
咽頭炎	4	4(21.1)	2	1(5.3)	0.3398
外陰部腟カンジダ症	0	0	1	1(5.3)	1.0000
気管支炎	0	0	2	2(10.5)	0.4865
結膜炎	2	2(10.5)	0	0	0.4865
歯周炎	1	1(5.3)	0	0	1.0000
歯肉炎	1	1(5.3)	0	0	1.0000
上咽頭炎	11	7(36.8)	14	9(47.4)	0.7431
足部白癬	1	1(5.3)	0	0	1.0000
爪の皮膚糸状菌症	1	1(5.3)	1	1(5.3)	1.0000
爪囲炎	1	1(5.3)	0	0	1.0000
爪感染	1	1(5.3)	0	0	1.0000
尿路感染	2	2(10.5)	0	0	0.4865
肺炎	0	0	1	1(5.3)	1.0000
白癬感染	1	1(5.3)	0	0	1.0000
副鼻腔炎	1	1(5.3)	1	1(5.3)	1.0000
蜂巣炎	3	2(10.5)	0	0	0.4865
癜風	0	0	1	1(5.3)	1.0000
膀胱炎	3	2(10.5)	1	1(5.3)	1.0000
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	1(5.3)	0	0	1.0000
子宮癌	1	1(5.3)	0	0	1.0000
血液およびリンパ系障害	2	1(5.3)	2	2(10.5)	1.0000
鉄欠乏性貧血	0	0	1	1(5.3)	1.0000
貧血	2	1(5.3)	1	1(5.3)	1.0000
免疫系障害	1	1(5.3)	0	0	1.0000
薬物過敏症	1	1(5.3)	0	0	1.0000
代謝および栄養障害	4	4(21.1)	2	2(10.5)	0.6599
２型糖尿病	0	0	1	1(5.3)	1.0000
高血糖	1	1(5.3)	0	0	1.0000
食欲減退	1	1(5.3)	0	0	1.0000
脱水	0	0	1	1(5.3)	1.0000
低ナトリウム血症	1	1(5.3)	0	0	1.0000
低血糖	1	1(5.3)	0	0	1.0000
精神障害	1	1(5.3)	1	1(5.3)	1.0000

SOC	本薬群 n = 19		プラセボ群 n = 19		
PT	件数	例数(%)	件数	例数(%)	p 値
不眠症	1	1(5.3)	1	1(5.3)	1.0000
神経系障害	9	7(36.8)	7	7(36.8)	1.0000
異常感覚	1	1(5.3)	0	0	1.0000
下肢静止不能症候群	1	1(5.3)	0	0	1.0000
緊張性頭痛	0	0	1	1(5.3)	1.0000
傾眠	1	1(5.3)	0	0	1.0000
神経痛	0	0	1	1(5.3)	1.0000
頭痛	5	4(21.1)	3	3(15.8)	1.0000
白質病変	0	0	1	1(5.3)	1.0000
浮動性めまい	0	0	1	1(5.3)	1.0000
味覚異常	1	1(5.3)	0	0	1.0000
眼障害	10	7(36.8)	5	4(21.1)	0.4756
眼脂	3	1(5.3)	0	0	1.0000
眼出血	0	0	1	1(5.3)	1.0000
眼精疲労	1	1(5.3)	0	0	1.0000
結膜充血	1	1(5.3)	0	0	1.0000
結膜出血	1	1(5.3)	1	1(5.3)	1.0000
視力低下	0	0	1	1(5.3)	1.0000
硝子体浮遊物	1	1(5.3)	0	0	1.0000
白内障	0	0	1	1(5.3)	1.0000
複視	1	1(5.3)	0	0	1.0000
緑内障	1	1(5.3)	1	1(5.3)	1.0000
霰粒腫	1	1(5.3)	0	0	1.0000
血管障害	2	1(5.3)	2	2(10.5)	1.0000
血管炎	0	0	1	1(5.3)	1.0000
高血圧	0	0	1	1(5.3)	1.0000
潮紅	2	1(5.3)	0	0	1.0000
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	5(26.3)	5	3(15.8)	0.6928
咽頭紅斑	1	1(5.3)	1	1(5.3)	1.0000
咳嗽	1	1(5.3)	0	0	1.0000
口腔咽頭痛	1	1(5.3)	0	0	1.0000
喉頭不快感	0	0	3	1(5.3)	1.0000
上気道の炎症	4	4(21.1)	1	1(5.3)	0.3398
胃腸障害	10	6(31.6)	7	5(26.3)	1.0000
悪心	1	1(5.3)	0	0	1.0000
胃ポリープ	1	1(5.3)	0	0	1.0000
胃炎	1	1(5.3)	0	0	1.0000
下痢	1	1(5.3)	4	4(21.1)	0.3398
口内炎	0	0	3	3(15.8)	0.2297
腸炎	1	1(5.3)	0	0	1.0000
裂孔ヘルニア	1	1(5.3)	0	0	1.0000
嘔吐	4	1(5.3)	0	0	1.0000

SOC	本薬群 n = 19		プラセボ群 n = 19		
PT	件数	例数(%)	件数	例数(%)	p 値
肝胆道系障害	0	0	1	1(5.3)	1.0000
肝機能異常	0	0	1	1(5.3)	1.0000
皮膚および皮下組織障害	9	6(31.6)	5	5(26.3)	1.0000
そう痒症	1	1(5.3)	0	0	1.0000
円形脱毛症	0	0	1	1(5.3)	1.0000
紅斑	1	1(5.3)	0	0	1.0000
湿疹	1	1(5.3)	2	2(10.5)	1.0000
脱毛症	1	1(5.3)	0	0	1.0000
発疹	1	1(5.3)	0	0	1.0000
皮脂欠乏性湿疹	0	0	1	1(5.3)	1.0000
皮膚炎	0	0	1	1(5.3)	1.0000
皮膚乾燥	1	1(5.3)	0	0	1.0000
皮膚嚢腫	1	1(5.3)	0	0	1.0000
皮膚剥脱	1	1(5.3)	0	0	1.0000
薬疹	1	1(5.3)	0	0	1.0000
筋骨格系および結合組織障害	5	3(15.8)	5	4(21.1)	1.0000
関節炎	1	1(5.3)	0	0	1.0000
関節周囲炎	2	1(5.3)	0	0	1.0000
関節痛	0	0	1	1(5.3)	1.0000
筋肉痛	1	1(5.3)	0	0	1.0000
筋痙縮	1	1(5.3)	0	0	1.0000
背部痛	0	0	3	2(10.5)	0.4865
変形性関節症	0	0	1	1(5.3)	1.0000
腎および尿路障害	3	3(15.8)	0	0	0.2297
尿閉	1	1(5.3)	0	0	1.0000
頻尿	1	1(5.3)	0	0	1.0000
膀胱結石	1	1(5.3)	0	0	1.0000
生殖系および乳房障害	1	1(5.3)	0	0	1.0000
腟びらん	1	1(5.3)	0	0	1.0000
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	1	1(5.3)	1.0000
色覚異常	0	0	1	1(5.3)	1.0000
一般・全身障害および投与部位の状態	5	2(10.5)	2	2(10.5)	1.0000
倦怠感	1	1(5.3)	1	1(5.3)	1.0000
発熱	4	2(10.5)	0	0	0.4865
疲労	0	0	1	1(5.3)	1.0000
臨床検査	5	2(10.5)	7	6(31.6)	0.2320
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	1	1(5.3)	1.0000
リンパ球数減少	3	2(10.5)	1	1(5.3)	1.0000
血圧低下	0	0	2	2(10.5)	0.4865
血中クレアチンホスホキナーゼ異常	0	0	1	1(5.3)	1.0000
好中球数減少	1	1(5.3)	0	0	1.0000
尿中ケトン体陽性	0	0	1	1(5.3)	1.0000

SOC PT	本薬群 n = 19		プラセボ群 n = 19		p 値
	件数	例数(%)	件数	例数(%)	
尿中血陽性	0	0	1	1(5.3)	1.0000
白血球数減少	1	1(5.3)	0	0	1.0000
傷害、中毒および処置合併症	25	11(57.9)	3	2(10.5)	0.0051
筋損傷	1	1(5.3)	0	0	1.0000
挫傷	1	1(5.3)	0	0	1.0000
歯牙破折	0	0	1	1(5.3)	1.0000
手首関節骨折	0	0	1	1(5.3)	1.0000
脊椎圧迫骨折	2	2(10.5)	0	0	0.4865
節足動物刺傷	1	1(5.3)	0	0	1.0000
節足動物咬傷	1	1(5.3)	0	0	1.0000
足骨折	0	0	1	1(5.3)	1.0000
注入に伴う反応	18	7(36.8)	0	0	0.0080
凍瘡	1	1(5.3)	0	0	1.0000

参照：5.3.5.1-1　14.3.1.3。

付録 2.7.4.7-2　IDEC-C2B8-A1 試験で発現した全ての有害事象（全登録症例）

SOC PT	500 mg 群 n = 5 例数　（%）	1000 mg 群 n = 10 例数　（%）
全体	5　（100.0）	10　（100.0）
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	1　（20.0）	4　（40.0）
上気道感染	2　（40.0）	2　（20.0）
尿路感染	2　（40.0）	1　（10.0）
細菌性肺炎	1　（20.0）	1　（10.0）
膀胱炎	1　（20.0）	1　（10.0）
副鼻腔炎	2　（40.0）	0　（0.0）
感染性腸炎	0　（0.0）	1　（10.0）
インフルエンザ	1　（20.0）	0　（0.0）
急性気管支炎	0　（0.0）	1　（10.0）
腎盂腎炎	0　（0.0）	1　（10.0）
膣カンジダ症	0　（0.0）	1　（10.0）
慢性気管支炎	0　（0.0）	1　（10.0）
足部白癬	0　（0.0）	1　（10.0）
単純ヘルペス	0　（0.0）	1　（10.0）
帯状疱疹	0　（0.0）	1　（10.0）
爪感染	0　（0.0）	1　（10.0）
爪白癬	0　（0.0）	1　（10.0）
禿瘡	1　（20.0）	0　（0.0）
白癬感染	1　（20.0）	0　（0.0）
縫合糸膿瘍	0　（0.0）	1　（10.0）
癜風	0　（0.0）	1　（10.0）
咽頭炎	0　（0.0）	1　（10.0）
骨髄炎	1　（20.0）	0　（0.0）
胃腸障害		
下痢	2　（40.0）	3　（30.0）
嘔吐	0　（0.0）	2　（20.0）
便秘	1　（20.0）	1　（10.0）
下腹部痛	2　（40.0）	0　（0.0）
舌乾燥	1　（20.0）	0　（0.0）
悪心	1　（20.0）	0　（0.0）
胃不快感	0　（0.0）	1　（10.0）
上腹部痛	0　（0.0）	1　（10.0）
腹痛	0　（0.0）	1　（10.0）
腹部膨満	1　（20.0）	0　（0.0）
神経系障害		
頭痛	2　（40.0）	3　（30.0）
浮動性めまい	0　（0.0）	3　（30.0）
感覚減退	1　（20.0）	1　（10.0）
錯感覚	0　（0.0）	1　（10.0）

SOC	500 mg 群	1000 mg 群
	n = 5	n = 10
PT	例数　(%)	例数　(%)
アカシジア	0　(0.0)	1　(10.0)
企図振戦	1　(20.0)	0　(0.0)
臨床検査		
血圧上昇	1　(20.0)	3　(30.0)
体重増加	0　(0.0)	2　(20.0)
ｻｲﾄﾒｶﾞﾛｳｲﾙｽ抗原陽性	0　(0.0)	1　(10.0)
血中ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ増加	0　(0.0)	1　(10.0)
全身障害および投与局所様態		
末梢性浮腫	2　(40.0)	1　(10.0)
倦怠感	0　(0.0)	2　(20.0)
熱感	1　(20.0)	1　(10.0)
浮腫	0　(0.0)	1　(10.0)
注射部位反応	1　(20.0)	0　(0.0)
無力症	0　(0.0)	1　(10.0)
胸部不快感	1　(20.0)	0　(0.0)
疼痛	0　(0.0)	1　(10.0)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	1　(20.0)	2　(20.0)
関節痛	0　(0.0)	1　(10.0)
四肢痛	1　(20.0)	0　(0.0)
皮膚および皮下組織障害		
ざ瘡	0　(0.0)	2　(20.0)
過角化	0　(0.0)	2　(20.0)
発疹	0　(0.0)	2　(20.0)
そう痒症	1　(20.0)	1　(10.0)
そう痒性皮疹	1　(20.0)	0　(0.0)
皮膚潰瘍	1　(20.0)	0　(0.0)
褥瘡性潰瘍	1　(20.0)	0　(0.0)
紅斑	0　(0.0)	1　(10.0)
紫斑	1　(20.0)	0　(0.0)
皮下結節	0　(0.0)	1　(10.0)
皮膚線条	0　(0.0)	1　(10.0)
眼障害		
眼充血	0　(0.0)	2　(20.0)
アレルギー性結膜炎	0　(0.0)	1　(10.0)
眼瞼痛	1　(20.0)	0　(0.0)
眼痛	1　(20.0)	0　(0.0)
眼瞼浮腫	0　(0.0)	1　(10.0)
視覚異常	0　(0.0)	1　(10.0)
白内障	0　(0.0)	1　(10.0)
代謝および栄養障害		
食欲不振	0　(0.0)	2　(20.0)

SOC PT	500 mg 群 n = 5 例数　（%）	1000 mg 群 n = 10 例数　（%）
高血糖	0　（0.0）	1　（10.0）
低血糖症	0　（0.0）	1　（10.0）
傷害、中毒および処置合併症		
挫傷	1　（20.0）	1　（10.0）
圧迫骨折	0　（0.0）	1　（10.0）
擦過傷	0　（0.0）	1　（10.0）
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
気胸	0　（0.0）	1　（10.0）
呼吸困難	0　（0.0）	1　（10.0）
咽喉頭疼痛	0　（0.0）	1　（10.0）
生殖系および乳房障害		
機能性子宮出血	1　（20.0）	0　（0.0）
月経困難症	1　（20.0）	0　（0.0）
性器出血	1　（20.0）	0　（0.0）
精神障害		
不眠症	0　（0.0）	1　（10.0）
パニック発作	0　（0.0）	1　（10.0）
心臓障害		
動悸	1　（20.0）	0　（0.0）
頻脈	0　（0.0）	1　（10.0）
内分泌障害		
クッシング様	0　（0.0）	1　（10.0）
腎および尿路障害		
血尿	1　（20.0）	0　（0.0）
耳および迷路障害		
耳鳴	1　（20.0）	0　（0.0）
血管障害		
潮紅	0　（0.0）	1　（10.0）

参照：5.3.5.4-1　表 12.2.2-3 より作成。

付録 2.7.4.7-3　IDEC-C2B8-A1 試験で発現した全ての臨床検査値異常（全登録症例）

SOC PT	500 mg 群 n = 5 例数　(%)	1000 mg 群 n = 10 例数　(%)
臨床検査	5　(100.0)	10　(100.0)
Ｂリンパ球数減少	5　(100.0)	10　(100.0)
尿円柱	5　(100.0)	10　(100.0)
血沈異常	4　(80.0)	10　(100.0)
ヘモグロビン減少	4　(80.0)	8　(80.0)
血中アルブミン減少	4　(80.0)	8　(80.0)
Ｔリンパ球数増加	4　(80.0)	8　(80.0)
総蛋白減少	4　(80.0)	8　(80.0)
尿中蛋白陽性	4　(80.0)	7　(70.0)
尿中血陽性	4　(80.0)	7　(70.0)
補体成分Ｃ４減少	4　(80.0)	7　(70.0)
血中カリウム減少	3　(60.0)	6　(60.0)
Ｃ－反応性蛋白増加	4　(80.0)	5　(50.0)
補体成分Ｃ３減少	2　(40.0)	7　(70.0)
ＤＮＡ抗体陽性	3　(60.0)	5　(50.0)
血中免疫グロブリンＧ減少	2　(40.0)	6　(60.0)
血中免疫グロブリンM減少	3　(60.0)	5　(50.0)
赤血球数減少	2　(40.0)	6　(60.0)
血中リン減少	1　(20.0)	6　(60.0)
白血球数増加	3　(60.0)	4　(40.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	3　(60.0)	4　(40.0)
白血球数減少	0　(0.0)	6　(60.0)
腎クレアチニン・クリアランス減少	1　(20.0)	5　(50.0)
血中クレアチニン増加	1　(20.0)	5　(50.0)
腎クレアチニン・クリアランス増加	3　(60.0)	3　(30.0)
ヘマトクリット減少	1　(20.0)	5　(50.0)
血中フィブリノゲン増加	1　(20.0)	5　(50.0)
血中尿酸増加	2　(40.0)	4　(40.0)
補体因子減少	2　(40.0)	4　(40.0)
補体因子増加	2　(40.0)	4　(40.0)
血中カルシウム減少	0　(0.0)	5　(50.0)
血中リン増加	3　(60.0)	2　(20.0)
血中尿素増加	2　(40.0)	3　(30.0)
抗核抗体陽性	2　(40.0)	3　(30.0)
二本鎖ＤＮＡ抗体	1　(20.0)	4　(40.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1　(20.0)	3　(30.0)
血中フィブリノゲン減少	1　(20.0)	3　(30.0)
血小板数減少	0　(0.0)	4　(40.0)

SOC PT	500 mg 群 n = 5 例数　（%）	1000 mg 群 n = 10 例数　（%）
血中アルカリホスファターゼ減少	1　（20.0）	3　（30.0）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0　（0.0）	3　（30.0）
血中アルカリホスファターゼ増加	1　（20.0）	2　（20.0）
ヘマトクリット増加	1　（20.0）	2　（20.0）
血中免疫グロブリンＡ減少	0　（0.0）	3　（30.0）
赤血球数増加	2　（40.0）	1　（10.0）
血中ビリルビン増加	1　（20.0）	1　（10.0）
Ｔリンパ球数減少	1　（20.0）	1　（10.0）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少	1　（20.0）	1　（10.0）
カルジオリピン抗体陽性	0　（0.0）	2　（20.0）
血小板数増加	0　（0.0）	2　（20.0）
血中クレアチニン減少	2　（40.0）	0　（0.0）
血中クロール減少	2　（40.0）	0　（0.0）
血中尿素減少	0　（0.0）	2　（20.0）
血中ナトリウム減少	0　（0.0）	1　（10.0）
血中クロール増加	0　（0.0）	1　（10.0）
血中乳酸脱水素酵素減少	0　（0.0）	1　（10.0）
血中免疫グロブリンＧ増加	1　（20.0）	0　（0.0）
補体成分Ｃ３増加	0　（0.0）	1　（10.0）

参照：5.3.5.4-1　表 16.2.7.2 より作成。

付録 2.7.4.7-4　NMOSD 患者に対して本薬を定期的に維持治療している公表文献の安全性の結果

著者名（報告年）	国	文献の種類	対象症例	治療内容	安全性の結果
Uzunköprü C, et al. (2021)[17]	トルコ	後方視的観察研究	RTX 治療を少なくとも 12 ヵ月間継続している NMOSD 患者 85 例	導入治療：経口ステロイド薬と RTX の併用治療。RTX 375 mg/m^2/週×4 回（20 例）又は RTX 1000 mg/body/2 週×2 回（65 例）投与。 維持治療：RTX の単独治療。RTX 1000 mg/body/2 週×2 回を 6 ヵ月毎に投与。	AE は 85 例中 62 例（72.9%）で発現した。そのうち 3 例（3.5%）は RTX の治療中止に至る SAE であり、内訳は大葉性肺炎、尿路感染症、アナフィラキシーであった。ほとんどの AE は軽度から中等度であり、死亡や、PML 等の重篤な感染症は認められなかった。
Correa-Díaz EP, et al. (2021)[18]	エクアドル	後方視的解析	RTX 治療を少なくとも 6 ヵ月間継続している NMOSD 患者 23 例	RTX の単独治療。 RTX 1000 mg/body/2 週×2 回を 6 ヵ月毎に投与。	最も多く認められた AE は感染症であり、23 例中 15 例（65.2%）に認められた。このうち 2 例（8.69%）は重篤な感染症であった。PML は認められなかった。 Infusion reaction は 23 例中 10 例（43%）に発現したが、いずれも軽度であり、管理可能であった。 致死的な AE は認められなかった。
Xiao H, et al. (2020)[19]	中国	観察研究	低用量 RTX を投与した NMOSD 患者 36 例	RTX の単独治療。 RTX 375 mg/m^2 を 1 回投与。その後 RTX 500 mg/body を 6 ヵ月毎に 1 回投与。	36 例中 8 例（22.2%）で AE が認められた。このうち 5 例は infusion reaction であり、残りの 3 例は尿路感染であった。いずれも治療により軽快した。
Gomez-Figueroa E, et al. (2020)[20]	メキシコ	後方視的観察研究	RTX 治療を少なくとも 2 年間継続している抗 AQP-4 抗体陽性の NMOSD 患者 15 例	RTX の単独治療。 RTX 1000 mg/body/2 週×2 回投与。その後 RTX 1000 mg/body を 6 ヵ月毎に 1 回投与。	PML、悪性腫瘍、重篤な感染症といった、RTX に代表される AE は認められなかった。2 例で上気道感染が、1 例で尿路感染が発現したが、RTX の中止には至らなかった。

著者名（報告年）	国	文献の種類	対象症例	治療内容	安全性の結果
Poupart J, et al. (2020)[21]	フランス	後方視的解析	診断から 3 年以内に免疫抑制療法を開始した抗 AQP-4 抗体又は抗 MOG 抗体陽性の NMOSD 患者 136 例	RTX 投与例（62 例）： RTX 1000 mg/body/2 週×2 回投与。その後 RTX 1000 mg/body を 6 ヵ月毎（4 例は CD19 陽性細胞数の早期回復により 2-5 ヵ月毎）に 1 回投与。 MMF 投与例（42 例）： MMF 500～1000 mg×2 回/日を投与。 AZA 投与例（23 例）： 50～75 mg×2 回/日を投与。	RTX 投与例 62 例中 5 例（8.1%）で 1 つ以上の重篤な感染症を認めた（菌血症 3 件、肺炎 2 件、尿路感染 1 件）。致命的な感染症は認められなかった。
Lu Q, et al. (2020)[22]	中国	後方視的解析	RTX を投与した NMOSD 患者 20 例	導入治療：RTX 100 mg/body×1 回（4 例）、100 mg/body/週×4 回（5 例）、200 mg/body/2 週×2 回（2 例）、300 mg/body×1 回（2 例）、500 mg/body×1 回（4 例）、600 mg/body×1 回（2 例）、又は 600 mg/body/2 週×2 回（1 例）。 維持治療：20 例中 17 例が 66 回の再投与を実施。ほとんどの症例は CD19 陽性細胞数が確認された場合の再投与であり、投与間隔の中央値は 6.1 ヵ月（範囲：2-18 ヵ月）であった。	最も多く認められた AE は感染症であり、肺炎が 2 例、尿路感染が 2 例認められた。重篤な副作用（難治性の尿閉及び感染、菌血症）は 1 例で認められた。Infusion reaction については、全例が投与後に短時間の疲労を認めた。3 例でアレルギー様症状として皮膚そう痒及び軽度の呼吸困難を認めたが、投与速度を緩めることで軽減した。
Casallas-Vanegas A, et al. (2020)[23]	メキシコ	後方視的観察研究	RTX を投与した NMOSD 患者 66 例	導入治療：RTX 1000 mg/body/2 週×2 回（34 例）、RTX 500 mg/body/2 週×2 回（27 例）、又は RTX 500 mg/body×1 回（5 例）投与。 維持治療：RTX 1000 mg/body（55 例）又は 500 mg/body（9 例）を 6 ヵ月毎に 1 回投与。投与回数の中央値は 3 回であった。	SAE は認められなかった。 軽度な上気道感染が 2 例に、尿路感染が 1 例に発現した。 RTX の投与中止に至る AE は認められなかった。

著者名 （報告年）	国	文献の種類	対象症例	治療内容	安全性の結果
Shaygannejad V, et al. (2019)[24]	イラン	臨床試験	RTX を投与した NMOSD 患者 44 例	RTX の単独治療。 RTX 500 mg/body/週×4 回投与。その後 RTX 500 mg/body/2 週×2 回を 6 ヵ月毎に投与。	AE は 44 例全例に 82 件認められたが、重篤又は致死的な事象は認められなかった。 軽度な infusion reaction は 14 例（31.8%）に認められたが、自然治癒又は前投与薬にて制御可能であった。
Baghbanian SM, et al. (2019)[25]	イラン	ケースシリーズ	小児 NMOSD 患者 10 例	全例に AZA 2-3 mg/kg/日を投与。 その後再発した症例（5 例）に対して、RTX 1000 mg/body/2 週×2 回を 6 ヵ月毎に投与。	RTX による重篤な合併症は発現しなかった。
Novi G, et al. (2019)[26]	イタリア、スイス	後方視的観察研究	RTX を投与した NMOSD 患者 127 例	導入治療：RTX 1000 mg/body/2 週×2 回（IND-A、80 例）又は RTX 375 mg/m^2/週×4 回（IND-B、43 例）投与。 維持治療：RTX 1000 mg/body を 6 ヵ月毎に 1 回投与（M-A、16 例）又は CD19 陽性細胞（M-B1、87 例）又は CD27 陽性メモリーB 細胞（M-B2、16 例）の回復が確認された時点で RTX 375 mg/m^2 を再投与（M-B、103 例）。	35 例（29.4%）が 1 つ以上の infusion reaction（主に皮膚発疹）を認め、そのうち 4 例は重篤な infusion reaction（皮膚発疹、呼吸困難、失神、好中球数減少）であった。 24 例（20.2%）が 1 つ以上の有害事象を発現し、そのうち 8 例が重篤な有害事象を発現した。尿路感染と呼吸器感染が主な有害事象であった。 3 例（IND-B、M-B が 2 例、IND-A、M-A が 1 例）が NMOSD の合併症により死亡した。
Nikoo Z, et al. (2017)[8]	イラン	臨床試験	EDSS が 0-7 の NMOSD 患者 68 例 AZA 群：35 例 RTX 群：33 例	AZA 群：経口ステロイド薬と AZA の併用治療。AZA 50 mg/day から開始し、2-3 mg/kg/day まで漸増する。 RTX 群：RTX の単独治療。RTX 1000 mg/body/2 週×2 回を 1 コースとし、6 ヵ月毎に繰り返し投与。	AZA 群の 3 例で治療中止に至る副作用（胃腸不耐性 2 例、肝機能障害 1 例）が発現し、RTX 群の 3 例で軽度アレルギー症状、1 例で治療中止に至る重度のアレルギー症状が発現した。 両群共に重度の感染症は発現せず、副作用の程度に差異は認められなかった（p=0.352）。

著者名 （報告年）	国	文献の種類	対象症例	治療内容	安全性の結果
Jade JD, et al. (2017)[28]	インド	観察研究	RTX 治療を少なくとも 2 年間継続している NMOSD 患者 13 例	RTX の単独治療。 導入治療：RTX 1000 mg/body/2 週×2 回投与。 維持治療：6 ヵ月毎に検討し、必要な場合は RTX を同量再投与。	PML、悪性腫瘍、重度の感染症等、重篤な副作用は認められなかった。軽度の上気道感染症及び 1 例で皮膚ヘルペスが認められた。Infusion reaction が 4 例で発現したが、投与中断に至る事象はなかった。
Radaelli M, et al. (2016)[29]	イタリア	観察研究	RTX 治療を少なくとも 2 年間継続している NMOSD 患者 21 例	RTX の単独治療。 導入治療：RTX 375 mg/m^2/週×4 回（9 例）又は RTX 1000 mg/body/2 週×2 回（12 例）投与。 維持治療：最初の 4 例は 12 ヵ月毎に RTX を再投与。2008 年からは CD19 陽性細胞数に基づき RTX を再投与。2009 年以降は 6-7 ヵ月毎に RTX を再投与。	21 例中 5 例（24%）で持続的な白血球減少症が認められたが、RTX 投与前の免疫抑制剤による治療中から発現していた。21 例中 11 例（52%）で RTX 初回投与後に低ガンマグロブリン血症が発現した。重篤な感染症が 5 例で認められた（尿路感染症 3 例、反復性肺炎 2 例、カンジダ性食道炎、褥瘡感染症、敗血症がそれぞれ 1 例）。HBV 再燃及び日和見感染症は認められなかった。
Annovazzi P, et al. (2016)[30]	イタリア	観察研究	RTX を投与した NMOSD 患者 73 例	RTX の単独治療。 導入治療：RTX 375 mg/m^2/週×4 回（RTX-A 群、42 例）又は RTX 1000 mg/body/2 週×2 回（RTX-B 群、31 例）投与。 維持治療：CD19/CD20 陽性細胞の回復により RTX を再投与した症例が 27 例、6 ヵ月毎の維持治療を行った症例が 20 例であった。	73 例中 19 例で AE が認められ、最も多く認められた AE は感染症（尿路感染症 6 例、気道感染症 4 例）であった。RTX-A 群の 1 例で乳がんが認められた。Infusion reaction が 3 例で発現し、2 例は投与を中断した。2 例が観察期間中に死亡し、1 例は RTX-B 群で本薬投与 26 ヵ月後に誤嚥性肺炎による死亡、1 例は RTX-A 群で本薬初回投与 2.5 年後に骨髄移植の合併症で死亡した。
Zéphir H, et al. (2015)[31]	フランス	観察研究	RTX を投与した NMOSD 患者 32 例	RTX の単独治療。 導入治療：RTX 375 mg/m^2/週×4 回（12 例）又は RTX 1000 mg/body/2 週×2 回（20 例）投与。 維持治療：RTX 375 mg/m^2/週×4 回、RTX 1000 mg/body/2 週×2 回、又は RTX 1000 mg/body×1 回を 6～9 ヵ月毎に投与。	重要な副作用は認められず、忍容性が認められた。1 例が初回投与から 1 ヵ月後に延髄に及ぶ脊髄炎による心不全及び呼吸不全が原因で死亡した。

著者名 （報告年）	国	文献の種類	対象症例	治療内容	安全性の結果
Longoni G et al. (2014)[33]	米国	観察研究	RTX を投与した小児 NMOSD 患者 5 例	経口ステロイド薬と RTX の併用治療。 導入治療 RTX 500 mg/m^2/2 週×2 回投与。 維持治療：毎月 CD19 陽性細胞数を測定し、0.01×10^9/L を超えた場合、又は 9 ヵ月毎に RTX を再投与。	認められた副作用は軽微又は一過性のもののみであった。
Ip VH, et al. (2013)[34]	中国	観察研究	RTX を投与した NMOSD 患者 7 例	RTX の単独治療。 導入治療：RTX 375 mg/m^2/週×4 回又は RTX 1000 mg/body/2 週×2 回投与。 維持治療：6～9 ヵ月毎に投与。	全症例で本薬の忍容性が認められたが、RTX 初回投与時に 2 例で一過性の低血圧が発現した。観察期間中に日和見感染症は認められなかった。
田原将行，他. (2013)[35]	日本	症例報告	RTX を投与した NMO 患者 5 例	導入治療：詳細不明。 維持治療：約 3 年（1060 日）RTX の効果が持続した 1 例を除き、約 1 年（345 日）毎に RTX を再投与した。	重篤な副作用は認められなかった。
Pellkofer HL, et al. (2011)[12]	ドイツ	観察研究	Second-line 治療として RTX を 5 回以上投与した NMO 患者 10 例	RTX の単独治療。 導入治療：RTX 1000 mg/body/2 週×2 回投与。 維持治療：3 ヵ月毎に検査し、B 細胞が再出現した場合、又は 6～9 ヵ月毎に投与。	泌尿生殖器感染症が 3 例、尿性敗血症、子宮付属器炎、血栓症及び帯状疱疹がそれぞれ 1 例に認められた。また、1 例が RTX 2 回目投与の 3 日後に心血管疾患により死亡したが、RTX との関連性は否定されている。
今村久司，他 (2009)[37]	日本	症例報告	様々な治療においても再発が抑制できない NMO 患者 3 例	RTX の単独治療、又はプレドニゾロンと RTX との併用治療。 導入治療：RTX 375 mg/m^2/週×4 回投与。 維持治療：RTX 375 mg/m^2/週×4 回投与（頻度不明）。	AE は認めなかった。

著者名 （報告年）	国	文献の種類	対象症例	治療内容	安全性の結果
Jacob A, et al. (2008)[10]	米国、英国	観察研究	RTX 治療を少なくとも 6 ヵ月間継続している NMO 患者 25 例	RTX の単独治療（20 例）又は AZA 及びプレドニゾン（1 例）、プレドニゾン（3 例）、インターフェロンβ（1 例）との併用治療。 導入治療：RTX 375 mg/m^2/週×4 回（18 例）又は RTX 1000 mg/body/2 週×2 回（4 例）投与。 維持治療：RTX 375 mg/m^2/週×4 回（4 例）又は RTX 1000 mg/body/2 週×2 回（7 例）を、CD19 陽性細胞が検出された場合、再発時、又は 6-12 ヵ月毎の定期的に投与。	一過性の infusion reaction が 7 例（28%）に、新たな感染症又は感染症の再活性化が 5 例（20%）に認められた。

略語： AE, 有害事象; AQP-4, アクアポリン 4; AZA, アザチオプリン; HBV, B 型肝炎ウイルス; MMF, ミコフェノール酸モフェチル; MOG, ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク; NMO, 視神経脊髄炎; NMOSD, 視神経脊髄炎スペクトラム障害; PML, 進行性多巣性白質脳症; RTX, リツキシマブ; SAE, 重篤な有害事象。

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）

2.7.5　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) Sellner J, Boggild M, Clanet M, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. Eur J Neurol 2010; 17:1019-1032.
2) 藤原一男．視神経脊髄炎（NMO）の治療をめぐって．日本臨床免疫学会会誌. 2012; 35(2): 129-135.
3) Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol. 2011; 69(2): 292-302.
4) Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. Neurology. 2006; 66(10): 1485-1489.
5) Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology. 2015; 85(2): 177-189.
6) 「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.
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 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.
8) 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.
9) 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.
10) Jacob A, Weinshenker BG, Violich I, et al. Treatment of Neuromyelitis Optica With Rituximab: Retrospective Analysis of 25 Patients. Arch Neurol. 2008; 65(11): 1443-1448.
11) Bedi GS, Brown AD, Delgado SR, et al. Impact of rituximab on relapse rate and disability in neuromyelitis optica. Mult Scler. 2011; 17(10): 1225-1230.
12) Pellkofer HL, Krumbholz M, Berthele A, et al. Long-term follow-up of neuromyelitis optica after repeated therapy with rituximab. Neurology. 2011; 76(15): 1310-1315.
13) 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.
14) 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.
15) 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.
16) Damato V, Evoli A, Iorio R. Efficacy and Safety of Rituximab Therapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis JAMA Neurol. 2016; 73(11): 1342-1348.
17) Uzunköprü C, Tütüncü M, Gündüz T, et al. The efficacy of rituximab in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder: A real-world study from Turkey. Int J Clin Pract. 2021; 75(7): e14158.
18) Correa-Díaz EP, Torres-Herrán GE, Miño Zambrano JE, et al. Impact of Rituximab on relapse rate and disability in an Ecuadorian cohort of patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. Mult Scler Relat Disord. 2021; 48: 102683.
19) Xiao H, Zeng W, Li L, et al. Retrospective Observation of Low-Dose Rituximab Treatment in Chinese Patients With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders in a Real-World Setting. Front Neurol. 2020; 11: 642.

20) Gomez-Figueroa E, Noriega-Morales G, Casallas-Vanegas A, et al. Effect of rituximab on disease activity in latin American patients with anti-aquaporin-4 (+) neuromyelitis optica spectrum disorder. Clin Neurol Neurosurg. 2020; 196: 106007.
21) Poupart J, Giovannelli J, Deschamps R, et al. Evaluation of efficacy and tolerability of first-line therapies in NMOSD. Neurology. 2020; 94(15): e1645-e1656.
22) Lu Q, Luo J, Hao H, et al. A long-term follow-up of rituximab treatment in 20 Chinese patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. Mult Scler Relat Disord. 2020; 40: 101933.
23) Casallas-Vanegas A, Gomez-Figueroa E, de Saráchaga AJ, et al. Rituximab efficacy at different initial and maintenance doses in neuromyelitis optica spectrum disorder: Experience from a national health institute in México. J Neurol Sci. 2020; 419: 117204.
24) Shaygannejad V, Fayyazi E, Badihian S, et al. Long-term tolerability, safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a prospective study. J Neurol. 2019; 266(3): 642-650.
25) Baghbanian SM, Sahraian MA, Naser Moghadasi A, et al. Disability and Therapeutic Response in Paediatric Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: A Case Series from Iran. Iran J Child Neurol. 2019; 13(3): 99-104.
26) Novi G, Bovis F, Capobianco M, et al. Efficacy of different rituximab therapeutic strategies in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. Mult Scler Relat Disord. 2019; 36: 101430.
27) Ashtari F, Mehdipour R, Shaygannejad V, et al. Disease course, progression and activity of neuromyelitis optica (NMOSD) in patients who were treated with Rituximab, 6 and 12 months after receiving the first dose of drug, in Isfahan city. Mult Scler Relat Disord. 2019; 34: 77-82.
28) Jade JD, Bansi S, Singhal B. Rituximab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Our Experience. Ann Indian Acad Neurol. 2017; 20(3): 229-232.
29) Radaelli M, Moiola L, Sangalli F, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders: long-term safety and efficacy of rituximab in Caucasian patients. Mult Scler. 2016; 22(4): 511-519.
30) Annovazzi P, Capobianco M, Moiola L, et al. Rituximab in the treatment of Neuromyelitis optica: a multicentre Italian observational study. J Neurol. 2016; 263(9): 1727-1735.
31) Zéphir H, Bernard-Valnet R, Lebrun C, et al. Rituximab as first-line therapy in neuromyelitis optica: efficiency and tolerability. J Neurol. 2015; 262(10): 2329-2335.
32) Mealy MA, Wingerchuk DM, Palace J, et al. Comparison of relapse and treatment failure rates among patients with neuromyelitis optica: multicenter study of treatment efficacy. JAMA Neurol. 2014; 71(3): 324-330.
33) Longoni G, Banwell B, Filippi M, et al. Rituximab as a first-line preventive treatment in pediatric NMOSDs: Preliminary results in 5 children. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2014; 1(4): e46.
34) Ip VH, Lau AY, Au LW, et al. Rituximab reduces attacks in Chinese patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. J Neurol Sci. 2013; 324(1-2): 38-39.
35) 田原将行，田中正美，大江田知子，他．視神経脊髄炎に対する長期リツキシマブ使用経験：予期せぬ B 細胞抑制効果の延長．日本神経学会学術大会プログラム・抄録集. 2013; 54: 420.
36) Mahmood NA, Silver K, Onel K, et al. Efficacy and safety of rituximab in pediatric neuromyelitis optica. J Child Neurol. 2011; 26(2): 244-247.
37) 今村久司，田中正美，北川尚之，他. Neuromyelitis optica への Rituximab 治療の試み．臨床神経学. 2009; 49: 457-462.

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）

2.7.6　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
AQP-4	aquaporin 4	アクアポリン 4
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	
EDSS	Kurtzke’s expanded disability status scale	総合障害度評価尺度
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
HACA	human anti-chimeric antibody	ヒト抗キメラ抗体
NMO	neuromyelitis optica	視神経脊髄炎
PPS	per protocol set	試験実施計画に適合した対象集団
QOSI	Quantification of optic nerve and spinal cord impairment	定量的視神経・脊髄障害度
SLE	systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス

目次

2.7.6　個々の試験のまとめ 4
2.7.6.1　RIN-1 試験の概要 5
2.7.6.2　IDEC-C2B8-A1 試験の概要 8

2.7.6　個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

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
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	視神経脊髄炎患者に対するリツキシマブ（遺伝子組換え）の再発抑制効果を明らかにする。	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	全身性エリテマトーデスの症例を対象として、IDEC-C2B8 1000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回投与する用法・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。	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)

2.7.6.1　RIN-1 試験の概要

治験課題名（国）	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（治験実施計画書番号：RIN-1）（日本）
治験実施施設	独立行政法人国立病院機構 宇多野病院、東京女子医科大学、産業医科大学、東北大学大学院医学系研究科、広島大学大学院医歯薬保健学研究院 応用生命科学部門、埼玉医科大学総合医療センター、奈良県立医科大学、千葉大学大学院医学研究院
治験期間	2014 年 6 月 30 日（最初の被験者の登録日）～ 2019 年 1 月 15 日（最後の被験者の最終観察日）
目的	視神経脊髄炎（Neuromyelitis optica: NMO）患者に対するリツキシマブ（遺伝子組換え、抗 CD20 モノクローナル抗体）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。
治験デザイン	多施設共同、プラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験
被験者数	計画時：リツキシマブ群 20 例、プラセボ群 20 例の合計 40 例 解析時：リツキシマブ群 19 例、プラセボ群 19 例の合計 38 例
対象患者	ステロイド薬の治療を受けている抗アクアポリン-4 抗体陽性（過去に確認されたものも含む）の視神経脊髄炎スペクトラム障害患者
治療法	導入治療： 本登録後 1 週間以内にリツキシマブ 375 mg/m^2 を点滴静注した。導入治療として 1 週間間隔で 4 回投与した。 維持治療： 24 週及び 48 週後にリツキシマブ 1000 mg/body を再度点滴静注した。これらは 2 週間間隔で 2 回投与した。

有効性の結果：

(1) 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、リツキシマブ群 19 例）であった。PPS 解析対象例は 37 例（プラセボ群 19 例、リツキシマブ群 18 例）であった。有効性の主要な解析対象は FAS 解析対象例とし、PPS 解析対象例でも FAS 解析対象例と同様に検討した。

(2) FAS 解析対象例において、患者背景についてデータの性質に合わせた検定（有意水準両側 5%）により群間での比較可能性を検討した結果、いずれの項目についても統計的な有意差が認められなかった。

(3) FAS 解析対象例において、主要評価項目である「割付時から初回再発までの期間」について、割付時からの初回再発をイベントとして Kaplan-Meier 曲線を作成し、2 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、リツキシマブ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リツキシマブ群の優越性が検証された（p=0.0058）。

(4) FAS 解析対象例において、有効性評価に影響を及ぼす可能性が考えられる併用副腎皮質ステロイド薬の投与量、割付前 2 年間の再発の有無で層別した「割付時から初回再発までの期間」を投与群別に算出した結果、いずれの層別解析においてもリツキシマブ群はプラセボ群に比較し、累積非再発率が高かった。

(5) FAS 解析対象例において、副次評価項目である最終評価時点における EDSS 変化量は、プラセボ群が-0.26 及びリツキシマブ群が-0.32 であり、プラセボ群とリツキシマブ群に統計的に有意な差は認められなかった。

(6) FAS 解析対象例において、副次評価項目である最終評価時点における QOSI（合計スコア）変化量は、プラセボ群が 0.6 及びリツキシマブ群が-1.2 であり、プラセボ群と比較しリツキシマブ群において統計的に有意な改善が認められた（p=0.0331）。

(7) FAS 解析対象例において、副次評価項目である最終評価時点におけるステロイド薬減量率は、リツキシマブ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ものの（減量率：プラセボ群 65.28%、リツキシマブ群 75.13%）、ステロイド薬漸減の途中でプラセボ群の 7/19 例に再発を認めたのに対しリツキシマブ群での再発はなかった。

(8) FAS 解析対象例において、その他の解析項目である最終評価時点における抗 AQP-4 抗体変化量は、プラセ

ボ群が 5.12 U/mL 及びリツキシマブ群が-5.83 U/mL であり、プラセボ群と比較しリツキシマブ群において統計的に有意な低下が認められた（p=0.0025）。

(9) FAS 解析対象例において、その他の解析項目である年間再発率は、プラセボ群が 0.321 及びリツキシマブ群が 0 であった。

(10) 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、Visit 8-1 用と Visit 8-2 用の治験薬にリツキシマブ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行った。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ならびに安全性の結論に影響は無かった。

(11) PPS 解析対象例においても、解析しなかった主要評価項目を除き、副次評価項目、その他の解析項目のいずれの解析結果も、FAS 解析対象例と同様であった。

以上、本治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、リツキシマブ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、リツキシマブ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の減量率については、リツキシマブ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無かったが、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、リツキシマブ群での再発はなかった。

以上より、リツキシマブは NMO 治療においてステロイド薬漸減可能性と再発予防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。

安全性の結果：

(1) 治験薬投与例 38 例（プラセボ群 19 例、リツキシマブ群 19 例）を安全性解析対象とした。

(2) 本登録に移行した全ての症例において、治験実施計画書を遵守して治験薬が投与された。なお、治験薬の割付手順不遵守により、プラセボ群に割り付けられた症例番号 RIN01-20 の Visit 8-1 と Visit 8-2 にリツキシマブが投与された。

(3) 有害事象発現割合はプラセボ群 89.5%、リツキシマブ群 89.5%であり、有害事象の発現割合に差は認められなかった。症状別ではプラセボ群と比較しリツキシマブ群に「注入に伴う反応」の発現割合が統計学的に有意に高かった。

(4) グレード 3 と判定された有害事象は、リツキシマブ群で 4 例に 6 件（爪感染 1 件、子宮癌 1 件、複視 1 件、好中球数減少 1 件、白血球数減少 1 件、脊椎圧迫骨折 1 件）に、プラセボ群で 2 例に 4 件（白質病変 1 件、眼出血 1 件、視力低下 1 件、緑内障 1 件）に認められた。グレード 3 と判定された有害事象は、いずれの事象も軽快又は回復が確認され追跡調査が終了している。

(5) 治験中の「死亡症例」ならびに「治験の中止に至った有害事象」は認められなかった。また、有効性・安全性評価期中に発現した重篤な有害事象はリツキシマブ群で 3 例 4 件（脊椎圧迫骨折 1 件、爪感染 1 件、複視 1 件、子宮癌 1 件）に、プラセボ群で 2 例 4 件（緑内障 1 件、眼出血 1 件、視力低下 1 件、白質病変 1 件）に認められた。このうちリツキシマブとの関連性が否定できない事象が 2 例に 2 件（爪感染 1 件、子宮癌 1 件）に認められたが、いずれの事象も回復が確認された。

(6) 臨床検査値に関連する有害事象はリツキシマブ群 2 例に 5 件（リンパ球数減少 3 件、好中球数減少 1 件、白血球数減少 1 件)、プラセボ群 4 例に 5 件（C-反応性蛋白増加 1 件、リンパ球数減少 1 件、血中クレアチンホスホキナーゼ異常 1 件、尿中ケトン体陽性 1 件、尿中血陽性 1 件）であった。

(7) バイタルサイン（体温、血圧、脈拍）に関連する有害事象はリツキシマブ群に認められなかった。

(8) 心電図、胸部レントゲン、体性感覚誘発電位に関連する有害事象はリツキシマブ群に認められなかった。

(9) リツキシマブ群において、リツキシマブ投与後、リンパ球サブセット（CD19、CD20）の割合が低下し、治験終了時まで持続した。

以上、プラセボ群と比較しリツキシマブ群に「注入に伴う反応」の発現割合が統計学的に有意に高かったものの、有害事象の発現割合はリツキシマブ群とプラセボ群に差が認められなかった。また、全てのリツキシマブ投与例において、リツキシマブ投与後より治験終了時までリンパ球サブセット（CD19、CD20）の割合の低

下は持続していた。

結論：

有効性では、FAS 解析対象例において「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。その結果、リツキシマブ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、リツキシマブ群のプラセボ群に対する優越性が検証された。副次評価項目では EDSS 変化量においてプラセボ群とリツキシマブ群に統計的に有意な差は認められなかったものの、QOSI 変化量においてプラセボ群と比較しリツキシマブ群において統計的に有意な改善が認められた。ステロイド薬の減量率については、リツキシマブ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無かったが、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、リツキシマブ群での再発はなかった。また、抗 AQP-4 抗体変化量について、プラセボ群と比較しリツキシマブ群において統計的に有意な低下が認められた。一方、安全性において有害事象の発現割合はリツキシマブ群とプラセボ群に差は認められなかった。

以上より、ステロイド薬を漸減した視神経脊髄炎の再発に対するリツキシマブの有用性及び安全性が確認された。

2.7.6.2　IDEC-C2B8-A1 試験の概要

治験課題名（国）	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（治験実施計画書番号：IDEC-C2B8-A1）（日本）
治験実施施設	産業医科大学病院　他 6 医療機関
治験期間	2004 年 11 月 20 日（最初の被験者の同意取得日）～ 2006 年 3 月 20 日（最後の被験者の最終観察日）
目的	全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus; SLE）の症例を対象として、IDEC-C2B8 の 1 回当たり 1000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回投与する用法・用量の忍容性を検討し、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。
治験デザイン	オープンラベル、多施設共同、非ランダム化試験
被験者数	計画時：　500 mg/body/回の 1 週間間隔で 4 回投与にて 3 又は 4 例 1000 mg/body/回の 2 週間間隔で 2 回投与にて 6 例 解析時：　500 mg/body/回の 1 週間間隔で 4 回投与にて 5 例 1000 mg/body/回の 2 週間間隔で 2 回投与にて 10 例
対象患者	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
治療法	500 mg/body を 1 週間間隔で 4 回、又は 1000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回、静脈内に点滴投与する。

有効性の結果：

投与した 15 例の全症例で末梢血中 B 細胞が持続的に減少し、9 例に疾患活動性の低下が認められた。また、全症例で治療開始時に投与していたステロイド薬の減量が可能であった。

安全性の結果：

治験期間を通して投与症例 15 例の全症例に非血液関連の有害事象及び薬物有害反応が発現した。Grade 1～3 の有害事象は計 158 件発現し、そのうち薬物有害反応は 59 件であった。Grade 3 の有害事象として、体重増加、細菌性肺炎、感染性腸炎、下痢、嘔吐、背部痛、関節痛、高血糖、骨髄炎が認められたが、治験の継続には問題なかった。多く認められた有害事象は、鼻咽頭炎、下痢、頭痛、上気道感染、血圧上昇などであったが、ほとんどは grade 2 以下で軽微だった。治験薬との関連性が否定できない臨床検査異常値として、grade 3 の無機リン低下が 1 例に認められたが、その他はすべて grade 2 以下又は NCI-CTC に grading の規定のない異常値であった。重篤な有害事象として、硬膜下血腫、脳ヘルニアによる死亡が 1 例認められたが、治験期間終了後に発現した原疾患に起因する症例であった。その他の重篤な有害事象は、細菌性肺炎、骨髄炎、感染性腸炎、うつ状態、胸水貯留、腰痛・左股関節痛が重篤な有害事象報告書にて報告された。

15 例中 4 例において治験薬投与後に HACA が検出されたが、HACA 陽性例に特異的な有害事象はなかった。

結論：

投与症例 15 例において、安全性上、臨床上の観点から治験を中止しなければならない有害事象は認めなかった。また、全症例で本薬投与後より持続的に B 細胞が減少するとともに、投与症例の 15 例中 9 例に疾患活動性の低下が認められた。

これらの所見から、本薬 500 mg/body/回の 1 週間間隔 4 回投与、及び本薬 1000 mg/body/回の 2 週間間隔 2 回投与の用法・用量は安全性、忍容性が高く、かつ有効性も十分期待できると考えられ、次相の検証的試験における推奨用量として妥当と判断された。