

2) 従来投与法

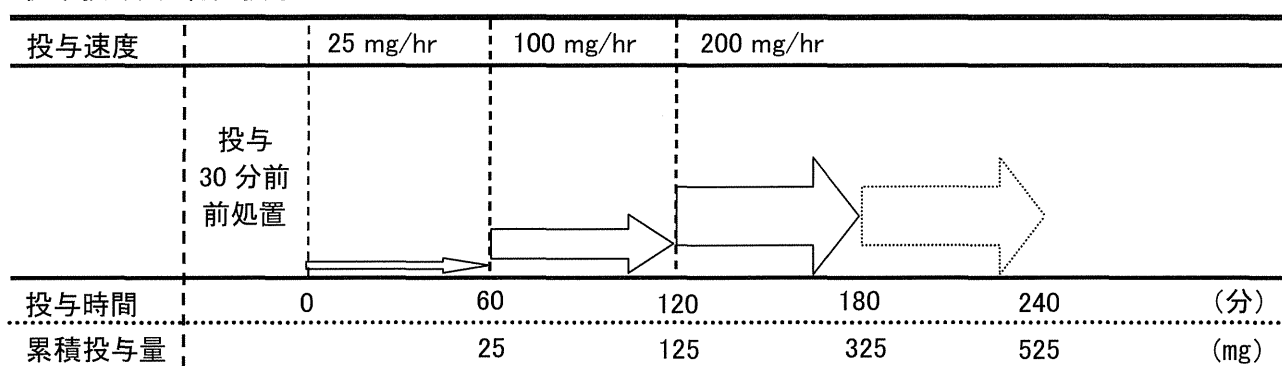
<初回投与>

最初 1 時間を 25 mg/hr の静注速度で開始し、被験者の状態を観察しながら、次の 1 時間は 100 mg/hr、その後は 200 mg/hr でリツキシマブを投与する。

<2 回目以降の投与*>

その前の回の投与時の infusion reaction が軽度 (grade 1 以下、但し発熱は grade 2 以下) であった場合は、最初の 1 時間を 100 mg/hr の静注速度で開始し、被験者の状態を観察しながら、その後は 200 mg/hr でリツキシマブを投与する。

従来投与法 初回投与



従来投与法 2 回目以降の投与

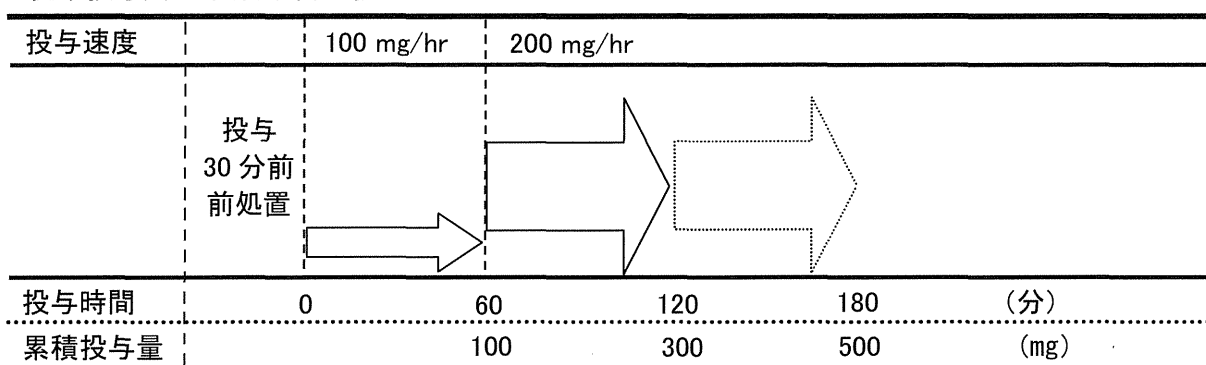


図 8-3. 従来投与法

* B 細胞リンパ腫を対象とした試験では、リツキシマブ投与に伴う infusion reaction の発現は、末梢血中の B 細胞が急激に破壊される 1 回目投与時に最も多く、2 回目以降の投与時における発現率は第 1 回目の半分以下であった。

- (4) 海外におけるリツキシマブの自己免疫疾患を対象とした臨床研究では、リツキシマブによる B 細胞減少が不十分な患者において HACA 産生をきたす傾向が認められている。従って 2 回目投与以降の投与に際しても十分に被験者の状態を観察しながら行う。
- (5) infusion reaction を発現するリスクの高い患者への試験薬リツキシマブ投与
 呼吸器系疾患を合併又は既往歴を有する被験者は、呼吸困難、気管支れん縮を発現するリスクが高く、心疾患の合併又は既往歴を有する被験者は、心筋梗塞や不整脈を発現するリスクが高いため、注意深く頻繁に被験者の状態を観察しながら投与する。
 重篤な infusion reaction の発現が予測される被験者においては、点滴静注速度を上昇することなく、低速 (<200 mg/hr) のまま投与してもよい。

8.2.3 リツキシマブ投与の前処置

infusion reaction の予防を目的として、リツキシマブの各回投与 30 分前 (±15 分) に経口解熱鎮痛薬、経口抗ヒスタミン薬及び静注メチルプレドニゾロンによる前処置を行う。静注メチルプレドニゾロンは、SLE の臨床試験にならって HACA 産生の抑制目的として投与する。

- (1) 経口解熱鎮痛薬；アセトアミノフェン（カロナール®など）
- 1) 身長を元にした標準体重が 50 kg 以上の患者又は 16 歳以上の患者
 アセトアミノフェン 1 回 300 mg（錠剤）
 - 2) 1) に該当しない患者及び錠剤を内服できない患者
 アセトアミノフェンとして 1 回あたり 10～15 mg/kg（シロップ剤の場合 0.5 ml/kg，最大投与量 300 mg/回）を目安とする。
- (2) 経口抗ヒスタミン薬；d-マレイン酸クロルフェニラミン（ポララミン®など）
- 1) 身長を元にした標準体重が 50 kg 以上の患者又は 16 歳以上の患者
 1 回 2.0 mg（錠剤）を経口投与する。
 - 2) 1) に該当しない患者及び錠剤を内服できない患者
 シロップ（含量 0.04%）を以下の用量で投与する。

| 年齢 | 1 回用量 | 年齢 | 1 回用量 |
|---------|--------|-----------|--------|
| 2～3 歳未満 | 1.0 mL | 8～12 歳未満 | 2.5 mL |
| 3～5 歳未満 | 1.5 mL | 12～15 歳未満 | 3.0 mL |
| 5～8 歳未満 | 2.0 mL | | |

(3) 静注副腎皮質ステロイド薬；メチルプレドニゾロン（ソル・メドロール®など）

1) 身長を元にした標準体重が 50 kg 以上の患者又は 16 歳以上の患者

メチルプレドニゾロン 125 mg，静注

2) 1) に該当しない患者

小児気管支喘息に対する用量，メチルプレドニゾロンとして 1.0～1.5 mg/kg

8.2.4 リツキシマブ点滴静注投与による infusion reaction への対処

点滴静注中に infusion reaction が発現した場合は，下記の通りその程度に応じて点滴静注速度を減速又は中断し，必要に応じて支持療法を施行する．

(1) grade 1 の場合

点滴速度を減速して続行するかそのまま続行するか，又は点滴静注を一時中断するかは担当医師が臨床的判断により決定する．点滴静注を一時中断した場合は，症状が回復したら中断時の半分以下の点滴速度で再開する．

(2) grade 2 の場合

点滴速度を減速して続行するか，点滴静注を一時中断するかは，担当医師が臨床的判断により決定する．点滴静注を一時中断した場合は，症状が grade 1 以下に改善したら中断時の半分以下の点滴速度で再開する．

一時中断後の点滴再開，点滴再開時及び中断時の半分以下の点滴速度で再開後の点滴速度の増加は，担当医師が図 8-2，図 8-3 を参考に臨床的判断により決定する．

なお，点滴中断から点滴再開までの時間については規定を設けないが，調製後のリツキシマブは 24 時間以内に投与を完了することとし，投与が完了しない被験者については以降のリツキシマブ投与は中止する（8.2.6）．

(3) grade 3 以上の非血液毒性（臨床検査値異常を除く）が発現した場合

点滴静注を中止し，必要に応じて支持療法を行う．当該被験者に対するそれ以降のリツキシマブ投与を中止する．

支持療法としては，①非ステロイド解熱鎮痛剤（発熱，鎮痛など），②抗ヒスタミン剤（アレルギー一症状），③抗生物質製剤・抗ウイルス剤，④降圧剤・昇圧剤・血管拡張剤，⑤制吐剤，⑥健胃剤・止瀉剤・緩下剤，⑦酸素吸入⑧その他，担当医師の判断で必要と認めた薬剤を使用する．血清病様の症状が認められた場合にはステロイド剤による対症療法を行う．

8.2.5 リツキシマブの投与量又は投与日の変更

(1) 投与量の変更

点滴静注 1 回当たりの規定投与量の変更は不可とする。有害事象発現により各回に規定の投与量が投与できない場合には、以降のリツキシマブ投与を中止する。

(2) 投与日の変更

- 1) 2 回目以降のリツキシマブ投与は、前回投与日から 5～14 日以内に行う。
- 2) 2 回目以降のリツキシマブ投与開始前に grade 3 以上の非血液毒性の有害事象が発現した場合は、必ず投与を延期する。
- 3) 担当医師が有害事象により 2 回目以降のリツキシマブ投与を予定通り行えないと判断した場合は、前回投与日から 21 日以内に次回投与を行う。延期の当日が祝休日に当たる場合には、さらに+2 日（計 9 日）までの延期を可とするが、有害事象により前回投与日から 21 日以内に次回投与を行えない場合は、リツキシマブ投与を中止する。

8.2.6 リツキシマブの投与中止基準

担当医師は、以下のいずれかに該当する場合、当該被験者に対するリツキシマブ投与を中止し、被験者の安全を確保する。リツキシマブ投与中止後も「6.5 試験薬投与の中止基準」及び「6.7 試験の中止基準」に該当しない限り当該被験者の試験は継続するものとし、担当医師はスケジュール (10.1) に従い試験治療、観察、調査、検査を継続する。

- (1) リツキシマブの点滴静注中に Grade 3 以上の非血液毒性（臨床検査値異常は除く）を認めた場合 (8.2.4)
- (2) 規定スケジュールに従ってリツキシマブを投与できなかった場合
 - 1) 調製後 24 時間以内にリツキシマブ投与を完了できなかった場合
 - 2) 投与量の変更規定から逸脱した場合 (8.2.5)
 - 3) 投与日の変更規定から逸脱した場合 (8.2.5)

8.3 試験薬の投与

担当医師は、被験者の登録時の割付に従い、試験薬は原則として、Day 29（-6 日～+7 日）に開始する。ただし、リツキシマブの最終投与日が Day 22 を超える場合は、リツキシマブの最終投与日翌日から 14 日以内に開始する。試験薬の投与量は、試験薬の身長別投与量対応表（付録 7）に従い、登録時の身長から決定する。

試験薬の用法、用量

1,000～1,200 mg/m²/日（最大投与量 2 g/日），分 2 食後 経口投与 17 ヶ月間
1 日投与量が 250 mg（1 カプセル）の場合は，分 1 食後 経口投与

なお試験薬は、規定投与量の半量（最大投与量 1 g/日）から開始してもよい。規定投与量の半量で開始した場合は、有害事象の発現がなければ、試験治療開始後 3 ヶ月までに規定投与量に増量する。有害事象等で規定投与量への増量が困難な場合は、担当医師の判断で投与量を決定する（8.3.1）。

8.3.1 試験薬の投与量変更、休薬、中止

観察期間中に中等度（Grade 2，12.3.2）以上の有害事象を認め、担当医師が必要と判断した場合に試験薬の減量又は休薬を行う。減量又は休薬の時期や減量の程度については担当医師が決定する。試験薬の減量や休薬により有害事象が改善した場合は、担当医師の判断で投与量を戻すことや投与再開ができる。

試験薬の投与量変更、休薬、中止を行った場合は治療経過報告書（別紙 4）に時期（投与量変更の場合は量も）を記入する。なお、有害事象の評価（12.3）は試験薬の投与量変更、休薬、中止の実施前に行う。

8.3.2 試験薬投与中の有害事象への対応

主な有害事象に対する対応について、以下に参考を示す。

(1) 汎血球減少

1) 好中球が 1000 以上 1500 / μ L 未満に減少した場合

試験薬を 250 mg/日 投与している場合は、試験薬を休薬する。

試験薬を 500 mg/日以上投与している場合は、試験薬を 250mg 単位で減量し、1 週間後も 1500 未満が持続する場合は、試験薬のさらなる減量又は休薬を検討する。

2) 好中球が 1000 / μ L 未満に減少した場合

直ちに試験薬を休薬する。

3) 白血球 3,000 / μ L 未満に減少した場合

試験薬の 250mg 単位の減量又は休薬を検討する。

4) 貧血、血小板減少が著しい場合

重篤な合併症を引き起こす場合には赤血球や血小板の輸血を行う。

汎血球減少が改善した場合は、担当医師の判断で投与量を戻すことや投与再開を行う。

(2) 下痢

便培養や画像検査などにて検索し，感染性や器質性疾患を除外する．止痢剤などによる治療を考慮し，脱水，栄養障害に対して静脈内点滴などを行う．

(3) 悪心，嘔吐

制吐剤などによる治療を考慮し，脱水，栄養障害に対して静脈内点滴など行う．

(4) サイトメガロウイルス（CMV）感染

CMV 感染*が確認された場合は，併用免疫抑制薬とともに試験薬の減量，休薬を考慮し，ガンシクロビル又はヒト免疫グロブリンによる治療を考慮する．

*CMV 感染の特異的所見：発熱，白血球減少，血小板減少，肺炎，肝炎，膵炎，消化器潰瘍，結腸炎，網膜炎など

(5) Epstein-Barr ウイルス（EBV）感染

EBV 感染*を疑う場合は，EBV DNA 定性（PCR），EBV DNA 定量（リアルタイム PCR），EBV 抗体検査等の検査を行い，施設基準値で判断する．EBV 感染*が確認された場合は，併用免疫抑制薬とともに試験薬の減量，休薬を考慮する．

*EBV 感染の特異的所見：発熱，扁桃腫大，リンパ節腫脹，体重減少，下痢など

8.4 観察期間中の再発に対するプレドニゾン投与

本試験では、再発と再発発生日を以下のように定義する。

担当医師は、診察時に当該医療機関で実施した尿蛋白検査により再発を評価する。

| | |
|-------|--|
| 再発 | 以下のいずれかを満たし、プレドニゾン治療を要したもの ① 試験紙法で早朝尿蛋白 3+以上 (尿蛋白定量検査 ³⁷⁾ の場合は 300 mg/dL 以上) を 3 日連続して示したもの ② 試験紙法で尿蛋白 2+以上 (尿蛋白定量検査 ³⁷⁾ の場合は 100 mg/dL 以上) かつ血清アルブミン 3.0 g/dL 以下を示したもの |
| 再発発生日 | 試験紙法で早朝尿蛋白 3+以上 (尿蛋白定量検査 ³⁷⁾ の場合は 300 mg/dL 以上) を 3 日連続して確認した 1 日目又は試験紙法で尿蛋白 2+以上 (尿蛋白定量検査 ³⁷⁾ の場合は 100 mg/dL 以上) かつ血清アルブミン 2.5 g/dL 以下を確認した日 (登録までの直近 3 回の再発については、再発診断日も可とする) |

観察期間中の再発に対するプレドニゾン投与は、続発性副腎皮質機能不全を考慮して、ISKDC 再発治療に従って行う。

プレドニゾン投与は、再発発生日から 14 日以内に開始する。プレドニゾンの投与量は、身長別投与量対応表 (付録 8) に従い、再発診断時の身長から決定する。

プレドニゾンによる副作用が発現し、担当医師が必要と判断した場合は、プレドニゾン投与量を適宜減量する。

- (1) 60 mg/m²/日 (最大投与量 60 mg/日) 分 3 連日投与 (担当医師が必要と判断した場合分 2 も可)
試験紙法で尿蛋白陰性を 3 日間連続して確認した日まで
- (2) 60 mg/m²/回 (最大投与量 60 mg/日) 隔日朝 1 回投与 14 日間
- (3) 30 mg/m²/回 (最大投与量 30 mg/回) 隔日朝 1 回投与 14 日間
- (4) 15 mg/m²/回 (最大投与量 15 mg/回) 隔日朝 1 回投与 14 日間終了後中止

9 併用薬剤・療法

9.1 併用薬剤・療法の記録

観察期間中は、併用禁止薬（9.4）以外の薬剤を使用することができる。観察期間中に使用した薬剤及び療法のうち、免疫抑制薬（外用薬は除く）、抗菌薬・抗生物質・抗ウイルス薬、抗高脂血症薬、降圧薬（カルシウム拮抗薬、 α ブロッカー等）、アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACE 阻害薬）、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）、併用禁止薬について、名称（薬剤の場合薬剤名）・期間・使用目的を治療経過報告書（別紙 4）に報告する。

9.2 登録直前の再発に対するプレドニゾン投与

登録直前の再発に対するプレドニゾン投与は、ISKDC の再発治療法に準じた下記の方法に従い、投与法(1)から(4)まで漸減して終了する。登録前のプレドニゾン投与期間は、投与法(1)の投与期間中に含む。

投与法(1)の投与期間は、下記の通り被験者ごとに選択する

- 1) 登録直前の再発を認めたときにプレドニゾンが投与されていた場合「28 日間」
- 2) 登録直前の再発を認めたときにプレドニゾンが投与されていない場合は「試験紙法で尿蛋白陰性 3 日間確認するまでの間」

プレドニゾンの投与量は体表面積*により計算する（5 mg 刻みにする。0 以上 2.5 未満は一の位を 0、2.5 以上 7.5 未満は一の位を 5、7.5 以上は十の位を繰り上げて一の位を 0 とする）。

*体表面積は、Du Bois 式を用いて身長と身長を元にした標準体重（付録 5）から計算する。

体表面積 $BSA(m^2) = \text{体重}(kg)^{0.425} \times \text{身長}(cm)^{0.725} \times 0.007184$ (Du Bois)

投与法(1)の最大投与量は、80 mg/日と 60 mg/日のいずれでも可とする。

投与法(2)以降のプレドニゾンの投与量は、プレドニゾン身長別投与量対応表（付録 8）に従い、登録時の身長から決定する。プレドニゾンによる副作用が発現し、担当医師が必要と判断した場合は、プレドニゾン投与量を適宜減量する。

< 60 mg/m²/日の最大投与量を 80 mg/日とする場合 >

- (1) 60 mg/m²/日（最大投与量 80 mg/日）分 3 連日投与
- (2) 60 mg/m²/回（最大投与量 80 mg/日）隔日朝 1 回投与 14 日間
- (3) 30 mg/m²/回（最大投与量 40 mg/回）隔日朝 1 回投与 14 日間
- (4) 15 mg/m²/回（最大投与量 20 mg/回）隔日朝 1 回投与 14 日間終了後中止

< 60 mg/m²/日の最大投与量を 60 mg/日とする場合 >

- (1) 60 mg/m²/日（最大投与量 60 mg/日）分 3 連日投与
- (2) 60 mg/m²/回（最大投与量 60 mg/日）隔日朝 1 回投与 14 日間
- (3) 30 mg/m²/回（最大投与量 30 mg/回）隔日朝 1 回投与 14 日間
- (4) 15 mg/m²/回（最大投与量 15 mg/回）隔日朝 1 回投与 14 日間終了後中止

9.3 登録前から投与されている免疫抑制薬

ネフローゼ症候群の治療目的で、登録前から投与されている免疫抑制薬は、登録時の用法・用量（目標血中濃度）で投与し、以下に従い中止する（図 8-1 参照）。免疫抑制薬の新たな開始や増量は禁止する。ただし、免疫抑制薬による副作用や血中濃度モニタリングに基づく投与量の変更は可とする。

(1) MMF

MMF は、登録日からリツキシマブ投与開始日までに中止する。

(2) ミゾリビン、アザチオプリン

これらは、MMF と同じ代謝拮抗薬であるため、登録日からリツキシマブ投与開始日までに中止する。

(3) シクロfosファミド、クロラムブシル

これらは、MMF と同様にリンパ球増殖を妨害する効果を有するため、登録日からリツキシマブ投与開始日までに中止する。

(4) シクロスポリン、タクロリムス

Day 85 (±7 日) までは登録時の用法・用量で併用し（血中濃度モニタリングに基づく投与量の変更は可とする）、Day 86 以降は原則として概ね 28 日毎に漸減し、Day 169 (±14 日) に中止する。

9.4 観察期間中の併用禁止薬

観察期間中は、以下の薬剤の併用を禁止する。観察期間中に併用禁止薬を使用した場合は、全て治療経過報告書（別紙 4）に記録する。ネフローゼ症候群の治療目的で併用禁止薬を使用した場合は試験治療を中止する。

(1) 市販のリツキシマブ

(2) プレドニゾン以外に免疫抑制薬又は免疫抑制作用を有するアルキル化剤等

ただし、以下の場合を除く

- 1) 登録前から投与されている免疫抑制薬
- 2) 試験治療を中止した場合

(3) 生ワクチン（乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥 BCG など）

ただし、試験治療開始後に末梢血 B 細胞数がスクリーニング時レベルまで回復した被験者を除く。

9.5 その他の併用薬に関する注意事項

9.5.1 末梢血 B 細胞枯渇期間中の予防投与

本試験では、ニューモシスチス・カリニ感染予防目的に、ST 合剤（トリメトプリム・スルファメトキサゾール合剤）を末梢血 B 細胞枯渇期間中（CD19<5 μ L）投与する。以下に ST 合剤の投与方法を参考として示す。

(1) バクタ[®]、バクトラミン[®]

1) 身長を元にした標準体重が 50 kg 以上の患者又は 16 歳以上の患者

1 日 1 回 1~2 錠（顆粒の場合は 1~2g）を週 3 日経口投与する。

2) 1) に該当しない患者

0.05~0.10 mg/kg/日（最大 2g/日）を週 3 日経口投与する。

ただし、ST 合剤による副作用が発現したと判断した場合は、担当医師の判断で投与量の変更は可とする。

9.5.2 ワクチン接種

本試験では、観察期間中の生ワクチン接種は、二次感染の危険性があるため、登録前 4 週以内に生ワクチンを接種した患者を除外し、末梢血 B 細胞数がスクリーニング時レベルまで回復するまで観察期間中の生ワクチン接種を禁止とする。末梢血 B 細胞数回復後に生ワクチン接種を接種する場合、また観察期間中に不活化ワクチンを接種する場合は、ワクチン接種に対する応答が不明であること、試験薬を含む免疫抑制薬及びプレドニゾロンの使用状況を考慮の上使用する。

10 観察, 評価, 調査

10.1 スケジュールの一覧

担当医師は, 以下のスケジュールに従って観察を行い, 治療経過報告書 (別紙 4) に記録する。

リツキシマブ投与を中止した場合は, 次回は Visit 5 に 観察, 評価, 調査を行う。リツキシマブ投与を完了し, Visit 4 で血液検査及び末梢血 B 細胞数測定を実施した場合は, 担当医師の判断で, Visit 5 の血液検査及び末梢血 B 細胞数測定を省略してもよい。

Visit 6 以降は, リツキシマブ投与開始日 (Day 1, Visit 1) を起点とする。Visit 6 (Day 57) 以降 Visit 10 (Day 141) までは「±14 日以内」の変更を可とするが, 次回 Visit との間隔は 14 日以上あける。Visit 11 (Day 225) 以降は, 「±28 日以内」の変更を可とするが, 次回 Visit との間隔は 28 日以上あける。また再発診断時の調査日が次回 Visit の許容範囲の場合は, 次回 Visit 時の観察, 評価, 調査を省略してよい。試験薬投与中止後もスケジュールに従い観察, 検査, 調査を継続する (6.5)。

| | SC 期間 | 観察期間 (リツキシマブ 投与期間) | | | | 観察期間 (試験薬投与期間) | | | | | | | | | | | | | | | | 追跡 期間 |
|-----------|----------|--------------------------|-----|-----|-----|-------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|---------|------------------|-----------------------------|---|----------|
| | | 1 | 8 | 15 | 22 | 29 | 57 | 85 | 113 | 141 | 169 | 225 | 281 | 337 | 393 | 449 | 505 | 再発 時 | 試験薬 投与 中止時 | | | |
| 日目 | -35 | 1 | 8 | 15 | 22 | 29 | 57 | 85 | 113 | 141 | 169 | 225 | 281 | 337 | 393 | 449 | 505 | | | 36, 48 ヶ月 時, 試験全 体終了時 | | |
| 月後 | | 0 | | | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | | | | | |
| Visit | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | | | | | |
| 同意取得 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 背景調査 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 試験治療 | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | |
| 診察 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | |
| 併用薬 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | |
| 身長, 体重 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | △ | ○ | |
| 血圧 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | △ | ○ | |
| 脈拍, 体温 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | | | | ○ | | | ○ | | | | | | △ | | |
| 妊娠検査 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| HIV, HBV | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 心電図 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | ○ | | | △ | | |
| 胸部 X 線 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | ○ | | | △ | | |
| 再発評価 | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | |
| 有害事象 | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | |
| 後治療 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ○ | |
| 尿検査 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | |
| 血液検査 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | △ | |
| 免疫グロブリン | | ○ | | | | | ○ | | | | ○ | | | ○ | | | | | | △ | | |
| eGFR | ○ | ○ | | | ○ | ○ | | | | | ○ | | | ○ | | | | ○ | ○ | ○ | | |
| 末梢 B 細胞数† | ○ | ○ | ○ | | ○ | ○ | | | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | □ | |
| 薬物濃度検査 | | | | | | | | ○ | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | | | | | | | |
| 採血量 (mL) | 8.5 | 9.5 | 7.5 | 4.5 | 7.5 | 7.5 | 9.5 | 5.5 | 9.5 | 4.5 | 9.5 | 8.5 | 8.5 | 10.5 | 8.5 | 7.5 | 9.5 | 7.5 | 9.5 | | | |

△ : 可能な範囲で行う。□ : 観察期間中に末梢血 B 細胞数が回復していない場合は回復するまで測定する。

† : スクリーニング期間は CD20 陽性細胞数, 観察期間以降は CD19 陽性細胞数を測定する。

10.2 登録時（スクリーニング期間）の調査

担当医師は、スクリーニング期間中に以下の項目を調査する。

| 項目 | 内容 | 調査時期 | 調査票 | |
|-------------|---|-----------|-------|---------|
| | | | 症例登録票 | 治療経過報告書 |
| 被験者背景 | 性別, 生年月日 | スクリーニング期間 | ○ | |
| 同意取得 | 同意取得日 | | ○ | |
| ネフローゼ症候群病歴 | ネフローゼ症候群診断日, 登録前直近 3 回の再発発生日 | | ○ | |
| | 直近の腎生検組織所見・腎生検実施日 | | | ○ |
| ネフローゼ症候群治療歴 | 免疫抑制薬の投与歴 直前の再発時プレドニゾン投与有無, 直前の再発時免疫抑制薬の有無 (有の場合薬剤名, 用法・用量, 投与期間) | | ○ | |
| 既往歴, 合併症 | 過去のワクチン接種歴及び感染症の既往歴の確認 | | ○ | |
| 身体所見 | 身長, 体重 | | ○ | |
| バイタルサイン | 脈拍数, 体温, 血圧 (収縮期及び拡張期血圧) | 登録前 2 週以内 | ○ | |
| 血液学検査 | 白血球数, 好中球数, 血小板数 | | ○ | |
| | 赤血球数, ヘモグロビン, リンパ球数 | | | ○ |
| 血液生化学検査 | AST, ALT, CRP, 血清クレアチニン (推定糸球体ろ過率) | ○ | | |
| | BUN, 尿酸, 総蛋白, 血清アルブミン, Na, K, Ca, P, Cl | スクリーニング期間 | | ○ |
| 末梢血 B 細胞数 | CD20 陽性細胞数 | 登録前 2 週以内 | ○ | |
| ウイルス検査 | HIV 抗体, HBs 抗原/抗体, HBc 抗体 | | ○ | |
| 妊娠検査 | 血清 HCG (初潮以降の女性のみ必須) | | ○ | |
| 尿検査 | 早朝尿蛋白定性, 早朝尿潜血定性, 早朝尿蛋白定量, 早朝尿クレアチニン定量 | 寛解確認日 | ○ | |
| 心電図 | | スクリーニング期間 | | ○ |
| 胸部 X 線 | | | | ○ |

10.2.1 ステロイド感受性の判定

研究責任医師等は、直前の再発に対するプレドニゾロン投与開始後4週間以内にステロイド感受性を判定する。患者の来院間の早朝尿蛋白定性検査結果については診察時に患者又は保護者（代諾者）から聴取し、当該医療機関で尿検査を実施してステロイド感受性（寛解）を評価する。

ただし、以下の場合も、早朝尿蛋白陰性とみなす。

- (1) 当該医療機関で実施した早朝尿蛋白定性検査結果（±）の場合
- (2) 当該医療機関で実施した早朝尿蛋白定量検査値が 30 mg/dL 未満の場合
- (3) 患者の早朝尿蛋白定性検査結果に（±）が含まれるときは、当該医療機関で実施した早朝尿蛋白/クレアチニン比が 0.2 未満の場合

10.3 観察期間中の調査：リツキシマブ投与期間

10.3.1 リツキシマブ投与直前

担当医師は、各リツキシマブ投与日の投与直前に被験者を観察し、評価、検査を行う。

| 項目 | 内容 |
|------------|--|
| 併用薬剤・療法 | 薬剤名, 投与量, 投与経路, 投与期間, 使用目的 |
| 一般症状 | 自他覚所見（有害事象） |
| 身長, 体重 | |
| バイタルサイン | 血圧（収縮期及び拡張期血圧）, 脈拍数, 体温 |
| 再発評価 | |
| 血液学検査 | 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット値, 白血球数, 白血球分画（好中球数, 好酸球, 好塩基球, 単球, リンパ球）, 血小板数 |
| 血液生化学検査 | BUN, 血清クレアチニン, 尿酸, 総蛋白, 血清アルブミン, AST, ALT, Na, K, Ca, P, Cl, CRP |
| 免疫グロブリン* | IgG, IgM, IgA |
| 尿検査 | 早朝尿蛋白定性, 早朝尿潜血定性, 早朝尿蛋白定量, 早朝尿クレアチニン定量 |
| 末梢血 B 細胞数† | CD19 陽性細胞数 |

* : リツキシマブ 1 回目投与直前に行う。

† : リツキシマブ 1 回目, 2 回目及び 4 回目投与直前に行う。

10.3.2 リツキシマブ点滴静注中

担当医師は、リツキシマブ点滴静注投与時は以下の項目を確認し治療経過報告書（別紙 4）に記録する。各回のリツキシマブ投与を終了した後、少なくとも 30 分は被験者を安静に保つ。

infusion reaction の発現について頻繁に観察し、発現を認めた場合は、点滴静注速度の減速や支持療法の施行など適切な処置を行う（8.2.4）。

(1) リツキシマブ投与量

(2) リツキシマブ投与状況（点滴静注投与中における点滴静注速度の減速又は中断の有無）

(3) 点滴静注投与中における有害事象発現の有無

infusion reaction 等の有害事象が発現した場合は、その日時及び種類と重篤度、リツキシマブとの因果関係、支持療法施行の有無（施行した場合、種類と投与量、投与経路）、必要に応じてバイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）を測定し、治療経過報告書（別紙 4）に記録する。

(4) リツキシマブ投与を中止した場合は、理由及びその日時

10.4 観察期間中の調査：試験薬投与期間及び試験薬投与中止後

試験薬投与中止後も「6.7 試験の中止基準」に該当しない限り当該被験者の試験は継続するものとする。担当医師は、試験薬の投与完了・中止に関わらず、定められたスケジュール（10.1）に従って、以下の項目を調査し、調査結果を治療経過報告書（別紙 4）に記録する。

| 項目 | 内容 |
|------------|---|
| 試験薬 | 投与量、投与方法、投与期間、用量変更理由、アドヒアランス |
| 併用薬剤・療法 | 薬剤名、投与量、投与経路、投与期間、使用目的 |
| 一般症状 | 自他覚所見 |
| 身体所見 | 身長、体重、血圧（収縮期及び拡張期血圧）、脈拍数、体温 |
| 再発評価 | 回数、再発発生日、ステロイド感受性又は抵抗性、頻回再発又はステロイド依存性の有無、再発時治療実施状況 |
| 有害事象の評価 | |
| 血液学検査 | 赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分画（好中球数、好酸球、好塩基球、単球、リンパ球）、血小板数 |
| 血液生化学検査 | BUN、血清クレアチニン、尿酸、総蛋白、血清アルブミン、AST、ALT、Na、K、Ca、P、Cl、CRP |
| 免疫グロブリン | IgG、IgM、IgA |
| 末梢血 B 細胞数 | CD19 陽性細胞数 |
| 尿検査 | 早朝尿蛋白定性、早朝尿潜血定性、早朝尿蛋白定量、早朝尿クレアチニン定量 |
| 心電図・胸部 X 線 | |

10.4.1 試験薬の薬物濃度測定

Visit 7 (Day 85) (±14 日), Visit 11 (Day 225) (±28 日), Visit 12 (Day 281) (±28 日), Visit 13 (Day 337) (±28 日), Visit 14 (Day 393) (±28 日) の来院時に, 試験薬の薬物濃度測定を行う。測定時には, 試験薬の内服時間 (測定前日夕と測定当日朝), 剤形, 採血時間を記録し, 治療経過報告書 (別紙 4) に記録する。

薬物濃度測定用に必要な採血量は 1mL/回である。薬物濃度は, 三菱化学メディエンス株式会社に委託して中央測定する。薬物濃度測定用検体の取り扱い, 送付の詳細は, 試験薬の薬物濃度検査実施マニュアルを参照する。

10.5 観察期間中の調査 : 再発診断時

担当医師は, 試験治療中に再発と診断した場合, 以下の項目について観察, 調査を行い, 治療経過報告書 (別紙 4) に記録する。

| 項目 | 内容 |
|-----------|---|
| 身体所見 | 身長, 体重, 血圧 |
| 再発評価 | 再発発生日, 頻回再発又はステロイド依存性の有無, 再発時治療実施状況 |
| 有害事象の評価 | |
| 血液学検査 | 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット値, 白血球数, 白血球分画 (好中球数, 好酸球, 好塩基球, 単球, リンパ球), 血小板数 |
| 血液生化学検査 | BUN, 血清クレアチン, 尿酸, 総蛋白, 血清アルブミン, AST, ALT, Na, K, Ca, P, Cl, CRP |
| 末梢血 B 細胞数 | CD19 陽性細胞数 |
| 尿検査 | 再発診断に用いた検査結果 (早朝尿蛋白定性, 早朝尿蛋白定量, 早朝尿クレアチン定量) |

10.6 試験中止時の調査

担当医師は, 試験中止となった場合は, 試験の中止日 (試験中止と判断した日), 中止理由を治療経過報告書 (別紙 4) に記録する。被験者の権利を十分に尊重した上で, その理由を確認するための適切な努力を払うものとする。

観察期間中に試験を中止する場合は, その時点で被験者の安全性を確保するための検査 (末梢血 B 細胞数) と有害事象の評価を行う。また, 観察期間終了時の調査項目 (10.1) について可能な範囲で観察, 調査, 検査を行う。

なお試験中止時に重篤な有害事象が発現している場合, 担当医師は, 重篤な有害事象に対し適切な措置を行い, 本試験全体の終了日 (最終登録被験者の最終観察予定日) を期限としてその転帰を電話や手紙で可能な限り追跡する。

10.7 追跡期間中の調査

追跡期間は、観察期間終了から本試験全体終了日（最終登録被験者の最終観察予定日）までと定義する。担当医師は、試験治療開始後 36 ヶ月時、48 ヶ月時、本試験全体終了時に以下の項目について日常診療データを利用した調査を行い、追跡調査書（別紙 8）に記録する。観察期間中に発現した有害事象については、本試験全体の終了日を期限としてその転帰を電話や手紙で可能な限り追跡する。

| 項目 | 内容 |
|--------------|---------------------------------------|
| 身体所見 | 身長，体重，血圧 |
| 慢性腎不全への移行の有無 | ありの場合，病期ステージ |
| 再発評価 | 再発発生日，頻回再発又はステロイド依存性又はステロイド抵抗性への移行の有無 |
| 後治療 | プレドニゾロン，免疫抑制薬の投与状況（薬剤名，投与期間） |
| 尿検査 | 早朝尿蛋白定性 |
| 有害事象の持続状況 | 観察期間期間中に発現した有害事象*の持続状況 |

*有害事象は、原疾患又は試験治療（リツキシマブ，試験薬）とは明らかに因果関係のないもの（例：事故など）は除く。

追跡期間の終了まで追跡調査を継続できない場合は追跡調査中止とし、最終追跡調査日、追跡調査中止理由を追跡調査書（別紙 8）に記録する。患者が転居などで、自施設で追跡不能となった場合は、可能な限り本試験実施施設に紹介して追跡の継続を依頼し、その旨データセンターに報告する。

11 評価項目

11.1 主要評価項目

11.1.1 treatment failure 発生までの期間 (time to treatment failure)

割付日を起算日とし、以下の①～③のイベントのうち最も早い発生日までの期間。

①頻回再発，②ステロイド依存性，③ステロイド抵抗性

treatment failure と判定されずに観察期間を終了した対象者では treatment failure ではないことが確認された最終日， treatment failure と判定されていない試験期間中の追跡不能例及び死亡例については，追跡不能となる以前で treatment failure ではないことが確認された最終日をもって打ち切りとする。観察期間中に併用禁止薬(1)，(2)が使用された場合は (9.4)，開始日をもってイベントとする。

11.2 副次評価項目

11.2.1 無再発期間

割付日を起算日として，試験治療開始後 1 回目の再発発生日までの寛解期間。無再発症例では，無再発が確認された最終日，再発と診断されていない追跡不能例及び死亡例については，追跡不能となる以前で無再発が確認された最終日をもって打ち切りとする。観察期間中に併用禁止薬(1)，(2)が使用された場合は (9.4)，開始日をもってイベントとする。

11.2.2 再発率 (回/観察人年)

観察 1 人年当たりの再発回数。群ごとに人年法による再発率{『再発回数÷観察人年 (年)』}を算出する。対象期間は観察期間とする。対象期間中の追跡不能例及び死亡例については最終観察日まで， treatment failure と判定された被験者は判定日までの情報を用いる。対象期間中のステロイド抵抗性の再発は，再発 1 回として数えるが，ステロイド抵抗性移行日をもって打ち切りとする。

11.2.3 頻回再発までの期間

割付日を起算日とし，頻回再発発生日までの期間。頻回再発に移行しなかった被験者では，頻回再発でないことが確認された最終日，頻回再発と診断されていない追跡不能例及び死亡例については，追跡不能となる以前で頻回再発でないことが確認された最終日をもって打ち切りとする。ステロイド依存性又はステロイド抵抗性に移行した被験者，観察期間中に併用禁止薬(1)，(2)を使用した被験者はイベントとして取り扱う。

11.2.4 ステロイド依存性までの期間

割付日を起算日とし，ステロイド依存性発生日までの期間。ステロイド依存性に移行していない被験者では，ステロイド依存性に移行していないことが確認された最終日，追跡不能例及び死亡例については，追跡不能となる以前でステロイド依存性に移行していないことが確認された最終日をもって打ち切りとする。ステロイド抵抗性に移行した被験者，観察期間中に併用禁止薬(1)，

(2)を使用した被験者は、イベントとして取り扱う。

11.2.5 ステロイド抵抗性移行までの期間

割付日を起算日とし、ステロイド抵抗性移行日までの期間と定義する。ステロイド抵抗性に移行しなかった場合は最終観察日、観察期間中にステロイド抵抗性に移行しなかった追跡不能例及び死亡例は、追跡不能となる以前の最終観察日をもって打ち切りとする。treatment failure と判定された被験者は判定日をもって打ち切りとする。観察期間中に併用禁止薬(1)、(2)を使用した被験者は、開始日をもって打ち切りとする。

11.2.6 ステロイド総投与量 (mg/m²/患者・日)

割付日から観察期間終了日までに投与されたステロイド総投与量。

11.2.7 末梢血 B 細胞枯渇期間

末梢血中 B 細胞の枯渇が確認された日を起算日とし、末梢血中 B 細胞数の正常化（基準値 5 個/ μ L 以上）が確認されるまでの期間。追跡不能例及び死亡例については、追跡不能あるいは死亡以前で末梢血中 B 細胞枯渇が確認された最終日をもって打ち切りにする。また、末梢血中 B 細胞枯渇が観察期間を通じて確認されなかった被験者は 0 日をもって正常化が起きたとして扱う。

11.2.8 ミコフェノール酸(MPA)の薬物動態パラメータ

MMF の活性代謝物である、ミコフェノール酸(MPA)の薬物動態パラメータを算出する。

定常状態時の血漿中 MPA 濃度より、母集団薬物動態解析法によって、薬物動態パラメータを算出する。解析の詳細は別途、母集団薬物動態解析計画書に記載する。

11.3 安全性評価項目

11.3.1 観察期間中の有害事象

全登録患者のうち試験治療が一度も行われなかった患者を除いた患者数（全治療例）のうち、有害事象を認めた患者数の割合。観察された有害事象の重症度（Grade）については、それぞれ観察期間中の最悪 Grade を用いる。

12 有害事象の評価

12.1 有害事象の定義

本試験での有害事象とは、観察期間中に発現したあらゆる好ましくない症状及び徴候（臨床検査値の異常を含む）と定義し、試験治療との因果関係の有無を問わない。ただし試験治療開始前からある症状、徴候（臨床検査値の異常を含む）は有害事象とせず、それらが試験治療開始後に悪化（Gradeが増加）した場合に有害事象とする。なお、有害事象のうち、試験治療との因果関係が否定できないものを副作用として取り扱う。また添付文書に記載されているものを予期する有害事象、それ以外を予期しない有害事象として取り扱う。

12.2 安全性の確保

有害事象が発現した場合、担当医師は速やかに必要と思われる検査・処置等を行い、被験者の安全性の確保に努める。その他、不測の事故が発生した場合に備え、救急処置ができる体制を整えておく。

12.3 有害事象の評価

観察期間中に有害事象が発現した場合、担当医師は以下に従って評価し、規定（12.4）に従って報告する。

12.3.1 評価対象有害事象

本試験では、観察期間中に発現したすべての有害事象を評価対象とする。なお、原疾患の悪化は評価対象有害事象から除く。

12.3.2 診断名と重症度

有害事象の診断名と重症度は、有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版（CTCAE v4.0-JCOG）【CTCAE v4.03/MedDRA v12.0（日本語表記：MedDRA/J v16.0）対応-2013 年 4 月 9 日】に準じて評価する。CTCAE v4.0-JCOG は「日本臨床腫瘍研究グループホームページ」（<http://www.jcog.jp/>）にて確認できる。

(1) 主な有害事象の重症度

CTCAE v4.0-JCOG から抜粋した主な有害事象の重症度を以下に示す。

| Grade | 1 軽度 | 2 中等度 | 3 高度 | 4 生命を脅かす又は 活動不能とする | 5 死亡 |
|--------------------------------------|---|--|--|---|---------|
| 高血圧 | 前高血圧状態(収縮期血圧 120-139mmHg又は拡張期血圧80-89 mmHg) | ステージ1の高血圧(収縮期血圧 140-159 mmHg又は拡張期血圧90-99 mmHg); 内科的治療を要する; 再発性又は持続性(≥24時間); 症状を伴う>20 mmHg(拡張期圧)の上昇又は以前正常であった場合は>140/90 mmHgへの上昇; 単剤の薬物治療を要する 小児: 再発性又は持続性(≥24時間)の>ULN**の血圧上昇; 単剤の薬物治療を要する | ステージ2の高血圧(収縮期血圧≥160 mmHg又は拡張期血圧≥100 mmHg); 内科的治療を要する; 2種類以上の薬物治療又は以前よりも強い治療を要する 小児: 成人と同じ | 生命を脅かす(例: 悪性高血圧, 一過性又は恒久的な神経障害, 高血圧クリーゼ); 緊急処置を要する 小児: 成人と同じ | 死亡 |
| 注入に伴う反応 Infusion related reaction | 軽度で一過性の反応; 点滴の中断を要さない; 治療を要さない | 治療又は点滴の中断が必要。ただし症状に対する治療(抗ヒスタミン薬, NSAIDs, 麻薬性薬剤, 静脈内輸液)には速やかに反応する; 24時間前の予防的投薬を要する | 遷延(例: 症状に対する治療及び/又は短時間の点滴中止に対して速やかに反応しない); 一度改善しても再発する; 続発症により入院を要する | 生命を脅かす; 緊急処置を要する | 死亡 |
| 貧血 | ヘモグロビン< LLN*-10.0 g/dL; <LLN*-6.2 mmol/L; <LLN*-100 g/L | ヘモグロビン< 10.0-8.0 g/dL; <6.2-4.9 mmol/L; <100-80 g/L | ヘモグロビン<8.0 g/dL; <4.9 mmol/L; <80 g/L; 輸血を要する | 生命を脅かす; 緊急処置を要する | 死亡 |
| 白血球数減少 | <LLN*-3,000 /mm ³ ; <LLN*-3.0 × 10e9 /L | <3,000-2,000 /mm ³ ; <3.0-2.0 × 10e9 /L | <2,000-1,000 /mm ³ ; <2.0-1.0 × 10e9 /L | <1,000 /mm ³ ; <1.0 × 10e9 /L | |
| 好中球数減少 | <LLN*-1,500 /mm ³ ; <LLN*-1.5 × 10e9 /L | <1,500-1,000 /mm ³ ; <1.5-1.0 × 10e9 /L | <1,000-500 /mm ³ ; <1.0-0.5 × 10e9 /L | <500 /mm ³ ; <0.5 × 10e9 /L | - |
| 血小板数減少 | <LLN*-75,000 /mm ³ ; <LLN*-75.0 × 10e9 /L | <75,000-50,000/mm ³ ; <75.0-50.0 × 10e9 /L | <50,000-25,000/mm ³ ; <50.0-25.0 × 10e9 /L | <25,000 /mm ³ ; <25.0 × 10e9 /L | - |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ(SGPT)増加* | >ULN** - 3.0 × ULN** | >3.0 - 5.0 × ULN** | >5.0-20.0 × ULN** | >20.0 × ULN** | - |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(SGOT)増加* | >ULN** - 3.0 × ULN** | >3.0 - 5.0 × ULN** | >5.0-20.0 × ULN** | >20.0 × ULN** | - |
| 血清アミラーゼ増加 | >ULN**-1.5 × ULN** | >1.5-2.0 × ULN** | >2.0-5.0 × ULN** | >5.0 × ULN** | - |