

## 審査報告書

令和 6 年 8 月 9 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

- [販 売 名] リツキサン点滴静注 100 mg、同点滴静注 500 mg  
[一 般 名] リツキシマブ（遺伝子組換え）  
[申 請 者] 全薬工業株式会社  
[申請年月日] 令和 5 年 12 月 22 日  
[剤形・含量] 1 バイアル中にリツキシマブ（遺伝子組換え）100 mg 又は 500 mg を含有する注射剤  
[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品  
[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（24 薬）第 282 号、平成 24 年 9 月 13 日付け薬食審査発 0913 第 5 号）  
[審査担当部] 新薬審査第一部

### [審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の難治性のネフローゼ症候群（ステロイド抵抗性を示す場合）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

### [効能又は効果]

1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫
2. CD20 陽性の慢性リンパ性白血病
3. 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患
4. 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
5. 既存治療で効果不十分なループス腎炎
6. 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あるいはステロイド抵抗性を示す場合）
7. 慢性特発性血小板減少性紫斑病
8. 後天性血栓性血小板減少性紫斑病
9. 全身性強皮症
10. 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡
11. 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

12. 下記の臓器 ~~ABO~~血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制

腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植

13. 下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療

腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植

~~1413.~~ インジウム ( $^{111}\text{In}$ ) 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 ( $^{90}\text{Y}$ )

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

(下線部追加、取消線部削除<sup>1)</sup>)

#### [用法及び用量]

1. <CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合>

通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量  $375 \text{ mg/m}^2$  を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1 サイクルあたり 1 回投与する。

維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量  $375 \text{ mg/m}^2$  を点滴静注する。投与間隔は 8 週間を目安とし、最大投与回数は 12 回とする。

<CD20 陽性の慢性リンパ性白血病に用いる場合>

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として初回に 1 回量  $375 \text{ mg/m}^2$ 、2 回目以降は 1 回量  $500 \text{ mg/m}^2$  を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルに合わせて、1 サイクルあたり 1 回点滴静注する。最大投与回数は 6 回とする。

<免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合>

通常、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量  $375 \text{ mg/m}^2$  を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。

<多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病及び全身性強皮症に用いる場合>

通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量  $375 \text{ mg/m}^2$  を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。

<既存治療で効果不十分なループス腎炎に用いる場合>

通常、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量  $375 \text{ mg/m}^2$  を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。

<難治性のネフローゼ症候群 (頻回再発型、あるいはステロイド依存性あるいはステロイド抵抗性を示す場合) に用いる場合>

通常、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量  $375 \text{ mg/m}^2$  を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。ただし、1 回あたりの最大投与量は  $500 \text{ mg}$  までとする。

<難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡に用いる場合>

通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量  $1,000 \text{ mg/body}$  を 2 週間間隔で 2 回点滴静注する。

<視神経脊髄炎スペクトラム障害 (視神経脊髄炎を含む) の再発予防に用いる場合>

<sup>1)</sup> 二重線部は、令和 5 年 12 月 22 日付けで製造販売承認事項一部変更承認されたことによる変更部分を示す。

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 375 mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で4回点滴静注する。その後、初回投与から6ヵ月毎に1回量 1,000 mg/body（固定用量）を2週間間隔で2回点滴静注する。

<臓器移植時の ~~ABO 血液型不適合腎移植・肝移植~~における抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療に用いる場合>

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 375 mg/m<sup>2</sup>を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。

<インジウム (<sup>111</sup>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 (<sup>90</sup>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に用いる場合>

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 250 mg/m<sup>2</sup>を1回、点滴静注する。

2. 本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて1~4 mg/mLに希釈調製し使用する。

（下線部追加、取消線部削除<sup>1)</sup>）

#### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告 (1)

令和6年7月12日

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

## 申請品目

[販売名] リツキサン点滴静注 100 mg、同点滴静注 500 mg

[一般名] リツキシマブ (遺伝子組換え)

[申請者] 全薬工業株式会社

[申請年月日] 令和5年12月22日

[剤形・含量] 1バイアル中にリツキシマブ (遺伝子組換え) 100 mg 又は 500 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫
2. CD20 陽性の慢性リンパ性白血病
3. 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患
4. 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
5. 既存治療で効果不十分なループス腎炎
6. 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あるいはステロイド抵抗性を示す場合)
7. 慢性特発性血小板減少性紫斑病
8. 後天性血栓性血小板減少性紫斑病
9. 全身性強皮症
10. 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡
11. 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
12. 下記の ABO 血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制  
腎移植、肝移植
13. インジウム ( $^{111}\text{In}$ ) 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 ( $^{90}\text{Y}$ ) 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

(下線部追加、取消線部削除)

[申請時の用法・用量]

1. <CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合>

通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量  $375 \text{ mg/m}^2$  を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1 サイクルあたり 1 回投与する。

維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量  $375 \text{ mg/m}^2$  を点滴静注する。投与間隔は 8 週間を目安とし、最大投与回数は 12 回とする。

<CD20 陽性の慢性リンパ性白血病に用いる場合>

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として初回に1回量 375 mg/m<sup>2</sup>、2回目以降は1回量 500 mg/m<sup>2</sup>を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルに合わせて、1サイクルあたり1回点滴静注する。最大投与回数は6回とする。

＜免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合＞

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 375 mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。

＜多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病及び全身性強皮症に用いる場合＞

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 375 mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で4回点滴静注する。

＜既存治療で効果不十分なループス腎炎に用いる場合＞

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 375 mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で4回点滴静注する。

＜難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型、あるいはステロイド依存性あるいはステロイド抵抗性を示す場合）に用いる場合＞

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 375 mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で4回点滴静注する。ただし、1回あたりの最大投与量は500 mgまでとする。

＜難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡に用いる場合＞

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 1,000 mg/bodyを2週間間隔で2回点滴静注する。

＜視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防に用いる場合＞

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 375 mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で4回点滴静注する。その後、初回投与から6ヵ月毎に1回量 1,000 mg/body（固定用量）を2週間間隔で2回点滴静注する。

＜ABO血液型不適合腎移植・肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に用いる場合＞

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 375 mg/m<sup>2</sup>を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。

＜インジウム (<sup>111</sup>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 (<sup>90</sup>Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与前投与に用いる場合＞

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として250 mg/m<sup>2</sup>を1回、点滴静注する。

2. 本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて1~4 mg/mLに希釈調製し使用する。

（下線部追加、取消線部削除）

## [目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	5
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	7

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	16
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....	16

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

ネフローゼ症候群 (NS) は、糸球体毛細血管障害に起因する高度蛋白尿及び低アルブミン血症の結果、血管内の水分が間質に移り、全身性浮腫や高コレステロール血症等をきたす病態の総称であり、原因不明の特発性 NS と、明らかな原因疾患 (遺伝子異常を含む) に由来する続発性 NS に分類される (診療ガイドライン 2020)。小児期に発症する NS の約 90% が特発性 NS であり、そのうち約 80~90% はステロイド単独投与で一度は寛解に至るステロイド感受性 NS<sup>2)</sup> であるが、約 10~20% はステロイド単独投与では完全寛解に至らないステロイド抵抗性 NS<sup>3)</sup> である。ステロイド抵抗性 NS では寛解導入のための追加治療としてシクロスポリン等の免疫抑制薬の併用やステロイドパルス療法が行われるが、これらの治療で寛解に至らない場合、難治性ステロイド抵抗性 NS とされる。難治性ステロイド抵抗性 NS では、血漿交換療法、LDL 吸着療法等による治療が試みられているものの、現在、本邦において難治性ステロイド抵抗性 NS に係る効能・効果で承認されている医薬品はない。

リツキシマブ (遺伝子組換え) (本薬) は、IDEC Pharmaceuticals 社 (米国) により創製されたマウス (可変部領域) とヒト (定常部領域) のキメラ型の抗 CD20 モノクローナル抗体であり、B 細胞に発現している CD20 抗原への結合を介し細胞傷害作用を示す。本邦において、本薬は、2001 年 6 月に 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に係る効能・効果で承認されて以降、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎等の複数の効能・効果で承認されている。また、NS の病因や疾患活動性には B 細胞の影響も示唆されていることから (Clin Exp Immunol 1982; 48: 201-4、Clin Exp Immunol 1985; 61: 601-7、J Am Soc Nephrol 2009; 20: 260-6)、本薬がもつ B 細胞傷害作用から NS への治療効果が期待されて開発が行われており、2014 年 8 月には小児期発症の「難治性のネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)」を効能・効果として承認されている。海外では、1997 年 11 月に初めて 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に係る効能・効果で承認されて以来、2023 年 11 月現在、本薬は米国及び欧州を含む約 140 の国又は地域で承認されているが、ネフローゼ症候群に係る効能・効果で承認されている国又は地域はない。

本邦における本薬の難治性のステロイド抵抗性 NS に係る開発では、医師主導治験として国内第 III 相試験が 2019 年 6 月から実施され、申請者は、当該試験により難治性のステロイド抵抗性 NS に対する本薬の有効性及び安全性が確認されたとして、今般、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。なお、本薬は、「難治性ネフローゼ症候群」を予定される効能・効果として、平成 24 年 9 月 13 日付で希少疾病用医薬品に指定 (指定番号 (24 薬) 第 282 号) されている。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に審査済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

<sup>2)</sup> ステロイド連日投与開始後 4 週間以内に完全寛解する NS (小児特発性 NS 診療ガイドライン 2020)

<sup>3)</sup> ステロイド 4 週間以上連日投与しても、完全寛解しない NS (小児特発性 NS 診療ガイドライン 2020)

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に審査済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

#### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「毒性試験に関する資料」は初回承認時に審査済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

#### 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

##### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請において評価資料として提出された臨床試験 (JSKDC11 試験) では、血清中本薬濃度及び HACA の測定には ELISA 法が用いられ、それぞれの定量下限は 5 及び 10 ng/mL であった。また、末梢血中の B 細胞数の測定<sup>4)</sup>にはフローサイトメトリー法が用いられた。

##### 6.2 臨床薬理試験

##### 6.2.1 難治性ステロイド抵抗性 NS 患者を対象とした国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 試験番号 JSKDC11 <2019 年 6 月~2021 年 9 月>)

小児期発症の難治性ステロイド抵抗性 NS 患者を対象に、本薬を静脈内投与したときの薬物動態、薬力学等が検討された (試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.1 参照)。

用法・用量は、ステロイドパルス療法と併用し、新投与方法<sup>5)</sup>又は従来投与方法<sup>6)</sup>を用いて、本薬 375 mg/m<sup>2</sup>/回 (ただし、最大投与量 500 mg/回) を 1 週間間隔で計 4 回投与することとされた。

本薬が投与された 6 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬の血清中薬物動態パラメータ<sup>7)</sup>は表 1 のとおりであった。投与方法 (新投与方法又は従来投与方法) の差異による明確な違いは認められなかった。

表 1 本薬の血清中薬物動態パラメータ

投与方法	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (µg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (L/h)	MRT (h)	V (L)
新投与方法	2	280, 330 <sup>a)</sup>	145,000, 138,000 <sup>a)</sup>	76.2, 47.2 <sup>a)</sup>	0.0120, 0.0184 <sup>a)</sup>	110, 68.0 <sup>a)</sup>	1.32, 1.25 <sup>a)</sup>
従来投与方法	4	298±72.3	185,000±106,000	87.3±72.6	0.0212±0.0	126±105	1.71±0.8

平均値±標準偏差、a) 2 例の個別値

末梢血中の B 細胞数の推移は表 2 のとおりであった。末梢血中の B 細胞数は、本薬の第 1 回投与日 (Day 8) から第 4 回投与日 (Day 29) までの間に減少して Day 141 まで維持され、Day 169 にはベースラ

<sup>4)</sup> CD19 陽性細胞及び CD20 陽性細胞の割合を測定し、細胞数が算出された。

<sup>5)</sup> 初回投与時の注入速度は 50 mg/h で開始し、被験者の状態を観察しながら、30 分ごとに 50 mg/h ずつ注入速度を上げる (最大速度 300 mg/h)。2 回目投与以降は、前回投与時の 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、100 mg/h で開始し、被験者の状態を観察しながら、30 分ごとに 100 mg/h ずつ注入速度を上げる (最大速度 300 mg/h)。

<sup>6)</sup> 初回投与時の注入速度は 25 mg/h 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/h、その後は 200 mg/h で投与する。2 回目投与以降は、前回投与時の 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 100 mg/h で開始し、被験者の状態を観察しながら、1 時間後以降は 200 mg/h で投与する。

<sup>7)</sup> 採血時点は、第 1 回投与日 (Day 8)、第 2 回投与日 (Day 15)、第 3 回投与日 (Day 22) 及び第 4 回投与日 (Day 29) の投与開始前 30 分以内及び投与終了後 30 分以内、並びに Day 36、85、113、141 及び 169 とされた。



インに向かって回復し始める兆候が認められた。末梢血中 B 細胞枯渇期間<sup>8)</sup>の中央値 [95%信頼区間] は 112.0 日 [31.0, 推定不能] であった。

表 2 末梢血中 B 細胞数の推移

被験者番号	末梢血中 B 細胞数 (個/μL)					
	Day 8	Day 29	Day 85	Day 113	Day 141	Day 169
1	551	4	2	3	8	23
2	4,133	27	444	590	1,254	1,058
3	801	2	2	2	1	44
4	1,133	10	5	2	1	35
5	624	10	1	7	4	20
6	373	1	2	2	3	4

HACA の産生は、本薬投与前 (Day 8)、Day 85 及び 169 にそれぞれ 50% (3/6 例)、33.3% (2/6 例) 及び 66.7% (4/6 例) に認められた。

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 難治性ステロイド抵抗性 NS 患者における本薬の薬物動態について

申請者は、難治性ステロイド抵抗性 NS 患者における本薬の薬物動態について以下のように説明している。

難治性 NS 患者に本薬 375 mg/m<sup>2</sup>/回を計 4 回静脈内投与したときの本薬の薬物動態は表 3 のとおりであり、難治性ステロイド抵抗性 NS 患者 (JSKDC11 試験) (6.2.1 参照) では、難治性頻回再発型・ステロイド依存性 NS 患者 (RCRNS-02 試験) (「リツキサン注 10 mg/mL」審査報告書〈平成 26 年 7 月 22 日〉) と比較し C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-t</sub> が低かった。

表 3 本薬の血清中薬物動態パラメータ

試験	対象患者	例数	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (μg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (L/h)	MRT (h)	V (L)
JSKDC11	難治性ステロイド抵抗性 NS	6	300±58.3	171,000±85,100	78.8±58.5	0.0192±0.0164	114±84.3	1.57±0.626
RCRNS-02	難治性頻回再発型・ステロイド依存性 NS	22	421±84.7	366,000±110,000	234±86.7	0.0075±0.00236	337±125	2.42±0.877

平均値±標準偏差

難治性頻回再発型・ステロイド依存性 NS 患者を対象とした臨床試験 (RCRNS-02 試験) では、NS の寛解維持を目的として本薬が投与されたのに対して、JSKDC11 試験ではメチルプレドニゾロンパルス療法を併用した上で、NS の寛解を目的として本薬が投与された。RCRNS-02 試験の対象患者及び JSKDC11 試験の対象患者における治療開始前の UPCR、血清アルブミン値及び B 細胞数を比較したところ、表 4 のとおりであり、JSKDC11 試験の対象患者では、UPCR 及び B 細胞数は高く、血清アルブミン値は低かった。したがって、JSKDC11 試験の対象患者は治療開始前にネフローゼ状態にあり、RCRNS-02 試験の対象患者と比較して蛋白の漏出に伴う本薬の漏出が多く生じた可能性がある。また、JSKDC11 試験の対象患者では RCRNS-02 試験の対象患者と比較して、治療開始前の B 細胞数が多く、本薬の B 細胞傷害作用に伴い、本薬の消費が促進されたと考えられる。以上のことから、治療開始前の患者の状態 (ネフローゼ

<sup>8)</sup> 末梢血中 B 細胞の「枯渇」 (5 個/μL 未満) を確認した日を起算日として、末梢血中 B 細胞数の「回復」 (5 個/μL 以上) を確認するまでの期間。

状態又は寛解、蛋白漏出の状態及び B 細胞数) の差異が本薬の薬物動態に影響を及ぼした可能性がある  
と考える。

表 4 治療開始前の UPCR、血清アルブミン値及び B 細胞数

試験	対象患者	例数	UPCR <sup>a)</sup> (g/gCr)	血清アルブミン値 <sup>a)</sup> (g/dL)	B 細胞数 <sup>a)</sup> (個/ $\mu$ L)
JSKDC11	難治性ステロイド 抵抗性 NS	6	16.5 $\pm$ 18.5	1.77 $\pm$ 0.647	1,270 $\pm$ 1,430
RCRNS-02	難治性頻回再発型・ ステロイド依存性 NS	23	6.65 $\pm$ 13.2	3.87 $\pm$ 0.41	262 $\pm$ 209

平均値 $\pm$ 標準偏差

a) JSKDC11 試験の UPCR 及びアルブミン値は治療開始前 (ステロイドパルス療法実施前) のデータ、B 細胞数は本薬  
投与開始前のデータ、RCRNS-02 試験の UPCR、アルブミン値及び B 細胞数は本薬初回投与前 (Day 1) のデータ。

一方で、本薬投与後の末梢血中の B 細胞数は、難治性頻回再発型・ステロイド依存性 NS 患者と難治性  
のステロイド抵抗性 NS 患者で差異は認められず、いずれの患者においても本薬投与後の一定期間に B 細胞  
の枯渇が認められていることから (6.2.1 及び「リツキサソ注 10 mg/mL」審査報告書 (平成 26 年 7 月  
22 日) 参照)、本薬の薬物動態の差異が有効性に及ぼす影響は大きくないと考える。

機構は、本薬の薬物動態について適切に考察されており、NS 患者では、難治性頻回再発型・ステロイド  
依存性 NS 患者と難治性のステロイド抵抗性 NS 患者で薬物動態は異なるものの、有効性の観点では、  
その差に意義はないものとする。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第 III 相試験 1 試験の成績が提出された (表 5)。

表 5 有効性及び安全性に関する評価資料の概略

実施 地域	相	試験名	対象患者	デザイン	例数	用法・用量の概略	主要評価項目
国内	III	JSKDC11	小児期発症の難治性ス テロイド抵抗性 NS	非盲検 非対照	6	375 mg/m <sup>2</sup> を 1 週間間隔で 4 回投与 (ステロイドパルス療法と併用)	Day169 の UPCR 減少率 50%以上

また、臨床試験における用語の定義は表 6 のとおりとされた。

表 6 臨床試験の用語定義

ネフローゼ症候群 (NS)	尿蛋白が夜間蓄尿で 40 mg/h/m <sup>2</sup> 以上又は早朝尿で UPCR が 2.0 g/gCr 以上、 かつ血清アルブミンが 2.5 g/dL 以下
ネフローゼ状態	UPCR が 2.0 g/gCr 以上、かつ血清アルブミンが 2.5 g/dL 以下
完全寛解	試験紙法で早朝尿蛋白が 3 日連続陰性、 または、早朝尿で UPCR が 3 日連続 0.2 g/gCr 未満
不完全寛解	試験紙法で早朝尿蛋白 1+以上または早朝尿で UPCR が 0.2 g/gCr 以上、 かつ、血清アルブミンが 2.5 g/dL 超
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 ・試験紙法で早朝尿蛋白が 3+以上 (尿蛋白定量検査で 300 mg/dL 以上) を 3 日間以上連 続して示したもの ・試験紙法で尿蛋白が 2+以上 (尿蛋白定量検査で 100 mg/dL 以上) かつ血清アルブミン が 3.0 g/dL 以下を示したもの
ステロイド感受性	プレドニゾン 60 mg/m <sup>2</sup> /日連日投与開始後 4 週間以内に完全寛解に至るもの
ステロイド抵抗性	プレドニゾン 60 mg/m <sup>2</sup> /日を 4 週間以上連日投与しても完全寛解しないもの
難治性ステロイド抵抗 性 NS	以下のいずれかを満たす場合 ・ステロイド抵抗性で、免疫抑制薬 (シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸 モフェチル、ステロイドパルス療法等) で完全寛解しないもの ・2 年以上のカルシニューリン阻害薬投与を中止後に再びステロイド抵抗性と診断され、

	免疫抑制薬（シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、ステロイドパルス療法等）で完全寛解しないもの ・ステロイド抵抗性でカルシニューリン阻害薬による慢性腎障害を有する
ステロイド依存性	ステロイド減量中又は中止後 14 日以内に 2 回連続して再発したもの
頻回再発	初回寛解後から 6 カ月以内に 2 回以上の再発、又は任意の 12 カ月以内に 4 回以上再発したもの

\*小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013（日本小児腎臓病学会）に準じて定義

## 7.1 国内第 III 相試験（CTD 5.3.5.2-1：試験番号 JSKDC11 <2019 年 6 月～2021 年 9 月>）

小児期に発症した難治性ステロイド抵抗性 NS 患者（表 7）（目標症例数：5 例<sup>9)</sup>）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内 11 施設<sup>10)</sup> で実施された。

表 7 主な選択・除外基準

<p>〈主な選択基準〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・特発性 NS で、初発の発症年齢が 18 歳未満</li> <li>・登録前 1 年以内に、以下の 1) と 2) の両方の治療歴があるステロイド抵抗性 NS             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 登録前 4 カ月以内に 2 カ月以上カルシニューリン阻害薬（シクロスポリン又はタクロリムス）を投与</li> <li>2) ステロイドパルス療法（3 回以上 12 回まで） ただし、登録前 1 年以内に、ステロイドパルス療法を 3 回以上受け、カルシニューリン阻害薬を登録前 4 カ月以内に 1 カ月以上の治療を受けた時点で、浮腫管理のために週 6 日以上アルブミン投与を必要とし、1) と 2) 両方の治療を継続できない患者を含む</li> </ol> </li> <li>・UPCR が 2.0 g/gCr 以上、かつ血清アルブミンが 2.5 g/dL 以下（登録前 4 週間以内に 2 回測定<sup>a)</sup>）</li> <li>・末梢血中の CD20 陽性細胞<sup>b)</sup> が 5 個/<math>\mu</math>L 以上</li> </ul> <p>〈主な除外基準〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・IgA 腎症等の腎炎性 NS 又は二次性 NS の疑いがある</li> <li>・NS の発症に関連する遺伝子異常が検出されている又はその疑いがある患者</li> <li>・登録前 4 週以内に、新たな免疫抑制薬（ステロイド大量静注療法を含む）を使用又は使用中の免疫抑制薬・プレドニゾロンを増量した患者</li> <li>・コントロール不良な高血圧<sup>c)</sup></li> <li>・eGFR<sup>d)</sup> が 45 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満</li> </ul>
---

a) 2 回目の測定日は 1 回目の測定日から 7 日目以降

b) CD20 陽性細胞数を測定できない実施医療機関では CD19 陽性細胞でも可とされた

c) 小児の性別年齢別血圧基準値における 99 パーセンタイル以上（循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2010-2011 年度合同研究班報告）「小児期心疾患における薬物療法ガイドライン、循環器病の診断と治療に関するガイドライン 2012」東京：2012. p167-188（日本循環器学会）

d) Clin Exp Nephrol. 2014;18:626-633 及び CKD 診療ガイド 2012（日本腎臓学会編）により eGFR 値が算出された

用法・用量は、本薬は、ステロイドパルス療法（1 クール；メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 30 mg/kg/日<sup>11)</sup> を 3 日連続投与、最大 5 クール<sup>12)</sup>）の開始日（Day1）から 1 週間後（Day8）に投与を開始し、1 回 375 mg/m<sup>2</sup><sup>13)</sup> を 1 週間隔で 4 回点滴静注することとされた。本薬投与前処置と本薬の投与速度は表 8、ステロイドパルス療法以降に併用するプレドニゾロンの用法・用量は表 9 のとおりとされ、登録以降の免疫抑制薬の新たな開始や増量は禁止された。

<sup>9)</sup> 目標症例数は仮説検定に基づく設定ではなく、実施可能性から設定された。

<sup>10)</sup> 被験者の組入れがあった施設は 5 施設で、6 施設は被験者の組入れがなかった。

<sup>11)</sup> 登録時の身長を元にした標準体重より算出、最大 1000 mg/日

<sup>12)</sup> ステロイドパルス療法 2 クール目は本薬の最終投与日から 7～14 日以内に開始、3 クール目は 2 クール目開始日から 14～28 日以内に開始、4 及び 5 クール目は前クールの開始日から 21～35 日以内に開始。2 クール目以降の開始前に Grade 3 の非血液毒性の有害事象が発現した場合は延期。治療責任医師等が有害事象により 2 クール目以降のステロイドパルス療法を予定どおり行えないと判断した場合は、開始日を +14 日まで延期可能。+14 日を超える延期が必要な場合は、以降のステロイドパルス療法は中止。ステロイドパルス療法中に完全寛解した場合は、完全寛解後に 1 クールを行い、ステロイドパルス療法を終了。

<sup>13)</sup> 体表面積は Du Bois 式を用いて身長を元にした標準体重から算出

表 8 本薬投与の前処置と投与速度

<前処置> Infusion reaction の予防を目的として、本薬の投与 30 分前 (±15 分) に以下を投与

- 経口解熱鎮痛剤：アセトアミノフェン
  - ・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：300 mg
  - ・② ①に該当しない患者及び錠剤を内服できない患者：10～15 mg/kg (最大 300 mg) を目安に投与
- 経口抗ヒスタミン剤：*d*-マレイン酸クロルフェニラミン
  - ・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：2.0 mg
  - ・② ①に該当しない患者及び錠剤を内服できない患者：シロップ又はドライシロップを年齢に応じた用量で投与
- 静注ステロイド剤：メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム
  - ・①身長を元にした標準体重が 50kg 以上の患者又は 16 歳以上の患者：125 mg
  - ・② ①に該当しない患者：1.0～1.5 mg/kg

<本薬の投与速度>新投与法が推奨されたが、従来投与法も可とされた (治験担当医の判断で低速での投与も可)

- 新投与法
 

初回投与：50 mg/h で開始し、被験者の状態を観察しながら、30 分ごとに 50 mg/h ずつ注入速度を上げる (最大速度 300 mg/h)

2 回目以降：前回投与時の 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、100 mg/h で開始し、被験者の状態を観察しながら、30 分ごとに 100 mg/h ずつ注入速度を上げる (最大速度 300 mg/h)
- 従来投与法
 

初回投与：25 mg/h 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/h、その後 200 mg/h で投与

2 回目以降：前回投与時の 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、100 mg/h で開始し、被験者の状態を観察しながら、1 時間後以降は 200 mg/h で投与

表 9 プレドニゾロンの投与量と投与期間

プレドニゾロンはステロイドパルス療法施行日は休薬

1 クール終了翌日から、下記の①より開始 (副作用が発現し、治験担当医が必要と判断した場合は適宜減量可能)

- ①30 mg/m<sup>2</sup>/日 (最大投与量 30 mg/日) 分 3 又は分 2 で 4 週間連日投与
- ②30 mg/m<sup>2</sup>/回 (最大投与量 30 mg/回) 隔日朝 1 回投与 試験紙法で 3 日間連続で尿蛋白陰性となるまで
- ③25 mg/m<sup>2</sup>/回 (最大投与量 25 mg/回) 隔日朝 1 回 4 週間投与
- ④20 mg/m<sup>2</sup>/回 (最大投与量 20 mg/回) 隔日朝 1 回 4 週間投与
- ⑤15 mg/m<sup>2</sup>/回 (最大投与量 15 mg/回) 隔日朝 1 回投与で継続

登録された 6 例全例に本薬が投与され、有効性及び安全性解析対象集団とされた。Day169 までの観察期間において中止例は認められず、試験全体の開始から 2.5 年後までの追跡期間における中止例は 1 例 (被験者側の理由) であった。

有効性について、主要評価項目である「Day169 における UPCr のベースラインからの減少率が 50%以上」であった被験者の割合 [95%信頼区間] は 83.3% (5/6 例) [43.6%, 97.0%]<sup>14)</sup> であった。

各被験者の Day169 時の UPCr のベースラインからの変化率は表 10 のとおりであった。

表 10 Day169 における各被験者の UPCr (g/gCr) の変化率 (FAS)

被験者	性別	年齢 (歳)	併用免疫抑制薬	UPCr		
				ベースライン (g/gCr)	Day169 (g/gCr)	変化率 (%)
1	女	■	シクロスポリン	4.27	2.00	-53.2
2	女	■	シクロスポリン	17.45	12.44	-28.8
3	女	■	シクロスポリン	2.43	0.04	-98.3
4	男	■	シクロスポリン	50.46	0.58	-98.9
5	男	■	シクロスポリン	2.64	0.12	-95.6
6	女	■	シクロスポリン	21.64	2.85	-86.8

安全性について、有害事象は 100% (6/6 例) に、副作用は 83.3% (5/6 例) に認められた。2 例以上に認められた有害事象及び副作用の発現状況は表 11 及び表 12 のとおりであった。

<sup>14)</sup> Wilson のスコア法に基づく信頼区間

表 11 2 例以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	本薬群 (6 例)
全有害事象	100 (6)
口腔咽頭不快感	33.3 (2)
呼吸困難	33.3 (2)
腹痛	33.3 (2)
発熱	33.3 (2)

MedDRA/Jv20.1 発現割合% (例数)

表 12 2 例以上に認められた副作用 (安全性解析対象集団)

	本薬群 (6 例)
全副作用	83.3 (5)
口腔咽頭不快感	33.3 (2)
呼吸困難	33.3 (2)

MedDRA/Jv20.1 発現割合% (例数)

死亡に至った有害事象は、認められなかった。重篤な有害事象は 33.3% (2/6 例：急性腎障害及び感染各 1 例) で認められ、感染は副作用とされたが、転帰は回復であった。投与中止に至った有害事象は、認められなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性について

#### 7.R.1.1 国内第 III 相試験 (JSKDC11 試験) の試験計画について

申請者は、国内外における難治性ステロイド抵抗性 NS の治療の現状及び治療目標等を踏まえ、JSKDC11 試験の試験計画について、以下のように説明している。

医師主導治験として実施された JSKDC11 試験は、ステロイドパルス療法と免疫抑制薬 (シクロスポリン、タクロリムス等) では寛解導入できない難治性ステロイド抵抗性 NS 患者が対象とされた。当該 NS 患者に対する確立した治療方法はなく、対照群として適切な治療薬はない。また、末期腎不全に至る可能性が高い患者を対象としていることから、プラセボ群を設けることが倫理的に困難であり、当該 NS 患者の国内患者数は極めて限られているため比較試験を実施するための被験者の確保も困難である。そのため、JSKDC11 試験は非盲検非対照試験とされ、目標症例数は実施可能性から 5 例<sup>9)</sup> と設定された。

主要評価項目は、以下の理由から「Day169 における UPCR のベースラインからの減少率が 50% 以上であること」とされた。

- NS の治療目標は完全寛解であるが、JSKDC11 試験の対象はステロイドや免疫抑制薬による標準的な治療では寛解しない難治性ステロイド抵抗性 NS であり、完全寛解 (表 6) に至る可能性は初発のステロイド抵抗性 NS と比べさらに低いと考えられた。そのため、JSKDC11 試験の主要な有効性評価に完全寛解を指標とする評価項目を設定することは困難とされ、不完全寛解 (表 6) を踏まえた指標を用いることとされた。
- 不完全寛解 (表 6) は UPCR と血清アルブミン値で判断するが、JSKDC11 試験の対象には浮腫管理のために頻回のアルブミン投与を必要とする患者が含まれ、血清アルブミン値の評価に影響が生じる可能性があることから、JSKDC11 試験の主要評価項目に用いる指標は UPCR のみとされた。
- KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis (2012 年) において「尿蛋白の 50% 以上の減少」は小児期発症の NS において「不完全寛解」と判断する基準の 1 つに含まれており、UPCR の臨床的に意義のある変化として、UPCR のベースラインからの減少率 50% 以上の達成を評価することとされた。

- 評価時期は、JSKDC11 試験の対象は難治性の NS 患者であるため、ステロイドの減量も含め病状が安定した状態を評価するには半年程度が妥当とされ、ステロイドパルス療法開始日から約 6 カ月後の来院にあたる Day169 時点とされた。

機構は、以下のように考える。

小児期発症の難治性ステロイド抵抗性 NS に対する確立した治療方法がないこと等から、プラセボ対照試験の実施が一概に不適切とまでは言えないが、国内患者数が非常に限られていること等から、当該 NS 患者を対象とした JSKDC11 試験を非盲検非対照試験として計画・実施したことはやむを得ない。また、申請者の説明を踏まえると、主要評価項目を「Day169 における UPCR のベースラインからの減少率が 50%以上であること」として本薬の有効性を評価することは可能と考える。ただし、対象患者数が非常に限られており統計学的な仮説の検証が可能な試験の実施が困難で、JSKDC11 試験はやむを得ず非盲検非対照試験として実施されたが、主要評価項目について有効性の判断基準等が事前に設定されなかったことを考慮し、試験成績を解釈するにあたっては、JSKDC11 試験の主要評価項目の結果のみからではなく、副次評価項目や個々の症例の経過を含め、総合的に評価する必要がある。

#### 7.R.1.2 有効性の結果について

申請者は、本薬の有効性について、以下のように説明している。

JSKDC11 試験の主要評価項目である「Day169 における UPCR のベースラインからの減少率が 50%以上」であった被験者の割合 [95%信頼区間] は 83.3% (5/6 例) [43.6%, 97.0%]<sup>15)</sup> であった。主要評価項目を達成しなかった 1 例でも、Day169 の UPCR はベースラインに比べ 28.8%の減少を認めた (表 10)。また、Day169 に 33.3% (2/6 例) が完全寛解を達成しており、不完全寛解以上は 66.7% (4/6 例) であったことから、4 例において臨床的に意義のある一定以上の改善が確認された。

JSKDC11 試験では、Day169 以降も試験全体の開始から 2.5 年後までの追跡期間が設定され、FAS の 6 例のうち中止例を除く 5 例で追跡調査が実施された。試験全体 (FAS) の観察期間 (ステロイドパルス療法開始日から最終観察日まで) は平均値 464.3±290.1 日、中央値 393.5 日 (最小 172、最大 820) であった。追跡調査終了時点で不完全寛解以上であった被験者は 4 例 (完全寛解 2 例及び不完全寛解 2 例) で、全例で追跡期間中に慢性腎不全への移行は認められず、本薬の有効性は維持されていた。

機構は、小児期に発症した NS のうち、ステロイドパルス療法と免疫抑制薬では寛解導入できない難治性ステロイド抵抗性 NS 患者を対象とした JSKDC11 試験において、症例数が非常に限られ統計的な検討は困難な結果ではあるものの、5/6 例で主要評価項目を達成し、2 例は完全寛解及び 2 例は不完全寛解に至っていること、追跡調査で慢性腎不全への移行例は認められなかったこと等から、難治性ステロイド抵抗性 NS に対して本薬が臨床的に意義のある有効性を示すことが推定できると考える。

#### 7.R.2 安全性について

機構は、7.R.2.1 及び 7.R.2.2 の検討から、本薬と小児期発症 NS に関する十分な知識・経験をもつ医師が使用する等、既承認の小児期発症の難治性頻回再発型・ステロイド依存性 NS と同様の安全対策を行う

<sup>15)</sup> Wilson のスコア法に基づく信頼区間

ことにより、本薬の安全性リスクは管理可能であり、推定される有効性を考慮すれば、臨床的に許容可能であると考える。

### 7.R.2.1 有害事象の概要

申請者は、JSKDC11 試験で認められた有害事象の概要について、以下のように説明している。

JSKDC11 試験における有害事象及び副作用の発現状況は表 11 及び表 12 のとおりであった。また、有害事象の概要は表 13 のとおりであり、死亡例及び投与中止に至った事象は認められなかった。重症度別で Grade 3 以上の有害事象は 33.3% (2/6 例：感染及び急性腎障害各 1 例) に認められ、いずれも重篤な事象であった。Grade 4 及び Grade 5 の有害事象は認められなかった。

表 13 有害事象の概要 (安全性解析対象集団)

	本薬群 (6 例)
全有害事象	100 (6)
全副作用	83.3 (5)
死亡	0
重篤な有害事象	33.3 (2)
重篤な副作用	16.7 (1)
中止に至った有害事象	0
Grade 3 以上の有害事象	33.3 (2)
Grade 3 以上の副作用	16.7 (1)
感染症	50.0 (3)
Infusion reaction	83.3 (5)

発現割合% (例数)

本薬のリスクである感染症 (MedDRA SOC：感染症および寄生虫症) は 50.0% (3/6 例：Grade 2 の上咽頭炎及び膿痂疹各 1 例、Grade 3 の感染 1 例) で認められ、このうち副作用は感染と上咽頭炎であった。また、重篤な感染症は 1 例 (感染) 認められたが、転帰は回復であった。

Infusion reaction<sup>16)</sup> については、JSKDC11 試験で本薬は、添付文書に従って前投薬の投与 (表 8)、投与速度の規定 (表 8)、バイタルサインのモニタリング等を行って投与された結果、83.3% (5/6 例：呼吸困難及び口腔咽頭不快感各 2 例、高血圧、咳嗽、鼻閉、鼻漏、腹痛及び嘔吐各 1 例) で認められた。重症度別では、Grade 1 が 66.7% (4/6 例)、Grade 2 が 33.3% (2/6 例) で、Grade 3 以上の Infusion reaction は認められなかった。

JSKDC11 試験は症例数が限られているが、Grade 3 以上の重症度が高い有害事象の発現は少なく、重篤な有害事象はいずれも既知であった。また、JSKDC11 試験で認められた副作用は、既承認の難治性頻回再発型・ステロイド依存性 NS に係る承認時の評価資料である RCRNS-01 試験及び RCRNS-02 試験等で認められた事象及びその発現状況と明らかに異なっておらず (「リツキサン注 10 mg/mL」審査報告書 (平成 26 年 7 月 22 日))、新たなリスクは認められていないと考える。

以上より、現在の添付文書での注意喚起に基づいて安全対策を行った JSKDC11 試験における本薬の安全性リスクは管理可能であったことから、難治性ステロイド抵抗性 NS の患者への投与に関する新たな注意喚起を行う必要性はないと考える。

機構は、以下のように考える。

<sup>16)</sup> 治験薬投与中又は投与開始後 24 時間以内に発現した副作用 (症状：発熱、悪寒、悪心、頭痛、疼痛、そう痒、発疹、咳、虚脱感、血管浮腫等) で、医師が Infusion reaction と判断したもの

難治性ステロイド抵抗性 NS において、既承認の難治性頻回再発型・ステロイド依存性 NS と比べ、本薬の安全性に新たな懸念が生じ得るような患者背景等の違いは想定されない。また、JSKDC11 試験の症例数は限られているものの、難治性ステロイド抵抗性 NS 患者での本薬の安全性について、既承認の難治性 NS と同様の安全対策を行うことで、新たな懸念は認められなかった。したがって、既承認の難治性 NS と同様の安全性に関する規定を順守すれば、難治性ステロイド抵抗性 NS に対する本薬の使用における安全性リスクは管理可能である。

### 7.R.2.2 市販後の安全性情報

申請者は、本薬の市販後の安全性について、以下のように説明している。

本邦では 2001 年 6 月に「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」の効能・効果で承認された後、現時点で 14 の効能・効果で承認を取得しており、20 年 月までに国内外で約 786 万人に投与されている。小児期発症の「難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）」については 2014 年 8 月に承認され（再審査期間 10 年）、使用成績調査（全例調査：安全性評価対象 981 例、小児 445 例）を実施済みである。現時点までに入手した副作用・感染症自発報告、研究報告、措置報告等から、新たな安全性確保措置が必要となるような知見は得られていない。

機構は、小児期発症の「難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）」を対象とした使用成績調査では、安全性に関する新たな懸念は認められておらず、また、申請者が説明した「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）」以外の患者を含む現時点までの広範な使用実績の中からも、新たに対応が必要となるようなリスクは示されていないと考える。

### 7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本薬の臨床的位置づけ及び効能・効果について、以下のように説明している。

小児期発症の NS の約 90% を占める特発性 NS に対する第一選択薬はステロイドの経口投与とされ、ステロイドに対する反応性に従って治療方針が決定される（診療ガイドライン 2020）。小児期発症の特発性 NS のうち約 80～90% がステロイド単独投与による治療で一度は寛解に至るステロイド感受性 NS であり、約 10～20% はステロイドで完全寛解しないステロイド抵抗性 NS である。ステロイド抵抗性 NS に対してはステロイドパルス療法やシクロスポリン等の免疫抑制薬の併用が推奨されているが、これらの治療で寛解に至らない場合は難治性のステロイド抵抗性 NS とされ、血漿交換療法、LDL 吸着療法等により治療されているものの、約 50% が 5 年以内に末期腎不全へと進行する。現在、本邦において難治性ステロイド抵抗性 NS に係る効能・効果で承認されている医薬品はない。

JSKDC11 試験はステロイドパルス療法と免疫抑制薬（シクロスポリン等）では寛解導入できない難治性ステロイド抵抗性 NS 患者を対象とし、本薬の一定の有効性が確認され（7.R.1 参照）、新たな安全性上の懸念はなかったことから（7.R.2 参照）、本薬は小児期発症の難治性ステロイド抵抗性 NS に対する新たな治療選択肢になり得ると考える。

以上より、本薬の既承認の NS に係る効能・効果に、「難治性のネフローゼ症候群（ステロイド抵抗性を示す場合）」を追加し、「難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型、ステロイド依存性あるいはステロイド抵抗性を示す場合）」として承認申請した。また、既承認の難治性頻回再発型・ステロイド依存性 NS



と同様に、効能・効果に関連する注意において、小児期発症の NS で、既存治療（ステロイド、免疫抑制剤等）では寛解が得られない患者に限るよう注意喚起することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

提出された資料、7.R.1 及び 7.R.2 の項の検討を踏まえ、本薬は難治性ステロイド抵抗性 NS に対する新たな治療選択肢となるものと想定され、申請のとおり本薬の NS に係る効能・効果を「難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型、ステロイド依存性あるいはステロイド抵抗性を示す場合）」とすることは妥当である。また、難治性ステロイド抵抗性 NS に対する本薬の投与は、小児期発症の NS で既存治療（ステロイド、免疫抑制剤等）では寛解が得られない場合とする旨を注意喚起する必要がある。

## 7.R.4 用法・用量について

### 7.R.4.1 1 回の投与量と投与回数について

申請者は、本薬の 1 回の投与量と投与回数について、以下のように説明している。

難治性ステロイド抵抗性 NS 患者を対象とした先行研究より、本薬 375 mg/m<sup>2</sup> の 1 週間隔 1~2 回投与と比較して本薬 375 mg/m<sup>2</sup> の 1 週間隔 4 回投与で寛解導入効果が高い傾向が示されていたこと等を踏まえ（Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5: 2207-12、J Am Soc Nephrol 2012; 23: 1117-24 等）、JSKDC11 試験における本薬の用法・用量は 1 回 375 mg/m<sup>2</sup>（最大投与量 500 mg/回）を 1 週間間隔で 4 回点滴静注することとされた。JSKDC11 試験の結果、難治性ステロイド抵抗性 NS 患者において本薬の一定の有効性が確認され（7.R.1 参照）、新たな安全性上の懸念はなかったことから（7.R.2）、難治性ステロイド抵抗性 NS 患者に対する本薬の用法・用量を難治性頻回再発型・ステロイド依存性の NS と同様、1 回 375 mg/m<sup>2</sup>（最大投与量 500 mg/回）を 1 週間間隔で 4 回点滴静注とすることに問題はないと考える。

機構は、提出された資料、7.R.1 及び 7.R.2 の項の検討を踏まえると、難治性ステロイド抵抗性 NS に対する本薬の用法・用量を、既承認の難治性頻回再発型・ステロイド依存性 NS と同様で、かつ JSKDC11 試験で設定された用法・用量の 1 回 375 mg/m<sup>2</sup>（最大投与量 500 mg/回）を 1 週間間隔で 4 回点滴静注とすることは適切と考える。

### 7.R.4.2 投与速度について

申請者は、本薬の投与速度について、以下のように説明している。

本薬の投与速度について、JSKDC11 試験では従来投与方法（従来投与方法）と新たな投与方法（新投与方法）のいずれかを選択することが可能とされ（表 8）、従来投与方法による投与は 4 例（15 回）、新投与方法による投与は 2 例（9 回）で実施された。Infusion reaction は、従来投与方法で 75.0%（3/4 例）、新投与方法で 100%（2/2 例）に認められ、Grade 3 以上の重症度の Infusion reaction の発現はなかった。また、薬物動態に対しても投与方法の差異による明確な影響は認められなかった（6.2.1 参照）。JSKDC11 試験では新投与方法での投与例が少なかったが、医師主導で別途実施された小児期発症で非難治性の頻回再発型・ステロイド依存性 NS を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（国内第 III 相試験、JSKDC10 試験）においても新投与方法での本薬投与が可能とされており、盲検期に従来投与方法による投与は 8 例（17 回）、新投与方法による投与は 10 例（19 回）で実施された。Infusion reaction は従来投与方法で 75.0%（6/8 例）、新投与方法で 50.0%（5/10 例）に認められ、従来投与方法と比較し新投与方法で Infusion reaction

の発現が増加する傾向や重症化する傾向は認められず、新投与法にて発現した Infusion reaction は、いずれも Grade 1 又は Grade 2 であった。

最大投与速度は、JSKDC11 試験及び JSKDC10 試験の新投与法では 300 mg/時とされたが、既承認の他の効能・効果（小児の NS 患者と臓器移植時の抗体関連型拒絶反応に対する投与を除く）では最大投与速度 400 mg/時で広く投与されている。JSKDC11 試験、JSKDC10 試験及び既承認の NS における本薬の 1 回あたりの最大投与量はいずれも 500 mg であり、最大投与量の 500 mg を投与する場合、初回投与では 400 mg/時で投与されることはなく、2 回目以降の投与において 1 回投与量が 300 mg を超える場合に 400 mg/時が適用されることになる。既承認の他の効能・効果での使用経験より、本薬の Infusion reaction は初回投与時に好発し、2 回目以降は発現頻度及び重症度は低下する傾向があること、本薬の投与速度は患者の状態を十分観察しながら段階的に増加させること、投与速度漸増中に Infusion reaction が発現した場合に認められる事象は既知であり、投与速度の減速や投与中止等、これまでに実施されている処置により安全性は管理可能と考えることから、既承認の他の効能・効果と同様、最大投与速度は 400 mg/時とすることは可能と考える。

以上より、小児の NS 患者においても患者の状態を注意深く観察することで、既承認の他の効能・効果の投与方法と同様の新投与法（最大投与速度 400 mg/時）により本薬を投与することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。

JSKDC11 試験で本薬を新投与法（表 8）により投与された被験者は極めて限られているが、JSKDC10 試験における新投与法での投与例の情報も加味した検討では、従来投与法と比較し新投与法で Infusion reaction の発現が増加する傾向や重症化する傾向は認められていない。新投与法は既承認の他の効能・効果においても広く適用されており、そこで得られている情報を考慮すれば、小児の NS 患者においても既承認の他の効能・効果と同様に注意深く患者の状態をモニタリングすることで、新投与法（最大投与速度 400 mg/時）での投与時の安全性は管理可能と推定できる。以上より、小児の NS に対する投与速度を新投与法（最大投与速度 400 mg/時）とすることは可能である。

#### 7.R.4.3 併用薬について

申請者は、難治性ステロイド抵抗性 NS に対して本薬を投与する際の併用薬について、以下のように説明している。

JSKDC11 試験では、ステロイドパルス療法（最大 5 クール）及びプレドニゾロンとの併用下で本薬を投与することとされ、当該試験の結果、難治性ステロイド抵抗性 NS 患者に対して本薬の一定の有効性が確認され（7.R.1 参照）、新たな安全性上の懸念はなかったことから（7.R.2 参照）、難治性ステロイド抵抗性 NS 患者に対する本薬投与時には原則としてステロイドと併用する必要があると考える。

また、以下の理由から、難治性ステロイド抵抗性 NS 患者に対する本薬投与時には、免疫抑制薬が不穏容である場合等を除き、少なくとも本薬投与開始時にはシクロスポリン等の免疫抑制薬との併用が推奨されるものとする。

- JSKDC11 試験では、組入れ時に投与されていた免疫抑制薬はベースライン時の用量を上回らない用量で併用可能とされ、結果として本薬が投与された 6 例全例でシクロスポリンが併用された（表 10）。
- 最新の国内診療ガイドラインでは、難治性ステロイド抵抗性 NS 患者に対する本薬での治療について、本薬単独使用よりもステロイドパルスやシクロスポリンとの併用が効果的であるとされている（診療ガイドライン 2020）。

- 難治性ステロイド抵抗性 NS 患者を対象に、併用する免疫抑制薬を漸減又は中止した上での本薬の有効性が検討された後ろ向き研究等の報告が複数あり（*Pediatr Nephrol* 2019; 34: 353-7、*Pediatrics* 2015; 136: e132-9 等）、一定の有効性が確認され、安全性上の大きな問題がないことが確認されている。

機構は、本薬の有効性が示された JSKDC11 試験では本薬はステロイドパルス療法（最大 5 クール）及びプレドニゾロンと併用することが規定されていたこと、本薬が投与された 6 例全例で免疫抑制薬が併用されていたこと等から、難治性ステロイド抵抗性 NS 患者に対する本薬投与時には、原則としてステロイドと併用すること、及び免疫抑制薬と併用することが望ましい旨を添付文書等で注意喚起することが適切と考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

JSKDC11 試験及び既承認の小児期発症の「難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）」に対して実施した使用成績調査（全例調査）の結果から、難治性ステロイド抵抗性 NS において新たな安全性上の懸念は認められておらず（7.R.2 参照）、現時点では製造販売後調査等による追加の医薬品安全性監視活動は不要と考える。通常の医薬品安全性監視活動の中で新たな懸念が生じた場合は、改めて製造販売後調査を含めた追加の医薬品安全性監視活動の必要性を検討する。

機構は、難治性ステロイド抵抗性 NS 患者での本薬の安全性について新たに問題となる傾向は認められておらず（7.R.2.1 参照）、小児期発症の「難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）」の使用成績調査を含め、現時点までに得られている安全性情報から難治性ステロイド抵抗性 NS において新たに追加の医薬品安全性監視活動を実施して収集すべき情報はないことから（7.R.2.2 参照）、まずは通常の医薬品安全性監視活動から新たな懸念の有無を検討するとして申請者の案は妥当と考える。

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

#### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の「難治性のネフローゼ症候群（ステロイド抵抗性を示す場合）」に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は難治性ス

テロイド抵抗性 NS 治療における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え  
る。

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

以上

## 審査報告 (2)

令和 6 年 8 月 8 日

### 申請品目

[販 売 名]                    リツキサン点滴静注 100 mg、同点滴静注 500 mg  
[一 般 名]                    リツキシマブ (遺伝子組換え)  
[申 請 者]                    全薬工業株式会社  
[申請年月日]                令和 5 年 12 月 22 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

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

#### 1.1 有効性及び安全性について

専門協議において、審査報告(1)の「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」に記載した機構の判断はいずれも専門委員から支持された。

#### 1.2 効能・効果について

専門協議において、審査報告(1)の「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、本薬の NS に係る効能・効果を承認申請時の効能・効果と同じく以下のとおりとし、効能・効果に関連する注意を以下のように設定することが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

【効能・効果】(NS に係る記載のみ抜粋)

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あるいはステロイド抵抗性を示す~~場合)

(下線部追加、取消線部削除)

【効能・効果に関連する注意】(NS に係る記載のみ抜粋)

〈難治性のネフローゼ症候群〉

- 小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症した以下の~~ステロイド感受性を示す患者で、既存治療(ステロイド、免疫抑制剤等)では寛解が維持できない患者に限ること。また、~~
  - 頻回再発型あるいはステロイド依存性を示し、既存治療(ステロイド、免疫抑制剤等)では寛解が維持できない患者

・ステロイド抵抗性を示し、既存治療（ステロイド、免疫抑制剤等）では寛解が得られない患者

- ・診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。なお、成人期に発症したネフローゼ症候群の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。

(下線部追加、取消線部削除)

### 1.3 用法・用量について

専門協議において、審査報告(1)の「7.R.4 用法・用量について」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、本薬のNSに係る用法・用量を承認申請時の用法・用量と同じく以下のとおりとし、用法・用量に関連する注意を以下のように設定することが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

【用法・用量】(NSに係る記載のみ抜粋)

〈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あるいはステロイド抵抗性を示す場合)に用いる場合〉

通常、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375 mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で4回点滴静注する。ただし、1回あたりの最大投与量は500 mgまでとする。

(下線部追加、取消線部削除)

【用法・用量に関連する注意】(NSに係る記載のみ抜粋)

〈効能共通〉

- ・本剤投与時に頻発してあらわれる infusion reaction を軽減させるために、本剤投与の30分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。
- ・注入速度に関連して血圧下降、気管支痙攣、血管浮腫等の症状が発現するので本剤の注入速度を守り、注入速度を上げる際は特に注意すること。症状が発現した場合は注入速度を緩めるかもしくは中止する。重篤な症状の場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。また、投与を再開する場合は症状が完全に消失した後、中止時点の半分以下の注入速度で投与を開始する。
- ・注入速度は以下のとおりとする。ただし、患者の状態により注入開始速度は適宜減速すること。

効能・効果	投与時期	注入速度
<ul style="list-style-type: none"> <li>・慢性リンパ性白血病</li> <li>・免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患</li> <li>・多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎</li> <li>・既存治療で効果不十分なループス腎炎</li> <li>・難治性のネフローゼ症候群(小児以外に用いる場合)</li> <li>・慢性特発性血小板減少性紫斑病</li> <li>・後天性血栓性血小板減少性紫斑病</li> <li>・全身性強皮症</li> <li>・難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡</li> <li>・イブリツモマブ チウキセタンの前投与</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>初回投与</li> <li>2回目以降</li> </ul>	<p>最初の30分は50 mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50 mg/時ずつ上げて、最大400 mg/時まで上げることができる。</p> <p>初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100 mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100 mg/時ずつ上げて、最大400 mg/時まで上げることができる。</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>・難治性のネフローゼ症候群(小児に用いる場合)</li> </ul>	初回投与	最初の1時間は25 mg/時とし、患者の状態を十分に観察しながら、次の

・臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療		1 時間は 100 mg/時、その後は最大 200 mg/時までを目安とすること。
	2 回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100 mg/時まで上げて投与を開始できる。

〈難治性のネフローゼ症候群〉

- ・ ステロイド抵抗性を示す患者に投与する場合は、原則としてステロイド剤（パルス療法）を併用すること。さらに、免疫抑制剤を併用することが望ましい。

(下線部追加、取消線部削除)

#### 1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項に記載したように、まずは通常の医薬品安全性監視活動を実施し、新たな懸念が生じた場合は改めて追加の医薬品安全性監視活動等の必要性を検討することが妥当であるとの機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項（表 14）は現時点では変更しないことが適切と判断した。また、表 15 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 14 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Infusion reaction</li> <li>・ B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪</li> <li>・ 肝機能障害、黄疸</li> <li>・ 皮膚粘膜眼症候群（SJS）、中毒性表皮壊死融解症（TEN）等の皮膚粘膜症状</li> <li>・ 汎血球減少、白血球減少、好中球減少、無顆粒球症、血小板減少</li> <li>・ 感染症</li> <li>・ 進行性多巣性白質脳症（PML）</li> <li>・ 間質性肺炎</li> <li>・ 心障害</li> <li>・ 腎障害</li> <li>・ 消化管穿孔・閉塞</li> <li>・ 血圧下降</li> <li>・ 可逆性後白質脳症症候群（RPLS）</li> <li>・ 腫瘍崩壊症候群（TLS）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 免疫反応性の低下</li> <li>・ 悪性腫瘍の出現</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ NMOSD における長期の安全性</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ABOi 腎移植における有効性</li> <li>・ ABOi 肝移植における有効性</li> </ul>		

(変更なし)

表 15 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験  
及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ABOi 肝移植における使用成績調査（全例調査）</li> <li>・ CD20 陽性の未治療慢性リンパ性白血病における一般使用成績調査</li> <li>・ 全身性強皮症における一般使用成績調査</li> <li>・ 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡における一般使用成績調査</li> <li>・ NMOSD における特定使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ABOi 肝移植における使用成績調査（全例調査）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 難治性の NS（頻回再発型、あるいはステロイド依存性あるいはステロイド抵抗性を示す場合）における医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> <li>・ 臓器移植における医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> <li>・ 全身性強皮症における医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> <li>・ 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡における医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> <li>・ NMOSD における医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> </ul>

（下線部追加、取消線部削除）

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。  
なお、再審査期間は残余期間（令和 6 年 8 月 28 日まで）と設定する。

[効能・効果]

1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫
2. CD20 陽性の慢性リンパ性白血病
3. 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患
4. 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
5. 既存治療で効果不十分なループス腎炎
6. 難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型、ステロイド依存性あるいはステロイド抵抗性を示す場合）
7. 慢性特発性血小板減少性紫斑病
8. 後天性血栓性血小板減少性紫斑病
9. 全身性強皮症
10. 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡
11. 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
12. 下記の臓器 ~~ABO~~血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制  
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植
13. 下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療  
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植
- ~~14~~13. インジウム (<sup>111</sup>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 (<sup>90</sup>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  
(申請時より下線部追加、取消線部削除<sup>17)</sup>)

<sup>17)</sup> 令和 5 年 12 月 22 日付けで製造販売承認事項一部変更承認されたことによる変更



## [用法・用量]

### 1. <CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合>

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m<sup>2</sup> を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1 サイクルあたり 1 回投与する。

維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m<sup>2</sup> を点滴静注する。投与間隔は 8 週間を目安とし、最大投与回数は 12 回とする。

#### <CD20 陽性の慢性リンパ性白血病に用いる場合>

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として初回に 1 回量 375 mg/m<sup>2</sup>、2 回目以降は 1 回量 500 mg/m<sup>2</sup> を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルに合わせて、1 サイクルあたり 1 回点滴静注する。最大投与回数は 6 回とする。

#### <免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合>

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m<sup>2</sup> を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。

<多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病及び全身性強皮症に用いる場合>

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m<sup>2</sup> を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。

#### <既存治療で効果不十分なループス腎炎に用いる場合>

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m<sup>2</sup> を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。

<難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型、ステロイド依存性あるいはステロイド抵抗性を示す場合）に用いる場合>

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m<sup>2</sup> を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。

ただし、1 回あたりの最大投与量は 500 mg までとする。

#### <難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡に用いる場合>

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 1,000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回点滴静注する。

#### <視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防に用いる場合>

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m<sup>2</sup> を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、初回投与から 6 ヶ月毎に 1 回量 1,000 mg/body（固定用量）を 2 週間間隔で 2 回点滴静注する。

<臓器移植時の ABO 血液型不適合腎移植・肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療に用いる場合>

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m<sup>2</sup> を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。

<インジウム (<sup>111</sup>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 (<sup>90</sup>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に用いる場合>

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 250 mg/m<sup>2</sup> を 1 回、点滴静注する。

### 2. 本剤は用時生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液にて 1~4 mg/mL に希釈調製し使用する。

（申請時より下線部追加、取消線部削除<sup>17)</sup>）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ABOi	ABO incompatible	ABO 血液型不適合
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
CD19	Cluster of differentiation 19	－
CD20	Cluster of differentiation 20	－
CL	Clearance	クリアランス
C <sub>max</sub>	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
Cr	Creatinine	クレアチニン
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過率
ELISA	Enzyme-linked immunosolvent assay	酵素免疫測定
FAS	Full analysis set	最大解析対象集団
HACA	Human anti-chimeric antibody	ヒト抗キメラ抗体
IgA	Immunoglobulin A	免疫グロブリン A
LDL	Low-density lipoprotein	低密度リポ蛋白
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities terminology	国際医薬用語集
MRT	Mean retention time	平均滞留時間
NMOSD	Neuromyelitis optica spectrum disorders	視神経脊髄炎スペクトラム障害
NS	Nephrotic syndrome	ネフローゼ症候群
SOC	System Organ Class	器官別大分類
t <sub>1/2</sub>	Elimination half life	消失半減期
UPCR	Urine protein to creatinine ratio	尿蛋白クレアチニン比
V	Volume of distribution	分布容積
機構	－	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
診療ガイドライン 2020	－	小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2020 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の確立」班 編
本薬	－	リツキサシ点滴静注 100 mg、同点滴静注 500 mg