

審査報告書

令和7年2月7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6年4月26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] なし
[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、本品目の頻回再発型又はステロイド依存性ネフローゼ症候群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、以下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. 下記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のネフローゼ症候群
 - ・ 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、脾移植、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、脾移植、小腸移植
14. 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
（下線部追加、取消線部削除、二重線部は本承認申請後の令和 6 年 9 月 24 日付けで変更）

[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 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 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^2 、2 回目以降は 1 回量 500 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 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 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、慢性特発性血小板減少性紫斑病に用いる場合>

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

<ネフローゼ症候群に用いる場合>

・頻回再発型あるいはステロイド依存性のネフローゼ症候群

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 2 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^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 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/m² 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 カ月毎に 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/m² 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 (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与に用いる場合＞

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

2. 本剤は用時生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液にて 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、二重線部は本承認申請後の令和 6 年 9 月 24 日又は令和 6 年 11 月 22 日付けで変更）

[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 12 月 18 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 6 年 4 月 26 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を示す場合、又は難治性のステロイド感受性を示す場合）
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、脾移植、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、脾移植、小腸移植
14. 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

(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 mg/m²を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。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/m²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/m²、2回目以降は1回量 500 mg/m²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/m²を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。

＜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/m²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＞

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 375 mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。

＜難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合、又は難治性のステロイド感受性を示す場合）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/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。最大投与回数は4回とする。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/m²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カ月毎に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/m²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 (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与に用いる場合＞

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

2. 本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて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）

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	1
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	1
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	1
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	2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
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	2
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	3
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	14
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	15

[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ることによる全身性浮腫や代償的な肝代謝亢進による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（「小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2020」日本小児腎臓学会 難治性疾患等政策研究事業、以下、小児特発性 NS 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 NS¹⁾ で、残りの約 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 NS²⁾ である。ステロイド感受性 NS の約 80% は再発し、そのうち半数（小児期発症の特発性 NS の約 30～40%）は短期間に再発を繰り返す頻回再発型 NS やステロイド薬の減量や中止に伴い再発するステロイド依存性の NS に移行する。このような頻回再発型あるいはステロイド依存性 NS は、シクロスポリン、シクロホスファミド等の免疫抑制薬により治療されるが、頻回再発型あるいはステロイド依存性 NS のうち約 20～30% は、そのような標準的な免疫抑制薬では寛解を維持できず、難治性となる。

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、2024 年 9 月までに小児期発症の「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）」の効能・効果でも承認されている。

申請者は、小児期発症の難治性に至っていない頻回再発型あるいはステロイド依存性 NS を対象とした医師主導国内第 III 相試験の成績から、当該 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。

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、2024 年 12 月現在、本薬は様々な効能・効果にて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、NS に係る効能・効果で承認されている国又は地域はない。

2. 品質に関する資料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。

¹⁾ 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）

²⁾ ステロイドを 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された国内第 III 相試験 (JSKDC10 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 B 細胞数の測定³⁾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 頻回再発型あるいはステロイド依存性 NS 患者を対象とした国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1 : 試験番号 JSKDC10 <2018 年 11 月～2022 年 3 月>)

小児期発症の難治性に至っていない頻回再発型あるいはステロイド依存性 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、盲検期では、新投与法⁴⁾又は従来投与法⁵⁾を用いて、プラセボ又は本薬 375 mg/m²/回 (最大量 500 mg/回) を 1 週間隔で合計 2 回投与することとされた。非盲検期⁶⁾では、新投与法又は従来投与法を用いて、本薬 375 mg/m²/回 (ただし、最大量 500 mg/回) を 1 週間隔で合計 2 回投与することとされた。

薬物動態について、本薬の血清中薬物動態パラメータ⁷⁾は表 1 のとおりであった。

表 1 本薬の血清中薬物動態パラメータ

例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-t} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h)	MRT (h)	V (L)
17	375±45.0	216,000±49,300	154±64.1	0.00547±0.00250	223±92.5	112±0.526

平均値±標準偏差

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 1) から Day 29 までの間に減少して Day 85 まで維持され、Day 141 にベースラインに向かって回

³⁾ 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。

⁴⁾ 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、ただし発熱は 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)。

⁵⁾ 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、ただし発熱は 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。

⁶⁾ 治験薬の第 1 回投与日 (盲検期 Day 1) から Week 25 の前日 (盲検期 Day 168) までに再発した被験者が、プラセボ投与群に割り付けられており、かつ次治療として本薬投与を希望した場合には非盲検期に移行した。

⁷⁾ 採血時点は、非盲検期の第 1 回投与日 (Day 1) 及び第 2 回投与日 (Day 8) 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 29、85、113、169、253 及び 365 とされた。

復し始める兆候が認められた。末梢血中 B 細胞枯渇期間⁸⁾の中央値 [95%信頼区間] は盲検期の本薬群で 113.0 日 [55.0, 120.0]、非盲検期の本薬群で 114.0 日 [64.0, 136.0] であった。

表 2 末梢血中 B 細胞数の推移

投与群		末梢血中 B 細胞数 (個/ μ L)							
		Day 1	Day 29	Day 85	Day 141	Day 197	Day 253	Day 309	Day 365
盲検期	本薬群	692.0 $\pm$ 504.6 (18)	3.8 $\pm$ 2.4 (18)	7.5 $\pm$ 11.5 (17)	159.7 $\pm$ 174.7 (17)	255.9 $\pm$ 195.7 (17)	391.8 $\pm$ 286.1 (17)	422.1 $\pm$ 284.1 (17)	615.0 $\pm$ 559.8 (17)
非盲検期	本薬群	422.6 $\pm$ 288.9 (19)	5.6 $\pm$ 9.6 (19)	28.9 $\pm$ 86.8 (19)	104.9 $\pm$ 119.2 (17)	237.5 $\pm$ 190.2 (17)	447.1 $\pm$ 478.9 (17)	288.9 $\pm$ 144.8 (17)	315.2 $\pm$ 198.7 (17)

平均値 $\pm$ 標準偏差 (例数)

HACA の産生は、非盲検期の本薬投与前 (Day 1)、Day 85、169、253 及び 365 にそれぞれ 5.3% (1/19 例)、5.3% (1/19 例)、35.3% (6/17 例)、52.9% (9/17 例) 及び 41.2% (7/17 例) に認められた。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された臨床薬物動態試験成績より、本薬の臨床薬物動態は適切に評価されており、臨床薬物動態の観点からは、本薬の臨床使用における特段の懸念点はないと判断した。

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 3)。

表 3 有効性及び安全性に関する評価資料の概略

国 相	試験名	対象患者	デザイン	群・例数	用法・用量	主要評価項目
国内	III JSKDC10	小児期発症 頻回再発型あるいは ステロイド依存性 NS	プラセボ対照 二重盲検	プラセボ群 23 例 本薬群 20 例	1 回 375 mg/m ² 1 週間隔で 2 回投与 (プレドニゾン併用)	無再発期間

また、当該臨床試験では、表 4 のとおり用語が定義された。

表 4 臨床試験におけるネフローゼに関する用語

ネフローゼ症候群 (NS)*	尿蛋白が夜間畜尿で 40 mg/hr/m ² 以上又は早朝尿で UPCR 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、又は、早朝尿で UPCR が 3 日連続 0.2 g/gCr 未満
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 3+以上 (尿蛋白定量検査で 300 mg/dL 以上) を 3 日間以上連続 ・試験紙法で尿蛋白 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 3.0 g/dL 以下
ステロイド感受性*	プレドニゾン 60 mg/m ² /日連日投与開始後 4 週間以内に完全寛解に至るもの
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
ステロイド依存性*	プレドニゾン減量中又は中止後 2 週間以内に 2 回連続して再発
ステロイド抵抗性*	プレドニゾン 60 mg/m ² /日を 4 週間以上連日投与しても完全寛解しない
Treatment failure (1)	治験薬の第 1 回投与日 (盲検期 Day 1) から Week 25 の前日 (盲検期 Day 168) までに再発した場合
Treatment failure (2)	Week 25 (盲検期 Day 169) から Week 53 (盲検期 Day 365) に 2 回再発した場合
Treatment failure (3)	盲検期観察期間 (盲検期 Day 1 から盲検期 Day 365) に、ステロイド抵抗性と診断された場合

*小児特発性 NS 診療ガイドライン 2013 (日本小児腎臓病学会) に準じて定義

⁸⁾ 末梢血中 B 細胞の「枯渇」 (5/ μ L 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/ μ L 以上)を確認するまでの期間。

7.1 国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 試験番号 JSKDC10 <2018 年 11 月~2022 年 3 月> 公表文献 : BMC Nephrol. 2019; 20: 293.)

小児期発症の難治性に至っていない頻回再発型あるいはステロイド依存性 NS 患者 (表 5) (目標被験者数 : 40 例、各群 20 例⁹⁾) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同二重盲検プラセボ対照医師主導試験が国内 13 施設で実施された。

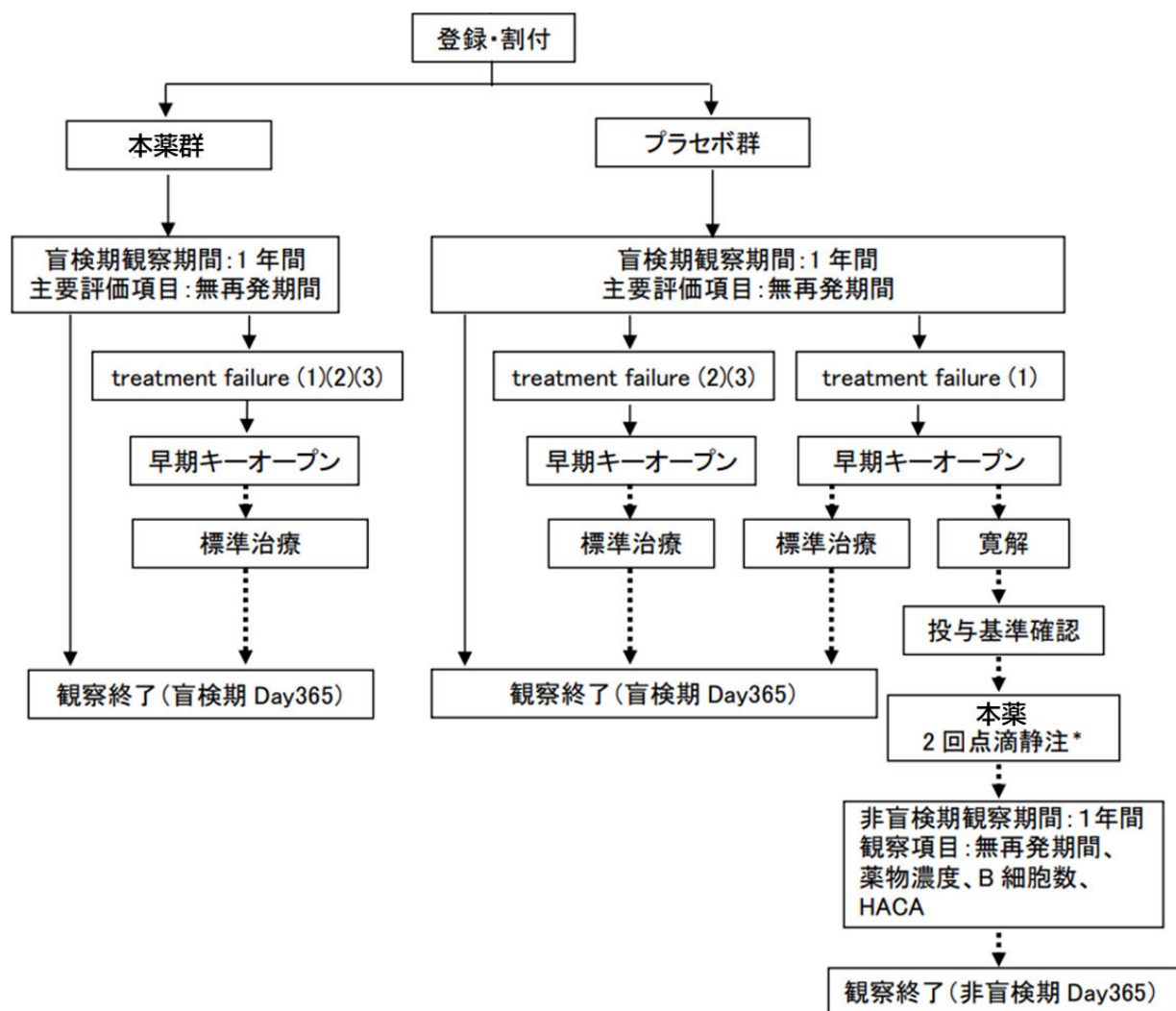
表 5 主な選択・除外基準

〈主な選択基準〉
・ 特発性 NS で、初発の発症年齢が 18 歳未満
・ 登録直前の再発で頻回再発型あるいはステロイド依存性と診断されており、再発の発生日が確認できる
・ 免疫抑制薬 (シクロスポリン、シクロホスファミド、ミゾリビン等) による治療歴がない (特発性 NS 以外の治療目的で外用剤を使用した場合を除く)
・ 登録直前の再発に対する治療でステロイド感受性 (完全寛解の状態)
〈主な除外基準〉
・ ステロイド抵抗性と診断されたことがある
・ IgA 腎症等の腎炎性 NS 又は二次性 NS の疑いがある
・ eGFR < 60 mL/分/1.73 m ²

用法・用量は、プラセボ又は本薬 375 mg/m²¹⁰⁾ (最大 500 mg/回) を 1 週間隔で 2 回 (Day1 と 8) 点滴静注することとされ、観察期間は Week53 (盲検期 Day365) までとされた。また、Treatment failure (表 4) と判定された時点で早期キープオープンし、プラセボ群で Treatment failure (1) の場合、プレドニゾロン投与で寛解後 7 日以内に本薬 375 mg/m² (最大 500 mg/回) を 1 週間隔で 2 回 (非盲検期 Day1 と 8) 点滴静注することが可能とされた。早期キープオープンした被験者の観察期間について、盲検期の観察期間は、プラセボ群に割り付けられ treatment failure (1) と判定され非盲検期に移行する被験者は、早期キープオープン前日まで、それ以外の被験者は盲検期 Day365 までとされた。また、非盲検期の観察期間は非盲検期 Day365 までとされた。

⁹⁾ 海外で小児ステロイド依存性 NS 患者にステロイド薬に加えてリツキシマブ 375 mg/m² を単回投与した非盲検無作為化比較試験 (J Am Soc Nephrol 2015; 26:2259-2266) の Kaplan-Meier 曲線をもとに 1 年時点の無再発割合をリツキシマブ群 0.66、ステロイド単独群 0.01 とした上で、無再発期間に指数分布を仮定した場合、ハザードはリツキシマブ群 0.42、ステロイド単独群 4.60、ハザード比は 0.09 と推定された。この仮定のもと、12 カ月間で両側有意水準 5%、検出力 80% で優越性を検証するために必要被験者数は 1 群あたり 13 例と算出された。仮に、リツキシマブ群の 1 年時点の無再発割合を 0.50 及び 0.40 とした場合、同様の条件で計算した必要被験者数は 1 群あたりそれぞれ 15 例、17 例となるとされた。また、国内で難治性ネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性) 患者にリツキシマブ 375 mg/m² を 1 週間隔で 4 回投与した第 III 相プラセボ対照無作為化比較試験 (「リツキサン注 10mg/mL」審査報告書 平成 26 年 2 月 7 日) の 1 年時点の無再発割合はリツキシマブ群 0.44、プラセボ群 0.04 であり、無再発期間に指数分布を仮定するとハザードはリツキシマブ群 0.82、プラセボ群 3.21、ハザード比は 0.255 と推定された。この仮定のもと、12 カ月間で両側有意水準 5%、検出力 80% で優越性を検証するために必要被験者数は 1 群あたり 24 例と算出された。以上を参考に、本試験の対象患者 (小児期発症の頻回再発型あるいはステロイド依存性 NS) を踏まえつつ、不確実性を考慮し 1 群 20 例を目標被験者数とすることとされた。

¹⁰⁾ 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



*非盲検期の本薬の投与は、treatment failure (1) に該当した症例に限る

図1 国内第III相試験の全体の流れ

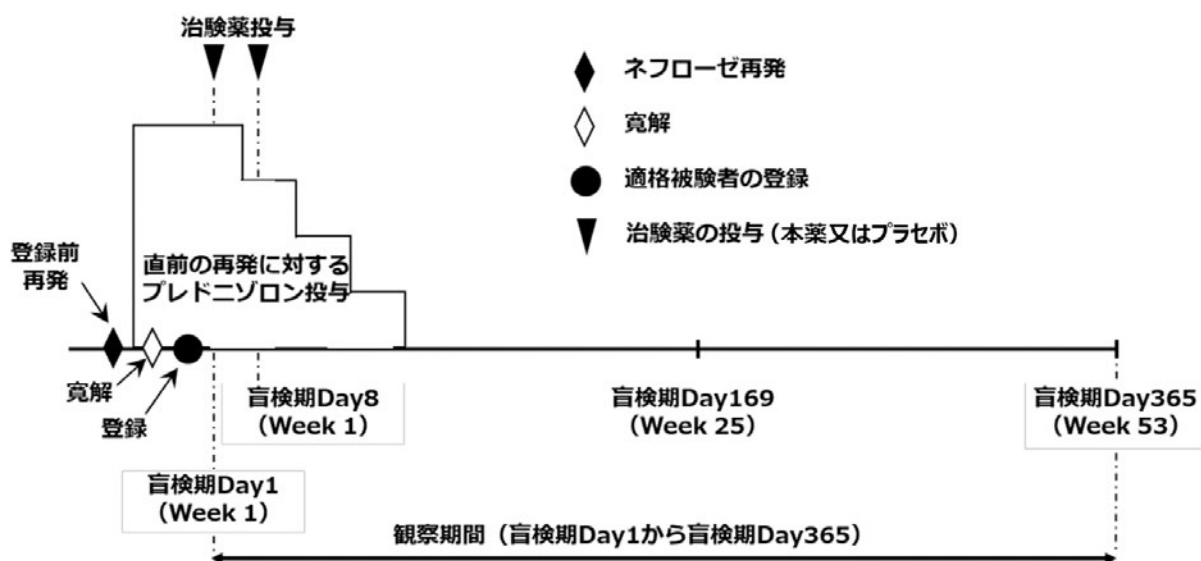


図2 国内第III相試験の盲検期における治験薬の投与計画

本薬投与前処置と本薬の投与速度は表 6 のとおりであり、より投与速度の速い投与法での忍容性も確認するため、当該試験実施当時に小児のネフローゼ患者において承認されていた従来投与法のみでなく、新投与法も設定された。また、本試験登録直前あるいは盲検観察期間中の再発に対するプレドニゾロンの投与方法は表 7 のとおりとされた。

表 6 前処置と本薬の投与速度

<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>新投与法を推奨、従来投与法も可 (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 7 プレドニゾロンの投与方法

以下、(1) ～ (4) の順に漸減 (1) 60 mg/m²/日 (最大投与量 60 mg/日) 分 3 連日投与 (治験責任医師等が必要と判断した場合は分 2 も可) ・登録直前の再発時にプレドニゾロンが投与されていた場合は 4 週間投与 ・登録直前の再発時にプレドニゾロンが投与されていない場合は 4 週間投与を推奨するが、「試験紙法で尿蛋白陰性 3 日間確認するまでの間」とすることも可 (2) 60 mg/m²/回 (最大投与量 60 mg/日) 隔日、朝 1 回 14 日間投与 (3) 30 mg/m²/回 (最大投与量 30 mg/回) 隔日、朝 1 回 14 日間投与 (4) 15 mg/m²/回 (最大投与量 15 mg/回) 隔日、朝 1 回 14 日間投与後中止
--

無作為割付された 43 例 (プラセボ群 23 例及び本薬群 20 例) のうち、登録割付日から 14 日以内に第 1 回目の治験薬投与が行えなかった 2 例 (プラセボ群及び本薬群各 1 例) と、登録後に不適格が判明し治験薬投与前に中止された 1 例 (本薬群) を除いた 40 例 (プラセボ群 22 例及び本薬群 18 例) に治験薬が投与された。治験薬が投与された 40 例が FAS 及び SAS とされ、主要な有効性及び安全性解析対象集団とされた。非盲検期へは treatment failure (1) と判定された被験者のうち移行基準を満たした 19 例が移行し、本薬が投与され、UAS (非盲検期の解析対象集団) とされた。中止例は、盲検期では本薬群 1 例 (代諾者の希望)、非盲検期では 2 例 (いずれも治験担当医が継続困難と判断¹¹⁾) であった。

有効性について、主要評価項目である盲検期 (Day1～365) の「無再発期間¹²⁾」は表 8 のとおりであり、プラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する本薬群の再発のハザード比 [95%信頼区間] は 0.266 [0.120, 0.592] であった。また、累積無再発曲線は図 3 のとおりであった。

¹¹⁾ 中止理由は、それぞれ、標準治療外の免疫抑制薬の使用が決まったため、後治療に本薬の追加投与を実施することが決まったため。

¹²⁾ 登録割付日を起算日とするが、登録割付日から治験薬投与までに再発し、その後ステロイド感受性を認めた場合には、適格性再確認日を起算日とするとされた。(なお、結果として、登録割付日から治験薬投与日までに再発し、その後ステロイド感受性を認めた被験者はいなかった。)

表 8 盲検期の「無再発期間」(FAS)

	プラセボ群 (22 例)	本薬群 (18 例)
再発あり	20 例	10 例
無再発期間の中央値 (日) [95%信頼区間] ^{a)}	80.5 [66.0, 100.0]	285.0 [173.0, -]
再発のハザード比 [95%信頼区間] ^{b)}	0.266 [0.120, 0.592]	
p 値 ^{c)}	0.0006	

a) Kaplan-Meier 法により推定、95%信頼区間は二重対数変換に基づき算出

b) NS の型 (頻回再発型、ステロイド依存性) を共変量とする Cox 比例ハザードモデルに基づき算出

c) NS の型 (頻回再発型、ステロイド依存性) を層別因子とする層別 Log-Rank 検定、両側有意水準 5%

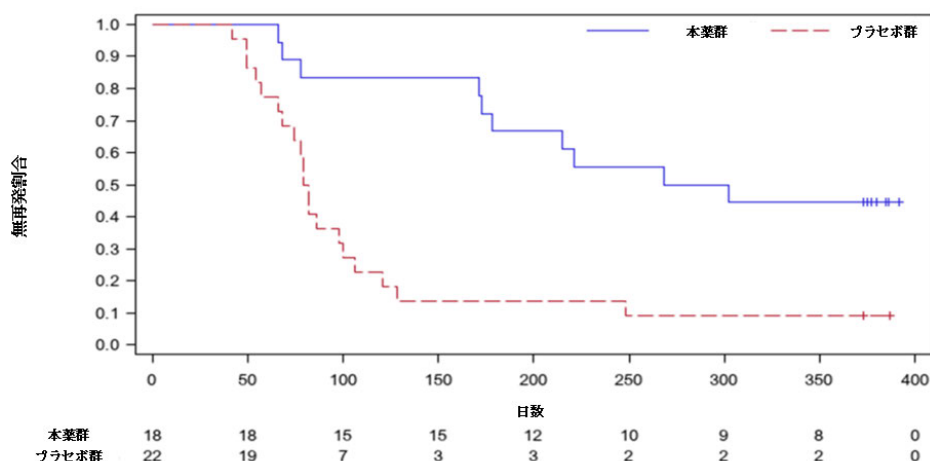


図 3 盲検期 (Day1~365) の累積無再発に対する Kaplan-Meier 曲線 (FAS)

安全性について、盲検期には、有害事象はプラセボ群で 86.4% (19/22 例) 及び本薬群で 100.0% (18/18 例) に、副作用はプラセボ群で 36.4% (8/22 例) 及び本薬群で 77.8% (14/18 例) に認められた。盲検期にいずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象は表 9、3 例以上に認められた副作用は表 10 のとおりであった。

表 9 盲検期にいずれかの群で 3 例以上認められた有害事象 (SAS)

	プラセボ群 (22 例)	本薬群 (18 例)
全有害事象	86.4 (19)	100 (18)
上気道の炎症	13.6 (3)	50.0 (9)
上咽頭炎	18.2 (4)	22.2 (4)
節足動物刺傷	9.1 (2)	22.2 (4)
上気道感染	9.1 (2)	16.7 (3)
伝染性軟属腫	4.5 (1)	16.7 (3)
汗疹	4.5 (1)	16.7 (3)
咳嗽	0	16.7 (3)
喘鳴	0	16.7 (3)
口腔咽頭不快感	0	16.7 (3)
下痢	0	16.7 (3)
発熱	13.6 (3)	11.1 (2)
高血圧	13.6 (3)	0
ALT 増加	13.6 (3)	0

MedDRA/Jv25.0 発現割合% (例数)

表 10 盲検期にいずれかの群で 3 例以上に認められた副作用 (SAS)

	プラセボ群 (22 例)	本薬群 (18 例)
全副作用	36.4 (8)	77.8 (14)
咳嗽	0	16.7 (3)
喘鳴	0	16.7 (3)
口腔咽頭不快感	0	16.7 (3)

MedDRA/Jv25.0 発現割合% (例数)

盲検期で死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本薬群では認められず、プラセボ群で 4.5% (1/22 例：低アルブミン血症) に認められ、治験薬との関連性はなしと判断され、転帰は回復であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

非盲検期には、有害事象及び副作用は 100.0% (19/19 例) に認められた。非盲検期で 3 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 11 のとおりであった。

表 11 非盲検期に 3 例以上認められた有害事象 (UAS)

	本薬群 (19 例)	
	有害事象	副作用
全事象	100 (19)	100 (19)
上咽頭炎	36.8 (7)	5.3 (1)
鼻漏	36.8 (7)	5.3 (1)
咳嗽	31.6 (6)	21.1 (4)
蕁麻疹	31.6 (6)	21.1 (4)
発熱	31.6 (6)	5.3 (1)
上気道の炎症	26.3 (5)	5.3 (1)
発疹	21.1 (4)	10.5 (2)
低アルブミン血症	21.1 (4)	0
アレルギー性鼻炎	21.1 (4)	0
湿疹	21.1 (4)	0
高血圧	21.1 (4)	0
口腔咽頭不快感	15.8 (3)	15.8 (3)
そう痒症	15.8 (3)	15.8 (3)
好中球数減少	15.8 (3)	15.8 (3)
インフルエンザ	15.8 (3)	5.3 (1)
腹痛	15.8 (3)	0
節足動物刺傷	15.8 (3)	0
頭痛	15.8 (3)	0

MedDRA/Jv25.0 発現割合% (例数)

非盲検期で死亡例は認められず、重篤な有害事象は 21.1% (4/19 例：低アルブミン血症) に認められたが、いずれも治験薬との関連性はなしと判断され、転帰は回復であった。治験薬の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 国内第 III 相試験 (JSKDC10 試験) の試験デザインについて

申請者は、医師主導治験である JSKDC10 試験の対象患者について、以下のように説明している。

小児期発症の特発性 NS に対する第一選択薬は経口ステロイドであり、ステロイドに対する反応性に従って病型が分類され、治療方針が決定される (小児特発性 NS 診療ガイドライン 2020)。本薬は、これまでに複数の医師主導治験の結果に基づき、小児期発症の難治性 NS (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) に係る効能で承認されている。小児期発症の難治性 NS に対する本薬の投与実績と臨床的有用性から、本薬は難治性に至っていない NS に対する治療選択肢の一つとなることを期待して、JSKDC10 試験は小児期発症のステロイド感受性 NS のうち、免疫抑制薬の治療歴がない、す

なわち難治性に至っていない頻回再発型あるいはステロイド依存性 NS 患者が対象とされた。

JSKDC10 試験は、再発の基準（Treatment failure）を満たした場合に早期キーオープンを行うデザインであったことから（図 1）、機構は、盲検性の維持、有効性及び安全性評価への影響について申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のように説明している。

JSKDC10 試験のデザインは、既承認の難治性の頻回再発型・ステロイド依存性 NS を対象として実施された医師主導治験（RCRNS-01 試験）を参考に計画された。RCRNS-01 試験の対象は再発のリスクが高い NS であり、再発（Treatment failure）した場合は、本薬の投与（本薬群かプラセボ群か）を踏まえた上で患者の状態に応じた治療法（本薬を含む）が選択できるよう、早期キーオープンするデザインとされた（「リツキサン注 10 mg/mL」審査報告書〈平成 26 年 7 月 22 日〉）。JSKDC10 試験の対象は難治性には至っていない頻回再発型あるいはステロイド依存性 NS 患者であるが、難治性に移行する可能性があり、再発後の治療の選択肢が限られていること、プラセボ群に対するレスキューとして本薬投与の機会を設定することは小児患者の組入れを促進するとの考え等から、RCRNS-01 試験と同様に、Treatment failure（表 4）と判定された時点で早期キーオープンを行う試験デザインとされた。

JSKDC10 試験において治験薬が投与された 40 例（本薬群：18 例、プラセボ群：22 例）のうち、Treatment failure と判定され、早期にキーオープンした患者は 27 例（本薬群：8 例、プラセボ群：19 例）であった。早期キーオープンが当該試験の盲検性、並びに有効性及び安全性の評価に及ぼす影響について、一部の患者の割付情報に関する予見可能性が高まったことは否定できないが、JSKDC10 試験の主要評価項目である「無再発期間」の評価は、客観的な指標である尿蛋白により規定された再発（表 4）に基づき判定されることから、有効性の評価に及ぼす影響は小さいと考える。安全性については、早期キーオープンによる予見可能性増大の影響は否定できないため、既承認の小児期発症の難治性 NS に対する臨床試験及び製造販売後調査を含む現時点までの広範な使用実績のデータも踏まえ（7.R.3.2）、本薬の安全性を評価した。

機構は、以下のように考える。

難治性には至っていない頻回再発型あるいはステロイド依存性 NS 患者を対象とした JSKDC10 試験が、Treatment failure で早期キーオープンを実施するデザインとされたことは、申請者の説明も踏まえるとやむを得ない。有効性については、主要評価項目は臨床検査値である尿蛋白に基づく再発とされ客観的指標であることから、有効性評価への影響は大きくなく、一定の評価は可能である。安全性については、早期キーオープンにより一部の症例の割付情報が治験医師等に明らかになることで、有害事象の発現に対する予見性や因果関係判定に影響を及ぼした可能性は否定できないため、小児期発症の難治性に至っていない頻回再発型あるいはステロイド依存性 NS 患者における本薬の安全性は、JSKDC10 試験に加え、既承認の小児期発症の難治性 NS に対する臨床試験や市販後の安全性情報（7.R.3.2）も確認し評価することが妥当である。

7.R.2 有効性について

申請者は、小児期発症の難治性には至っていない頻回再発型あるいはステロイド依存性 NS 患者における本薬の有効性について、以下のように説明している。

難治性には至っていない頻回再発型あるいはステロイド依存性 NS 患者における治療目標は長期間の寛解維持であることから、JSKDC10 試験の主要評価項目は盲検期（Day1～365）の「無再発期間」（再

発の定義は表 4 参照) とされた。その結果、プラセボ群と本薬群の間に統計学的な有意差が認められ、プラセボ群に対する本薬群の再発のハザード比 [95%信頼区間] は 0.266 [0.120, 0.592] であった (表 8)。

副次評価項目である treatment failure (表 4) までの期間の中央値 [95%信頼区間] (FAS) は、本薬群は推定できず [175.0, -]、プラセボ投与群は 83.5 日 [70.0, 102.0] であった。また、1 日あたりのステロイド総投与量の調整平均値¹³⁾ [95%信頼区間] (FAS) は、本薬群は 8.2 mg/日 [5.2, 11.2]、プラセボ群は 16.8 mg/日 [14.0, 19.5] であった。

背景別 (NS の分類別と年齢別) の盲検期 (Day1~365) の「無再発期間」は表 12 のとおりであり、症例数が少ない集団では十分な検討は困難であるが、いずれの集団においても本薬群はプラセボ群に比べて無再発期間が長い傾向があり、特定の集団で本薬の効果が劣る傾向はなかった。

表 12 背景別の盲検期の「無再発期間」(FAS)

		プラセボ群 (22 例)	本薬群 (18 例)
NS の分類	頻回再発型	80.5 [66.0, 106.0] (15/16 例)	268.0 [78.0, -] (7/11 例)
	ステロイド依存性	80.0 [42.0, -] (5/6 例)	- [66.0, -] (3/7 例)
年齢	6 歳未満	84.0 [66.0, 128.0] (12/14 例)	194.0 [66.0, -] (7/10 例)
	6 歳以上 15 歳未満	68.0 [42.0, 82.0] (7/7 例)	- [178.0, -] (3/8 例)
	15 歳以上	106.0 [-, -] (1/1 例)	- [-, -] (0 例)

無再発期間の中央値 (日) [95%信頼区間] (再発例数/評価例数)

-: 推定不能

以上より、JSKDC10 試験の主要評価項目において、プラセボに対する本薬の優越性が示され、本薬投与による再発の抑制及び再発期間の延長が確認されたこと、加えてステロイドの総投与量は本薬群でプラセボ群より少なかったことから、小児期発症の難治性に至っていない頻回再発型あるいはステロイド依存性 NS に対する本薬の臨床的に意義のある有効性は示されたと考える。

機構は、JSKDC10 試験の主要評価項目である「無再発期間」の中央値 (日) はプラセボ群 80.5 日に対し本薬群 285.0 日で、ハザード比 [95%信頼区間] は 0.266 [0.120, 0.592] と明確な差が確認され (表 8)、累積再発についても本薬群とプラセボ群の差は明らかであったこと (図 3)、及び副次評価項目についても本薬群の有効性に矛盾がない結果であったことを踏まえると、小児期発症の難治性に至っていない頻回再発型あるいはステロイド依存性 NS に対する本薬の臨床的に意義のある有効性が示されたと考える。

7.R.3 安全性について

機構は、7.R.3.1~7.R.3.2 の検討から、本薬と小児期発症 NS に関する十分な知識・経験をもつ医師のもとで使用するのであれば、既承認の難治性 NS と同様の注意喚起と対応を行うことにより、難治性に至っていない頻回再発型あるいはステロイド依存性 NS の治療に使用した際の本薬の安全性は管理可能と考える。また、示された有効性 (7.R.2 参照) を踏まえれば、本薬の安全性は臨床的に許容可能と考える。

7.R.3.1 有害事象の概要

申請者は、JSKDC10 試験における有害事象の概要について、以下のように説明している。

¹³⁾ NS の型 (頻回再発/ステロイド依存性) を共変量とする共分散分析により算出された。

JSKDC10 試験における有害事象及び副作用の発現状況は表 9～11 のとおりであった。有害事象の概要は表 13 のとおりであり、死亡例及び中止に至った事象は認められなかった。重篤な有害事象は、盲検期の本薬群には認められず、非盲検期の本薬群で 4 例（低アルブミン血症）認められたが、いずれも本薬との関連性はなしと判断された。重症度（CTCAE v4.0-JCOG）別で Grade 3 以上の有害事象は盲検期の本薬群で 2 例、非盲検期の本薬群で 8 例に認められ、Grade 4 の有害事象は非盲検期の本薬群 1 例のみで、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）

	盲検期		非盲検期
	プラセボ群 (22 例)	本薬群 (18 例)	本薬群 (19 例)
全有害事象	86.4 (19)	100 (18)	100 (19)
全副作用	36.4 (8)	77.8 (14)	100 (19)
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	4.5 (1)	0	21.1 (4)
重篤な副作用	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0
Grade3 以上の有害事象	9.1 (2)	11.1 (2)	42.1 (8)
Grade3 以上の副作用	0	11.1 (2)	15.8 (3)
治療を要した感染症	36.4 (8)	55.6 (10)	78.9 (15)
Infusion reaction	9.1 (2)	61.1 (11)	73.7 (14)

発現割合%（例数）

本薬で注意が必要である感染症（感染症および寄生虫症 SOC）について、盲検期では本薬群 61.1%（11/18 例）、プラセボ群 40.9%（9/22 例）に認められ、本薬群でプラセボ群よりも発現割合が高い傾向が認められたが、Grade 3 以上の感染症は認められず、Grade 2 が 10 例（55.6%）及び Grade 1 が 1 例（5.6%）であった。本薬投与群で盲検期に治療を要した感染症は、上咽頭炎 4 例、上気道感染、気管支炎、伝染性軟属腫及び麦粒腫が各 2 例、咽頭炎、ウイルス性胃腸炎、白癬感染、インフルエンザ、膿疱疹、細菌性結膜炎、爪囲炎、感染性水疱及び耳下腺炎が各 1 例であり、いずれも小児で一般的に認められる事象であった。非盲検期では、感染症は 84.2%（16/19 例）に認められたが、Grade 3 以上の感染症は認められず、Grade 2 が 15 例（78.9%）及び Grade 1 が 1 例（5.3%）であった。非盲検期で治療を要した感染症は上咽頭炎 7 例、インフルエンザ 3 例、麦粒腫及び胃腸炎が各 2 例、上気道感染、爪囲炎、口腔ヘルペス、副鼻腔炎、外耳炎、レンサ球菌感染、感染性皮膚炎及び咽頭炎が各 1 例で、盲検期と同様にいずれも小児で一般的に認められる事象であった。

Infusion reaction¹⁴⁾ について、JSKDC10 試験では本薬の添付文書に従った前処置が実施され、規定された速度（表 6）で投与された結果、盲検期の本薬群では 61.1%（11/18 例）で発現した。内訳は咳嗽、喘鳴及び口腔咽頭不快感が各 3 例（16.7%）、呼吸困難が 2 例（11.1%）、洞性頻脈、低酸素症、咽頭異常感覚、口内乾燥、発疹、蕁麻疹及び発熱が各 1 例（5.6%）で、重症度は Grade 2 が 5 例（27.8%）及び Grade 1 が 6 例（33.3%）であり、Grade 3 以上の事象はなかった。プラセボ群では、Grade 1 の発熱及び血圧上昇が各 1 例（4.5%）発現した。非盲検期では Infusion reaction は 73.7%（14/19 例）に発現し、内訳は咳嗽が 4 例（21.1%）、口腔咽頭不快感及び蕁麻疹が各 3 例（15.8%）、嘔吐、そう痒症及び発疹が各 2 例（10.5%）、鼻炎、高血圧、呼吸困難、喉頭浮腫、鼻漏、くしゃみ、喘鳴、悪心、口唇紅斑、発熱及び血圧上昇が各 1 例（5.3%）で、重症度は Grade 2 が 1 例（5.3%）及び Grade 1 が 13 例（68.4%）であり、Grade 3 以上の事象はなかった。

¹⁴⁾ 治験薬投与開始後 24 時間以内に発現した副作用（発熱、悪寒、悪心、頭痛、疼痛、そう痒、発疹、咳、虚脱感、血管浮腫等）について、治験担当医師が infusion reaction に該当すると判断した場合

JSKDC10 試験において、Grade 3 以上の重症度の高い有害事象がプラセボ群に比べて本薬群で多く発現する傾向はなく、既承認の難治性の頻回再発型・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（「リツキサン注 10 mg/mL」審査報告書〈平成 26 年 7 月 22 日〉）、並びに難治性のステロイド抵抗性 NS の承認時の評価資料である JSKDC11 試験（「リツキサン点滴静注 100 mg、他」審査報告書〈令和 6 年 8 月 9 日〉）における有害事象等の発現状況と比較して臨床的に問題となるような違いは認められず、新たなリスクは認められていないと考える。

以上より、JSKDC10 試験における本薬の安全性に大きな問題はなく、小児期発症の難治性に至っていない頻回再発型あるいはステロイド依存性 NS 患者への本薬の投与に関して新たな注意喚起を行う必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

小児期発症の難治性に至っていない頻回再発型あるいはステロイド依存性 NS の患者と、既承認の難治性 NS の患者で、本薬の安全性に新たな懸念が生じ得るような背景等の違いは想定されず、JSKDC10 試験においても、既承認の難治性 NS への本薬投与時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 と同様の安全対策を行い、本薬と小児期発症 NS に関する十分な知識・経験をもつ医師のもとで使用すれば、難治性に至っていない頻回再発型あるいはステロイド依存性 NS における本薬の安全性は管理可能である。

7.R.3.2 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。

本薬の国際誕生日（International Birth Date）は 1997 年 11 月で、20 年 月までに約 140 の国又は地域で承認されており、約 787 万人に投与されている。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」に対する承認を受けた後、2023 年 9 月時点で 14 の効能・効果で承認を取得している。本薬は、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）」については 2014 年 8 月に承認され（再審査期間 10 年）、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。また、本薬は 2024 年 9 月に小児期発症の難治性ステロイド抵抗性 NS に係る効能についても承認されたが、当該効能の承認後の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、本薬の市販後の安全性情報について、小児期発症の難治性 NS に対する臨床試験及び製造販売後調査を含む現時点までの広範な使用実績から、小児期発症の難治性に至っていない頻回再発型あるいはステロイド依存性 NS に対する本薬の使用に関して、現時点で新たな対応が必要となるようなシグナルは認められていないと考える。

7.R.4 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%が特発性 NS で、第一選択薬は経ロステロイドであり、ステロイドに対する反応性に従って病型分類され、治療方針が決定される（小児特発性 NS 診療ガイドライン 2020）。小児期発症の特発性 NS の約 80%～90%はステロイド薬により速やかに寛解するが（ステロイド感受性 NS）、

その約 80%では再発し、そのうち半数（小児期発症の特発性 NS の約 30%～40%）は、短期間に再発を繰り返す頻回再発型や、ステロイド薬の減量や中止に伴い再発するステロイド依存性の NS に移行する。頻回再発型やステロイド依存性の NS に対してはシクロスポリンやシクロホスファミド等の免疫抑制薬が標準的な治療として推奨されているが、それぞれ腎毒性や性腺障害等の副作用の懸念がある。また、免疫抑制薬の治療によっても寛解を維持できずステロイドから離脱できない難治性 NS となる場合がある。本薬は、難治性の頻回再発型あるいはステロイド依存性 NS を対象とした医師主導治験（RCRNS-01 試験）及び難治性のステロイド抵抗性 NS を対象とした医師主導治験（JSKDC11 試験）から小児期発症の難治性 NS に対する忍容性が確認され、当該疾患に係る効能・効果で承認されている。本薬は、小児期発症 NS に対するこれまでの臨床試験や製造販売後の使用実績から、難治性に至っていない頻回再発型やステロイド依存性 NS に対しても有用との考えから、当該患者を対象とした医師主導治験（JSKDC10 試験）が実施された。

JSKDC10 試験の結果、本薬の有効性（7.R.2）及び安全性（7.R.3）が確認されたことから、本薬は小児期発症の難治性に至っていない頻回再発型あるいはステロイド依存性 NS 患者に対する治療選択肢の 1 つになり得るものであり、本薬の効能・効果に、小児期発症の難治性に至っていない頻回再発型やステロイド依存性 NS を追加することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。

提出された資料、7.R.2 及び 7.R.3 の項の検討を踏まえ、難治性に至っていない頻回再発型及びステロイド依存性 NS を本薬の効能・効果に追加することは妥当である。一方で、現時点で当該 NS に対する標準的な治療である免疫抑制薬（小児特発性 NS 診療ガイドライン 2020）と本薬を直接比較した試験成績はない。したがって、難治性に至っていない頻回再発型やステロイド依存性 NS の治療において、本薬は標準的な治療である免疫抑制薬と同様の位置づけで、個々の患者の状態や各薬剤の特性を踏まえて選択される治療選択肢の 1 つとなることが想定される。効能・効果については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

本薬の既承認の小児期発症の「難治性のネフローゼ症候群」における用法・用量は、375 mg/m²/回（最大投与量 500 mg/回）を 1 週間隔で 4 回投与である。JSKDC10 試験の対象患者は難治性に至っていない NS であることから、難治性 NS よりも少ない投与回数で本薬の効果が期待でき、また、患者の負担と安全性リスク軽減の点から、投与回数を 4 回よりも減らすことが検討された。ステロイド依存性 NS に対する本薬の投与回数と寛解維持に関する報告（Nephrol Dial Transplant 2012; 27: 1910-1915）や、難治性のステロイド依存性の NS 患者に本薬 375 mg/m²を単回投与後の末梢血中 B 細胞数の推移（Pediatr Nephrol 2009; 24: 1321-1328）、さらには他疾患（ABO 血液型不適合腎移植患者）ではあるが本薬 375 mg/m²の 2 回投与後の末梢血中 B 細胞数の推移（Clin Exp Nephrol 2017; 21: 705-713）等から、難治性に至っていない NS では本薬 2 回投与でも血中 B 細胞数が十分なレベルまで抑制され、有効性が期待できるとの判断から、JSKDC10 試験の用法・用量は、本薬 375 mg/m²/回を 1 週間隔で 2 回投与と設定された。

JSKDC10 試験の結果、本薬の有効性（7.R.2）及び安全性（7.R.3）が確認されたことから、小児期発症の難治性に至っていない頻回再発型あるいはステロイド依存性 NS 患者に対する本薬の用法・用量は、JSKDC10 試験に準じて本薬 375 mg/m²/回を 1 週間隔で 2 回投与とすることは問題ないとする。

機構は、以下のように考える。

提出された資料、7.R.2 及び 7.R.3 の検討を踏まえると、結果的に、小児期発症の難治性に至っていない頻回再発型あるいはステロイド依存性 NS に係る本薬の用法・用量を、JSKDC10 試験での設定用法・用量に準じて本薬 375 mg/m²/回を 1 週間隔で 2 回投与とすることは妥当である。

7.R.6 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。

JSKDC10 試験の結果に加え、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、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）」を対象とした臨床試験成績、及び小児期発症の「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）」を対象に実施した使用成績調査（全例調査）等の結果から、難治性に至っていない頻回再発型やステロイド依存性の NS において新たな安全性検討事項は見出されず（7.R.3 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対応の要否を検討する。

機構は、小児期発症の難治性に至っていない頻回再発型あるいはステロイド依存性 NS 患者での本薬の安全性について新たに問題となるシグナルは認められておらず（7.R.3.1 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、これまでに得られている安全性情報から、難治性に至っていない頻回再発型やステロイド依存性 NS において新たに検討すべき事項は現時点では想定されないことから（7.R.3.2 参照）、製造販売後調査の実施は不要との申請者の説明は妥当と考える。

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

- ・原資料の一部（薬物血中濃度検査の採血時刻に係る記録）の保存不備

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「難治性に至っていない頻回再発型やステロイド依存性の NS」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。本品目は難治性に至っていない頻回再発型やステロイド依存性の NS 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 7 年 2 月 5 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 6 年 4 月 26 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.2 有効性について」及び「7.R.3 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.4 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・効果を以下のとおりとし、また、効能・効果に関連する注意を以下のように整備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）

下記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のネフローゼ症候群
- ・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）
(下線部追加)

【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患者に限ること。
 - ・~~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。
(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.5 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・用量は以下のとおりとし、用法・用量に関連する注意を以下のよう
に整備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)

〈ネフローゼ症候群に用いる場合〉

- ・頻回再発型あるいはステロイド依存性のネフローゼ症候群
通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 375 mg/m²を1週間間隔で2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）
通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 375 mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。ただし、1回あたりの最大投与量は500 mgまでとする。

(下線部追加)

【用法・用量に関連する注意】(NSに係る記載のみ抜粋)

〈難治性のネフローゼ症候群〉

- ・難治性の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)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項に記載したように難治性に至っていない頻回再発型又はステロイド依存性NSにおいて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は妥当との機構の判断は、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、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
・ Infusion reaction ・ B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪 ・ 肝機能障害、黄疸 ・ 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 ・ 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 ・ 感染症 ・ 進行性多巣性白質脳症（PML） ・ 間質性肺炎 ・ 心障害 ・ 腎障害 ・ 消化管穿孔・閉塞 ・ 血圧下降 ・ 可逆性後白質脳症症候群（RPLS） ・ 腫瘍崩壊症候群（TLS）	・ 免疫反応性の低下 ・ 悪性腫瘍の発現	・ NMOSD における長期の安全性
有効性に関する検討事項		
・ ABOi 腎移植における有効性 ・ ABOi 肝移植における有効性		

(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
・ ABOi 肝移植における使用成績調査（全例調査） ・ CD20 陽性の慢性リンパ性白血病における一般使用成績調査 ・ 全身性強皮症における一般使用成績調査 ・ 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 ・ NMOSD における特定使用成績調査	・ ABOi 肝移植における使用成績調査（全例調査）	・ 頻回再発型又はステロイド依存性のネフローゼ症候群、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 ・ 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 ・ 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 ・ 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 ・ 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

(下線部追加)

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のとおりとして承認して差し支えないと判断する。

[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. 下記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のネフローゼ症候群

・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、脾移植、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、脾移植、小腸移植
14. 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）注射液及びビットリウム (^{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
（下線部追加、取消線部削除、二重線部は本承認申請後の令和6年9月24日付けで変更）

[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 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 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^2 、2回目以降は1回量 500 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 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 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、慢性特発性血小板減少性紫斑病に用いる場合>

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

<ネフローゼ症候群に用いる場合>

・頻回再発型あるいはステロイド依存性のネフローゼ症候群

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 375 mg/m^2 を1週間間隔で2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/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。ただし、1回あたりの最大投与量は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/m²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カ月毎に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/m²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 (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与に用いる場合＞

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

2. 本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて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、二重線部は本承認申請後の令和6年9月24日又は令和6年11月22日付けで変更）

[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
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 _{max}	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
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
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MRT	Mean retention time	平均滞留時間
NS	Nephrotic syndrome	ネフローゼ症候群
SAS	Safety analysis set	安全性解析対象集団
t _{1/2}	Elimination half life	消失半減期
UAS	Unblinded Analysis Set	非盲検期の解析対象集団
UPCR	Urine protein to creatinine ratio	尿蛋白クレアチニン比
SOC	System Organ Class	器官別大分類
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
小児特発性 NS 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	－	リツキサン点滴静注 100 mg、同点滴静注 500 mg