

審査報告書

令和 8 年 5 月 12 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 7 年 6 月 30 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（6）新用量医薬品
[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R7 薬）第 701 号、令和 7 年 6 月 27 日付け医薬薬審発 0627 第 2 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、本品目の成人期発症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、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. 持続性及び慢性免疫性血小板減少症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. 自己免疫性溶血性貧血
10. 全身性強皮症
11. 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡
12. 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
13. 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、膵移植、小腸移植
14. 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
15. 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
(本承認申請に係る変更なし、二重線部は本承認申請後の令和8年2月19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、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、持続性及び慢性免疫性血小板減少症慢性特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血に用いる場合>
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 (小児期発症の場合、最大 500 mg) 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。その後、成人期発症の場合は、初回投与から6カ月後に 375 mg/m^2 を1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）

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8年2月19日付けで変更）

審査報告 (1)

令和 8 年 3 月 31 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 7 年 6 月 30 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. 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)
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

(変更なし)

[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、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、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/m²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/m²（小児期発症の場合、最大投与量 500 mg）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。成人期発症の場合、初回投与から6カ月後に1回量 375 mg/m²を1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）

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)

[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	5
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	17
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	17

[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、腎糸球体係蹄障害による蛋白透過性亢進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コレステロール輸送異常による脂質異常症等をきたす病態の総称であり、明らかな原因疾患がない一次性 (特発性) NS と、明らかな原因疾患 (遺伝子異常を含む) に由来する二次性 (続発性) NS に分類される。一次性 NS は、病理組織学的に主に微小変化型 NS、巣状分節性糸球体硬化症、膜性腎症、膜性増殖性糸球体腎炎に分類され、各病理組織型のステロイドに対する反応性により分類した治療方針が示されている (「エビデンスに基づく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等政策研究事業〈難治性疾患政策研究事業〉難治性腎障害に関する調査研究班)。いずれの病理組織型においてもステロイド投与を行っても短期間に再発を繰り返す頻回再発型 NS¹⁾や、ステロイドの減量や中止に伴い再発し、ステロイドを中止できないステロイド依存性 NS²⁾ 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による治療も考慮されるが、それぞれ腎毒性や性腺障害等の副作用の懸念もあることから、新たな治療法が必要とされている。

リツキシマブ (遺伝子組換え) 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、既存治療で効果不十分なループス腎炎等の複数の効能・効果で承認されている。

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、2014 年 8 月に小児期発症の「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)」の効能・効果で承認されて以降、2024 年 9 月に小児期発症の「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)」の効能・効果で、2025 年 3 月に難治性に至っていない小児期発症の「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」の効能・効果で承認されている。

申請者は、成人期発症の頻回再発型又はステロイド依存性 NS を対象とした国内第 III 相医師主導治験の成績から、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。なお、本薬は、成人期発症の「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」を予定される効能・効果として、令和 7 年 6 月 27 日付けで希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号 (R7 薬) 第 701 号)。

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、2026 年 2 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 135 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。

¹⁾ 6 カ月間に 2 回以上再発する場合 (エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン 2020)

²⁾ ステロイドを減量又は中止後再発を 2 回以上繰り返すため、ステロイドを中止できない場合 (エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン 2020)

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」は初回承認時に評価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。

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」は初回承認時に評価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」は初回承認時に評価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 相医師主導治験 (IDEC-C2B8-aNS1 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 頻回再発型又はステロイド依存性 NS 患者を対象とした国内第 III 相医師主導治験 (CTD 5.3.5.1-1 : 試験番号 IDEC-C2B8-aNS1 <2020 年 9 月~2024 年 3 月>)

成人期発症の頻回再発型又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、プラセボ又は本薬 375 mg/m²/回を 1 日目、8 日目及び 169 日目に合計 3 回投与⁴⁾することとされた。再発後本薬治療期⁵⁾では、本薬 375 mg/m²/回を 1 日目、8 日目及び 169 日目に合計 3 回投与⁴⁾することとされた。

薬物動態について、盲検期及び再発後本薬治療期の本薬の血清中薬物動態パラメータ⁶⁾は表 1 のとおりであった。

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、参加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 400 mg/h)。2 回目投与以降は、前回投与時の副作用が軽微 (Grade 2 以下) であった場合は、100 mg/h で開始し、参加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 400 mg/h)。

⁵⁾ 治験薬の第 1 回投与日 (盲検期 Day 1) から 49 週目 (盲検期 Day 337) までに再発し、盲検期中止した参加者が、再発後本薬治療期への参加を希望し、登録基準 (ステロイド及び/又は免疫抑制薬により再度寛解導入) を満たす場合には再発後本薬治療期に移行した。

⁶⁾ 採血時点は、第 1 回投与日 (Day 1)、第 2 回投与日 (Day 8) 及び第 3 回投与日 (Day 169) の投与開始前 15 分以内及び投与終了後 15 分以内、並びに Day 57、113、225、281 及び 337 とされた。

表 1 本薬の血清中薬物動態パラメータ

投与群	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-t} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h)	MRT (h)	V (L)
盲検期 本薬群	23	318±86.4	484,000±87,300	148±103 ^{a)}	0.0167±0.00691 ^{a)}	213±148 ^{a)}	2.74±0.509 ^{a)}
再発後 本薬 治療期							
盲検期本薬群	1 ^{b)}	299 ^{c)}	398,000 ^{c)}	379 ^{c)}	0.00770 ^{c)}	547 ^{c)}	4.21 ^{c)}
盲検期プラセボ群	18	337±60.2	509,000±71,500	230±152 ^{d)}	0.0119±0.00706 ^{d)}	333±220 ^{d)}	2.72±0.524 ^{d)}

平均値±標準偏差

a) 22 例

b) 盲検期の本薬群 23 例（本薬を 3 回投与し、規定回数の採血を実施した患者）以外の患者

c) 個別値

d) 17 例

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、盲検期の本薬群及び再発後本薬治療期（盲検期プラセボ群）では、本薬の第 1 回投与日（Day 1）から Day 57 までの間に減少し、Day 337 まで維持された。再発後本薬治療期（盲検期本薬群）では、評価例数が少ないものの、本薬の第 1 回投与日（Day 1）から Day 281 まで減少が維持され、Day 337 にベースラインを超えて回復した。末梢血中 B 細胞枯渇期間⁷⁾の中央値 [95%信頼区間] は盲検期の本薬群で 61.0 日 [57.0, 113.0]、再発後本薬治療期（盲検期本薬群）で 57.0 日 [53.0, 57.0]、再発後本薬治療期（盲検期プラセボ群）で 61.0 日 [57.0, 113.0] であった。

表 2 末梢血中 B 細胞数の推移

投与群	測定対象	末梢血中 B 細胞数 (個/µL)						
		Day 1	Day 57	Day 113	Day 169	Day 225	Day 281	Day 337
盲検期	本薬群	88.9±104 (32)	3.41±4.34 (31)	4.56±4.54 (29)	6.63±6.01 (26)	4.94±4.57 (25)	4.50±4.64 (24)	8.85±9.46 (24)
再発後 本薬 治療期	盲検期本薬群	12.0±17.9 (3)	5.05±6.46 (3)	10.1±3.29 (3)	12.3, 18.1 ^{a)} (2)	4.20, 18.5 ^{a)} (2)	4.98 ^{a)} (1)	44.8 ^{a)} (1)
	盲検期プラセボ群	104±82.6 (20)	4.24±3.16 (20)	5.51±3.64 (20)	11.9±15.8 (19)	6.44±4.28 (19)	5.20±3.64 (18)	12.0±14.8 (18)
盲検期	本薬群	95.3±106 (32)	5.01±4.02 (31)	6.70±4.06 (29)	8.29±6.36 (26)	7.71±3.57 (25)	6.15±4.12 (24)	11.5±9.85 (24)
再発後 本薬 治療期	盲検期本薬群	12.0±16.3 (3)	5.20±2.50 (3)	8.24±1.86 (3)	10.9, 13.6 ^{a)} (2)	2.80, 11.6 ^{a)} (2)	9.96 ^{a)} (1)	31.8 ^{a)} (1)
	盲検期プラセボ群	111±85.6 (20)	6.62±3.46 (20)	8.82±5.64 (20)	12.5±17.2 (19)	8.22±3.88 (19)	6.98±3.67 (18)	12.0±14.4 (18)

平均値±標準偏差（例数）、a) 個別値

HACA の産生は、盲検期の本薬群では Day 113、169 及び 337 にそれぞれ 3.4% (1/29 例)、15.4% (4/26 例) 及び 4.2% (1/24 例) に認められた。再発後本薬治療期（盲検期本薬群）では Day 1、113、169 及び 337 にそれぞれ 33.3% (1/3 例)、33.3% (1/3 例)、50.0% (1/2 例) 及び 100% (1/1 例) に認められ、再発後本薬治療期（盲検期プラセボ群）では Day 169 及び 337 にそれぞれ 5.3% (1/19 例) 及び 11.1% (2/18 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⁾ 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

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 相医師主導治験 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 (jRCT 番号等)	対象患者	デザイン	群・例数	用法・用量	主要評価項目
国内 III	IDEC-C2B8-aNS1 (jRCT2051200045)	成人期発症の 頻回再発型 又はステロイド 依存性 NS	プラセボ対照 二重盲検	プラセボ群 34 例 本薬群 32 例	1 回 375 mg/m ² Day1、8 及び 169 に点 滴静注 (合計 3 回投与)	49 週間の 無再発率

7.1 国内第 III 相医師主導治験 (CTD 5.3.5.1-1 : 試験番号 IDEC-C2B8-aNS1 <2020 年 9 月~2024 年 3 月> 公表文献 : JAMA 2025; 334: 2011-2019)

成人期発症の頻回再発型又はステロイド依存性 NS 患者 (表 4 及び表 5) (目標登録症例数 : 64 例、各群 32 例⁸⁾) 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治験が国内 13 施設で実施された。

表 4 主な選択・除外基準

<p>〈主な選択基準〉</p> <ul style="list-style-type: none"> NS の初回診断時の年齢が満 18 歳以上 過去に頻回再発型又はステロイド依存性 NS と診断された (表 5 参照) 直近の再発に対するステロイド治療開始後の尿蛋白定量検査で以下が確認されている 頻回再発型 NS : 1 日以上上げて連続 2 回以上の尿蛋白定量検査で 0.3 g/gCr 未満 ステロイド依存性 NS : 1 回目の尿蛋白検査で 0.3 g/gCr 未満、かつ 1 回目の尿蛋白検査から 4 週間以上経過後に実施した 2 回目の尿蛋白検査で 0.3 g/gCr 未満 <p>〈主な除外基準〉</p> <ul style="list-style-type: none"> 二次性 NS (疑いを含む) である eGFR 44 mL/分/1.73 m² 以下
--

⁸⁾ ステロイド投与後に寛解を認めた微小変化した成人 NS 患者 53 例において、1 年後にも寛解を維持していた患者の割合が 46%であったとの報告 (Am J Kidney Dis. 2002; 39: 503-512)、及びステロイド依存性の微小変化した成人 NS 患者 (ステロイド及び免疫抑制薬を併用) 25 例を対象にリツキシマブ (遺伝子組換え) 375 mg/m² を 2 回 (0 カ月と 6 カ月) 投与したときの再発率は 4 例であったとの報告 (Nephrol Dial Transplant. 2013; 28:1225-1232) を参考に、治験薬投与開始から 1 年後の無再発率を本薬群 80%、プラセボ群 45%と仮定した上で、有意水準片側 2.5% の log-rank 検定を適用した場合、検出力 80% を確保できる症例数は各群 19 例と算出された。また、49 週時点の無再発率の情報を最大限収集するために、49 週時点の無再発率を本薬群 80%、プラセボ群 45%と仮定した上で、保守的に有意水準片側 2.5% のカイ二乗検定を適用した場合、検出力 80% を確保できる症例数は各群 29 例であったため、適格基準違反例を 10% (各群 3 例) と見込み、目標登録症例数は各群 32 例 (全体 64 例) と設定された。

表 5 aNS1 試験における NS に関する用語

NS*	<ul style="list-style-type: none"> ・蛋白尿：随時尿で尿蛋白/尿クレアチニン比が 3.5 g/gCr 以上 ・低アルブミン血症：血清アルブミン値が 3.0 g/dL 以下（参考：血清総蛋白量が 6.0 g/dL 以下） ・浮腫 ・脂質異常症（高 LDL コレステロール血症）
成人期発症	NS の初回診断時の年齢が満 18 歳以上
寛解	1 日以上空けて連続 2 回以上の検査で尿蛋白 0.3 g/gCr 未満
再発	尿蛋白 1 g/gCr 以上が 2 回（1 日以上空け、2 週間以内に再検査）持続する場合 <ul style="list-style-type: none"> ・再発日は尿蛋白 1 g/gCr 以上が最初に認められた日とする ・尿蛋白 1 g/gCr 以上が認められ、2 週間以内の再検査実施前に新たな治療を開始（併用薬の増量を含む）した場合も再発とする ・新たな治療（ステロイド、免疫抑制薬の追加又は増量、血漿交換療法等）が開始された場合を治療例（再発例）とし、治療開始日を再発日とする
頻回再発型 NS*	6 カ月間に 2 回以上再発する場合
ステロイド依存性 NS*	ステロイドを減量又は中止後再発を 2 回以上繰り返すため、ステロイドを中止できない場合

*「エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン 2017」を参考に設定された

本試験は、盲検期（観察期間 49 週）と再発後本薬治療期（観察期間 49 週）から構成された。盲検期の治験薬初回投与から 49 週以内に再発（表 5）し盲検期を中止した参加者のうち、再発後本薬治療期への参加を希望し、かつ登録基準（ステロイド及び/又は免疫抑制薬により再度寛解導入）を満たした参加者は、再発後本薬治療期に移行した。

用法・用量は、盲検期では、プラセボ又は本薬 375 mg/m²⁹⁾ を 1 週間間隔で 2 回（Day 1 及び 8）、さらに初回投与から 24 週間後（Day 169）に点滴静注することとされた⁴⁾。再発後本薬治療期では、本薬 375 mg/m²⁹⁾ を 1 週間間隔で 2 回（Day 1 及び 8）、さらに再発後本薬治療期の初回投与から 24 週間後（Day 169）に、1 回点滴静注することとされた（図 1）。ステロイドは、治験薬投与開始日（Day 1）から 4 週目までは治験薬投与開始前の投与量を変えずに継続し、5 週目以降は原則 4 週間ごとに減量又は中止することとされた。治験薬投与開始前から投与されている免疫抑制薬の減量及び中止は、ステロイドの中止後であれば可能とされ、免疫抑制薬の変更、追加又は増量は不可とされた。

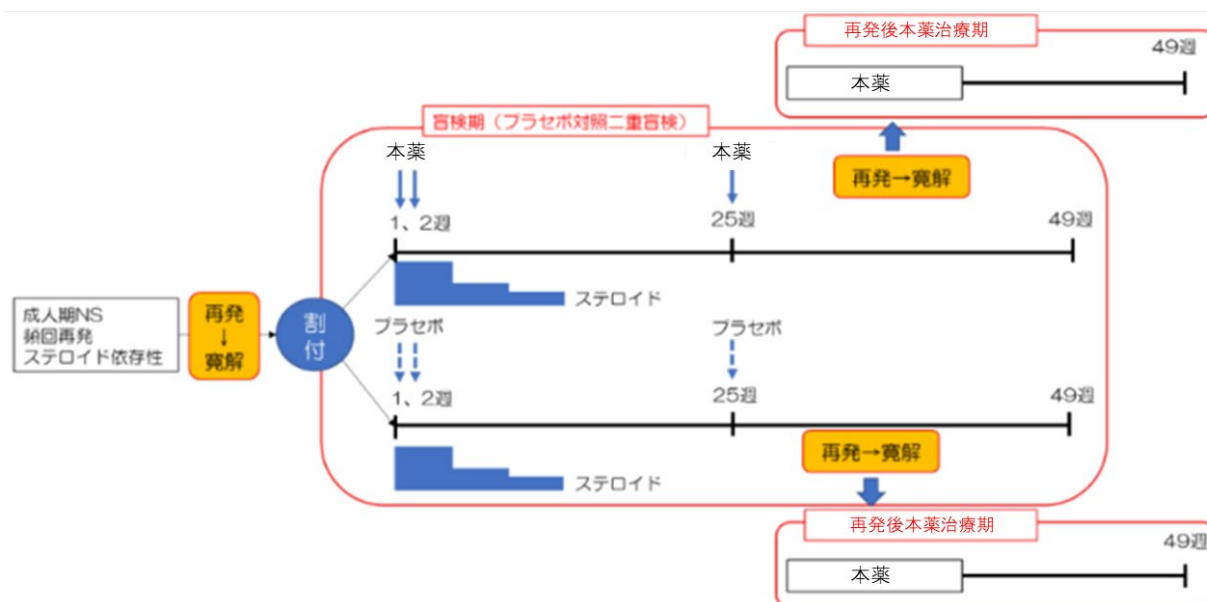


図 1 aNS1 試験デザインの概要

⁹⁾ 体表面積は Du Bois 式を用いてスクリーニング時の身長と体重に基づき算出し、以降の変更は不可とされた。

無作為化された 72 例（プラセボ群 36 例及び本薬群 36 例）¹⁰⁾ のうち、参加者若しくはその代諾者が中止を希望した又は同意を撤回した 2 例（プラセボ群及び本薬群各 1 例）、再発が認められた 1 例（プラセボ群）、及び治験担当医が治験の継続が困難と判断した 3 例（本薬群）を除いた 66 例（プラセボ群 34 例及び本薬群 32 例）に治験薬が投与された。治験薬が投与された 66 例が FAS 及び SAS とされ、それぞれ主要な有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。再発後本薬治療期へは、盲検期において再発を認めた 26 例のうち 23 例（プラセボ群 20 例、本薬群 3 例）が移行し、本薬が投与され、RAS（再発後本薬治療期の解析対象集団）とされた。

中止例は、盲検期では 30 例（プラセボ群 22 例、本薬群 8 例）であり、中止理由は「再発」25 例（プラセボ群 21 例、本薬群 4 例）、「重篤な有害事象や合併症の増悪等により、治験担当医が治験の継続が困難と判断」1 例（プラセボ群）、「その他、治験担当医が治験を中止すべきと判断」4 例（いずれも本薬群）であった。再発後本薬治療期では 4 例（盲検期プラセボ群 2 例、盲検期本薬群 2 例）であり、中止理由は「重篤な有害事象や合併症の増悪等により、治験担当医が治験の継続が困難と判断」2 例（盲検期プラセボ群 1 例、盲検期本薬群 1 例）、「参加者若しくはその代諾者が中止を希望、又は同意を撤回」1 例（盲検期プラセボ群）、「再発」1 例（盲検期本薬群）であった。

有効性について、主要評価項目である盲検期における「49 週間の無再発率¹¹⁾」（FAS）で本薬群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められ、49 週時点の無再発割合はプラセボ群 38.0%及び本薬群 87.4%であった（表 6）。また、「治験薬投与開始日から再発までの期間」に関する Kaplan-Meier 曲線は図 2 のとおりであった。

表 6 49 週間の無再発率（盲検期、FAS）

	プラセボ群 (34 例)	本薬群 (32 例)
再発例数	21	4
49 週時点の無再発割合 ^{a)} [95%信頼区間] ^{b)}	38.0 [22.1, 53.8]	87.4 [69.8, 95.1]
p 値 (片側) ^{c)}	<0.0001	

追跡不能は追跡不能となる以前に無再発が確認された最終日で打ち切り、併用禁止薬及び併用禁止療法の実施は併用治療開始日で打ち切りとされた

a) Kaplan-Meier 法により算出

b) Greenwood の公式を用いて算出

c) Log-rank 検定、有意水準片側 2.5%

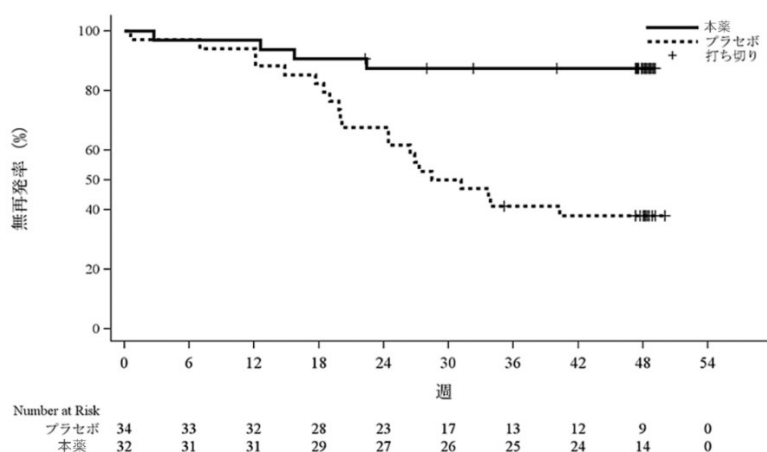


図 2 「治験薬投与開始日から再発までの期間」に関する Kaplan-Meier 曲線（FAS）

¹⁰⁾ 割付調整因子に「登録直前の再発時における免疫抑制薬の併用の有無」及び「頻回再発型 NS 又はステロイド依存性 NS」が設定され、層別置換ブロック法により 1 : 1 で無作為化された。

¹¹⁾ 起算日は治験薬投与開始日

安全性について、盲検期には、有害事象はプラセボ群で 64.7% (22/34 例) 及び本薬群で 90.6% (29/32 例) に、副作用はプラセボ群で 17.6% (6/34 例) 及び本薬群で 46.9% (15/32 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 7 のとおりであり、いずれかの群で 3 例以上に認められた副作用は、口腔咽頭不快感 (プラセボ群 2.9% (1/34 例)、本薬群 18.8% (6/32 例)) であった。

表 7 いずれかの群で 3 例以上認められた有害事象 (盲検期、SAS)

	プラセボ群 (34 例)	本薬群 (32 例)
全有害事象	64.7 (22)	90.6 (29)
口腔咽頭不快感	2.9 (1)	18.8 (6)
関節痛	23.5 (8)	15.6 (5)
COVID-19	5.9 (2)	15.6 (5)
頭痛	5.9 (2)	15.6 (5)
発熱	8.8 (3)	12.5 (4)
倦怠感	5.9 (2)	12.5 (4)
下痢	5.9 (2)	9.4 (3)
発疹	2.9 (1)	9.4 (3)
副腎機能不全	0	9.4 (3)
高血圧	0	9.4 (3)
悪寒	0	9.4 (3)

MedDRA/J ver. 27.0、発現割合% (例数)

盲検期で死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群 5.9% (2/34 例：白内障及び発熱各 1 例)、本薬群 12.5% (4/32 例：憩室炎、過敏症、心房細動及び発熱各 1 例) に認められ、プラセボ群の発熱と、本薬群の発熱は重篤な副作用とされたが、転帰はいずれも回復であった。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。

再発後本薬治療期には、全体 (盲検期プラセボ群及び盲検期本薬群) で有害事象は 91.3% (21/23 例)、副作用は 47.8% (11/23 例) に認められた。全体で 3 例以上に認められた有害事象は表 8 のとおりであり、3 例以上に認められた副作用は、口腔咽頭不快感 13.0% (3/23 例、いずれも盲検期プラセボ群) であった。

表 8 全体で 3 例以上認められた有害事象 (再発後本薬治療期、RAS)

	盲検期プラセボ群 (20 例)	盲検期本薬群 (3 例)	全体 (23 例)
全有害事象	90.0 (18)	100.0 (3)	91.3 (21)
関節痛	35.0 (7)	33.3 (1)	34.8 (8)
COVID-19	25.0 (5)	33.3 (1)	26.1 (6)
胃腸炎	15.0 (3)	0	13.0 (3)
口腔咽頭不快感	15.0 (3)	0	13.0 (3)
蕁麻疹	15.0 (3)	0	13.0 (3)
発熱	15.0 (3)	0	13.0 (3)

MedDRA/J ver. 27.0、発現割合% (例数)

再発後本薬治療期で死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は全体で 13.0% (3/23 例：感染、COVID-19 肺炎及び多発性関節炎各 1 例) に認められ、感染及び COVID-19 肺炎は重篤な副作用とされたが、転帰はいずれも回復であった。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 相医師主導治験 (aNS1 試験) のデザインについて

申請者は、aNS1 試験のデザインについて、以下のように説明している。

本薬の NS に関する開発は、これまで小児期発症の NS を中心に医師主導治験による開発が進んでおり、2025 年 3 月までに「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)」、「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」の効能・効果で承認されている。しかし、成人期発症の NS 患者を対象とした臨床試験は実施されていなかったことから、2020 年 9 月より成人期発症の NS を対象とする医師主導治験 (aNS1 試験) が開始された。

aNS1 試験の対象は、成人期発症の NS のうち、頻回再発型又はステロイド依存性 NS (初回診断時年齢が満 18 歳以上) で、直近の再発に対しステロイド治療を実施し寛解に達した (連続 2 回以上の尿蛋白定量検査で尿蛋白 0.3 g/gCr 未満) 患者とされ、二次性 NS (疑いを含む) は除外された。

本薬は、成人期発症の NS においても小児期発症の NS と同様に、ステロイドを減量又は中止した後の寛解維持を目的とした治療薬となると考えられたことから、aNS1 試験は、ステロイドで寛解状態に至っているものの再発を繰り返す頻回再発型 NS 又はステロイドを中止できないステロイド依存性 NS を対象とした二重盲検プラセボ対照試験とされた。主要評価項目は、再発を評価するため「無再発率」とし、観察期間については、微小変化型 NS の寛解から再発までの期間 (年) の中央値 [95%信頼区間] が 0.96 [0.50-1.69] であることを参考に (Clin Exp Nephrol 2020; 24: 526-540) 、49 週と設定された。

機構は、以下のように考える。

本薬が小児期発症の頻回再発型又はステロイド依存性 NS に対し、ステロイド治療で寛解に至った後の寛解維持の目的で使用されていること、及び申請者の説明を踏まえると、aNS1 試験の対象を成人期発症の頻回再発型又はステロイド依存性 NS としたこと、aNS1 試験を二重盲検プラセボ対照試験とし、主要評価項目を「49 週間の無再発率」としたことは妥当である。

7.R.2 有効性について

申請者は、成人期発症の頻回再発型又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。

aNS1 試験の主要評価項目である「49 週間の無再発率」(FAS) でプラセボに対する本薬の優越性が検証され、49 週時点の無再発割合はプラセボ群で 38.0%、本薬群で 87.4%であった (表 6)。また、「治験薬投与開始日から再発までの期間」について、プラセボ群と比較して本薬群で長い傾向が認められた (図 2)。

盲検期の患者背景別の「49 週時点の無再発割合」は表 9 のとおりであり、患者数が少ない部分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割合が高い傾向があり、特定の集団で本薬の効果が劣る傾向は認められなかった。NS の病理組織型について、微小変化型 NS 以外の患者数は少ないものの、本薬群の巣状分節性糸球体硬化症 (3 例) と膜性腎症 (1 例) はいずれも 49 週時点の無再発が確認された。膜性増殖性糸球体腎炎は aNS1 試験に登録がなかったものの、ネフローゼ症候群を呈した膜性増殖性糸球体腎炎患者に対して本薬投与により寛解に至ったとの報告がある (Int Urol Nephrol 2013; 45: 795-802)。頻回再発型又はステロイド依存性 NS の多くは微小変化型 NS であるが、いずれの病理組織型も B 細胞が寄与していると考えられており、本薬の B 細胞の枯渇作用から、ステロイドにより寛解状態にある頻回再発型又はステロイド依存性 NS 患者であれば、病理組織型によらず、本薬による寛解維持効果が期待できると考える。

表 9 患者背景別の 49 週時点の無再発割合 (盲検期、FAS)

		プラセボ群 (34 例)	本薬群 (32 例)
性別	男性	35.7 (5/14)	93.3 (14/15)
	女性	40.0 (8/20)	82.4 (14/17)
年齢	65 歳未満	39.7 (12/30)	87.8 (22/25)
	65 歳以上	25.0 (1/4)	85.7 (6/7)
病型	頻回再発型	26.7 (4/15)	86.7 (13/15)
	ステロイド依存性	47.4 (9/19)	88.2 (15/17)
免疫抑制薬の併用の有無	あり	45.8 (11/24)	91.3 (21/23)
	なし	20.0 (2/10)	77.8 (7/9)
組織型	微小変化型 NS	36.4 (11/30)	85.2 (23/27)
	巣状分節性糸球体硬化症	50.0 (1/2)	100.0 (3/3)
	膜性腎症	50.0 (1/2)	100.0 (1/1)
	膜性増殖性糸球体腎炎	0	0
	その他 ^{a)}	0	100.0 (1/1)

Kaplan-Meier 法における 49 週時点の無再発割合 (%) (無再発例数/評価例数)

a) Focal and global glomerulosclerosis

再発後本薬治療期の本薬投与開始日から 49 週間の無再発率は表 10 のとおりであった。

表 10 再発後本薬治療期の 49 週間の無再発率 (RAS)

	盲検期プラセボ群 (20 例)	盲検期本薬群 (3 例)
再発例数	0	1
49 週時点の無再発割合 ^{a)}	100.0	66.7

a) Kaplan-Meier 法により算出

ステロイドについて、4 週目までは治験薬投与開始前の投与量を継続投与し、5 週目以降は原則 4 週ごとに試験で定めた減量方法に従い減量又は中止するよう規定されていたが、中止例¹²⁾ (ステロイドを中止でき、再発を認めなかった患者) の割合は、24 週時でプラセボ群 54.5% (18/33 例) 及び本薬群 75.0% (24/32 例)、49 週時点でプラセボ群 36.4% (12/33 例) 及び本薬群 71.9% (23/32 例) であり、本薬群の方が中止例の割合は高かった。

以上より、成人期発症の頻回再発型又はステロイド依存性 NS 患者における本薬の有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

aNS1 試験の主要評価項目である「49 週間の無再発率」において、本薬のプラセボに対する優越性が検証されたことから、本薬の有効性は示されたと考える。また、患者背景別の検討から、特定の集団で本薬の効果が劣る傾向は確認されなかった。以上より、成人期発症の頻回再発型又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。

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、本薬が、本薬及び NS の治療に関する十分な知識・経験をもつ医師のもとで使用されるのであれば、既承認の NS と同様の注意喚起を行うことにより、成人期発症の頻回再発型又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。

¹²⁾ 評価時点のステロイドの中止例の割合 = 1 - (評価時点のステロイド使用例 / 治験薬投与開始日のステロイド使用例)。盲検期の早期中止例 (中止理由: 再発、医師判断及び有害事象) は、「評価時点のステロイド使用例」に含めて算出された。

7.R.3.1 有害事象の概要

申請者は、aNS1 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。

aNS1 試験における有害事象の発現状況は表 7 及び表 8 のとおりであった。有害事象の概要は表 11 のとおりであり、試験全体をとおして、死亡例及び治験薬の投与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、盲検期の本薬群では 12.5% (4/32 例：憩室炎、過敏症、心房細動及び発熱各 1 例) に認められ、発熱は重篤な副作用とされたが、転帰は回復であった。再発後本薬治療期では、全体 (盲検期プラセボ群及び盲検期本薬群) で 13.0% (3/23 例) に認められ、盲検期本薬群の感染及び COVID-19 肺炎は重篤な副作用とされたが、転帰はいずれも回復であった。

重症度 (CTCAE v5.0 Term/Term 日本語) 別で Grade 3 の有害事象は盲検期の本薬群で 15.6% (5/32 例：憩室炎、過敏症、白内障、心房細動及び発熱各 1 例)、再発後本薬治療期で 8.7% (2/23 例：COVID-19 肺炎、感染、白血球数減少及び蕁麻疹各 1 例〈重複あり〉) に認められ、再発後本薬治療期の Grade 3 の有害事象はいずれも副作用とされた。Grade 4 以上の有害事象は盲検期の本薬群では認められず、再発後本薬治療期で 4.3% (1/23 例：好中球数減少) に認められ、副作用とされた。Grade 3 以上の副作用は盲検期の本薬群では認められず、再発後本薬治療期で 13.0% (3/23 例：感染、COVID-19 肺炎、白血球数減少、好中球数減少及び蕁麻疹各 1 例〈重複あり〉) に認められ、Grade 4 の副作用は盲検期本薬群の 1 例 (好中球数減少) のみで、Grade 5 の副作用は認められなかった。

表 11 有害事象及び副作用の概要 (盲検期：SAS、再発後本薬治療期：RAS)

	盲検期		再発後本薬治療期
	プラセボ群 (34 例)	本薬群 (32 例)	全体 (23 例)
全有害事象	64.7 (22)	90.6 (29)	91.3 (21)
全副作用	17.6 (6)	46.9 (15)	47.8 (11)
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	5.9 (2)	12.5 (4)	13.0 (3)
重篤な副作用	2.9 (1)	3.1 (1)	8.7 (2)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0
Grade3 以上の有害事象	5.9 (2)	15.6 (5)	13.0 (3)
Grade3 以上の副作用	2.9 (1)	0	13.0 (3)
治療を必要とする感染症	17.6 (6)	28.1 (9)	56.5 (13)
Infusion reaction	2.9 (1)	40.6 (13)	34.8 (8)

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、盲検期では感染症はプラセボ群 20.6% (7/34 例)、本薬群 31.3% (10/32 例) に認められ、治療を必要とする感染症はプラセボ群 17.6% (6/34 例)、本薬群 28.1% (9/32 例) に認められた。Grade 3 の感染症は本薬群でのみ 1 例 (憩室炎) 認められたが、本薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。再発後本薬治療期では感染症は 60.9% (14/23 例) に、治療を必要とする感染症は 56.5% (13/23 例) に認められた。Grade 3 の感染症は、盲検期本薬群で 2 例 (感染及び COVID-19 肺炎各 1 例) に認められ、いずれも副作用と判断されたが、転帰は回復であった。

Infusion reaction¹³⁾ について、aNS1 試験では本薬の添付文書に従った抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前処置を行い、投与速度も添付文書の NS に対する規定どおりとした。その結果、Infusion reaction は盲検期ではプラセボ群 2.9% (1/34 例)、本薬群 40.6% (13/32 例) に認められ、本薬群でプラセボ群よりも発現割合が高かったが、本薬群で認められた Infusion reaction の重症度は、いずれも Grade 1 又は Grade

¹³⁾ 治験薬投与開始後 24 時間以内に発現した又は確認されたすべての過敏症様症状、アレルギー様症状 (アナフィラキシー様症状、肺障害、心障害を含む) で、本薬又はプラセボ投与との関連性が否定できない事象

2であった。再発後本薬治療期では、34.8% (8/23 例) に認められたが、重症度はいずれも Grade 1 又は Grade 2 であった。

以上より、aNS1 試験における本薬の安全性に大きな問題はなく、成人期発症の頻回再発型又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。

現在の添付文書に従った対策を講じた aNS1 試験において、本薬群はプラセボ群に比べ有害事象及び副作用の発現割合が高く、特に、本薬の既知のリスクである感染症や Infusion reaction には注意が必要であるが、新たな安全性上の懸念は認められなかった。したがって、成人期発症の頻回再発型又はステロイド依存性 NS 患者に対しても、既承認の NS と同様の安全対策を行い、本薬と 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、本薬の安全性は管理可能であると考ええる。

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、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、2001 年 9 月に販売を開始して以降、2026 年 2 月時点で 15 の効能・効果で承認を取得している。NS に関しては、2014 年 8 月に小児期発症の「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。さらに、2024 年 9 月に小児期発症の「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)」、2025 年 3 月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のネフローゼ症候群」に係る効能についても承認された。当該効能の承認後、2025 年 11 月 17 日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 NS を対象とした臨床試験及び製造販売後調査を含め、現時点までの 15 疾患に対する広範な使用実績から、成人期発症の頻回再発型又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安全性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、本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

本薬の NS に関する開発は小児が先行し、本邦において小児期発症の NS を対象とした複数の医師主導試験が実施され、小児期発症の「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」と「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)」が承認されている。成人期発症の NS については、これまでに臨床試験が実施されておらず、また、一般的に成人は小児と異なり腎生検による組織診断を踏まえて治療方針が検討されることもあり、本薬の適用は小児期に発症した NS に限るよう、添付文書において注意喚起している。一方で、成人期発症においては、小児期発症と同様に、頻回再発型又はステロイド依存性の NS に対してシクロスポリンやシクロホスファミド等の免疫抑制薬による治療も考慮されるが、それぞれ腎毒性や性腺障害等の副作用の懸

念もある。また、臨床現場における小児期発症の NS に対する本薬の十分な使用経験から、成人期発症の頻回再発型又はステロイド依存性 NS に対しても寛解維持における有用性が期待されると考えられたことから、aNS1 試験（医師主導治験）が実施された。aNS1 試験の結果、本薬の有効性（7.R.2）及び安全性（7.R.3）が示されたことから、本薬は成人期発症の頻回再発型又はステロイド依存性 NS に対する薬剤として、治療選択肢の一つになり得ると考える。したがって、本薬の効能・効果は変更せず、効能又は効果に関連する注意の成人期発症の NS 患者に対する有効性及び安全性は確立していない旨の記載を削除することは妥当と考える。ただし、ステロイドにより寛解状態にある一次性の NS 患者に対して適用することが重要であるため、添付文書の効能又は効果に関連する注意において注意喚起することが適切と考える。また、ステロイドを投与しても寛解に至らないステロイド抵抗性を示す難治性 NS については、成人期発症の NS では本薬の有効性及び安全性が確立されていないことから、小児期発症の NS に適用を限るよう注意喚起することが適切と考える。小児期発症の NS で注意喚起している、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本薬の投与が適切と判断される患者に使用する旨については、成人期発症の NS においても同様に注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

aNS1 試験の結果、7.R.2 及び 7.R.3 の検討を踏まえると、本薬は成人期発症の頻回再発型又はステロイド依存性 NS に対する薬剤として、治療選択肢の一つになることが想定される。また、ステロイドにより寛解に至った NS であれば、病理組織型によらず本薬を適用することは可能であり、効能・効果を変更する必要はない。

添付文書の効能・効果に関連する注意の記載について、申請者の説明も踏まえると、以下の点は妥当である。

- 成人期発症の NS 患者に対する有効性及び安全性は確立していない旨の記載を削除すること。
- 頻回再発型又はステロイド依存性 NS では、ステロイドにより寛解を認めた特発性の NS 患者が本薬の治療対象であることを記載し、注意喚起すること。
- 難治性 NS への本薬の投与は、小児期発症の NS に限られることを注意喚起すること。
- 診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本薬の投与が適切と判断される患者に使用する旨については、成人期発症の NS においても同様に注意喚起すること。

なお、病理組織型については、臨床試験に組み入れられた病理組織型と参加者数について、添付文書の臨床成績の項に具体的に記載し情報提供することが適切である。

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。

aNS1 試験における本薬の用法・用量は、以下のような理由から、1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で 2 回投与し、初回投与から 24 週後（169 日目）にさらに 1 回投与する（合計 3 回投与）と設定した。

- aNS1 試験の計画時点で、小児期発症の難治性¹⁴⁾に至っていない頻回再発型又はステロイド依存性 NS 患者を対象とした医師主導治験 (JSKDC10 試験)¹⁵⁾ が先行して実施されており、本薬の用法・用量は「1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で 2 回投与」と設定されていたこと。
- aNS1 試験の主な対象は難治性¹⁶⁾に至っていない NS であり、小児期発症の難治性 NS に対する用法・用量 (1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与) では過量投与となる懸念があり、小児期発症の難治性に至っていない NS の用法・用量に準じることが妥当と考えられたこと。
- 難治性ネフローゼ症候群分科会 (厚生労働省難治性疾患克服研究事業 (難治性疾患政策研究事業) 難治性腎障害に関する調査研究班) による使用実態調査により、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX こと。

aNS1 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、成人期発症の頻回再発型又はステロイド依存性 NS に対する本薬の用法・用量を aNS1 試験に準じて、本薬 375 mg/m²/回を 1 週間間隔で 2 回点滴静注し、初回投与から 6 カ月後にさらに 1 回点滴静注すると設定することは適切と考える。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を踏まえると、aNS1 試験の本薬の用法・用量を、375 mg/m²/回を 1 週間間隔で 2 回、及び初回投与から 24 週後に 1 回点滴静注するとしたことは妥当である。aNS1 試験の結果、7.R.2 及び 7.R.3 の検討を踏まえると、成人期発症の頻回再発型又はステロイド依存性 NS に係る本薬の用法・用量を aNS1 試験に準じて設定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。

NS に対する本薬の安全性について、既承認の小児期発症の NS を対象とした臨床試験 (RCRNS-01 試験¹⁷⁾、JSKDC10 試験及び JSKDC11 試験¹⁸⁾ や、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) 等の結果から確認されており、成人期発症の NS を対象とした aNS1 試験の結果からも、新たな安全性検討事項は見出されなかった (7.R.3 参照)。したがって、成人期発症の NS において、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、aNS1 試験の結果、新たに問題となる安全性上の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 NS を対象とした使用成績調査や、これまでに得られている安全性情報から、成人期発症

¹⁴⁾ ステロイド感受性 NS のうち、標準的な免疫抑制薬治療では寛解を維持できず、頻回再発型 NS やステロイド依存性 NS のままで、ステロイドから離脱できないもの。ステロイド抵抗性 NS のうち、標準的な免疫抑制薬治療では完全寛解しないもの。(小児特発性 NS 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)

¹⁵⁾ JSKDC10 試験の成績に基づき、2025 年 3 月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のネフローゼ症候群」に係る効能・効果及び「1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で 2 回投与」の用法・用量が承認されている。

¹⁶⁾ ステロイドと免疫抑制薬を含む種々の治療を 6 カ月行っても、完全寛解または不完全寛解 1 型に至らない場合 (エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン 2020, 東京医学社, 2020, p1-7)

¹⁷⁾ 小児期発症の難治性の頻回再発型又はステロイド依存性 NS 患者を対象とした医師主導治験

¹⁸⁾ 小児期発症の難治性のステロイド抵抗性 NS 患者を対象とした医師主導治験

の 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)、製造販売後調査等による追加の医薬品安全性監視活動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、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、本品目の成人期発症の「頻回再発型又はステロイド依存性のネフローゼ症候群」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考える。本品目は成人期発症かつ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 8 年 5 月 11 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 7 年 6 月 30 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) に記載した「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」に関する機構の判断は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、効能・効果を以下のとおりとし、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)

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)
(変更なし)

[効能・効果に関連する注意] (NSに係る記載のみ抜粋)

<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は、ステロイド治療により寛解を認めた特発性ネフローゼ症候群の患者に限ること。
- ・難治性のネフローゼ症候群は、小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症した患者に限ること。

- ・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.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、用法・用量を以下のとおり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)

<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 (小児期発症の場合、最大 500 mg) 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。その後、成人期発症の場合は、初回投与から6カ月後に375 mg/m²を1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)
 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、取消線部削除)

1.4 製造販売後の検討事項について

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」に記載したように成人期発症の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。

2. 審査報告(1)の修正事項

審査報告(2)作成時に、審査報告(1)を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後
10	2	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7のとおりであり、 <u>いずれかの群で3例以上に認められた副作用はなかった。</u>	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7のとおりであり、 <u>いずれかの群で3例以上に認められた副作用は、口腔咽頭不快感(プラセボ群2.9% (1/34例)、本薬群18.8% (6/32例))であった。</u>

3. 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・効果]

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)
(変更なし)

[用法・用量]

＜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 (小児期発症の場合、最大 500 mg) 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。その後、成人期発症の場合は、初回投与から6カ月後に 375 mg/m^2 を1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)
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。

(下線部追加、取消線部削除)

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
aNS1 試験	—	IDEC-C2B8-aNS1 試験
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
Cr	Creatinine	クレアチニン
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過率
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent 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
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
NS	Nephrotic syndrome	ネフローゼ症候群
RAS	Retreatment analysis set	再発後本薬治療期の解析対象集団
SAS	Safety analysis set	安全性解析対象集団
SOC	System Organ Class	器官別大分類
t _{1/2}	Elimination half life	消失半減期
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
本薬	—	リツキサン点滴静注 100 mg、同点滴静注 500 mg