

再審査報告書

令和 8 年 4 月 1 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名 ^{※1}	リツキサン点滴静注100 mg リツキサン点滴静注500 mg
有 効 成 分 名	リツキシマブ（遺伝子組換え）
申 請 者 名	全薬工業株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果 ^{※2}	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）
承 認 の 用 法 ・ 用 量 ^{※2}	< 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、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。 < 効能共通 > 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。
承 認 年 月 日 ^{※2}	①平成 26 年 8 月 29 日 ^{※3} ②令和 6 年 9 月 24 日（効能・効果の追加） ^{※4} ③令和 7 年 3 月 27 日（効能・効果、用法・用量の追加） ^{※5}
再 審 査 期 間 ^{※2}	①10 年（平成 26 年 8 月 29 日～令和 6 年 8 月 28 日） ②③なし
承 認 条 件 ^{※6}	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること ^{※7} 。
備 考	<p>※1 医療事故防止に係る販売名変更のための代替新規申請により、リツキサン注 10 mg/mL から販売名が変更された（平成 30 年 2 月 2 日）。なお、リツキサン注 10 mg/mL については、平成 31 年 4 月 22 日に承認整理された。</p> <p>※2 今回の再審査対象に関連するネフローゼ症候群について示す。ネフローゼ症候群以外の効能・効果等は別添 1 参照</p> <p>※3 当初承認時の効能・効果は、「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）」であった。</p> <p>※4 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）に係る効能・効果の追加</p> <p>※5 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、用法・用量の追加</p> <p>※6 ①の当初承認時に付された承認条件「国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」については、当該承認条件に係る報告書が厚生労働省医薬・生活衛生局（現医薬局）医薬品審査管理課に提出され、評価の結果、承認条件を満たしたものと判断されている（令和 2 年 6 月 9 日付け事務連絡）。</p> <p>※7 CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫についての用法・用量の追加に係る承認事項一部変更承認時に医薬品リスク管理計画に係る承認条件が付された（平成 27 年 5 月 26 日）。</p>

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象について、カテゴリー1（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第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画（今回の再審査対象を含むネフローゼ症候群に限る。）については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

リツキサン点滴静注 100 mg、同点滴静注 500 mg（以下、「本剤」¹⁾）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に重要な不足情報として、令和 4 年 6 月に視神経脊髄炎スペクトラム障害（以下、「NMOSD」）における長期の安全性が新たに設定された。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の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"> ・ <u>infusion reaction</u> ・ <u>B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪</u> ・ <u>肝機能障害、黄疸</u> ・ <u>皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群：SJS）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）等の皮膚粘膜症状</u> ・ <u>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</u> ・ <u>感染症</u> ・ <u>進行性多巣性白質脳症（PML）</u> ・ <u>間質性肺炎</u> ・ <u>心障害</u> ・ <u>腎障害</u> ・ <u>消化管穿孔・閉塞</u> ・ <u>血圧下降</u> ・ <u>可逆性後白質脳症症候群（RPLS）</u> ・ <u>腫瘍崩壊症候群（TLS）</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>免疫反応性の低下</u> ・ <u>悪性腫瘍の発現</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>NMOSD における長期の安全性</u>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>ABO 血液型不適合（ABOi）腎移植における有効性</u> ・ <u>ABOi 肝移植における有効性</u> 		

下線部：今回の再審査対象

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

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"> ・ <u>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）における使用成績調査（全例調査）</u> ・ <u>ABOi 腎移植における使用成績調査</u> ・ <u>ABOi 肝移植における使用成績調査（全例調査）</u> ・ <u>CD20 陽性の慢性リンパ性白血病（CLL）における一般使用成績調査</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>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）における使用成績調査（全例調査）</u> ・ <u>ABOi 腎移植における使用成績調査</u> ・ <u>ABOi 肝移植における使用成績調査（全例調査）</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>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²⁾</u> ・ <u>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</u> ・ <u>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）</u>

¹⁾ 承認整理されたリツキサン注 10 mg/mL についても、製造販売後調査等で使用されたことから、本剤に含めている。

²⁾ 本表には再審査期間中に実施された追加のリスク最小化活動について記載している。令和 8 年 3 月 10 日の時点では、追加のリスク最小化活動として、再審査期間終了後に承認された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、承認日：令和 6 年 9 月 24 日）、及び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（承認日：令和 7 年 3 月 27 日）を含めて、ネフローゼ症候群における医療従事者向け資材（適正使用ガイド）が作成され提供されている。

<ul style="list-style-type: none"> ・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 	<ul style="list-style-type: none"> ・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：今回の再審査対象

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

難治性のネフローゼ症候群に対するリツキサン点滴静注 使用成績調査（全例調査）	
目的	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、リツキサン点滴静注 100 mg/リツキサン点滴静注 500 mg/リツキサン注 10 mg/mL を使用した患者における安全性及び有効性を確認する。
安全性検討事項	「infusion reaction」、「B 型肝炎ウイルス再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪」、「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」
有効性に関する検討事項	使用実態下のネフローゼ症候群における有効性
調査方法	中央登録方式（全例調査）
対象患者	ネフローゼ症候群に対して、本剤を使用予定の全ての患者
実施期間	平成 26 年 8 月～平成 30 年 10 月
目標症例数	小児（15 歳未満）300 例 （小児患者の調査予定例数を集積するまで、小児以外の患者も含めた全例を登録する。）
観察期間	本剤投与開始日から 2 年間（730 日）
実施施設数	227 施設
収集症例数	986 例（うち小児 445 例）
安全性解析対象症例数	981 例（うち小児 445 例）
有効性解析対象症例数	810 例（うち小児 429 例）
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 医療従事者向け資材の作成と提供の概要²⁾

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	
目的	本適応にて使用される診療科の多くは、本剤の使用経験が少ないと考えられることから、重要な特定されたリスクを中心とした安全性情報について情報提供を行い、適正使用を推進するため。
安全性検討事項	「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（Stevens-Johnson 症候群：SJS）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：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」
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> ・承認取得後、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）での使用が予定される施設に対して、医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼した。 ・企業ウェブサイトに掲載した。
実施期間	平成 26 年 9 月 12 日～継続中
備考	

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

使用成績調査（以下、「本調査」）における副作用の発現割合は 53.7%（527/981 例）に認められた。主な副作用（基本語で発現割合が 3%以上）は、口腔咽頭不快感 10.3%（101/981 例）、発熱 6.1%（60/981 例）、注入に伴う反応 4.6%（45/981 例）、上気道の炎症 4.5%（44/981 例）、発疹 4.5%（44/981 例）、インフルエンザ 3.9%（38/981 例）、咳嗽 3.4%（33/981 例）、上咽頭炎 3.2%（31/981 例）及び呼吸困難 3.0%（29/981 例）であった。重篤な副作用の発現割合は 10.8%（106/981 例）であり、4 例以上で認められた重篤な副作用は、発熱 1.3%（13/981 例）、無顆粒球症及び肺炎各 0.9%（各 9/981 例）、好中球数減少 0.8%（8/981 例）、胃腸炎 0.5%（5/981 例）、細菌性肺炎及びリンパ球数減少各 0.4%（各 4/981 例）であった。死亡例は 2 例（肺炎 1 例、原因不明 1 例）であり、いずれも適応外使用（成人期発症のネフローゼ症候群）の高齢者であった。承認時の臨床試験³⁾における副作用の発現割合（100%（54/54 例））と比べ、本調査における副作用発現割合は高くなく、発現した副作用の種類や重篤度について懸念となる事項は認められなかった。

安全性検討事項とされた本剤の重要な特定されたリスクのうち、本調査における「infusion reaction」、「B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪」、「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」及び「感染症」に関連する副作用等の発現状況は表 5 のとおりであった。

表 5 使用成績調査における副作用発現状況^{*1}

安全性評価対象症例数	981	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）
重要な特定されたリスク	—	—
infusion reaction ^{*2}	4 (0.4)	311 (31.7)
B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪 ^{*3}	0 (0)	1 (0.1)
汎血球減少 ^{*4}	0 (0)	0 (0)
白血球減少 ^{*5}	2 (0.2)	10 (1.0)
好中球減少 ^{*6}	16 (1.6)	10 (1.0)
無顆粒球症 ^{*7}	9 (0.9)	0 (0)
血小板減少 ^{*8}	0 (0)	2 (0.2)
感染症 ^{*9}	68 (6.9)	191 (19.5)

MedDRA/J version 21.1

下記において、MedDRA の器官別大分類を SOC、基本語を PT と略す。

^{*1}：使用成績調査の実施計画書に未設定の安全性検討事項は本表に記載していない。

^{*2}：本剤投与から翌日までに発現した本剤によるアナフィラキシー様症状を集計した。ただし、infusion reaction「あり」とされた患者にアナフィラキシー様症状として一般的な症状が報告されていない場合、infusion reaction と解釈可能な事象を infusion reaction とした。また、infusion reaction「なし」と報告された患者についても、本剤投与日又は本剤投与翌日

³⁾ 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）患者を対象とした臨床試験（小児期発症の難治性のネフローゼ症候群患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（試験番号 RCRNS-01、以下、「01 試験」）及び小児期発症の難治性のネフローゼ症候群患者を対象とした薬物動態試験（試験番号 RCRNS-02））におけるリツキシマブ（遺伝子組換え）投与例（54 例）の併合解析

に発現したアナフィラキシー様症状で infusion reaction との解釈が妥当と企業評価した事象は infusion reaction として集計した。

- *3: B型肝炎ウイルス再活性化を集計（症例毎に該否を判断）
- *4: MedDRA PT: 汎血球減少症を集計
- *5: MedDRA PT: 白血球減少症、白血球数減少を集計
- *6: MedDRA PT: 好中球減少症、好中球数減少、発熱性好中球減少症、顆粒球減少症、顆粒球数減少を集計
- *7: MedDRA PT: 無顆粒球症を集計
- *8: MedDRA PT: 血小板数減少を集計
- *9: MedDRA SOC: 感染症及び寄生虫症に含まれる事象のほか、医師より感染症として報告された事象、企業が感染症と判断した事象を集計

infusion reaction について、本調査における発現割合は、承認時の臨床試験³⁾における発現割合 63.0% (34/54 例) と比べて高い傾向は認められなかった。

B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪については、本調査では B型肝炎ウイルス再活性化の疑いが 1 例（非重篤）認められたが、処置なしで軽快した⁴⁾。

汎血球減少、白血球減少、好中球減少、無顆粒球症及び血小板減少について、本調査における発現割合は承認時の臨床試験³⁾におけるそれぞれの発現割合（0% (0/54 例)、16.7% (9/54 例)、16.7% (9/54 例)、0% (0/54 例) 及び 7.4% (4/54 例)）と比べて特段高い傾向は認められなかった。なお、承認時の臨床試験で認められなかった無顆粒球症については、今回の再審査対象の効能追加時に使用上の注意の重大な副作用の項に追記を行い、注意喚起を行っている。

感染症については、本調査における副作用の発現割合は、承認時の臨床試験³⁾における発現割合 90.7% (49/54 例) と比べて高い傾向は認められなかった。なお、表 5 に未記載の安全性検討事項については、再審査期間中の副作用発現状況等を踏まえ、安全性上の新たな懸念は認められず、現時点において新たな対応は不要と考えられた。

本調査における年齢区分別の副作用発現状況は表 6 のとおりであった。15 歳以上（536 例）と比べて 15 歳未満の小児（445 例）において副作用の発現割合が高い傾向であったが、承認時の臨床試験³⁾における副作用の発現割合（7 歳未満：100% (7/7 例)、7 歳以上 15 歳未満：100% (27/27 例)）と比べて高くなかった。また、小児では 15 歳以上と比べて感染症の発現割合が高い傾向であったが（7 歳未満：44.9% (44/98 例)、7 歳以上 15 歳未満：25.1% (87/347 例)、15 歳以上：19.4% (104/536 例)）、承認時の臨床試験³⁾における小児の感染症の発現割合（7 歳未満：100% (7/7 例)、7 歳以上 15 歳未満：92.6% (25/27 例)）と比べて高くなく、小児に特有の副作用は見られなかったことから、特段の懸念事項はないと考えた。

表 6 年齢区分別の副作用の発現状況（安全性解析対象症例）

7歳未満 (98例)	7歳以上15歳未満 (347例)	15歳以上 (536例)
発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）
67 (68.4)	221 (63.7)	239 (44.6)

本剤の投与量別（初回投与量 375 mg/m² 又は 500 mg/回）、及び本剤の投与速度別（初回の注入開始速度 25 mg/時又は 50 mg/時、初回の注入最大速度 200 mg/時又は 400 mg/時）の安全性については、本剤初回投与量（375 mg/m²）において副作用発現割合が高い傾向であったが、特段の問題

⁴⁾ 本調査では B型肝炎関連疾患として、本剤投与後に B型肝炎 DNA 測定陽性となった症例（1 例）を認めた（非重篤）。当該症例は、本剤投与前の B型肝炎ウイルスマーカー検査では陰性であった。

はなかった。また、再発時の本剤再投与時における安全性について、本剤初回投与後に再発し、再投与を行った症例（289例）における副作用発現割合は、初回投与時には49.5%（143/289例）、再投与時には25.6%（74/289例）であった。再投与時の副作用の発現割合は初回投与時と比べて高くなく、再投与時に特有の副作用も認めなかったことから、特段の問題はないと考えた。

なお、副作用発現に影響を及ぼす背景因子⁵⁾について検討した結果、年齢、本剤の初回投与量、原疾患の発症時期、免疫抑制剤併用の有無等において副作用発現割合に有意差が認められたが、新たな対応が必要な問題はないと考えた。

以上、本剤の安全性については、現時点で新たな懸念事項はなく、特段の対応は不要と判断した。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用⁶⁾のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は218例298件（重篤93例109件、非重篤139例189件）、予測できる重篤な副作用は399例581件であった。「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、主な副作用（基本語別で総数3例以上）は表7のとおりであった。なお、感染症報告⁷⁾はなかった。

表7 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（基本語別）

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	218	298	93	109	139	189
感染症および寄生虫症	42	46	34	38	8	8
歯肉炎	4	4	0	0	4	4
胃腸炎	6	6	3	3	3	3
肺炎*	7	7	7	7	0	0
誤嚥性肺炎	3	3	3	3	0	0
敗血症*	3	3	3	3	0	0
サイトメガロウイルス感染*	3	3	3	3	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）	13	13	9	9	4	4
皮膚乳頭腫	3	3	0	0	3	3
血液およびリンパ系障害	9	10	4	5	5	5
骨髄抑制	3	3	0	0	3	3
播種性血管内凝固	3	3	3	3	0	0
免疫系障害	8	10	3	3	6	7
血球貪食性リンパ組織球症	3	5	2	2	2	3
神経系障害	27	29	5	6	22	23
振戦	4	5	0	0	4	5
痙攣発作	4	4	3	3	1	1
胃腸障害	30	31	7	7	23	24
クローン病	8	8	5	5	3	3

⁵⁾ 性別、年齢、本剤の初回投与量（375 mg/m²又は500 mg/回）、初回投与時の本剤注入開始速度（25 mg/時又は50 mg/時）、初回投与時の本剤注入最大速度200 mg/時又は400 mg/時、原疾患の発症時期、免疫抑制剤併用の有無（本剤開始から24週以内の併用の有無）等

⁶⁾ ネフローゼ症候群に対して本剤が投与された症例に発現した副作用を集計した（再審査対象の効能・効果の他、難治性のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群、難治性に至っていないネフローゼ症候群も含む。）。また、再審査申請時点で本剤の適応外疾患（自己免疫性溶血性貧血等）への本剤の投与症例や、適応症に関する情報が得られなかった本剤投与症例に発現した副作用も集計対象に加えている。

⁷⁾ 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第68条の10第1項に基づき本品目の使用によるものと疑われるものとして報告された感染症

腸炎	3	3	0	0	3	3
腹水	3	3	0	0	3	3
齲齒	5	5	0	0	5	5
皮膚および皮下組織障害	28	32	2	2	26	30
アトピー性皮膚炎	6	6	2	2	4	4
乾癬	3	3	0	0	3	3
ざ瘡	4	5	0	0	4	5
脱毛症	7	7	0	0	7	7
腎および尿路障害	16	19	5	6	11	13
ネフローゼ症候群	4	4	1	1	3	3
一般・全身障害および投与部位の状態	10	10	8	8	2	2
死亡	3	3	3	3	0	0

MedDRA/J version (27.0)

* 転帰が死亡となった副作用は、「使用上の注意」から予測できない副作用として扱った。

いずれの副作用症例報告に関しても、原疾患や合併症などの患者要因の影響が考えられる症例の報告、情報不足により評価が困難な症例の報告等であり、本剤との関連性が明確な症例の報告が蓄積している副作用は認められていないことから、更なる注意喚起は不要と判断し、「使用上の注意」への追記等を行わず、今後も情報収集に努めることとした。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 使用成績調査

本調査における有効性は、無再発生存期間（投与開始日から再発日までの期間）を評価項目として検討した。有効性解析対象症例全体及び小児における無再発生存期間（中央値）は表 8 のとおりであった。承認時の臨床試験（01 試験）とは患者背景等が異なるため厳密な比較は困難であるが、本調査における無再発生存期間（中央値）はいずれも承認時の臨床試験（01 試験）における本剤投与群の無再発生存期間（中央値）を下回るものではなかった。

表8 無再発生存期間

	使用成績調査		承認時の臨床試験（01試験）※3		
	例数	無再発生存期間（日）※2 （中央値 [95%信頼区間]）		例数	無再発生存期間（日）※2 （中央値 [95%信頼区間]）
有効性解析対象全体※1	810	580.0 [511.0, 664.0]	中間解析	21	234.0 [170.0, 358.0]
7歳未満	94	377.0 [285.0, 506.0]	最終解析	24	267.0 [223.0, 374.0]
7歳以上15歳未満	335	406.0 [341.0, 498.0]			

※1 調査票収集症例986例（小児445例）から適応外使用例等を有効性解析対象から除外した。

除外例の内訳（重複含む）：適応外使用例（ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群若しくは成人期発症例への使用例153例（小児10例）、有効性評価不能例23例（小児9例）

※2 Kaplan-Meier法による推定

※3 18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した3歳以上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）の患者を対象とした。

本剤の有効性に影響を及ぼす背景因子⁸⁾について検討した結果、性別、年齢、初回投与量（375 mg/m² 又は 500 mg/回）、免疫抑制剤併用の有無、ステロイド併用の有無、脂質異常症（高脂血症

8) 性別、年齢、本剤の初回投与量（375 mg/m² 又は 500 mg/回）、初回投与時の本剤注入開始速度（25 mg/時又は 50 mg/時）、免疫抑制剤併用の有無（本剤開始から 24 週以内の併用の有無）等

等を含む)の有無等において無再発生存期間(中央値)に統計学的な有意差が認められたが、各群において無再発生存期間(中央値)が短かったいずれの群においても、その無再発生存期間(中央値)は承認時の臨床試験(01試験)における本剤投与群の無再発生存期間(中央値)を下回るものではなかった。また、本剤投与後の再発に対して再投与を行った症例(260例)の無再発生存期間は270.0日(中央値、95%信頼区間:[245.0,291.0]日)であり、承認時の臨床試験(01試験)の無再発生存期間を下回るものではなかった。

以上より、使用実態下における本剤の有効性に関して、特段の懸念点は認められないと判断した。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中において、医薬品医療機器総合機構(以下、「機構」)に報告した研究報告は28件あり、その概要は別添2のとおりであった。外国の措置報告はなかった。情報入手時点で添付文書改訂の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画(今回の再審査対象を含むネフローゼ症候群に限る。)については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した⁹⁾。

⁹⁾ ネフローゼ症候群(今回の再審査対象以外のネフローゼ症候群の効能・効果も含む。)における現時点までの副作用の発現状況等を踏まえ、今後も通常の医薬品安全性監視活動及び通常のリスク最小化活動を申請者が実施し、必要に応じて適切な措置を講じるのであれば、ネフローゼ症候群に係る追加のリスク最小化活動(ネフローゼ症候群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)は終了することで差し支えないと判断した。

本剤のネフローゼ症候群以外の効能・効果等に関する情報

販 売 名	リツキサン点滴静注100 mg リツキサン点滴静注 500 mg
承認の 効能・効果※	<ol style="list-style-type: none"> 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. 持続性及び慢性免疫性血小板減少症 7. 後天性血栓性血小板減少性紫斑病 8. 自己免疫性溶血性貧血 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、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. 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）注射液及びビットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与前投与
承認の 用法・用量※	<ol style="list-style-type: none"> 1. 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。 2. 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。 3. 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。 4. 7. 9. 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。 5. 6. 8. 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。 10. 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。 11. 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。 12. 13. 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。 14. 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。 <p><効能共通> 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。</p>
承認年月日	<ol style="list-style-type: none"> 1. 平成 13 年 6 月 20 日 (平成 15 年 9 月 19 日 効能・効果、用法・用量の追加) (平成 27 年 5 月 26 日 用法・用量の追加) 2. 平成 31 年 3 月 26 日 3. 4. 平成 25 年 6 月 14 日 5. 令和 5 年 8 月 23 日 6. 平成 29 年 6 月 26 日

	<ul style="list-style-type: none"> 7. 令和2年2月21日 8. 令和8年2月19日 9. 令和3年9月27日 10. 令和3年12月24日 11. 令和4年6月20日 12. 平成28年2月29日 (令和5年12月22日 効能・効果、用法・用量の追加) 13. 令和5年12月22日 14. 平成20年1月25日
再 審 査 期 間	<ul style="list-style-type: none"> 1. 10年 2. 10年 3. 4. 5. 6. 7. 8. なし 9. 10年 10. 10年 11. 10年 12. 10年 (令和5年12月22日に承認された追加の効能・効果の再審査期間は10年 (令和5年12月22日～令和15年12月21日)) 13. 10年 14. 1.の残余期間 (平成20年1月25日～平成23年6月19日)
備 考	※令和8年3月10日時点での効能・効果、用法・用量を記載している。

措置報告及び研究報告の概要

措置報告	該当なし
研究報告	<p>※感染症に関する報告</p> <p>①リツキシマブ療法を行った腎移植患者における感染症のリスクに関して、サイトメガロウイルス感染、肺炎がリツキシマブ投与群に多く観察されたとの報告（平成 27 年 3 月）</p> <p>②ナタリズマブ関連 PML（進行性多巣性白質脳症）とリツキシマブ関連 PML の患者背景の相違等に関する報告（平成 27 年 12 月）</p> <p>③腎移植患者におけるウイルス感染症及び真菌感染症発症に関して、リツキシマブ非投与群と比較して、リツキシマブ投与群で高頻度に発現した等との報告（平成 29 年 3 月）</p> <p>④ABO 血液型不適合腎移植患者において、リツキシマブ投与は感染症の発現率を上昇させ、リスクを増加させるとの報告（平成 29 年 11 月）</p> <p>⑤顕微鏡的多発血管炎、及び多発血管炎性肉芽腫症患者に対してリツキシマブをステロイドと併用した場合、重症感染症発現率、感染症死亡率を上昇させるとの報告（平成 30 年 5 月）</p> <p>⑥多発性硬化症患者において、COVID-19（新型コロナウイルス感染症）の発現とリツキシマブ投与に相関を認めたとの報告（令和 3 年 2 月）</p> <p>⑦悪性リンパ腫患者にリツキシマブ併用化学療法、特にステロイドを含む併用化学療法を施行した場合、COVID-19 の死亡率が高いとの報告（令和 3 年 4 月）</p> <p>⑧リウマチ疾患患者において、COVID-19 に関連した死亡のリスク因子にリツキシマブ治療が含まれたとの報告（令和 3 年 5 月）</p> <p>⑨リツキシマブ投与は、同種造血幹細胞移植後の遅発性細菌感染の有意なリスク因子であったとの報告（令和 3 年 12 月）</p> <p>⑩ネフローゼ症候群患者において、リツキシマブ併用例で感染症の発現率が高いとの報告（令和 4 年 12 月）</p> <p>⑪リウマチ疾患患者での COVID-19 に関連した死亡のリスク因子の一つが感染時のリツキシマブ使用であったとの報告（令和 5 年 10 月）</p> <p>⑫抗 CD20 抗体を投与された COVID-19 患者では、死亡のリスクが高かったとの報告（令和 6 年 5 月）</p> <p>⑬リツキシマブによる B 細胞枯渇療法を施行された COVID-19 患者では、COVID-19 関連死亡率が高かったとの報告（令和 6 年 6 月）</p> <p>⑭積極的なリツキシマブ治療を施行された低悪性度 B 細胞性リンパ腫患者では、COVID-19 による死亡リスクが高かったとの報告（令和 6 年 8 月）</p> <p>※血液毒性に関する報告</p> <p>⑮DLBCL（びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫）患者における R-CHOP 療法（リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン併用療法）施行後の好中球減少、発熱性好中球減少症の発現パターン及び発現に係るリスク因子に関する報告（平成 26 年 12 月）</p> <p>⑯再発難治性の低悪性度非ホジキンリンパ腫患者において、ベンダムスチン-リツキシマブ併用療法群ではベンダムスチン単独投与群と比較して有意にリンパ球が減少したとの報告（平成 27 年 3 月）</p> <p>⑰B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対するリツキシマブ治療群での遅発性好中球減少症のリスク因子として、「高齢」と「原病が進行期であること」が示唆されたとの報告（平成 27 年 6 月）</p> <p>⑱リツキシマブ併用化学療法による治療患者で、リツキシマブの累積投与回数が、重度の低γグロブリン血症や低γグロブリン血症の遷延の発現に影響するとの報告（平成 28 年 3 月）</p> <p>⑲R-CHOP 療法を施行された DLBCL 患者において、サルコペニア状態は発熱性好中球減少症の独立したリスク因子であるとの報告（平成 28 年 12 月）</p> <p>⑳リツキシマブを投与したリウマチ患者の遅発性好中球減少症発現率及び無再燃生存に対する FCGR（Fcγ 受容体）遺伝子多型の影響に関する報告（平成 29 年 5 月）</p> <p>※その他の報告</p> <p>㉑C 型肝炎ウイルス陽性の DLBCL 患者において、R-CHOP 療法群は CHOP 療法群と比較して、肝毒性の発現が有意に高く、全生存期間が有意に短かったとの報告（平成 26 年 10 月）</p> <p>㉒リツキシマブの投与を受けた B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者における infusion reaction 発現のリスク因子に関する報告（平成 26 年 10 月）</p> <p>㉓B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者において、リツキシマブと化学療法剤の併用群で認知機能の低下を示す所見が認められたとの報告（平成 27 年 4 月）</p> <p>㉔B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者において、R-CHOP 療法群では CHOP 療法群と比較して</p>

	<p>間質性肺炎の発現率が有意に高い傾向であったとの報告（平成 27 年 5 月）</p> <p>②⑤NHL（非ホジキンリンパ腫）患者において、R-CHOP 療法群では CHOP 療法群と比較して、甲状腺機能異常、血清 IL-6 及び IL-1β 値の上昇等の発現が有意に高かったとの報告（平成 28 年 11 月）</p> <p>②⑥CLL（慢性リンパ性白血病）患者において、抗 CD20 抗体による治療とそれ以外の治療でメタ解析を実施した結果、リツキシマブ群で有害事象の頻度増加が観察されたとの報告（平成 29 年 1 月）</p> <p>②⑦リツキシマブを含む化学療法が誘因の B 型肝炎再活性化による B 型急性肝不全の発症傾向に関する報告（平成 30 年 12 月）</p> <p>②⑧腎移植患者において、リツキシマブ投与が有意な悪性腫瘍発生の関連因子であったとの報告（令和 5 年 4 月）</p>
備考	