

審議結果報告書

平成 28 年 2 月 24 日
医薬・生活衛生局審査管理課

[販 売 名] リツキサン注10mg/mL
[一 般 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
[申請年月日] 平成 27 年 6 月 26 日

[審 議 結 果]

平成 28 年 2 月 5 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年とされた。

[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。
- ・ ABO 血液型不適合肝移植については、国内での使用経験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。

審査報告書

平成 28 年 1 月 21 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]	リツキサン注 10mg/mL
[一 般 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
[申 請 年 月 日]	平成 27 年 6 月 26 日
[剤 形 ・ 含 量]	1 瓶（10 又は 50mL）中にリツキシマブ（遺伝子組換え）100mg 又は 500mg を含有する注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品及び（6）新用量医薬品
[特 記 事 項]	希少疾病用医薬品（指定番号：（27 薬）第 361 号、平成 27 年 5 月 25 日付薬食審査発 525 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
[審査担当部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 28 年 1 月 21 日

[販 売 名] リツキサン注 10mg/mL
[一 般 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
[申請年月日] 平成 27 年 6 月 26 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、ABO 血液型不適合腎移植及び ABO 血液型不適合肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に対する本薬の有効性は期待でき、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・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]

1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫
2. 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患
3. ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
4. 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）
5. 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
6. 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

（下線部追加）

[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 375mg/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 375mg/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。
<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 375mg/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。
<ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に用いる場合>
通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/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）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 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 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 500mg までとする。

<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 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 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 (^{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 $250\text{mg}/\text{m}^2$ 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10倍に希釈調製し使用する。

（下線部追加）

[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。
- ・ ABO血液型不適合肝移植については、国内での使用経験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。

審査報告 (1)

平成 27 年 11 月 20 日

I. 申請品目

[販 売 名] リツキサン注 10mg/mL
[一 般 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
[申請年月日] 平成 27 年 6 月 26 日
[剤形・含量] 1 瓶 (10 又は 50mL) 中にリツキシマブ (遺伝子組換え) 100mg 又は 500mg を含有する注射剤

[申請時効能・効果] 1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫
2. 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患
3. ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
4. 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)
5. 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
6. 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

(下線部追加)

[申請時用法・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 375mg/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 375mg/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。

<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 375mg/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。

<ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に用いる場合>

通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 375mg/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) 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 375mg/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 500mg までとする。

<ABO 血液型不適合腎移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制>

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 375mg/m²を移植術14日前及び1日前に2回点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。

<ABO血液型不適合肝移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制>

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 375mg/m²を移植術2週間以上前に1回点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。1回投与で抗A抗B抗体価の低下、またはB細胞数の減少が不十分な場合には、さらに1回の追加投与ができる。

<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250mg/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10倍に希釈調製し使用する。

（下線部追加）

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」は提出されていない。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

リツキサン注 10mg/mL（以下、「本剤」）は、リツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）を有効成分とする注射剤である。本薬は、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、CD20抗原に特異的に結合してB細胞を傷害する。

ABO血液型不適合移植は、ABO式血液型が異なるレシピエントとドナー間で行われる移植である。ABO血液型が不適合の場合、ドナーからレシピエントに血液型糖鎖抗原が持ち込まれることにより、レシピエントの血液中に存在する抗血液型抗体や、レシピエントの体内で新たに産生された抗血液型抗体と、抗原抗体反応を起こし、移植臓器における血栓形成、出血、梗塞、壊死が起り、廃絶に至る¹。そのため、1970年代以前は、ABO血液型不適合移植は禁忌とされてきたが、その後、脾臓の摘出（以下、「脾摘」）や血漿交換等の方法が考案され、ABO血液型不適合移植の成功例も見られるようになった。しかし、脾摘は侵襲性があり、レシピエントが易感染性になる可能性があること、脾摘だけでは拒絶反応の回避が不十分な場合もあること等の問題があった。本薬は一時的に体内のB細胞を枯渇状態にするため、抗血液型抗体の*de novo*産生を抑制し、抗A抗B抗体に関連する抗体関連型拒絶反応を抑制すると考えられたことから、主にABO血液型不適合腎移植で、本邦では2000年頃から脾摘に代わる手段として使用が検討され始めた²。

¹ 腎移植のすべて、メジカルビュー社、2009、ABO血液型不適合移植の新戦略-2010-、日本医学館、2010

² 今日の移植 27: 124-136、2014、腎移植のすべて、メジカルビュー社、2009

本邦では、脳死又は心停止ドナーからの臓器提供数が海外に比べて少ないため、生体臓器移植の占める割合が高い。また、本邦における生体臓器移植のドナーは、一般社団法人 日本移植学会の倫理指針³に基づき、原則として、6親等内の血族又は配偶者、3親等内の姻族に限定されることから、ABO血液型不適合移植が行われることが多い。2013年に実施された腎移植及び肝移植のうち生体移植の占める割合は、米国では、腎移植で約30%及び肝移植で約4%であるのに対し⁴、本邦ではともに約90%で⁵、年間のABO血液型不適合移植は腎移植で約200例、肝移植で約60例と報告されている⁶。近年本邦では、ABO血液型不適合の腎及び肝移植の術前に抗体関連型拒絶反応の抑制を目的として、本薬が使用される場合が多く、2001年から2012年の間に実施されたABO血液型不適合の腎移植の約60~70%、肝移植のうち約70%において、本薬が投与されていることが報告されている⁷。

このような状況を踏まえ、特定非営利活動法人 日本移植者協議会より医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議に対して、本薬に対する「(臓器移植時の)血液型不適合、液性拒絶反応」の効能・効果の追加について要望書が提出された。医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議における検討の結果、「ABO血液型不適合の腎移植における液性拒絶反応の抑制」に対して「医療上の必要性が高い」と判断されたことから、対象効能・効果を「ABO血液型不適合の腎移植における液性拒絶反応の抑制」とした上で、平成22年12月13日に厚生労働省から開発要請が行われ、申請者は、国内におけるABO血液型不適合腎移植患者を対象とした臨床試験を実施した。また、申請者は、腎移植に次いで国内における生体移植の実施件数が多い肝移植についても、日本肝移植研究会によるABO血液型不適合肝移植に関する本薬の国内使用実態調査の結果、国内外の成書及び公表文献等に基づき、本申請内容に含めることが可能と考え、今般の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請に至った。

本邦では、本剤は、2001年6月に「CD20陽性の下記疾患：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・効果で承認されて以降、2003年9月に「CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫」、2008年1月に「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」、2013年6月に「免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患」及び「ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎」、2014年8月に「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・効果が承認されている。海外では、2015年10月時点で125の国又は地域で承認されているが、ABO血液型不適合腎及び肝移植に関する効能・効果で承認されている国又は地域はない。

なお、本剤は、「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」を予定される効能・効果として、2015年5月25日付で希少疾病用医薬品に指定(指定番号(27薬)第361号)されている。

2. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

³ 一般社団法人 日本移植学会ホームページ (http://www.asas.or.jp/jst/pdf/info_20120920.pdf) (2015年10月23日アクセス)

⁴ American Journal of Transplantation 15: 8-10, 2015

⁵ 移植 49: 240-260, 2014、移植 49: 261-274, 2014

⁶ 今日の移植 27: 124-136, 2014、移植 49: 261-274, 2014

⁷ ABO血液型不適合移植の新戦略-2013-, 日本医学館, 2013、今日の移植 27: 124-136, 2014、Am J Transplant 14: 102-114, 2014

生物薬剤学試験に関する資料は提出されていない。

本申請において評価資料として提出された臨床試験 (IDEC-C2B8-T1 試験) では、血中本薬濃度及びヒト抗キメラ抗体 (human anti-chimeric antibody : 以下、「HACA」) の測定には ELISA 法が用いられ、それぞれの定量下限値は 5ng/mL 及び 5.0RU/mL⁸であった。また、末梢血中 B 細胞数の測定⁹にはフローサイトメトリー法が用いられた。

(ii) 臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

(1) ABO 血液型不適合腎移植患者における国内一般臨床試験 (5.3.5.2-1 : 試験番号 IDEC-C2B8-T1 <2011 年 12 月～2014 年 5 月>)

試験の概略は、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<提出された資料の概略> (1) ABO 血液型不適合腎移植患者における国内一般臨床試験」の項参照。

総投与症例 20 例のうち 16 例が薬物動態解析対象集団¹⁰とされた。用法・用量は、本薬 375mg/m²/回を腎移植 14 日前及び 1 日前に合計 2 回投与することとされ、16 例のうち本薬の 2 回目投与が行われなかった 1 例¹¹を除く 15 例の血中薬物動態パラメータは、AUC_{0-t} は 178±38.5mg・h/mL、t_{1/2} は 172±112 時間、全身クリアランスは 20.5±8.84mL/h であった (以上、平均値±標準偏差)。また、末梢血中の CD19 陽性細胞及び CD20 陽性細胞はいずれも腎移植 7 日前には枯渇状態になり、腎移植 36 週～48 週後に回復し始める傾向が認められた。

HACA は、本試験におけるいずれの症例においても認められなかった。

(2) ABO 血液型不適合肝移植患者を対象とした国内実態調査 (2013 年) (5.3.5.2-2 : 移植 50: 62-77, 2015)

調査の概略は、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<提出された資料の概略> (2) ABO 血液型不適合肝移植患者を対象とした国内実態調査 (2013 年)」の項参照。

日本肝移植研究会レジストリーに登録された 2013 年の ABO 血液型不適合肝移植症例のうち、CD19 陽性細胞の推移が確認できた 13 例について、全例で移植直前までに CD19 陽性細胞が枯渇状態となっていた。また、移植 3 ヶ月後に CD19 陽性細胞が 5%以上に回復した症例は 3 例であった。

<審査の概略>

申請者は、ABO 血液型不適合腎及び肝移植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。

既承認効能・効果の疾患の患者に投与した場合の本薬の AUC と比べ、IDEC-C2B8-T1 試験における本薬の AUC は低い傾向が認められた。既承認用法・用量に比べ、ABO 血液型不適合腎及び肝移植患者における本薬の総投与回数は少ないことから、ABO 血液型不適合腎及び肝移植患者において、本薬の曝露量が高くなる懸念は小さいと考えられる。また、IDEC-C2B8-T1 試験及び ABO 血液型不適合肝移植を対象とした国内実態調査の結果では、いずれも本薬投与後に B 細胞の枯渇が認められ

⁸ RU : Relative Unit. 5.0RU/mL は、XXXXXXXXXX 換算で約 5ng/mL に相当する。

⁹ B 細胞数は CD20 及び CD19 陽性細胞数を測定することで集計された。

¹⁰ 実施計画書の規定どおりに採血が行われ、採血時間の確認ができた症例

¹¹ ドナーの事情による移植の延期

ている。以上より、本薬を ABO 血液型不適合腎又は肝移植患者に投与したときに薬物動態学的に問題となる点は、現時点では特にないと考える。

機構は、本薬の既承認の効能・効果に対して投与した場合と比較して、ABO 血液型不適合腎又は肝移植患者に投与した場合の薬物動態に問題となる点は、現時点では特にないと考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、ABO 血液型不適合腎移植患者を対象とした国内一般臨床試験成績、参考資料として、ABO 血液型不適合肝移植患者における本薬の使用実態調査に関する公表文献が提出された。

(1) ABO 血液型不適合腎移植患者における国内一般臨床試験 (5.3.5.2-1: 試験番号 IDEC-C2B8-T1 試験 <2011 年 12 月～2014 年 5 月>) (以下、「腎移植国内試験」)

ABO 血液型不適合腎移植が予定されている 16 歳～74 歳の慢性腎臓病 (CKD) ステージ¹²第 4 期又は第 5 期の末期腎不全患者を対象に、本薬の有効性と安全性を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内 7 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 375mg/m²/回を腎移植 14 日前及び 1 日前に合計 2 回投与することとされた¹³。

総投与症例 20 例のうち、本薬投与後に移植が行われなかった 2 例¹⁴を除く 18 例が Full Analysis Set (以下、「FAS」)、移植直前の抗 A 抗 B 抗体価が 256 倍と高値であった 1 例を除く 17 例が Per Protocol Set (以下、「PPS」)¹⁵とされ、PPS が主な有効性の解析対象集団とされた。また、総投与症例 20 例全例が安全性解析対象集団とされた。

有効性について、抗血液型抗体に起因する抗体関連型拒絶反応¹⁶の無発現率、腎生着率、拒絶反応無発現率¹⁷、生存率は表 1 のとおりであった。

¹² エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009, 日本腎臓学会編, 東京医学社, 2009

¹³ 移植前の脱感作療法として、腎移植 28 日前からミコフェノール酸モフェチル (20mg/kg/日) 及びプレドニゾロン又はメチルプレドニゾロンの投与 (プレドニゾロン換算 10mg/日) が開始され、タクロリムス水和物 (0.15～0.20mg/kg/日) が腎移植 2 日前から又はシクロスポリン (6～8mg/kg/日) が腎移植 1 日前から投与された。抗血液型抗体価に応じ、腎移植前は 4 回の範囲内で血漿交換を実施することとされた。バシリキシマブは移植当日と移植 4 日後に 20mg/回が投与された。腎移植当日に、各医療機関の免疫抑制プロトコルに従い、プレドニゾロン又はメチルプレドニゾロン、ミコフェノール酸モフェチル、タクロリムス水和物又はシクロスポリン等が投与された。移植は医療機関の移植用腎採取術及び生体腎移植術に従って行われた。腎移植後の免疫抑制療法は各医療機関の免疫抑制プロトコルに従い行われた。抗血液型抗体価の上昇を認める場合には、血漿交換を腎移植後 2 回まで実施することとされた。

¹⁴ 1 例はドナーの事情による腎移植の延期、1 例は有害事象発現 (本薬 1 回目投与後に発現した十二指腸潰瘍) による治験中止

¹⁵ 登録基準・除外基準に適合し、移植直前の抗 A 抗 B 血液型抗体価が 32 倍以下であり、治験薬が本治験実施計画書通りに 2 回投与され、腎移植が行われた症例が PPS とされた。なお、移植直前の抗 A 抗 B 血液型抗体価が 32 倍以下に低下しない症例は、治験責任医師等の判断により移植は可能とされたが、PPS からは除外された。

¹⁶ 抗血液型抗体に起因する抗体関連型拒絶反応の定義: ①抗血液型抗体の上昇、②治験責任医師又は治験分担医師が抗体関連型拒絶反応に関連すると判断した臨床症状・兆候、又は検査・画像診断上の異常のいずれか 1 つ以上を認める、及び③移植 4 週間までに腎生検を行い、病理学的診断により、Banff 分類 2007 で抗体関連型拒絶反応を認める、の 3 要件を全て認めた場合。

¹⁷ 抗 HLA 抗体に起因する抗体関連型拒絶反応及び細胞性拒絶反応等を含む拒絶反応

<表 1 有効性の結果>

	評価時期	FAS (18 例)	PPS (17 例)
抗血液型抗体による抗体関連型拒絶反応無発現率	4 週後	100% (18)	100% (17)
腎生着率	24 週後	100% (18)	100% (17)
	48 週後	100% (18)	100% (17)
拒絶反応無発現率 ^{a)}	24 週後	94.4% (17)	94.1% (16)
	48 週後	94.4% (17)	94.1% (16)
生存率	24 週後	100% (18)	100% (17)
	48 週後	100% (18)	100% (17)

a) 抗 HLA 抗体に起因する抗体関連型拒絶反応発現例が 1 例に認められた

安全性について、有害事象は全例に、副作用は 90.0% (18/20 例) に認められた。2 例以上に認められた有害事象を表 2、副作用を表 3 に示す。

<表 2 2 例以上に認められた有害事象>

事象名	割合 (例数)	事象名	割合 (例数)	事象名	割合 (例数)
全体	100% (20)	高カリウム血症	20.0% (4)	口腔咽頭不快感	10.0% (2)
嘔吐	50.0% (10)	蕁麻疹	15.0% (3)	口内炎	10.0% (2)
発熱	45.0% (9)	そう痒症	15.0% (3)	胃潰瘍	10.0% (2)
下痢	45.0% (9)	悪寒	15.0% (3)	腎移植拒絶反応	10.0% (2)
悪心	40.0% (8)	頭痛	15.0% (3)	低ナトリウム血症	10.0% (2)
鼻咽頭炎	35.0% (7)	血圧上昇	15.0% (3)	低カルシウム血症	10.0% (2)
過敏症	25.0% (5)	サイトメガロウイルス血症	15.0% (3)	耐糖能低下	10.0% (2)
サイトメガロウイルス感染	25.0% (5)	尿路感染	15.0% (3)	体重増加	10.0% (2)
腎性貧血	20.0% (4)	不眠症	15.0% (3)	高血圧	10.0% (2)
倦怠感	20.0% (4)	低カリウム血症	15.0% (3)	感覚鈍麻	10.0% (2)
貧血	20.0% (4)	発疹	10.0% (2)	脱毛症	10.0% (2)
便秘	20.0% (4)	呼吸困難	10.0% (2)	ざ瘡	10.0% (2)
腹部不快感	20.0% (4)	帯状疱疹	10.0% (2)	毛包炎	10.0% (2)
血圧低下	20.0% (4)	上気道感染	10.0% (2)	創合併症	10.0% (2)
食欲減退	20.0% (4)	上気道の炎症	10.0% (2)	創傷	10.0% (2)
低アルブミン血症	20.0% (4)	咳嗽	10.0% (2)		

MedDRA/J ver.16.1

<表 3 2 例以上に認められた副作用>

事象名	割合 (例数)	事象名	割合 (例数)	事象名	割合 (例数)
全体	90.0% (18)	悪寒	15.0% (3)	帯状疱疹	10.0% (2)
発熱	40.0% (8)	血圧上昇	15.0% (3)	口腔咽頭不快感	10.0% (2)
サイトメガロウイルス感染	25.0% (5)	鼻咽頭炎	10.0% (2)	上気道の炎症	10.0% (2)
サイトメガロウイルス血症	15.0% (3)	嘔吐	10.0% (2)		
尿路感染	15.0% (3)	倦怠感	10.0% (2)		

MedDRA/J ver.16.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 8 例（「十二指腸潰瘍」¹⁸、「上気道炎」、「尿路感染」、「腎移植後微小血管障害」、「サイトメガロウイルス感染」、「移植腎機能障害」、「手足口病及び発熱」、「帯状疱疹」）に認められ、そのうち、「腎移植後微小血管障害」及び「移植腎機能障害」各 1 例を除いて治験薬との関連性が否定されなかったが、全例で回復又は軽快が確認された。

¹⁸ FAS から除外された 1 例と同一症例。移植 2 週間前に本薬 1 回目投与の 6 日後、嘔吐や大量下血が確認され、十二指腸潰瘍と診断された。手術等の処置により回復したが、腎移植は延期された。十二指腸潰瘍発現の 18 日前からミコフェノール酸モフェチル、メチルプレドニゾロンを服用しており、本薬も含めこれらの薬剤には消化管出血の副作用が知られているため関連性を否定できないと治験責任医師により判断された。

(2) ABO 血液型不適合肝移植患者を対象とした国内実態調査 (2013 年) <5.3.5.2-2 : 移植 50: 62-77, 2015、以下、「2013 年国内実態調査」>

日本肝移植研究会レジストリーに登録された肝移植症例のうち、2013 年に実施された ABO 血液型不適合移植症例で本薬が使用された患者について使用実態が調査された。

本薬が投与されたのは、成人 33 例 (19 歳～68 歳：中央値 53 歳) 及び小児 4 例 (1 歳 3 ヶ月～5 歳 3 ヶ月：中央値 3 歳) であった。なお、成人 33 例中 23 例 (69.7%) で移植前又は移植時に脾臓の摘出 (以下、「脾摘」) が行われた。移植前の免疫抑制剤投与 (タクロリムス水和物、ミコフェノール酸モフェチル、ミゾリビン等) は 33 例中 22 例 (66.7%)、移植前の血漿交換は 33 例中 25 例 (75.8%) で行われていた。

投与量は表 4 のとおりであった。

<表 4 本薬の投与量>

用量	成人 (33 例)	小児 (4 例)
375mg/m ²	36.4% (12)	75.0% (3)
100mg/m ²	-	25.0% (1)
500mg/body	48.5% (16)	-
300mg/body	12.1% (4)	-
100mg/body	3.0% (1)	-

なお、成人の 375mg/m² 投与例における投与量は、個体あたりに換算すると全例で 500mg/body を超えていた (607±75mg/body [509～726mg/body] (平均値±標準偏差 [範囲]))。

投与回数は、成人では、87.9% (29/33 例) で 1 回であり、500mg/body の 2 例、300mg/body 及び 100mg/body の各 1 例では 2 回であった。小児では、375mg/m² の 3 例は 1 回、100mg/m² の 1 例は 2 回であった。成人 33 例における本薬の初回投与日の中央値は移植 14 日前 (範囲: 7 日前～98 日前) であった。

有効性について、成人における移植 1 年後時点の抗体関連型拒絶反応¹⁹の無発現率は 90.9%、生存率は 81.8% であった。なお、成人では、抗体関連型拒絶反応は 3 例で認められたが、これらは本薬 375mg/m² 以外の投与量 (100mg/body 又は 300mg/body) が投与された症例であった。小児の 4 例²⁰については、全例で抗体関連型拒絶反応の発現は認めず、生存が確認された。

安全性について、有害事象は 78.4% (29/37 例) に、副作用は 51.4% (19/37 例) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は表 5 のとおりであった。2 例以上に認められた副作用は、「サイトメガロウイルス血症」29.7% (11/37 例)、「発熱」16.2% (6/37 例)、「細菌感染症」16.2% (6/37 例)、「ほてり」8.1% (3/37 例)、「全身倦怠感 (虚脱感、無力感)」8.1% (3/37 例)、「血小板減少」8.1% (3/37 例)、「ウイルス感染症」8.1% (3/37 例)、「貧血」5.4% (2/37 例)、「悪寒」5.4% (2/37 例) であった。

¹⁹ 抗体関連型拒絶反応は放射線学的所見 (CT による肝の広範な壊死及び胆管造影による肝内胆管硬化像を伴う難治性の胆道炎を認めた場合) 及び病理学的所見 (臨床検査で肝酵素の上昇を認め、移植片の生検組織において C4d の沈着あるいは門脈領域浮腫・壊死を認めた場合) に基づき診断された。

²⁰ 観察期間の中央値 477.5 日 [範囲: 283～617 日]

<表 5 2例以上に認められた有害事象>

事象名	割合 (例数)	事象名	割合 (例数)	事象名	割合 (例数)
全体	78.4% (29)	白血球減少	13.5% (5)	ほてり	8.1% (3)
細菌感染症	45.9% (17)	悪寒	13.5% (5)	総ビリルビン上昇	5.4% (2)
サイトメガロウイルス血症	45.9% (17)	腎機能障害 (急性腎不全)	10.8% (4)	呼吸苦	5.4% (2)
貧血	29.7% (11)	ウイルス感染症	10.8% (4)	四肢浮腫	5.4% (2)
血小板減少	27.0% (10)	全身倦怠感 (虚脱感、無力感)	10.8% (4)	体幹浮腫	5.4% (2)
発熱	27.0% (10)	低血圧 (血圧下降)	8.1% (3)		
好中球減少	13.5% (5)	肝胆道系障害	8.1% (3)		

死亡例は成人に6例認められた。死因は、「脾動脈破裂」、「食道静脈瘤破裂」、「肝不全」、「移植肝のC型肝炎再燃」、「C型肝炎に対する抗ウイルス剤療法による肺アスペルギルス症」及び「抗体関連拒絶後の敗血症」が各1例であり、このうち、「移植肝のC型肝炎再燃」、「C型肝炎に対する抗ウイルス剤療法による肺アスペルギルス症」及び「抗体関連拒絶後の敗血症」については本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な有害事象は7例23件に認められ、内訳は、「低血圧」が3件、「腹膜炎」、「貧血」及び「総ビリルビン上昇」が各2件、「胆嚢炎」、「腹腔内感染」、「硬化性胆管炎」、「血小板減少」、「発熱」、「悪寒」、「腎機能障害」、「食道静脈瘤」、「C型肝炎急性増悪（劇症肝炎）」、「真菌感染症（肺アスペルギルス症）」、「肝不全に伴う呼吸状態の悪化」、「血清クレアチニン上昇」、「BUN上昇」、「CRP上昇」が各1件であった（死亡例と同一症例を含む）。

(3) ABO血液型不適合肝移植患者を対象とした国内実態調査(2012年) <5.3.5.2-3: Am J Transplant 14: 102-114, 2014、以下、「2012年国内実態調査」>

1991年から2011年にABO血液型不適合肝移植が実施された16歳以上の381例（16歳～70歳：中央値52歳）を対象に検討が行われた。381例のうち本薬が投与されたのは259例であった。なお、259例中169例（65.3%）で移植前又は移植時に脾摘が行われた。

投与量は、375mg/m²が49例、300mg/bodyが60例及び500mg/bodyが113例であった。投与回数は、1回投与が225例、2回投与が22例及び3回投与が12例であった。本薬初回投与から移植までの日数は0日～66日であり、移植前6日以内に初回投与が行われた症例は22例であった。

有効性について、本薬の投与有無別の抗体関連型拒絶反応²¹無発現率は、本薬投与群93.8%及び本薬非投与群76.5%であった。5年生存率は、本薬投与群69.6%及び本薬非投与群48.4%であった。なお、本薬投与群のうち、投与量又は投与回数が多いほど抗体関連型拒絶反応の発現率が低かった。

安全性について、本薬投与群及び非投与群の感染症の発現率²²は、細菌感染症について約32%及び約36%、真菌感染症について4%及び19%、サイトメガロウイルス感染症について約45%及び約53%で、本薬投与群で高い傾向は認められなかった。なお、本薬投与群のうち、投与量が多い症例でサイトメガロウイルス感染症、投与回数が多い症例で真菌感染及びサイトメガロウイルス感染症の発現率が高かった。

副作用は4例（腎機能障害、敗血症、好中球減少、及び肺浮腫各1例）に認められた。好中球減少は300mg/bodyの初回投与後に、腎機能障害、敗血症及び肺浮腫は500mg/bodyを2回又は3回投

²¹ 抗体関連型拒絶反応は臨床所見（臨床検査による肝酵素の著明な上昇を伴うコンピューター断層撮影による肝壊死及び胆道造影検査において進行した肝内胆管硬化像を認める難治性胆道炎）に基づき診断された。

²² 細菌感染症及びサイトメガロウイルス感染症の発現率は文献中のグラフから読み取った値を記載した

与後に発現した。腎機能障害の1例は上腸間膜動脈における大量の血栓により移植63日後に死亡した。また、敗血症の1例は移植202日後に死亡した。残りの2例は回復した。

<審査の概略>

(1) 有効性について

申請者は、本薬のABO血液型不適合腎移植及び肝移植に対する有効性について以下のように説明している。

1) ABO血液型不適合腎移植について

本邦では、現在、ABO血液型不適合の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の抑制を効能・効果として承認された医薬品はないこと、ABO血液型不適合移植の主な前処置として実施されてきた脾摘は侵襲を伴うこと等を踏まえ、腎移植国内試験は非盲検非対照試験として実施し、公表文献等の成績と比較して本薬の有効性を評価することとした。公表文献は、「PubMed」（2015年1月7日時点）を用い、「rituximab」、「ABO」、「incompatible」、「transplant」、「kidney」又は「renal」を検索語として抽出された報告から、本薬の用法・用量、有効性の結果が記載されていることが確認された公表文献（症例報告等を除く）について検討した。以下では、腎移植国内試験と主な国内公表文献の成績について検討した。

腎移植国内試験（PPS）における移植24週後の拒絶反応無発現率は94.1%（16/17例）、48週後の腎生着率及び生存率は100%（17/17例）であった（表1）。国内外の公表文献^{23,24}における成績は、次のとおりであった。本薬が投与されたABO血液型不適合腎移植患者²⁵の6ヵ月時点の抗体関連型拒絶反応無発現率は91.7%及び96.5%²³、1年腎生着率は95.7%～100%及び1年生存率は100%であった²⁴。本薬は投与されず脾摘をしたABO血液型不適合腎移植患者における6ヵ月時点の拒絶反応無発現率は80.4%及び86.7%²³、1年腎生着率は92.1%～97.0%²⁴であった。以上の公表文献で報告されている成績は腎移植国内試験と同程度であった。また、腎移植国内試験の成績は、従来、ABO血液型不適合腎移植で実施されてきた脾摘の成績にも劣らないと考えられた。

以上より、ABO血液型不適合腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に対する本薬の有効性は期待できると考える。

なお、国内外の成書等²⁶には、ABO血液型不適合腎移植における抗体関連型拒絶反応に対して本薬の投与が有用である旨が記載されている。

2) ABO血液型不適合肝移植について

ABO血液型不適合肝移植においても、腎移植と同様に、抗体関連型拒絶反応の抑制を目的として本薬が使用される場合が多くなっているが、肝移植では本薬の投与に際して、患者の状態によって投与日が変更される場合が多いこと等から、臨床試験の実施は難しいと考えた。

さらに、ABO血液型不適合肝移植後の抗体関連型拒絶反応も腎移植と同じ機序で発現すると考えられることから、本薬の作用機序を踏まえると、基本的に本薬は移植臓器の種類を問わず、ABO

²³ Contrib Nephrol 162: 61-74, 2009、Am J Transplant 12: 469-476, 2012

²⁴ ABO血液型不適合移植の新戦略-2010-, 日本医学館, 2010、Clinical Transplantation 25: 878-884, 2011、Am J Transplant 12: 469-476, 2012、他

²⁵ 文献中には脾摘の有無に関する情報がない

²⁶ Comprehensive Clinical Nephrology, 5th Ed, Elsevier/Saunders、National Kidney Foundation Primer on Kidney Diseases, 6th Ed, Elsevier/Saunders、腎疾患・透析最新の治療 2014-2016, 南江堂、腎移植のすべて, メジカルビュー社, 2009、他

血液型不適合移植後の抗体関連型拒絶反応の抑制に対して有効性を示すと考えた。したがって、国内使用実態調査の結果及び腎移植国内試験等に基づき、本薬の有効性を検討した。

ABO 血液型不適合肝移植の 2013 年国内実態調査では、成人及び小児における移植 1 年後の抗体関連型拒絶反応の無発現率はそれぞれ 90.9%及び 100%、移植 1 年後の生存率はそれぞれ 81.8%及び 100%であった。以上の使用実態調査における成績は、腎移植国内試験と概ね同様の結果と考える。また、2013 年国内実態調査では、本薬の投与有無別の検討がなされていないため、2012 年の国内の生体肝移植の実態に関する公表文献（以下、「2012 年国内実態調査」）²⁷も用いて検討した。2012 年国内実態調査では、ABO 血液型不適合肝移植に際して本薬の術前投与が行われていた症例は 68.0%（259/381 例）であった。抗体関連型拒絶反応の無発現率は本薬投与群 93.8%及び本薬非投与群では 76.5%、5 年生存率は本薬投与群では 69.6%及び本薬非投与群では 48.4%であり、本薬投与群の方が抗体関連型拒絶反応の無発現率及び生存率は高い傾向が認められた。

また、移植時の脾摘については、腎移植国内試験では実施しない規定となっていたが、肝移植では 2013 年国内実態調査で 69.7%（23/33 例）、2012 年国内実態調査で 65.3%（169/259 例）の症例で、本薬の投与と脾摘が併用されていた。これは、肝移植では、腎移植と異なり、肝硬変等に起因した脾腫に伴う血小板減少への対処、small for size syndrome²⁸予防等の目的で、ABO 血液型不適合の有無に関わらず、脾摘が行われるためである²⁹。肝移植での 2012 年の国内実態調査では、脾摘の有無により抗体関連型拒絶反応の無発現率及び生存率に特に差異は認められていない。

以上を踏まえると、2013 年国内実態調査及び 2012 年国内実態調査における本薬投与群の結果から、ABO 血液型不適合肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に対する本薬の有効性は期待できると考える。

なお、国内外の成書等³⁰には、ABO 血液型不適合肝移植における抗体関連型拒絶反応に対して本薬の投与が有用である旨が記載されている。

機構は以下のように考える。

国内における臓器移植の実態等を踏まえると、腎移植国内試験を非盲検非対照としたことは理解できる。腎移植国内試験で移植 24 週時点の拒絶反応無発現率は 94.1%（16/17 例）、48 週後の腎生着率及び生存率は 100%（17/17 例）等、一定の成績が得られていることに加え、国内外の成書等において本薬が有用である旨の記載があることを勘案すると、ABO 血液型不適合腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に対する本薬の有効性は期待できると考える。

また、ABO 血液型不適合肝移植については、国内実態調査の結果から腎移植国内試験の結果に劣らない傾向が確認されたこと、本薬の ABO 血液型不適合移植に対する作用機序は肝移植と腎移植で同様と考えられること、国内外の成書等において本薬が有用である旨の記載があることを勘案すると、ABO 血液型不適合肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に対しても本薬の有効性は期待できると考える。

ただし、本申請効能・効果での使用経験は限られているため、本薬の有効性について、製造販売後調査等においてさらに情報収集し、医療現場に情報提供する必要があると考える。

²⁷ Am J Transplant 14: 102-114, 2014

²⁸ 移植臓器のサイズが小さく、レシピエントの機能的な需要に満たない場合、凝固異常、腹水、遷延性胆汁うっ滞、肝性脳症などの症状を呈し、肝不全に陥る。

²⁹ ABO 血液型不適合移植の新戦略-2010-, 日本医学館, 2010, Am J Transplant 14: 102-114, 2014

³⁰ Transplantation of the Liver, 3rd Ed, Elsevier/Saunders, 肝疾患 Review 2012-2013, 日本メディカルセンター、他

本薬の有効性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(2) 安全性について

申請者は ABO 血液型不適合腎及び肝移植における本薬の安全性について、以下のように説明している。

腎移植国内試験で認められた主な有害事象は、感染症（鼻咽頭炎、サイトメガロウイルス感染等）、infusion reaction 関連症状（発熱、過敏症等）及び消化器症状（嘔吐、下痢等）であった。また、肝移植について、2013 年国内使用実態調査で認められた主な有害事象は、感染症（細菌感染症、サイトメガロウイルス血症等）、infusion reaction 関連症状（発熱、悪寒等）及び血球減少（貧血、血小板減少等）であった。認められた有害事象はいずれも、本薬の既承認の効能・効果において添付文書で注意喚起されている事象であり、既承認効能・効果と比べ、ABO 血液型不適合腎移植及び肝移植において安全性プロファイルが異なる傾向は認められていないことから、現時点では、現行の添付文書における注意喚起に加えて、新たに注意喚起すべき事象はないと考える。

ただし、腎移植国内試験、2012 年及び 2013 年国内実態調査において、感染症が重篤な有害事象として認められていること、2012 年国内実態調査においては、本薬の投与回数及び投与量が多いほど真菌感染症及びサイトメガロウイルス感染の発現リスクが高い傾向が認められていること、臓器移植時は複数の免疫抑制剤が併用されることから、感染症の発現には十分な注意が必要と考える。

機構は以下のように考える。

腎移植国内試験、2012 年及び 2013 年国内実態調査等の結果から、現時点では、ABO 血液型不適合腎移植及び肝移植に本薬を使用した場合に、既承認効能・効果に対する使用時に比べて新たな安全性上の問題が生じる可能性は低いと考えられることから、腎移植又は肝移植に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用されるのであれば、安全性については許容可能であると考ええる。

ただし、臓器移植においては、複数の免疫抑制剤が併用され、過度の免疫抑制状態が続くことから、投与後は慎重に患者の状態を観察し、感染症発現時には速やかに対応する等、感染症の発現には十分注意する必要があると考える。

また、本申請効能・効果での使用経験は限られているため、製造販売後調査等においてさらに本薬の安全性情報を収集し、医療現場に情報提供する必要があると考える。

安全性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(3) 効能・効果について

機構は、提出された資料から、本薬の ABO 血液型不適合腎移植及び肝移植に対する有効性は期待でき（「(1) 有効性について」の項参照）、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ことから（「(2) 安全性について」の項参照）、本薬の効能・効果は申請者案のとおりとすることで特に問題ないと考えますが、効能・効果については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(4) 用法・用量について

申請者は、ABO 血液型不適合腎移植及び肝移植に対する申請用法・用量の設定理由について、以下のように説明した。

1) ABO 血液型不適合腎移植に対する用法・用量について

①成人における用量について

腎移植国内試験における用法・用量は、当時公表文献で報告されていた本薬の用法・用量、既承認用法・用量、及び各治験実施医療機関との協議内容等を考慮し、本薬「 $375\text{mg}/\text{m}^2$ を移植術 14 日前及び 1 日前に 2 回点滴静注する」と設定した。

本薬の用量について、最近の公表文献では、ABO 血液型不適合腎移植に対して、本薬 $100\text{mg}\sim 200\text{mg}/\text{body}$ を移植前に 1~2 回投与する用法・用量を検討した報告が比較的多い³¹。この背景には、ABO 血液型不適合腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制を目的とした免疫抑制療法のプロトコルは各医療機関における経験等に基づき工夫が重ねられている状況にあり、併用される免疫抑制剤の組み合わせ及び用法・用量、血漿交換の実施等、様々な要素を加味して、本薬の用法・用量が調節されていることがあると考える。例えば、他の免疫抑制剤が高用量又は長期間投与される場合等には、過度な免疫抑制状態を避けるために本薬が減量される場合や、各患者の B 細胞の枯渇状態に応じて減量される場合があると考えられる。

抗体価が高い患者や、合併症等により他の免疫抑制剤の投与が十分に行えない患者等では、本薬 $375\text{mg}/\text{m}^2$ が必要となる場合も想定される一方、 $100\text{mg}\sim 200\text{mg}/\text{body}$ の用量で抗体関連型拒絶反応の抑制が可能と考えられる患者の状態（術前抗体価及び B 細胞数等）や併用免疫抑制療法の内容について、現時点では、公表文献の情報から明確にはなっていない状況にあると考えられたため、腎移植国内試験で有効性及び安全性を検討した用法・用量を設定することが適切と考え、通常用量は $375\text{mg}/\text{m}^2$ とした。

②小児における用量について

腎移植国内試験では、20 歳未満の患者は登録されなかったが、国内外における小児患者に本薬を投与した場合の有効性及び安全性に関する主な公表文献として表 6 に示す公表文献があった。国内において具体的な有効性及び安全性に関する記載が確認できた報告は 1 例であったが、ABO 血液型不適合腎移植に使用される免疫抑制剤等の医療環境に国内外で大きな差異はないことを踏まえ、海外における公表文献から、日本人小児における有効性は期待できると考える。安全性については、表 6 に示した以外の公表文献も含め、小児の ABO 血液型不適合腎移植患者に本薬を投与した場合に報告されている主な有害事象は感染症であった。また、本薬は既に「免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患」及び「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）」において $375\text{mg}/\text{m}^2$ の用量で、小児患者への投与が行われているが、これらの患者における製造販売後の安全性情報で報告されている主な副作用は、血球減少、感染症、infusion reaction 関連症状であり、成人と比べて小児に特有の安全性に関する懸念は示されていない。以上より、小児に対しても成人と同様の用量を設定することは可能と考える。

³¹ ABO 血液型不適合移植の新戦略-2013-, p3-18, 日本医学館, 2013、他

<表 6 小児 ABO 血液型不適合腎移植患者における本薬の有効性及び安全性に関する主な公表文献^{a)}>

	用法・用量	年齢 [平均値±標準偏差又は中央値] (例数)	有効性	安全性
国内文献 ^{b)}	375mg/m ² 移植 14 日前と 移植前日	12 歳 (1 例)	移植腎の生着及び患者の生存が確認された。	水痘帯状疱疹
海外文献 ^{c)}	375mg/m ² 移植 30 日前	1.1~14.6 歳 [12.8 歳] (5 例)	全例の生存及び生着が確認され、拒絶反応が認められなかった。(観察期間中央値 3 年間)	膀胱機能障害、膀胱尿管逆流 各 2 例 BK ウイルス関連腎症、敗血症、難治性尿管結石症、難治性リンパ囊腫、温阻血時間の延長 各 1 例
海外文献 ^{d)}	375mg/m ² 移植 4 週間前	1~16 歳 [9.9 歳±6.2 歳] (10 例)	全例で抗体関連型拒絶反応は認められなかった。移植後 3 年間で移植腎が廃絶したのは 10 例中 1 例であった。	本薬の投与による感染症の増加は認められなかった。
海外文献 ^{e)}	375mg/m ² 移植 30 日前	3.7~13.1 歳 ^{x)} [12.3 歳] (8 例)	移植後 1 年時点で全例の生存が確認され、抗体関連型拒絶反応は認められなかった。また 8 例中 7 例で生着が確認された。(観察期間中央値 60.1 ヶ月)	記載なし

a) 小児に関する公表文献のうち、本薬の用法・用量、有効性又は安全性の記述があるものを記載した。

b) 移植 41: 566-572, 2006

c) Transplantation 85: 1745-1754, 2008

d) Pediatric Transplantation 15: 502-504, 2011

e) Nephrology Dialysis Transplantation 26: 2394-2400, 2011

x) 四分位範囲

③投与回数について

国内公表文献では、腎移植国内試験と同様に移植 2 週間前及び移植前日を目安に 2 回投与されている報告が比較的多いこと³²、本薬 375mg/m² の 1 回の投与のみでは B 細胞が十分に減少しない患者も報告されており³³、2 回目の投与が必要となる場合が想定されることから、腎移植国内試験と同様に移植 2 週間前及び移植前日の 2 回投与することとした。

ただし、患者の状態に応じて、医師が本薬の用量及び投与回数を調節できるよう「患者の状態に応じて適宜減量する」旨を設定した。

2) ABO 血液型不適合肝移植に対する用法・用量について

申請者は、ABO 血液型不適合肝移植に対する申請用法・用量の設定理由について、以下の①~③のように説明した。

①成人における用量について

2013 年国内実態調査における成人患者 33 例の本薬の用量は 375mg/m² (12 例)、500mg/body (16 例)、300mg/body (4 例) 及び 100mg/body (1 例) であった (表 4)。成人に 375mg/m² を投与した場合の個体あたりの 1 回投与量は 509~726mg/body/回と 500mg/body/回より多かった。また、375mg/m² 及び 500mg/body のいずれにおいても抗体関連型拒絶反応の発現は認められず、生存率についても差異は認められていない。一方、ABO 血液型不適合肝移植においては、抗体関連型拒絶反応のリスクファクター (自己免疫疾患の合併、術前の抗体価高値等)³⁴ を持つ患者に対しては術前に十分な B 細胞脱感作が必要であると考えられていること、2013 年国内実態調査において 100mg/body 又は 300mg/body が投与された 3 例では抗体関連型拒絶反応を発現したこと等を踏まえると、本薬 375mg/m² が必要となる場合も想定される。また、2013 年国内実態調査において、375mg/m² 投与例

³² Transplantation Proceedings 44: 140-143, 2012、ABO 血液型不適合移植の新戦略-2012-, p28-33, 日本医学館, 2012、他

³³ Transplantation 85: 1745-1754, 2008、Transplantation 84: 33s-36s, 2007

³⁴ American Journal of Transplantation 14: 102-114, 2014

(12 例) と 500mg/body 投与例 (15 例) の治療を要した各有害事象の発現状況を比較したところ、375mg/m² 群及び 500mg/body 群それぞれにおいて、細菌感染症は 5 例及び 6 例、真菌感染症は 1 例及び 0 例、サイトメガロウイルス感染は 4 例及び 9 例であり、375mg/m² 群で感染症が多い傾向は認められなかった。以上の内容、及び腎移植国内試験において 375mg/m² を投与した際の安全性上の懸念は現時点では認められていないことから、本薬の通常用量は 375mg/m² とした。

ただし、患者の状態等に応じて減量を考慮すべき場合も考えられることから、本薬の用法・用量に「患者の状態により適宜減量する」旨を設定した。

②小児における用量について

2013 年実態調査では、小児が 4 例 (3 歳 [1 歳 3 ヶ月～5 歳 3 ヶ月] 〈中央値 [最小値～最大値]〉) 確認され、本薬の用法・用量は、1 例が 100mg/m² の 2 回投与、3 例が 375mg/m² の 1 回投与であった。全例で抗体関連型拒絶反応の発現は認めず、全例の生存が確認された。また、小児の ABO 血液型不適合肝移植患者に本薬を投与した場合の有効性及び安全性に関する国内外の公表文献を検索した結果、主なものとして表 7 に示す公表文献が確認された。2013 年実態調査結果及び表 7 の国内文献等から、日本人小児における有効性は期待できると考える。安全性については、表 7 に示した以外の国内外の公表文献も含め、小児の ABO 血液型不適合肝移植患者に本薬を投与した場合に報告されている主な有害事象は感染症であったが、小児肝移植患者で本薬の投与を受けていない場合にも認められており、本薬投与時に感染症の発現割合が大きく増加する傾向は認められていない³⁵。また、本薬は既に「免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患」及び「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)」において小児患者への投与が行われているが、これらの患者における市販後安全性情報で報告されている主な副作用は、血球減少、感染症、infusion reaction 関連症状であり、成人と比べて小児に特有の安全性に関する懸念は示されていない。

以上より、小児に対しても、成人と同様の用量とすることは可能と考えた。

ただし、患者の状態等に応じて減量を考慮すべき場合も考えられることから、本薬の用法・用量に「患者の状態により適宜減量する」旨を設定した。

³⁵ Pediatric Transplant 19: 279-286, 2015

<表7 小児 ABO 血液型不適合肝移植患者における本薬の有効性及び安全性に関する主な公表文献^{a)}>

	用法・用量	年齢 [平均値±標準偏差] (例数)	有効性	安全性
国内文献 ^{b)}	①375mg/m ² 移植 2 週間前 (2004 年～2007 年) ②50mg/m ² 移植 2 週間前 (2007 年～2008 年) ③200mg/m ² 移植 3 週間前 (2008 年～2011 年)	4.3±4.6 歳 (29 例：うち本薬投与 例 12 例 (①及び②各 2 例、③8 例) ^{d)})	抗体関連型拒絶反応 無発現率： ① 100.0% ② 50.0% ③ 100.0% 1 年生着率： ① 0.0% ② 50.0% ③ 100.0% 1 年生存率： ① 0.0% ② 100.0% ③ 100.0% 5 年生着率： ① 0.0% ② 50.0% ③ 100.0% 5 年生存率： ① 0.0% ② 100.0% ③ 100.0%	サイトメガロウイルス感染 症：58.3% (7/12 例) Epstein-Barr ウイルス感染 症：16.7% (2/12 例) 死亡例は 2 例 (①の 2 例：カ リニ肺炎 ^{e)} 及び血球食食症候 群)に認められた。
国内文献 ^{c)}	375mg/m ² 1～3 回	13 歳及び 9 歳 (2 例)	2 例とも抗体関連型拒絶反 応は発現せず、移植後 23 ヶ 月及び 12 ヶ月時点で生存 が確認された。	サイトメガロウイルス感染 症 2 例

a) 小児に関する公表文献のうち、本薬の用法・用量、有効性及び安全性の記述があるものを記載した。

b) Pediatric Transplant 19: 279-286, 2015

c) Journal of Pediatric Surgery 41: 1976-1979, 2006

d) 術前の抗体価が 64 倍以上の症例に本薬を投与することとされていた。また、同一患者で 2 回移植を受けた 1 例は、個別にカウン
トされている。

e) 移植後に発現した急性拒絶反応に対しステロイドパルス治療を施行後に発症した。

③投与回数について

2013 年実態調査では成人の 375mg/m² 投与例では全例が 1 回投与、500mg/body 投与例では 14 例
が 1 回投与、2 例が 2 回投与であった。小児においても、2013 年実態調査及び国内文献から 1 回投
与で行われることが多いと考えられた。したがって、基本的に投与回数は 1 回で良いと考える。た
だし、公表文献等では、1 回目投与後に B 細胞数や抗体価が低下しなかったことから 2 回目の投与
が必要と判断されている症例も認められることから、患者の状態等に応じ、2 回目の投与が可能と
なるよう、「1 回投与で抗 A 抗 B 抗体価の低下、または B 細胞の減少が不十分な場合には、さらに
1 回の追加投与ができる」旨を設定した。

機構は以下のように考える。

ABO 血液型不適合腎移植に対する用法・用量については、腎移植国内試験において「375mg/m²を
移植術 14 日前及び 1 日前に 2 回点滴静注する」との設定で検討された結果から、本薬の有効性は期
待でき、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られた（「(1) 有効性につ
いて」及び「(2) 安全性について」の項参照）。公表文献では本薬 100mg～200mg/body を移植前に
1～2 回投与している報告が比較的多いものの、抗体価が高い患者や合併症等により他の免疫抑制剤
の投与が十分に行えない患者等においては本薬 375mg/m² が必要となる場合が想定される。一方、
100mg～200mg/body の用量で抗体関連型拒絶反応の抑制が可能と考えられる患者の状態や併用免疫

抑制療法の内容について、現時点では、公表文献の情報からは明確になっていない状況にあり、腎移植国内試験で検討した用法・用量を設定するという申請者の説明も理解できることから、腎移植国内試験と同様の用法・用量を設定することは可能と考える。また、現時点では、小児に特有の安全性上の懸念は認められていないことから、小児に対しても成人と同様の用法・用量とすることは可能と考える。ただし、患者の状態等に応じて、本薬の用量及び投与回数を調節することを考慮する必要があると考える。

ABO 血液型不適合肝移植に対する用法・用量については、2013 年国内実態調査の結果等に基づき、通常、375mg/m² を 1 回投与とし、患者の B 細胞数や抗体価等に応じて、医師の判断で追加投与できる設定とするという申請者の説明は理解できる。また、現時点では、小児に特有の安全性上の懸念は認められていないことから、小児に対しても成人と同様の用量及び投与回数とすることは可能と考える。ただし、ABO 血液型不適合腎移植と同様に、投与にあたっては、患者の状態等に応じて、本薬の用量及び投与回数を調節することを考慮する必要があると考える。

投与時期については、ABO 血液型不適合腎移植及び肝移植ともに、患者の状態により前後する可能性が高いと考えられることから、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項等で目安として提示することが適当と考える。

また、国内における ABO 血液型不適合腎移植及び肝移植ともに、本薬の投与経験は限られていることから、製造販売後調査等では本薬の用量及び投与回数と安全性及び有効性について情報収集し、得られた情報を基に本用法・用量の適切性について確認していく必要がある。

本薬の用法・用量については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の ABO 血液型不適合腎及び肝移植における使用実態下の安全性及び有効性に関する情報を収集・確認することを目的として、表 8 及び表 9 に示した製造販売後調査の実施を予定している。

<表 8 ABO 血液型不適合腎移植における使用成績調査の実施計画骨子(案)>

目的	本薬の ABO 血液型不適合腎移植における使用実態下の安全性及び有効性を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	ABO 血液型不適合腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制を目的として、移植前に本薬を投与予定の症例
目的症例数	300 例
観察期間	本薬投与開始から移植後 48 週時点まで
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者背景(年齢、性別、身長、体重、本薬の使用理由、原疾患、合併症、既往歴、臓器移植歴、輸血歴、血液型、透析歴、血清ウイルス検査等) ・ ドナーに関する情報(血液型、年齢、性別、血清ウイルス検査等) ・ 移植に関する情報(移植日等) ・ 血清 HLA の適合、リンパ球クロスマッチ ・ 前投薬 ・ 本薬の使用状況(投与日、投与量等) ・ 併用された免疫抑制剤及び免疫抑制療法(血漿交換、脾摘) ・ 免疫抑制剤以外の併用薬 ・ 有効性(移植後 4 週時点の抗体関連型拒絶反応の発現の有無(発現有りの場合は、発現日、判定方法等) ・ 移植後 4 及び 48 週時点での拒絶反応の発現、生着及び生存 ・ 抗 A 抗 B 血液型抗体価 ・ 安全性(有害事象の有無及びその内容(種類、因果関係及び重症度)) ・ 重点調査事項:infusion reaction、感染症の発現状況

＜表 9 ABO 血液型不適合肝移植における使用成績調査の実施計画骨子(案)＞

目的	本薬の ABO 血液型不適合肝移植における使用実態下の安全性及び有効性を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	ABO 血液型不適合肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制を目的として、移植前に本薬を投与予定の症例
目的症例数	100 例
観察期間	本薬投与開始から移植後 48 週時点まで
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者背景(年齢、性別、身長、体重、本薬の使用理由、原疾患、合併症、既往歴、臓器移植歴、輸血歴、血液型、血清ウイルス検査、肝機能状態等) ・ ドナーに関する情報(血液型、年齢、性別、血清ウイルス検査等) ・ 移植に関する情報(移植日等) ・ 血清 HLA の適合、リンパ球クロスマッチ ・ 前投薬 ・ 本薬の使用状況(投与日、投与量等) ・ 併用された免疫抑制剤及び免疫抑制療法(血漿交換、脾摘) ・ 免疫抑制剤以外の併用薬 ・ 有効性(移植後 4 週時点の抗体関連型拒絶反応の発現の有無(発現有りの場合は、発現日、判定方法等)) ・ 移植後 4 及び 48 週時点での拒絶反応の発現、生着及び生存 ・ 抗 A 抗 B 血液型抗体価 ・ 安全性(有害事象の有無及びその内容(種類、因果関係及び重症度)) ・ 重点調査事項:infusion reaction、感染症の発現状況

機構は、申請者が提示している主な調査項目に加え、以下の点についても情報収集し検討すべきと考えますが、詳細については専門協議の議論を踏まえ最終的に判断したい。

- ・ 小児患者における安全性及び有効性
- ・ 投与量及び投与回数別の安全性及び有効性

III. 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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

IV. 総合評価

提出された資料から、本薬の「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」に対する有効性は期待でき、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。本薬は ABO 血液型不適合腎移植及び肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制を目的とした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。また機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項について、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、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 28 年 1 月 21 日

I. 申請品目

[販 売 名]	リツキサン注 10mg/mL
[一 般 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
[申請年月日]	平成 27 年 6 月 26 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「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、本申請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 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性、安全性、効能・効果及び用法・用量について

専門協議では、ABO 血液型不適合腎移植及び肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に対する本薬の有効性、安全性、効能・効果及び用法・用量について、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持された。なお、用法・用量については、「小児に対する用法・用量について、成人と同様で特に問題はないと考えるが、小児では特に身長・体重等患者の状態を良く勘案して適切な量を投与する必要があると考える」旨の意見が専門委員から出された。

以上を踏まえ、機構は、本薬の ABO 血液型不適合腎移植及び肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に対する【効能・効果】、【用法・用量】及び<用法・用量に関連する使用上の注意>を以下のように整備するよう申請者に求めたところ適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

【効能・効果】

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

(下線部追加、本申請に係る部分のみ抜粋)

【用法・用量】

<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 375mg/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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- ・ ABO 血液型不適合腎移植・肝移植に用いる場合、本剤の投与量及び投与回数は、患者の状態に応じ、適宜調節すること。

投与時期については、下記を目安とする。

- ・ ABO 血液型不適合腎移植の場合は、原則、移植術 2 週間前及び 1 日前に 2 回点滴静注す

る。

- ・ ABO 血液型不適合肝移植の場合は、原則、移植術 2 週間以上前に 1 回点滴静注する。1 回投与で抗体価又は B 細胞数の減少が不十分な場合には、さらに 1 回追加投与する。
- ・ ネフローゼ症候群において小児に用いる場合及び ABO 血液型不適合腎移植・肝移植に用いる場合、初回投与時の注入速度は、最初の 1 時間は 25mg/時とし、患者の状態を十分に観察しながら、次の 1 時間は 100mg/時、その後は最大 200mg/時までを目安とすること。また、2 回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始できるが、患者の状態により適宜減速すること

(下線部追加、本申請に関連する部分を抜粋)

(2) 医薬品リスク管理計画 (案) について

審査報告 (1) の「(5) 製造販売後の検討事項について」の項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、専門協議の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画 (案) 及び使用成績調査実施計画 (案) を提出するよう申請者に求めた。申請者から、医薬品リスク管理計画 (案) については表 10 に示す安全性検討事項及び有効性検討事項、及び表 11 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動、並びに使用成績調査実施計画 (案) については表 12 及び表 13 に示す内容が提示され、機構はこれを了承した。

<表 10 医薬品リスク管理計画 (案) における安全性及び有効性検討事項>

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"> ・ 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 ・ 間質性肺炎 ・ 心障害 ・ 腎障害 ・ 消化管穿孔・閉塞 ・ 血圧下降 ・ 可逆性後白質脳症候群 ・ 腫瘍崩壊症候群 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 免疫反応性の低下 ・ 悪性腫瘍の発現 	該当なし
有効性検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 使用実態下における有効性 		

<表 11 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及びリスク最小化活動の概要>

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査 ・ 使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供 ・ 市販直後調査による情報提供

<表 12 ABO 血液型不適合腎移植における使用成績調査の実施計画骨子(案)>

目的	本薬の ABO 血液型不適合腎移植における使用実態下の安全性及び有効性を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	ABO 血液型不適合腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制を目的として本薬を投与した症例
目的症例数	300 例
観察期間	本薬投与開始から移植後 48 週時点まで
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者背景(年齢、性別、身長、体重、本薬の使用理由、原疾患、合併症、既往歴、臓器移植歴、輸血歴、血液型、透析歴、血清ウイルス検査等) ・ ドナーに関する情報(血液型、年齢、性別、血清ウイルス検査等) ・ 移植に関する情報(移植日等) ・ 血清 HLA の適合、リンパ球クロスマッチ ・ 前投薬 ・ 本薬の使用状況(投与日、投与量等) ・ 併用された免疫抑制剤及び免疫抑制療法(血漿交換、脾摘) ・ 免疫抑制剤以外の併用薬 ・ 有効性(抗体関連型拒絶反応の発現の有無(発現有りの場合は、発現日、判定方法等)、拒絶反応の発現の有無、生着及び生存) ・ 抗 A 抗 B 血液型抗体価 ・ 安全性(有害事象の有無及びその内容(種類、因果関係及び重症度)、重点調査事項:infusion reaction、感染症の発現状況) ・ 小児患者における安全性及び有効性 ・ 投与量及び投与回数別の安全性及び有効性

<表 13 ABO 血液型不適合肝移植における使用成績調査の実施計画骨子(案)>

目的	本薬の ABO 血液型不適合肝移植における使用実態下の安全性及び有効性を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	ABO 血液型不適合肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制を目的として本薬を投与した症例
目的症例数	100 例
観察期間	本薬投与開始から移植後 48 週時点まで
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者背景(年齢、性別、身長、体重、本薬の使用理由、原疾患、合併症、既往歴、臓器移植歴、輸血歴、血液型、血清ウイルス検査、肝機能状態等) ・ ドナーに関する情報(血液型、年齢、性別、血清ウイルス検査等) ・ 移植に関する情報(移植日等) ・ 血清 HLA の適合、リンパ球クロスマッチ ・ 前投薬 ・ 本薬の使用状況(投与日、投与量等) ・ 併用された免疫抑制剤及び免疫抑制療法(血漿交換、脾摘) ・ 免疫抑制剤以外の併用薬 ・ 有効性(抗体関連型拒絶反応の発現の有無(発現有りの場合は、発現日、判定方法等)、拒絶反応の発現の有無、生着及び生存) ・ 抗 A 抗 B 血液型抗体価 ・ 安全性(有害事象の有無及びその内容(種類、因果関係及び重症度)、重点調査事項:infusion reaction、感染症の発現状況) ・ 小児患者における安全性及び有効性 ・ 投与量及び投与回数別の安全性及び有効性

III. 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

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書面による調査を実施した。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。

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(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。

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のよう
に整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請に係る再審査期間は、追加される効能・
効果が希少疾病用医薬品に指定されていることから、10年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫
2. 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患
3. ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
4. 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）
5. 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
6. 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）

[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 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 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 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 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。
<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 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 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。
<ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に用いる場合>
通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 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 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 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 500mg までとする。
<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 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 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 (^{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 250mg/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 10 倍に希釈調製し使用する。

（下線部追加）

[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。
- ・ ABO 血液型不適合肝移植については、国内での使用経験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。