

# リツキサン注 10mg/mL に係る 医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利および内容についての責任は全薬工業株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

全薬工業株式会社

# リツキサン注 10mg/mL に係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

|        |               |          |                |
|--------|---------------|----------|----------------|
| 販売名    | リツキサン注10mg/mL | 有効成分     | リツキシマブ(遺伝子組換え) |
| 製造販売業者 | 全薬工業株式会社      | 薬効分類     | 874291         |
| 提出年月   |               | 平成28年10月 |                |

## 1.1. 安全性検討事項

| 【重要な特定されたリスク】   | 頁  | 【重要な潜在的リスク】              | 頁  | 【重要な不足情報】          | 頁  |
|---|----|--------------------------|----|--------------------|----|
| <a href="#">infusion reaction</a>   | 6  | <a href="#">免疫反応性の低下</a> | 20 | <a href="#">なし</a> | 22 |
| <a href="#">B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪</a>   | 7  | <a href="#">悪性腫瘍の発現</a>  | 21 |                    |    |
| <a href="#">肝機能障害、黄疸</a>  | 9  |                          |    |                    |    |
| <a href="#">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</a> | 10 |                          |    |                    |    |
| <a href="#">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</a>   | 11 |                          |    |                    |    |
| <a href="#">感染症</a>   | 12 |                          |    |                    |    |
| <a href="#">進行性多巣性白質脳症(PML)</a>   | 14 |                          |    |                    |    |
| <a href="#">間質性肺炎</a>   | 15 |                          |    |                    |    |
| <a href="#">心障害</a>   | 15 |                          |    |                    |    |
| <a href="#">腎障害</a>   | 16 |                          |    |                    |    |
| <a href="#">消化管穿孔・閉塞</a>  | 17 |                          |    |                    |    |
| <a href="#">血圧下降</a>  | 18 |                          |    |                    |    |
| <a href="#">可逆性後白質脳症症候群(RPLS)</a>   | 19 |                          |    |                    |    |
| <a href="#">腫瘍崩壊症候群(TLS)</a>  | 20 |                          |    |                    |    |

## 1.2. 有効性に関する検討事項

|                                 |     |                                 |     |
|---------------------------------|-----|---------------------------------|-----|
| <a href="#">使用実態下のNSにおける有効性</a> | 23頁 | <a href="#">ABOi 肝移植における有効性</a> | 23頁 |
| <a href="#">ABOi 腎移植における有効性</a> | 23頁 |                                 |     |

↓上記に基づく安全性監視のための活動

| 2. 医薬品安全性監視計画の概要                         | 頁  |
|--|----|
| <a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>            | 24 |
| <a href="#">追加の医薬品安全性監視活動</a>            |    |
| <a href="#">NSにおける使用成績調査(全例調査)</a>       | 24 |
| <a href="#">ABOi 腎移植における使用成績調査</a>       | 25 |
| <a href="#">ABOi 肝移植における使用成績調査(全例調査)</a> | 26 |
| 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要                    | 頁  |
| <a href="#">NSにおける使用成績調査(全例調査)</a>       | 29 |
| <a href="#">ABOi 腎移植における使用成績調査</a>       | 29 |
| <a href="#">ABOi 肝移植における使用成績調査(全例調査)</a> | 29 |

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

| 4. リスク最小化計画の概要  | 頁  |
|---|----|
| <a href="#">通常のリスク最小化活動</a>                                   | 30 |
| <a href="#">追加のリスク最小化活動</a>                                   |    |
| <a href="#">NS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</a>                | 30 |
| <a href="#">ABOi 腎移植、ABOi 肝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</a> | 31 |

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

平成 28 年 10 月 26 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都文京区大塚五丁目 6 番 15 号

氏名：全薬工業株式会社

代表取締役 橋本 弘一 印

標記について次のとおり提出します。

| 品目の概要  |   |      |                  |
|--------|---|------|------------------|
| 承認年月日  | 2001 年 6 月 20 日   | 薬効分類 | 874291           |
| 再審査期間  | 効能 1：2001 年 6 月 20 日～2011 年 6 月 19 日<br>効能 2：なし<br>効能 3：なし<br>効能 4：2014 年 8 月 29 日～2024 年 8 月 28 日<br>効能 5：2016 年 2 月 29 日～2026 年 2 月 28 日<br>効能 6：効能 1 の残余期間 | 承認番号 | 21300AMY00273000 |
| 国際誕生日  | 1997 年 12 月 1 日   |      |                  |
| 販売名    | リツキサン注 10mg/mL  |      |                  |
| 有効成分   | リツキシマブ（遺伝子組換え）  |      |                  |
| 含量及び剤型 | 1 瓶 10mL 中にリツキシマブ（遺伝子組換え）100mg 含有の注射剤<br>1 瓶 50mL 中にリツキシマブ（遺伝子組換え）500mg 含有の注射剤  |      |                  |
| 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><br>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/m <sup>2</sup> を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。他の抗悪性                                |      |                  |

|               |   |
|---------------|---|
|               | <p>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。</p> <p>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/m<sup>2</sup> を点滴静注する。投与間隔は 8 週間を目安とし、最大投与回数は 12 回とする。</p> <p>＜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＞</p> <p>通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/m<sup>2</sup> を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。</p> <p>＜ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に用いる場合＞</p> <p>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/m<sup>2</sup> を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。</p> <p>＜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＞</p> <p>通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/m<sup>2</sup> を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。ただし、1 回あたりの最大投与量は 500mg までとする。</p> <p>＜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＞</p> <p>通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/m<sup>2</sup> を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>＜インジウム（<sup>111</sup>In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（<sup>90</sup>Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与に用いる場合＞</p> <p>通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 250mg/m<sup>2</sup> を 1 回、点滴静注する。</p> <p>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。</p> |
| <p>効能又は効果</p> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫</li> <li>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</li> <li>3. ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎</li> <li>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）</li> <li>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<br/>腎移植、肝移植</li> <li>6. インジウム（<sup>111</sup>In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）</li> </ol>   |

|      |  |
|------|--|
|      | <p>注射液及びイットリウム (<math>^{90}\text{Y}</math>) 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</p>  |
| 承認条件 | <p>(1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p> <p>(2) CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫<br/>         使用成績調査について、提出された市販後調査に関する計画の概要を踏まえ、速やかに調査成績をとりまとめて提出すること。</p> <p>(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)<br/>         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。</p> <p>(4) 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<br/>         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。</p> |
| 備考   | <p>効能・効果、用法・用量追加・変更に関わる承認履歴</p> <p>2001 年 6 月 20 日承認：<br/>         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、マンツル細胞リンパ腫</p> <p>2003 年 9 月 19 日承認事項一部変更承認 (効能・効果追加)<br/>         CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫</p> <p>2008 年 1 月 25 日承認事項一部変更承認 (効能・効果追加)<br/>         インジウム (<math>^{111}\text{In}</math>) 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 (<math>^{90}\text{Y}</math>) 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</p>   |

|  |  |
|--|--|
|  | <p>2013年6月14日承認事項一部変更承認（公知申請による効能・効果追加）<br/>免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患、ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎</p> <p>2014年8月29日承認事項一部変更承認（効能・効果追加）<br/>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）</p> <p>2015年5月26日承認事項一部変更承認（用法・用量変更）<br/>CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫</p> <p>2016年2月29日承認事項一部変更承認（効能・効果追加）<br/>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<br/>腎移植、肝移植</p> |
|--|--|

| 変更の履歴  |
|--|
| <p>前回提出日</p> <p>2016年3月11日</p>   |
| <p>変更内容の概要：</p> <p>①「1 医薬品リスク管理計画の概要」<br/> <u>「1.1 安全性検討事項」の項について、市販直後調査による情報収集、情報提供に関する記載を削除</u></p> <p>②「2 医薬品安全性監視計画の概要」<br/> <u>市販直後調査による情報収集に関する記載を削除</u><br/> <u>ABO 血液型不適合移植（腎移植）における使用成績調査の【実施計画】の記載を修正</u></p> <p>③「4 リスク最小化計画の概要」<br/> <u>市販直後調査による情報収集、情報提供に関する記載を削除</u></p> <p>④「5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧」<br/> <u>ABO 血液型不適合移植（腎移植、肝移植）における市販直後調査の実施状況を終了に変更</u><br/> <u>ABOi 腎移植における使用成績調査、ABOi 肝移植における使用成績調査（全例調査）の実施状況を実施中に変更</u></p> |
| <p>変更理由：</p> <p>①「1 医薬品リスク管理計画の概要」<br/> <u>ABO 血液型不適合移植（腎移植、肝移植）における市販直後調査終了のため</u></p> <p>②「2 医薬品安全性監視計画の概要」<br/> <u>ABO 血液型不適合移植（腎移植、肝移植）における市販直後調査終了のため実施計画書との記載整備のため</u></p> <p>③「4 リスク最小化計画の概要」<br/> <u>ABO 血液型不適合移植（腎移植、肝移植）における市販直後調査終了のため</u></p> <p>④「5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧」<br/> <u>ABO 血液型不適合移植（腎移植、肝移植）における市販直後調査終了のため</u><br/> <u>ABOi 腎移植における使用成績調査、ABOi 肝移植における使用成績調査（全例調査）を実施しているため</u></p>  |

## 1 医薬品リスク管理計画の概要

### 1. 1 安全性検討事項

| 重要な特定されたリスク       |   |
|-------------------|---|
| infusion reaction |   |
|                   | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>infusion reaction は、本剤投与に関連して投与中から投与開始 24 時間以内に多くあらわれる副作用である。</p> <p>国内で実施した再発・再燃又は治療抵抗性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 (non-hodgkin's lymphoma; NHL) (マントル細胞リンパ腫を含む) を対象とした寛解導入療法の臨床試験 (試験番号： IDEC-C2B8-2 試験) 及び再発・治療抵抗性の中・高悪性度 B 細胞性 NHL を対象とした寛解導入療法の臨床試験 (試験番号： IDEC-C2B8-3 試験) において、infusion reaction としての解析はされていない。ただし、IDEC-C2B8-2 試験において、97.8% (88/90 例) に、IDEC-C2B8-3 試験においては、94.0% (63/67 例) に非血液毒性が発現した。これらの非血液毒性は、1 回目の点滴静注時に高頻度に発現し、2 回目以降の投与時及び投与終了後の発現頻度は低かった。毒性の内容は、発熱、疼痛、悪寒が多く、ほとんどが Grade2 以下であった。大半が無治療又は鎮痛剤もしくは抗ヒスタミン剤の経口投与にて翌日までに回復した。国内で実施した未治療 CD20 陽性 indolent B 細胞性 NHL 患者を対象とした、本剤+シクロホスファミド+ドキシソルビシン+ビンクリスチン+プレドニゾロン療法 (R-CHOP 療法) による寛解導入療法に続く維持療法の臨床試験 (試験番号： IDEC-C2B8-6 試験) において、infusion reaction の発現が 95.2% (59/62 例) に確認された。</p> <p>国外で実施されたヴェゲナ肉芽腫症 (以下、WG) 又は顕微鏡的多発血管炎 (以下、MPA) に対する寛解導入療法としての「本剤+大量ステロイド療法」の「シクロホスファミド+大量ステロイド療法」に対する非劣性検証多施設共同無作為化二重盲検比較試験 (RAVE 試験、試験番号： NCT00104299) における結果において、infusion reaction 発現率は、本剤投与群で 12.1%、対照薬投与群で 11.2% であった。</p> <p>国内で実施した難治性のネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合) (以下、NS) を対象とした国内第Ⅲ相試験 (試験番号： RCRNS-01 試験) において、本剤投与群の 71.0% (22/31 例)、プラセボ群の 54.2% (13/24 例) に軽度又は中等度の infusion reaction が確認された。また、国内で実施した NS を対象とした薬物動態試験 (試験番号： RCRNS-02 試験) でも、軽度又は中等度</p> |



|  |  |
|--|--|
|  | <p>の infusion reaction の発現が 52.2% (12/23 例) に確認された。</p> <p>国内で実施した ABO 血液型不適合生体腎移植時の抗体関連型拒絶反応抑制 (以下、ABOi 腎移植) に関する一般臨床試験 (試験番号: IDEC-C2B8-T1 試験) において、infusion reaction の発現が 65.0% (13/20 例) に確認された。</p> <p>国内で 2013 年に実施された ABO 血液型不適合生体肝移植 (以下、ABOi 肝移植) において、本剤が投与された 37 例の本剤用法・用量と有効性及び安全性に関する後方視的調査 (江川裕人ら「移植」vol.50, No.1, 62-77, 2015) において、Grade1 の infusion reaction の発現が 24.3% (9/37 例) に確認された。</p> <p>国内市販後の使用においても、本剤との因果関係が否定されない重篤な infusion reaction が報告されていることから、重要な特定されたリスクとした。</p> |
|  | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 使用成績調査 (NS、ABOi 腎移植、ABOi 肝移植)</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>NS、ABOi 腎移植、ABOi 肝移植に対する本剤使用実態下での発現状況を把握する。</p>   |
|  | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動 <p>通常のリスク最小化活動として、添付文書、患者向医薬品ガイドに投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。</p> </li> <li>・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供 (NS、ABOi 腎移植、ABOi 肝移植)</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>NS、ABOi 腎移植、ABOi 肝移植について、医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) を通じた情報提供を行い、適正使用の理解を促進する。</p>   |
|  | <p><b>B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪</b></p>   |
|  | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>HBs 抗原陽性の B 型肝炎ウイルス (以下、HBV) キャリアに対し全身化学療法を施行した場合、HBV の急激な増殖 (HBV 再活性化) により、致命的な肝炎が発</p>   |

症することが知られている。一方、HBs 抗原陰性でありながらも、HBs 又は HBe 抗体陽性の患者では、強い免疫抑制状態になった後に、免疫細胞が HBV 感染細胞を攻撃することで HBV が再活性化した結果、肝炎（de novo B 型肝炎）に至ると考えられている。de novo B 型肝炎は、HBs 抗原陽性例における HBV 再活性化後の肝炎に比較し、劇症化率および致死率が高いことが明らかになっており、本剤とステロイド併用化学療法が de novo B 型肝炎のリスクファクターであることが示されている。

NHL を対象とした 3 つの国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-2 試験、IDEC-C2B8-3 試験、IDEC-C2B8-6 試験）において、HBV 再活性化による肝炎は確認されていない。ただし、IDEC-C2B8-3 試験では、HBs 抗原が陽性の症例が、IDEC-C2B8-6 試験では、HBs 抗原、HBs 抗体、HBe 抗体のいずれかが陽性の症例が除外されている。また、NHL を対象とした使用成績調査（プロトコル No.: 01NHL001、04NHL001）及び製造販売後臨床試験（試験名：IDEC-C2B8-5 試験）において、重篤な B 型肝炎が 0.2%（8 例／3,964 例）に発現した。

NS を対象とした 2 つの国内臨床試験（試験番号：RCRNS-01 試験及び RCRNS-02 試験）においては HBV に感染している症例が、また ABOi 腎移植に関する一般臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-T1 試験）においては HBs 抗原、HBs 抗体、HBe 抗体の 1 つ以上が陽性である症例が除外されている。

国内市販後の使用においても、本剤との因果関係が否定されない重篤な HBV 再活性化、劇症肝炎が報告されていることから、重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  - ・ 使用成績調査（NS、ABOi 腎移植、ABOi 肝移植）

【選択理由】

NS、ABOi 腎移植、ABOi 肝移植に対する本剤使用実態下での HBV ウイルス検査実施状況を確認する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動
- 通常のリスク最小化活動として、添付文書、患者向医薬品ガイドに投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。

|          |  |
|----------|--|
|          | <ul style="list-style-type: none"> <li>・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（NS、ABOi 腎移植、ABOi 肝移植）</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>NS、ABOi 腎移植、ABOi 肝移植について、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を通じた情報提供を行い、適正使用の理解を促進する。</p>  |
| 肝機能障害、黄疸 |  |
|          | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>NHL を対象とした寛解導入療法の 2 つの国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-2 試験、IDEC-C2B8-3 試験）成績を統合したところ、Grade3 以上の AST（GOT）上昇が 0.64%（1/157 例）、ALT（GPT）上昇が 0.64%（1/157 例）に発現したが、Grade3 以上の肝胆道系障害は発現していない。NHL を対象とした維持療法の国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-6 試験）において、Grade3 の AST（GOT 上昇）が 6.5%（4/62 例）、ALT（GPT）上昇が 4.8%（3/62 例）、肝機能異常が 1.6%（1/62 例）、アルコール性肝疾患が 1.6%（1/62 例）に発現した。また、NHL を対象とした使用成績調査（プロトコル No.：01NHL001、04NHL001）及び製造販売後臨床試験（試験名：IDEC-C2B8-5 試験）において、重篤な肝胆道系障害（但し、B 型肝炎に由来する事象を含む）が 0.98%（39/3,964 例）、AST（GOT）上昇が 0.1%（4 例/3,964 例）、ALT（GPT）上昇が 0.1%（4 例/3,964 例）に発現した。</p> <p>NS を対象とした 2 つの国内臨床試験（試験番号：RCRNS-01 試験、RCRNS-02 試験）において、ALT（GPT）上昇が 3.7%（2/54 例）に発現した。</p> <p>ABOi 腎移植に関する国内の一般臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-T1 試験）において、Grade3 の総ビリルビン上昇が 5%（1/20 例）に認められた。</p> <p>国内で実施した ABOi 肝移植に関する後方視的調査（江川裕人ら「移植」vol.50, No.1, 62-77, 2015）において、Grade4 の総ビリルビン上昇が 5.4%（2/37 例）に発現した。</p> <p>国内市販後の使用においても、本剤との因果関係が否定されない重篤な肝機能障害、黄疸が報告されていることから、重要な特定されたリスクとした。</p> |
|          | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul>   |

|  |   |
|--|---|
|  | <p><b>【選択理由】</b><br/> 通常の医薬品安全性活動を通じて情報収集を行う。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動<br/> 通常のリスク最小化活動として、添付文書、患者向医薬品ガイドに投与期間中および当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（NS、ABOi 腎移植、ABOi 肝移植）</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b><br/> NS、ABOi 腎移植、ABOi 肝移植について、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を通じた情報提供を行い、適正使用の理解を促進する。</p>   |
| 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 |   |
|  | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>NHL を対象とした 3 つの国内の臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-2 試験、IDEC-C2B8-3 試験、IDEC-C2B8-6 試験）において、SJS、TEN 等の皮膚粘膜症状の発現は確認されていない。また、国内市販後の使用成績調査（プロトコル No.：01NHL001、04NHL001）及び製造販売後臨床試験（試験名：IDEC-C2B8-5 試験）においても、SJS、TEN 等の皮膚粘膜症状の発現は確認されていない。</p> <p>しかしながら、国内市販後の使用において、本剤との因果関係が否定されない重篤な皮膚粘膜症状が報告されていることから、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b><br/> 本剤使用における SJS、TEN、皮膚粘膜症状の発現頻度は極めて低いと推測されるため、通常のリスク最小化活動を通じて情報収集を行う。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動<br/> 通常のリスク最小化活動として、添付文書、患者向医薬品ガイドに投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul> |

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
|                                      | <p>・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（NS、ABOi 腎移植、ABOi 肝移植）</p> <p>【選択理由】</p> <p>NS、ABOi 腎移植、ABOi 肝移植について、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を通じた情報提供を行い、適正使用の理解を促進する。</p>  |
| <p>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</p> |   |
|                                      | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>NHL を対象とした寛解導入療法の国内の臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-2 試験、IDEC-C2B8-3 試験）成績を統合したところ、初回投与例において Grade3 以上の白血球減少が 12.1%（19/157 例）に、好中球減少が 21.7%（34/157 例）に、血小板減少が 1.9%（3/157 例）に発現した。NHL を対象とした維持療法の国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B-6 試験）において、Grade3/4 の白血球減少が 82.3%（51/62 例）に、好中球減少が 91.9%（57/62 例）に発現した。また、全 Grade の T リンパ球減少、ナチュラルキラー細胞数減少の発現率は、寛解導入期において 50.0%（3/6 例）、16.7%（1/6 例）、維持療法期において 75.9%（44/58 例）、34.5%（20/58 例）であり、維持療法期の発現率が高かった。また、国内市販後の使用成績調査（プロトコル No.：01NHL001、プロトコル No.：04NHL001）及び製造販売後臨床試験（試験名：IDEC-C2B8-5 試験）の成績を統合したところ、重篤な汎血球減少が 5.1%（202/3,964 例）、白血球減少が 6.3%（249/3,964 例）、好中球減少が 4.7%（186/3,964 例）、血小板減少が 1.8%（70/3,964 例）に発現した。</p> <p>WG/MPA を対象とした国外の臨床試験（試験番号：NCT00104299）において、本剤投与群に Grade2 以上の白血球減少が 3.0%（3/99 例）、Grade3 以上の血小板減少が 3.0%（3/99 例）に発現した。</p> <p>NS を対象とした 2 つの国内臨床試験（試験番号：RCRNS-01 試験、RCRNS-02 試験）の成績を統合したところ、Grade3/4 の好中球減少が 11.1%（6/54 例）に発現した。</p> <p>ABOi 腎移植に関する国内の一般臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-T1 試験）において、Grade3 の白血球減少が 15.0%（3/20 例）、Grade3 以上の好中球減少が 35.0%（7/20 例）、Grade3 以上の血小板減少が 5.0%（1/20 例）に発現した。</p> <p>国内で実施した ABOi 肝移植に関する後方視的調査（江川裕人ら「移植」vol.50, No.1, 62-77, 2015）において、Grade3 以上の白血球減少が 5.4%（2/37 例）、Grade3</p> |

|     |  |
|-----|--|
|     | <p>以上の好中球減少が 5.4% (2/37 例)、Grade3 以上の血小板減少が 13.5% (5/37 例) に発現した。</p> <p>国内市販後の使用においても、本剤との因果関係が否定されない重篤な汎血球減少、白血球減少、好中球減少、無顆粒球症、血小板減少が報告されていることから、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 使用成績調査 (NS、ABOi 腎移植、ABOi 肝移植)</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>NS、ABOi 腎移植、ABOi 肝移植に対する本剤使用実態下での発現状況を確認する。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動 <p>通常のリスク最小化活動として、添付文書、患者向医薬品ガイドに投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。</p> </li> <li>・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供 (NS、ABOi 腎移植、ABOi 肝移植)</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>NS、ABOi 腎移植、ABOi 肝移植について、医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) を通じた情報提供を行い、適正使用の理解を促進する。</p> |
| 感染症 | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の B リンパ球減少作用によりガンマグロブリン低値に至り、感染症が発現するおそれがあることから、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>NHL を対象とした寛解導入療法の 2 つの国内臨床試験 (試験番号：IDEC-C2B8-2 試験、IDEC-C2B8-3 試験) において、Grade3 の感染症が 1.3% (2/157 例) に発現し、その内容は、帯状疱疹が 1 例、呼吸器感染症が 1 例であった。また IDEC-C2B8-2 試験において、本剤投与 6 ヶ月後に B リンパ球の回復傾向が認められ、12 ヶ月までのガンマグロブリン平均値の推移について減少傾向は認められなかった。NHL を対象とした維持療法の国内臨床試験 (試験番号：IDEC-C2B8-6 試</p>  |

験)において、Grade3の感染症が9.7% (6/62例)に発現し、その内容は好中球減少性感染が2例、膀胱炎、腎盂腎炎、口腔ヘルペス、肺炎、播種性帯状疱疹、肺真菌症が各1例であった。また、Grade1-2の鼻咽頭炎の発現率は、寛解導入期17.7% (11/62例)、維持療法期51.7% (30/58例)であり、維持療法期の発現率が高かった。また、NHLを対象とした使用成績調査(プロトコルNo.:01NHL001、04NHL001)及び製造販売後臨床試験(試験名:IDEC-C2B8-5試験)において、重篤な感染症(但し、B型肝炎に由来する事象を含む)が2.8% (111例/3,964例)に発現した。

WG/MPAを対象とした国外の臨床試験(試験番号:NCT00104299)において、Grade3以上の感染症発現率は、本剤投与群が15.2%であり、対照薬投与群が15.3%であった。Bリンパ球数は、本剤2回投与18ヵ月時点で、87.1% (61/70例)のBリンパ球数が回復している。また、本剤投与群の50.7%でIgMが、58.0%でIgGが正常下限値を下回った。

NSを対象とした2つの国内臨床試験(試験番号:RCRNS-01試験及びRCRNS-02試験)において、本剤投与群にGrade3/4の感染症がそれぞれ12.9% (4/31例)、4.3% (1/23例)に発現した。本剤投与開始から1年後までBリンパ球数の枯渇が長期化した症例として、96.3% (52/54例)にIgG低値、55.6% (30/54例)にIgM低値が確認された。

ABOi腎移植に関する国内の一般臨床試験(試験番号:IDEC-C2B8-T1試験)において、Grade3の感染症が25.0% (5/20例)に発現し、その内容はサイトメガロウイルス感染が2例、鼻咽頭炎、尿路感染、帯状疱疹が各1例であった。本剤投与から1年後までBリンパ球数の枯渇が長期化した症例として、25% (5/20例)にIgG低値、10% (2/20例)にIgM低値、10% (2/20例)にIgA低値が確認された。

国内で実施したABOi肝移植に関する後方視的調査(江川裕人ら「移植」vol.50, No.1, 62-77, 2015)において、感染症による死亡は8.1% (3/37例)で、その内容は細菌感染症が1例、真菌感染症が1例、C型肝炎急性増悪(劇症肝炎)が1例であった。Grade3/4の細菌感染症が16.2% (6/37例)に発現した。

国内市販後の使用においても、本剤との因果関係が否定されない重篤な感染症が報告されていることから、重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:

|                        |   |
|------------------------|---|
|                        | <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 使用成績調査（NS、ABOi 腎移植、ABOi 肝移植）</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>NS、ABOi 腎移植、ABOi 肝移植に対する本剤使用実態下での発現状況を確認する。</p>                         |
|                        | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p>   |
|                        | <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動</li> </ul> <p>通常のリスク最小化活動として、添付文書、患者向医薬品ガイドに投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。</p>  |
|                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（NS、ABOi 腎移植、ABOi 肝移植）</li> </ul> </li> </ul>   |
|                        | <p><b>【選択理由】</b></p> <p>NS、ABOi 腎移植、ABOi 肝移植について、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を通じた情報提供を行い、適正使用の理解を促進する。</p>  |
| <p>進行性多巣性白質脳症（PML）</p> |   |
|                        | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>NHL を対象とした 3 つの国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-2 試験、IDEC-C2B8-3 試験、IDEC-C2B8-6 試験）における PML の発現は確認されていない。また、国内市販後の使用成績調査（プロトコル No.：01NHL001、04NHL001）及び製造販売後臨床試験（試験名：IDEC-C2B8-5 試験）においても、PML の発現は確認されていない。</p> <p>しかしながら、国内市販後の使用において、本剤との因果関係が否定されない PML が報告されていることから重要な特定されたリスクとした。</p> |
|                        | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p>   |
|                        | <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul>  |
|                        | <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤による PML の発現頻度は極めて低いと考えられるため、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報収集を行う。</p>   |
|                        | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p>   |
|                        | <p><b>【内容】</b></p>  |



|       |   |
|-------|---|
|       | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動<br/>通常のリスク最小化活動として、添付文書、患者向医薬品ガイドに投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（NS、ABOi 腎移植、ABOi 肝移植）</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b><br/>NS、ABOi 腎移植、ABOi 肝移植について、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を通じた情報提供を行い、適正使用の理解を促進する。</p>   |
| 間質性肺炎 |   |
|       | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>NHL を対象とした 3 つの国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-2 試験、IDEC-C2B8-3 試験、IDEC-C2B8-6 試験）において Grade3 以上の間質性肺炎は発現していない。また、国内市販後の使用成績調査（プロトコル No.:01NHL001、04NHL001）及び製造販売後臨床試験（試験名：IDEC-C2B8-5 試験）において、本剤との因果関係が否定されない重篤な間質性肺炎が 0.5%（21 例／3,964 例）に発現した。</p> <p>国内市販後の使用においても、本剤との因果関係が否定されない重篤な間質性肺炎が報告されていることから、重要な特定されたリスクとした。</p>   |
|       | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常 of 医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b><br/>通常 of 医薬品安全性活動を通じて情報収集を行う。</p>   |
|       | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常 of リスク最小化活動<br/>通常 of リスク最小化活動として、添付文書、患者向医薬品ガイドに投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。</li> <li>・ 追加 of リスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（NS、ABOi 腎移植、ABOi 肝移植）</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b><br/>NS、ABOi 腎移植、ABOi 肝移植について、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を通じた情報提供を行い、適正使用の理解を促進する。</p> |
| 心障害   |   |

|     |   |
|-----|---|
|     | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>NHL を対象とした寛解導入療法 of 2 つの国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-2 試験、IDEC-C2B8-3 試験）において Grade3 以上の心障害は発現していない。NHL を対象とした維持療法の国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-6 試験）において、Grade3 の狭心症が 1.6%（1/62 例）に発現した。また、国内市販後の使用成績調査（プロトコル No.：01NHL001、04NHL001）及び製造販売後臨床試験（試験名：IDEC-C2B8-5 試験）において、重篤な心臓障害が 1.1%（42 例/3,964 例）に発現した。</p> <p>国内市販後の使用においても、本剤との因果関係が否定されない重篤な心障害が報告されていることから、重要な特定されたリスクとした。</p>   |
|     | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報収集を行う。</p>  |
|     | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動</li> </ul> <p>通常のリスク最小化活動として、添付文書、患者向医薬品ガイドに投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（NS、ABOi 腎移植、ABOi 肝移植）</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>NS、ABOi 腎移植、ABOi 肝移植について、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を通じた情報提供を行い、適正使用の理解を促進する。</p> |
| 腎障害 |   |
|     | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>NHL を対象とした 3 つの国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-2 試験、IDEC-C2B8-3 試験、IDEC-C2B8-6 試験）において Grade3 以上の腎障害は発現していない。また、国内市販後の使用成績調査（プロトコル No.：01NHL001、04NHL001）及び製造販売後臨床試験（試験名：IDEC-C2B8-5 試験）において、重篤な腎および尿路障害（但し、腫瘍崩壊症候群に由来する事象を含む）が 0.5%（20 例/3,964 例）に発現した。</p>  |

|          |   |
|----------|---|
|          | <p>ABOi 腎移植に関する国内の一般臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-T1 試験）において、Grade4 の腎機能障害が 5.0%（1/20 例）に発現したが、ドナーに由来する動脈硬化に起因し、本剤との関連は否定されている。</p> <p>国内で実施された ABOi 肝移植に関する後方視的調査（江川裕人ら「移植」vol.50, No.1, 62-77, 2015）において、Grade4 の腎機能障害（急性腎不全）が 2.7%（1/37 例）に、重篤な BUN 上昇が 2.7%（1/37 例）に発現した。</p> <p>国内市販後の使用においても、本剤との因果関係が否定されない重篤な腎障害が報告されていることから、重要な特定されたリスクとした。</p>  |
|          | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報収集を行う。</p>  |
|          | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動</li> </ul> <p>通常のリスク最小化活動として、添付文書、患者向医薬品ガイドに投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（NS、ABOi 腎移植、ABOi 肝移植）</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>NS、ABOi 腎移植、ABOi 肝移植について、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を通じた情報提供を行い、適正使用の理解を促進する。</p> |
| 消化管穿孔・閉塞 |   |
|          | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>NHL を対象とした 3 つの国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-2 試験、IDEC-C2B8-3 試験、IDEC-C2B8-6 試験）において、消化管穿孔・閉塞の発現は確認されていない。また、国内市販後の使用成績調査（プロトコル No.：01NHL001、04NHL001）及び製造販売後臨床試験（試験名：IDEC-C2B8-5 試験）において、重篤な消化管穿孔が 0.1%（4 例/3,964 例）、消化管閉塞が 0.1%（3 例/3,964 例）に発現した。</p> <p>国内市販後の使用においても、本剤との因果関係が否定されない重篤な消化管穿</p>  |

|             |  |
|-------------|--|
|             | <p>孔・閉塞が報告されていることから、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報収集を行う。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動</li> </ul> <p>通常のリスク最小化活動として、添付文書、患者向医薬品ガイドに投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（NS、ABOi 腎移植、ABOi 肝移植）</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>NS、ABOi 腎移植、ABOi 肝移植について、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を通じた情報提供を行い、適正使用の理解を促進する。</p> |
| <p>血圧下降</p> |  |
|             | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>NHL を対象とした 3 つの国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-2 試験、IDEC-C2B8-3 試験、IDEC-C2B8-6 試験）において Grade3 以上の血圧下降は発現していない。また、国内市販後の使用成績調査（プロトコル No. : 01NHL001、04NHL001）及び製造販売後臨床試験（試験名：IDEC-C2B8-5 試験）において、重篤な血圧低下が 1.1%（45 例／3,964 例）に発現した。</p> <p>ABOi 腎移植に関する国内の一般臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-T1 試験）において、Grade3 の血圧下降が 5.0%（1／20 例）に発現した。</p> <p>国内で実施した ABOi 肝移植に関する後方視的調査（江川裕人ら「移植」vol.50, No.1, 62-77, 2015）において、Grade3/4 の血圧下降が、8.1%（3／37 例）に発現した。</p> <p>国内市販後の使用においても、本剤との因果関係が否定されない重篤な血圧下降が報告されていることから、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p>   |

|                          |   |
|--------------------------|---|
|                          | <p>・通常の医薬品安全性監視活動</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報収集を行う。</p>   |
|                          | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <p>・通常のリスク最小化活動</p> <p>通常のリスク最小化活動として、添付文書、患者向医薬品ガイドに投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。</p> <p>・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（NS、ABOi 腎移植、ABOi 肝移植）</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>NS、ABOi 腎移植、ABOi 肝移植について、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を通じた情報提供を行い、適正使用の理解を促進する。</p> |
| <p>可逆性後白質脳症症候群（RPLS）</p> |   |
|                          | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>NHL を対象とした 3 つの国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-2 試験、IDEC-C2B8-3 試験、IDEC-C2B8-6 試験）において、RPLS の発現は確認されていないが、また、国内市販後の使用成績調査（プロトコル No.：01NHL001、04NHL001）及び製造販売後臨床試験（試験名：IDEC-C2B8-5 試験）においても、RPLS の発現は確認されていない。</p> <p>しかしながら、国内市販後において本剤との因果関係が否定されない RPLS が報告されているため、重要な特定されたリスクとした。</p>  |
|                          | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <p>・通常の医薬品安全性監視活動</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤使用における RPLS 発現頻度は極めて低いと推測されるため、通常の医薬品安全性活動を通じて情報収集を行う。</p>   |
|                          | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <p>・通常のリスク最小化活動</p> <p>通常のリスク最小化活動として、添付文書、患者向医薬品ガイドに投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。</p> <p>・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p>  |

|              |   |
|--------------|---|
|              | <p>・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（NS、ABOi 腎移植、ABOi 肝移植）</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>NS、ABOi 腎移植、ABOi 肝移植について、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を通じた情報提供を行い、適正使用の理解を促進する。</p>   |
| 腫瘍崩壊症候群（TLS） |   |
|              | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>TLS は、血中の腫瘍細胞が傷害されることにより細胞内電解質、尿酸、蛋白質及び代謝物が細胞外に放出された結果、発現する症候群であり、腫瘍性疾患である NHL 及び免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に特有のリスクである。</p> <p>NHL を対象とした 3 つの国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-2 試験、IDEC-C2B8-3 試験、IDEC-C2B8-6 試験）において TLS の発現は確認されていないが、国内市販後の使用成績調査（プロトコル No.：01NHL001、04NHL001）及び製造販売後臨床試験（試験名：IDEC-C2B8-5 試験）において、本剤との因果関係が否定されない重篤な TLS が 0.2%（8 例／3,964 例）に発現した。</p> <p>国内市販後の使用においても本剤との因果関係が否定されない重篤な TLS が報告されているため、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <p>・通常の医薬品安全性監視活動</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報収集を行う。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <p>・通常のリスク最小化活動</p> <p>通常のリスク最小化活動として、添付文書、患者向医薬品ガイドに投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供を行い、適正使用の理解を促進する。</p> |
| 重要な潜在的リスク    |   |
| 免疫反応性の低下     |   |

|         |   |
|---------|---|
|         | <p>重要な潜在的リスクとした理由：<br/>本剤の B 細胞傷害作用により、生ワクチン又は弱毒ワクチンの病原体による発病や、不活化ワクチンに対する十分な免疫反応性を獲得できないおそれがあるが、臨床試験において予防接種の有効性および安全性に関する情報が得られていないため重要な潜在的リスクとした。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：<br/>【内容】<br/>・通常の医薬品安全性監視活動<br/>【選択理由】<br/>本剤とワクチン接種の相互作用による免疫反応性の低下について、使用実態下での使用成績調査により発現状況を把握するのは困難であるため、通常の医薬品安全性監視活動を通して情報収集を行う。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：<br/>【内容】<br/>・通常のリスク最小化活動<br/>通常のリスク最小化活動として、添付文書に投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。<br/>【選択理由】<br/>通常のリスク最小化活動を通じた情報提供を行い、適正使用の理解を促進する。</p>   |
| 悪性腫瘍の発現 |   |
|         | <p>重要な潜在的リスクとした理由：<br/>本剤の免疫抑制作用により悪性腫瘍が発現する可能性があるため重要な潜在的リスクとした。</p> <p>NHL を対象とした寛解導入療法の 2 つの国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-2 試験、IDEC-C2B8-3 試験）においては、悪性腫瘍の発現は確認されていない。<br/>NHL を対象とした維持療法の臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-6 試験）において、肺腺癌が 1.6%（1/62 例）に発現した。国内市販後の使用成績調査（プロトコル No. : 01NHL001、04NHL001）及び製造販売後臨床試験（試験名：IDEC-C2B8-5 試験）において、重篤な良性、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）が 0.2%（9 例/3,964 例）に発現した。その内訳は、胃癌が 1 例、直腸 S 字結腸癌が 1 例、貪食細胞性組織球症が 1 例、肝の悪性新生物が 1 例、骨髄異形成症候群が 1 例、芽球増加を伴う不応性貧血が 1 例、リンパ腫が 2 例、再発膀胱癌が 1 例であった。</p> <p>WG/MPA を対象とした外国の臨床試験（試験番号：NCT00104299）において、</p> |

|         |   |
|---------|---|
|         | <p>7例の悪性腫瘍の発現が報告されている。その内訳は、甲状腺乳頭癌が1例、前立腺癌が1例、結腸癌が2例、肺癌が1例、子宮癌が1例、膀胱癌が1例であった。</p> <p>国内市販後の使用においても、本剤との因果関係が否定されない胃癌等の固形癌および造血器腫瘍が報告された。しかし、ほとんどの症例において悪性腫瘍のリスクと考えられている化学療法又は放射線治療が併用治療又は前治療として施行されていたため、重要な潜在的リスクとした。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤使用における悪性腫瘍の発現頻度は、極めて低いと推測されるため、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報収集する。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <p>なし</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>現状、特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られたら検討することが適切と考えた。</p> |
| 重要な不足情報 |   |
| 該当なし    |   |



1. 2 有効性に関する検討事項

|                 |  |
|-----------------|--|
| 使用実態下のNSにおける有効性 |  |
|                 | 有効性に関する検討事項とした理由：<br>使用実態下における有効性を確認するため。                              |
|                 | 有効性に関する調査・試験の名称：<br>リツキサン使用成績調査（調査対象：NS）                               |
|                 | 調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：<br>使用成績調査において、有効性に関する情報も収集し、有効性に与える要因を検討する。 |
| ABOi 腎移植における有効性 |  |
|                 | 有効性に関する検討事項とした理由：<br>使用実態下における有効性を確認するため。                              |
|                 | 有効性に関する調査・試験の名称：<br>リツキサン使用成績調査（調査対象：ABOi 腎移植）                         |
|                 | 調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：<br>使用成績調査において、有効性に関する情報も収集し、有効性に与える要因を検討する。 |
| ABOi 肝移植における有効性 |  |
|                 | 有効性に関する検討事項とした理由：<br>使用実態下における有効性を確認するため。                              |
|                 | 有効性に関する調査・試験の名称：<br>リツキサン使用成績調査（調査対象：ABOi 肝移植）                         |
|                 | 調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：<br>使用成績調査において、有効性に関する情報も収集し、有効性に与える要因を検討する。 |

## 2 医薬品安全性監視計画の概要

|  |   |
|--|---|
| 通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動   |   |
| 通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動の概要：<br>副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行） |   |
| 追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動   |   |
| NSにおける使用成績調査（全例調査）   |   |
|  | <p><b>【安全性検討事項】</b><br/>「infusion reaction」、<b>「B型肝炎ウイルス再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪」</b>、<br/>「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」</p> <p><b>【目的】</b><br/>・使用実態下での本剤使用における安全性及び有効性の確認</p> <p><b>【実施計画】</b><br/>実施期間：適応拡大承認取得日から登録終了 30 ヶ月後まで<br/>目標症例数：小児：300 例<br/>小児の目標症例数を集積するまで小児以外の患者も含め、登録を継続し、その後は調査への組み込みを終了し症例の把握のみ行う。<br/>実施方式：中央登録方式による全例調査にて実施する。観察期間は2年間。</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b><br/>2つの国内臨床試験（試験番号：RCRNS-01 試験、RCRNS-02 試験）における安全性プロファイルは、本剤既承認の適応に比較し、大きな相違はなかったが、使用実態下における安全性プロファイルの確認を行うため、使用成績調査を行う。<br/>加えて、本剤は、他の適応も含め 15 歳未満の患者への使用経験が少ない。そのため、発現率 1.0%以上の副作用を 95%の確率で少なくとも 1 件検出可能な 300 例の 15 歳未満の症例収集が見込まれる目標症例数を設定した。一方、15 歳以上の患者については、小児 300 例の登録が完了するまでに十分な収集が見込まれると考えられることから、特に目標症例数を設定せず、小児患者の登録完了までの全ての患者を対象とした。<br/>本剤使用実態下での初回投与時の安全性、有効性の確認については、国内臨床試験と同様の観察期間 1 年間で十分と考える。一方、国内臨床試験での無再発期間は 267 日（95%信頼区間：223 日～374 日）であり、1 年程度でほとんどの症例に再発が認められるものと考えられる。それらの症例については、本剤が再投与</p> |

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
|                                  | <p>される可能性が高いが、再投与時の有効性及び安全性に関する情報が限られており、再投与の使用実態と再投与時の有効性及び安全性を確認するため、本調査の観察期間は、2年間とした。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 安全性及び有効性について検討を行うため、観察期間 1 年終了時の調査票収集を完了した段階で解析を行い、観察期間 1 年時の報告書を作成・提出する。</li> <li>・ 安全性及び有効性について検討を行うため、調査期間終了 3 ヶ月後、観察期間 2 年時の報告書を作成・提出する。</li> <li>・ 安全性定期報告時に、安全性及び有効性について検討を行う。</li> </ul> <p><b>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。</li> <li>・ 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。</li> <li>・ 現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。</li> </ul> |
| <p><b>ABOi 腎移植における使用成績調査</b></p> |   |
|                                  | <p><b>【安全性検討事項】</b></p> <p>「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」</p> <p><b>【目的】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 使用実態下での本剤使用における安全性及び有効性の確認</li> </ul> <p><b>【実施計画】</b></p> <p>症例登録期間：2016 年 9 月から 2022 年 8 月までを予定<br/>ただし、登録症例数が調査予定症例数の集積見込みに到達した時点で、登録を中止する</p> <p>調査実施期間：2016 年 7 月から 2024 年 2 月までを予定</p> <p>目標症例数：調査票回収例数として、観察期間が移植施行後 48 週に達した 300 例<br/>実施方式：中央登録方式にて実施する。観察期間は、投与開始日から移植施行後 48 週時点までとする。調査票収集は、移植施行後 24 週時点及び 48 週時点の 2 回</p>   |

行う。

**【実施計画の根拠】**

本適応に関し、企業として得られている情報（症例報告を除く）は、国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-T1 試験）の情報や日本移植学会・日本臨床腎移植学会より発表される腎移植登録集計報告等にとどまることから、使用実態下での感染症発現率やその他安全性・有効性情報を把握するために使用成績調査を実施する。

国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-T1 試験）における Grade3 以上の感染症発現率 25.0%（5/20 例）を根拠に、ABO 血液型不適合生体腎移植時の Grade3 以上の感染症発現率を 25.0%と想定した。標準誤差率を 10%と仮定した場合、当該事象の発現率を推定するための必要な症例数として、目標症例数を 300 例と設定した。また、これにより、発現頻度 1%の有害事象を 95%の確率で検出可能となる。本剤使用実態下での安全性、有効性を確認するための観察期間については、国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-T1 試験）と同様に、投与開始日から移植施行後 48 週時点までと設定した。

**【節目となる予定の時期及びその根拠】**

・安全性及び有効性について検討を行うため、移植施行後 24 週時点の調査票収集を完了した段階で解析を行い、移植施行後 24 週時点の報告書を作成・提出する。

・安全性及び有効性について検討を行うため、調査実施期間終了 3 ヶ月後までに、移植施行後 48 週時点の報告書を作成・提出する。

・安全性定期報告時に、安全性及び有効性について検討を行う。

**【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】**

・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。

・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。

・現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。

ABOi 肝移植における使用成績調査（全例調査）

**【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」

**【目的】**

- ・使用実態下での本剤使用における安全性及び有効性の確認

**【実施計画】**

症例登録期間：適応追加承認日から承認条件が解除されるまで

ただし、調査予定症例数の回収が見込まれた段階で、登録状況及び調査票回収状況等を踏まえ、目的とする情報収集が可能となることを確認した上で、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に相談し、調査票記入を伴わない使用予定連絡票による症例登録への変更の可否を判断する。

調査実施期間：適応追加承認日から承認条件が解除されるまで

目標症例数：調査票回収例数として、観察期間が移植施行後 48 週に達した 100 例

実施方式：中央登録方式にて実施する。観察期間は、投与開始日から移植施行後 48 週時点までとする。調査票収集は、移植施行後 24 週時点及び 48 週時点の 2 回行う。

**【実施計画の根拠】**

ABOi 肝移植については、国内で実施した ABOi 肝移植に関する後方視的調査（江川裕人ら「移植」vol.50, No.1, 62-77, 2015）以上の情報が得られておらず、使用実態下の本剤の安全性及び有効性を把握することが必要である。対象症例が少ないことを鑑み、承認後に本適応で使用された全例を対象として、使用成績調査を実施する。

ABOi 腎移植を対象とした国内臨床試験（IDEC-C2B8-T1 試験）によると、本剤投与後の末梢血 B 細胞は移植 36 週時点より回復傾向を認めるものの、移植 48 週時点でも低値を示しており、ABOi 肝移植でも同様の傾向を示すと想定されることから、移植施行後 48 週間の安全性情報収集が必要と考えた。加えて、ABOi 肝移植を対象とした臨床試験は実施されていないことから、IDEC-C2B8-T1 試験に準じて、投与開始日から移植施行後 48 週時点までの安全性および有効性情報を収集することとした。

ABOi 肝移植に関する後方視的調査にて 1 例で認められた副作用は発現率 2.7% となるが、100 例を集積することで、移植施行後 24 週時点までの発現率 2.7% 以上の副作用を 93% の確率で検出することが可能である。

**【節目となる予定の時期及びその根拠】**

- ・安全性及び有効性について検討を行うため、移植施行後 24 週時点の調査票として 100 例以上の収集を完了した段階で解析を行い、移植施行後 24 週時点の報告書を作成・提出する。
- ・安全性及び有効性について検討を行うため、調査実施期間終了 3 ヶ月後までに、移植施行後 48 週時点の報告書を作成・提出する。
- ・安全性定期報告時に、安全性及び有効性について検討を行う。

**【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】**

- ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。
- ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。
- ・現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。

### 3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

|                          |                       |
|--------------------------|-----------------------|
| NS における使用成績調査（全例調査）      |                       |
|                          | 2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照 |
| ABOi 腎移植における使用成績調査       |                       |
|                          | 2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照 |
| ABOi 肝移植における使用成績調査（全例調査） |                       |
|                          | 2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照 |

#### 4 リスク最小化計画の概要

|   |   |
|---|---|
| 通常のリスク最小化活動                               |   |
| 通常のリスク最小化活動の概要：<br>添付文書、患者向医薬品ガイドによる情報提供。 |   |
| 追加のリスク最小化活動                               |   |
| NS 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           |   |
|   | <p><b>【安全性検討事項】</b></p> <p>「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、好中球減少症、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」</p> <p><b>【目的】</b></p> <p>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。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・承認取得後、NS での使用が予定される施設に対して、MR が提供、説明し、資材の活用を依頼する。</li> <li>・企業ウェブサイトに掲載する。</li> </ul> <p><b>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</b></p> <p>使用成績調査等の医薬品安全性監視活動にて得られた情報から、リスク最小化計画の更なる強化の必要性を確認する。その結果、新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告時、使用成績調査結果報告時</p> |



ABOi 腎移植、ABOi 肝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

【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、好中球減少症、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」

【目的】

固形臓器移植領域の医師等に対し、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。

【具体的な方法】

- ・承認取得後、ABOi 腎移植、ABOi 肝移植での使用が予定される施設に対して、MR が提供、説明し、資材の活用を依頼する。
- ・企業ウェブサイトに掲載する。

【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】

使用成績調査等の医薬品安全性監視活動にて得られた情報から、リスク最小化計画の更なる強化の必要性を確認する。その結果、新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、追加の資材作成等を検討する。

報告の予定時期：安全性定期報告時、使用成績調査結果報告時

5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧

| 通常の医薬品安全性監視活動   |                                  |   |            |   |
|---|----------------------------------|---|------------|---|
| 自発報告、文献・学会情報、外国措置情報、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価および安全対策の検討 |                                  |   |            |   |
| 追加の医薬品安全性監視活動   |                                  |   |            |   |
| 追加の医薬品安全性監視活動の名称  | 節目となる症例数／目標症例数                   | 節目となる予定の時期  | 実施状況       | 報告書の作成予定日   |
| NSにおける市販直後調査  | 該当せず                             | 承認取得時から6ヵ月後   | 終了         | 2015年4月作成済み                                       |
| NSにおける使用成績調査(全例調査)  | 小児：300例                          | ・安全性定期報告時<br>・観察期間1年終了時の調査票収集完了時<br>・調査終了時            | 実施中        | ・観察期間1年終了時の調査票収集が完了した3ヵ月後<br>・調査終了3ヵ月後            |
| ABOi腎移植、ABOi肝移植における市販直後調査                                   | 該当せず                             | 承認取得時から6ヵ月後   | 終了         | <u>2016年10月作成済み</u>                               |
| ABOi腎移植における使用成績調査   | 調査票回収例数として、観察期間が移植施行後48週に達した300例 | ・安全性定期報告時<br>・観察期間24週終了時の調査票収集完了時<br>・調査終了時           | <u>実施中</u> | ・移植施行後24週時点の調査票収集が完了した3ヵ月後<br>・調査終了3ヵ月後           |
| ABOi肝移植における使用成績調査(全例調査)                                     | 調査票回収例数として、観察期間が移植施行後48週に達した100例 | ・安全性定期報告時<br>・観察期間24週終了時の調査票として100例以上の収集完了時<br>・調査終了時 | <u>実施中</u> | ・移植施行後24週時点の調査票として100例以上の収集が完了した3ヵ月後<br>・調査終了3ヵ月後 |

5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

| 有効性に関する調査・試験の名称          | 節目となる症例数／目標症例数                   | 節目となる予定の時期  | 実施状況       | 報告書の作成予定日   |
|--------------------------|----------------------------------|---|------------|---|
| NSにおける使用成績調査（全例調査）       | 小児：300例                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性定期報告時</li> <li>・観察期間1年終了時の調査票収集完了時</li> <li>・調査終了時</li> </ul>            | 実施中        | <ul style="list-style-type: none"> <li>・観察期間1年終了時の調査票収集が完了した3ヵ月後</li> <li>・調査終了3ヵ月後</li> </ul>            |
| ABOi 腎移植における使用成績調査       | 調査票回収例数として、観察期間が移植施行後48週に達した300例 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性定期報告時</li> <li>・観察期間24週終了時の調査票収集完了時</li> <li>・調査終了時</li> </ul>           | <u>実施中</u> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・移植施行後24週時点の調査票収集が完了した3ヵ月後</li> <li>・調査終了3ヵ月後</li> </ul>           |
| ABOi 肝移植における使用成績調査（全例調査） | 調査票回収例数として、観察期間が移植施行後48週に達した100例 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性定期報告時</li> <li>・観察期間24週終了時の調査票として100例以上の収集完了時</li> <li>・調査終了時</li> </ul> | <u>実施中</u> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・移植施行後24週時点の調査票として100例以上の収集が完了した3ヵ月後</li> <li>・調査終了3ヵ月後</li> </ul> |

5. 3 リスク最小化計画の一覧

| 通常のリスク最小化活動   |  |      |
|---|--|------|
| 添付文書および患者向医薬品ガイドによる情報提供                                       |  |      |
| 追加のリスク最小化活動   |  |      |
| 追加のリスク最小化活動の<br>名称  | 節目となる予定の時期   | 実施状況 |
| NS における<br>医療従事者向け資材<br>(適正使用ガイド)<br>の作成と提供                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 安全性定期報告時</li> <li>・ 使用成績調査結果報告時</li> </ul>              | 実施中  |
| NS における市販直後調査   | 実施期間：NS の効能承認取<br>得後 6 ヶ月間<br>評価の予定時期：2015 年 4<br>月<br>報告の予定時期：2015 年 4<br>月                     | 終了   |
| ABOi 腎移植、ABOi 肝移植<br>における<br>医療従事者向け資材<br>(適正使用ガイド)<br>の作成と提供 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 安全性定期報告時</li> <li>・ 使用成績調査結果報告時</li> </ul>              | 実施中  |
| ABOi 腎移植、ABOi 肝移植<br>における市販直後調査                               | 実施期間：ABOi 腎移植、<br>ABOi 肝移植の効能承認取<br>得後 6 ヶ月間<br>評価の予定時期：2016 年 10<br>月<br>報告の予定時期：2016 年 10<br>月 | 終了   |