

リツキサン点滴静注 100mg
/リツキサン点滴静注 500mg
に係る医薬品リスク管理計画書

全薬工業株式会社

リツキサン点滴静注に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	リツキサン点滴静注 100mg リツキサン点滴静注 500mg	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
提出年月日		令和5年12月28日	

1.1. 安全性検討事項

【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
infusion reaction	免疫反応性の低下	NMOSD における長期の安全性
B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪	悪性腫瘍の発現	
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 (RPLS)		
腫瘍崩壊症候群 (TLS)		

1.2. 有効性に関する検討事項

ABOi 腎移植における有効性	ABOi 肝移植における有効性
---------------------------------	---------------------------------

↓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
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
ABOi 肝移植における使用成績調査 (全例調査)
CD20陽性の CLL における一般使用成績調査
全身性強皮症における一般使用成績調査
難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡における一般使用成績調査
NMOSD における特定使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
ABOi 肝移植における使用成績調査 (全例調査)

↓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
通常のリスク最小化活動
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
臓器移植における医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供
全身性強皮症における医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供
難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡における医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供
NMOSD における医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供

(別紙様式1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：全薬工業株式会社

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1：10年 効能2：10年 効能3：なし 効能4：なし 効能5：なし 効能6：10年 効能7：なし 効能8：なし 効能9：10年 効能10：10年 効能11：10年 効能12：10年 効能12（追加分）：10年 効能13：10年 効能14：2008年1月25日 ～2011年6月19日（残余 期間）	承認番号	①23000AMX00185000 ②23000AMX00186000
国際誕生日	1997年11月26日		
販売名	①リツキサン点滴静注 100mg ②リツキサン点滴静注 500mg		
有効成分	リツキシマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤形	①1バイアル 10mL 中にリツキシマブ（遺伝子組換え）100mg 含有の注射剤 ②1バイアル 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>
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。

<CD20 陽性の慢性リンパ性白血病に用いる場合>
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として初回に1回量 375mg/m²、2回目以降は1回量 500mg/m²を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルに合わせて、1サイクルあたり1回点滴静注する。最大投与回数は6回とする。

<免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合>
通常、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量 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。

<多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症に用いる場合>
通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量 375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。

<既存治療で効果不十分なループス腎炎に用いる場合>
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。

<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。

<難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡に用いる場合>
通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量 1,000mg/bodyを2週間間隔で2回点滴静注する。

<視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防に用いる場合>
通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量 375mg/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ヵ月毎に1

	<p>回量 1,000mg/body（固定用量）を2週間間隔で2回点滴静注する。</p> <p>＜臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療＞</p> <p>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。</p> <p>＜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＞</p> <p>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。</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1～4mg/mL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"> 1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 2. CD20 陽性の慢性リンパ性白血病 3. 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患 4. 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 5. 既存治療で効果不十分なループス腎炎 6. 難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合） 7. 慢性特発性血小板減少性紫斑病 8. 後天性血栓性血小板減少性紫斑病 9. 全身性強皮症 10. 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡 11. 視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防 12. 下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、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
<p>承認条件</p>	<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) 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</p> <p>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</p>

	<p>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>備 考</p>	<p>効能又は効果、用法及び用量追加・変更に関わる承認履歴</p> <p>2001年6月20日承認： CD20陽性の低悪性度又はろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫</p> <p>2003年9月19日承認事項一部変更承認（効能又は効果追加） 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（効能又は効果追加） 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</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又は効果追加） 免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患、多発血管炎性肉芽腫症、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（効能又は効果追加） 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（用法及び用量変更） 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（効能又は効果追加） 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</p> <p>2017年6月26日承認事項一部変更承認（公知申請による効能又は効果追加） 慢性特発性血小板減少性紫斑病</p>

	<p>2018年2月2日代替新規申請承認（名称変更）</p> <p>2019年3月26日承認事項一部変更承認（効能又は効果追加） CD20陽性の慢性リンパ性白血病</p> <p>2020年2月21日承認事項一部変更承認（公知申請による効能又は効果追加） 後天性血栓性血小板減少性紫斑病</p> <p>2020年6月9日承認条件一部削除（難治性ネフローゼ症候群を対象とした全例使用成績調査の終了）</p> <p>2020年12月25日承認事項一部変更承認（①用法及び用量変更、②用法及び用量に関連する注意変更） ①効能共通 ②CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫</p> <p>2021年6月9日再審査結果通知受領（CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫およびインジウム (^{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）</p> <p>2021年9月27日承認事項一部変更承認（効能又は効果追加） 全身性強皮症</p> <p>2021年12月24日承認事項一部変更承認（効能又は効果、用法及び用量追加） 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡</p> <p>2022年6月20日承認事項一部変更承認（効能又は効果、用法及び用量追加） 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</p> <p>2023年8月23日承認事項一部変更承認（公知申請による効能又は効果追加）</p>
--	---

	<p>既存治療で効果不十分なループス腎炎</p> <p>2023年12月22日 承認事項一部変更承認（効能又は効果、用法及び用量追加）</p> <p>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</p> <p>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</p>
--	---

変更の履歴	
前回提出日	2023年12月18日
変更内容の概要：	<p>(1) 以下の「1.1 安全性検討事項」「重要な特定されたリスク」「重要な特定されたリスクとした理由」の引用文献の書誌情報を更新する記載整備</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 ・進行性多巣性白質脳症（PML） ・間質性肺炎 ・心障害 ・腎障害 ・消化管穿孔・閉塞 ・血圧下降 ・可逆性後白質脳症症候群（RPLS） <p>(2) 以下の「1.1 安全性検討事項」「重要な潜在的リスク」「重要な潜在的リスクとした理由」の引用文献の書誌情報を更新する記載整備</p> <ul style="list-style-type: none"> ・悪性腫瘍の発現 <p>(3) 添付資料 「臓器移植における医療従事者向け資材（適正使用ガイド）」の提出</p>
変更理由：	<p>(1) (2) 文献の発行に伴う記載整備のため。</p> <p>(3) 各臓器移植における抗体関連型拒絶反応の抑制／治療への適応追加に伴い、「臓器移植における医療従事者向け資材（適正使用ガイド）」を作成したため。</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： 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（以下、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）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）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が発現し、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。</p> <p>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）において、infusion reaction の発現が 95.2%（59/62 例）に確認された。</p> <p>国内で実施した未治療 CD20 陽性 B 細胞性 NHL 患者を対象とした 90 分間投与の臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-L7）において、infusion reaction が 81.3%（26/32 例）に確認された。</p> <p>国内で実施した未治療慢性リンパ性白血病（以下、CLL）を対象とした国内第 II 相試験（試験番号：IDEC-C2B8-CL1）において、infusion reaction の発現が 42.9%（3/7 例）に確認された。</p> <p>国外で実施された多発血管炎性肉芽腫症（以下、GPA）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>

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）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）でも、軽度又は中等度の infusion reaction の発現が 52.2%（12/23 例）に確認された。

国内で全身性強皮症を対象に、二重盲検にて本剤又はプラセボを投与（第 1 クール）し、24 週間後に両群共に本剤を投与（第 2 クール）した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験（試験番号：IDEC-C2B8）において、第 1 クールでは本剤投与群（28 例）、プラセボ群（26 例）に infusion reaction は確認されなかった。また、第 2 クールにおいて、本剤再投与群（26 例）に infusion reaction は確認されなかったが、プラセボ投与後本剤投与群（20 例）で infusion reaction の発現が 5.0%（1/20 例）に確認された。

国内で実施した難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡を対象とした国内臨床試験（試験番号：KCTR-D006）において、grade 1 の infusion reaction の発現が 5.0%（1/20 例）に確認された。

国外で実施した中等症～重症の尋常性天疱瘡を対象とした多施設共同ランダム化二重盲検（ダブルダミー）試験（PEMPHIX 試験、試験番号：NCT02383589）において、本剤投与群の 22.4%（15/67 例）に infusion reaction が確認された。重篤な infusion reaction は 4.5%（3/67 例）であった。

国内で実施した視神経脊髄炎スペクトラム障害（以下、NMOSD）の再発に関する国内臨床試験（試験番号：RIN-1）において、本剤投与群の 36.8%（7/19 例）、プラセボ群の 0%（0/19 例）に軽度又は中等度の注入に伴う反応（infusion reaction）が確認された。

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）において、infusion reaction の発現が 65.0%（13/20 例）に確認された。

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。

国内で実施した抗体関連型拒絶反応の抑制（以下、ABMR 抑制）に関する腎移植患者を

対象とした国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-T2）において、infusion reaction の発現が 20.8%（5/24 例）に確認された。また、肝移植における ABMR 抑制に関する使用実態調査（Akamatsu N, et al. Transplant Direct 2021; 7(8):e729.）で、grade1 の infusion reaction の発現が 4.3%（2/47 例）に確認された。

国内で実施した抗体関連型拒絶反応の治療（以下、ABMR 治療）に関する腎移植患者を対象とした国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-T3）において、infusion reaction の発現が 32.1%（9/28 例）に確認された。また、肝移植における ABMR 治療に関する使用実態調査（Sakamoto S, et al. Hepatol Res. 2021; 51(9): 990-999.）で、grade1 の infusion reaction の発現が 23.1%（3/13 例）に確認された。

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 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。

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（ABOi 肝移植）
 - ・ 一般使用成績調査（全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡）
 - ・ 特定使用成績調査（NMOSD）

【選択理由】

ABOi 肝移植、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡、NMOSD に対する本剤使用実態下での発現状況を把握する。

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。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（NS、臓器移植、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡、NMOSD）

【選択理由】

NS、臓器移植、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡、NMOSD 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。

B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪

重要な特定されたリスクとした理由：

HBV キャリアや既往感染の患者に対し、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、致命的な肝炎を発症することが知られている。これらの患者では、強い免疫抑制状態になった後に、HBV が再活性化し、感染肝細胞を免疫細胞が攻撃することで肝炎に至ると考えられている。HBV 再活性化による肝炎は、初回感染と比較して劇症化率及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 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 4 つの国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-2、IDEC-C2B8-3、IDEC-C2B8-6、IDEC-C2B8-L7）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 試験及び IDEC-C2B8-L7 試験では、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 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（試験番号：IDEC-C2B8-5）において、重篤な B 型肝炎が 0.2%（8/3,964 例）に発現した。

CLL を対象とした国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-CL1）においては、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体の 1 つ以上が陽性である症例が除外されている。

NS を対象とした 2 つの国内臨床試験（試験番号：RCRNS-01 及び RCRNS-02）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）においては HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体の 1 つ以上が陽性である症例が除外されている。

全身性強皮症を対象とした国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8）においては、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体の 1 つ以上が陽性である症例が除外されている。

難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡を対象とした国内臨床試験（試験番号：KCTR-D006）においては、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体の 1 つ以上が陽性である症例が除外されている。

中等症～重症の尋常性天疱瘡を対象とした国外臨床試験（PEMPHIX 試験、試験番号：NCT02383589）においては、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体の 1 つ以上が陽性である症例が除外されている。

NMOSD の再発予防に関する国内臨床試験（試験番号：RIN-1）においては、B 型肝炎ウイルスに感染している症例が除外されている。

	<p>国内で実施した ABMR 抑制に関する腎移植患者を対象とした国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-T2）及び国内で実施した ABMR 治療に関する腎移植患者を対象とした国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-T3）においては、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体の 1 つ以上が陽性である症例が除外されている（HBs 抗体陽性で、B 型肝炎ワクチン接種歴がありかつ HBV-DNA 定量が検出限界以下の場合を除く）。</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 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。</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"> ・ 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。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 使用成績調査（ABOi 肝移植） ・ 一般使用成績調査（全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡） ・ 特定使用成績調査（NMOSD） <p>【選択理由】</p> <p>ABOi 肝移植、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡、NMOSD 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。</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"> ・ 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> ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <p>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（NS、臓器移植、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡、NMOSD）</p> <p>【選択理由】</p> <p>NS、臓器移植、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡、NMOSD 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>肝機能障害、黄疸</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との 2 つの国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-2、IDEC-C2B8-3）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）、血清総ビリルビン値上昇が 0.64%（1/157 例）</p>

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）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）
に発現した。NHL を対象とした 90 分間投与の国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-L7）
において、**grade 3** 以上の ALT（GPT）上昇が 6.3%（2/32 例）、肝機能異常が 3.1%（1
/32 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（試験番号：IDEC-C2B8-5）において、重篤な肝胆
道系障害（ただし、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%（4/3,964 例）、ALT（GPT）上昇が 0.1%（4/3,964 例）に発現した。

CLL を対象とした国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-CL1）において、ALT（GPT）
上昇が 28.6%（2/7 例）、AST（GOT）上昇が 14.3%（1/7 例）、血中ビリルビン増加が
14.3%（1/7 例）に発現したが、いずれも **grade2** 以下であった。

NS を対象とした 2 つの国内臨床試験（試験番号：RCRNS-01、RCRNS-02）において、
ALT（GPT）上昇が 3.7%（2/54 例）に発現した。

全身性強皮症を対象とした国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8）において、肝機能障
害、黄疸の発現は確認されていない。

難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡を対象とした国内臨床試験（試験番号：KCTR-
D006）において、**grade1** 及び **grade2** の肝機能異常が 10%（2/20 例）、**grade1** の ALT
（GPT）上昇及び γ -GTP 上昇が各 5.0%（1/20 例）に発現した。

中等症～重症の尋常性天疱瘡を対象とした国外臨床試験（PEMPHIX 試験、試験番号：
NCT02383589）において、本剤投与群で **grade1** の ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇
及び AI-P 上昇が各 1.5%（1/67 例）に発現した。

NMOSD の再発予防に関する国内臨床試験（試験番号：RIN-1）においては、肝機能障害
に関する有害事象及び臨床検査値異常の発現は確認されていない。

ABOi 腎移植に関する国内の一般臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-T1）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。

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。

国内で実施した ABMR 抑制に関する腎移植患者を対象とした国内臨床試験（試験番号： IDEC-C2B8-T2）において、 grade3 の肝障害が 4.2%（1/24 例）に確認された。また、 ABMR 抑制に関する肝移植における使用実態調査結果（Akamatsu N, et al. Transplant Direct 2021; 7(8):e729.）において、 grade3 の肝酵素の増加が 4.3%（2/47 例）、 grade3 の 血中ビリルビン増加、 C 型肝炎の再発、急性胆管炎及び胆管吻合合併症が 2.1%（1/47 例）に確認された。

国内で実施した ABMR 治療に関する腎移植患者を対象とした国内臨床試験（試験番号： IDEC-C2B8-T3）において、肝機能障害は認められなかった。 ABMR 治療に関する心臓移植の使用実態調査（縄田寛ら「移植」 vol. 56, No.1, 43-52, 2021）で、 grade4 の ALT 増加が 25.0%（1/4 例）、 grade3 の血中ビリルビン増加が 50.0%（2/4 例）に確認された。 また、 ABMR 治療に関する肺移植の使用実態調査（芳川豊史ら「移植」 vol.56, No.1, 53-68, 2021）で、 grade4 の ALT 増加が 7.1%（1/14 例）、 grade3 の AST 増加及び血中ビリルビン増加がそれぞれ 7.1%（1/14 例）に確認された。

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。

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。
 - ・ 一般使用成績調査（全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡）
 - ・ 特定使用成績調査（NMOSD）

【選択理由】

全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡を対象とした一般使用成績調査、NMOSD を対象とした特定使用成績調査及び通常の医薬品安全性活動を通じて情報収集を行う。

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。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（NS、臓器移植、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡、NMOSD）

【選択理由】

	<p>NS、臓器移植、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡、NMOSD 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>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>
	<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 4 つの国内の臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-2、IDEC-C2B8-3、IDEC-C2B8-6、IDEC-C2B8-L7）、CLL を対象とした国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-CL1）、NS を対象とした 2 つの国内臨床試験（試験番号：RCRNS-01、RCRNS-02）、全身性強皮症を対象とした国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8）、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡を対象とした国内臨床試験（試験番号：KCTR-D006）、中等症～重症の尋常性天疱瘡を対象とした国外臨床試験（PEMPHIX 試験、試験番号：NCT02383589）、NMOSD の再発予防に関する国内臨床試験（試験番号：RIN-1）、ABOi 腎移植に関する国内の一般臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-T1）、ABMR 抑制に関する腎移植患者を対象とした国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-T2）、肝移植（Akamatsu N, et al. Transplant Direct 2021; 7(8):e729.）及び小腸移植（上野豪久ら「移植」vol.56, No. 2, 159-164, 2021）に関する使用実態調査、ABMR 治療に関する腎移植患者を対象とした国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-T3）、肝移植（Sakamoto S, et al. Hepatol Res. 2021; 51(9): 990-999.）、心臓移植（縄田寛ら「移植」vol. 56, No.1, 43-52, 2021）、肺移植（芳川豊史ら「移植」vol.56, No.1, 53-68, 2021）、膵臓移植（伊藤泰平ら「移植」vol.56, No.1, 35-42, 2021）及び小腸移植（上野豪久ら「移植」vol.56, No. 2, 159-164, 2021）に関する使用実態調査、並びに医師主導の前方視的臨床研究（江川ら「移植」vol.58, No.1, 43-57, 2023）において、Stevens-Johnson 症候群（以下、SJS）、Toxic Epidermal Necrolysis（以下、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（試験番号：IDEC-C2B8-5）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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（NS、臓器移植、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡、NMOSD） <p>【選択理由】</p> <p>NS、臓器移植、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡、NMOSD 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>
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>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、IDEC-C2B8-3）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 18.5%（29／157 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）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。</p> <p>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。NHL を対象とした 90 分間投与の国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-L7）において、grade 3/4 の白血球減少が 68.8%（22／32 例）に、好中球減少が 78.1%（25／32 例）に、血小板減少が 3.1%（1／32 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（試験番号：IDEC-C2B8-5）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>CLL を対象とした国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-CL1）において、grade3/4 の白血球数減少が 85.7%（6／7 例）に、好中球数減少が 85.7%（6／7 例）に、血小板数減少が 28.6%（2／7 例）に発現した。</p> <p>GPA／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</p>

／99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、RCRNS-02)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。

全身性強皮症患者を対象に、二重盲検にて本剤又はプラセボを投与(第1クール)し、24週間後に両群共に本剤を投与(第2クール)した国内二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験(試験番号:IDEC-C2B8)において、第1クールに本剤投与群で、grade3の好中球数減少が3.6%(1/28例)、grade3の白血球数減少が3.6%(1/28例)に発現した。第2クールにプラセボ投与後本剤投与群で、grade2の白血球数減少が5.0%(1/20例)に、grade1の血小板数減少が5.0%(1/20例)に発現した。

難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡を対象とした国内臨床試験(試験番号:KCTR-D006)において、汎血球減少、白血球減少、好中球減少、無顆粒球症、及び血小板減少の発現は確認されなかった。

中等症～重症の尋常性天疱瘡を対象とした国外臨床試験(PEMPHIX試験、試験番号:NCT02383589)において、本剤投与群でgrade3の好中球減少が1.5%(1/67例)に、grade1/2の単球減少が4.5%(3/67例)に、grade1の白血球減少が1.5%(1/67例)に発現した。

NMOSDの再発予防に関する国内臨床試験(試験番号:RIN-1)において、本剤投与群で、grade3の白血球数減少及び好中球数減少が5.3%(1/19例)に発現した。

ABOi腎移植に関する国内の一般臨床試験(試験番号:IDEC-C2B8-T1)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。

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。

国内で実施したABMR抑制に関する腎移植患者を対象とした国内臨床試験(試験番号:IDEC-C2B8-T2)において、grade3の好中球数減少が8.3%(2/24例)、白血球数減少が4.2%(1/24例)に確認された。また、ABMR抑制に関する肝移植における使用実態調査結果(Akamatsu N, et al. Transplant Direct 2021; 7(8):e729.)において、grade4の好中球数減少と白血球数減少がそれぞれ4.2%(1/24例)、grade3の好中球数減少及び白血球

	<p>数減少がそれぞれ 4.2% (1/24 例)、grade3 の血小板数減少が 3 件確認された。</p> <p>国内で実施した ABMR 治療に関する腎移植患者を対象とした国内臨床試験 (試験番号 : IDEC-C2B8-T3) において、grade3 の好中球数減少が 3.6% (1/28 例) に確認された。また、ABMR 治療に関する心臓移植の使用実態調査 (縄田寛ら「移植」vol. 56, No.1, 43-52, 2021) で、grade3 の血小板数減少が 50.0% (2/4 例) に確認され、ABMR 治療に関する肺移植の使用実態調査 (芳川豊史ら「移植」vol.56, No.1, 53-68, 2021) では、grade3 の白血球数減少が 21.4% (3/14 例)、好中球数減少が 7.1% (1/14 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"> ・ 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。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 使用成績調査 (ABOi 肝移植) ・ 一般使用成績調査 (全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡) ・ 特定使用成績調査 (NMOSD) <p>【選択理由】</p> <p>ABOi 肝移植、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡、NMOSD 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"> ・ 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> ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <p>医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供 (NS、臓器移植、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡、NMOSD)</p> <p>【選択理由】</p> <p>NS、臓器移植、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡、NMOSD 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	
	重要な特定されたリスクとした理由 :

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。

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、IDEC-C2B8-3）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）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。NHL を対象とした 90 分間投与の国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-L7）において、感染症が 34.4%（11/32 例）に発現した。発現した感染症は上咽頭炎が 9.4%（3/32 例）、上気道感染が 6.3%（2/32 例）、インフルエンザ、カポジ水痘様発疹、口腔カンジダ症、口腔ヘルペス、蜂巣炎、膀胱炎、感染、帯状疱疹が各 3.1%（1/32 例）であり、いずれも grade 2 以下であったものの、蜂巣炎は重篤な有害事象であった。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（試験番号：IDEC-C2B8-5）において、重篤な感染症（ただし、B 型肝炎に由来する事象を含む）が 2.8%（111/3,964 例）に発現した。

CLL を対象とした国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-CL1）において、鼻咽頭炎が 28.6%（2/7 例）、咽頭炎が 14.3%（1/7 例）に発現したが、いずれも grade2 以下であった。

GPA/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 ヶ月時点で、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、RCRNS-02）において、本剤投与群に grade 3/4 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。

全身性強皮症患者を対象に、二重盲検にて本剤又はプラセボを投与（第 1 クール）し、

24 週間後に両群共に本剤を投与（第 2 クール）した国内二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験（試験番号：IDEC-C2B8）において、第 1 クールに本剤投与群で、感染症が 57.1%（16/28 例）に発現したが、いずれも grade2 以下であった。同群の第 2 クールでは、感染症が 46.2%（12/26 例）に発現したが、いずれも grade2 以下であった。また、第 2 クールにプラセボ投与後本剤投与群で、感染症が 55.0%（11/20 例）に発現した。grade3 の肺炎球菌性肺炎が 5.0%（1/20 例）に発現したが、それ以外は grade2 以下であった。血中免疫グロブリンについては、第 1 クール本剤投与群で IgA 減少が 3.6%（1/28 例）、同群の第 2 クールで IgG 減少が 3.8%（1/26 例）に確認されたがいずれも grade1 であった。

難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者を対象とした国内臨床試験（試験番号：KCTR-D006）において、感染症が 55.0%（11/20 例）に発現した。そのうち grade3 の感染症は 10.0%（2/20 例）に発現し、その内容は肺炎及び細菌性関節炎が各 1 例であった。血中免疫グロブリンについて、免疫グロブリン減少、低 γ グロブリン血症が各 5.0%（1/20 例）に見られたが、いずれも grade2 以下であった。

中等症～重症の尋常性天疱瘡を対象とした国外臨床試験（PEMPHIX 試験、試験番号：NCT02383589）の本剤投与群において、感染症が 64.2%（43/67 例）に発現した。そのうち grade3 以上の感染症は 7.5%（5/67 例）に発現し、その内容は上気道感染及び肺炎、皮膚感染、腎盂腎炎、感染性滑液包炎、及びウイルス性肺炎が各 1.5%（1/67 例）であった。

NMOSD の再発予防に関する国内臨床試験（試験番号：RIN-1）において、本剤投与群で grade3 の感染症が 5.3%（1/19 例）に発現し、その内容は爪感染であった。

ABOi 腎移植に関する国内の一般臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-T1）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。

国内で実施した ABMR 抑制に関する腎移植患者を対象とした国内臨床試験（試験番号：

IDEC-C2B8-T2)において、grade3の腎盂腎炎、アデノウイルス感染及び急性腎盂腎炎がそれぞれ4.2% (1/24例)に確認された。また、ABMR抑制に関する肝移植における使用実態調査結果 (Akamatsu N, et al. Transplant Direct 2021; 7(8):e729.)において、grade5のカテーテル感染症及び敗血症がそれぞれ2.1% (1/47例)に、grade3のニューモシチス・ジロベチー肺炎と腹膜炎がそれぞれ2.1% (1/47例)に、grade3の尿路感染症が5件、細菌性肺炎が2件確認された。

国内で実施したABMR治療に関する腎移植患者を対象とした国内臨床試験 (試験番号: IDEC-C2B8-T3)において、grade3の膀胱炎が3.6% (1/28例)に認められた。また、ABMR治療に関する肝移植 (Sakamoto S, et al. Hepatol Res. 2021; 51(9): 990-999.)の使用実態調査では、grade5の上気道感染と菌血症 (緑膿菌、β-グルカン陽性)、尿路感染症を伴う敗血症、並びに肺炎及と腹膜炎がそれぞれ7.7% (1/13例)に確認された。心臓移植 (縄田寛ら「移植」vol. 56, No.1, 43-52, 2021)の使用実態調査では、grade5の帯状疱疹及びgrade3の肺真菌症がそれぞれ25.0% (1/4例)に確認された。肺移植 (芳川豊史ら「移植」vol.56, No.1, 53-68, 2021)の使用実態調査では、grade5の肺炎が7.1% (1/14例)に、grade3の肺炎、尿路感染及び副鼻腔炎がそれぞれ7.1% (1/14例)に確認された。小腸移植 (上野豪久ら「移植」vol.56, No. 2, 159-164, 2021)の使用実態調査では、grade3のカテーテル敗血症 (血液培養陽性)が100.0% (1/1例)に確認された。

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:

【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 (ABOi 肝移植)
 - ・ 一般使用成績調査 (CLL、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡)
 - ・ 特定使用成績調査 (NMOSD)

【選択理由】

ABOi 肝移植、CLL、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡、NMOSDに対する本剤使用実態下での発現状況を確認する。

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。

	<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、臓器移植、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡、NMOSD）</p> <p>【選択理由】</p> <p>NS、臓器移植、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡、NMOSD 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 4 つの国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-2、IDEC-C2B8-3、IDEC-C2B8-6、IDEC-C2B8-L7）、CLL を対象とした国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-CL1）、NS を対象とした 2 つの国内臨床試験（試験番号：RCRNS-01、RCRNS-02）、全身性強皮症を対象とした国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8）、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡を対象とした国内臨床試験（試験番号：KCTR-D006）、中等症～重症の尋常性天疱瘡を対象とした国外臨床試験（PEMPHIX 試験、試験番号：NCT02383589）、NMOSD の再発予防に関する国内臨床試験（試験番号：RIN-1）、ABOi 腎移植に関する国内の一般臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-T1）、ABMR 抑制に関する腎移植患者を対象とした国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-T2）、肝移植（Akamatsu N, et al. <i>Transplant Direct</i> 2021; 7(8):e729.）及び小腸移植（上野豪久ら「移植」vol.56, No. 2, 159-164, 2021）に関する使用実態調査、ABMR 治療に関する腎移植患者を対象とした国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-T3）、肝移植（Sakamoto S, et al. <i>Hepatol Res.</i> 2021; 51(9): 990-999.）、心臓移植（縄田寛ら「移植」vol. 56, No.1, 43-52, 2021）、肺移植（芳川豊史ら「移植」vol.56, No.1, 53-68, 2021）、膵臓移植（伊藤泰平ら「移植」vol.56, No.1, 35-42, 2021）及び小腸移植（上野豪久ら「移植」vol.56, No. 2, 159-164, 2021）に関する使用実態調査、並びに医師主導の前方視的臨床研究（江川ら「移植」vol.58, No.1, 43-57, 2023）における進行性多巣性白質脳症（以下、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（試験番号：IDEC-C2B8-5）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>【内容】</p> <p>・通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】</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</p>

	<p>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"> ・ 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。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（NS、臓器移植、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡、NMOSD） <p>【選択理由】</p> <p>NS、臓器移植、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡、NMOSD 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 4 つの国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-2、IDEC-C2B8-3、IDEC-C2B8-6、IDEC-C2B8-L7）、CLL を対象とした国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-CL1）、NS を対象とした 2 つの国内臨床試験（試験番号：RCRNS-01、RCRNS-02）、全身性強皮症を対象とした国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8）、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡を対象とした国内臨床試験（試験番号：KCTR-D006）、中等症～重症の尋常性天疱瘡を対象とした国外臨床試験（PEMPHIX 試験、試験番号：NCT02383589）、NMOSD の再発予防に関する国内臨床試験（試験番号：RIN-1）、ABOi 腎移植に関する国内の一般臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-T1）、ABMR 抑制に関する腎移植患者を対象とした国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-T2）、肝移植（Akamatsu N, et al. Transplant Direct 2021; 7(8):e729.）及び小腸移植（上野豪久ら「移植」 vol.56, No. 2, 159-164, 2021）に関する使用実態調査、ABMR 治療に関する腎移植患者を対象とした国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-T3）、肝移植（Sakamoto S, et al. Hepatol Res. 2021; 51(9): 990-999.）、心臓移植（縄田寛ら「移植」 vol. 56, No.1, 43-52, 2021）、肺移植（芳川豊史ら「移植」 vol.56, No.1, 53-68, 2021）、膵臓移植（伊藤泰平ら「移植」 vol.56, No.1, 35-42, 2021）及び小腸移植（上野豪久ら「移植」 vol.56, No. 2, 159-164, 2021）に関する使用実態調査、並びに医師主導の前方視的臨床研究（江川ら「移植」 vol.58, No.1, 43-57, 2023 ）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（試験番号：IDEC-C2B8-5）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%（21/3,964 例）に発現した。</p> <p>なお、全身性強皮症を対象とした国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8）においては、</p>

	<p>54 例中 48 例で全身性強皮症に関連する原疾患として間質性肺炎を罹患していた。</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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 一般使用成績調査（全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡） ・ 特定使用成績調査（NMOSD） <p>【選択理由】</p> <p>全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡を対象とした一般使用成績調査、NMOSD を対象とした特定使用成績調査及び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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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> ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <p>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（NS、臓器移植、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡、NMOSD）</p> <p>【選択理由】</p> <p>NS、臓器移植、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡、NMOSD 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の 3 つの国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-2、IDEC-C2B8-3、IDEC-C2B8-L7）、CLL を対象とした国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-CL1）、NS を対象とした 2 つの国内臨床試験（試験番号：RCRNS-01、RCRNS-02）、全身性強皮症を対象とした国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8）、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡を対象とした国内臨床試験（試験番号：KCTR-D006）、中等症～重症の尋常性天疱瘡を対象とした国外臨床試験（PEMPHIX 試験、試験番号：NCT02383589）、NMOSD の再発予防に関する国内臨床試験（試験番号：RIN-1）、ABOi 腎移植に関する国内の一般臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-T1）、ABMR 抑制に関する腎移植患者を対象とした</p>

<p>国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-T2）、肝移植（Akamatsu N, et al. Transplant Direct 2021; 7(8):e729.）及び小腸移植（上野豪久ら「移植」 vol.56, No. 2, 159-164, 2021）に関する使用実態調査、ABMR 治療に関する腎移植患者を対象とした国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-T3）、肝移植（Sakamoto S, et al. Hepatol Res. 2021; 51(9): 990-999.）、心臓移植（縄田寛ら「移植」 vol. 56, No.1, 43-52, 2021）、肺移植（芳川豊史ら「移植」 vol.56, No.1, 53-68, 2021）、膵臓移植（伊藤泰平ら「移植」 vol.56, No.1, 35-42, 2021）及び小腸移植（上野豪久ら「移植」 vol.56, No. 2, 159-164, 2021）に関する使用実態調査、並びに医師主導の前方視的臨床研究（江川ら「移植」 vol.58, No.1, 43-57, 2023 ）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）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（試験番号：IDEC-C2B8-5）において、重篤な心臓障害が 1.1%（42/3,964 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臓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"> ・ 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。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 一般使用成績調査（全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡） ・ 特定使用成績調査（NMOSD） <p>【選択理由】</p> <p>全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡を対象とした一般使用成績調査、NMOSD を対象とした特定使用成績調査及び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"> ・ 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> ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <p>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（NS、臓器移植、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡、NMOSD）</p> <p>【選択理由】</p> <p>NS、臓器移植、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡、NMOSD 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</p>

	解を促進する。
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 4 つの国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-2、IDEC-C2B8-3、IDEC-C2B8-6、IDEC-C2B8-L7）、CLL を対象とした国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-CL1）、NS を対象とした 2 つの国内臨床試験（試験番号：RCRNS-01、RCRNS-02）、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡を対象とした国内臨床試験（試験番号：KCTR-D006）、中等症～重症の尋常性天疱瘡を対象とした国外臨床試験（PEMPHIX 試験、試験番号：NCT02383589）及び NMOSD の再発予防に関する国内臨床試験（試験番号：RIN-1）、ABMR 抑制に関する腎移植患者を対象とした国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-T2）、肝移植（Akamatsu N, et al. <i>Transplant Direct</i> 2021; 7(8):e729.）及び小腸移植（上野豪久ら「移植」vol.56, No. 2, 159-164, 2021）に関する使用実態調査、医師主導の前方視的臨床研究（江川ら「移植」vol.58, No.1, 43-57, 2023）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（試験番号：IDEC-C2B8-5）において、重篤な腎および尿路障害（ただし、腫瘍崩壊症候群に由来する事象を含む）が 0.5%（20/3,964 例）に発現した。全身性強皮症に、二重盲検にて本剤又はプラセボを投与（第 1 クール）し、24 週間後に両群共に本剤を投与（第 2 クール）した国内二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験（試験番号：IDEC-C2B8）において、第 1 クール本剤投与群では grade4 の腎機能障害が 3.6%（1/28 例）に発現したが、原疾患である自己免疫性腎炎に起因したものであり本剤との関連は否定されている。</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）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>国内で実施した ABMR 治療に関する腎移植患者を対象とした国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-T3）において腎障害は認められなかったが、心臓移植（縄田寛ら「移植」vol. 56, No.1, 43-52, 2021）の使用実態調査では、grade4 の急性腎障害及び血中クレアチニン増加がそれぞれ 25.0%（1/4 例）に認められた。</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腎障害が報告さ</p>

	<p>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"> ・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。 <ul style="list-style-type: none"> ・一般使用成績調査（全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡） ・特定使用成績調査（NMOSD） <p>【選択理由】</p> <p>全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡を対象とした一般使用成績調査、NMOSD を対象とした特定使用成績調査及び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"> ・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> ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <p>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（NS、臓器移植、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡、NMOSD）</p> <p>【選択理由】</p> <p>NS、臓器移植、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡、NMOSD 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 4 つの国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-2、IDEC-C2B8-3、IDEC-C2B8-6、IDEC-C2B8-L7）、CLL を対象とした国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-CL1）、NS を対象とした 2 つの国内臨床試験（試験番号：RCRNS-01、RCRNS-02）、全身性強皮症を対象とした国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8）、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡を対象とした国内臨床試験（試験番号：KCTR-D006）、NMOSD の再発予防に関する国内臨床試験（試験番号：RIN-1）、ABOi 腎移植に関する国内の一般臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-T1）、ABMR 抑制に関する腎移植患者を対象とした国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-T2）、肝移植（Akamatsu N, et al. Transplant Direct 2021; 7(8):e729.）及び小腸移植（上野豪久ら「移植」vol.56, No. 2, 159-164, 2021）に関する使用実態調査、ABMR 治療に関する腎移植患者を対象とした国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-T3）と肝移植（Sakamoto S, et al. Hepatol Res. 2021; 51(9): 990-999.）、心臓移</p>

	<p>植（縄田寛ら「移植」vol. 56, No.1, 43-52, 2021）、肺移植（芳川豊史ら「移植」vol.56, No.1, 53-68, 2021）、膵臓移植（伊藤泰平ら「移植」vol.56, No.1, 35-42, 2021）及び小腸移植（上野豪久ら「移植」vol.56, No. 2, 159-164, 2021）に関する使用実態調査、並びに医師主導の前方視的臨床研究（江川ら「移植」vol.58, No.1, 43-57, 2023）において、消化管穿孔・閉塞の発現は確認されていない。中等症～重症の尋常性天疱瘡を対象とした国外臨床試験（PEMPHIX 試験、試験番号：NCT02383589）において、イレウスが本剤投与群の 1.5%（1/67 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（試験番号：IDEC-C2B8-5）において、重篤な消化管穿孔が 0.1%（4/3,964 例）、消化管閉塞が 0.1%（3/3,964 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"> ・ 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。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 一般使用成績調査（全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡） ・ 特定使用成績調査（NMOSD） <p>【選択理由】</p> <p>全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡を対象とした一般使用成績調査、NMOSD を対象とした特定使用成績調査及び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"> ・ 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> ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <p>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（NS、臓器移植、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡、NMOSD）</p> <p>【選択理由】</p> <p>NS、臓器移植、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡、NMOSD 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>
血圧下降	
	重要な特定されたリスクとした理由：

NHL を対象とした 4 つの国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-2、IDEC-C2B8-3、IDEC-C2B8-6、IDEC-C2B8-L7）、CLL を対象とした国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-CL1）、NS を対象とした 2 つの国内臨床試験（試験番号：RCRNS-01、RCRNS-02）、全身性強皮症を対象とした国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8）、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡を対象とした国内臨床試験（試験番号：KCTR-D006）、中等症～重症の尋常性天疱瘡を対象とした国外臨床試験（PEMPHIX 試験、試験番号：NCT02383589）及び NMOSD の再発予防に関する国内臨床試験（試験番号：RIN-1）、ABMR 抑制に関する腎移植患者を対象とした国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-T2）、肝移植（Akamatsu N, et al. *Transplant Direct* 2021; 7(8):e729.）及び小腸移植（上野豪久ら「移植」vol.56, No. 2, 159-164, 2021）に関する使用実態調査、ABMR 治療に関する腎移植患者を対象とした国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-T3）、肝移植（Sakamoto S, et al. *Hepatol Res.* 2021; 51(9): 990-999.）、心臓移植（縄田寛ら「移植」vol. 56, No.1, 43-52, 2021）、肺移植（芳川豊史ら「移植」vol.56, No.1, 53-68, 2021）、膵臓移植（伊藤泰平ら「移植」vol.56, No.1, 35-42, 2021）及び小腸移植（上野豪久ら「移植」vol.56, No. 2, 159-164, 2021）に関する使用実態調査、並びに医師主導の前方視的臨床研究（江川ら「移植」vol.58, No.1, 43-57, 2023）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（試験番号：IDEC-C2B8-5）において、重篤な血圧低下が 1.1%（45/3,964 例）に発現した。

ABOi 腎移植に関する国内の一般臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-T1）において、grade3 の血圧下降が 5.0%（1/20 例）に発現した。

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、grade3/4 の血圧下降が、8.1%（3/37 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。

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。
 - ・ 一般使用成績調査（全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡）
 - ・ 特定使用成績調査（NMOSD）

【選択理由】

全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡を対象とした一般使用成績調査、NMOSD を対象とした特定使用成績調査及び通常の医薬品安全性監視活動を通じて

	<p>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"> ・ 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。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（NS、臓器移植、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡、NMOSD） <p>【選択理由】</p> <p>NS、臓器移植、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡、NMOSD 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 4 つの国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-2、IDEC-C2B8-3、IDEC-C2B8-6、IDEC-C2B8-L7）、CLL を対象とした国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-CL1）、NS を対象とした 2 つの国内臨床試験（試験番号：RCRNS-01、RCRNS-02）、全身性強皮症を対象とした国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8）、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡を対象とした国内臨床試験（試験番号：KCTR-D006）、中等症～重症の尋常性天疱瘡を対象とした国外臨床試験（PEMPHIX 試験、試験番号：NCT02383589）、NMOSD の再発予防に関する国内臨床試験（試験番号：RIN-1）、ABOi 腎移植に関する国内の一般臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-T1）、ABMR 抑制に関する腎移植患者を対象とした国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-T2）、肝移植（Akamatsu N, et al. Transplant Direct 2021; 7(8):e729.）及び小腸移植（上野豪久ら「移植」vol.56, No. 2, 159-164, 2021）に関する使用実態調査、ABMR 治療に関する腎移植患者を対象とした国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-T3）、肝移植（Sakamoto S, et al. Hepatol Res. 2021; 51(9): 990-999.）、心臓移植（縄田寛ら「移植」vol. 56, No.1, 43-52, 2021）、肺移植（芳川豊史ら「移植」vol.56, No.1, 53-68, 2021）、膵臓移植（伊藤泰平ら「移植」vol.56, No.1, 35-42, 2021）及び小腸移植（上野豪久ら「移植」vol.56, No. 2, 159-164, 2021）に関する使用実態調査、並びに医師主導の前方視的臨床研究（江川ら「移植」vol.58, No.1, 43-57, 2023）において、可逆性後白質脳症症候群（以下、RPLS）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（試験番号：IDEC-C2B8-5）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</p>

	<p>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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</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>
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>腫瘍崩壊症候群（以下、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、CLL 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 4 つの国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-2、IDEC-C2B8-3、IDEC-C2B8-6、IDEC-C2B8-L7）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（試験番号：IDEC-C2B8-5）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%（8/3,964 例）に発現した。</p> <p>CLL を対象とした国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-CL1）において、TLS の発現は確認されていない。</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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <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"> ・ 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> <p>【選択理由】</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>
<p>重要な潜在的リスク</p>	
<p>免疫反応性の低下</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>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及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：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>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：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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>【選択理由】</p> <p>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>
<p>悪性腫瘍の発現</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p>

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。

NHL を対象とした寛解導入療法の 3 つの国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-2、IDEC-C2B8-3、IDEC-C2B8-L7）、CLL を対象とした国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-CL1）、NS を対象とした 2 つの国内臨床試験（試験番号：RCRNS-01、RCRNS-02）、全身性強皮症を対象とした国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8）、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡を対象とした国内臨床試験（試験番号：KCTR-D006）、中等症～重症の尋常性天疱瘡を対象とした国外臨床試験（PEMPHIX 試験、試験番号：NCT02383589）における本剤投与群及び ABOi 腎移植に関する国内の一般臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-T1）、また、ABMR 抑制に関して、腎移植患者を対象とした国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-T2）、肝移植（Akamatsu N, et al. Transplant Direct 2021; 7(8):e729.）及び小腸移植（上野豪久ら「移植」vol.56, No. 2, 159-164, 2021）に関する使用実態調査、医師主導の前方視的臨床研究（江川ら「移植」vol.58, No.1, 43-57, 2023）においては、悪性腫瘍の発現は確認されていない。NHL を対象とした維持療法の臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-6）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（試験番号：IDEC-C2B8-5）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%（9/3,964 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。

GPA/MPA を対象とした外国の臨床試験（試験番号：NCT00104299）において、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。

NMOSD の再発予防に関する国内臨床試験（試験番号：RIN-1）において、観察期間中に悪性腫瘍の発現は確認されなかったものの、観察期間終了後に本剤投与群の 1 例で子宮癌が報告された。

ABMR 治療に関して、腎移植患者を対象とした国内臨床試験（試験番号：IDEC-C2B8-T3）では悪性腫瘍の発現を認めていないが、小腸移植（上野豪久ら「移植」vol.56, No. 2, 159-164, 2021）の ABMR 治療例の使用実態調査において乳がんを発症し、治療を実施したことが報告されている。

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胃癌等の固形癌及び造

	<p>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： 【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。 ・一般使用成績調査（全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡） ・特定使用成績調査（NMOSD） 【選択理由】 全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡を対象とした一般使用成績調査、NMOSD を対象とした特定使用成績調査及び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： 【内容】 なし 【選択理由】 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	
NMOSD における長期の安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由： 国内臨床試験（試験番号：RIN-1）での観察期間は、本剤の投与方法と比較し短期間であり、長期投与時の安全性に関するデータが不足していることから、重要な不足情報に設定した。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【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、特定使用成績調査（長期）を実施する。 【選択理由】 国内臨床試験（試験番号：RIN-1）では、長期投与における安全性情報が限られていることから、特定使用成績調査（長期）を実施する。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 なし</p>

【選択理由】

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。

1. 2 有効性に関する検討事項

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： 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： 該当なし。
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 該当なし。
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： 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： 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： 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

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 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)	
追加の医薬品安全性監視活動	
ABOi 肝移植における使用成績調査（全例調査）	
<p>【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」</p> <p>【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</p> <p>【実施計画】 症例登録期間：適応追加承認日から 2023 年 9 月 30 日まで 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 2023 年 9 月 30 日まで 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。</p> <p>【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（試験番号：IDEC-C2B8-T1）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及び有効性情報を収集することとした。</p>	

	<p>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。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 <p>【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】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。
<p>CD20 陽性の CLL における一般使用成績調査</p>	
	<p>【安全性検討事項】 「感染症」</p> <p>【目的】 本調査は、使用実態下において本剤による感染症の発現割合を把握することを主な目的とする。</p> <p>【実施計画】 調査期間：2019 年 6 月 3 日より 2028 年 3 月 31 日まで（予定） 登録期間：2019 年 6 月 3 日より 2026 年 9 月 30 日まで（予定） 目標症例数：40 例（安全性評価対象例数として 30 例） 実施方式：中央登録方式にて実施する（レトロスペクティブ可）。 観察期間：本剤の第 1 サイクル投与後 48 週</p> <p>【実施計画の根拠】 未治療の CLL を対象とした国外臨床第 III 相試験（試験番号：CLL8）の本剤投与群において、本剤との関連が否定されない重篤感染症の発現割合は 10%（40/402 例）であり、NHL に対して化学療法下で実施された臨床試験（化学療法併用、試験番号：IDEC-C2B8-6）での発現率 1.6%（1/62 例）より高い傾向が見られた。なお、IDEC-C2B8-CL1</p>

	<p>試験では重篤感染症の発現を認めなかったものの、治験症例数が7例と少なく、十分に検出できなかった可能性がある。従って、感染症を安全性検討事項に設定し、使用実態下での重篤感染症の発現割合を確認することとした。</p> <p>目標症例数の根拠：CLL8 試験（本剤投与群）における本剤との関連が否定されない重篤感染症の発現割合（10%）に基づき、当該事象が、95%の確率で少なくとも1例以上検出可能な症例数である29例を満たす例数として設定した。</p> <p>観察期間の根拠：CLL8 試験（本剤投与群）における重篤感染症の89%以上が本剤の第1サイクル投与後48週時点までに生じていることから、本調査期間を設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・調査期間終了3ヵ月後に本調査の報告書を作成・提出する。 ・安全性定期報告時に、安全性検討事項に係る検討を行う。 <p>【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】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・感染症に対する、通常のリスク最小化活動の内容変更、及び追加のリスク最小化活動実施の要否の検討を行う。 ・感染症に対する、本調査の計画の内容変更要否について検討を行う。 ・感染症に対する、追加の医薬品安全性監視計画の要否について検討を行う。
<p>全身性強皮症における一般使用成績調査</p>	
	<p>【安全性検討事項】</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」、「肝機能障害、黄疸」、「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」、「間質性肺炎」、「心障害」、「腎障害」、「消化管穿孔・閉塞」、「血圧下降」、「悪性腫瘍の発現」</p> <p>【目的】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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>【実施計画】</p> <p>調査期間：2022年3月1日より2029年2月28日まで（予定）</p> <p>登録期間：2022年3月1日より2026年2月28日まで（予定）</p> <p>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>目標症例数：400例（安全性評価対象例数として360例）</p> <p>実施方式：中央登録方式にて実施する。</p> <p>観察期間：本剤の3回目の再投与から24週間までとし、概ね2年間とする。本剤投与中止例、他治療移行例については、中止1年後までの予後を確認する。</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>IDEC-C2B8 試験における本剤の安全性プロファイルは、本剤既承認の適応と比較し、大きな相違はなかったが、治験症例数が48例（本剤投与症例数）と少なく、十分に検</p>

出できなかった可能性がある。また、IDEC-C2B8 試験では副腎皮質ステロイド剤を除く全身性強皮症治療薬及び 10mg/日を超える副腎皮質ステロイド剤の使用が制限されていたが、実臨床では本剤と免疫抑制剤や高用量の副腎皮質ステロイドが併用され、感染症等のリスクが増加する可能性が考えられる。このため、本剤を全身性強皮症に使用した際の使用実態下での安全性・有効性の確認を行う目的で本調査を実施する。

目標症例数の根拠：本調査の実施可能性を検討の上、使用実態下では調査初年度に 70 例、以降は年間 110 例程度が収集可能と推定し、登録予定症例数を 400 例（安全性評価対象として 360 例）と設定した。なお、IDEC-C2B8 試験と同程度の発現割合であった場合、360 例を収集することにより、7 例程度の「infusion reaction」、「重篤感染症」、「腎機能障害」、40 例程度の「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」、100 例程度の「心障害」発現症例が収集される見込みである。

また、有効性に関して、IDEC-C2B8 試験における本剤群の mRSS の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、 -6.297 ± 0.883 であった。本試験、類薬の試験等の結果から投与 24 週時点における mRSS の変化量の標準偏差を 7 と見積もると、有効性評価対象として 63 例（収集例数として 70 例程度）を収集すれば、臨床試験と同程度の推定精度が確保される。したがって、本調査で 360 例を収集した場合、臨床試験成績との比較検討は可能と考える。なお全身性強皮症における各臓器病変合併率を考慮すると、360 例の収集により、肺病変、心病変、消化管病変、血管病変（手指潰瘍）の合併例が、それぞれ 215 例、110 例、250 例、90 例程度収集される見込みである。

観察期間の根拠：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、IDEC-C2B8 試験と同様の観察期間 48 週で十分と考える。一方、本剤の再投与については、IDEC-C2B8 試験の実薬群 26 例において 2 クール目までの安全性・有効性が確認されているのみであり、情報が限られている。したがって、再投与の使用実態と再投与時の安全性及び有効性を確認するため、本調査の観察期間を本剤の 3 回目の再投与から 24 週後まで（概ね 2 年間）と設定した。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・調査期間終了 3 ヶ月後に本調査の報告書を作成・提出する。
- ・安全性定期報告時に、安全性検討事項に係る検討を行う。

【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、通常のリスク最小化活動の内容変更、及び追加のリスク最小化活動実施の要否の検討を行う。
- ・新たな安全性検討事項に対する、本調査の計画の内容変更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、追加の医薬品安全性監視計画の要否について検討を行う。

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

【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」、「肝機能障害、黄疸」、「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」、「間質性肺炎」、「心障害」、「腎障害」、「消化管穿孔・閉塞」、「血圧下降」、「悪性腫瘍の発現」

【目的】

難治性の尋常性天疱瘡患者及び落葉状天疱瘡患者に対する国内での使用実態下における安全性を確認する。

【実施計画】

調査期間：2022 年 6 月 1 日より 2030 年 5 月 31 日まで（予定）

登録期間：2022 年 6 月 1 日より 2027 年 5 月 31 日まで（予定）

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。

目標症例数：125 例（安全性評価対象例数として 115 例）

実施方式：中央登録方式にて実施する。

観察期間：2 年間（投与中止例も含めて追跡）

【実施計画の根拠】

難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡に対する国内臨床試験（試験番号：KCTR-D006）、国外臨床試験（PEMPHIX 試験、試験番号：NCT02383589）における本剤の安全性プロファイルについては、本剤既承認の適応と比較し、大きな相違を認めなかった。しかしながら、国内臨床試験では症例数 20 例に対して観察期間 24 週間での安全性・有効性が検証されたのみであり、使用実態下で予測される再投与については検討されていない。従って、国内で難治性の尋常性天疱瘡患者及び落葉状天疱瘡患者に本剤を投与した際の安全性情報、本剤を再投与した際の情報は限られていることから、本剤の再投与例を含め、使用実態下における安全性を確認する必要があると考えた。

目標症例数の根拠：本調査の実施可能性を検討の上、使用実態下では調査初年度に 80 例、以降は年間 11 例程度が収集可能と推定し、概ね 5 年で収集可能な 125 例と設定した。本剤の特定された副作用であり、臨床上でも問題となる重篤な感染症の発現割合は、国内臨床試験で 5.0%（1/20 例）、国外臨床試験で 9.0%（6/67 例）であったが、使用実態下での発現割合が、国外臨床試験の 2 倍（18.0%）程度であった場合に、それを検出できる症例数として、閾値 9%、有意水準片側 5%の下、検出力 90%を確保するために必要な症例数は 115 例であり、脱落等を考慮しても 125 例を収集することで評価可能と考えた。また、使用実態下における有害事象の発現割合が国外臨床試験と同程度であった場合、125 例を収集することにより、11 例程度の「重篤感染症」発現症例が収集される見込みである。更に、国外臨床試験にて発現が確認された最も頻度の低い有害事象の発現割合は 1.5%（1/67 例）であるが、125 例を収集することで、発現割合が 1.5%の有害事象についても 80%の確率で 1 例以上収集可能であり、本剤の使用実態下における

	<p>安全性プロファイルの確認が可能と考えた。</p> <p>観察期間の根拠:国内臨床試験において限られた患者で本剤投与 24 週後までの有効性・安全性の情報が得られている。一方、再投与した際の情報は限られていることから、再投与が施行される時期を含めた期間を設定する必要がある。また、使用実態下での本剤再投与は、国外臨床試験に倣って半年ごととされる場合と、中央値で概ね 1 年と推定される原疾患の再発後に投与される場合とに分かれると想定されることから、これらの再投与を網羅的に収集するため、再投与の有無に関わらず、本調査の観察期間を初回投与開始後 2 年間と設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・調査期間終了 3 ヶ月後に本調査の報告書を作成・提出する。 ・安全性定期報告時に、安全性検討事項に係る検討を行う。 <p>【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】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、通常のリスク最小化活動の内容変更、及び追加のリスク最小化活動実施の要否の検討を行う。 ・新たな安全性検討事項に対する、本調査の計画の内容変更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、追加の医薬品安全性監視計画の要否について検討を行う。
<p>NMOSD における特定使用成績調査</p>	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>「長期投与時の本剤の安全性」</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」、「肝機能障害、黄疸」、「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」、「間質性肺炎」、「心障害」、「腎障害」、「消化管穿孔・閉塞」、「血圧下降」、「悪性腫瘍の発現」</p> <p>【目的】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・使用実態下での本剤の長期使用における安全性に関する情報を収集する。 <p>【実施計画】</p> <p>調査期間：2022 年 12 月 1 日より 2031 年 6 月 30 日までを予定</p> <p>登録期間：2022 年 12 月 1 日より 2026 年 11 月 30 日までを予定</p> <p>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>目標症例数：200 例</p> <p>実施方式：中央登録方式にて実施する。</p> <p>観察期間：本剤投与開始後 4～8 年</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>NMOSD に対する本剤の投与については国内臨床試験（試験番号：RIN-1）での治験症</p>

例数が 19 例（本剤投与症例数）と極めて少なく、国外での開発も行われていないため、安全性および有効性に関する情報が極めて限られている。特に NMOSD においては本剤の長期間にわたる投与が想定される一方、RIN-1 試験の観察期間は、本剤の投与方法と比較し短期間であり、長期投与時の安全性に関するデータは不足している。

【目標症例数の根拠】

再審査期間と調査実現可能性を考慮し、登録期間 4 年、登録目標症例数 200 例と設定した。NMOSD における重篤な副作用の発現割合が RIN-1 試験と同程度（感染症、悪性腫瘍が各 5.3%（1/19 例）に発現）であった場合、200 例の収集により、それぞれ 10 例程度が収集される見込みである。

【観察期間の根拠】

より長期の観察期間が必要と考えられるため、再審査期間の中で実施可能な期間を設定した。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・調査期間終了 3 ヶ月後に本調査の報告書を作成・提出する。
- ・安全性定期報告時に、安全性検討事項に係る検討を行う。

【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、通常のリスク最小化活動の内容変更、及び追加のリスク最小化活動実施の要否の検討を行う。
- ・新たな安全性検討事項に対する、本調査の計画の内容変更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、追加の医薬品安全性監視計画の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

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： 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>【安全性検討事項】</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」、「SJS、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」、「PML」、「間質性肺炎」、「心障害」、「腎障害」、「消化管穿孔・閉塞」、「血圧下降」、「RPLS」</p> <p>【目的】</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>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 ・企業ウェブサイトに掲載する。 <p>【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】</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>
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	

	<p>【安全性検討事項】</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」、「SJS、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」、「PML」、「間質性肺炎」、「心障害」、「腎障害」、「消化管穿孔・閉塞」、「血圧下降」、「RPLS」</p> <p>【目的】</p> <p>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。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 ・ABMR 抑制／治療についての追加適応承認取得後、当該治療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。 <p>【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】</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>
<p>全身性強皮症における医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</p>	
	<p>【安全性検討事項】</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」、「SJS、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」、「PML」、「間質性肺炎」、「心障害」、「腎障害」、「消化管穿孔・閉塞」、「血圧下降」、「RPLS」</p> <p>【目的】</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>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・承認取得後、全身性強皮症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。 <p>【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】</p> <p>一般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、一般使用成績調査結果報告時</p>
<p>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</p>	
	<p>【安全性検討事項】</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」、「SJS、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」、「PML」、「間質性肺炎」、「心障害」、「腎障害」、「消化管穿孔・閉塞」、「血圧下降」、「RPLS」</p> <p>【目的】</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>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・承認取得後、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡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。 <p>【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】</p> <p>一般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、一般使用成績調査結果報告時</p>

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

【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」、「SJS、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」、「PML」、「間質性肺炎」、「心障害」、「腎障害」、「消化管穿孔・閉塞」、「血圧下降」、「RPLS」

【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。

【具体的な方法】

- ・承認取得後、NMOSD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】

特定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、特定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 ・観察期間1年終了時の調査票収集完了時 ・調査終了時	終了	・2018年2月作成済み ・2019年2月作成済み
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	2016年10月 作成済み
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 ・観察期間24週終了時の調査票収集完了時 ・調査終了時	終了	・作成済み（2022年2月提出） ・作成済み（2022年8月提出）
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 ・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 ・調査終了時	実施中	・作成済み（2021年2月提出） ・作成済み（2023年8月提出）
CLLにおける一般使用成績調査	40例	・安全性定期報告時 ・調査終了時	実施中	調査終了3ヵ月後

全身性強皮症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	作成済み (2022年5月提出)
全身性強皮症における一般使用成績調査	400例	・安全性定期報告時 ・調査終了時	実施中	調査終了3ヵ月後
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	125例	・安全性定期報告時 ・調査終了時	実施中	調査終了3ヵ月後
NMOSD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	作成済み (2023年1月提出)
NMOSDにおける特定使用成績調査	200例	・安全性定期報告時 ・調査終了時	実施中	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	・安全性定期報告時 ・観察期間1年終了時の調査票収集完了時 ・調査終了時	終了	・2018年2月作成済み ・2019年2月作成済み
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 ・観察期間24週終了時の調査票収集完了時 ・調査終了時	終了	・作成済み (2022年2月提出) ・作成済み (2022年8月提出)

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"> ・安全性定期報告時 ・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 ・調査終了時 	実施中	<ul style="list-style-type: none"> ・作成済み (2021 年 2 月提出) ・作成済み (2023 年 8 月提出)
----------------------------------	--------------------------------------	---	-----	--

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名称	節目となる 予定の時期	実施状況
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	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時 ・使用成績調査結果報告時 	実施中
NS における市販直後調査	実施期間: NS の効能承認取得後 6 ヶ月間 評価の予定時期: 2015 年 4 月 報告の予定時期: 2015 年 4 月	終了
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	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時 ・使用成績調査結果報告時 	実施中
ABOi 腎移植、ABOi 肝移植における市販直後調査	実施期間: ABOi 腎移植、ABOi 肝移植の効能承認取得後 6 ヶ月間 評価の予定時期: 2016 年 10 月 報告の予定時期: 2016 年 10 月	終了
全身性強皮症における医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時 ・一般使用成績調査結果報告時 	実施中

全身性強皮症における市販直後調査	実施期間：全身性強皮症の効能承認取得後6ヵ月間 評価の予定時期：2022年5月 報告の予定時期：2022年5月	終了
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	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時 ・使用成績調査結果報告時 	実施中
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	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時 ・特定使用成績調査結果報告時 	実施中
NMOSDにおける市販直後調査	実施期間：NMOSDの効能承認取得後6ヵ月間 評価の予定時期：2023年2月 報告の予定時期：2023年2月	終了