

リツキシマブ BS 点滴静注 100mg「ファイザー」

リツキシマブ BS 点滴静注 500mg「ファイザー」

に係る医薬品リスク管理計画書

ファイザー株式会社

(別紙様式 2)

リツキシマブ BS 点滴静注 100mg 「ファイザー」
 リツキシマブ BS 点滴静注 500mg 「ファイザー」
 に係る医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	リツキシマブ BS 点滴静注 100mg 「ファイザー」 リツキシマブ BS 点滴静注 500mg 「ファイザー」	有効成分	リツキシマブ (遺伝子組換え) [リツキシマブ後続 2]
製造販売業者	ファイザー株式会社	薬効分類	874291
提出年月日		令和 6 年 12 月 2 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	なし
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) などの皮膚粘膜症状		
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		
なし		

↓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
製造販売後データベース調査 [「感染症」、「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」]
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

↓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
なし

医薬品リスク管理計画書

会社名：ファイザー株式会社

品目の概要			
承認年月日	2019年9月20日	薬効分類	874291
再審査期間	—	承認番号	① 30100AMX00259000 ② 30100AMX00260000
国際誕生日	2019年7月23日		
販売名	① リツキシマブ BS 点滴静注 100mg 「ファイザー」 ② リツキシマブ BS 点滴静注 500mg 「ファイザー」		
有効成分	リツキシマブ（遺伝子組換え）〔リツキシマブ後続2〕		
含量及び剤形	① 1バイアル中，リツキシマブ（遺伝子組換え）〔リツキシマブ後続2〕 100mg を含有する点滴静注製剤 ② 1バイアル中，リツキシマブ（遺伝子組換え）〔リツキシマブ後続2〕 500mg を含有する点滴静注製剤		
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）〔リツキシマブ後続2〕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）〔リツキシマブ後続2〕として1回量375mg/m²を点滴静注する。投与間隔は8週間を目安とし，最大投与回数は12回とする。 〈免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合〉 通常，リツキシマブ（遺伝子組換え）〔リツキシマブ後続2〕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に用いる場合〉 通常，成人には，リツキシマブ（遺伝子組換え）〔リツキシマブ後続2〕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）〔リツキシマブ後続2〕として1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。 〈インジウム（¹¹¹In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（⁹⁰Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与に用いる場合〉 通常，成人には，リツキシマブ（遺伝子組換え）〔リツキシマブ後続2〕として250mg/m²を1回，点滴静注する。 2. 本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて1~4mg/mLに希釈調製し使用する。
効 能 又 は 効 果	○CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫 ○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 ○既存治療で効果不十分なループス腎炎 ○慢性特発性血小板減少性紫斑病 ○後天性血栓性血小板減少性紫斑病 ○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 ※CD：cluster of differentiation
承 認 条 件	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。 2. CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫 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。
備 考	2020年8月5日に，「慢性特発性血小板減少性紫斑病」および「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」の効能又は効果で承認事項一部変更承認を取得 2020年9月1日付でファイザー株式会社からファイザー・ファーマシューティカルズ株式会社へ製造販売承認を承継し，同日，ファイザー・ファーマシューティカルズ株式会社からファイザー株式会社へ社名変更した。 2020年11月18日に，「後天性血栓性血小板減少性紫斑病」の効能又は効果で承認事項一部変更承認を取得 2021年11月10日に，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）取得 ① 効能共通 ② CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 2023年9月27日に，「既存治療で効果不十分なループス腎炎」の「効能又は効果」および「用法及び用量」で承認事項一部変更承認を取得

変更の履歴
前回提出日： 2023 年 9 月 27 日
変更内容の概要： ① 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」および「5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧」の「追加の医薬品安全性監視活動」の「製造販売後データベース調査〔「感染症」，「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」〕」の改訂 ② 「追加の医薬品安全性監視活動」の「製造販売後データベース調査〔「感染症」，「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」〕」について，実施計画書を提出（添付資料）
変更理由： ① 「製造販売後データベース調査〔「感染症」，「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」〕」の調査計画を修正したため ② 「製造販売後データベース調査〔「感染症」，「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」〕」について，実施計画書を作成したため（添付資料）

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	
	重要な特定されたリスクとした理由： CD20 陽性の低腫瘍量ろ胞性リンパ腫患者を対象とした B3281006 試験において（データのカットオフ日：2018 年 5 月 18 日），本剤投与群 196 例中 119 例（60.7%）に因果関係を問わない「Infusion reaction」に関連する有害事象が認められ，このうち 74 例（37.8%）は本剤との関連ありと評価された。また，3 例（1.5%）に因果関係を問わない重篤な有害事象として「Infusion reaction」が認められ，1 例（0.5%）は本剤との関連ありと評価された。 上記に加え，先行バイオ医薬品の使用において，重篤な infusion reaction として，低血圧，血管浮腫，低酸素血症，気管支痙攣，肺炎（間質性肺炎，アレルギー性肺炎等を含む），閉塞性気管支炎，肺浸潤，急性呼吸促迫症候群，心筋梗塞，心室細動，心原性ショック等が報告されており，死亡に至った例も報告されている（リツキサン®のインタビューフォーム）ことから，「Infusion reaction」を重要な特定されたリスクに設定した。
	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 【選択理由】 使用実態下における発現状況を把握するため，通常の安全性監視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として，電子添文の「警告」，「用法及び用量に関連する注意」，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項に記載し注意喚起する。また，患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療従事者および患者に対し確実に情報提供を行い，infusion reaction について注意喚起する。
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： CD20 陽性の低腫瘍量ろ胞性リンパ腫患者を対象とした B3281006 試験において（データのカットオフ日：2018 年 5 月 18 日），本剤投与群に「B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎，肝炎の増悪」に該当する有害事象は認められていない。 しかしながら，先行バイオ医薬品の使用において，B 型肝炎ウイルスキャリアの患者で，治療期間中または治療終了後に，劇症肝炎または肝炎の増悪，肝不全による死亡例が報告されている（リツキサン®の電子添文）ことから，「B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎，肝炎の増悪」を重要な特定されたリスクに設定した。
	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 【選択理由】 使用実態下における発現状況を把握するため，通常の安全性監視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として、電子添文の「警告」，「重要な基本的注意」，「合併症・既往歴等のある患者」，「重大な副作用」の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療従事者および患者に対し確実に情報提供を行い，B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎，肝炎の増悪について注意喚起する。
肝機能障害，黄疸	
	重要な特定されたリスクとした理由： CD20 陽性の低腫瘍量ろ胞性リンパ腫患者を対象とした B3281006 試験において（データのカットオフ日：2018 年 5 月 18 日），本剤投与群 196 例中 3 例（1.5%）に因果関係を問わない「肝機能障害，黄疸」に関連する有害事象が認められ，いずれも本剤との関連なしと評価された。 しかしながら，先行バイオ医薬品の国内市販後の使用において，肝機能検査値の異常を伴う重篤な肝機能障害，黄疸等が報告されている（リツキサン®のインタビューフォーム）ことから，「肝機能障害，黄疸」を重要な特定されたリスクに設定した。
	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 【選択理由】 使用実態下における発現状況を把握するため，通常の安全性監視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として，電子添文の「重大な副作用」の項に記載し注意喚起する。また，患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療従事者および患者に対し確実に情報提供を行い，肝機能障害，黄疸について注意喚起する。
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）などの皮膚粘膜症状	
	重要な特定されたリスクとした理由： CD20 陽性の低腫瘍量ろ胞性リンパ腫患者を対象とした B3281006 試験において（データのカットオフ日：2018 年 5 月 18 日），本剤投与時に「皮膚粘膜眼症候群，中毒性表皮壊死融解症等の皮膚粘膜症状」に該当する有害事象は認められていない。 しかしながら，先行バイオ医薬品の使用において，皮膚粘膜眼症候群，中毒性表皮壊死融解症等の皮膚粘膜症状があらわれ，死亡に至った例が報告されている（リツキサン®の電子添文）ことから，「皮膚粘膜眼症候群，中毒性表皮壊死融解症などの皮膚粘膜症状」を重要な特定されたリスクに設定した。

	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 【選択理由】 使用実態下における発現状況を把握するため、通常の安全性監視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として、電子添文の「警告」、「重大な副作用」の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療従事者および患者に対し確実に情報提供を行い、皮膚粘膜症状について注意喚起する。
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	
	重要な特定されたリスクとした理由： CD20 陽性の低腫瘍量ろ胞性リンパ腫患者を対象とした B3281006 試験において（データのカットオフ日：2018 年 5 月 18 日），本剤投与群 196 例中 8 例（4.1%）に因果関係を問わない「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」に関連する有害事象が認められ，このうち 7 例（3.6%）は本剤との関連ありと評価された。 上記に加え，先行バイオ医薬品の国内市販後の使用において，汎血球減少を発現した症例が報告されている（リツキサン®のインタビューフォーム）ことから，「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」を重要な特定されたリスクに設定した。 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。 ➢ 製造販売後データベース調査 【選択理由】 汎血球減少，白血球減少，好中球減少，無顆粒球症，血小板減少は，発現頻度が高く，化学療法との併用療法時に特に注意を要することから，使用実態下におけるこれらの事象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として，電子添文の「合併症・既往歴等のある患者」，「重大な副作用」の項に記載し注意喚起する。また，患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療従事者および患者に対し確実に情報提供を行い，汎血球減少，白血球減少，好中球減少，無顆粒球症，血小板減少について注意喚起する。

感染症	
	重要な特定されたリスクとした理由： CD20 陽性の低腫瘍量ろ胞性リンパ腫患者を対象とした B3281006 試験において（データのカットオフ日：2018 年 5 月 18 日），本剤投与群 196 例中 52 例（26.5%）に因果関係を問わない「感染症」に関連する有害事象が認められ，このうち 13 例（6.6%）は本剤との関連ありと評価された。また，4 例（2.0%）に因果関係を問わない重篤な有害事象として「感染症」が認められ，1 例（0.5%）は本剤との関連ありと評価された。 上記に加え，先行バイオ医薬品の国内市販後の使用において，敗血症，肺炎を発現した症例が報告されている（リツキサン®のインタビューフォーム）ことから，「感染症」を重要な特定されたリスクに設定した。
	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。 ➤ 製造販売後データベース調査 【選択理由】 感染症は，発現頻度が高く，化学療法との併用療法時に特に注意を要することから，使用実態下における感染症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として，電子添文の「重要な基本的注意」，「合併症・既往歴等のある患者」，「重大な副作用」の項に記載し注意喚起する。また，患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療従事者および患者に対し確実に情報提供を行い，感染症について注意喚起する。
進行性多巣性白質脳症（PML）	
	重要な特定されたリスクとした理由： CD20 陽性の低腫瘍量ろ胞性リンパ腫患者を対象とした B3281006 試験において（データのカットオフ日：2018 年 5 月 18 日），「進行性多巣性白質脳症」に該当する有害事象は認められていない。 しかしながら，先行バイオ医薬品の国内市販後の使用において，進行性多巣性白質脳症を発現した症例が報告されている（リツキサン®のインタビューフォーム）ことから，「進行性多巣性白質脳症」を重要な特定されたリスクに設定した。
	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 【選択理由】 使用実態下における発現状況を把握するため，通常的安全性監視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として、電子添文の「重大な副作用」の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療従事者および患者に対し確実に情報提供を行い、進行性多巣性白質脳症について注意喚起する。
間質性肺炎	
	重要な特定されたリスクとした理由： CD20 陽性の低腫瘍量ろ胞性リンパ腫患者を対象とした B3281006 試験において（データのカットオフ日：2018 年 5 月 18 日）、「間質性肺炎」に該当する有害事象は認められていない。 しかしながら、先行バイオ医薬品の国内市販後の使用において、間質性肺炎を発現した症例が報告されている（リツキサン®のインタビューフォーム）ことから、「間質性肺炎」を重要な特定されたリスクに設定した。
	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 of 医薬品安全性監視活動 【選択理由】 使用実態下における発現状況を把握するため、通常 of 安全性監視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 of リスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用」の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療従事者および患者に対し確実に情報提供を行い、間質性肺炎について注意喚起する。
心障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： CD20 陽性の低腫瘍量ろ胞性リンパ腫患者を対象とした B3281006 試験において（データのカットオフ日：2018 年 5 月 18 日）、本剤投与群 196 例中 7 例（3.6%）に因果関係を問わない「心障害」に関連する有害事象が認められ、このうち 4 例（2.0%）は本剤との関連ありと評価された。また、1 例（0.5%）に因果関係を問わない重篤な有害事象として「心障害」が認められ、本剤との関連なしと評価された。 しかしながら、先行バイオ医薬品の使用において、心室性あるいは心房性の不整脈、狭心症、心筋梗塞が報告されている（リツキサン®の電子添文）ことから、「心障害」を重要な特定されたリスクに設定した。
	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 of 医薬品安全性監視活動 【選択理由】 使用実態下における発現状況を把握するため、通常 of 安全性監視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として、電子添文の「合併症・既往歴等のある患者」、「重大な副作用」の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療従事者および患者に対し確実に情報提供を行い、心障害について注意喚起する。
腎障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： CD20 陽性の低腫瘍量ろ胞性リンパ腫患者を対象とした B3281006 試験において（データのカットオフ日：2018 年 5 月 18 日），本剤投与群 196 例中 1 例（0.5%）に因果関係を問わない「腎障害」に関連する有害事象が認められ、本剤との関連なしと評価された。 しかしながら、先行バイオ医薬品の外国市販後の使用において、透析を必要とする重篤な腎障害が報告され、死亡に至った例がある（リツキサン®のインタビューフォーム）ことから、「腎障害」を重要な特定されたリスクに設定した。
	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 of 医薬品安全性監視活動 【選択理由】 使用実態下における発現状況を把握するため、通常 of 安全性監視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 of リスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用」の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療従事者および患者に対し確実に情報提供を行い、腎障害について注意喚起する。
消化管穿孔・閉塞	
	重要な特定されたリスクとした理由： CD20 陽性の低腫瘍量ろ胞性リンパ腫患者を対象とした B3281006 試験において（データのカットオフ日：2018 年 5 月 18 日），本剤投与群 196 例中 2 例（1.0%）に因果関係を問わない「消化管穿孔・閉塞」に関連する有害事象が認められ、本剤との関連なしと評価された。 また、2 例（1.0%）に因果関係を問わない重篤な有害事象として「消化管穿孔・閉塞」が認められ、本剤との関連なしと評価された。 しかしながら、先行バイオ医薬品の国内市販後の使用において、消化管穿孔・閉塞が報告されている（リツキサン®のインタビューフォーム）ことから、「消化管穿孔・閉塞」を重要な特定されたリスクに設定した。
	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 of 医薬品安全性監視活動

	【選択理由】 使用実態下における発現状況を把握するため、通常的安全性監視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】 通常リスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用」の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療従事者および患者に対し確実に情報提供を行い、消化管穿孔・閉塞について注意喚起する。
血圧下降	
	重要な特定されたリスクとした理由： CD20 陽性の低腫瘍量ろ胞性リンパ腫患者を対象とした B3281006 試験において（データのカットオフ日：2018 年 5 月 18 日），本剤投与群 196 例中 2 例（1.0%）に因果関係を問わない「血圧下降」に関連する有害事象が認められ、本剤との関連なしと評価された。 しかしながら、先行バイオ医薬品の国内外臨床試験において一時的に血圧が低下した症例が報告されている（リツキサン®のインタビューフォーム）ことから、「血圧下降」を重要な特定されたリスクに設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常リスク最小化活動として、電子添文の「用法及び用量に関連する注意」，「併用注意」，「重大な副作用」の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 使用実態下における発現状況を把握するため、通常的安全性監視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】 通常リスク最小化活動として、電子添文の「用法及び用量に関連する注意」，「併用注意」，「重大な副作用」の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療従事者および患者に対し確実に情報提供を行い、血圧下降について注意喚起する。
可逆性後白質脳症症候群（RPLS）	
	重要な特定されたリスクとした理由： CD20 陽性の低腫瘍量ろ胞性リンパ腫患者を対象とした B3281006 試験において（データのカットオフ日：2018 年 5 月 18 日），「可逆性後白質脳症症候群」に該当する有害事象は認められていない。 しかしながら、先行バイオ医薬品の国内市販後の使用において、可逆性後白質脳症症候群が報告されている（リツキサン®のインタビューフォーム）ことから、「可逆性後白質脳症症候群」を重要な特定されたリスクに設定した。
	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 【選択理由】 使用実態下における発現状況を把握するため、通常の安全性監視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として、電子添文の「重大な副作用」の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療従事者および患者に対し確実に情報提供を行い、可逆性後白質脳症症候群について注意喚起する。
腫瘍崩壊症候群（TLS）	
	重要な特定されたリスクとした理由： CD20 陽性の低腫瘍量る胞性リンパ腫患者を対象とした B3281006 試験において（データのカットオフ日：2018 年 5 月 18 日），本剤投与群 196 例中 2 例（1.0%）に因果関係を問わない「腫瘍崩壊症候群」に該当する有害事象が認められたが，有害事象名（MedDRA 基本語）は「サイトカイン放出症候群」および「血中クレアチニン増加」であり，腫瘍崩壊症候群として報告された有害事象ではなかった。このうち 1 例（0.5%）は本剤との関連ありと評価された。 上記に加え，先行バイオ医薬品の使用において，腫瘍量の急激な減少に伴い，腎不全，高カリウム血症，低カルシウム血症，高尿酸血症，高 Al-P 血症等の腫瘍崩壊症候群が発現し，本症候群に起因した急性腎不全による死亡例および透析が必要となった患者が報告されている（リツキシサン®の電子添文）ことから，「腫瘍崩壊症候群」を重要な特定されたリスクに設定した。 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 【選択理由】 使用実態下における発現状況を把握するため，通常の安全性監視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として，電子添文の「警告」，「重大な副作用」の項に記載し注意喚起する。また，患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療従事者および患者に対し確実に情報提供を行い，腫瘍崩壊症候群について注意喚起する。

重要な潜在的リスク	
免疫反応性の低下	
	重要な潜在的リスクとした理由： CD20 陽性の低腫瘍量る胞性リンパ腫患者を対象とした B3281006 試験において（データの cutoff 日：2018 年 5 月 18 日），「免疫反応性の低下」に該当する有害事象は認められていない。 しかしながら，本剤の B 細胞傷害作用により，生ワクチンまた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ことから，「免疫反応性の低下」を重要な潜在的リスクに設定した。
	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 【選択理由】 免疫反応性の低下の発現頻度は極めて低いと考えられることから，通常の安全性監視活動により免疫反応性の低下の発現状況等について国内外での知見の収集に努め，定期的な評価を行う。また，これらの情報を基に，必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。
	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として，電子添文の「重要な基本的注意」，「合併症・既往歴等のある患者」，「併用注意」の項に記載し注意喚起する。 【選択理由】 医療従事者および患者に対し確実に情報提供を行い，免疫反応性の低下について注意喚起する。
悪性腫瘍の発現	
	重要な潜在的リスクとした理由： CD20 陽性の低腫瘍量る胞性リンパ腫患者を対象とした B3281006 試験において（データの cutoff 日：2018 年 5 月 18 日），本剤投与群 196 例中 5 例（2.6%）に因果関係を問わない「悪性腫瘍の発現」に関連する有害事象が認められ，いずれも本剤との関連なしと評価された。また，3 例（1.5%）に因果関係を問わない重篤な有害事象として「悪性腫瘍の発現」が認められ，いずれも本剤との関連なしと評価された。 しかしながら，先行バイオ医薬品の国内市販後の使用において，胃癌等の固形癌および造血器腫瘍が報告されている（リツキサン®の医薬品リスク管理計画書）ことから，「悪性腫瘍の発現」を重要な潜在的リスクに設定した。
	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 【選択理由】 悪性腫瘍の発現頻度は極めて低いと考えられることから，通常の安全性監視活動により悪性腫瘍の発現状況等について国内外での知見の収集に努め，定期的な評価を行う。また，これらの情報を基に，必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。
	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。
--	---

重要な不足情報
該当なし

1.2. 有効性に関する検討事項

該当なし

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・学会情報および外国措置報告等の収集・評価・分析に基づく安全対策の検討（および実行）	
追加の医薬品安全性監視活動	
製造販売後データベース調査〔「感染症」，「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」〕	
	下記安全性検討事項の調査計画はアウトカム定義以外は同一の内容であるため、一つの実施計画書で安全性監視活動を行う。 【安全性検討事項】 先行バイオ医薬品と本剤の同等性／同質性が確認されているため、安全性プロファイルが類似していると考えられることから、発現頻度が高く、化学療法との併用療法時に特に注意を要する「感染症」，「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」を安全性検討事項とした。 「感染症」および「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」については、処置、治療や入院などの医学的管理が必要な事象をDB調査の評価対象とし、公表されている文献や治療ガイドラインを参考にアウトカムを定義した上で、使用実態下における発現状況を先行バイオ医薬品と比較する。 なお、安全性検討事項のうち「Infusion reaction」，「肝機能障害，黄疸」，「心障害」，「消化管穿孔・閉塞」，「血圧降下」および「悪性腫瘍の発現」は、医学専門家の助言や公表されているアウトカム定義を基に、傷病名、医薬品処方などのデータ項目を用いてアウトカムを定義した上で、使用実態下における発現状況を先行バイオ医薬品と比較する。 結果として何らかの安全性上のシグナルが認められた場合には、追加の安全性監視活動の実施の必要性を検討する。 【目的】 CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫と診断され、本剤または先行バイオ医薬品が処方された患者を対象に、安全性検討事項について、本剤と先行バイオ医薬品の発現状況を比較する。 【実施計画】 データベース：medical. data. vision データ期間：2020年1月～2024年12月 調査デザイン：コホートデザイン 対象集団：CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫と診断され、本剤または先行バイオ医薬品が処方された患者 曝露群：本剤処方患者 対照群：先行バイオ医薬品処方患者 想定症例数：

	曝露群：アウトカムを傷病名・医薬品処方で定義する安全性検討事項は1000例程度 対照群：曝露群の<u>症例数より多く、かつ2倍未満の症例数</u> 対象コホート：以下のコホートを設ける。 CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫：CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者のうち、本剤または先行バイオ医薬品が処方された患者。 アウトカム定義に用いるデータ項目： ・感染症：①傷病名 ②医薬品処方 ③診療行為情報 ・汎血球減少，白血球減少，好中球減少，無顆粒球症，血小板減少： <u>①傷病名 ②医薬品処方 ③診療行為情報</u> 【実施計画の根拠】 ・調査の方法： 「感染症」，「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」の発現は，アウトカム定義を行ったうえで医療情報データベースより情報収集が可能なこと，および医療情報データベースで十分な症例数が見込まれることから，医療情報データベースを活用した追加の安全性監視活動を選択した。 ・調査デザイン： 本剤の使用とアウトカムの発現との関連を比較対照との比較に基づき評価するため，先行バイオ医薬品を対照群としたコホートデザインを用いる。 ・想定症例数： データ期間から想定される取得可能な曝露群は，アウトカムを傷病名・医薬品処方で定義する場合はCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者少なくとも1000例程度と予想される。 以下の検討において，解析に用いる対照群の症例数は曝露群と同じとした。アウトカムを傷病名・医薬品処方で定義する場合の本剤群1000例（先行バイオ医薬品が<u>1000例</u>）の患者数は，先行バイオ医薬品に比べて真に本剤群のリスクが増加する場合に，高い確率でそのリスクを捉えることが可能であると考える。 「感染症」 CD20陽性の低腫瘍量ろ胞性リンパ腫患者を対象としたB3281006試験において，因果関係を問わない「感染症」に該当する事象の発現率は26.5%であり，そのうち2.0%が重篤な有害事象であった。感染症については，重篤な感染症，注射用抗菌薬を要する感染症などのアウトカム定義により評価することから，少なくとも2%以上のアウトカム定義を評価できることを考慮して症例数の検討を行った。すなわち，DB調査の対象とする「感染症」の発現率は少なくとも2%であると仮定し，本剤使用患者と先行バイオ医薬品を1:1の患者数で比較した場合のリスク差，リスク比の確率的挙動について以下のとおり検討した。 本剤群で1000例の患者数が集積された場合，本剤群の真の発現率が5%（リスクが先行バイオ医薬品の2.5倍）であれば，リスク比の点推定値は<u>1.68~4.08</u>の間に90%の確率で分布し，点推定値は<u>98.0%</u>の確率で1.5を上回った。また，同じ仮定の下で，リスク比の95%信頼区間の下限値は<u>96.3%</u>の確率で1を上回った。一方でリスク差に注目すると，点推定値は<u>0.0170~0.0430</u>の間に90%の確率で分布し，95%信頼区間の下限値は99.0%の確率で0を上回った。また，95%信頼区間全体が90%の確率で包含される区間は<u>0.0011~0.0611</u>であり，その区間幅は<u>0.0600</u>となった。 【節目となる予定の時期及びその根拠】
--	---

	本製造販売後データベース調査については、本剤群 1000 例の集積が見込まれる承認から 5 年後に実施する（ただし、データベース内に含まれる本剤投与症例数に応じて節目の時期を決定する）。また、最終報告書提出まで一年ごとに進捗状況を確認し、新たな安全対策の要否を検討する。 【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】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。 • 新たな安全性検討事項の有無も含め、本製造販売後データベース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。
--	---

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

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： 電子添文，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
該当なし

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

通常のリスク最小化活動				
副作用，文献・学会情報および外国措置報告等の収集・評価・分析に基づく安全対策の検討（および実行）				
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
製造販売後データベース調査〔「感染症」，「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」〕	本剤群 1000 例 (2024 年 12 月時点までに集積した症例数)	最終報告書の提出まで一年ごと，および最終報告書提出時	計画中	2026 年 1 月予定

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
該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし

5.3. リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文，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
該当なし		