

審査報告書

平成 25 年 5 月 10 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	リツキサン注 10mg/mL
[一 般 名]	リツキシマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名]	全薬工業株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 2 月 20 日
[剤形・含量]	1 瓶中にリツキシマブ（遺伝子組換え）を 100mg 又は 500mg 含有する注射剤
[申請区分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品及び（6）新用量医薬品
[特記事項]	「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 25 年 1 月 31 日付薬食審査発 0131 第 5 号）に基づく承認申請 「薬事・食品衛生審議会での事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成 22 年 9 月 15 日付薬食審査発 0915 第 3 号）に基づく迅速審査
[審査担当部]	新薬審査第四部、新薬審査第五部

通常成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として $250\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 回、点滴静注する。

2. 本剤は用時生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液にて 10 倍に希釈調製し使用する。

（下線部追加）

審査報告

平成 25 年 5 月 8 日

I. 申請品目

[販売名] リツキサン注 10mg/mL
[一般名] リツキシマブ（遺伝子組換え）
[申請者名] 全薬工業株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 2 月 20 日
[剤形・含量] 1 瓶中にリツキシマブ（遺伝子組換え）を 100mg 又は 500mg 含有する注射剤

[申請時効能・効果] 1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫
2. 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患
3. ウェゲナー肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
4. インジウム (^{111}In) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム (^{90}Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与

（下線部追加）

[申請時用法・用量] 1. <CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合>
通常成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 $375\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。
<免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合>
通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 $375\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。
<ウェゲナー肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に用いる場合>
通常成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 $375\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。
<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）注射液の前投与に用いる場合>
通常成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として $250\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 回、点滴静注する。

2. 本剤は用時生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液にて 10 倍に希釈調製し使用する。

（下線部追加）

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

(1) 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ついて

国内外の教科書及び海外診療ガイドラインにおいて、リツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に対する治療選択

肢の一つとして位置付けられている。なお、欧米等6カ国（米国、英国、ドイツ、フランス、カナダ及びオーストラリア）においては、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対する本薬の開発は行われておらず、当該疾患に対する効能・効果は承認されていない。

本邦では、申請者によ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対する本薬の開発はこれまでに行われていないが、後述のとおり、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議にて医学薬学上公知と判断可能とされ、今般、製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、「一部変更承認申請」）に至った。

なお、本邦において、本薬は平成13年6月に「CD20陽性の下記疾患 低悪性度又はろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫」の効能・効果にて承認されて以降、平成15年9月に「CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫」、平成20年1月に「インジウム（¹¹¹In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（⁹⁰Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与」の効能・効果が承認されている。

平成24年12月26日に開催された、厚生労働省の「第14回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、「検討会議」）において、以下の①及び②の内容から本薬の免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患に対する有用性は医学薬学上公知と判断可能とされ、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ（遺伝子組換え）免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患（成人）」及び「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ（遺伝子組換え）免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患（小児）」（以下、「公知申請の該当性報告書」）が取り纏められた。

- ① 以下の海外臨床試験成績、国内外の教科書及び海外診療ガイドラインの記載内容、国内の臨床使用実態等を踏まえ、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対する治療選択肢の一つとして、本薬の有効性は医学薬学上公知と判断可能と考えること。
 - 海外臨床試験成績等に基づき、国内外の教科書及び海外診療ガイドラインには、本薬単独投与が造血幹細胞又は臓器移植後のCD20陽性リンパ増殖性疾患に対する治療選択肢の一つとして記載されていること。
 - 国内での臨床使用実態においても、造血幹細胞又は臓器移植後等の免疫抑制状態下のリンパ増殖性疾患に対する本薬の有効性が報告されていること。
- ② 安全性について、造血幹細胞又は臓器移植後等の免疫抑制状態下のリンパ増殖性疾患（8カ月齢～76歳）を対象とした海外臨床試験及び国内臨床使用実態において報告された主な有害事象は、いずれも本薬の国内添付文書で既に注意喚起されている有害事象の範囲内であり、管理可能であると考えること。また、本邦では既に本薬375mg/m²を週1回投与、投与回数上限を8回とする用法・用量が承認されており、日本人に対する一定の安全性情報は蓄積されていることも考慮すると、造血器腫瘍の治療に精通した医師により、適切に副作用が管理され、必要に応じて休薬等の処置が適切に実施されるのであれば、日本人の免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患に対する本薬375mg/m²を週1回、投与回数上限を8回とする用法・用量は管理可能と考えること。

(2) ヴェゲナ肉芽腫症*、及び顕微鏡的多発血管炎について

*：申請時効能・効果の「ウェゲナー肉芽腫症」については、他の薬剤の効能・効果の表記に併せて「ヴェゲナ肉芽腫症」とした。

国内外の診療ガイドライン及び海外の教科書において、本薬はヴェゲナ肉芽腫症及び顕

微鏡的多発血管炎に対する治療選択肢の一つとして位置付けられている。米国及びカナダでは、ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に対する効能・効果は承認されており、欧州及びオーストラリアでは製造販売承認申請中である。

本邦では、申請者によるヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に対する本薬の開発はこれまでに行われていないが、後述のとおり、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議にて医学薬学上公知と判断可能とされ、今般、一部変更承認申請に至った。

平成24年12月26日に開催された、検討会議において、以下の①及び②の内容から本薬のヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に対する有用性は医学薬学上公知と判断可能とされ、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ（遺伝子組換え） ウェゲナー肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎」（以下、「公知申請の該当性報告書」）が取り纏められた。

- ① 以下の海外臨床試験成績、国内外の診療ガイドライン及び海外の教科書の記載内容並びに国内の臨床使用実態を踏まえ、ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に対する治療選択肢の一つとして、本薬の有効性は医学薬学上公知と判断可能と考えること。
 - ▶ 海外臨床試験において、ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に対する本薬のシクロホスファミドに対する非劣性が示されていること。
 - ▶ 当該臨床試験成績等に基づき、国内外の診療ガイドライン及び海外の教科書には、本薬がヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に対する治療選択肢の一つとして記載されていること。
 - ▶ 国内の臨床使用実態において、ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に対する本薬の有効性が報告されていること。
- ② 安全性について、ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎を対象とした海外臨床試験及び国内臨床使用実態において報告された主な有害事象は、いずれも本薬の国内添付文書でB細胞性非ホジキンリンパ腫への使用に当たり既に注意喚起されている有害事象の範囲内であったこと。また、欧米において本薬は、非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、関節リウマチに対して承認されているが、本薬の安全性プロファイルに疾患による大きな相違は示唆されていないこと。さらに、本邦では既に本薬375mg/m²を週1回投与、投与回数上限を8回とする用法・用量が承認されており、日本人に対する一定の安全性情報は蓄積されていることも考慮すると、自己免疫疾患の治療に精通した医師により、適切に副作用が管理されるよう十分な安全対策を講じることを前提に、日本人のヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に対する本薬375mg/m²を週1回、4回投与とする用法・用量は管理可能と考えること。

上記（1）及び（2）の公知申請の該当性報告書に基づき、平成25年1月31日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会にて、「免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患」及び「ウェゲナー肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎」に対する本薬の有効性及び安全性に係る事前評価が行われ、公知申請の該当性報告書に示されている効能・効果及び用法・用量において、本薬の一部変更承認申請を行うことは可能と判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成25年1月31日付薬食審査発0131第5号）、及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成22年9月1日付事務連絡）に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会での事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成22年9月15日付薬食審査発0915第3号）に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取り纏めた。

2. 臨床に関する資料

<提出された資料の概略>

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、検討会議にて取り纏められた公知申請の該当性報告書、添付文書（案）等が資料として提出された。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、添付文書（案）及び製造販売後の留意点について、更に追記・修正すべき点の検討を行った。

(2) 投与速度について

現在の添付文書には、用法・用量に関連する使用上の注意の項に、本薬の投与速度について、「初回投与時は、最初の 1 時間は 25mg/時の速度で点滴静注を開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後注入速度を 100mg/時に上げて 1 時間点滴静注し、さらにその後は 200mg/時まで速度を上げることができる。なお 2 回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始できる。」と記載されている。公知申請の該当性報告書において「国内外で注入速度に差異が認められていることから、本薬の注入速度に関しても海外で推奨されている内容を国内に導入可能かどうか検討し、必要に応じて開発していくことが望ましいと考える。」とされたことを踏まえ、機構は、海外で推奨されている投与速度を国内に導入することの可否について説明を求め、申請者は以下のとおり回答した。

未治療かつ CD20 陽性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象として、本薬の維持療法の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験 (IDEC-C2B8-6 試験) が国内で実施中である (試験実施期間：2008 年 12 月～実施中)。IDEC-C2B8-6 試験^{*1}では、欧米の用法・用量として設定されている本薬の投与速度 (以下、「新投与速度」と同様に、第 1 サイクルでは投与速度を 50mg/時として 30 分間投与し、infusion reaction^{*2}等の有害事象が認められない場合に、30 分毎に 50mg/時ずつ投与速度を上昇させ、最大 400mg/時まで上昇することができる規定とされた。また、第 1 サイクルにおいて発現した有害事象が Grade 2 以下であった場合、第 2 サイクル以降では 100mg/時から本薬の投与を開始し、30 分毎に 100mg/時ずつ投与速度を上昇させ、最大 400mg/時まで上昇することができる規定とされた。

*1：寛解導入療法として第 1～6 サイクルは本薬 (375mg/m²/回) とシクロホスファミド水和物、ドキシソルピシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロン (以下、「CHOP レジメン」と) の併用投与、第 7 及び 8 サイクルは本薬の単独投与が施行された。

*2：本薬の投与当日の投与開始後から翌日までに発現した、本薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象と定義された。

寛解導入療法時における安全性解析対象集団 62 例での安全性の結果 (20■■年 ■月 ■日 データロック) を、現行の添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項に記載された投与速度 (以下、「従来投与速度」と同じ規定とされた、本薬と CHOP レジメンとの併用投与による未治療かつ CD20 陽性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国内第 II 相試験 (IDEC-C2B8-4 試験 (試験実施期間：1999 年 7 月～2007 年 6 月)) と比較考察した。その結果、下記の理由から、新投与速度は日本人患者においても忍容性があると考えられる。したがって、本薬の既承認及び今般の申請効能・効果の適応の区別なく、海外で推奨されている新投与速度を国内に導入することは可能と考える。

- IDEC-C2B8-6 試験の寛解導入療法期間中において、死亡例及び治験薬概要書から予測できない有害事象は認められなかったこと。
- IDEC-C2B8-6 試験において、infusion reaction の発現により投与速度を維持、減速又は

投与を中断された患者は、それぞれ 5/62 例 (8.1%)、2/62 例 (3.2%) 及び 18/62 例 (29.0%) であり、投与中の有害事象により本薬の投与を中止された患者はいなかった。また、infusion reaction の発現により投与速度を維持、減速又は投与を中断された患者は、第 1、2 及び 8 サイクルにおいて、それぞれ 21/62 例 (33.9%)、3/62 例 (4.8%) 及び 1/59 例^{*1} (1.7%) であった。このうち、第 1 サイクルで Grade 3 の infusion reaction を発現した 1 例を除いて、いずれの infusion reaction も Grade 2 以下であったこと。加えて、infusion reaction の発現により投与を中断された 18 例のうち、2 例^{*2}を除いて中断時の半分以下の投与速度で本薬の投与が再開され、18 例全例で全量の投与が可能であったこと。

*1：寛解導入療法期間中に治験を中止した 3 例を除く。当該患者の中止理由は、本薬との因果関係が否定された Grade 3 の下大静脈血栓症の発現に伴う医師の判断、被験者の中止希望及び同意撤回、並びに本薬との因果関係がある有害事象による治験薬の投与延期期限の超過が各 1 例であった。

*2：50mg/時で投与中に耳そう痒症 (Grade 1) を発現後に 50mg/時で再開、及び 300mg/時で投与中に血管外への薬液漏出の可能性のある注射部位疼痛 (Grade 2) を発現後に 400mg/時で再開が各 1 例であった。

- IDEC-C2B8-4 試験において、infusion reaction の発現により投与速度を維持、減速又は投与を中断された患者は、それぞれ 7/34 例 (20.6%)、3/34 例 (8.8%) 及び 0/34 例 (0%) であり、投与中の有害事象により本薬の投与を中止された患者はいなかった。また、infusion reaction の発現により投与速度を維持、減速又は投与を中断された患者は、第 1 サイクルにおいて 10/34 例 (29.4%) であった。以上より、IDEC-C2B8-6 試験では IDEC-C2B8-4 試験と比較して、infusion reaction の発現により投与速度を維持、減速又は投与を中断された患者は多い傾向が認められた。しかしながら、IDEC-C2B8-4 試験では、本薬が CHOP レジメンの 2 日前に投与される規定であったのに対して、IDEC-C2B8-6 試験では、本薬が CHOP レジメンの開始日に投与される規定であったことを踏まえ、IDEC-C2B8-6 試験では、CHOP レジメンと関連する有害事象が本薬の infusion reaction として扱われる可能性がより高かったと考えられること。
- ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎等の自己免疫疾患では、標的となる B 細胞数が、腫瘍病変や末梢血腫瘍細胞を有する B 細胞性非ホジキンリンパ腫と比べて少ないと考えられることから、ヴェゲナ肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎での infusion reaction の発現リスクは、B 細胞性非ホジキンリンパ腫と比べて一般的に低いと予想される。また、免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患は、CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫と類似した疾患であり、両疾患の infusion reaction の発現リスクは同様であると予想される。加えて、今般の申請効能・効果に係る疾患を有する患者を対象として新投与速度が投与された海外臨床試験 (N Engl J Med 2010; 363: 221-32. N Engl J Med 2010; 363: 211-20. Ann Oncol 2000; 11 Suppl 1: 113-6.等) において、CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者で確認されている infusion reaction の発現状況と比べて、明らかな差異は認められていない。以上より、本薬の既承認及び今般の申請効能・効果の適応間で、infusion reaction の発現リスクに明らかな差異はないと考えられること。

機構は、以下のように考える。

IDEC-C2B8-6 試験の寛解導入療法期間中における安全性の結果等から、B 細胞性非ホジキンリンパ腫の日本人患者における新投与速度について、全例で全量の投与が可能であったこと、適切な対応により、新投与速度の規定に準じて投与速度を上げられた症例が認められたことから、新投与速度に準じて本薬を投与することは受け入れ可能と考える。ただし、IDEC-C2B8-6 試験及び IDEC-C2B8-4 試験の結果に基づく、新投与速度と従来投与速度での infusion reaction の発現頻度や本薬の投与継続状況等の差異については、適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

また、免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖疾患、ヴェゲナ肉芽腫症及び

顕微鏡的多発血管炎の日本人患者における本薬の新投与速度での安全性については、現時点で評価可能な情報が限られるものの、適応間で **infusion reaction** の発現リスクに明らかな差異はないとする申請者の見解は理解可能である。したがって、疾患毎に投与速度について注意喚起する必要性は低いと考えるものの、各疾患の日本人患者における本薬の新投与速度での安全性については、引き続き文献情報や副作用報告等から情報収集を行い、新たな知見が認められた場合には適切に情報提供等を行う必要があると考える。

以上の対応が適切に実施されることを前提として、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項 2 及び 3 における本薬の投与速度に関する注意喚起を、下記のとおり改訂することが適切であると判断した。

- 初回投与時は、最初の 30 分は 50mg/時の速度で点滴静注を開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後注入速度を 30 分毎に 50mg/時ずつ上げて、最大 400mg/時まで速度を上げることができる。また、2 回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始し、その後 30 分毎に 100mg/時ずつ上げて、最大 400mg/時まで上げることができる。なお、患者の状態により、注入開始速度は適宜減速すること。
- 注入速度に関連して血圧下降、気管支痙攣、血管浮腫等の症状が発現するので本剤の注入速度を守り、注入速度を上げる際は特に注意すること。症状が発現した場合は注入速度を緩めるかもしくは中止する。重篤な症状の場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。また、投与を再開する場合は症状が完全に消失した後、中止時点の半分以下の注入速度で投与を開始する。

機構は、以上の内容について、適切に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(3) 添付文書 (案) について

機構は、提出された添付文書 (案) について、「II.2.<審査の概略> (2) 投与速度について」の項の内容に加えて、下記について改訂する必要があると判断した。

- 警告の項において、ヴェゲナ肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎の適応に関して、既承認の適応と同様に、本薬を使用可能な医療施設及び医師を、緊急時に十分に対応できる施設及び自己免疫疾患の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師に限定すること。
- 効能・効果に関連する使用上の注意の項において、ヴェゲナ肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎の適応に関して、国内外診療ガイドラインや国内の治療実態を踏まえ、シクロホスファミド等の既存治療で十分な効果が得られない患者、疾患活動性が高い患者等に対して本薬の投与を考慮する旨を記載すること。
- 用法・用量に関連する使用上の注意の項において、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本薬の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮する旨を記載すること。また、重要な基本的注意の項において、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤に加えて、副腎皮質ホルモン剤の前投与を実施した場合においても重篤な **infusion reaction** の発現が認められたとの報告がある旨を記載すること。
- 用法・用量に関連する使用上の注意の項において、本薬の再投与に関しては、実施の可否を慎重に検討する旨を記載すること。
- 海外添付文書での注意喚起状況等を踏まえ、国内製造販売後における副作用の発現状況を確認したところ、本薬との因果関係が否定できない腸閉塞 8 例 (うち重篤 7 例)、イレウス 11 例 (うち重篤 8 例)、消化管狭窄 10 例 (うち重篤 8 例)、鼻出血 2 例 (重篤例なし)、不眠症 20 例 (重篤例なし) 及び筋攣縮 1 例 (重篤例なし) が発現したことが報告されていることから、当該副作用を副作用の項に記載すること。

(4) 製造販売後における留意点について

機構は、提出された資料より、公知申請の該当性報告書の記載と同様に、申請効能・効果及び用法・用量での安全性について、既承認の癌種での安全性プロファイルと比べ、今回の承認申請において新たに注意すべき事象はなく、造血器腫瘍又は自己免疫疾患の治療に対して十分な知識と経験のある医師によって、本薬の安全性プロファイル等が十分に理解された上で、患者の状態に応じて適切に使用されるのであれば、本薬の使用については管理可能と考える。したがって、現時点では、製造販売後調査や製造販売後臨床試験を承認取得後直ちに行う必要性は低いと考えており、通常的安全監視体制にて情報を収集し、検討を要する問題点が新たに認められた場合には、速やかに適切な製造販売後調査又は製造販売後臨床試験を実施することで差し支えないと判断した。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 25 年 1 月 31 日付薬食審査発 0131 第 5 号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

IV. 総合評価

平成 25 年 1 月 31 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ（遺伝子組換え）免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患（成人）」、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ（遺伝子組換え）免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患（小児）」及び「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ（遺伝子組換え）ウェゲナー肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎」に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器腫瘍又は自己免疫疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、以下の効能・効果、用法・用量を承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]

1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫
2. 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患
3. ヴェゲナー肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
4. インジウム (^{111}In) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム (^{90}Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与

（下線部追加）

[用法・用量]

1. <CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合>
通常成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 $375\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。
<免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合>
通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 $375\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。
<ヴェゲナー肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に用いる場合>
通常成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 $375\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。

<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) 注射液の前投与に用いる場合>
通常成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として $250\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 回、点滴静注する。

2. 本剤は用時生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液にて 10 倍に希釈調製し使用する。

(下線部追加)

[警告] (下線部追加・変更)

1. 本剤は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器腫瘍及び自己免疫疾患の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 本剤の投与開始後 30 分～2 時間よりあらわれる infusion reaction のうちアナフィラキシー様症状、肺障害、心障害等の重篤な副作用 (低酸素血症、肺浸潤、急性呼吸促進症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等) により、死亡に至った例が報告されている。これらの死亡例の多くは初回投与後 24 時間以内にみられている。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。本剤投与中はバイタルサイン (血圧、脈拍、呼吸数等) のモニタリングや自他覚症状の観察を行うとともに、投与後も患者の状態を十分観察すること。特に以下の患者については発現頻度が高く、かつ重篤化しやすいので注意すること。
 - (1) 血液中に大量の腫瘍細胞がある ($25,000/\mu\text{L}$ 以上) など腫瘍量の多い患者
 - (2) 脾腫を伴う患者
 - (3) 心機能、肺機能障害を有する患者
3. 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 (tumor lysis syndrome) があらわれ、本症候群に起因した急性腎不全による死亡例及び透析が必要となった患者が報告されている。血液中に大量の腫瘍細胞がある患者において、初回投与後 12～24 時間以内に高頻度に認められることから、急激に腫瘍量が減少した患者では、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。
4. B 型肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中又は治療終了後に、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全による死亡例が報告されている。
5. 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) 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。
6. ゼヴァリン イットリウム (^{90}Y) 静注用セット及びゼヴァリン インジウム (^{111}In) 静注用セットの前投薬として本剤を用いる場合には、ゼヴァリン イットリウム (^{90}Y) 静注用セット及びゼヴァリン インジウム (^{111}In) 静注用セットの添付文書についても熟読すること。

[効能・効果に関連する使用上の注意] (下線部追加・変更)

1. 本剤投与の適応となる造血器腫瘍の診断は、病理診断に十分な経験をもつ医師又は施設により行うこと。
2. 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に用いる場合は、免疫組織染色法又はフローサイトメトリー法等により CD20 抗原の検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること。

3. ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎の患者については、既存治療で十分な効果が得られない患者、疾患活動性が高い患者等に対して本剤の投与を考慮すること。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (下線部追加・変更)

1. 本剤投与時に頻発してあらわれる infusion reaction (発熱、悪寒、頭痛等) を軽減させるために、本剤投与の 30 分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。
2. 初回投与時は、最初の 30 分は 50mg/時の速度で点滴静注を開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後注入速度を 30 分毎に 50mg/時ずつ上げて、最大 400mg/時まで速度を上げることができる。また、2 回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始し、その後 30 分毎に 100mg/時ずつ上げて、最大 400mg/時まで上げることができる。なお、患者の状態により、注入開始速度は適宜減速すること。
3. 注入速度に関連して血圧下降、気管支痙攣、血管浮腫等の症状が発現するので本剤の注入速度を守り、注入速度を上げる際は特に注意すること。症状が発現した場合は注入速度を緩めるかもしくは中止する。重篤な症状の場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。また、投与を再開する場合は症状が完全に消失した後、中止時点の半分以下の注入速度で投与を開始する。
4. 本剤の再投与に関しては、実施の可否を慎重に検討すること。