

審査報告書

平成 29 年 5 月 18 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 10 mg/mL
[一 般 名] リツキシマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] 全薬工業株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 3 月 24 日
[剤形・含量] 1 瓶中にリツキシマブ（遺伝子組換え）を 100 mg 又は 500 mg 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 29 年 3 月 2 日付け薬生薬審発 0302 第 3 号）に基づく承認申請
「薬事・食品衛生審議会です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 日付け薬食審査発 0915 第 3 号）に基づく迅速審査
[審査担当部] 新薬審査第二部
[審査結果]

平成 29 年 3 月 2 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「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）慢性特発性血小板減少性紫斑病」に関する事前評価及び提出された資料から、リツキシマブ（遺伝子組換え）の慢性特発性血小板減少性紫斑病に対する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、別紙のとおり、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

- [効能又は効果]
1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫
 2. 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患
 3. ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
 4. 難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）
 5. 慢性特発性血小板減少性紫斑病
 6. 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
 7. 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 (^{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 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1 サイクルあたり 1 回投与する。

維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 375 mg/m^2 を点滴静注する。投与間隔は 8 週間を目安とし、最大投与回数は 12 回とする。

<免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合>

通常、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。

<ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 及び慢性特発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) として 1 回量 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。

<難治性のネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合) に用いる場合>

通常、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。ただし、1 回あたりの最大投与量は 500 mg までとする。

<ABO 血液型不適合腎移植・肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に用いる場合>

通常、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 375 mg/m^2 を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。

<インジウム (^{111}In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液及びイットリウム (^{90}Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液投与の前投与に用いる場合>

通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 250 mg/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 29 年 5 月 18 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] リツキサン注 10 mg/mL
[一般名] リツキシマブ（遺伝子組換え）
[申請者] 全薬工業株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 3 月 24 日
[剤形・含量] 1 瓶中にリツキシマブ（遺伝子組換え）を 100 mg 又は 500 mg 含有する注射剤

- [申請時効能又は効果]
1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫
 2. 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患
 3. ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
 4. 難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）
 5. 慢性特発性血小板減少性紫斑病
 6. 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
 7. 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 375 mg/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 375 mg/m²を点滴静注する。投与間隔は 8 週間を目安とし、最大投与回数は 12 回とする。
<免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合>
通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m²を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。
<ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に用いる場合>
通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m²を 1

週間間隔で4回点滴静注する。

<難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）に用いる場合>

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

<慢性特発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）として1回量 375 mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。

<ABO血液型不適合腎移植・肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に用いる場合>

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 375 mg/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。

<インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与に用いる場合>

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として250 mg/m²を1回、点滴静注する。

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

（下線部追加）

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 臨床に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 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	4
4. 総合評価	4

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ITP	idiopathic thrombocytopenic purpura	特発性血小板減少性紫斑病
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
検討会議		医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請の該当性報告書		「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）慢性特発性血小板減少性紫斑病」
本剤		リツキサン注 10 mg/mL

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、リツキシマブ（遺伝子組換え）を有効成分とする注射剤である。リツキシマブ（遺伝子組換え）は、マウス（可変部領域）とヒト（定常部領域）のキメラ型の抗 CD20 モノクローナル抗体であり、CD20 抗原に特異的に結合して B 細胞を傷害する。本邦において、本剤は、2001 年 6 月に「CD20 陽性の下記疾患：低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫」の効能・効果で承認されて以降、2003 年 9 月に「CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫」、2008 年 1 月に「インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与」、2013 年 6 月に「免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患」及び「ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎」、2014 年 8 月に「難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）」、2016 年 2 月に「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」の効能・効果が追加承認されている。

ITP は、血小板膜に反応する自己抗体による血小板破壊の亢進により、血小板数減少を来す後天性の自己免疫疾患であり、そのうち 6 カ月を超えて血小板数減少が持続する病型が慢性型と分類される。本剤は、慢性 ITP に対し、副腎皮質ステロイド剤、脾臓摘出等の治療が無効な場合に考慮される選択肢の一つとして、海外ガイドライン（Blood 2011;117(16):4190-207、Blood 2010;115(2):168-86 等）、国内ガイドライン（臨床血液 2012;53(4):433-42）等に記載されている。なお、本剤は、海外では 2017 年 3 月時点で 140 の国又は地域で承認されているが、慢性 ITP に関する効能・効果で承認されている国又は地域はない。

このような状況を踏まえ、日本血液学会から本剤の慢性 ITP の適応拡大に関する要望が提出され、平成 28 年 2 月 3 日開催の第 26 回検討会議において医療上の必要性が高いと判断され、「未承認薬・適応外薬の開発の要請について」（平成 28 年 2 月 23 日付け医政研発 0223 第 2 号・薬生審査発 0223 第 2 号）により申請者に対して開発要請がなされた。その後、平成 29 年 2 月 15 日開催の第 30 回検討会議において公知申請の該当性報告書が取り纏められた。当該報告書に基づき、平成 29 年 3 月 2 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会において事前評価が行われ、本剤の製造販売承認事項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 29 年 3 月 2 日付け薬生薬審発 0302 第 3 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 日付け事務連絡）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 日付け薬食審査発 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. 臨床に関する資料及び機構における審査の概略

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。

2.R 機構における審査の概略

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）について、更に追記・修正すべき点の検討を行った。

2.R.1 添付文書（案）について

機構は、本剤による血小板数の過剰増加に関連する注意喚起の妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外では、本剤による慢性 ITP に対する治療期間中に有害事象として血小板数の増加が報告されている（Eur J Haematol 2002;69(2):95-100、Ann Hematol 2009;88(3):239-43 等）。また、詳細は明らかではないものの、海外において、本剤による治療終了後に血小板数の過剰増加を認めたとの自発報告もある。慢性 ITP において、本剤は抗血小板抗体産生細胞に分化する B 細胞を傷害し、抗血小板抗体量を低下させることで血小板数を増加させるが、治療効果が過剰に発現した場合には、血小板数が過剰に増加することが想定される。したがって、「重要な基本的注意」の項において、「慢性特発性血小板減少性紫斑病に用いる場合、本剤により血小板数の過剰増加があらわれたとの報告があるため、血小板数を定期的に測定し、異常が認められた場合は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。」と注意喚起することが妥当と考える。また、海外では、本剤投与後に血小板数増加が有害事象として報告された症例における血栓塞栓症の発現も報告されている（Ann Hematol 2009;88(3):239-43）。詳細は明らかではなく報告数も限られているものの、当該情報は、本剤の作用機序を踏まえると重要と考えられることから、「その他の注意」の項において「海外において、慢性特発性血小板減少性紫斑病の患者に投与した場合、血小板数が増加し、血栓塞栓症が認められたとの報告がある。」との注意喚起をすることとした。製造販売後も、慢性 ITP 患者における血栓塞栓症関連の副作用情報を注視し、必要に応じて新たな注意喚起の必要性を検討する。

機構は、以上の申請者の回答を了承した。

3. 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 29 年 3 月 2 日付け薬生薬審発 0302 第 3 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。

4. 総合評価

平成 29 年 3 月 2 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における公知申請の該当性報告書に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能又は効果、用法及び用量で承認して差し支えないと判断する。

[効能又は効果]

1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫
2. 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患
3. ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
4. 難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）
5. 慢性特発性血小板減少性紫斑病
6. 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
7. 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 (^{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 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1 サイクルあたり 1 回投与する。

維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 375 mg/m^2 を点滴静注する。投与間隔は 8 週間を目安とし、最大投与回数は 12 回とする。

<免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合>

通常、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。

<ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 及び慢性特発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) として 1 回量 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。

<難治性のネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合) に用いる場合>

通常、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。ただし、1 回あたりの最大投与量は 500 mg までとする。

<ABO 血液型不適合腎移植・肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に用いる場合>

通常、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 375 mg/m^2 を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。

<インジウム (^{111}In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液及びイットリウム (^{90}Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液投与の前投与に用いる場合>

通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 250 mg/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。

以上