

審査報告書

令和元年 8 月 8 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] リツキシマブ BS 点滴静注 100 mg 「ファイザー」、同点滴静注 500 mg 「ファイザー」
[一 般 名] リツキシマブ (遺伝子組換え) [リツキシマブ後続 2]
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 11 月 21 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にリツキシマブ (遺伝子組換え) [リツキシマブ後続 2] 100 mg 又は 500 mg を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (7) バイオ後続品
[本 質] リツキシマブ [リツキシマブ後続 2] (以下、「リツキシマブ後続 2」) は、遺伝子組換えキメラモノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト CD20 モノクローナル抗体の可変部及びヒト IgG1 の定常部からなる。リツキシマブ後続 2 は、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。リツキシマブ後続 2 は、451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 1 鎖) 2 本及び 213 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本から構成される糖タンパク質 (分子量: 約 147,000) である。

Rituximab [Rituximab Biosimilar 2] (Rituximab Biosimilar 2) is a recombinant chimeric monoclonal antibody composed of variable regions derived from mouse anti-human CD20 monoclonal antibody and constant regions derived from human IgG1. Rituximab Biosimilar 2 is produced in Chinese hamster ovary cells. Rituximab Biosimilar 2 is a glycoprotein (molecular weight: ca. 147,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 451 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 213 amino acid residues each.

[構造]

アミノ酸配列:

L鎖 QIVLSQSPAI LSASPGEKVT MTCRASSSVS YIHWFQQKPG SSPKPWIYAT
 SNLASGVPVR FSGSGSGTSY SLTISRVEAE DAATYYCQQW TSNPPTFGGG
 TKLEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD
 NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSSTLTL SKADYEKHKV YACEVTHQGL
 SSPVTKSFNR GEC

H鎖 QVQLQQPGAE LVKPGASVKM SCKASGYTFT SYNMHWVKQT PGRGLEWIGA
 IYPGNGDTSY NQKFKGKATL TADKSSSTAY MQLSSLTSED SAVYYCARST
 YGGDWYFNV WGAGTTVTVS AASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV
 KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ
 TYICNVNHKP SNTKVDKKA E PKSCDKTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK
 PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY
 NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP
 QVYTLPPSRD ELTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTTP
 VLDSGDSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFCSS VMHEALHNHY TQKLSLSLSPG
 K

部分的ピログルタミン酸 : L鎖 Q1、H鎖 Q1

糖鎖結合 : H鎖 N301

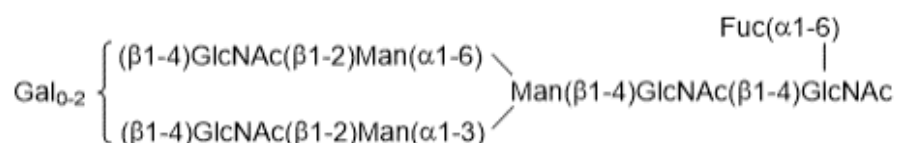
部分的プロセッシング及び P449 アミド化 : H鎖 G450

部分的プロセッシング : H鎖 K451

鎖内ジスルフィド結合 : 実線

鎖間ジスルフィド結合 : L鎖 C213 – H鎖 C224, H鎖 C230 – H鎖 C230, H鎖 C233 – H鎖 C233

主な糖鎖の推定構造



Gal : ガラクトース、GlcNAc : N-アセチルグルコサミン、Man : マンノース、Fuc : フコース

分子式 : C₆₄₂₆H₉₉₀₀N₁₇₀₀O₂₀₀₈S₄₄ (タンパク質部分)

分子量 : 約 147,000

[特記事項] なし

[審査担当部] 再生医療製品等審査部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目はリツキサンの点滴静注 100 mg 及び同点滴静注 500 mg（以下、「リツキサン」）と同等/同質であることが示され、本品目はリツキサンのバイオ後続品に該当すると判断する。

以上、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、下記の承認条件を付した上で、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]

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

[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 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）[リツキシマブ後続 2] 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）[リツキシマブ後続 2] 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。

<多発血管炎性肉芽腫症、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）[リツキシマブ後続 2] として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 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。

[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。

審査報告(1)

令和元年7月8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] リツキシマブ BS 点滴静注 100 mg 「ファイザー」、同点滴静注 500 mg 「ファイザー」
[一般名] リツキシマブ (遺伝子組換え) [リツキシマブ後続○]
[申請者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 11 月 21 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にリツキシマブ (遺伝子組換え) [リツキシマブ後続○] 100 mg 又は 500 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・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

ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎

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

[申請時の用法・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) [リツキシマブ後続○] 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) [リツキシマブ後続○] 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) [リツキシマブ後続○] 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○] 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。

<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）[リツキシマブ後続〇]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。

[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. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	9
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	10
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	11
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	11
8. 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	22
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	22

[略語等一覧]

別記のとおり。

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

リツキシマブは、IDEC 社（現 Biogen 社（米国））により創製された、マウス型の可変部領域とヒト型の定常部領域からなるキメラ型の抗 CD20 モノクローナル抗体である。本邦においては、2001 年 6 月にリツキシマブ製剤であるリツキサン注 10 mg/mL¹⁾（全薬工業株式会社）が「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」を効能・効果として承認され、その後、「CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫」、「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」、「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」、「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）」、「慢性特発性血小板減少性紫斑病」、「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」及び「CD20 陽性の慢性リンパ性白血病」の効能・効果が承認されている。

本剤は、申請者により創製され、リツキサン点滴静注 100 mg 及び同点滴静注 500 mg を先行バイオ医薬品とするバイオ後続品として開発された製剤である。2019 年 6 月現在、米国及び EU で審査中である。

申請者であるファイザー株式会社は、先行バイオ医薬品が有する効能・効果で承認申請時に再審査期間が満了していた又は再審査期間が付与されなかった効能・効果のうち、「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」、「ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎」及び「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」を効能・効果として承認申請に至った。なお、申請後に、「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・効果については、XXXXXXXXXX 効能・効果から取り下げられた。また、「ヴェゲナ肉芽腫症」に係る効能・効果の記載は、「医薬品の効能又は効果等における血管炎に関する疾病の呼称の取扱いについて」（平成 30 年 4 月 24 日付け薬生薬審発 0424 第 1 号・薬生安発 0424 第 1 号）に基づき、「多発血管炎性肉芽腫症」に変更された。したがって、機構は、「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」及び「多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎」を効能・効果として審査を行った。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

リツキシマブのアミノ酸配列情報に基づき化学合成した重鎖及び軽鎖の遺伝子断片を発現ベクターに導入することにより、本薬の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞に導入し、本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び CAL について、特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲で、ウイルス性及び非ウイルス性の感染性物質は検出されなかった。

¹⁾ 販売名は、「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」（平成 17 年 9 月 22 日付け薬食審査発第 0922001 号）に基づき、2018 年 6 月にリツキサン点滴静注 100 mg 及び同点滴静注 500 mg に変更された。

MCB 及び WCB は-125°C以下で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、WCB の解凍、拡大培養、生産培養、ハーベスト・ろ過、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、低 pH ウイルス不活化、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、限外ろ過／透析ろ過、薬液調製・最終ろ過及び充填・試験・保管工程からなる。重要工程は、生産培養、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、低 pH ウイルス不活化、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、限外ろ過／透析ろ過及び薬液調製・最終ろ過工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外の生物由来原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び CAL について純度試験が実施されている (2.1.1 参照)。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未精製バルクについて、顕微鏡観察、マイコプラズマ否定試験、無菌試験及び *in vitro* ウイルス試験が実施され、検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質による汚染は認められなかった。なお、ハーベスト前の未精製バルクに対するこれらの試験は工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された (表 1)。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)		
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	マウス微小ウイルス	レオウイルス 3 型
低 pH ウイルス不活化	XXXX	XXXX	XXXX
XXXXXXXXXX クロマトグラフィー	XXXX	XXXX	XXXX
ウイルス除去ろ過	XXXX	XXXX	XXXX
総ウイルスクリアランス指数	≥17.9	≥13.2	≥13.8

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである (それぞれの製法を製法 A、製法 B、製法 C 及び申請製法とする)。なお、臨床試験には、製法 C 及び申請製法の原薬を用いて製造した製剤が使用された。

- 製法 A から製法 B : XXXXXXXXXX の導入、XXXXXXXXXX の変更及び XXXXXXXXXX 工程の追加
- 製法 B から製法 C : XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX の変更
- 製法 C から申請製法 : XXXXXXXXXX の導入

製造方法の変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、製法変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の概念が利用されている (2.3.参照)。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

実施された特性解析は表2のとおりである。

表2 特性解析における試験項目及び試験方法

一次構造／高次構造	アミノ酸配列、翻訳後修飾、ジスルフィド結合、二次構造、三次構造、高次構造の熱安定性
糖鎖構造	N-結合型糖鎖
物理化学的性質	分子量、電荷不均一性、吸光係数、サイズバリエーション
生物活性	CD20 結合活性
	FcγR 結合活性 (FcγR I、FcγR II a、FcγR II b、FcγR III a (158V 及び 158F) 及び FcγR III b)、FcRn 結合活性、C1q 結合活性
	アポトーシス誘導活性
	CDC 活性、ADCC 活性、ADCP 活性、FcγR III a レポーター遺伝子アッセイ

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

2.1.5.1 における特性解析結果等に基づき、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX が目的物質関連物質とされた。また、サイズバリエーション (不純物A* 及び不純物B*) が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物は、原薬及び製剤の規格及び試験方法により適切に管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

宿主細胞由来 DNA、HCP、 不純物C* 、 不純物D* 、 不純物E* 、 不純物F* 、 不純物G* 及び 不純物H* が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も製造工程で十分に除去されることが確認されている。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (ペプチドマップ)、pH、XXXXXXXXXX (XXXXXX)、糖鎖プロファイル、純度試験 (XXXXXX、XXXXXX 及び XXXXXX)、エンドトキシン、微生物限度、生物活性 (CDC 活性) 及び定量法 (紫外可視吸光度測定法) が設定されている。なお、審査の過程で、糖鎖プロファイルの規格及び試験方法において、ADCC 活性に関連する総アフコシル化糖鎖含量も管理することとされた。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は、表3のとおりである。

表3 原薬の主要な安定性試験の概略

	製造方法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法 C	2	-40±10℃	60 カ月	XXXXXXXXXX 製容器
	申請製法	1			
	製法 C	2	-20±5℃		
	申請製法	1			
加速試験	製法 C	2	5±3℃	9 カ月	
	申請製法	1			
苛酷試験	製法 C	2	25±2℃/60±5%RH	1 カ月	
	申請製法	1			

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、 における 及び の増加傾向並びに の減少傾向が認められた。

苛酷試験では、 における の増加傾向並びに 及び の増加又は減少傾向が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、 製容器を用いて、 -50°C ～ -15°C で保存するとき、60 カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル（15 mL 又は 50 mL）に、内容液量 10 mL 又は 50 mL あたり本薬 100 mg 又は 500 mg を含有する水性注射剤である。製剤には、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、エデト酸ナトリウム水和物、ポリソルベート 80、精製白糖及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、解凍、 、 、ろ過、無菌ろ過・充填・打栓・巻き締め、検査・保管及び表示・包装・試験・保管工程からなる。

重要工程は、 工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階において、製造工程の大きな変更はない。

製造工程の開発には QbD の概念が利用されている（2.3.参照）。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、pH、浸透圧、 、 、純度試験（ 、 及び ）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物活性（CDC 活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 4 のとおりである。

表 4 製剤^{*1}の主要な安定性試験の概略

		製剤規格	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験		100 mg	各 5	$5 \pm 3^{\circ}\text{C}$	36 カ月 ^{*2}	塩化ブチルゴム栓及びガラスバイアル
		500 mg				
加速試験		100 mg	6	$25 \pm 2^{\circ}\text{C}/60 \pm 5\% \text{RH}$	6 カ月	
		500 mg	5			
苛酷試験	温度	100 mg	各 1	$40 \pm 2^{\circ}\text{C}/75 \pm 5\% \text{RH}$	1 カ月	
		500 mg				
	光	100 mg		総照度 120 万 lux・h 及び総近紫外放射エネルギー $200 \text{ W} \cdot \text{h}/\text{m}^2$ 、 $25 \pm 2^{\circ}\text{C}/60 \pm 5\% \text{RH}$		
		500 mg				

*1：製法 C 又は申請製法の原薬から製造された

*2：

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。なお、500 mg 製剤 1 ロットについて、■ カ月時点で生物活性（CDC 活性）の判定基準を逸脱した。

加速試験では、■ における ■ の増加傾向、■ 及び ■ の減少傾向並びに ■ における ■ の減少傾向が認められた。

苛酷試験（温度）では、■ における ■ の増加傾向、■ 及び ■ の減少傾向並びに ■ における ■ / ■ の減少傾向が認められた。

苛酷試験（光）の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、遮光下、2～8℃で保存するとき、24 カ月とされた。

2.3 QbD

原薬及び製剤の開発には QbD の概念が利用され、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築された。

- CQA の特定：

目的物質関連物質、目的物質由来不純物、製造工程由来不純物及び製剤化に関連する品質特性について、開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

原薬の CQA：確認試験、生物活性、性状（透明度及び色調）、pH、N-結合型糖鎖プロファイル、■
■（■、■及び■）、■、■及び■、不純物A*
、不純物B*、HCP、宿主細胞由来 DNA、微生物限度、エンドトキシン、外来性ウイルス、マイコプラズマ

製剤の CQA：確認試験、生物活性、タンパク質濃度、性状（不溶性異物、澄明性、色調）、pH、不溶性微粒子、■（■、■及び■）、■、不純物A*
、■/■、不純物B*、エンドトキシン、無菌、■

- 工程の特性解析

原因／結果解析及び欠陥モード影響解析アプローチにより、工程パラメータ及び物質特性のリスクランク付けが行われた。また、品質への影響に基づき、各工程パラメータ及び物質特性の分類及び許容管理幅が検討された。

- 管理方法の策定

上記の工程特性解析を含む工程知識や品質特性に関するリスクアセスメント等に基づき、工程内管理試験、工程パラメータの管理、特性解析試験、規格及び試験方法、安定性試験、原材料の管理等の組合せによる本剤の品質特性の管理方法が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 及び 2.1.5.3 参照）。

2.4 本剤と先行バイオ医薬品の比較

原薬及び製剤について、先行バイオ医薬品として国内承認品及び EU 承認品を用いて、表 2 に示す評価項目（吸光係数を除く）により、品質特性の同等性／同質性評価が実施された。なお、EU 承認品については、国内承認品との品質比較試験成績が提出され、品質特性において同一とみなせることが説明されている。²⁾

²⁾ 米国承認品についても品質の試験成績が提出されているが、本申請においては EU 承認品を用いた試験成績を利用するため、国内承認品と EU 承認品が同一とみなせるかについて評価を行った。

本剤と先行バイオ医薬品の品質特性において、主に以下に述べる項目に差異が認められたが、それ以外の評価項目は両剤で同様であった。

- N 結合型糖鎖プロファイルについて、総アフコシル化糖鎖含量は先行バイオ医薬品に対し本剤で高い傾向にあった。
- FcγRIIIa 結合活性 (158V、158F) について、本剤と先行バイオ医薬品でセンサーグラムの違いが認められ、特に FcγRIIIa 158F に対する結合親和性は本剤でやや高い傾向が認められた。
- エフェクター細胞としてレポーター遺伝子を導入した T 細胞性白血病由来 Jurkat 細胞 (FcγRIIIa 158V 発現)、ターゲット細胞としてヒトバーキットリンパ腫由来 Ramos 細胞を用いた FcγRIIIa レポーター遺伝子アッセイにおいて、濃度反応曲線の上方漸近線は、先行バイオ医薬品に対し本剤では上方へのシフトが認められた。
- ADCC 活性について表 5 に示す検討を行った結果、検討 1 及び検討 3 において、濃度反応曲線の上方漸近線又は下方漸近線が、本剤では先行バイオ医薬品より上方にシフトする傾向が認められた。また、検討 2 において、標準物質に対する相対活性が、本剤では先行バイオ医薬品より高い傾向が認められた。

表 5 ADCC 活性の検討

	エフェクター細胞	ターゲット細胞
検討 1	ヒト NK 細胞 (FcγRIIIa 158V/V 又は 158V/F 発現)	Ramos 細胞
検討 2	ヒト NK 細胞 (FcγRIIIa 158F/F 発現)	Ramos 細胞
検討 3	ヒト末梢血単核細胞	Raji 細胞

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

なお、以下に示すとおり、本剤と先行バイオ医薬品間で認められた品質特性の差異については、臨床における評価を踏まえて考察し、本剤と先行バイオ医薬品の同等性/同質性を判断する必要があると考える (7.R.4 参照)。

2.R.1 本剤と先行バイオ医薬品の比較について

本剤と先行バイオ医薬品の比較試験において認められた品質特性の差異について、申請者は以下のよう

に説明している。
FcγRIIIa レポーター遺伝子アッセイ、FcγRIIIa 結合活性及び ADCC 活性の検討 2 (表 5) において本剤と先行バイオ医薬品間で認められた差異は、試験のばらつきによるほか、本剤の総アフコシル化糖鎖含量が先行バイオ医薬品より高い傾向にあることに起因するものとする。

一方で、ADCC 活性の検討 1 及び検討 3 (表 5) で認められた濃度反応曲線の上方又は下方漸近線のシフトについては、濃度反応曲線のずれが事前に規定した基準の範囲内であったことから、本剤と先行バイオ医薬品の比較評価にあたって問題とはならないと考える。検討 1 及び検討 3 から算出された本剤及び先行バイオ医薬品の ADCC 活性の %EC₅₀ 値は類似していること、臨床試験において安全性、有効性、PK 及び免疫原性の違いは示されていないことから (7.2 参照)、品質比較試験において認められた品質特性の差異は、いずれも臨床的意義のある差異ではないと考える。

機構は以下のように考える。

認められた総アフコシル化糖鎖含量の差異は、FcγRⅢa 結合活性、FcγRⅢa レポーター遺伝子アッセイ及び ADCC 活性に認められた差異と矛盾しない。また、ADCC 活性の検討 1 及び検討 3 では、濃度反応曲線の上方又は下方漸近線の明らかなシフトが認められており、当該検討から必ずしも本剤と先行バイオ医薬品の ADCC 活性を適切に比較できたとはいえないと考えられ、示された ADCC 活性の成績から、両剤の類似性を評価することは困難である。しかしながら、そのほかの品質特性は類似していることから、臨床試験において本剤の有効性が先行バイオ医薬品と著しく異ならず、安全性プロファイルも同様であることが確認できた場合には、品質の比較評価で認められた差異は、臨床的に許容される差異であると判断することは可能と考える。したがって、本剤と先行バイオ医薬品の同等性/同質性については、臨床における評価も踏まえて考察することとする（7.R.4 参照）。

2.R.2 新添加剤について

製剤には、新添加剤として、静脈内投与において使用前例のない用量の L-ヒスチジン塩酸塩水和物が使用されている。

機構は、L-ヒスチジン塩酸塩水和物の安全性について、医薬品としての使用実績等を踏まえ、製剤中の使用量において問題が生じる可能性は低いと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤と先行バイオ医薬品の薬理作用の比較試験（*in vitro* 試験）として、B 細胞表面 CD20 への結合特性解析、アポトーシス誘導活性試験、CDC 活性試験、C1q 結合活性試験、ADCC 活性試験、FcγR（FcγR I、FcγR II a（131H、131R）、FcγR II b、FcγR III a（158V、158F）、FcγR III b）及び FcRn への結合特性解析並びに FcγR III a レポーター遺伝子アッセイに関する比較検討が実施され、FcγR III a 結合活性等に差異が認められたが、そのほかの項目では類似性が確認された（2.4、2.R.1 参照）。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、ADCC 活性、FcγR III a 結合活性及び FcγR III a レポーター遺伝子アッセイ（2.4、2.R.1 参照）を除き、本剤と先行バイオ医薬品の薬理作用は類似していると判断した。本剤と先行バイオ医薬品で認められた薬理作用（ADCC 活性、FcγR III a 結合活性及び FcγR III a レポーター遺伝子アッセイ）の差異が臨床的に許容できる差異であるかについては、臨床における評価も踏まえて考察することとする（7.R.4 参照）。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤と先行バイオ医薬品の非臨床 PK を比較する試験として、カニクイザルにおける本剤及び先行バイオ医薬品の静脈内投与試験の成績が提出された。非臨床 PK 試験には、先行バイオ医薬品として EU 承認品が用いられた。

カニクイザルの血清中リツキシマブ濃度は ELISA 法（定量下限：15 ng/mL）により測定された。

4.1 単回投与（CTD 4.2.3.1.1）

雌雄カニクイザルに、本剤又は先行バイオ医薬品 2、10 又は 20 mg/kg を単回静脈内投与したときの TK パラメータは、両剤で類似していた。

4.2 反復投与 (CTD 4.2.3.2.1)

雌雄カニクイザルに、本剤又は先行バイオ医薬品 20 mg/kg を週 1 回計 5 回静脈内投与したときの TK パラメータは、両剤で類似していた。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本剤と先行バイオ医薬品の静脈内投与時の非臨床 PK は類似していると判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

毒性試験として、単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験の成績が提出された。なお、遺伝毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験は実施されていない。

5.1 単回投与毒性試験

カニクイザルを用いた単回静脈内投与毒性試験が実施された (表 6)。

表 6 カニクイザルを用いた単回投与毒性試験

試験系	投与経路	観察期間	被験物質	用量 (mg/kg)	主な所見*	添付資料 CTD
雌雄カニクイザル	静脈内 (急速静脈内投与)	13 週間	本剤又は EU 承認品	0、2、10、20	本剤に関連する毒性変化なし。本剤及び先行バイオ医薬品投与群で末梢血の B 細胞の減少又は枯渇が認められたが、回復性が示唆された。	4.2.3.1.1

*: 本試験の検査・観察項目は一般状態観察、生死確認、体重及び摂餌量測定、TK 測定、抗薬物抗体測定、臨床病理検査及び免疫表現型検査である。なお、本試験において SNP 解析が実施されたが、安全性評価に影響する結果は得られていない。

5.2 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた反復静脈内投与毒性試験が実施された (表 7)。

表 7 カニクイザルを用いた反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	被験物質	用量 (mg/kg/回)	主な所見*	添付資料 CTD
雌雄カニクイザル	静脈内 (急速静脈内投与)	4 週間 (1 回/週) 回復期間 13 週間	本剤又は EU 承認品	0、20	本剤に関連する毒性変化なし。本剤及び先行バイオ医薬品投与群で脾臓重量の低下、末梢血、脾臓及びリンパ節における B 細胞の減少又は枯渇並びにそれに伴う脾臓及びリンパ節における細胞充実性の低下が認められたが、回復性が示唆された。	4.2.3.2.1

*: 本試験において SNP 解析が実施されたが、安全性評価に影響する結果は得られていない。

5.3 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施されていないが、カニクイザルを用いた単回投与毒性試験 (表 6) 及び反復投与毒性試験 (表 7) における投与部位の評価に基づき局所刺激性が評価された。

カニクイザルを用いた単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験の一般状態観察、剖検及び病理組織学的検査において、本剤及び先行バイオ医薬品の局所刺激性を示唆する投与部位の変化は認められなかった。以上より、本剤の局所刺激性について特段の問題はないと判断された。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本剤と先行バイオ医薬品の毒性プロファイルは類似していると判断し、本剤の毒性に特段の問題はないと考える。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本剤はバイオ後続品として開発されたものであることから、PK 及び臨床的有効性に係る先行バイオ医薬品との同等性検証が臨床データパッケージの中心となる。そのため臨床薬理試験は有効性及び安全性に関する評価の一環となるため、臨床試験に関する資料は、一括して次項に記載する（7.参照）。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請における臨床データパッケージとして表 8 に示す試験成績が提出された。

なお、先行バイオ医薬品として、B3281001 試験及び B3281004 試験では EU 承認品及び米国承認品が、B3281006 試験では EU 承認品が、それぞれ使用された。

表 8 臨床データパッケージにおける各臨床試験の概要

資料区分	実施地域	試験名	主な目的	対象	試験デザイン	用法・用量の概略
評価	海外	B3281001	PK の同等性並びに安全性及び免疫原性の比較検討	1 剤以上の抗 TNF 製剤で効果不十分であった MTX 治療下の活動性 RA 患者	無作為化二重盲検並行群間比較試験	本剤又は先行バイオ医薬品 1,000 mg を第 1 及び第 15 日目に静脈内投与
	国際共同	B3281006	有効性の同等性検証並びに安全性及び免疫原性の比較検討	化学療法歴のない CD20 陽性の低腫瘍量の FL 患者	無作為化二重盲検並行群間比較試験	本剤又は先行バイオ医薬品 375 mg/m ² を 1 週間間隔で 4 回静脈内投与
参考	海外	B3281004	B3281001 試験に参加した患者における先行バイオ医薬品から本剤への切替えた後の安全性、忍容性及び免疫原性の比較検討	1 剤以上の抗 TNF 製剤で効果不十分であった MTX 治療下の活動性 RA 患者	無作為化二重盲検比較試験	24±8 週間を 1 コースとして、本剤又は先行バイオ医薬品 1,000 mg を第 1 及び第 15 日目に最大 3 コース静脈内投与

7.1 分析法

血清中リツキシマブ濃度は ELISA 法により測定され、定量下限は 100 ng/mL であった。

①本剤群及び②先行バイオ医薬品群における、血清中抗リツキシマブ抗体の発現の有無は、いずれも電気化学発光法（感度：①2.0～26.8 ng/mL、②1.5～15.5 ng/mL）により評価された。

血清中抗リツキシマブ抗体の中和活性は、CD20 陽性ヒト B リンパ芽球由来 WIL2-S 細胞株を用いた CDC 活性試験により評価された。

7.2 評価資料

7.2.1 RA 患者を対象とした海外第 I / II 相試験（CTD 5.3.3.2：B3281001 試験＜2012 年 3 月～2014 年 5 月＞）

1 剤以上の抗 TNF 製剤で効果不十分な活動性 RA 患者（目標症例数 210 例（各群 70 例））を対象に、本剤又は先行バイオ医薬品（EU 承認品及び米国承認品）を静脈内投与したときの PK の同等性検証及び安全性の比較検討を目的とした 3 群無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤又は先行バイオ医薬品 1,000 mg を、第 1 及び第 15 日目に静脈内投与することとされた。

無作為化された 220 例（本剤群 73 例、EU 承認品群 74 例、米国承認品群 73 例）に治験薬が投与された。治験薬が投与された全例が安全性解析対象集団とされた。治験薬の投与が完了しなかった 6 例、規定のスケジュールで来院しなかった 7 例及び適格性が確認できない施設で組み入れられた 9 例を除いた 198 例（本剤群 68 例、EU 承認品群 67 例、米国承認品群 63 例）が PK 解析対象集団とされた。

PK について、主要評価項目とされた本剤と先行バイオ医薬品の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比 [90%CI] は表 9 に示すとおりであり、事前に設定された同等性許容域（80~125%）の範囲内であった。

表 9 本剤と先行バイオ医薬品の C_{max} 及び AUC_{inf} の統計的比較 (PK 解析対象集団)

試験製剤	対照製剤	PK パラメータ	幾何平均比	比の 90%CI
本剤	先行バイオ医薬品 (EU 承認品)	C_{max}	105.67%	[96.91%, 115.21%]
		AUC_{inf}	104.19%	[92.75%, 117.06%]
本剤	先行バイオ医薬品 (米国承認品)	C_{max}	106.62%	[97.65%, 116.41%]
		AUC_{inf}	100.45%	[89.20%, 113.11%]
先行バイオ医薬品 (EU 承認品)	先行バイオ医薬品 (米国承認品)	C_{max}	100.90%	[92.38%, 110.20%]
		AUC_{inf}	96.40%	[85.57%, 108.60%]

また、本剤と先行バイオ医薬品の PK パラメータ及び血清中薬物濃度の推移は、それぞれ表 10 及び図 1 のとおりであった。

表 10 本剤と先行バイオ医薬品の PK パラメータ (PK 解析対象集団)

製剤	例数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{inf} ($\text{mg}\cdot\text{h/mL}$)	AUC_{last} ($\text{mg}\cdot\text{h/mL}$)	CL (mL/hr/kg)	V_{ss} (L/kg)	$t_{1/2}$ (h)
本剤	68	453 \pm 153	213 \pm 90.4	198 \pm 79.6	11.2 \pm 4.91	5.49 \pm 1.74	434 \pm 142
先行バイオ医薬品 (EU 承認品)	67	422 \pm 111	200 \pm 74.6	188 \pm 64.3	11.4 \pm 4.55	5.59 \pm 1.32	424 \pm 125
先行バイオ医薬品 (米国承認品)	63	430 \pm 163	214 \pm 95.3*	196 \pm 78.3	11.3 \pm 4.87*	5.81 \pm 1.59*	456 \pm 145*

算術平均値 \pm 標準偏差

*：終末相の消失速度定数が推定された例数 62

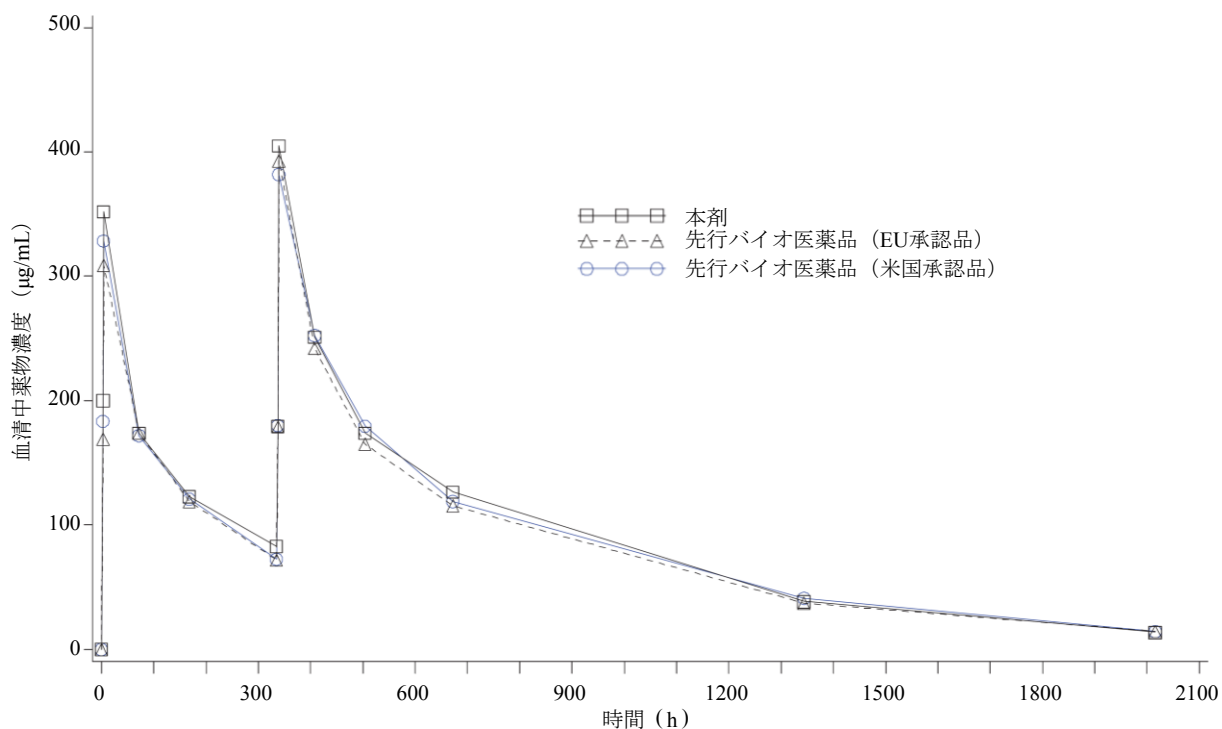


図1 本剤及び先行バイオ医薬品の血清中薬物濃度の推移（中央値：PK解析対象集団）

安全性について、本剤投与群と先行バイオ医薬品（EU承認品又は米国承認品）投与群の有害事象に特段問題となるような差異は認められなかった。

免疫原性について、本剤群 7/73 例（9.6%）、EU承認品群 10/74 例（13.5%）及び米国承認品群 9/73 例（12.3%）で抗薬物抗体が陽性となったが、いずれも中和活性は陰性であった。

7.2.2 化学療法歴のない CD20 陽性の低腫瘍量の FL 患者を対象とした国際共同第III相試験（CTD 5.3.5.1.1、5.3.5.1.3：B3281006 試験<2014年9月～2018年4月（データカットオフ：2017年10月23日）>）

化学療法歴のない CD20 陽性の低腫瘍量の FL³⁾患者（目標症例数 394 例（各群 197 例））を対象に、本剤と先行バイオ医薬品⁴⁾の有効性及び安全性の比較検討を目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が、本邦を含む 29 カ国の 160 施設で実施された。

用法・用量は、本剤又は先行バイオ医薬品 375 mg/m²（最大量 1,125 mg/日）を 1 週間間隔で 4 回静脈内投与することとされた。

本試験に登録され、無作為化⁵⁾された 394 例（本剤群 196 例（うち日本人 20 例）、先行バイオ医薬品群 198 例（うち日本人 31 例））が ITT 集団とされ、有効性解析対象集団とされた。ITT 集団のうち、治

3) 乳酸脱水素酵素 (LDH) が施設基準値の上限の 1.5 倍以下であること、最大病変（節性病変又は節外病変）の長径が 7 cm 未満であること、長径 3 cm を超える節性病変が 3 個以下であること、B 症状（盗汗、3 日間連続する 38℃超の発熱、過去 6 カ月以内の意図しない 10%を超える体重減少）が認められないこと等の低腫瘍量と考えられる FL 患者（WHO 分類の組織学的グレード 1～3a、かつ Ann Arbor 分類の II/III/IV 期）であり、治験責任医師によりリツキシマブの単独投与の適応と判断された患者が組み入れられた。

4) EU 承認品

5) FLIPI2 に基づくリスク分類（低リスク、中間リスク、高リスク）を層別因子とした層別割付が行われた。

験薬が投与された 393 例（本剤群 196 例（うち日本人 20 例）、先行バイオ医薬品群 197 例（うち日本人 31 例））が安全性解析対象集団及び免疫原性の解析対象集団とされた。

本試験の主要評価項目は、26 週時点における中央判定による Lugano 基準（J Clin Oncol 2007; 25: 579-86）に基づく奏効率（CR 又は PR のいずれかであった被験者の割合）とされた。

有効性について、26 週時点における奏効率の結果は表 11 のとおりであり、全体集団における本剤と先行バイオ医薬品の奏効率の群間のリスク差 [95%CI] は、事前に設定された同等性許容域（-14.9%～14.9%）の範囲内であった。

表 11 奏効率（ITT 集団、中央判定、2017 年 10 月 23 日データカットオフ）

	全体集団		日本人集団	
	本剤群 (196 例)	先行バイオ医薬品群 (198 例)	本剤群 (20 例)	先行バイオ医薬品群 (31 例)
CR (完全奏効)	51 (26.0)	56 (28.3)	12 (60.0)	13 (41.9)
PR (部分奏効)	97 (49.5)	84 (42.4)	5 (25.0)	11 (35.5)
SD (安定)	20 (10.2)	36 (18.2)	1 (5.0)	5 (16.1)
PD (病勢進行)	6 (3.1)	8 (4.0)	2 (10.0)	2 (6.5)
不明	22 (11.2)	14 (7.1)	0	0
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI] (%))	148 (75.5 [68.9, 81.4])	140 (70.7 [63.8, 76.9])	17 (85.0 [62.1, 96.8])	24 (77.4 [58.9, 90.4])
群間差*1 [95%CI] *2	4.66 [-4.16, 13.47]		7.58 [-16.87, 28.52]	

例数 (%)

*1：全体集団では FLIPI2 に基づくリスク分類（低リスク、中間リスク、高リスク）で層別した Mantel-Haenszel 法により、日本人集団では単純なリスク差の算出により解析

*2：全体集団では FLIPI2 に基づくリスク分類（低リスク、中間リスク、高リスク）で層別した Miettinen and Nurminen 法により、日本人集団では非層別 Miettinen and Nurminen 法により推定

安全性について、概要は表 12 のとおりである。

表 12 安全性の概要（安全性解析対象集団）

	本剤群 (196 例)	先行バイオ医薬品群 (197 例)
全有害事象	156 (79.6)	145 (73.6)
Grade 3 以上の有害事象	28 (14.3)	26 (13.2)
重篤な有害事象	17 (8.7)	15 (7.6)
投与中止に至った有害事象	2 (1.0)	1 (0.5)
休薬に至った有害事象	37 (18.9)	51 (25.9)
死亡に至った有害事象	1 (0.5)	1 (0.5)

例数 (%)

投与期間中又は追跡期間中の死亡は、本剤群 1/196 例 (0.5%)、先行バイオ医薬品群 1/197 例 (0.5%) に認められた。死因は、いずれも疾患進行であり、治験薬との因果関係は否定された。なお、日本人患者において、投与期間中又は追跡期間中の死亡は認められなかった。

免疫原性について、抗薬物抗体が陽性であった被験者は、治験薬投与前では本剤群 14/195 例 (7.2%)、先行バイオ医薬品群 17/195 例 (8.7%) であり、治験薬投与後では、本剤群 43/195 例⁶⁾ (22.1%)、先行バイオ医薬品群 39/197 例 (19.8%) であった。また、いずれの時点においても中和抗体陽性の被験者は認められなかった。

⁶⁾ 本剤群 196 例のうち、抗薬物抗体の観測値なしと判定された 1 例を除く。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性について

機構は、B3281001 試験において、主要評価項目とされた C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比の 90%CI が事前に設定された同等性許容域の範囲内であったこと及び以下の検討を踏まえ、本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性は示されたと判断した。

7.R.1.1 投与対象集団及び用法・用量の適切性について

PK の同等性検証試験は、RA 患者を対象に、1 回量 1,000 mg 投与により実施されている (7.2.1 参照)。申請者は、当該試験の投与対象及び用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

健康被験者を対象として薬物動態の同等性検証試験を実施することは、本剤の場合、安全性の観点から懸念があること、及びがん患者では腫瘍量の差異等により薬物動態の被験者間変動が大きいと想定されることを踏まえ、海外においてリツキシマブ製剤が適応を有する RA 患者を対象とした。また、本申請における用法・用量は 1 回量 375 mg/m² であるが、先行バイオ医薬品の PK が 500 mg から 1,000 mg までの範囲でほぼ線形であるとの知見が得られていること (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf (最終確認日：2019 年 7 月 8 日)) から、1,000 mg を投与した際の PK の同等性の結果は 375 mg/m² を投与した場合に外挿可能と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

なお、国際共同第Ⅲ相試験である B3281006 試験の母集団 PK 解析においても、PK の同等性に疑義が生じるような結果は認められていないことを確認した。

7.R.2 本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性について

機構は、以下に示す検討の結果、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対象疾患、主要評価項目、治験薬の投与回数及び同等性許容域について

申請者は B3281006 試験における①対象疾患、主要評価項目及び治験薬の投与回数、並びに②同等性許容域の設定根拠について、それぞれ以下のように説明している。

① 対象疾患、主要評価項目及び治験薬の投与回数について

先行バイオ医薬品の有している効能・効果のうち、化学療法歴のない CD20 陽性の低腫瘍量の FL 患者を対象とした臨床試験では、先行バイオ医薬品を投与した際の高い奏効率が報告 (Ann Oncol 2012; 23: 2380-5 等) されていたこと等から、FL 患者を対象とし、奏効率を主要評価項目に設定することで、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の差異をより感度良く評価できると考えた。

治験薬の投与回数について、海外臨床試験の結果 (Ann Oncol 2012; 23: 2380-5 等) に基づき、試験計画時の診療ガイドライン (National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Hodgkin's Lymphomas (ver.2.2011)) 等において、化学療法歴のない CD20 陽性の低腫瘍量の FL 患者に対して先行バイオ医薬品を 1 週間間隔で 4 回投与することが治療選択肢とされていたことから選択した。

以上から、B3281006 試験の対象患者、主要評価項目及び治験薬の投与回数を選択した。

② 同等性許容域について

化学療法歴のない CD20 陽性の低腫瘍量の FL 患者を対象に先行バイオ医薬品を 1 週間間隔で 4 回投与した際の有効性等を検討する目的で実施された臨床試験に係る文献情報（ASH Annual Meeting Abstracts 2010; Abstract 116）に基づき、投与群間の比較において臨床的に意味のある差を検出できる同等性許容域として、 $-14.9\% \sim 14.9\%$ を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。なお、抗悪性腫瘍薬の有効性評価においては、OS 及び PFS も重要な指標と考えることから、B3281006 試験において、副次評価項目とされた当該結果も含めて、総合的に本剤と先行バイオ医薬品における有効性の同等性を評価することとした。

7.R.2.2 有効性の評価結果について

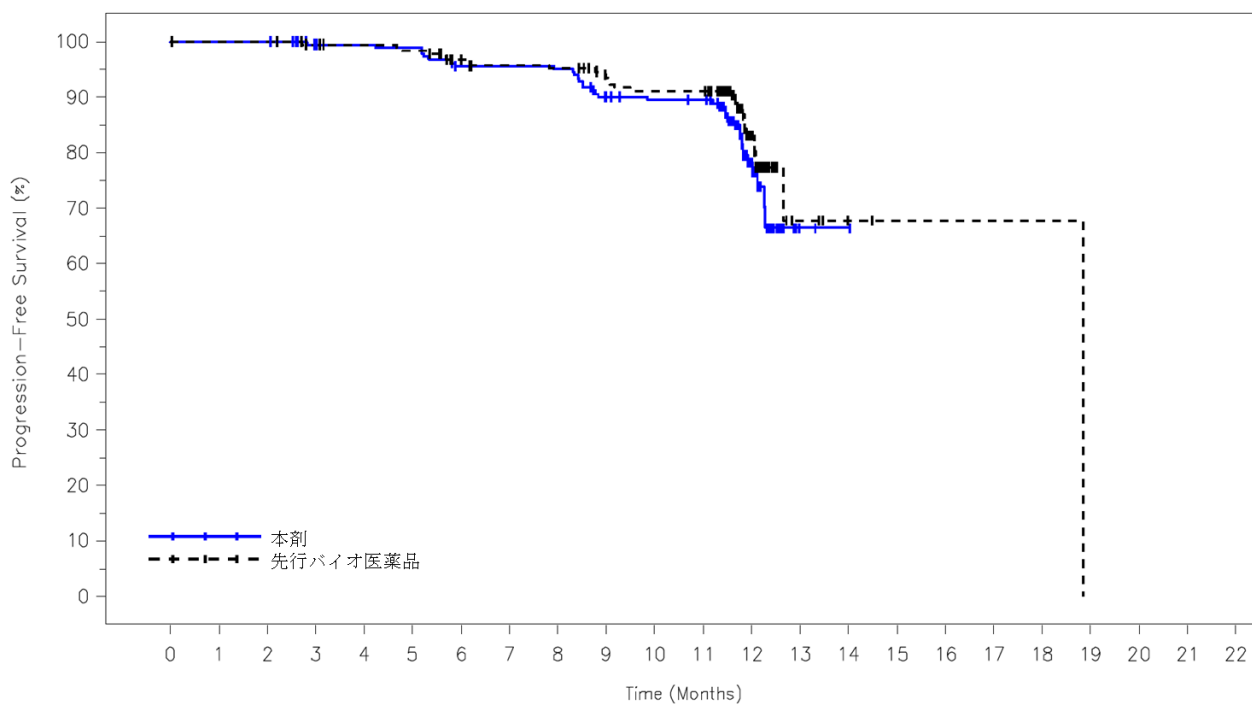
B3281006 試験における主要評価項目とされた奏効率について、有効性解析対象集団である ITT 集団では、本剤群と先行バイオ医薬品群の群間差の 95%CI は、事前に設定された同等性許容域（ $-14.9\% \sim 14.9\%$ ）の範囲内であった（7.2.2 参照）。

副次評価項目とされた PFS 及び OS の結果はそれぞれ表 13 及び図 2、表 14 及び図 3 のとおりであった。

表 13 PFS の解析結果（ITT 集団、中央判定、2018 年 5 月 23 日データカットオフ）

	本剤群（196 例）	先行バイオ医薬品群（198 例）
死亡又は増悪数（%）	37（18.9）	28（14.1）
中央値 [95%CI]（週）	NE [NE, NE]	18.9 [12.6, 18.9]
ハザード比 [95%CI] *	1.393 [0.847, 2.291]	

*：FLIPI2 のリスク分類（低リスク、中間リスク、高リスク）を層別因子とした Cox 回帰分析により算出



	Total at Risk	196	190/0	190/0	183/1	182/0	181/1	172/6	172/0	171/1	159/9	155/1	154/0	46/14	3/4	1/0	0/0		
本剤	196	190/0	190/0	183/1	182/0	181/1	172/6	172/0	171/1	159/9	155/1	154/0	46/14	3/4	1/0	0/0			
先行バイオ医薬品	198	195/0	195/0	191/1	189/0	187/2	176/3	171/2	170/1	163/2	158/5	158/0	34/8	5/3	2/0	1/0	1/0	1/0	0/1

図2 PFSのKaplan-Meier曲線 (ITT集団、中央判定、2018年5月23日データカットオフ)

表14 OSの解析結果 (ITT集団、2018年5月23日データカットオフ)

	本剤群 (196例)	先行バイオ医薬品群 (198例)
死亡数 (%)	1 (0.5)	1 (0.5)
中央値 [95%CI] (週)	NE [NE, NE]	18.9 [NE, NE]
ハザード比 [95%CI] *	2.94 × 10 ⁷ [0.000, NE]	

*: FLIPI2のリスク分類 (低リスク、中間リスク、高リスク) を層別因子としたCox回帰分析により算出

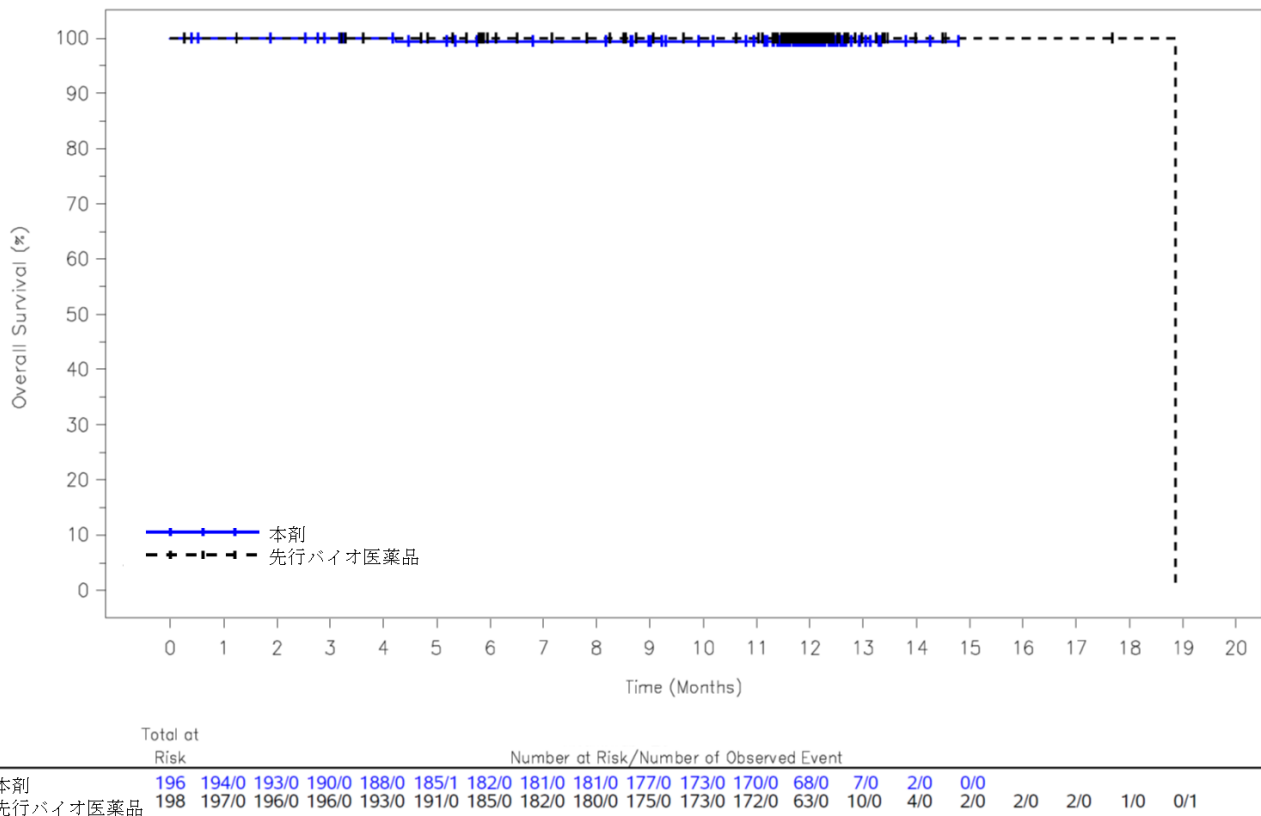


図3 OSのKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2018年5月23日データカットオフ)

機構は、B3281006試験の主要評価項目とされた奏効率について、本剤群と先行バイオ医薬品群の中央判定による奏効率の群間差の95%CIは事前に設定された同等性許容域の範囲内であり、加えて、主要評価項目以外の結果も、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性を支持していると考えます。また、日本人集団において両群で同様の奏効率が認められていたことから(7.2.2表11参照)、日本人集団でも同様に、本剤と先行バイオ医薬品の有効性について同等と判断することに特段の問題はないと考えます。

7.R.3 安全性について

機構は、提出された試験成績(B3281001試験及びB3281006試験)及び以下の点等について検討し、本剤と先行バイオ医薬品の免疫原性を含めた安全性プロファイルに特段の差異はなく、本剤の安全性は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、B3281006試験において認められた安全性情報に基づき、本剤の安全性プロファイルについて以下のように説明している。

B3281006試験における、①安全性の概要及び②本剤又は先行バイオ医薬品のいずれかの投与群で全Gradeでの発現率が3%以上の有害事象は、それぞれ①7.2.2項の表12及び②表15のとおりであった。

表 15 いずれかの投与群で全 Grade での発現率が 3%以上の有害事象（安全性解析対象集団）

	本剤群（196 例）		先行バイオ医薬品群（197 例）	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	156 (79.6)	28 (14.3)	145 (73.6)	26 (13.2)
胃腸障害				
悪心	15 (7.7)	0	17 (8.6)	0
下痢	14 (7.1)	0	12 (6.1)	1 (0.5)
上腹部痛	9 (4.6)	0	5 (2.5)	0
腹痛	8 (4.1)	1 (0.5)	3 (1.5)	0
便秘	8 (4.1)	0	8 (4.1)	0
嘔吐	3 (1.5)	0	7 (3.6)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
発熱	12 (6.1)	1 (0.5)	11 (5.6)	0
疲労	12 (6.1)	0	13 (6.6)	0
無力症	9 (4.6)	0	13 (6.6)	1 (0.5)
末梢性浮腫	2 (1.0)	0	7 (3.6)	0
感染症及び寄生虫症				
上気道感染	9 (4.6)	0	5 (2.5)	0
上咽頭炎	5 (2.6)	0	9 (4.6)	0
気管支炎	3 (1.5)	0	7 (3.6)	0
インフルエンザ	4 (2.0)	0	6 (3.0)	0
傷害、中毒及び処置合併症				
注入に伴う反応	49 (25.0)	4 (2.0)	59 (29.9)	1 (0.5)
筋骨格系及び結合組織障害				
筋肉痛	9 (4.6)	1 (0.5)	5 (2.5)	0
背部痛	8 (4.1)	0	10 (5.1)	0
関節痛	7 (3.6)	0	6 (3.0)	0
四肢痛	7 (3.6)	0	4 (2.0)	0
神経系障害				
頭痛	16 (8.2)	0	19 (9.6)	2 (1.0)
浮動性めまい	2 (1.0)	0	6 (3.0)	0
精神障害				
不安	6 (3.1)	0	7 (3.6)	0
不眠症	5 (2.6)	0	8 (4.1)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咽喉刺激感	14 (7.1)	1 (0.5)	10 (5.1)	0
咳嗽	11 (5.6)	0	11 (5.6)	0
呼吸困難	6 (3.1)	1 (0.5)	9 (4.6)	0
口腔咽頭痛	2 (1.0)	0	10 (5.1)	0
皮膚及び皮下組織障害				
そう痒症	13 (6.6)	0	22 (11.2)	0
発疹	10 (5.1)	0	8 (4.1)	0
紅斑	7 (3.6)	0	2 (1.0)	0
蕁麻疹	3 (1.5)	1 (0.5)	6 (3.0)	3 (1.5)
血管障害				
高血圧	5 (2.6)	2 (1.0)	7 (3.6)	4 (2.0)

例数 (%)

重篤な有害事象は、本剤群 17/196 例 (8.7%)、先行バイオ医薬品 15/197 例 (7.6%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、本剤群で心房細動、腹痛、イレウス、腸間膜動脈狭窄、疾患進行、発熱、

虫垂炎、クロストリジウム・ディフィシレ感染、憩室炎、腹膜炎、尿路感染、挫傷、椎間板障害、大腸腺腫、肺腺癌第1期、前立腺癌、子宮癌、錯感覚及び一過性脳虚血発作各1例、先行バイオ医薬品群で不安定狭心症、心臓内血栓、尿管ヘルニア、疾患進行、非心臓性胸痛、胆石症、血清病、大腸菌性敗血症、B型肝炎、腎感染、ウイルス性副鼻腔炎、注入に伴う反応、多発性関節炎、脊柱管狭窄症、膀胱癌、肺扁平上皮癌、呼吸困難及び肺塞栓症各1例であり、うち、本剤群の発熱及びクロストリジウム・ディフィシレ感染各1例、先行バイオ医薬品群の血清病、注入に伴う反応及び呼吸困難各1例では治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群 2/196 例 (1.0%)、先行バイオ医薬品群 1/197 例 (0.5%) に認められた。

また、申請者は、日本人患者における本剤の安全性について、以下のように説明している。

B3281006 試験における日本人集団の安全性の概要は表 16 のとおりであった。

表 16 日本人集団における安全性の概要 (B3281006 試験)

	本剤群 (20 例)	先行バイオ医薬品群 (31 例)
全有害事象	17 (85.0)	26 (83.9)
Grade 3 以上の有害事象	2 (10.0)	7 (22.6)
重篤な有害事象	3 (15.0)	3 (9.7)
投与中止に至った有害事象	0	0
休薬に至った有害事象	3 (15.0)	8 (25.8)
死亡に至った有害事象	0	0
例数 (%)		

B3281006 試験の日本人集団において、先行バイオ医薬品群と比較して本剤群で発現率が 20% 以上高かった有害事象は、いずれの Grade でも認められなかった。

機構は、全体集団及び日本人集団において先行バイオ医薬品群と本剤群との間で安全性プロファイルに特段の差異は認められていないと考える。

7.R.3.2 免疫原性について

機構は、提出された試験成績 (B3281001 試験及び B3281006 試験) から、本剤と先行バイオ医薬品の抗薬物抗体及び中和抗体の発現割合は類似しており (7.2.1 及び 7.2.2 参照)、本剤投与による免疫原性に係るリスクが先行バイオ医薬品より高いとはいえないことから、現時点では、先行バイオ医薬品と同様に、抗薬物抗体の発現に関する注意喚起は必要ないと考える。

7.R.4 本剤と先行バイオ医薬品間で認められた品質特性の差異の有効性及び安全性への影響について

本剤と先行バイオ医薬品間で品質特性において総アフコシル化糖鎖含量及び FcγRIIIa 結合活性に差異が認められ、また ADCC 活性について得られた試験成績からは類似と判断することが困難であった (2.R.1 及び 3.R 参照)。この点について、臨床試験において PK 及び有効性の同等性が確認され (7.R.1 及び 7.R.2 参照)、臨床における安全性に関して本剤と先行バイオ医薬品で同様の結果が得られていることから (7.R.3 参照)、品質特性で認められた差異は臨床使用時に影響を与えるものではないと機構は考える。

7.R.5 効能・効果及び用法・用量について

本剤の申請効能・効果は以下のように設定されており、各効能・効果に対する用法・用量は、先行バイオ医薬品と同一である⁷⁾。

<効能・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

<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）[リツキシマブ後続〇]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）[リツキシマブ後続〇]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）[リツキシマブ後続〇]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。

<多発血管炎性肉芽腫症、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）[リツキシマブ後続〇]として1回量 375 mg/m²を1週間間隔で4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。

申請者は、以下の点等を考慮すると、化学療法歴のない CD20 陽性の低腫瘍量の FL 患者以外を対象とした臨床試験は実施していないものの、本剤について申請効能・効果及び用法・用量を取得することは可能と考える旨を説明している。

- B3281001 試験において、本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性が確認されていること。
- B3281006 試験において、化学療法歴のない CD20 陽性の低腫瘍量の FL 患者において本剤と先行バイオ医薬品の有効性が同等であることが示され、安全性についても明確な差異はないと考えられること。
- 品質比較試験において品質特性の一部に差異が認められたものの、上記の B3281001 試験及び B3281006 試験の試験成績を踏まえると、当該差異に臨床的意義はないと考えること。
- リツキシマブの作用機序は、CDC 活性、ADCC 活性及びアポトーシス誘導活性を介して CD20 陽性 B 細胞を枯渇させること（Blood 2001; 98: 2771-7 等）であり、B3281006 試験の対象とされた化学療法歴のない CD20 陽性の低腫瘍量の FL のみでなく、申請効能・効果のいずれに対しても、当該作用

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 (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・効果については、XXXXXXXXXX 申請効能・効果から取り下げられた。また、「医薬品の効能又は効果等における血管炎に関する疾病の呼称の取扱いについて」（平成 30 年 4 月 24 日付け薬生薬審発 0424 第 1 号・薬生安発 0424 第 1 号）に基づき、「ヴェゲナ肉芽腫症」は「多発血管炎性肉芽腫症」に変更された（1項参照）。

機序を介した有効性が期待できると考えること。

機構は、上記の申請者の説明を了承し、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」(平成 21 年 3 月 4 日付け薬食審査発第 0304007 号)に基づき、申請とおりの効能・効果及び用法・用量を本剤に付与することは可能と判断した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

機構は、現時点において、本剤で先行バイオ医薬品を上回る安全性上の懸念は示唆されていないと考える。しかしながら、申請効能・効果のうち、B3281006 試験の対象以外について本剤を用いた臨床試験は実施されていないことから、製造販売後調査等により、臨床使用実態下における本剤の安全性に係る情報を収集することが重要と考える。

製造販売後調査等の計画の詳細に関しては、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本剤と先行バイオ医薬品間で一部の品質特性において差異が認められたものの、その他の品質特性に類似性が認められたこと、臨床試験において PK 及び有効性の同等性が認められたこと、安全性プロファイルについても本剤と先行バイオ医薬品との間に特段の差異は認められなかったことから、総合的に判断して、本剤と先行バイオ医薬品の同等性/同質性は示されたと考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、リツキサンを先行バイオ医薬品とするバイオ後続品として、本剤を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和元年 8 月 8 日

申請品目

[販 売 名] リツキシマブ BS 点滴静注 100 mg 「ファイザー」、同点滴静注 500 mg 「ファイザー」
[一 般 名] リツキシマブ (遺伝子組換え) [リツキシマブ後続 2]⁸⁾
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 11 月 21 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性、安全性、臨床的位置づけ、効能・効果及び用法・用量について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の有効性、安全性、臨床的位置づけ、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

1.2 医薬品リスク管理計画 (案) について

申請者は、本剤の製造販売後調査等の計画について、以下のとおり説明している。

本剤の安全性について、CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象に、発現率が高く、化学療法との併用投与時に特に注意を要する有害事象である「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」及び「感染症」を調査項目とし、各調査項目の発現率を先行バイオ医薬品と比較する製造販売後データベース調査を実施する。なお、上記の項目以外の本剤の安全性プロファイルについても、当該調査において探索的に検討を行い、懸念すべき事項が認められた場合には、医薬品安全性監視活動の内容を見直すこととする。

機構は、現時点で、本剤に先行バイオ医薬品を上回る安全性上の懸念は示されていないと考えるが、本剤の投与経験は限られていることから、製造販売後調査等により、臨床使用実態下における本剤の安全性に係る情報を収集する必要があると判断した。

また、以下の点を考慮し、製造販売後調査の対象を CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者とすることは差し支えないと判断した。加えて、当該患者において特に注意を要する有害事象である「汎

⁸⁾ 令和元年 8 月 5 日付け薬生薬審発 0805 第 2 号「医薬品の一般的名称について」により一般名が定められた。

血球減少、白血球減少、好中球減少、無顆粒球症、血小板減少」及び「感染症」を調査項目とする製造販売後データベース調査を実施することは適切であると判断した。

- 本剤の CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫以外の効能・効果の患者数は非常に限られること。加えて、多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎では先行バイオ医薬品が第一選択薬とされており、使用例はさらに少ないと考えられること（日皮会誌 2017; 127:299-415）。
- 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及び顕微鏡的多発血管炎については、先行バイオ医薬品における臨床試験成績が非常に限られ、製造販売後調査等も実施されていないため、仮に本剤について調査を実施したとしても、比較可能な情報は多くないこと。

一方、B3281006 試験において有効性の同等性が認められていること、B3281006 試験の対象とされた化学療法歴のない CD20 陽性の低腫瘍量の FL と FL 以外の CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫とでリツキシマブの作用機序は同様であること等を考慮し、CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫全体における有効性に係る調査は不要と判断した。

以上より、機構は、申請者から提示された製造販売後データベース調査の計画は受入れ可能と判断した。また、専門協議においても機構の判断は支持されたことから、本剤の医薬品リスク管理計画（案）として表 17 に示す安全性検討事項を設定すること、表 18 に示す追加の医薬品安全性監視活動を実施することは適切であると判断した。

表 17 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項

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
<ul style="list-style-type: none"> • Infusion reaction • B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪 • 肝機能障害、黄疸 • 皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症等の皮膚粘膜症状 • 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 • 間質性肺炎 • 心障害 • 腎障害 • 消化管穿孔・閉塞 • 血圧下降 • 可逆性後白質脳症候群 • 腫瘍崩壊症候群 	<ul style="list-style-type: none"> • 免疫反応性の低下 • 悪性腫瘍の発現 	<ul style="list-style-type: none"> • 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> • 該当なし 		

表 18 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> • 製造販売後データベース調査（「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」及び「感染症」） 	<ul style="list-style-type: none"> • 該当なし

2. 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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.3）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は生物由来製品に該当し、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・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

[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 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）[リツキシマブ後続 2] 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）[リツキシマブ後続 2] 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。

<多発血管炎性肉芽腫症、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）[リツキシマブ後続 2] として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 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。

[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。

以上

国内承認品	—	本邦で承認されているリツキシマブ製剤の先行バイオ医薬品（リツキサン点滴静注 100 mg 及び同点滴静注 500 mg）
米国承認品	—	米国で承認されているリツキシマブ製剤の先行バイオ医薬品（Rituxan）
本剤	—	リツキシマブ BS 点滴静注 100 mg 「ファイザー」及び同点滴静注 500 mg 「ファイザー」
本薬	—	リツキシマブ（遺伝子組換え）[リツキシマブ後続〇]
リツキシマブ	—	リツキシマブ（遺伝子組換え）