

審査報告書

令和2年11月16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] リツキサン点滴静注 100 mg、同点滴静注 500 mg
[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] 令和2年3月27日
[剤形・含量] 1バイアル中にリツキシマブ（遺伝子組換え）100 mg 又は 500 mg を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（6）新用量医薬品
[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（10薬A）第114号、平成10年11月27日付け医薬発第1027号 厚生省医薬安全局長通知）
[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に対する90分間投与の臨床的有用性は期待できると考えられることから、当該投与方法は臨床的意義があると判断する。

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、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. 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. 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）
6. 慢性特発性血小板減少性紫斑病
7. 後天性血栓性血小板減少性紫斑病
8. 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
9. 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

[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。

<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 375 mg/m²、2 回目以降は 1 回量 500 mg/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 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、慢性特発性血小板減少性紫斑病及び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）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。

<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 1~4 mg/mL~~40~~ 倍に希釈調製し使用する。

(下線部追加、取消線部削除)

審査報告(1)

令和2年10月2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] リツキサン点滴静注 100 mg、同点滴静注 500 mg
- [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] 令和2年3月27日
- [剤形・含量] 1 パリアル中にリツキシマブ（遺伝子組換え）100 mg 又は 500 mg を含有する注射剤
- [申請時の効能・効果]
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. 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）
 6. 慢性特発性血小板減少性紫斑病
 7. 後天性血栓性血小板減少性紫斑病
 8. 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
 9. 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
- （変更なし）

- [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）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。
<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 375 mg/m^2 、2 回目以降は 1 回量 500 mg/m^2

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 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、慢性特発性血小板減少性紫斑病及び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）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。

<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 1~4 mg/mL40 倍に希釈調製し使用する。

（下線部追加、取消線部削除）

[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	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	5
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	5
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	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
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	5
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	7
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	19
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	19

[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

1.1 申請品目の概要

本薬は、米国 IDEC Pharmaceuticals 社により創製された、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る。本薬はヒト成熟 B 細胞に発現している CD20 と結合し、補体依存性細胞傷害作用、抗体依存性細胞傷害作用等を介して腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦において、本薬は、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」、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 (^{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」、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」¹⁾、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」、2017 年 6 月に「慢性特発性血小板減少性紫斑病」、2019 年 3 月に「CD20 陽性の慢性リンパ性白血病」、並びに 2020 年 2 月に「後天性血栓性血小板減少性紫斑病」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

CD20 陽性の B-NHL に対する本薬の 90 分間投与の臨床開発として、海外において、米国 Genentech 社により、未治療の CD20 陽性の B-NHL²⁾ 患者を対象とした第 III 相試験（RATE 試験）が 2008 年 4 月から実施された。また、本薬の希釈濃度（1～4 mg/mL）については、欧米等においては初回承認時の用法・用量として承認されている。

米国では、RATE 試験を主要な試験成績として、2011 年 12 月に本薬の 90 分間投与に関する承認申請が行われ、2012 年 10 月 19 日に承認された。

なお、2020 年 8 月時点において、①本薬の 90 分間投与及び②希釈濃度（1～4 mg/mL）についての用法・用量は、それぞれ①20 以上及び②90 以上の国又は地域で承認されている。

本邦では、2015 年 7 月に開催された第 24 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、本薬について医療上の必要性に係る基準に該当すると判断され、同年 8 月に厚生労働省から申請者に対して CD20 陽性の B-NHL に対する本薬の 90 分間投与に対する開発が要請された（<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000070117.html>（最終確認日：2020 年 8 月 30 日））。以上を踏まえ、申請者により、未治療の CD20 陽性の B-NHL²⁾ 患者を対象とした第 II 相試験（L7 試験）が 2017 年 8 月から開始された。

今般、RATE 試験及び L7 試験を主要な試験成績として、CD20 陽性の B-NHL に対する本薬の 90 分間投与の追加、及び本薬の希釈濃度の変更（1～4 mg/mL）に係る用法・用量の一変申請が行われた。

¹⁾ 「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、2019 年 3 月に、「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。

²⁾ DLBCL 又は FL 患者が対象とされた。

なお、本薬は、①「B 細胞性非ホジキンリンパ腫（ただし、腫瘍細胞表面に分化抗原 CD20 が確認されたものに限る）」、②「難治性ネフローゼ症候群」、③「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」、④「CD20 陽性の慢性リンパ性白血病」、⑤「全身性強皮症」、⑥「難治性の下記疾患 尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡」及び⑦「視神経脊髄炎及び視神経脊髄炎関連疾患」を予定される効能又は効果として、それぞれ①1998年11月、②2012年9月、③2015年5月、④2018年3月、⑤2020年3月、⑥2020年3月及び⑦2020年6月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：①（10薬A）第114号、②（24薬）第282号、③（27薬）第361号及び④（30薬）第413号、⑤（R2薬）第460号、⑥（R2薬）第461号及び⑦（R2薬）第466号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

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

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

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

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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

本申請は新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

本項及び「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」の項に記載した各臨床試験における本薬の投与方法については、特記しない限り、表1のとおりであった。

表1 臨床試験における本薬の投与速度

表記	本薬の投与速度
通常速度投与*1	第1サイクル：50 mg/時で30分間投与し、infusion reaction が認められない場合には、30分ごとに50 mg/時ずつ投与速度を上昇させ、最大400 mg/時まで上昇させることができる。 第2サイクル以降：投与開始30分間は100 mg/時で投与し、その後30分ごとに100 mg/時ずつ上昇させ、最大400 mg/時まで上昇させることができる。
90分間投与	最初の30分間で全量*2の20%、次の60分間で全量の80%を投与する。

*1：本薬の既承認の投与速度、*2：L7試験では全量を250 mLと規定され、RATE試験では全量の規定はなかった。

なお、本薬の希釈濃度は、L7試験の通常速度投与時では4 mg/mL、L7試験の90分間投与時及びRATE試験では1～4 mg/mLとされた。

6.1 臨床薬理試験

がん患者における本薬の PK は、本薬/CHOP 投与時について検討された。

6.1.1 国内第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2-2 : L7 試験<2017年8月~2018年11月>)

未治療の CD20 陽性の B-NHL²⁾ 患者 33 例³⁾ (PK 解析対象は 22 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 21 日間として、CHOP⁴⁾ との併用で、本薬 375 mg/m² を Q3W で 6 又は 8 サイクルまで静脈内投与し、第 1 サイクルは通常速度投与、第 2 サイクル以降は 90 分間投与の実施条件 (7.1.1.1 及び 7.1.2.1 参照) を満たした場合に 90 分間投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。なお、ヒト抗キメラ抗体の測定は実施されなかった。

第 2 サイクル以降で 90 分間投与が実施された患者における本薬の PK パラメータは表 2 のとおりであった。

表 2 本薬の PK パラメータ

投与期間 (サイクル)	n	C _{max} ^{*1} (µg/mL)	AUC ₀₋₂₄ [†] (µg·h/mL)	t _{1/2} ^{*2} (h)	CL ^{*2} (mL/h)	MRT ^{*2} (h)	V _{ds} ^{*2} (L)
6	13	294±41.4	548,000±93,900	270±46.1	8.63±2.24	389±66.6	3.25±0.498
8	8	329±46.4	753,000±119,000	282±64.1	7.91±2.22	407±92.5	3.17±0.881

平均値±標準偏差、*1: 各サイクルの投与後の測定値のうち、最も高値を示した時点の血清中濃度、*2: 初回投与時の血清中本薬濃度推移に基づき算出された初期値を用いて、全投与期間のモデル解析を行うことにより算出

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

6.R.1 投与速度が本薬の PK に及ぼす影響について

申請者は、投与速度が本薬の PK に及ぼす影響について、以下のように説明している。

通常速度投与が実施された国内第Ⅱ相試験 (C2B8-6 試験⁵⁾) と、第 2 サイクル以降に 90 分間投与が可能とされた L7 試験において、本薬 375 mg/m² を Q3W で静脈内投与した際の血清中本薬濃度推移⁶⁾ は図 1 のとおりであった。90 分間投与が実施された第 2 サイクル投与終了時及び第 3 サイクル以降における各サイクルの本薬投与前及び本薬投与終了後の血清中本薬濃度について、上記 2 つの試験間で明確な差異は認められなかったことから、上記の投与速度の差異が本薬の PK に明確な影響を及ぼす可能性は低いと考える。

³⁾ 第 2 サイクル以降で 90 分間投与が実施されたのは 31 例であった。

⁴⁾ シクロホスファミド 750 mg/m²、ドキソルビシン 50 mg/m² 及びビンクリスチン 1.4 mg/m² (L7 試験は最大 2 mg まで) を Q3W で静脈内投与、各サイクルの第 1~5 日目にプレドニゾン 100 mg を経口又は静脈内投与。なお、RATE 試験ではプレドニゾンの代わりに、各サイクルの第 1~5 日目に prednisone (本邦未承認) 40 mg/m² が経口投与された。

⁵⁾ 第 1 サイクルに発現した有害事象が Grade 2 以下であった場合、第 2 サイクル以降の投与速度は、投与開始 30 分間は 100 mg/時で投与し、その後 30 分ごとに 100 mg/時ずつ上昇させ、最大 400 mg/時まで上昇させることができる。

⁶⁾ 各サイクルの本薬投与前及び本薬投与終了直後の血中濃度を測定。L7 試験については 6 及び 8 サイクル投与の併合データ。

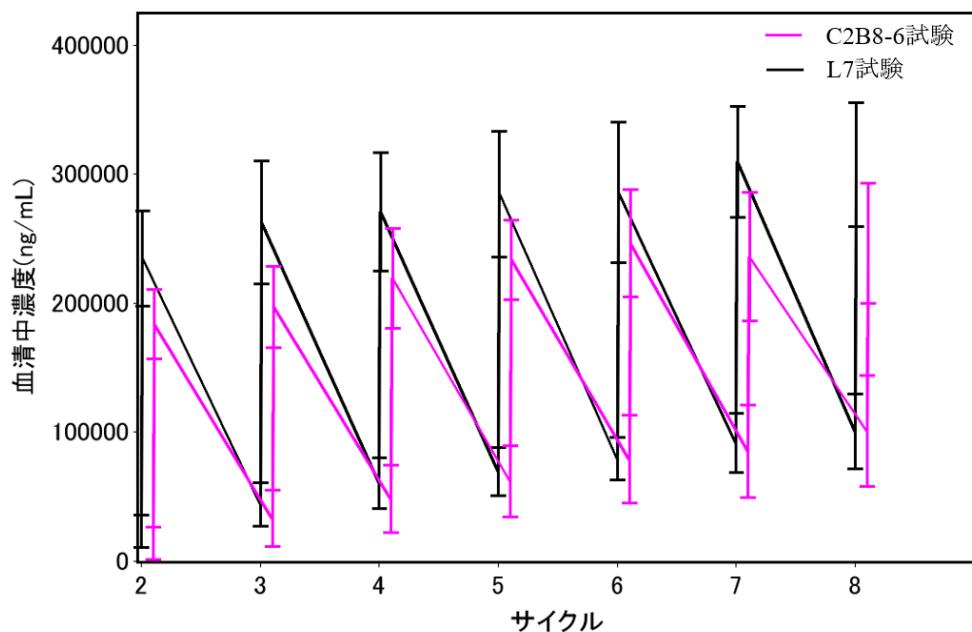


図1 C2B8-6 試験及びL7 試験における第2サイクル以降の血清中本薬濃度推移 (平均値±標準偏差)

機構は、申請者の説明を了承した。なお、90分間投与の安全性及び有効性については、7.R.2及び7.R.3に記載する。

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

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第Ⅱ相試験1試験及び海外第Ⅲ相試験1試験の計2試験が提出された(表3)。

表3 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	L7試験	Ⅱ	未治療のCD20陽性のB-NHL患者	33	1サイクルを21日間として、CHOP ⁴⁾ との併用で、第1日目に本薬375 mg/m ² を静脈内投与*	有効性 安全性 PK
	海外	RATE試験	Ⅲ	未治療のCD20陽性のB-NHL患者	451	1サイクルを21日間として、CHOP ⁴⁾ 又はCVP ⁷⁾ レジメンとの併用で、第1日目に本薬375 mg/m ² を静脈内投与*	安全性

*: 第1サイクルは通常投与(希釈濃度:L7試験では4 mg/mL、RATE試験では1~4 mg/mL)、第2サイクル以降は実施条件を満たした場合に90分間投与(希釈濃度:1~4 mg/mL)することとされた

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

⁷⁾ 1サイクルを21日間として、シクロホスファミド750 mg/m²及びビンクリスチン1.4 mg/m²を第1日目に静脈内投与、並びにprednisone(本邦未承認)は40 mg/m²を第1~5日目に経口投与。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-2：L7 試験＜2017年8月～2018年11月＞）

未治療の CD20 陽性の B-NHL²⁾ 患者（目標症例数：33 例）を対象に、本薬を 90 分間投与した時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が、国内 6 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 21 日間として、CHOP⁴⁾ との併用で、各サイクルの第 1 日目に本薬 375 mg/m² を静脈内投与し、6 又は 8 サイクルまで繰り返すこととされた。第 1 サイクルは、本薬の希釈濃度を 4 mg/mL に調製して通常速度投与することとされ、第 2 サイクル以降は、以下の①～③の条件をすべて満たした場合には、本薬 375 mg/m² を全量として 250 mL に調製（希釈濃度は 1～4 mg/mL）して 90 分間投与、当該条件を満たさなかった場合には、第 1 サイクルと同様に通常速度投与することとされた。

- ① 先行したサイクルにおいて、Grade 3 又は 4 の infusion reaction を認めないこと。
- ② 臨床的に重篤な心疾患（Grade 3 又は 4 の高血圧、心筋梗塞、急性冠動脈症候群又は心室性不整脈、及び NYHA 分類グレードⅡ以上）を認めないこと。
- ③ 末梢血リンパ球数が 5,000 / μ L 以下であること。

本試験に登録された 33 例のうち、本薬が投与された 32 例が有効性及び安全性の解析対象⁸⁾とされた。また、第 2 サイクルで本薬の 90 分間投与が実施された 30 例が主要評価項目の解析対象（FAS）⁹⁾とされた。

主要評価項目とされた、第 2 サイクルに本薬を 90 分間投与した時の Grade 3 以上の infusion reaction¹⁰⁾ の発現率は 0%（0/30 例）であった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後の 35 日以内の死亡は認められなかった。

7.1.2 海外臨床試験

7.1.2.1 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1：RATE 試験＜2008年7月～2011年5月＞）

未治療の CD20 陽性の B-NHL²⁾ 患者（目標症例数：450 例）を対象に、本薬を 90 分間投与した時の安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、米国 82 施設で実施された。なお、当該試験では有効性に関する情報（腫瘍縮小等）は収集されなかった。

用法・用量は、1 サイクルを 21 日間として、CHOP⁴⁾（DLBCL 患者の場合）又は CVP⁷⁾（FL 患者の場合）との併用で、各サイクルの第 1 日目に本薬 375 mg/m² を静脈内投与し、6 又は 8 サイクルまで繰り返すこととされた。第 1 サイクルは、通常速度投与（希釈濃度は 1～4 mg/mL）することとされ、第 2 サイクル以降は、以下の①～③の条件をすべて満たし、かつ治験担当医師により忍容可能と判断された場合には 90 分間投与¹¹⁾、当該条件を満たさなかった場合には投与中止することとされた。

- ① 初回投与時に、重篤な有害事象及び Grade 3 又は 4 の infusion reaction が認められないこと。
- ② 末梢血リンパ球数が 5,000 / μ L 以下であること。

⁸⁾ 同意撤回により 1 例が治験薬投与前に治験中止となった。

⁹⁾ 第 1 サイクル投与後、第 2 サイクル開始前に同意撤回により中止した 1 例、また、第 2 サイクルにおいて 90 分間投与を実施しなかった 1 例が、FAS から除外された。

¹⁰⁾ 本薬の投与開始から翌日に認められた全ての薬物有害反応（本薬と関連が否定できない有害事象で、CHOP と関連があるものも含む。ただし臨床検査値異常は除く。）と定義された。

¹¹⁾ 希釈濃度は 1～4 mg/mL であり、また、全量の規定はなかった。

- ③ 初回投与時に、併用化学療法（CHOP 又は CVP）に含まれる prednisone 以外のステロイド薬を前投与薬として用いていないこと。

本試験に登録された 451 例のうち、本薬が投与された 425 例が ITT 集団とされ、安全性の解析対象とされた。また、第 2 サイクルで本薬の 90 分間投与が実施された 363 例が主要評価項目の解析対象とされた¹²⁾。

主要評価項目とされた、第 2 サイクルに本薬を 90 分間投与した時の Grade 3 又は 4 の infusion reaction¹³⁾ の発現率 [95%CI] (%) は 1.1 [0.3, 2.8] (4/363 例) であった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬/CHOP 群 11/293 例 (3.8%)、本薬/CVP 群 2/132 例 (1.5%) に認められた。死因は、本薬/CHOP 群で心停止 2 例、真菌性敗血症、リンパ腫、胃腸出血、好中球減少性敗血症、呼吸不全、B 型肝炎/敗血症/肝不全、肺炎、急性呼吸不全及び脳血管発作各 1 例、本薬/CVP 群で肺炎及び呼吸不全各 1 例であった。このうち、本薬/CHOP 群の B 型肝炎/敗血症/肝不全及び急性呼吸不全各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、以下に示す検討の結果、提出された評価資料のうち、CD20 陽性の B-NHL 患者に対して本薬を第 2 サイクル以降に 90 分間投与できる用法・用量の臨床的有用性を評価する上で重要な試験は、未治療の CD20 陽性の B-NHL 患者を対象とした海外第 III 相試験 (RATE 試験) 及び国内第 II 相試験 (L7 試験) であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

¹²⁾ 第 1 サイクルで重篤若しくは Grade 3 又は 4 の infusion reaction が認められた患者は、治験中止となった。

¹³⁾ 本薬の投与日及び投与翌日までに発現した 186 の事象（腹部不快感、腹部膨満、腹痛、下腹部痛、上腹部痛、腹部圧痛、急性冠動脈症候群、急性汎発性発疹性膿疱症、急性心筋梗塞、急性肺水腫、急性呼吸窮迫症候群、急性呼吸不全、激越、アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様反応、狭心症、血管浮腫、不整脈、関節痛、関節炎、無力症、喘息、心房細動、心房粗動、背部痛、骨痛、徐脈性不整脈、徐脈、気管支痙攣、心停止、心不全、急性心不全、うっ血性心不全、心肺不全、心肺停止、脳虚血、胸部の圧挫傷、胸部不快感、胸痛、悪寒、循環虚脱、口周囲浮腫、結膜充血、咳嗽、皮膚血管炎、サイトカイン放出症候群、食欲減退、水疱性皮膚炎、剥脱性皮膚炎、全身性剥脱性皮膚炎、横隔膜痛、下痢、失明当識、浮動性めまい、薬疹、薬物過敏症、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応、眼乾燥、消化不良、呼吸困難、労作性呼吸困難、駆出率減少、表皮壊死、喉頭蓋浮腫、紅斑、多形紅斑、眼瞼紅斑、剥脱性発疹、溢出、眼瞼浮腫、顔面浮腫、疲労、冷感、熱感、びくびく感、側腹部痛、潮紅、全身紅斑、全身性浮腫、頭痛、ほてり、異常高熱、過敏症、高血圧、低灌流、低血圧、低酸素症、インフルエンザ様疾患、注入に伴う反応、注入部位紅斑、注入部位疼痛、注入部位腫脹、注射部位紅斑、注射部位刺激感、注射部位疼痛、注射部位そう痒感、注射部位反応、喉頭浮腫、喉頭痙攣、喉頭気管浮腫、口唇浮腫、口唇腫脹、肺硬化、肺浸潤、悪性高血圧、筋骨格系胸痛、筋骨格痛、筋肉痛、心筋梗塞、心筋虚血、鼻閉、悪心、非心臓性胸痛、非心原性肺水腫、閉塞性気道障害、眼充血、浮腫、口腔浮腫、末梢性浮腫、口腔咽頭腫脹、起立性低血圧、酸素飽和度低下、口蓋浮腫、動悸、眼窩周囲浮腫、末梢循環不全、咽頭浮腫、光線過敏性反応、そう痒症、アレルギー性そう痒症、全身性そう痒症、肺うっ血、肺水腫、発熱、発疹、紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、麻疹様発疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、呼吸窮迫、可逆性気道閉塞、鼻炎、鼻漏、低音性連続性ラ音、ショック、洞停止、洞性不整脈、洞性徐脈、副鼻腔うっ血、副鼻腔炎に伴う頭痛、洞性頻脈、皮膚壊死、皮膚反応、皮膚潰瘍、くしゃみ、スティーヴンス・ジョンソン症候群、上気道性喘鳴、顔面腫脹、舌腫脹、頻脈性不整脈、頻脈、咽喉刺激感、咽喉絞扼感、舌浮腫、中毒性表皮壊死融解症、中毒性皮疹、気管閉塞、気管浮腫、腫瘍崩壊症候群、I 型過敏症、上気道咳症候群、上気道閉塞、蕁麻疹、心室性不整脈、心室細動、心室粗動、心室性頻脈性不整脈、心室性頻脈、嘔吐、及び喘鳴（以上、MedDRA/J ver.20.1 を使用）、注入部位及び注射部位）を集計対象とした。

7.R.1.1 RATE 試験及び L7 試験の成績に基づく評価について

機構は、RATE 試験及び L7 試験の主要評価項目設定及び当該試験成績に基づき本薬 90 分間投与の臨床的有用性を評価することの適切性について申請者に説明を求め、申請者は以下のように回答した。

今般の一変申請の主な変更内容は、CD20 陽性の B-NHL 患者における本薬の投与方法として、第 2 サイクル以降に一定の条件を満たした場合には、既承認の通常速度投与よりも投与時間を短縮する 90 分間投与を可能とするものであり、通常速度投与と比較して 90 分間投与で本薬の 1 回あたりの投与量(375 mg/m²) に差異はないこと等を考慮すると、本薬の 90 分間投与の臨床的有用性を評価するに際しては、主に安全性に着目することが適切であると考え。以上に加え、下記の点等を考慮すると、RATE 試験及び L7 試験の主要評価項目を、第 2 サイクルに本薬を 90 分間投与した時の Grade 3 以上の infusion reaction の発現率¹⁴⁾ と設定したことは適切であり、両試験の主要評価項目の結果に基づき本薬 90 分間投与の臨床的有用性を評価することは可能と考える。

- infusion reaction は、本薬投与時において認められる発現頻度の高い特徴的な有害事象の一つであり、infusion reaction は投与速度の影響を受けやすい有害事象であること。
- 本薬投与に際して、Grade 3 以上の infusion reaction の発現が認められなければ本薬の投与が継続可能であると考えられるため、通常速度投与で実施する第 1 サイクルで安全性上大きな問題が認められなければ、第 2 サイクル以降において一定の条件下で 90 分間投与を実施することは可能と考えること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

RATE 試験及び L7 試験は、いずれも通常速度投与と 90 分間投与の臨床的有用性を比較した臨床試験ではなく、かつ事前に適切な達成基準を設定して実施された試験ではないこと等を考慮すると、両投与方法の臨床的位置付けについて明確に結論付けることは困難であるものの、上記の申請者の説明は一定の理解は可能であることから、上記 2 つの臨床試験成績に基づき、本薬の 90 分間投与の臨床的有用性を評価することは可能と判断した。ただし、本薬の 90 分間投与の臨床的有用性の評価にあたっては、RATE 試験及び L7 試験の主要評価項目の結果に加えて、第 2 サイクルにおける infusion reaction 以外の有害事象を含めた安全性情報、及び有効性の結果を含めて総合的に評価することが適切であると考え。

7.R.2 安全性について（有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、下記に示す検討の結果、CD20 陽性の B-NHL 患者に対して、本薬を第 2 サイクル以降に 90 分間投与する際に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要と判断された事象¹⁵⁾ であり、本薬の使用にあたっては、既承認の効能・効果と同様にこれらの有害事象の発現に注意する必要があると判断した。

¹⁴⁾ RATE 試験では Grade 3 又は 4 の infusion reaction の発現率とされた。なお、RATE 試験及び L7 試験において、Grade 5 の infusion reaction は認められなかった。

¹⁵⁾ infusion reaction、TLS、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、皮膚粘膜症状、骨髄抑制、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、血圧下降及び可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状（「平成 15 年 8 月 28 日付け審査報告書 リツキサン注 10 mg/mL」、「平成 25 年 5 月 10 日付け審査報告書 リツキサン注 10 mg/mL」及び「平成 27 年 4 月 13 日付け審査報告書 リツキサン注 10 mg/mL」参照）

また、機構は、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、当該患者に対する本薬を第2サイクル以降に90分間投与する用法・用量は忍容可能と判断した。

7.R.2.1 infusion reaction について

申請者は、本薬投与による infusion reaction の発現状況について、以下のように説明している。

RATE 試験及び L7 試験において、主要評価項目とされた第2サイクルに本薬を90分間投与した時の Grade 3 以上の infusion reaction の発現率¹⁴⁾ (%) は、それぞれ 1.1 (4/363 例) 及び 0 (0/30 例) であった (7.1.1.1 及び 7.1.2.1 参照)。なお、通常速度投与で実施された国内第II相試験 (C2B8-6 試験) の第2サイクルにおける Grade 3 以上の infusion reaction の発現率 (%) は、1.6 (1/62 例) であった。

また、RATE 試験と L7 試験では infusion reaction の定義が異なることを踏まえ (7.1.1.1 及び 7.1.2.1 参照)、下記の検討においては、infusion reaction の定義を統一することとし、infusion reaction に関連する有害事象として、本薬の投与開始日から投与翌日までに発現した 186 の MedDRA PT に該当する事象¹⁶⁾を集計した。

RATE 試験及び L7 試験における infusion reaction の発現状況は、表 4 のとおりであった。

表 4 いずれかの群で発現率が 5%以上の infusion reaction の発現状況 (RATE 試験及び L7 試験)

MedDRA PT (MedDRA/J ver. 20.1)	例数 (%)			
	RATE 試験 425 例		L7 試験 32 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
infusion reaction	310 (72.9)	23 (5.4)	26 (81.3)	1 (3.1)
悪心	126 (29.6)	3 (0.7)	11 (34.4)	1 (3.1)
疲労	109 (25.6)	0	0	0
高血圧	6 (1.4)	3 (0.7)	8 (25.0)	0
そう痒症	24 (5.6)	1 (0.2)	6 (18.8)	0
食欲減退	24 (5.6)	0	6 (18.8)	0
嘔吐	37 (8.7)	1 (0.2)	3 (9.4)	0
頭痛	36 (8.5)	0	2 (6.3)	0
浮動性めまい	28 (6.6)	0	0	0
悪寒	27 (6.4)	2 (0.5)	0	0
潮紅	13 (3.1)	1 (0.2)	2 (6.3)	0
腹部膨満	2 (0.5)	0	2 (6.3)	0
発疹	18 (4.2)	2 (0.5)	2 (6.3)	0
呼吸困難	26 (6.1)	0	0	0
紅斑	5 (1.2)	0	2 (6.3)	0

重篤な infusion reaction は、RATE 試験で 3 例 (0.7% : 悪心、腹痛、嘔吐及び胸痛各 1 例 (重複あり)) に認められ、うち、悪心、腹痛及び嘔吐各 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 infusion reaction は、RATE 試験で 17 例 (4.0%)、L7 試験で 0 例、治験薬の休薬に至った infusion reaction は、RATE 試験で 84 例 (19.8%)、L7 試験で 8 例 (25.0%) に認められ、死亡に至った infusion reaction はいずれの試験においても認められなかった。

本薬投与による infusion reaction の発現時期について、RATE 試験及び L7 試験における本薬の投与時期別の infusion reaction の発現状況は表 5 のとおりであり、投与開始から infusion reaction 発現までの中

¹⁶⁾ RATE 試験の infusion reaction の定義に合わせ、L7 試験の infusion reaction が再集計された。

中央値（範囲）は、RATE 試験では第 1 サイクル 90 分（9～1,520 分）、第 2 サイクル以降 26 分（6～90 分）、L7 試験では第 1 サイクル 104 分（24～2,738 分）、第 2 サイクル以降 94 分（20～1,586 分）であった。

表 5 投与時期別の infusion reaction の発現状況（RATE 試験及び L7 試験）

投与時期 (サイクル数)	RATE 試験				L7 試験			
	症例数	例数 (%)			症例数	例数 (%)		
		全 Grade	Grade 3 以上	初回発現症例 (全 Grade)		全 Grade	Grade 3 以上	初回発現症例 (全 Grade)
1	425	184 (43.3)	13 (3.1)	184 (43.3)	32	20 (62.5)	1 (3.1)	20 (62.5)
2	372	145 (39.0)	5 (1.3)	77 (20.7)	31	10 (32.3)	0	2 (6.5)
3	353	77 (21.8)	1 (0.3)	18 (5.1)	31	14 (45.2)	0	4 (12.9)
4	338	63 (18.6)	2 (0.6)	10 (3.0)	31	10 (32.3)	0	0
5	321	56 (17.4)	2 (0.6)	10 (3.1)	31	7 (22.6)	0	0
6	311	39 (12.5)	1 (0.3)	9 (2.9)	31	4 (12.9)	0	0
7～	59	15 (25.4)	1 (1.7)	2 (3.4)	9	3 (33.3)	0	0

なお、中断時間を含めた本薬の投与時間の中央値は、RATE 試験では第 1 サイクルで 245 分（範囲：93～410 分）、第 2 サイクル以降で 91 分（範囲：40～286 分）であり、L7 試験では第 1 サイクルで 229 分（範囲：182～435 分）、第 2 サイクル以降で 98 分（範囲：90～227 分）¹⁷⁾であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

RATE 試験及び L7 試験において、既承認の臨床試験と同様に一定の割合で infusion reaction が認められていること等から、本薬の 90 分間投与時においても通常速度投与と同様に、infusion reaction の発現には注意が必要である。一方、異なる試験間の比較となることから評価には限界があるものの、通常速度投与が実施された C2B8-6 試験と比較して RATE 試験及び L7 試験で、第 2 サイクルにおける Grade 3 以上の infusion reaction の発現率を含めた infusion reaction の発現状況に明確な差異は認められなかったこと等を考慮すると、引き続き、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を持つ医師によって、当該事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬の 90 分間投与時において当該事象は忍容可能であると判断した。

7.R.2.2 90 分間投与の安全性プロファイルについて

申請者は、RATE 試験（データカットオフ日：2011 年 5 月 31 日）及び L7 試験（データカットオフ日：2018 年 11 月 6 日）において認められた安全性情報を基に、本薬の 90 分間投与にかかる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。

¹⁷⁾ 通常速度投与された第 2 サイクルの 1 例を除いた中央値及び範囲。

90 分間投与が実施された第 2 サイクル以降の安全性の概要は、表 6 のとおりであった。

表 6 安全性の概要 (第 2 サイクル以降)

	例数 (%)			
	全体	RATE 試験		L7 試験
		本薬/CHOP 群	本薬/CVP 群	本薬/CHOP
	372 例	255 例	117 例	31 例
全有害事象	367 (98.7)	252 (98.8)	115 (98.3)	31 (100)
Grade 3 以上の有害事象	169 (45.4)	126 (49.4)	43 (36.8)	23 (74.2)
死亡に至った有害事象	8 (2.2)	7 (2.7)	1 (0.9)	0
重篤な有害事象	76 (20.4)	64 (25.1)	12 (10.3)	0
投与中止*1に至った有害事象	19 (5.1)	14 (5.5)	5 (4.3)	0
休薬*2に至った有害事象	12 (3.2)	6 (2.4)	6 (5.1)	4 (12.9)
減量*3に至った有害事象	—	—	—	2 (6.5)

—: RATE 試験では治験薬の減量に至った有害事象のデータは収集されなかった。*1: 本薬を含むすべての治験薬の投与中止、*2: RATE 試験では本薬、L7 試験では本薬又は併用薬のいずれか 1 剤以上の休薬、*3: 併用薬のいずれか 1 剤以上の減量。なお、本薬の減量基準は設定されなかった。

第 2 サイクル以降における安全性について、RATE 試験において、発現率が 20%以上の全 Grade の有害事象は、疲労 147 例 (39.5%)、悪心 119 例 (32.0%)、脱毛症 115 例 (30.9%)、好中球減少症 98 例 (26.3%)、末梢性ニューロパチー 89 例 (23.9%)、便秘及び貧血各 80 例 (21.5%) であった。発現率が 10%以上の Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症 81 例 (21.8%) であった。死亡に至った有害事象は、心停止及び肺炎各 2 例 (0.5%)、呼吸不全、B 型肝炎/敗血症/肝不全、急性呼吸不全及び脳血管発作各 1 例 (0.3%) であった。発現率が 2%以上の重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 24 例 (6.5%) 及び脱水 11 例 (3.0%) であった。発現率が 5%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった。

L7 試験において、発現率が 20%以上の全 Grade の有害事象は、リンパ球数減少 19 例 (61.3%)、好中球数減少及び白血球数減少各 18 例 (58.1%)、悪心 9 例 (29.0%)、末梢性ニューロパチー 8 例 (25.8%)、高血圧、味覚異常及び CD4 リンパ球減少各 7 例 (22.6%) であった。発現率が 10%以上の Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少、リンパ球数減少及び白血球数減少各 18 例 (58.1%)、CD4 リンパ球減少 7 例 (22.6%) であった。死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、並びに発現率が 10%以上に認められた治験薬の休薬及び減量に至った有害事象は認められなかった。

機構は、本薬の 90 分間投与と既承認の通常速度投与との間での安全性プロファイルの差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

未治療の CD20 陽性の B-NHL 患者を対象に、本薬の 90 分間投与が実施された臨床試験 (RATE 試験及び L7 試験) 及び通常速度投与で実施された臨床試験 (海外第 III 相試験 (PRIMA 試験)¹⁸⁾ 及び国内第 II 相試験 (C2B8-6 試験)¹⁹⁾) における安全性の概要は、表 7 のとおりであった。

¹⁸⁾ 未治療の CD20 陽性の FL 患者を対象に、本薬/CHOP、本薬/CVP、又は本薬/FCM 投与による寛解導入療法後、一定の効果が認められた患者に本薬維持療法 (375 mg/m²を 8 週間間隔で最大 12 回投与) を実施した。

¹⁹⁾ 未治療の CD20 陽性の低悪性度 B-NHL 患者を対象に、本薬/CHOP 投与による寛解導入療法後、一定の効果が認められた患者に本薬維持療法 (375 mg/m²を 8 週間間隔で最大 12 回投与) を実施した。

表 7 RATE 試験、L7 試験、PRIMA 試験及び C2B8-6 試験における安全性の概要

	例数 (%)			
	RATE 試験	PRIMA 試験*4	L7 試験	C2B8-6 試験
	425 例	1,193 例	32 例	62 例
全有害事象	421 (99.1)	1,179 (98.8)	32 (100)	62 (100)
Grade 3 以上の有害事象	231 (54.4)	918 (76.9)	28 (87.5)	56 (90.3)
死亡に至った有害事象	13 (3.1)	14 (1.2)	0	0
重篤な有害事象	107 (25.2)	267 (22.4)	4 (12.5)	10 (16.1)
投与中止*1に至った有害事象	43 (10.1)	37 (3.1)	0	3 (4.8)
休薬*2に至った有害事象	93 (21.9)	70 (5.9)	8 (25.0)	18 (29.0)
減量*3に至った有害事象	—	—	6 (18.8)	18 (29.0)

— : RATE 試験及び PRIMA 試験では治験薬の減量に至った有害事象のデータは収集されなかった。*1 : 本薬を含むすべての治験薬の投与中止、*2 : 本薬又は併用薬のいずれか 1 剤以上の休薬、*3 : 併用薬のいずれか 1 剤以上の減量。なお、本薬の減量基準は設定されなかった。*4 : PRIMA 試験の投与中止及び休薬に至った有害事象は重篤な有害事象のみ評価を行う規定とされていたため、当該事象は重篤な有害事象についてのみの集計。

PRIMA 試験及び C2B8-6 試験と比較して、RATE 試験及び L7 試験で、いずれの試験でも発現率が 10% 以上高かった有害事象は、末梢性ニューロパチー (RATE 試験 : 99 例 (23.3%)、PRIMA 試験 : 0 例、L7 試験 : 13 例 (40.6%)、C2B8-6 試験 : 5 例 (8.1%) 以下、同順) であった。PRIMA 試験及び C2B8-6 試験と比較して、RATE 試験及び L7 試験で、いずれの試験でも発現率が 5% 以上高かった Grade 3 以上の有害事象、発現率が 2% 以上高かった死亡に至った有害事象、5% 以上高かった重篤、治験薬の投与中止及び休薬に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

RATE 試験及び L7 試験において認められた重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象には注意が必要である。しかしながら、上記の事象はいずれも本薬の既知の有害事象であったこと、本薬の 90 分間投与による安全性のプロファイルは既承認時の通常速度投与と比較して明確な差異は認められなかったことを考慮すると、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬の 90 分間投与は忍容可能と判断した。

7.R.3 有効性について

RATE 試験では、有効性に関する情報 (腫瘍縮小等) は収集されなかった。

L7 試験において、副次評価項目とされた中央判定による奏効率²⁰⁾ [95%CI] (%) は 93.8 [79.2, 99.2] (30/32 例) であった²¹⁾。なお、既承認の通常速度投与で実施された未治療の CD20 陽性の B-NHL 患者²²⁾ を対象とした国内第 II 相試験 (C2B8-6 試験) における中央判定による奏効率²⁰⁾ [95%CI] (%) は 95.2 [86.5, 99.0] (59/62 例) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CD20 陽性の B-NHL 患者において、90 分間投与と通常速度投与との間での本薬の有効性を比較した試験成績は得られていないこと等から、本薬を第 2 サイクルから 90 分間投与する用法・用量の有効性に

²⁰⁾ International Workshop to Standardize Response Criteria for NHL (J Clin Oncol 1999; 17: 1244-53) に準じて作成された JCOG 版判定基準により評価された。

²¹⁾ 副次評価項目は CD20 陽性の①DLBCL 及び②FL 患者別の奏効率とされ、それぞれ①91.7% [73.0, 99.0] (22/24 例)、②100% [63.1, 100] (8/8 例) であった。なお、90 分間投与の対象とならなかった 2 例を含む。

²²⁾ C2B8-6 試験に組み入れられた患者は、FL 58 例、DLBCL 及び MZL 各 2 例であった。

ついて評価することには限界がある。しかしながら、上記の結果に加えて、第2サイクル以降に90分間投与した際の本薬の曝露量に明確な差異は認められなかったこと(6.R.1参照)等を考慮すると、当該用法・用量について、一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.4 用法・用量について

本一変申請に係る本薬の申請用法・用量は、効能共通として設定されている本薬の希釈濃度に係る記載が「1 mg/mL」から「1~4 mg/mL」に変更され設定された。また、用法・用量に関連する注意の項については、既承認の内容に、B-NHLに対する2回目以降の本薬の90分間投与に係る注意喚起が追加されたが、一変申請後に、当該注意喚起の内容が変更され、以下のように設定された。

<用法・用量に関連する注意>

- B-NHLに対する初回投与時は、最初の30分は50 mg/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50 mg/時ずつ上げて、最大400 mg/時まで速度を上げることができる。また、2回目以降の注入速度は、以下のように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。

- 初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100 mg/時まで上げて開始し、その後30分毎に100 mg/時ずつ上げて、最大400 mg/時まで上げることができる。

- 重篤な心疾患を有しない患者に対しては、初回投与時に発現した副作用が軽微であり、かつ、投与前の末梢血リンパ球数が5,000 / μ L未満である場合、以下の90分間投与を実施することができる。

<90分間投与>

最初の30分で投与量の20%を投与し、その後60分で残りの薬剤(投与量の80%に相当)を投与する。

- 本薬の90分間投与に際し、併用する化学療法レジメンに副腎皮質ホルモン剤が含まれる場合には、当該副腎皮質ホルモン剤を本薬に先立って投与すること。

機構は、「7.R.2 安全性について」及び「7.R.3 有効性について」の項、並びに下記の項に示す検討の結果、本薬の用法・用量を申請どおり設定することが適切であると判断した。また、用法・用量に関連する注意の項については、以下のように整備した上で設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意>

- B-NHLに対する初回投与時は、最初の30分は50 mg/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50 mg/時ずつ上げて、最大400 mg/時まで速度を上げることができる。また、2回目以降の注入速度は、以下のように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。

- 初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100 mg/時まで上げて開始し、その後30分毎に100 mg/時ずつ上げて、最大400 mg/時まで上げることができる。

- 臨床的に重篤な心疾患がなく、初回投与時に発現した副作用が軽微であり、かつ投与前の末梢血リンパ球数が 5,000/μL 未満である場合、90 分間で投与（最初の 30 分で投与量の 20% を投与し、その後 60 分で投与量の 80% を投与）することができる。
- 本薬投与時に頻発してあらわれる infusion reaction を軽減させるために、本薬を 90 分間で投与するに際し、併用する化学療法に副腎皮質ホルモン剤が含まれる場合には、当該副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。

7.R.4.1 本薬の 90 分間投与について

申請者は、本薬の 90 分間投与に係る用法・用量について、以下のように説明している。

RATE 試験及び L7 試験では、①本薬の初回投与時に Grade 3 以上の infusion reaction が発現した等の infusion reaction の発現リスクが高い患者、②輸液負荷の観点から重篤な心疾患を有する患者等は、90 分間投与への移行は適切でないと考え、第 2 サイクルにおいて通常速度投与から 90 分間投与へ移行する際の条件が設定された（7.1.1.1 及び 7.1.2.1 参照）。当該条件を満たした場合には、最初の 30 分で投与量の 20% を投与し、その後 60 分かけて残りの投与量（投与量の 80%）を投与することができることとされた。また、infusion reaction を軽減することを目的として、既承認で設定されている解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン剤の前投与に加えて、本薬との併用化学療法に含まれる副腎皮質ホルモン剤²³⁾ を前投与薬として投与する旨の規定が設定された。上記の設定に基づき RATE 試験及び L7 試験が実施された結果、当該 90 分間投与に係る用法・用量の臨床的有用性が認められたことから、当該試験の設定に基づき、本薬の 90 分間投与に関する用法・用量を設定した。

機構は、添付文書の用法・用量に関連する注意の項では、90 分間投与の実施対象が CD20 陽性の B-NHL 患者と設定されている一方で、RATE 試験及び L7 試験の対象患者は、CD20 陽性の B-NHL のうち、FL 及び DLBCL 患者が対象とされたことから、FL 及び DLBCL 以外の CD20 陽性の B-NHL 患者に対する 90 分間投与の実施について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

①既承認の通常速度投与について、B-NHL のうち、FL 及び DLBCL とそれ以外の組織型との間で安全性プロファイルに明確な差異は認められていないこと、②FL 又は DLBCL 以外の組織型の B-NHL 患者（日本人患者を含む）に本薬の 90 分間投与を実施した結果、Grade 3 以上の infusion reaction の発現等は殆ど認められず、当該投与は忍容可能であった旨が複数報告されていること（ISRN Oncol. 2013; 2013: 863909、J Oncol Pract 2012; 8: 141-3 等）等を考慮すると、FL 及び DLBCL 以外の CD20 陽性の B-NHL 患者に対しても本薬の 90 分間投与を実施することは可能と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4.2 本薬の希釈濃度について

申請者は、本薬の希釈濃度について、以下のように説明している。

RATE 試験において、本薬の希釈濃度は、通常速度投与及び 90 分間投与いずれの場合でも 1~4 mg/mL と設定された。また、L7 試験において、本薬の希釈濃度は、通常速度投与を実施する第 1 サイクルでは 4 mg/mL、90 分間投与が実施可能となる第 2 サイクル以降は 1~4 mg/mL と設定された。なお、RATE 試

²³⁾ RATE 試験では CHOP 又は CVP における prednisone（本邦未承認）、L7 試験では CHOP におけるプレドニゾロン。

験では本薬希釈後の投与容量に関する規定はなかった一方で、L7 試験では 90 分間投与時の本薬希釈後の投与容量が 250 mL と設定された。上記の希釈濃度の設定で RATE 試験及び L7 試験が実施され、当該希釈濃度を用いた用法・用量の忍容性が認められたこと（7.R.2 参照）から、申請用法・用量において、本薬投与時の希釈濃度を 1~4 mg/mL と設定した。ただし、①投与容量を 250 mL と規定した場合、体表面积が非常に大きい患者では本薬の希釈濃度が 4 mg/mL を超えてしまう可能性があること、②投与容量については、一律に 250 mL とは設定せずに医療現場の判断で調製可能とすることが適切と考えること等から、添付文書において本薬希釈後の投与容量を設定する必要はないと考える。

また、申請者は、本薬の希釈濃度（1~4 mg/mL）を CD20 陽性の B-NHL 以外の効能・効果も含めて設定することについて、以下のように説明している。

日本人患者に対して本薬の希釈濃度を 1~4 mg/mL で投与した臨床試験成績は、CD20 陽性の B-NHL 患者を対象とした L7 試験成績以外に得られていないものの、下記の点等を考慮すると、B-NHL 以外の効能・効果の日本人患者に対して本薬の希釈濃度を 1~4 mg/mL と設定することは可能と考える。

- 日本人患者を対象とした L7 試験において、最大の希釈濃度である 4 mg/mL と設定された第 1 サイクルでは全例（32/32 例）で本薬は忍容可能であり、また、希釈濃度が 1~4 mg/mL と設定された第 2 サイクル以降も安全性上の特段の懸念は認められなかったこと（7.R.2 参照）。
- 本薬のすべての効能・効果において、本薬の投与方法は単位時間当たりの本薬の投与量（mg/時）が設定されていることから、希釈濃度にかかわらず単位時間当たりの本薬の投与量は変わらないこと。
- 海外において、本薬の初回承認時から本薬の希釈濃度は 1~4 mg/mL と設定されており、B-NHL 以外の効能・効果（関節リウマチ、多発性血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、天疱瘡等の自己免疫疾患）の患者に対しても一定の投与経験が得られていること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、L7 試験において 90 分間投与時に規定された投与容量（250 mL）については、90 分間投与を行う際に参考となる有益な情報と考えることから、添付文書等を用いて医療現場に情報提供する必要があると判断した。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、現時点では、申請された用法・用量等に係る製造販売後調査を、承認取得後直ちに実施する必要はないと見え、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- L7 試験における本薬投与時の安全性プロファイルと、既承認の効能・効果及び用法・用量における本薬投与時の安全性プロファイルとの間で明確な差異は認められておらず、新たな安全性上の懸念は認められていないと考えること（7.R.3 参照）。
- CD20 陽性の B-NHL 患者を対象とした製造販売後調査²⁴⁾は終了しており、日本人患者に対する本薬の安全性情報は一定程度収集されていること。

²⁴⁾ 当該調査は、2001 年 9 月から 2003 年 12 月に実施され、2,545 例の安全性情報が集積された。

- 海外の製造販売後における、本薬（1～4 mg/mL の希釈濃度）投与、並びに未治療の CD20 陽性の DLBCL 及び FL に対する本薬の 90 日間投与による使用経験から、安全性に関する特段の懸念は認められていないと考えること。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のために提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.2.1 国内第Ⅱ相試験（L7 試験）

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、29/32 例（90.6%）に認められた。発現率が 20%以上に認められた有害事象は、脱毛症及び好中球数減少各 25 例（78.1%）、白血球数減少 22 例（68.8%）、リンパ球数減少 21 例（65.6%）、便秘 19 例（59.4%）、悪心 17 例（53.1%）、末梢性ニューロパチー及び味覚異常各 13 例（40.6%）、食欲減退 12 例（37.5%）、倦怠感及び高血圧各 10 例（31.3%）、不眠症及び CD4 リンパ球減少各 9 例（28.1%）、口内炎及び末梢性感覚ニューロパチー各 8 例（25.0%）であった。

重篤な有害事象は、4/32 例（12.5%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、蜂巣炎、発熱性好中球減少症、ステロイド離脱症候群及び薬疹各 1 例（3.1%）であった。このうち、蜂巣炎及び発熱性好中球減少症各 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、認められなかった。

7.2.2 海外第Ⅲ相試験（RATE 試験）

有害事象は、421/425 例（99.1%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、220/425 例（51.8%）に認められた。発現率が 20%以上に認められた有害事象は、疲労 227 例（53.4%）、悪心 203 例（47.8%）、脱毛症 169 例（39.8%）、便秘 143 例（33.6%）、好中球減少症 139 例（32.7%）、貧血 103 例（24.2%）、不眠症 100 例（23.5%）、下痢及び末梢性ニューロパチー各 99 例（23.3%）であった。

重篤な有害事象は、107/425 例（25.2%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 33 例（7.8%）、脱水 12 例（2.8%）、好中球減少症 10 例（2.4%）、汎血球減少症及び肺炎各 7 例（1.6%）、腹痛 6 例（1.4%）、敗血症及び貧血各 5 例（1.2%）、悪心、嘔吐、便秘、発熱、胸痛、深部静脈血栓症、うっ血性心不全及び心房細動各 3 例（0.7%）、小腸閉塞、無力症、シェードモナス性敗血症、ブドウ球菌感染、肝不全、低血圧、急性呼吸不全、呼吸困難、心停止、心室性頻脈及び脳血管発作各 2 例（0.5%）であった。このうち、発熱性好中球減少症 4 例、好中球減少症 2 例、腹痛、敗血症、肺炎、肝不全、貧血、急性呼吸不全、呼吸困難、心室性頻脈及び脱水各 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、43/425 例（10.1%）に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、腹痛、肺炎、好中球減少症、低血圧、呼吸不全、咽喉刺激感、耳そう痒症、心停止、脳血管発作、そう痒症、過敏症及びリンパ腫各 2 例（0.5%）であった。このうち、腹痛、低血圧、咽喉刺激感、耳そう痒症、そう痒症及び過敏症各 2 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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

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適合性書面調査を実施した。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。

8.2 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 5.3.5.2-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、治験依頼者に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者

- 実施医療機関の長に対する安全性情報に係る年次報告の遅延

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、本品目の CD20 陽性の B-NHL に対する本薬の 90 分間投与の臨床的有用性は期待できると考えられることから、当該投与方法は臨床的意義があると考え。また機構は、本薬の用法・用量については、さらに検討が必要と考える。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 2 年 11 月 16 日

申請品目

[販 売 名] リツキサン点滴静注 100 mg、同点滴静注 500 mg
[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] 令和 2 年 3 月 27 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 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 安全性について」の項における検討の結果、CD20 陽性の B-NHL 患者に対して、本薬を第 2 サイクル以降に 90 分間投与する際に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要と判断された事象（infusion reaction、TLS、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、皮膚粘膜症状、骨髄抑制、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、血圧下降及び可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状）であり、本薬の使用にあたっては、既承認の効能・効果と同様にこれらの有害事象の発現に注意する必要があると判断した。

また、機構は、本薬の 90 分間投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、CD20 陽性の B-NHL 患者に対する本薬を第 2 サイクル以降に 90 分間投与する用法・用量は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 有効性について」の項における検討を踏まえ、90 分間投与と通常速度投与との間での本薬の有効性を比較した試験成績は得られておらず、90 分間投与する用法・用量の有効性について評価することには限界があるものの、L7 試験における奏効率の結果等から、本薬の 90 分間投与の一定の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

〈効能共通〉

本薬は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて1~4 mg/mLに希釈調製し使用する。

<用法・用量に関連する注意>

- B-NHLに対する初回投与時は、最初の30分は50 mg/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50 mg/時ずつ上げて、最大400 mg/時まで速度を上げることができる。また、2回目以降の注入速度は、以下のように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。
 - ▶ 初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100 mg/時まで上げて開始し、その後30分毎に100 mg/時ずつ上げて、最大400 mg/時まで上げることができる。
 - ▶ 臨床的に重篤な心疾患がなく、初回投与時に発現した副作用が軽微であり、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/μL未満である場合、90分間で投与（最初の30分で投与量の20%を投与し、その後60分で投与量の80%を投与）することができる。
- 本薬投与時に頻発してあらわれるinfusion reactionを軽減させるために、本薬を90分間で投与するに際し、併用する化学療法に副腎皮質ホルモン剤が含まれる場合には、当該副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定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。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、申請された用法・用量等に係る製造販売後調査を、承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、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、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・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、機構は、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果] (変更なし)

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. 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)
6. 慢性特発性血小板減少性紫斑病
7. 後天性血栓性血小板減少性紫斑病
8. 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
9. 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

[用法・用量] (下線部追加、取消線部削除)

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。

<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 375 mg/m^2 、2 回目以降は 1 回量 500 mg/m^2 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 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。

<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及び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) 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/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 1~4 mg/mL ~~10~~ 倍に希釈調製し使用する。

[警 告]（変更なし）

1. 本剤の投与は、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、自己免疫疾患、ネフローゼ症候群、慢性特発性血小板減少性紫斑病及び後天性血栓性血小板減少性紫斑病の治療、並びに腎移植あるいは肝移植に対して、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、肺障害、心障害等の重篤な副作用（低酸素血症、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、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。
 - 血液中に大量の腫瘍細胞がある（25,000 / μ L 以上）など腫瘍量の多い患者
 - 脾腫を伴う患者
 - 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 AI-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障害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。

[禁 忌]（変更なし）

本剤の成分又はマウスタンパク質由来製品に対する重篤な過敏症又はアナフィラキシー反応の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]（変更なし）

〈B 細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、免疫抑制状態下の B 細胞性リンパ増殖性疾患〉

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持つ医師又は施設により行うこと。

2. 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。

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎〉

3. 初発例を含む疾患活動性が高い患者、既存治療で十分な効果が得られない患者等に対して本剤の投与を考慮すること。

〈難治性のネフローゼ症候群〉

4. 小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症しステロイド感受性を示す患者で、既存治療（ステロイド、免疫抑制剤等）では寛解が維持できない患者に限ること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。なお、成人期に発症したネフローゼ症候群の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

5. 他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合にのみ使用を考慮し、血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる患者に使用すること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

〈後天性血栓性血小板減少性紫斑病〉

6. 再発又は難治の場合にのみ使用を考慮すること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること

[用法・用量に関連する注意]（下線部追加、取消線部削除）

〈効能共通〉

1. 本剤投与時に頻発してあらわれる **infusion reaction** 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. 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。
3. 注入速度は以下のとおりとする。ただし、患者の状態により注入開始速度は適宜減速すること。

効能又は効果	投与時期	注入速度
・ <u>B細胞性非ホジキンリンパ腫</u>	初回投与	最初の30分は50 mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50 mg/時ずつ上げて、最大400 mg/時まで上げることができる。
	2回目以降	下記のいずれかに該当する場合は、当該注入速度を選択することができる。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100 mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100 mg/時ずつ上げて、最大400 mg/時まで上げることができる。 ・ 臨床的に重篤な心疾患がなく、初回投与時に発現した副作用が軽微であり、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000 /μL未満である場合、90分間で投与(最初の30分で投与量の20%を投与し、その後60分で投与量の80%を投与) することができる。
<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>B細胞性非ホジキンリンパ腫</u> ・ 慢性リンパ性白血病 ・ 免疫抑制状態下の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 ・ 難治性のネフローゼ症候群（小児以外に用いる場合） ・ 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 ・ イブリツモマブ チウキセタンの前投与 	初回投与	最初の30分は50 mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50 mg/時ずつ上げて、最大400 mg/時まで上げることができる。
	2回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100 mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100 mg/時ずつ上げて、最大400 mg/時まで上げることができる。
<ul style="list-style-type: none"> ・ 難治性のネフローゼ症候群（小児に用いる場合） ・ ABO血液型不適合腎移植・肝移植 	初回投与	最初の1時間は25 mg/時とし、患者の状態を十分に観察しながら、次の1時間は100 mg/時、その後は最大200 mg/時までを目安とすること。
	2回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100 mg/時まで上げて投与を開始できる。

〈免疫抑制状態下の 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、難治性のネフローゼ症候群、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〉

4. 再投与時の有効性及び安全性に関する情報は限られているため、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。

〈B 細胞性非ホジキンリンパ腫〉

5. 維持療法に用いる場合は、臨床試験に組み入れられた患者の組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考に本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

6. 中・高悪性度リンパ腫に対する本剤の維持療法の有効性及び安全性は確立していない。

7. 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、臨床試験において検討された本剤の投与間隔、投与時期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。

8. 本剤投与時に頻発してあらわれる infusion reaction を軽減させるために、本剤を 90 分間で投与するに際し、併用する化学療法に副腎皮質ホルモン剤が含まれる場合には、当該副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。

〈ABO 血液型不適合腎移植・肝移植〉

89. 本剤の投与量及び投与回数は、患者の状態に応じ、適宜調節すること。投与時期については、下記を目安とする。
- ABO 血液型不適合腎移植の場合は、原則、移植術 2 週間前及び 1 日前に 2 回点滴静注する。
 - ABO 血液型不適合肝移植の場合は、原則、移植術 2 週間以上前に 1 回点滴静注する。1 回投与で抗体価又は B 細胞数の減少が不十分な場合には、さらに 1 回追加投与する。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AI-P	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
B-NHL	B-cell non-Hodgkin lymphoma	B 細胞性非ホジキンリンパ腫
CHOP	cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine、prednisolone/prednisone/methylprednisolone	シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及び PSL
CI	confidential interval	信頼区間
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ球性白血病
CVP	cyclophosphamide、vincristine、prednisolone/prednisone/methylprednisolone	シクロホスファミド、ビンクリスチン及び PSL
C2B8-6 試験		IDEC-C2B8-6 試験
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FCM		フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド及びミトキサントロン塩酸塩
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
ITT	intent-to-treat	
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	日本臨床腫瘍研究グループ
JCOG 基準		JCOG が作成した基準 (JCOG-LSG リンパ腫・骨髄腫臨床研究マニュアル作成委員会、2003)
L7 試験		IDEC-C2B8-L7 試験
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MRT	mean retention time	平均滞留時間
MZL	marginal zone lymphoma	辺縁帯リンパ腫
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PP	per protocol	
PSL	prednisolone/prednisone/methylprednisolone	プレドニゾン/prednisone (本邦未承認) / メチルプレドニゾン
PT	preferred term	基本語
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
RATE 試験		U4391g 試験
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版 日本血液学会編
シクロホスファミド		シクロホスファミド水和物
ドキソルビシン		ドキソルビシン塩酸塩
ビンクリスチン		ビンクリスチン硫酸塩
本薬		リツキシマブ (遺伝子組換え)

本薬/CHOP		本薬と CHOP との併用
本薬/CVP		本薬と CVP との併用
本薬/FCM		本薬と FCM との併用