

審議結果報告書

令和4年6月8日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] リツキサン点滴静注100mg、同点滴静注500mg
[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] 令和3年10月29日

[審議結果]

令和4年6月2日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は10年とされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和4年5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3年10月29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（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R2薬）第466号、令和2年6月5日付け薬生薬審発0605第1号）
[審査担当部] 新薬審査第三部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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]

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. 全身性強皮症
9. 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡
10. 視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防
11. 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

12. 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¹⁾)

[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。

<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、後天性血栓性血小板減少性紫斑病及び全身性強皮症に用いる場合>

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。

<難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡に用いる場合>

通常、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 $1,000 \text{ mg/body}$ を 2 週間間隔で 2 回点滴静注する。

<視神経脊髄炎スペクトラム障害 (視神経脊髄炎を含む) の再発予防に用いる場合>

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。その後、初回投与から 6 カ月毎に 1 回量 $1,000 \text{ mg/body}$ (固定用量) を 2 週間間隔で 2 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/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>

1) 点線部は、令和 3 年 12 月 24 日付で製造販売承認事項一部変更承認された。

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 に希釈調製し使用する。

（下線部追加¹⁾）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和4年3月30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3年10月29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. 全身性強皮症
9. 視神経脊髄炎スペクトラム障害 (視神経脊髄炎を含む) の再発予防
10. 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
11. 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) として初めに 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、後天性血栓性血小板減少性紫斑病及び全身性強皮症に用いる場合>

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。

<視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防に用いる場合>

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（導入治療）。その後、6カ月毎を目安に1回量1,000 mg/bodyを2週間間隔で2回点滴静注する（維持治療）。

<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. 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	3
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	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
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	4
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	23
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	23

[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

NMOSD は、重度の視神経炎及び横断性脊髄炎を特徴とする中枢神経の炎症性疾患であり、本邦では視神経脊髄炎として指定難病とされている。NMOSD の発症機序は、中枢神経のアストロサイトに対する抗 AQP4 抗体による補体依存性の細胞傷害が主体と考えられているが (Acta Neuropathol 2013; 126: 699-709)、抗 AQP4 抗体が陰性の患者も認められており、抗 MOG 抗体が陽性の NMOSD が報告される (Neurology 2014; 82: 474-481) 等、抗 AQP4 抗体以外の自己抗体が関与する可能性も考えられている (多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. 医学書院; 2017)。NMOSD の未治療の状態での年間再発回数は平均 1~1.5 回であると報告されており (Brain 2012; 135: 1834-49)、再発を繰り返すことによって障害度が段階的に悪化する。再発時の重症度は重度であることが多く、単回の再発であっても重度の場合には失明や車椅子生活に至ることもある。本剤は、「視神経脊髄炎及び視神経脊髄炎関連疾患」を予定効能・効果として、希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号: (R2 薬) 第 466 号)。

本剤は、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り、本邦では 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を効能・効果として承認されて以降、複数の効能・効果で承認されている。

海外では 2021 年 10 月現在、米国、欧州等約 140 の国又は地域で承認されているが、NMOSD に係る効能・効果で承認されている国又は地域はない。

本邦における本剤の NMOSD に対する開発について、厚生労働省科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業 (平成 25~26 年度)) 及び国立研究開発法人日本医療研究開発機構の難治性疾患実用化研究事業 (平成 27~29 年度) による医師主導治験として、国内第 II/III 相試験が 2014 年 6 月から実施され、今般、申請者は、国内第 II/III 相試験により NMOSD に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、本邦では NMOSD に対する治療薬として、「視神経脊髄炎スペクトラム障害 (視神経脊髄炎を含む) の再発予防」を効能・効果として、エクリズマブ (遺伝子組換え) が 2019 年 11 月に、サトラリズマブ (遺伝子組換え) が 2020 年 6 月に、イネピリズマブ (遺伝子組換え) が 2021 年 3 月に承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び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

本申請は新効能及び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

本申請は新効能及び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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「毒性試験に関する資料」は初回承認時に評価済みとされ、新たな試験成績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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

生物薬剤学試験に関する資料は提出されていない。血清中本薬濃度は ELISA 法 (定量下限: 5.0 ng/mL) を用いて測定された。また、本薬に対する ADA は ELISA 法 (検出感度: 1.42 ng/mL 又は 1.0 RU/mL) を用いて測定された。なお、本剤の臨床試験では市販製剤が用いられた。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、NMOSD 患者を対象とした国内第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: RIN-1 試験) の成績が提出された。また、参考資料として、SLE 患者を対象とした国内第 I/II 相試験 (参考 CTD 5.3.5.4-1: IDEC-C2B8-A1 試験) の成績が提出された。

6.2.1 国内第 I/II 相試験 (参考 CTD 5.3.5.4-1: IDEC-C2B8-A1 試験)

日本人 SLE 患者 (薬物動態評価例数 15 例) を対象に、本剤 500 mg を 1 週間隔で 4 回点滴静脈内投与又は 1000 mg を 2 週間隔で 2 回点滴静脈内投与したとき、薬物動態パラメータ及び血清中の B 細胞 (CD19 陽性細胞)²⁾ の推移は表 1 及び表 2 のとおりであった (試験デザイン及び安全性については 7.1.1 参照)。ADA は、本剤 500 mg 群で 1 例、本剤 1000 mg 群で 3 例に認められた。

表 1 日本人 SLE 患者に本剤 500 mg を 1 週間隔で 4 回点滴静脈内投与
又は 1000 mg を 2 週間隔で 2 回点滴静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

用法・用量	評価例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-196day} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	V (L)
500 mg Q1W ^{a)}	5	379	237000	151	4.45
1000 mg Q2W ^{b)}	10	451	205000	127	3.90

平均値

a) 1 週間隔投与、b) 2 週間隔投与

表 2 日本人 SLE 患者に本剤 500 mg を 1 週間隔で 4 回静脈内投与
又は 1000 mg を 2 週間隔で 2 回静脈内投与したときの B 細胞の推移

測定時点	全リンパ球数中の CD19 陽性細胞の割合 (%)	
	500 mg 群 (5 例)	1000 mg 群 (10 例)
0 日目 (投与前)	7.48 ± 5.04	9.46 ± 7.74
2 日目	3.24 ± 3.28	4.43 ± 4.69
14 日目	0.40 ± 0.37	0.66 ± 0.64
28 日目	0.28 ± 0.13	0.27 ± 0.22
56 日目	0.16 ± 0.09	0.39 ± 0.64
112 日目	0.18 ± 0.08	0.61 ± 1.31
168 日目	4.70 ± 9.28	1.20 ± 1.90
196 日目	1.42 ± 1.93	1.16 ± 1.73

平均値 ± 標準偏差

本剤 500 mg 群の最終投与は 21 日目、本剤 1000 mg 群の最終投与は 14 日目であった。

6.2.2 薬力学 (CTD 5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: RIN-1 試験)

抗 AQP4 抗体陽性の NMOSD 患者 (38 例) を対象に本剤 375 mg/m² を 1 週間隔で 4 回点滴静脈内投与し、投与開始から 24 週目 (168 日目) 及び 48 週目 (336 日目) に本剤 1000 mg を 2 週間隔で 2 回点滴静

2) 本薬は CD20 に基づく検出を妨害する可能性があるため、B 細胞は CD19 陽性細胞を測定することで定量した。

脈内投与したとき、血清中の B 細胞 (CD19 陽性細胞)²⁾の推移は表 3 のとおりであった。ADA は、2 例に認められた。

表 3 日本人抗 AQP4 抗体陽性の NMOSD 患者に本剤 375 mg/m²を週 1 回で 4 回点滴静脈内投与し、投与開始から 24 週目及び 48 週目に本剤 1000 mg を 2 週間隔で 2 回点滴静脈内投与したときの CD19 陽性細胞の推移

測定時点	全リンパ球数中の CD19 陽性細胞の割合 (%)	
	プラセボ群	本剤群
0 日目 (投与前)	5.73 ± 2.98 (19)	8.61 ± 6.94 (19)
28 日目	5.08 ± 2.92 (19)	0.16 ± 0.07 (19)
56 日目	5.04 ± 2.40 (19)	0.26 ± 0.22 (18)
84 日目	4.92 ± 2.69 (19)	0.17 ± 0.08 (18)
168 日目	4.82 ± 2.87 (17)	0.16 ± 0.11 (18)
252 日目	3.86 ± 2.61 (16)	0.20 ± 0.20 (17)
336 日目	3.99 ± 2.45 (14)	0.18 ± 0.09 (16)
420 日目	3.62 ± 1.98 (13)	0.17 ± 0.13 (16)
504 日目	4.54 ± 2.67 (12)	0.21 ± 0.12 (16)
再発/中止時	3.83 ± 2.87 (7)	0.30 ± 0.28 (2)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

治験薬の最終投与は 350 日目であった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 臨床薬理学的観点における本剤の用法・用量の妥当性について

申請者は、NMOSD 患者を対象とした国内第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: RIN-1 試験) における臨床薬理学的観点からの本剤の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

- 本剤は NMOSD の再発予防を目的として開発していることから、B 細胞枯渇効果を維持し、再発を抑制することが重要と考えた。
- 導入治療の用法・用量について、infusion reaction の発現リスクを考慮し、全身の B 細胞を枯渇可能な本剤の用法・用量として、B 細胞性非ホジキンリンパ腫等に対する既承認の用法・用量である本剤 375 mg/m² を 1 週間隔で 4 回点滴静脈内投与と設定した。
- 維持治療の用法・用量について、国内外ともに NMOSD に対して未承認ではあるものの、NMOSD に対する本薬の用法及び用量として、国内多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン及び欧州神経学会議のガイドライン (Eur J Neurol 2010; 17: 1019-32) 等において、375 mg/m² を 1 週間隔で 4 回投与する方法と、1000 mg を 2 週間隔で 2 回投与する方法の 2 つの投与方法が記載されており、NMOSD 患者を対象とした本薬の臨床試験 46 試験 (438 例) を対象としたメタ解析では、これらの 2 つの投与方法において、年間再発率及び EDSS スコアに違いは認められていないことが報告されている (JAMA Neurol 2016; 73: 1342-8)。外国人 NMOSD 患者に 1000 mg を 2 週間隔で 2 回点滴静脈内投与したときの有効性も報告されていることから (Neurology 2005; 64: 1270-2, Arch Neurol 2008; 65: 1443-8)、患者の利便性も考慮し、維持治療の用法・用量として、1000 mg を 2 週間隔で 2 回点滴静脈内投与と設定した。また、維持治療の投与間隔について、本薬による B 細胞枯渇は少なくとも 6 カ月間程度持続することから (Neurology 2005; 64: 1270-2)、投与間隔は 6 カ月毎に投与することとした。

次に申請者は、RIN-1 試験及び RIN-1 試験と同様に 1000 mg を 2 週間隔で 2 回点滴静脈内投与した SLE 患者を対象とした国内第 I/II 相試験 (参考 CTD 5.3.5.4-1: IDEC-C2B8-A1 試験) の結果を踏まえ、臨床薬理学的観点からの申請用法・用量の適切性について、以下のように説明した。

- SLE 患者を対象とした IDEC-C2B8-A1 試験において、本剤 1000 mg を 2 週間隔で 2 回点滴静脈内投与することにより、血中の B 細胞 (CD19 陽性細胞) は、本剤投与の 14 日後までに減少し、枯渇状態が 6 カ月程度まで持続した (表 2)。NMOSD 患者を対象とした RIN-1 試験において、血中の B 細胞 (CD19 陽性細胞) は、本剤の初回投与後、最初の測定時点である 28 日目には枯渇状態となり、6 カ月毎の本剤投与により枯渇状態が維持された (表 3)。
- 以上より、本剤 375 mg/m² を 1 週間隔で 4 回点滴静脈内投与することにより、血中 B 細胞を枯渇することができ、初回投与から 6 カ月毎に本剤 1000 mg を 2 週間隔で 2 回点滴静脈内投与することにより、血中 B 細胞の枯渇状態を維持することが可能であったことから、本剤の用法・用量は臨床薬理学的観点からは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。

- RIN-1 試験の本剤の用法・用量について、既承認用法・用量、国内多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン等を参考に、本剤 375 mg/m² を 1 週間隔で 4 回点滴静脈内投与から開始し、初回投与の 24 週後及び 48 週後に本剤 1000 mg を 2 週間隔で 2 回点滴静脈内投与と設定したことに問題はないと考える。
- ただし、NMOSD 患者に対して本剤を長期的に繰り返し投与されることが想定されることから、B 細胞の枯渇状態が長期にわたることのリスクも考えられ、RIN-1 試験及び IDEC-C2B8-A1 試験では本剤投与終了後以降においても B 細胞数の減少が認められていることから (表 2 及び表 3)、本剤投与終了後も B 細胞数の減少が継続することについては、添付文書において引き続き注意喚起することが適切である。
- 以上の判断の適切性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。また、本剤の用法・用量の適切性については、7.R.5.1 で引き続き検討する。

6.R.2 ADA による影響について

機構は、ADA の発現が本剤の薬物動態、薬力学、有効性及び安全性に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- NMOSD 患者を対象とした国内第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: RIN-1 試験) の本剤群において ADA が陽性であった症例が 2 例確認されたが、いずれの症例も ADA 陽性は一時的なものであり、投与期間中に陰性化した。このうち 1 例は、スクリーニング時に ADA 陽性が認められた症例であり、投与 12 週時には陰性化し、また、CD19 陽性細胞は投与 4 週時には枯渇していたことから、本薬の薬力学に ADA による影響は認められず、また、投与開始から治験中止の 106 日目まで有害事象は認められなかった。残りの 1 例では、スクリーニング時に ADA 陰性であり、投与 24 週時に ADA が認められたが、投与 36 週時には陰性化し、CD19 陽性細胞は投与 4 週時には枯渇し、それ以降も枯渇した状態を継続していたことから、本薬の薬力学に ADA による影響は認められず、また、ADA が発現していた可能性のある投与 12~36 週時の間に有害事象は認められなかった。
- 本剤長期投与時の ADA の影響について、NMOSD 患者 19 例を対象とした臨床研究がある (J Neuroimmunol 2018; 316: 107-11)。当該臨床研究では、本剤 100 mg を 1 週間隔で 3 回点滴静脈内投与し、その後 12 週以内の間隔で CD19 陽性 B 細胞を測定し、末梢血単核細胞に対する CD19 陽性 B 細胞の割合が 1% を超えた場合は本剤 100 mg を再投与することとされた。19 例中 7 例で ADA 陽性

が確認され、陽性が確認された時期は2回目又は3回目の本剤投与前であった。本剤投与開始後1年間の本剤の追加投与回数は、ADA陰性例よりも陽性例の方が多かったが、本剤投与開始後の年間再発率は、本剤投与開始前と比較してADA陽性例及び陰性例のいずれでも減少し、ADA陽性例と陰性例の間で年間再発率の減少割合に差は認められず、ADA陽性例においても本剤の有効性が認められた。また、本剤による治療中³⁾の多発性硬化症患者339例の血清サンプルを用いた研究報告がある(Mult Scler 2018; 24: 1224-33)。当該報告では、過去の本剤投与回数が1回の症例ではADAが約半数で認められたが、投与回数の増加に比例してADA陽性例の割合は低下し、過去の本剤投与回数が5回の症例におけるADA陽性例の割合は約15%まで低下した。

- 以上より、ADA発現により、体内から本剤の消失が早くなる可能性があるものの、RIN-1試験では、ADA陽性被験者においてもB細胞の枯渇が認められ、ADAに関連する有害事象は認められなかったこと、NMOSD患者を対象とした臨床研究においてADA陽性患者と陰性患者の間で年間再発率の減少量に差は認められなかったこと等から、ADAが本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、ADA陽性被験者数は限られるものの、現時点でADAの産生による有効性及び安全性への明らかな影響は認められておらず、本剤のNMOSD患者への使用や長期投与にあたり、新たな懸念は示されていないと考える。

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資料として、表4に示す試験が提出された。

表4 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	対象患者	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	RIN-1試験 5.3.5.1-1 5.3.5.1-2	II/III	NMOSD患者	38例	プラセボ又は本剤375 mg/m ² を1週間隔で4回点滴静脈内投与後、初回投与後24週及び48週にそれぞれプラセボ又は本剤1000 mgを2週間隔で2回点滴静脈内投与	有効性 安全性
参考	国内	IDEC-C2B8-A1 試験 5.3.5.4	I/II	SLE患者	15例	本剤500 mgを1週間隔で4回点滴静脈内投与、又は本剤1000 mgを2週間隔で2回点滴静脈内投与	安全性 薬物動態

7.1 第I/II相試験

7.1.1 国内I/II相試験(参考CTD 5.3.5.4: IDEC-C2B8-A1試験<2004年11月~2006年3月>)

SLE患者⁴⁾(目標症例数: 本剤500 mg群3又は4例、本剤1000 mg群6例)を対象に、本剤の安全性及び薬物動態を検討するため非盲検非対照試験が実施された(薬物動態については、6.2.1参照)。

用法・用量は、本剤500 mgを1週間隔で4回点滴静脈内投与又は本剤1000 mgを2週間隔で2回点滴静脈内投与すると設定された。

治験薬が投与された15例(本剤500 mg群5例、本剤1000 mg群10例、以下同順)全例が、安全性解析対象集団であり、中止例はなかった。

有害事象(臨床検査値異常を含む)は、本剤500 mg群の100%(5/5例)及び1000 mg群の100%(10/10例)に認められた。死亡例は、本剤500 mg群の1例(硬膜下血腫・脳ヘルニア)に認められ、治験薬との因果関係は否定されている。死亡以外の重篤な有害事象は、本剤500 mg群の2例(細菌性肺炎、骨髄

3) 95%以上の患者では、本剤500又は1000 mg/bodyが6カ月間隔で1回投与されていた。

4) 米国リウマチ学会の「全身性エリテマトーデス分類の診断基準」(1997年改訂基準)によりSLEと診断された20歳以上70歳未満の患者

炎（仙骨部褥瘡 2 次感染）、各 1 例）、本剤 1000 mg 群の 3 例（感染性腸炎・うつ状態、胸水貯留・細菌性肺炎、腰痛・左股関節痛、各 1 例）に認められ、このうち本剤 500 mg 群の細菌性肺炎、本剤 1000 mg 群の感染性腸炎及び細菌性肺炎については治験薬との因果関係は否定されていない。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤 500 mg 群の 100%（5/5 例）及び本剤 1000 mg 群の 100%（10/10 例）（以下同順）に認められ、主な事象は、上気道感染（2 例、2 例）、鼻咽頭炎（1 例、3 例）、頭痛（1 例、2 例）、及び血圧上昇（1 例、2 例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温、呼吸数）及び心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

7.2 第Ⅱ/Ⅲ相試験

7.2.1 国内Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: RIN-1 試験＜2014 年 6 月～2019 年 1 月＞）

脊髄炎又は視神経炎のいずれかの既往を有する抗 AQP4 抗体陽性の日本人 NMOSD 患者⁵⁾（目標症例数 40 例：プラセボ群 20 例、本剤群 20 例）⁶⁾を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照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、導入治療としてプラセボ又は本剤 375 mg/m²を 1 週間隔で 4 回点滴静脈内投与後、維持治療として初回投与から 24 週及び 48 週後にプラセボ又は本剤 1000 mg を 2 週間隔で 2 回点滴静脈内投与すると設定された。なお、経口プレドニゾロンをスクリーニング時から開始し、治験薬投与後 8～72 週目にかけて、経口プレドニゾロンを 1 カ月毎に 10%ずつ、最小 2 mg まで漸減することとされた⁷⁾。観察期間は 72 週間と設定された。

無作為化された 38 例⁸⁾（プラセボ群 19 例、本剤群 19 例、以下同順）が ITT 集団とされ、有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団の FAS であった。中止例は 3 例（0 例、3 例）であり、中止理由は、併用禁止療法、同意撤回、治験責任医師の判断（各 1 例）であった。

主要評価項目である、割付時から初回再発⁹⁾までの期間は表 5 及び図 1 のとおりであり、本剤群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた。

5) 抗 AQP4 抗体陽性（過去に確認されたものも含む）、経口副腎皮質ステロイド剤内服中（仮登録前少なくとも 3 カ月間はプレドニゾロン換算で 5 mg 以上持続内服し、かつその間の変動量が仮登録時の 10%以内）であり、EDSS スコア 7 以下で、治験薬投与前 1 カ月に再発がなく神経学的に安定している患者

6) 公表文献（Neurology 2005; 64: 1270-2、Arch Neurol 2008; 65: 1443-8 等）におけるリツキシマブの投与前後の再発率の平均値（投与前 2.65 回/人年、投与後 0.29 回/人年）を参考に、プラセボ群における年間再発率を保守的に 0.79 回/人年（観察期間 60 週での累積無再発率は 40%）、本薬群での年間再発率を 0.0869 回/人年（観察期間 60 週での累積無再発率は 90%）と推定し、HR=0.115 のもと、有意水準両側 0.05、検出力 80%における必要症例数は 38 例（各群 19 例）、期待イベント数は 13 件とされた。

7) 仮登録前に内服していた経口副腎皮質ステロイド剤の投与量に準じた経口プレドニゾロンをスクリーニング検査の翌日から変更し、投与することとされた。

8) 治験薬の割付手順の不遵守により、プラセボ群を割り付けるべき薬剤番号の 1 つに実薬が割付けられ、プラセボ群の被験者 1 例において維持療法 1 クール目に本剤が投与された。

9) 再発の日は、①患者により報告された日、又は②MRI 等の客観的検査で再発が確認された日、のいずれか早い方とした。再発の定義は、患者により報告された症状、又は新たに生じた症状のうち、視神経、脊髄等の中枢神経病変として矛盾しない症状であり、かつ MRI による客観的異常（新しい T2 又は Gd 造影病変）を認めたものとした。ただし、視神経炎の再発については、以下の①～③をすべて満たすものとした。

①眼科的診察（視力、視野検査、中心フリッカー値等）での新たな異常

②MRI（新しい T2 又は Gd 造影病変）、又は電気生理学的検査（視覚誘発電位）のいずれかによる客観的な異常

③その原因が視神経炎によると思われるもの

表 5 再発例数及び割付時から初回再発までの期間 (FAS)

	プラセボ群	本剤群
評価例数	19	19
再発例数 (%)	7 (36.8)	0
再発までの週数 ^{a)}	38.4 ± 19.6	— ^{b)}
p 値 ^{c)}	p = 0.0058	

a) 平均値 ± 標準偏差

b) 算出不能

c) ログランク検定。有意水準両側 5%。

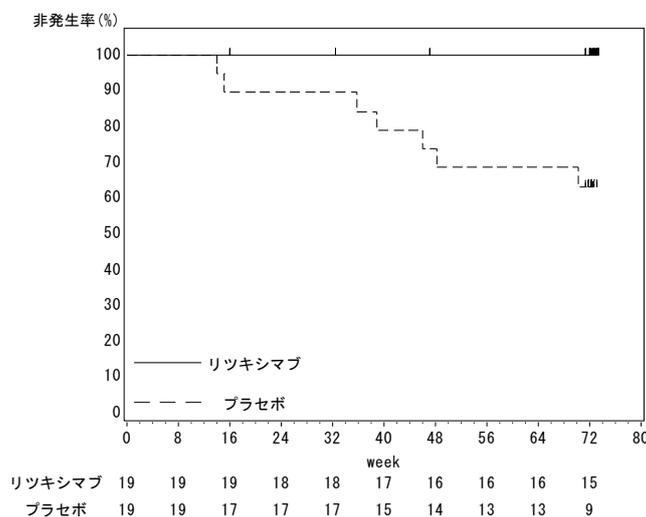


図 1 割付時から初回再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線 (FAS)

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群の 89.5%（17/19 例）、本剤群の 89.5%（17/19 例）に認められた。死亡例は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は、プラセボ群の 2 例（緑内障・眼出血、視力低下・白質病変、各 1 例）、本剤群の 3 例（脊椎圧迫骨折・爪感染、複視、子宮癌、各 1 例）に認められ、このうち爪感染、子宮癌は治験薬との因果関係が否定されていない。

治験薬との因果関係が否定できなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群の 63.2%（12/19 例）、本剤群の 89.5%（17/19 例）に認められ、主な事象は、注入に伴う反応（プラセボ群 0 例、本剤群 7 例、以下同順）、上咽頭炎（4 例、5 例）、膀胱炎（1 例、2 例）、頭痛（1 例、2 例）、リンパ球数減少（1 例、2 例）、発熱（0 例、2 例）、咽頭炎（0 例、2 例）、結膜炎（0 例、2 例）、蜂巣炎（0 例、2 例）、上気道の炎症（0 例、2 例）、下痢（4 例、1 例）、口内炎（2 例、0 例）、気管支炎（2 例、0 例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）及び心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: RIN-1 試験）の主要評価項目を初回再発までの期間としたことの適切性について、以下のように説明している。

- NMOSD は、重度の視神経炎及び横断性脊髄炎を特徴とする中枢神経の炎症性疾患であり、臨床症状として、視神経炎では高度の視力低下や視野欠損を生じ、失明に至る場合もある。また、脊髄炎により対麻痺や膀胱直腸障害を生じることが多い。再発時の障害が重度であることが多く、さらに、

再発エピソード毎に障害度が段階的に進行するため、長期的な予後には再発予防が重要である。したがって、再発を指標として本剤の NMOSD に対する有効性を評価することとした。

- RIN-1 試験における再発の定義⁹⁾は、多発性硬化症の 2010 年改訂 McDonald 診断基準 (Ann Neurol 2011; 69: 292-302) における再発の定義¹⁰⁾を参考に設定した。また、主治医による再発の判断だけでは医師の技量や経験に左右されること、臨床症状と MRI 所見が必ずしも一致しないこと等を考慮し、RIN-1 試験の主要評価項目では MRI による異常所見又は電気生理学的検査いずれかによる確認を必須とし、客観的に証明される再発のみを再発として取り扱うこととした。なお、国内多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドラインでは、NMOSD における再発として、神経症状が 24 時間以上持続し、発熱や感染症といった原因のないものと記載されているが、一定の評価尺度は定められていない。
- RIN-1 試験では独立した再発判定委員会は設置していなかったが、再発の判断のばらつきを最小限に抑えるため、3 名の NMOSD 専門家で構成された治験調整委員会による症例検討会¹¹⁾において、再発の評価の適切性についての検討を行った。
- 以上より、NMOSD 患者に対する本剤の有効性を評価する上で、RIN-1 試験の主要評価項目として「割付時から初回再発までの期間」を設定したことは適切であり、また、RIN-1 試験における再発の定義及び評価方法に問題はなかったと考える。

機構は、RIN-1 試験における再発のイベント数について、RIN-1 試験計画時の期待イベント数より少なくなった要因を考察するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- RIN-1 試験の症例数の設定⁹⁾に関して、公表文献 (Neurology 2005; 64: 1270-2、Arch Neurol 2008; 65: 1443-8 等) における本薬の投与前後の再発率の平均値 (投与前 2.65 回/人年、投与後 0.29 回/人年) を参考に、プラセボ群の年間再発率を保守的に 0.79 回/人年、本剤群の年間再発率を 0.087 回/人年と想定し、組入れに必要とされる症例数を各群 19 例 (計 38 例)、期待する再発イベント数を 13 回と設定した。
- RIN-1 試験で実際に認められたプラセボ群の再発イベント数は 7 回であり、再発率は、本剤群では再発が認められず、プラセボ群では 0.32 回/人年であり、年間再発率は想定よりも 4 割程度となった。その要因として、RIN-1 試験では経口副腎皮質ステロイド剤を内服中の患者を対象とし、徐々に併用する副腎皮質ステロイド剤を減量することとしたため⁷⁾、併用する副腎皮質ステロイド剤の減量が緩徐であったことが影響した可能性が考えられた。
- RIN-1 試験組入れ時の併用する副腎皮質ステロイド剤の投与量が有効性に与える影響について、ベースライン時の副腎皮質ステロイド剤の投与量別 (低用量 (プレドニゾロン換算 5~10 mg/日)、中用量 (同 11~20 mg/日) 及び高用量 (同 21~30 mg/日)) での再発例数の部分集団解析結果は表 6 のとおりであり、いずれの部分集団においてもプラセボ群では再発が認められた一方、本剤群では再発が認められず、併用する副腎皮質ステロイド剤の投与量は本剤の有効性に影響を及ぼさなかった。

10) 中枢神経の急性炎症性脱髄病変に特徴的な自覚症状又は他覚的な所見が 24 時間以上持続して認められるもので、発熱または感染症を伴わないもの。

11) 開鍵前に盲検下で実施された。

表6 ベースライン時の併用する副腎皮質ステロイド剤の投与量別の再発例数の部分集団解析 (RIN-1 試験、FAS)

	投与群	分類	評価例数	再発例数 (%)
ベースライン時の併用する副腎皮質ステロイド剤の投与量 ^{a)}	プラセボ群	低用量	6	2 (33.3)
	本剤群		5	0
	プラセボ群	中用量	9	2 (22.2)
	本剤群		10	0
	プラセボ群	高用量	4	3 (75.0)
	本剤群		4	0

a) プレドニゾロン換算

機構は、併用する副腎皮質ステロイド剤の投与量以外の被験者の背景因子別での再発の頻度を提示した上で、有効性に影響を及ぼす背景因子がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- RIN-1 試験において、背景因子別での再発例数の部分集団解析結果は表7のとおりであった。本剤群で再発が認められていないことから有効性への影響を評価することに限界はあるものの、いずれの背景因子別での解析においても、プラセボ群の再発の頻度に大きな差異は認められておらず、有効性に影響を及ぼす因子は特定されなかった。

表7 背景因子別での再発例数の部分集団解析結果 (RIN-1 試験、FAS)

	投与群	分類	評価例数	再発例数 (%)
体重 ^{a)}	プラセボ群	58 kg 未満	9	3 (33.3)
	本剤群		9	0
	プラセボ群	58 kg 以上	10	4 (40.0)
	本剤群		10	0
罹病期間 ^{a)}	プラセボ群	8.1 年未満	11	4 (36.4)
	本剤群		8	0
	プラセボ群	8.1 年以上	8	3 (37.5)
	本剤群		11	0
割付前2年間の再発	プラセボ群	なし	8	3 (37.5)
	本剤群		7	0
	プラセボ群	あり	11	4 (36.4)
	本剤群		12	0
ベースライン時のEDSSスコア ^{a)}	プラセボ群	3.5 未満	9	2 (22.2)
	本剤群		8	0
	プラセボ群	3.5 以上	10	5 (50.0)
	本剤群		11	0

a) 中央値で分類

機構は、本剤の有効性について、以下のように考える。

- NMOSD は再発毎に段階的に悪化すると考えられていること、また、最近の本邦で承認されたNMOSDの再発予防を目的とした他の医薬品の検証的試験においても、初回再発までの期間が主要評価項目として用いられていたことを考慮すると、初回再発までの期間を主要評価項目として本剤の有効性を評価することに問題はない。
- 再発の定義について、国内多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドラインにも記載されている再発の考え方を参考とし、MRIによる異常所見又は電気生理学的検査いずれかによる確認を必須とし、客観的に証明される再発のみを再発として取り扱ったことに大きな問題はない。
- RIN-1 試験における再発のイベント数は、本剤群では再発が認められず、プラセボ群の再発イベント数はRIN-1 試験計画時の期待イベント数より少ない回数であり、再発イベント数が少なかった要因として併用する経口副腎皮質ステロイド剤の減量が緩徐であったことが影響した可能性があるが、ベースライン時の副腎皮質ステロイド剤の投与量別の部分集団解析において、経口副腎皮質ステロイド剤の投与量によらず、プラセボ群では再発が認められている。なお、最終評価時点における経口副腎皮質ステロイド剤の減量割合はプラセボ群で 65.3%、本剤群で 75.1%であり、プラセボ群よ

り本剤群で減量割合が上回っていることから、経口副腎皮質ステロイド剤の減量が本剤の有効性を過大評価する方向に影響するものではなかった。

- また、有効性に影響を及ぼす背景因子の検討において、本剤の有効性に明らかに影響を及ぼす要因は認められていない。
- 以上を踏まえると、RIN-1 試験の主要評価項目の結果から本剤の有効性は示されている。

7.R.2 安全性について

7.R.2.1 既承認効能・効果における安全性プロファイルとの差異について

機構は、NMOSD 患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: RIN-1 試験）の安全性プロファイルと、既承認効能・効果のうち、NMOSD と同様に免疫の異常が関与する疾患であり、成人対象の効能・効果（天疱瘡、全身性強皮症）の臨床試験の安全性プロファイルとの差異について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、NMOSD 患者を対象とした RIN-1 試験及び既承認効能・効果の臨床試験¹²⁾における主な有害事象の発現状況は表 8 のとおりであり、天疱瘡及び全身性強皮症患者と比較して NMOSD 患者で特異的に認められた事象及び多く認められた事象はなく、NMOSD 患者と既承認効能・効果の患者の安全性プロファイルに大きな差異はないと考えることを説明した。

表 8 NMOSD、天疱瘡及び全身性強皮症患者を対象とした臨床試験における主な有害事象の発現状況

	NMOSD		天疱瘡		全身性強皮症	
	RIN-1 試験		PEMPHIX 試験		IDEC-C2B8 試験	
	プラセボ群	本剤群	MMF 群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	19	19	68	67	26	28
すべての有害事象	17 (89.5)	17 (89.5)	59 (86.8)	57 (85.1)	23 (88.5)	28 (100.0)
死亡	0	0	1 (1.5)	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	2 (10.5)	3 (15.8)	10 (14.7)	15 (22.4)	1 (3.8)	1 (3.6)
主な有害事象						
注入に伴う反応	0 (0.0)	7 (36.8)	6 (8.8)	15 (22.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
上咽頭炎	9 (47.4)	7 (36.8)	7 (10.3)	6 (9.0)	10 (38.5)	11 (39.3)
頭痛	3 (15.8)	4 (21.1)	6 (8.8)	10 (14.9)	0 (0.0)	1 (3.6)
咽頭炎	1 (5.3)	4 (21.1)	3 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	1 (5.3)	4 (21.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球数減少	1 (5.3)	2 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	2 (7.1)
発熱	0 (0.0)	2 (10.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜炎	0 (0.0)	2 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	4 (21.1)	1 (5.3)	10 (14.7)	3 (4.5)	1 (3.8)	3 (10.7)
好中球数減少	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.7)
白血球数減少	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.7)
肺動脈弁閉鎖不全症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)	5 (17.9)
C-反応性蛋白増加	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	3 (10.7)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (7.4)	7 (10.4)	0 (0.0)	1 (3.6)
口内炎	3 (15.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.7)

発現例数（発現割合（%））

機構は、本剤の最新の製造販売後情報（2021 年 11 月時点）において、新たな安全対策措置を行う必要がある事象等が認められていないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

12) 天疱瘡及び全身性強皮症の臨床試験の概要は以下のとおり。

海外第Ⅲ相試験（PEMPHIX 試験）：中等症～重症の尋常性天疱瘡患者を対象に、経口副腎皮質ステロイド剤併用下で、ダブルダミー法により本剤 1000 mg を投与 1、15、168 及び 182 日目に点滴静脈内投与、又は MMF 500 mg を 1 日 2 回 2 週間投与後、MMF 1 g を 1 日 2 回 50 週間で経口投与した実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験

国内第Ⅱ相試験（IDEC-C2B8 試験）：全身性強皮症患者を対象にプラセボ又は本剤 375mg/m² を 1 週間隔で 4 回点滴静脈内投与したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験

- 現在、本剤の添付文書において、infusion reaction、腫瘍崩壊症候群、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、血球減少（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、PML、間質性肺炎、心障害、腎障害、消化管穿孔・閉塞、血圧下降、可逆性後白質脳症症候群の事象について注意喚起を行っており、これらの事象について、本剤の最新の安全性定期報告書の調査期間¹³⁾において本邦で報告された副作用情報に基づきリスク評価を行った。その結果、重篤な事象として、腫瘍崩壊症候群（1 例 1 件）、B 型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎・肝炎の増悪（8 例 8 件）、肝機能障害・黄疸（6 例 6 件）、血球減少（43 例 56 件）、感染症（92 例 109 件）、PML（4 例 4 件）、間質性肺炎（2 例 2 件）、心障害（6 例 8 件）、腎障害（1 例 1 件）、消化管穿孔・閉塞（3 例 3 件）、可逆性後白質脳症症候群（1 例 1 件）が新たに収集されたが、これまでに報告された副作用の発現傾向と大きな差異はなく、新たな安全対策や追加の安全監視活動が必要な事象は認められなかった。
- また、本剤の最新の安全性定期報告書の調査期間において本邦で報告された副作用情報のうち、RMP の重要な潜在的リスクとして設定している免疫反応性の低下及び悪性腫瘍の発現についても新たな安全対策や追加の安全監視活動が必要な事象は認められておらず、重篤な未知の副作用として報告された事象¹⁴⁾についても、本剤以外の要因が考えられる等、新たな安全対策や追加の安全監視活動が必要な事象は認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

なお、次項以降において、本剤の作用機序及び添付文書における注意喚起並びに類似した作用機序を有し NMOSD に対する既承認薬であるイネビリズマブ（遺伝子組換え）の安全性プロファイルを踏まえ、infusion reaction、感染症関連の有害事象、白血球減少・好中球減少・リンパ球減少及び免疫グロブリン濃度の低下関連の有害事象、進行性多巣性白質脳症、B 型肝炎ウイルスの再活性化、悪性腫瘍関連の有害事象について、引き続き検討する（7.R.2.2～7.R.2.7）。

7.R.2.2 infusion reaction について

機構は、本剤の添付文書の「1. 警告」、「8. 重要な基本的注意」及び「11. 副作用」の項において infusion reaction が注意喚起されていることから、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: RIN-1 試験）における本剤投与による infusion reaction 関連の有害事象¹⁵⁾の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 添付文書の注意喚起¹⁶⁾に準じ、RIN-1 試験では infusion reaction の予防のため、各回投与の 30 分前に抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤の投与が規定された。

13) 調査単位期間：2020 年 11 月 18 日～2021 年 11 月 17 日

14) 5 件以上集積のある事象として、播種性血管内凝固症候群、血栓性微小血管症、血球貪食症候群、呼吸不全、骨髄抑制、消化管出血・潰瘍、心停止、心肺停止、クローン病、腎炎、静脈の塞栓及び血栓、脳梗塞、心膜炎、低体重出生児、移植拒絶反応、胆管狭窄が報告された。

15) 本剤投与当日又は翌日に発現した MedDRA PT 「注入に伴う反応」、「過敏症」、「アナフィラキシー反応」に該当する事象

16) 用法及び用量に関連する注意「7.1 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。」

- RIN-1 試験における infusion reaction 関連の有害事象の発現状況は、プラセボ群では認められず、本剤群のみで注入に伴う反応が7例 (36.8%) に認められたが、重篤な事象は認められず、認められた事象はいずれもグレード1又は2の事象であった。
- RIN-1 試験における infusion reaction の発現時期は表9のとおりであり、本剤の導入治療時に多く認められ、投与回数が増えるにつれ、infusion reaction の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

表9 本剤群に発現した infusion reaction の発現時期

	導入治療 (375 mg/m ²)				維持治療 (1000 mg)			
					第1コース ^{a)}		第2コース ^{a)}	
	1回目	2回目	3回目	4回目	1回目	2回目	1回目	2回目
評価例数	19	19	19	19	18	18	16	16
本剤群	7 (36.8)	4 (21.1)	0	1 (5.3)	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (6.3)	3 (18.8)

発現例数 (発現割合 (%))

a) 発現割合は未投与症例を除外して算出。

- infusion reaction の事象の発現について、既に添付文書の「1. 警告」、「8. 重要な基本的注意」及び「11. 副作用」の項で注意喚起を行っており、NMOSD 患者において新たな懸念は認められていないと考えることから、添付文書において更なる注意喚起は不要と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7.R.2.3 感染症関連の有害事象について

機構は、本剤による B 細胞減少作用に起因して感染症の発現が懸念されることから、感染症関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 国内第II/III相試験 (CTD 5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: RIN-1 試験) において、感染症関連の有害事象¹⁷⁾の発現状況は、表10のとおりであり、有害事象の発現割合はプラセボ群及び本剤群で同程度であった。また、重篤な有害事象は本剤群で1例 (爪感染) に認められ、本剤との因果関係は否定されていない。

表10 感染症関連の有害事象の発現状況 (RIN-1 試験)

	プラセボ群	本剤群
評価例数	19	19
すべての有害事象	12 (63.2)	14 (73.7)
重篤な有害事象	0	1 (5.3)
主な有害事象		
上咽頭炎	9 (47.4)	7 (36.8)
咽頭炎	1 (5.3)	4 (21.1)
膀胱炎	1 (5.3)	2 (10.5)
蜂巣炎	0	2 (10.5)
尿路感染	0	2 (10.5)
結膜炎	0	2 (10.5)
気管支炎	2 (10.5)	0

発現例数 (発現割合 (%))

- 感染症関連の事象の発現について、既に添付文書の「8. 重要な基本的注意」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」及び「11. 副作用」の項で注意喚起を行っており、NMOSD 患者において新たな懸念は認められていないことから、添付文書において更なる注意喚起は不要と考える。

17) MedDRA SOC 「感染症および寄生虫症」に含まれる事象

機構は、以上の申請者の説明を了承するが、本剤の既承認効能・効果（天疱瘡及び全身性強皮症以外の効能・効果も含む）と異なり、NMOSD 患者に対して本剤を長期的に繰り返し投与されることが想定されることを踏まえると、本剤投与による感染症のリスクが増加する可能性があることから、製造販売後において引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.2.4 白血球減少・好中球減少・リンパ球減少関連の有害事象及び免疫グロブリン濃度の低下について

機構は、本剤投与による白血球減少・好中球減少・リンパ球減少関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように説明した。

- 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: RIN-1 試験）において、血球減少関連の有害事象¹⁸⁾の発現割合は、プラセボ群 5.3%（1/19 例：リンパ球数減少 1 例）、本剤群 10.5%（2/19 例：リンパ球数減少 1 例、好中球数減少・白血球数減少 1 例）であり、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されていない。本剤群の 1 例に認められた白血球数減少及び好中球数減少のみグレード 3 であったが、発現後 5 日目に無処置にて回復が確認されており、その他の事象はすべてグレード 1 であった。
- 白血球減少・好中球減少・リンパ球減少関連の事象の発現について、既に添付文書の「8. 重要な基本的注意」及び「11. 副作用」の項で注意喚起を行っており、NMOSD 患者において新たな懸念は認められていないことから、添付文書において更なる注意喚起は不要と考える。

機構は、本剤の既承認効能・効果（天疱瘡及び全身性強皮症以外の効能・効果も含む）と比較して NMOSD では本剤の投与が長期に及ぶ可能性があることから、本剤投与による免疫グロブリン濃度の低下関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- RIN-1 試験では、本剤群のみ免疫グロブリンが低下することが想定されることから、盲検性を維持するため、免疫グロブリン検査を実施していなかった。
- SLE 患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（参考 CTD 5.3.5.4-1: IDEC-C2B8-A1 試験）では、本薬との関連性が否定できない IgG 減少が 1000 mg 群の 2 例に認められ、IgM 及び IgA については本剤との関連性が否定できない異常値は認められなかった。
- 本剤投与により B 細胞が減少することで抗体産生が損なわれ、免疫グロブリンの低下が生じる可能性があるが、再発又は難治性の indolent B 細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした国内第Ⅱ相試験（IDEC-C2B8-2 試験）¹⁹⁾では免疫グロブリン値は安定していた。本剤を長期間投与した未治療の CD20 陽性の indolent B 細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした国内第Ⅱ相試験（IDEC-C2B8-6 試験）²⁰⁾における免疫グロブリンの推移について、寛解導入療法及び維持療法の期間において、寛解

18) MedDRA HLT「好中球減少症」、「白血球減少症」、「血小板減少症」に含まれる事象及び PT「好中球数減少」、「白血球数減少」、「リンパ球数減少」、「顆粒球数減少」、「好中球数異常」、「桿状核好中球数減少」、「白血球数異常」、「汎血球減少症」、「血小板数減少」に該当する事象

19) 再発又は難治性の indolent B 細胞性リンパ腫患者を対象に、本剤 375 mg/m² を 1 週間隔で 4 回投与する非盲検非対照試験

20) 未治療の CD20 陽性の indolent B 細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象に、寛解導入療法として本剤 375 mg/m² と CHOP を併用する R-CHOP レジメンを 3 週間隔で 6 回（6 サイクル）投与した後、21 日後（第 7 サイクル）及び 42 日後（第 8 サイクル）に本剤 375 mg/m² を投与し（第 1～8 サイクルで 29 週間）、維持療法として第 8 サイクルを基点に 8 週間後から本剤 375 mg/m² を 8 週間隔で最大 12 回（12 サイクル、96 週間）投与する非盲検非対照試験

導入療法の期間に免疫グロブリンの低下が認められ、維持療法期間中はその低値が継続したが、観察期間に回復傾向を示した。

- NMOSD においては本剤の維持治療を実施することから、本剤を長期的に繰り返し投与されることが想定され、長期投与により B 細胞枯渇期間が長くなることから、免疫グロブリン低下の発現リスクが増す可能性が考えられる。しかしながら、添付文書の「8. 重要な基本的注意」の項で、既に末梢血リンパ球の減少とともに免疫グロブリンが減少した例が報告されていること及び免疫抑制作用により細菌やウイルスによる感染症が生じる又は悪化する可能性があることを注意喚起しており、追加の注意喚起は不要と考える。

機構は、申請者の説明を了承するが、白血球減少・好中球減少・リンパ球減少及び免疫グロブリン濃度の低下は本剤の作用機序から想定される事象であること、RIN-1 試験において本剤が投与された NMOSD 患者数及び投与期間は限られていることから、本剤を長期的に繰り返し投与した場合の白血球減少・好中球減少・リンパ球減少及び免疫グロブリン濃度低下と感染症との関連について、製造販売後において引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.2.5 進行性多巣性白質脳症について

機構は、本剤投与による PML の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように説明した。

- 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: RIN-1 試験）において、本剤投与後に PML が疑われる症例は認められなかった。
- 本剤の最新の安全性定期報告書の調査期間¹³⁾において、PML の副作用報告が新たに 4 例 4 件収集されており、本邦において本剤が承認されて以降 47 例 47 件集積されている。最新の国内外の製造販売後情報（2021 年 11 月時点）において、本剤を投与した患者における PML の累積報告数は 1072 例であり、海外において本剤が投与された NMOSD 患者で PML が発現した症例が 4 件確認されているが、NMOSD が PML 発現のリスク因子になることを示唆する情報は報告されていない。
- 進行性多巣性白質脳症診療ガイドライン 2020（プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班）では、PML 発症に関連する薬剤である副腎皮質ステロイド剤、アルキル化剤等の抗がん剤、免疫抑制剤、生物由来製品等の PML 発症の頻度に基づきリスク分類がされており、本薬の PML 発症の頻度は 1/30000 とされている。
- PML について、既に添付文書の「11. 副作用」の項で注意喚起を行っており、NMOSD 患者において新たな懸念は認められていないことから、添付文書において更なる注意喚起は不要と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承するが、PML は発症した場合、致命的又は機能障害を残すことが多く、重篤な副作用に繋がるおそれがあることから、添付文書の重大な副作用での注意喚起を徹底する必要があると考える。また、RIN-1 試験において本剤が投与された NMOSD 患者数及び投与期間は限られていることから、製造販売後において引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.2.6 B 型肝炎ウイルスの再活性化について

機構は、本剤投与による B 型肝炎ウイルスの再活性化の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: RIN-1 試験）では、被験者の安全確保のため、B 型肝炎ウイルス陽性患者を除外基準として設定しており、B 型肝炎ウイルスの再活性化は認められなかった。
- 本剤の最新の安全性定期報告書の調査期間¹³⁾において、B 型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎・肝炎の増悪が新たに 8 例 8 件収集され、本邦において本剤が承認されて以降 289 例 289 件集積されているが、これまでに報告された副作用の発現傾向と大きな差異はなく、新たな安全対策や追加の安全監視活動が必要な事象は認められなかった。
- B 型肝炎治療ガイドライン（B 型肝炎治療ガイドライン.日本肝臓学会; 2021）において、本剤等の抗 CD20 モノクローナル抗体を含む強力な免疫抑制・化学療法を行う際は、非活動性キャリアを含めた HBs 抗原陽性例及び既往感染者からの再活性化に十分注意する必要があること、血液悪性腫瘍に対する本剤と副腎皮質ステロイド剤の併用療法による再活性化は劇症化率が高く、劇症化した場合の死亡率が高いことが注意喚起されており、また、免疫抑制・化学療法を行う際は、肝機能異常の有無に関わらず HBV 感染をスクリーニングする必要があるとされている。
- B 型肝炎ウイルスキャリアの患者について、添付文書の「1. 警告」、「8. 重要な基本的注意」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」及び「11. 副作用」の項で、B 型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがあるため、本剤の治療期間中及び治療終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行う等、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意するよう、注意喚起を行っている。NMOSD においても、B 型肝炎ウイルスの再活性化について、添付文書の警告、重要な基本的注意及び重大な副作用等で行っている注意喚起を引き続き徹底する必要があると考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7.R.2.7 悪性腫瘍関連の有害事象について

機構は、本剤による B 細胞減少作用が悪性腫瘍のリスクと関連する可能性が否定できないと考えることから、悪性腫瘍関連の有害事象²¹⁾の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: RIN-1 試験）では、悪性腫瘍関連の有害事象として、本剤群で子宮癌 1 例が認められ、重篤な有害事象と判断され、因果関係は否定されていない。当該症例は、RIN-1 試験の本剤投与開始から 519 日目（本剤の投与終了の 167 日後）に子宮癌が認められた事象であり、子宮全摘出手術が実施され、転帰は回復であった。子宮癌の発症時期は不明であり、本剤投与以前から悪性腫瘍が存在した可能性や、偶発的に発現した可能性も否定できないと考える。そのため、現時点で NMOSD 患者に対する本剤の悪性腫瘍関連の有害事象の発現の懸念は認められていないと考えられることから、添付文書における注意喚起は不要と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承するが、本剤投与に伴う B 細胞減少作用により悪性腫瘍の発現が増加する可能性は否定できず、RIN-1 試験において本剤が投与された NMOSD 患者数及び投与期間は限

21) MedDRA SOC 「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に含まれる事象

られていることから、悪性腫瘍関連の事象について、製造販売後において引き続き情報収集する必要がある。

7.R.3 臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- NMOSD は、重度の視神経炎及び横断性脊髄炎を特徴とする中枢神経の炎症性疾患であり、その疾患概念は経時的に変化してきた。2006年に Wingerchuk らの診断基準 (Neurology 2006; 66: 1485-9) により、視神経炎と急性脊髄炎のいずれも満たす場合、視神経脊髄炎と診断されるようになった。その後、血清中の抗 AQP4 抗体が病態に関与することが解明され、抗 AQP4 抗体陽性の患者においては、脳症候群を呈することも稀ではなく、脳症候群を主な症状として発症する症例も存在することが明らかになり、抗 AQP4 抗体陰性の患者については、NMOSD の病態は明確になっていないが、抗 MOG 抗体の関与が示唆される等、病因の異なる複数の疾患群が含まれていると推測されている。2015年には、新たな国際診断基準が作成され、NMOSD を総称として用いることが提唱された (Neurology 2015; 85: 177-89)。
- 国内多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドラインにおいて、NMOSD の治療は、急性増悪期の治療と再発予防（進行抑制）の治療に分けられている。急性増悪期の治療では、神経症状の回復を促すため、主にステロイドパルス療法が第一選択とされており、ステロイドパルス療法の効果が不十分な場合は、血漿浄化療法も実施される。再発予防（進行抑制）の治療では、副腎皮質ステロイド剤の他、免疫抑制剤であるアザチオプリン又は MMF を投与することが推奨されているが、アザチオプリン又は MMF はいずれも NMOSD に対する適応を取得していない。
- 近年、本邦では、2019年11月にエクリズマブ（遺伝子組換え）、2020年6月にサトラリズマブ（遺伝子組換え）、2021年3月にイネビリズマブ（遺伝子組換え）が、それぞれ「視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防」の効能・効果で承認されている。
- 既承認薬剤であるエクリズマブ（遺伝子組換え）、サトラリズマブ（遺伝子組換え）及びイネビリズマブ（遺伝子組換え）と本剤との使い分けについて、直接比較した臨床試験は行われていないことから有効性及び安全性の比較検討には限界があるものの、いずれの製剤でも NMOSD の再発発作抑制が認められていることから、以下の点を考慮し、患者の状態に応じて、安全性、利便性及び患者背景から、薬剤が選択されるものと考える。
 - ▶ 既承認薬剤との作用機序の差異について、エクリズマブ（遺伝子組換え）は抗補体（C5）抗体であり、C5 と特異的に結合し、補体活性化における C5 の開裂を阻害する。サトラリズマブ（遺伝子組換え）は抗 IL-6 受容体抗体であり、IL-6 受容体に特異的に結合し、IL-6 シグナル伝達を阻害する。イネビリズマブ（遺伝子組換え）は抗 CD19 抗体であり、B 細胞特異的表面抗原である CD19 に特異的に結合し、CD19 陽性 B 細胞を減少させる。一方、本剤は抗 CD20 抗体製剤であり、エクリズマブ（遺伝子組換え）及びサトラリズマブ（遺伝子組換え）とは異なる作用機序を有し、イネビリズマブ（遺伝子組換え）とは同様に B 細胞を減少させる作用機序を有するが、標的分子が異なる。
 - ▶ 既承認薬剤との安全性の差異について、エクリズマブ（遺伝子組換え）では髄膜炎菌感染症のリスクが、サトラリズマブ（遺伝子組換え）では IL-6 シグナル阻害に起因する炎症反応惹起、好中球遊走、B 細胞からの抗体産生増強等の生体防御反応の抑制による感染症の重篤化のリス

クが、イネビリズマブ（遺伝子組換え）及び本剤では B 細胞の減少による感染症のリスクが懸念される。

- ▶ 既承認薬剤との用法・用量の差異について、維持治療における用法は、エクリズマブ（遺伝子組換え）は 2 週毎に 1 回点滴静脈内投与、サトラリズマブ（遺伝子組換え）は 4 週毎に 1 回皮下投与、イネビリズマブ（遺伝子組換え）は 6 カ月毎に 1 回点滴静脈内投与する製剤であり、本剤は 6 カ月毎に 2 週間隔で 2 回点滴静脈内投与する製剤である。本剤は、エクリズマブ（遺伝子組換え）とサトラリズマブ（遺伝子組換え）よりも投与間隔が長く、イネビリズマブ（遺伝子組換え）と同様の投与間隔である。
- 今般、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: RIN-1 試験）において、抗 AQP4 抗体陽性の NMOSD 患者に対する本剤の有効性及び安全性が示された。
- 以上より、本剤は NMOSD 患者の再発予防に対する治療選択肢の一つとなると考える。

機構は、提示された臨床試験成績等を踏まえると、本剤は、NMOSD 患者の再発予防に対する治療選択肢の一つとなると考え、申請者の説明を了承した。

7.R.4 効能・効果について

機構は、効能・効果の設定根拠及び適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: RIN-1 試験）は、抗 AQP4 抗体陽性の脊髄炎又は視神経炎のいずれかの既往がある患者のうち、経口副腎皮質ステロイド剤を内服しており、治験薬投与前 1 カ月間で再発がなく、神経学的に安定している患者を対象として実施された。
- 2014 年から開始された RIN-1 試験では、2006 年の視神経脊髄炎の診断基準（Neurology 2006; 66: 1485-9）又は 2007 年の視神経脊髄炎スペクトラムの基準（Lancet Neurol 2007; 6: 805-15）に該当する限局型視神経脊髄炎患者が組み入れられた。その後、2015 年に NMOSD の国際診断基準（Neurology 2015; 85: 177-89）により NMOSD の疾患概念が整理され、RIN-1 試験の対象とされた限局型視神経脊髄炎も含めて、NMOSD として診断されるようになった。RIN-1 試験の対象患者には、2015 年の NMOSD 国際診断基準において新たに定義された、主要臨床症候が最後野症候群又は脳に関する症候²²⁾のいずれかを有する抗 AQP4 抗体陽性の NMOSD 患者が含まれなかったことを除き、概ね 2015 年 NMOSD 国際診断基準に基づく抗 AQP4 抗体陽性の NMOSD に該当する患者が対象患者に含まれている。
- 2015 年の NMOSD 国際診断基準では、NMOSD の疾患概念は抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD と抗 AQP4 抗体陰性 NMOSD で区別されており、RIN-1 試験では抗 AQP4 抗体陽性の NMOSD 患者のみを対象としており、抗 AQP4 抗体は治療や病期によっては陰性化することがあるため、抗 AQP4 抗体陽性の患者には、過去に抗 AQP4 抗体陽性が確認された患者も含めることとした。RIN-1 試験の投与対象を踏まえ、本剤の製造販売後の投与対象においても抗 AQP4 抗体陽性の患者に投与するよう添付文書の「5. 効能又は効果に関連する注意」の項に注意喚起を設定した。
- したがって、本剤の効能・効果を「視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防」と設定することに問題はないと考えた。

22) 「急性脳幹症候群」、「NMOSD に典型的な間脳の MRI 病変を伴う症候性ナルコレプシーあるいは急性間脳症候群」、「NMOSD に典型的な MRI 病変を伴う症候性大脳症候群」の少なくとも 1 つが該当する場合

機構は、以下のように考える。

- NMOSDの疾患概念及び診断基準は、2006年の視神経脊髄炎の診断基準及び2007年の視神経脊髄炎スペクトラムの診断基準から、2015年のNMOSD国際診断基準にかけて改訂されており、現在の国内多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドラインにおいて、本邦におけるNMOSDの診断基準では2015年のNMOSD国際診断基準が示されている。2015年のNMOSD国際診断基準では、視神経炎と急性脊髄炎の他に主要臨床症候として最後野症候群、急性脳幹症候群等が含まれており、これらの患者はRIN-1試験では組み入れられていないが、これらの患者もRIN-1試験に組み入れられた患者と同様の病態を有しており、現在の最新の診断基準ではNMOSDとして診断されること、視神経炎及び急性脊髄炎の再発による失明や対麻痺のリスクがあることを考慮すると、本剤の投与対象とすることに問題はない。
- RIN-1試験では抗AQP4抗体陽性の患者のみを対象としたことを踏まえると、本剤の投与対象を抗AQP4抗体陽性のNMOSD患者とすることは適切である。
- 以上を踏まえると、効能・効果をNMOSDとし、添付文書の「5. 効能又は効果に関連する注意」の項に抗AQP4抗体陽性の患者に投与するよう注意喚起をすることに問題はないと考えるが、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 用法・用量の適切性について

機構は、用法・用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: RIN-1 試験）では、導入治療の用法・用量として、本剤の B 細胞性非ホジキンリンパ腫等の既承認効能・効果における用法・用量である本剤 375 mg/m² を 1 週間隔で 4 回点滴静脈内投与と設定した。また、維持治療の用法・用量として、国内多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン及び欧州神経学会議のガイドライン（Eur J Neurol 2010; 17: 1019-32）における NMOSD に対する本薬の用法及び用量や本剤による B 細胞枯渇持続期間の報告（Neurology 2005; 64: 1270-2）を参考に、初回投与から 6 カ月後及び 12 カ月後に本剤 1000 mg を 2 週間隔で 2 回点滴静脈内投与と設定した（6.R.1 参照）。
- 本剤は、NMOSD の再発予防を目的に使用される治療薬であり、RIN-1 試験において、初回投与後 4 週時点で本剤群の全例の血中 B 細胞（CD19 陽性細胞）が枯渇し、観察期間である 72 週間枯渇状態が維持されており（表 3）、プラセボ群では再発が認められた一方、本剤群では再発が認められなかった。また、RIN-1 試験の安全性について、既承認効能と同様の安全性プロファイルと考えられ、懸念は認められなかった（7.2.1 参照）。さらに、日本人 SLE 患者を対象とした本剤の国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（参考 CTD 5.3.5.4-1: IDEC-C2B8-A1 試験）において、本剤 1000 mg を 2 週間隔で 2 回点滴静脈内投与したときの安全性に問題は認められなかった（7.1.1 参照）。
- NMOSD は再発を繰り返すことで障害が悪化する疾患であり、B 細胞枯渇状態を維持し、再発の回数を抑えることが重要であることから、既承認の効能・効果における用法・用量では本剤の投与回数の上限が規定されている効能・効果もあるが、NMOSD における用法・用量では投与回数の上限

は設定しなかった。なお、RIN-1 試験を完了した 33 例を対象に本剤を継続投与する臨床研究²³⁾が実施されており、当該臨床研究では重篤な有害事象が 6 例（大腿骨骨折・急性胆管炎・尿路感染・誤嚥性肺炎・下部消化管出血・胆管炎、眼瞼下垂・上気道の炎症、脊髄症・薬疹・急性腎盂腎炎、変形性関節症、尿閉、カンピロバクター胃腸炎、各 1 例）に認められ、尿路感染、眼瞼下垂、上気道の炎症、急性腎盂腎炎及びカンピロバクター胃腸炎では本剤との因果関係が否定されていないが、いずれも転帰は軽快又は回復であった。

- 以上より、申請時の用法・用量は、「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 1 週間間隔で 4 回点滴静注する（導入治療）。その後、6 カ月毎を目安に 1 回量 1,000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回点滴静注する（維持治療）。」と設定したが、RIN-1 試験における用法・用量と同様に、初回投与から 6 カ月後に維持治療を行うことが明確になるよう、申請時の用法・用量を以下のように修正することとした。

（用法・用量案）

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（導入治療）。その後、初回投与から 6 カ月毎を目安に 1 回量 1,000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回点滴静注する（維持治療）。

（下線部追加、取消線部削除）

機構は、以下のように考える。

- 用法・用量について、RIN-1 試験における用法・用量と同様に、導入治療の用法・用量を既承認効能・効果の用法・用量である本剤 375 mg/m² を 1 週間隔で 4 回点滴静脈内投与とすること、維持治療の用法・用量を国内多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン等を参考に初回投与から 6 カ月毎に本剤 1000 mg を 2 週間隔で 2 回点滴静脈内投与とすることに特段の問題はない。
- 用法・用量の適切性については、専門協議における検討も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5.2 本剤の投与中止について

機構は、どのような場合に本剤の投与中止を考慮する必要があると考えられるのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- NMOSD は再発時の症状が重度であることが多く、失明や横断性脊髄障害による完全対麻痺、全感覚脱失、膀胱直腸障害などを来し、重度の後遺症を残す場合もあることから、本剤投与により再発頻度の抑制が認められる場合には、本剤の投与を中止する必要はない。
- 一方、本剤は血中の B 細胞を枯渇させるため、本剤の投与に伴う B 細胞数減少及び B 細胞数減少に起因する免疫グロブリン減少とそれに伴う感染症等のリスクが懸念されることから、本剤を継続投与しても、B 細胞数の減少が維持されず、NMOSD の再発頻度が継続投与前と比較して明らかに減少していない場合や安全性上懸念すべき事象が認められた場合には、本剤の投与中止と他治療への移行

23) RIN-1 試験を完了し、16 週以上 6 カ月未満経過した抗 AQP4 抗体陽性の日本人 NMOSD 患者（33 例）を対象にして、本剤を継続投与したときの安全性及び有効性が検討された。初回の本剤の投与方法は、本剤 375 mg/m² を 1 週間隔で 4 回点滴静注とされたが、安全管理のもと、本剤 1000 mg を 2 週間隔で 2 回点滴静注から始めてもよいこととされた。初回投与以降の投与は、リンパ球数（CD19 又は CD20 陽性細胞）を目安として、CD19 又は CD20 陽性 B 細胞のいずれかが 1% 以上に上昇した場合に本剤 1000 mg を 2 週間隔で 2 回点滴静注を行うこととされ、33 例中 26 例に再投与が実施された。本剤の投与回数の中央値は 3 回であり、最大で 5 回投与された。

を検討すべきと考える。

- 以上より、添付文書では、本剤を一定期間投与後、再発の頻度について検討し、再発の頻度の減少が認められていない場合には本剤による治療の中止を検討するよう注意喚起する。

次に、機構は、本剤の投与中止後のB細胞減少作用の持続期間について説明するよう申請者に求めた。申請者は、以下のように説明した。

- B細胞数の減少の持続期間について、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: RIN-1 試験）では最終投与6カ月後においてもB細胞の減少が持続していた（表3）。また、未治療のCD20陽性の indolent 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）²⁴では本剤の最終投与からのB細胞の枯渇が確認できた期間の平均値は155.5日、B細胞の投与前の数値以上への回復が確認された時点までの期間の平均値は353.8日であり、本剤の投与中止後もB細胞数の減少が持続していた。
- 以上より、本剤投与中止後も患者の状態を十分に観察し、長期間B細胞減少作用が持続することによる感染症の発現等に注意する必要があると考えるため、添付文書において投与中止後も定期的に血液検査を行う等、感染症の症状に注意し、患者の状態を十分に観察する旨を引き続き注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

- NMOSDに対する本剤の治療目的は再発予防であり、NMOSDは再発を繰り返すことで障害が悪化する疾患であることを考慮すると、本剤投与により再発頻度の抑制が認められる場合、本剤の投与を中止する必要はないとの申請者の説明に問題はない。
- 本剤投与中の患者において再発が認められた場合には、本剤とは作用機序が異なるNMOSDの再発予防を目的とした他の医薬品が存在することも踏まえ、本剤を継続することのリスク及びベネフィットを考慮した上で、本剤の投与中止を判断するとの申請者の説明に問題はなく、添付文書において注意喚起することは適切である。
- 本剤の投与中止後もB細胞数の減少が長期間持続すると考えられることから、投与中止後においても感染症等の発現に注意して観察を行う必要があるとの申請者の説明に問題はなく、添付文書において引き続き注意喚起することは適切である。なお、投与中止後の有害事象の発現状況等については、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要がある。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

機構は、提示された臨床試験成績を踏まえると、臨床試験に組み入れられた症例数は極めて限られており、製造販売後も引き続き本剤の安全性について検討する必要があると考えることから、感染症（白血球減少・好中球減少・リンパ球減少、免疫グロブリンの低下を含む）、PML、悪性腫瘍について、製造販売後調査において情報収集する必要があると考える。

24) CD20陽性の indolent B細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象に、CHOP療法を行う2日前に本剤 375 mg/m²を投与し、それを3週間隔で6回投与する、又は、CHOP療法を3週間隔で6回行った1カ月後から、本剤 375 mg/m²を1週間隔で6回投与した国内第Ⅱ相試験

なお、申請者は、本剤の製造販売後調査として、本剤が投与された NMOSD 患者を対象に、使用実態下における本剤の安全性を検討することを目的として、観察期間を 4～8 年、予定症例数を 200 例とする特定使用成績調査を実施予定であると説明している。

機構は、製造販売後の検討事項の適切性については、専門協議における検討も踏まえて最終的に判断したいと考える。

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、本品目の NMOSD の再発予防に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は NMOSD 患者に対する治療選択肢の一つを提供するものであり、臨床的意義があると考え。また、機構は、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項の適切性等については、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4年5月12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3年10月29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 有効性及び効能・効果について

機構は、NMOSDに対する本剤の有効性及び効能・効果について、以下のように考えた。

- 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: RIN-1 試験）におけるプラセボ群の再発のイベント数は RIN-1 試験計画時の期待イベント数より少ない回数であり、再発イベント数が少なかった要因として併用する経口副腎皮質ステロイド剤の減量が緩徐であったことが影響した可能性があるが、ベースライン時の副腎皮質ステロイド剤の投与量別の部分集団解析において、経口副腎皮質ステロイド剤の投与量によらず、プラセボ群での再発が認められている。また、有効性に影響を及ぼす背景因子の検討において、本剤の有効性に明らかに影響を及ぼす要因は認められていない。したがって、RIN-1 試験の主要評価項目の結果から本剤の有効性は示されている（審査報告 (1) 7.R.1 参照）。
- 現在の国内多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドラインに示されている NMOSD の診断基準（2015 年の NMOSD 国際診断基準（Neurology 2015; 85: 177-89））では、視神経炎と急性脊髄炎の他に主要臨床症候として最後野症候群、急性脳幹症候群等が含まれており、これらの患者は RIN-1 試験では組み入れられていないが、これらの患者も RIN-1 試験に組み入れられた患者と同様の病態を有しており、現在の最新の診断基準では NMOSD として診断されること、視神経炎及び急性脊髄炎の再発による失明や対麻痺のリスクがあることを考慮すると、本剤の投与対象とすることに問題はない。また、RIN-1 試験では抗 AQP4 抗体陽性の患者のみを対象としたことを踏まえると、本剤の投与対象を抗 AQP4 抗体陽性の NMOSD 患者とすることは適切である（審査報告 (1) 7.R.4 参照）。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

1.2 用法・用量について

機構は、NMOSD に対する本剤の用法・用量について、以下のように考えた（審査報告（1）6.R.1 及び 7.R.5.1 参照）。

- 用法・用量について、RIN-1 試験における用法・用量と同様に、導入治療の用法・用量を既承認効能・効果の用法・用量である本剤 375 mg/m²を 1 週間隔で 4 回点滴静脈内投与とすること、維持治療の用法・用量を国内多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン等を参考に初回投与から 6 カ月毎に本剤 1000 mg を 2 週間隔で 2 回点滴静脈内投与とすることに特段の問題はない。
- 本剤の投与中止後も B 細胞数の減少が長期間持続すると考えられることから、投与中止後においても感染症等の発現に注意して観察を行う必要があることから、添付文書において引き続き注意喚起することは適切である。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員から、以下の意見が示された。

- 本剤の投与開始直後において、B 細胞が枯渇状態であっても NMOSD の再発が起こる可能性があるとの報告がある（Mult Scler Relat Disord 2021; 54: 103143）ため、RIN-1 試験では経口副腎皮質ステロイド剤が併用されるデザインであったことを情報提供する必要があると考える。
- NMOSD に対する本剤の用法・用量は、導入治療では体表面積当たりの用量となっている一方で、維持治療では固定用量となっていることから、維持治療の用量は、体表面積にかかわらず、本剤 1000 mg を投与することが分かるように用法・用量に記載すべきである。

以上を踏まえ、機構は、医療従事者向け情報提供資料において、本剤は投与開始直後に NMOSD の再発が起こる可能性があるとの報告あること及び RIN-1 試験における本剤投与開始時の経口副腎皮質ステロイド剤の併用方法について医療現場に情報提供するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。また、機構は、本剤の用法・用量を以下のように整備するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[用法・用量]

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。その後、初回投与から 6 カ月毎に 1 回量 1,000 mg/body（固定用量）を 2 週間間隔で 2 回点滴静注する。

1.3 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.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 11 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 12 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 11 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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（Stevens-Johnson 症候群: SJS）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）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（PML） ・ 間質性肺炎 ・ 心障害 ・ 腎障害 ・ 消化管穿孔・閉塞 ・ 血圧下降 ・ 可逆性後白質脳症症候群（RPLS） ・ 腫瘍崩壊症候群（TLS） 	<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"> ・ NMOSD における長期の安全性^{a)}
有効性に関する検討事項 ^{b)}		
該当なし		

a) 本申請にあたり、追加された安全性検討事項

b) 本申請に関連する有効性に関する検討事項のみ記載

表 12 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、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動 ^{a)}	追加のリスク最小化活動 ^{a)}
<ul style="list-style-type: none"> ・ NMOSD における市販直後調査 ・ NMOSD における特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・ NMOSD における医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ・ NMOSD における市販直後調査

a) 本申請に関連する追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動のみ記載

以上を踏まえ、機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。申請者は、NMOSD 患者を対象として、表 13 に示す特定使用成績調査を実施することを説明した。

表 13 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下での本剤の長期使用における安全性に関する情報を収集する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤が投与された NMOSD 患者
観察期間	4～8 年間
予定症例数	200 例
主な調査項目	患者背景（性別、年齢、体重、主要臨床症候、合併症、前治療薬等） 本剤の投与状況（投与日、投与量、前投薬、中止理由等） 併用薬の投与状況 臨床検査値（白血球数、好中球数、リンパ球数、B 細胞百分率、免疫グロブリン（IgM、IgG）等） 有害事象 再発状況（再発の有無、ステロイドパルスの有無、血漿浄化療法の有無等）

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。

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 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.1-2）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、承認申請された用法・用量を以下のように整備し、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。なお、本剤は本申請に係る効能・効果で希少疾病用医薬品に指定されていることから、本申請に係る効能・効果の再審査期間は 10 年間と設定することが適切と判断する。

[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. 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. 全身性強皮症
9. 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡
10. 視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防
11. 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
12. 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²⁵⁾）

[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。
- <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。

25) 点線部は、令和 3 年 12 月 24 日付で製造販売承認事項一部変更承認された。

＜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、後天性血栓性血小板減少性紫斑病及び全身性強皮症に用いる場合＞

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。

＜難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡に用いる場合＞

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 1,000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回点滴静注する。

＜視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防に用いる場合＞

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。その後、初回投与から 6 カ月毎に 1 回量 1,000 mg/body（固定用量）を 2 週間間隔で 2 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 1～4 mg/mL に希釈調製し使用する。

（下線部追加 ²⁵⁾）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AQP4	Aquaporin-4	アクアポリン4
AUC	Area under the serum concentration versus time curve	血清中濃度－時間曲線下面積
CD19	Cluster of Differentiation 19	－
CD20	Cluster of Differentiation 20	－
CHOP	Cyclophosphamide、Doxorubicin、Vincristine Prednisolone/Prednisone/Methylprednisolone	シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン及びPSL
C _{max}	maximum drug Concentration	最高血清中濃度
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
EDSS	Expanded Disability Status Scale	総合障害度評価尺度
ELISA	Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay	酵素結合免疫吸着法
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
Gd	Gadolinium	ガドリニウム
HLT	High-Level Terms	高位用語
HBs	Hepatitis B surface	B型肝炎ウイルス表面
HBV	Hepatitis B Virus	B型肝炎ウイルス
IgA	Immunoglobulin A	免疫グロブリンA
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリンG
IgM	Immunoglobulin M	免疫グロブリンM
IL-6	Interleukin 6	インターロイキン6
ITT	Intention to Treat	治療企図（解析）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MMF	Mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸モフェチル
MOG	Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein	ミエリンオリゴデンドロサイト糖たん白質
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴画像診断
NMOSD	Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders	視神経脊髄炎スペクトラム障害
PML	Progressive Multifocal Leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PT	Preferred Term	基本語
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画書
SLE	Systemic Lupus Erythematosus	全身性エリテマトーデス
SOC	System Organ Class	器官別大分類
t _{1/2}	Elimination Half-life	消失半減期
V	Volume of Distribution	分布容積
国内多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン	－	多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. 医学書院; 2017
機構	－	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	－	リツキサン点滴静注 100 mg、同点滴静注 500 mg
本薬	－	リツキシマブ（遺伝子組換え）