

再審査報告書

令和3年4月2日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	リツキサン点滴静注 100 mg、同点滴静注 500 mg [*]
有 効 成 分 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
承 認 の 効 能 ・ 効 果	<p>① <u>CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫</u></p> <p>② CD20 陽性の慢性リンパ性白血病</p> <p>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</p> <p>④ 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎</p> <p>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）</p> <p>⑥ 慢性特発性血小板減少性紫斑病</p> <p>⑦ 後天性血栓性血小板減少性紫斑病</p> <p>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</p> <p>⑨ <u>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</u></p> <p style="text-align: right;">CD : cluster of differentiation</p>
承 認 の 用 法 ・ 用 量	<p>1. ① CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合 <u>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。</u>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。</p> <p>② 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。</p> <p>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。</p> <p>④、⑥及び⑦ 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</p>

	<p>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。</p> <p>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）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。</p> <p>⑧ 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。</p> <p>⑨ <u>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</u> <u>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。</u></p> <p>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。</p>
承認年月日	<p>① 平成13年6月20日に、「CD20陽性の下記疾患 低悪性度又はろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫」の効能・効果で承認。平成15年9月19日に、中・高悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫に対する効能・効果の追加により、「CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫」の効能・効果に、「最大投与回数は8回」の用法・用量にそれぞれ変更。平成27年5月26日に、他の抗悪性腫瘍剤との併用及び維持療法の用法・用量が追加された。</p> <p>② 平成31年3月26日</p> <p>③及び④ 平成25年6月14日</p> <p>⑤ 平成26年8月29日</p> <p>⑥ 平成29年6月26日</p> <p>⑦ 令和2年2月21日</p> <p>⑧ 平成28年2月29日</p> <p>⑨ 平成20年1月25日</p>
再審査期間	<p>① 10年</p> <p>② 10年</p> <p>⑤ 10年</p> <p>⑧ 10年</p> <p>⑨ <u>残余期間（平成20年1月25日から平成23年6月19日まで）</u></p> <p>③、④、⑥及び⑦ なし</p>

承認条件	<p>① <u>CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫</u> <u>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。</u></p> <p>⑧ 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 ABO 血液型不適合肝移植については、国内での使用経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。</p> <p>なお、①（一部用法）、②、⑤及び⑧には RMP に係る承認条件あり。</p>
備考	<p>※ 平成 30 年 2 月 2 日、代替新規申請承認により、リツキサン注 10mg/mL から名称変更。</p>

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果（CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫（以下、「NHL」）並びにインジウム (^{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）について、カテゴリー1（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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、承認条件「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。」については適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

(別紙)

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

リツキサン点滴静注 100 mg 及び同点滴静注 500 mg (以下、「本剤」) の今回申請のあった再審査期間において医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1～3 に示す使用成績調査、表 4 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 使用成績調査 I の概要

使用成績調査 (全例調査)	
目的	未知の副作用、使用実態下における副作用の発生状況の把握、安全性、有効性等に影響を与えられとされる要因を検討する。
調査方法	全例調査方式 (発売直後から 6 カ月間)
対象患者	CD20 陽性の低悪性度又は若くは若年性 B 細胞性 NHL 及びマンツル細胞リンパ腫
実施期間	平成 13 年 9 月～平成 15 年 12 月
目標症例数	1,000 例
観察期間	6～12 カ月
実施施設数	463 施設
収集症例数	2,632 例
安全性解析対象症例数	2,575 例
有効性解析対象症例数	1,974 例
備考	

表 2 使用成績調査 II の概要

使用成績調査 (中・高悪性度 NHL 患者及び本剤が 4 回を超えて 5～8 回投与される予定の低悪性度 NHL 患者)	
目的	使用実態下における有効性、安全性に係わる問題点、疑問点を把握する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	中・高悪性度 NHL 患者及び本剤が 4 回を超えて 5～8 回投与される予定の低悪性度 NHL 患者
実施期間	平成 16 年 4 月～平成 18 年 3 月
目標症例数	1,000 例
観察期間	概ね 2～7 カ月 (投与終了後約 1 カ月)
実施施設数	192 施設
収集症例数	1,170 例
安全性解析対象症例数	1,137 例
有効性解析対象症例数	960 例
備考	

表 3 使用成績調査 III の概要

特定使用成績調査 (使用成績調査 I で本剤が再投与された患者)	
目的	再投与された患者について、再投与の状況を把握するとともに副作用発生状況、未知の副作用、安全性、有効性に関し影響を与えられとされる要因等を把握する
調査方法	全例調査方式 (使用成績調査 I で本剤が再投与された患者)
対象患者	使用成績調査 I で平成 15 年 3 月末までに本剤の再投与が開始された患者
実施期間	平成 15 年 4 月～平成 16 年 3 月
目標症例数	なし
観察期間	約 2 カ月 (投与終了後約 1 カ月)
実施施設数	86 施設
収集症例数	224 例
安全性解析対象症例数	200 例
有効性解析対象症例数	138 例

備考	
----	--

表 4 製造販売後臨床試験の概要

製造販売後臨床試験 (NHL のうち、再発・再燃又は治療抵抗性の低悪性度 B 細胞リンパ腫患者)	
目的	NHL のうち、再発・再燃又は治療抵抗性の低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する本剤の単剤投与 (8 回反復投与) の有効性及び安全性を確認する。
試験デザイン	多施設共同試験によるオープン試験
対象患者	NHL のうち、再発・再燃又は治療抵抗性の低悪性度 B 細胞リンパ腫患者
実施期間	平成 16 年 10 月～平成 20 年 5 月
用法・用量 (対照群がある場合は対照群含む)	1 回 375 mg/m ² を 1 週間間隔で連続 8 回点滴静注する。点滴静注は 25 mg/時から始め、100 mg/時を経て 200 mg/時まで上昇させる。対照群は設定されていない。
観察期間	約 22 カ月
予定症例数	52 例
評価項目	有効性の評価 (主評価項目: 全奏効率、副評価項目: 無憎悪生存期間・腫瘍増殖抑制期間) 安全性の評価 (有害事象、臨床検査値データ)
実施施設数	15 施設
投与症例数	52 例
安全性解析対象症例数	52 例
有効性解析対象症例数	45 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤の今回申請のあった再審査期間において医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 使用成績調査 I (全例調査)、使用成績調査 II (中・高悪性度 NHL 患者及び本剤が 4 回を超えて 5～8 回投与される予定の低悪性度 NHL 患者) 及び使用成績調査 III (使用成績調査 I で本剤が再投与された患者)

使用成績調査 I の安全性解析対象症例に 1,550 例 4,328 件の副作用が認められ、副作用発現割合は 60.2% (1,550/2,575 例) であり、使用成績調査 II の安全性解析対象症例に 583 例 1,708 件の副作用が認められ、副作用発現割合は 51.3% (583/1,137 例) であった。また、使用成績調査 III の安全性解析対象症例に 90 例 226 件の副作用が認められ、副作用発現割合は 45.0% (90/200 例) であった。

いずれも、承認時までの国内臨床試験 99.4% (156/157 例) と比較して高くなる傾向は認められなかった。発現した主な副作用 (発現割合 3%以上) は表 5 のとおりであった。

表5 国内臨床試験、使用成績調査Ⅰ、Ⅱ及びⅢにおける主な副作用発現状況

項目	国内臨床試験*1	使用成績調査Ⅰ	使用成績調査Ⅱ	使用成績調査Ⅲ
調査症例数	157	2,575	1,137	200
副作用発現症例数	156	1,550	583	90
副作用発現件数	908	4,328	1,708	226
副作用発現割合	99.4%	60.2%	51.3%	45.0%
副作用の種類	副作用発現件数*2 (発現割合*3)			
血液及びリンパ系障害	—	146 (5.7%)	82 (7.2%)	11 (5.5%)
貧血 NOS (貧血)	—	67 (2.6%)	61 (5.4%)	7 (3.5%)
神経系障害	41 (26.1%)	157 (6.1%)	52 (4.6%)	9 (4.5%)
頭痛	37 (23.6%)	130 (5.0%)	26 (2.3%)	8 (4.0%)
心臓障害	29 (18.5%)	184 (7.1%)	32 (2.8%)	9 (4.5%)
頻脈 NOS	27 (17.2%)	140 (5.4%)	19 (1.7%)	5 (2.5%)
呼吸器、胸郭及び縦郭障害	27 (17.2%)	278 (10.8%)	72 (6.3%)	8 (4.0%)
咽喉頭疼痛	2 (1.3%)	89 (3.5%)	4 (0.4%)	4 (2.0%)
胃腸障害	41 (26.1%)	207 (8.0%)	88 (7.7%)	14 (7.0%)
悪心	17 (10.8%)	135 (5.2%)	28 (2.5%)	2 (1.0%)
嘔吐 NOS (嘔吐)	13 (8.3%)	23 (0.9%)	29 (2.6%)	10 (5.0%)
皮膚及び皮下組織障害	61 (38.9%)	356 (13.8%)	113 (9.9%)	13 (6.5%)
そう痒症	34 (21.7%)	274 (10.6%)	77 (6.8%)	6 (3.0%)
全身障害及び投与局所様態	121 (77.1%)	815 (31.7%)	212 (18.6%)	37 (18.5%)
悪寒	54 (34.4%)	341 (13.2%)	56 (4.9%)	15 (7.5%)
発熱	101 (64.3%)	689 (26.8%)	179 (15.7%)	33 (16.5%)
倦怠感	32 (20.4%)	94 (3.7%)	23 (2.0%)	3 (1.5%)
臨床検査	135 (86.0%)	623 (24.2%)	353 (31.0%)	45 (22.5%)
血圧低下	18 (11.5%)	148 (5.7%)	27 (2.4%)	7 (3.5%)
血小板数減少	16 (10.2%)	107 (4.2%)	57 (5.0%)	10 (5.0%)
ヘモグロビン減少	18 (11.5%)	17 (0.7%)	61 (5.4%)	5 (2.5%)
好中球数減少	72 (45.9%)	62 (2.4%)	121 (10.6%)	3 (1.5%)
白血球数減少	75 (47.8%)	256 (9.9%)	241 (21.2%)	23 (11.5%)
アラン・アミトリスフェーゼ増加	12 (7.6%)	48 (1.9%)	41 (3.6%)	1 (0.5%)
C-反応性タンパク増加	14 (8.9%)	94 (3.7%)	15 (1.3%)	5 (2.5%)

使用成績調査Ⅰ及びⅢ：MedDRA/J version (6.0)、使用成績調査Ⅱ：MedDRA/J version (9.0)

*1：初回承認時の第Ⅱ相試験の初回投与例 (n=90) 及び効能追加時の第Ⅱ相試験 (n=67) の合計、

*2：SOC は例数、*3：いずれも安全性解析対象症例における割合

4.2 製造販売後臨床試験

本試験に組み入れられた 52 例全例が安全性解析対象症例とされた。本試験において、副作用は 52 例 491 件に認められ、20%以上の患者で発現した副作用は表 6 のとおりであった。承認時までの国内臨床試験と比較して高い頻度で認められた副作用は C-反応性タンパク増加 (44.2%)、尿中血陽性 (27.9%) 及び口腔咽頭不快感 (26.9%) であったが、概ね本剤の使用上の注意から予測可能な既知の副作用であり、症状の程度も Grade 1 又は Grade 2 の軽微なものがほとんどであった。その他は承認時までの国内臨床試験での発現副作用と差異は認められなかった。

表 6 国内臨床試験及び製造販売後臨床試験における主な副作用発現状況

副作用の種類 (MedDRA SOC/PT)	副作用発現件数*1 (発現割合*2)	
	国内臨床試験*3	製造販売後臨床試験
血液及びリンパ系障害	95*4 (60.5%)	30 (57.7%)
白血球数減少	75 (47.8%)	26 (50.0%)
好中球数減少	72 (45.9%)	19 (36.5%)
全身障害及び投与局所様態 部位の状態	121 (77.1%)	33 (63.5%)
発熱	101 (64.3%)	27 (51.9%)
悪寒	54 (34.4%)	11 (21.2%)
神経系障害	41 (26.1%)	17 (32.7%)
頭痛	37 (23.6%)	12 (23.1%)
臨床検査	135 (86.0%)	41 (78.8%)
C-反応性タンパク増加	14 (20.9%) *5	23 (44.2%)
尿中血陽性	5 (3.4%) *6	12 (27.9%) *7
皮膚及び皮下組織障害	61 (38.9%)	28 (53.8%)
発疹	23 (14.7%)	11 (21.2%)
そう痒症	34 (21.7%)	11 (21.2%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	27 (17.2%)	27 (51.9%)
口腔咽頭不快感	9 (5.7%)	14 (26.9%)

MedDRA/J version (12.0)

*1: SOC は例数、*2: いずれも安全性解析対象症例における割合

*3: 初回承認時の第Ⅱ相試験の初回投与例 (n=90) 及び効能追加時の第Ⅱ相試験 (n=67) の合計

*4: 全血液毒性として集計した発現割合、*5: 検査実施例 67 例における発現割合

*6: 尿検査実施例 148 例における発現割合、*7: 尿検査実施例 43 例における発現割合

4.3 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した重篤な副作用は 1,717 例 2,517 件で、このうち重篤な副作用の内訳は、未知・重篤 426 件、既知・重篤 2,091 件であった。

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用¹は 208 事象あり、15 件以上報告された副作用は表 7 のとおりであった。

表 7 「使用上の注意」から予測できない主な副作用 (件数)

副作用の種類 (MedDRA SOC/PT)	総数	重篤	非重篤
合計	110	39	71
血液及びリンパ系障害	49	37	12
骨髄機能不全	24	18	6
播種性血管内凝固	25	19	6
胃腸障害	34	2	32
口内炎	34	2	32
臨床検査	27	0	27
尿中血陽性	27	0	27

MedDRA/J version (14.0)

骨髄機能不全の重篤症例 18 件のうち、11 件がイブリツモマブ チウキセタン投与の前投与に

¹ 症状の程度が使用上の注意の記載内容と一致しないために、予測できないと判断した事象を含む

本剤を用いる療法における使用成績調査を情報源とするものであり、11件全てが (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン投与後の発現であった。その他7件は既に骨髄抑制が副作用と知られている化学療法剤との併用例であり、それらの影響が強く疑われるものであった。播種性血管内凝固の重篤症例19件は、情報不十分な例を除くと、腫瘍崩壊による例ないし本剤以外の原因が考えられ、使用上の注意に腫瘍崩壊症候群として既に注意喚起していることから、新たな措置は不要と判断した。

感染症症例として収集した事例はなかった。また、本剤は生物由来製品にあたることから感染症定期報告として4報告を行ったが、いずれも本剤の製造工程で使用している生物由来原料の原産国が報告された感染症の発生地域とは異なるケースや、仮に原材料が混入していた場合でも、本剤の製造工程において当該感染症の原因となる病原体の除去もしくは不活化が可能と考えられ、本剤の安全性に重大な懸念を及ぼす可能性は極めて低いと判断した。

再審査期間終了時から令和2年11月17日までに医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用報告及び感染症報告は1,896例2,829件であった。当該報告に含まれる事象のうち、下表8の事象に関しては、国内集積状況又は海外添付文書との整合等を鑑み、すでに使用上の注意に追記し、注意喚起を行った。また、感染症症例は、2019年4月に発現したドイツにおけるE型肝炎ウイルスの製品混入疑いによるE型肝炎1例を報告した。本報告については提携先企業での調査の結果、製品へのウイルス混入は否定できると結論付けられ、安全対策は不要と判断している。感染症定期報告に該当する報告は入手していない。

表8 再審査期間終了以降に新たに使用上の注意に記載した事象名

改訂年月	事象名（添付文書記載）
平成25年6月	消化管閉塞（重大な副作用）、鼻出血、不眠症、筋攣縮（その他の副作用）
平成26年8月	無顆粒球症（重大な副作用）、結膜炎、皮脂欠乏性湿疹（その他の副作用）
平成27年5月	口内炎（その他の副作用）
平成29年3月	妊娠中に本剤を投与した患者の出生児における末梢血リンパ球の減少（妊婦、産婦、授乳婦等への投与）

その他、令和2年11月17日時点の本剤の使用上の注意から予測できない未知の事象については、集積例数が少ない又は本剤との関連性が乏しいことから、現時点での安全対策は不要と判断している。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 使用成績調査Ⅰ、Ⅱ及びⅢ

使用成績調査Ⅰでは1,974例が、使用成績調査Ⅱでは960例が、使用成績調査Ⅲでは使用成績調査Ⅰにおいて本剤を再投与された患者138例が有効性解析対象症例とされた。有効性解析対象症例における有効性解析項目とされた効果判定結果及び奏効率（CR+PR）は表9のとおりであった。

使用成績調査Ⅰについては、低悪性度NHL患者における単剤使用（957例）の奏効率（60.3%）は、初回承認時の臨床試験における対象疾患が同じ症例の奏効率（58.1%）と大きな違いが見られ

なかった。使用成績調査Ⅱのうち、本剤が4回を超えて5～8回投与される予定の低悪性度 NHL 患者における単剤使用 (65 例) の奏効率 (66.2%) は、初回承認時の試験における奏効率 (58.1%) と大きな違いが見られなかった。また、中・高悪性度 B 細胞性 NHL 患者における単剤使用 (33 例) の奏効率 (66.7%) は当該対象疾患への適応拡大時の臨床試験での奏効率 (36.8%) に比べ高い値であったが、臨床の現場では化学療法との併用が大部分 (本調査では約 90%) であるため、単剤で行った臨床試験との比較は困難である。

使用成績調査Ⅲについては、初回承認時の臨床試験において本剤の再投与が行われた有効性解析対象症例は 13 症例、奏効率は 38.5%であったが、症例数がわずかであるため本調査との単純な比較は困難と考えた。

表 9 使用成績調査Ⅰ、Ⅱ及びⅢにおける効果判定結果及び奏効率

	例数	効果判定*結果 (例数)				奏効 例数	奏効率
		CR	PR	NC	PD		
使用成績調査Ⅰ	1,974	619	777	384	194	1,396	70.7%
単剤使用	957	215	362	280	100	577	60.3%
併用使用	1,017	404	415	104	94	819	80.5%
使用成績調査Ⅱ	960	571	252	49	88	823	85.7%
単剤使用	99	34	31	19	15	65	65.7%
併用使用	861	537	221	30	73	758	88.0%
使用成績調査Ⅲ	138	31	62	26	19	93	67.4%
単剤使用	72	10	37	14	11	47	65.3%
併用使用	66	21	25	12	8	46	69.7%

CR：完全奏効、PR：部分奏効、NC：不変、PD：進行、
*：世界保健機関の効果判定基準に基づく。

5.2 製造販売後臨床試験

再発・再燃又は治療抵抗性の低悪性度 B 細胞リンパ腫患者に対し、本剤 375 mg/m²/回の週 1 回反復 8 回投与の奏効率は 64.4%であり、初回承認時の本剤の反復 4 回投与国内試験の奏効率 (60.7%) とほぼ同程度であった。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中の重大な措置として、B 型肝炎について添付文書の改訂及び医療機関への安全性速報 (ブルーレター) 配布により注意喚起が行われた。

B 型肝炎については、米国において【WARNING】欄に B 型肝炎の再燃に関する注意が追加されたことを受け、平成 16 年 11 月に「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に「B 型肝炎ウイルス感染のある患者又はその疑いのある患者」への注意と「B 型肝炎が再燃し、肝不全により死亡に至った例が報告されている」旨を追記する使用上の注意の改訂を行い、注意喚起を行ってきた。

しかしながら、その後も B 型肝炎の再燃症例が 18 例報告され、そのうち、劇症肝炎 9 例、死亡例 8 例が認められたことから、平成 18 年 12 月 21 日付厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知にて、B 型肝炎再燃についての警告の新設等が指示され、安全性速報（ブルーレター）配布を伴う使用上の注意の改訂等を実施した。当該措置結果は、平成 19 年 2 月 6 日付で厚生労働省に提出した。

再審査期間中の B 型肝炎ウイルス再活性化による肝炎の重篤例は 176 例（うち、死亡症例 72 例）報告された。このうち安全性速報配布以降に報告された B 型肝炎の再燃症例は 105 例（うち、死亡症例 49 例）であったが、B 型肝炎の発現時期から判断すると、安全性速報配布以降は発現件数及び死亡件数の推移はいずれも増加傾向に無く、現時点では新たな措置は不要と判断した。

再審査期間中に機構に報告した外国措置報告は 13 件、研究報告は 44 件であった。主な措置報告及び研究報告は表 10 に示すとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の可否等に係る検討・対応を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 10 主な措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① B 型肝炎再燃が【WARNINGS】欄に記載され、Dear Health Care Professional letter (DHCPL)発行（平成 16 年、米国） ② 腸管穿孔に関する DHCPL 発行（平成 18 年、カナダ） ③ 進行性多巣性白質脳症（PML）について DHCPL 発行（平成 18 年、米国）等（9 件） ④ 可逆性後白質脳症症候群（RPLS）を CCDS の Undesirable Effect-Post Marketing の項に追記（平成 22 年、米国） ⑤ 関節リウマチ患者での致死的な infusion reaction に関する安全性情報提供を医療機関等に行った（平成 23 年 6 月、カナダ）
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 感染症（20 件） ② 血液毒性（16 件^注） ③ B 型肝炎（5 件） ④ 妊娠転帰（1 件）本剤曝露経験のある妊娠女性 231 例のうち、妊娠転帰が判明している 153 例において未熟児（22 例）、血液疾患（11 例）、感染（4 例）、先天的な奇形（内反尖足及び心奇形、2 例）が報告。 ⑤ 二次癌（1 件）本剤投与により二次癌（固形癌）発現リスクが上昇したとの報告。なお、評価可能な B 細胞リンパ腫例 1,015 例のうち、本剤投与を受けていた 523 例の予後は良好であった。 ⑥ その他（5 件）既知の有害事象である間質性肺炎及び低γグロブリン血症各 1 件、未知の有害事象であるが例数も少なく 1 施設からの報告である幻覚、不眠及び脊髄リンパ腫各 1 件。
備考	注：①と②に重複して報告されている文献はそれぞれ 1 件としている。

再審査申請日以降から令和 3 年 2 月 26 日までの間で、機構に外国措置報告 1 件及び研究報告 35 件を報告した。措置報告及び研究報告は表 11 に示すとおりである。これらの報告は、いずれも添付文書に記載済みの事象に関する知見であり、その内容も添付文書の記載から乖離していないことから、特段の対応は不要と判断した。なお、国内において、緊急安全性情報（イエローレター）の配布、回収、出荷の停止等の重大な措置は実施していない。

表 11 再審査期間終了後における措置報告及び主な研究報告の概要

措置報告	平成 24 年 1 月及び 2 月に、本剤の海外における医薬品市販承認取得者が、英国医薬品庁 (MHRA) の査察結果を踏まえ有害事象報告を更新及び影響を評価し、報告書を作成。
研究報告	<p>① 血液毒性 (7 件) : R-CHOP 療法を受けた DLBCL 患者にける遅発性好中球減少症発現率が高い FCγ 受容体の多型を報告。</p> <p>② 感染症 (6 件) : リツキシマブ療法を行った腎移植症例の感染症リスクに関するレトロスペクティブ調査。CMV 感染と肺炎が本剤群に多い結果。</p> <p>③ C 型肝炎 (4 件) : 種々の化学療法を受けたがん患者における C 型肝炎の急性増悪に関するレトロスペクティブ解析の結果、本剤がリスク因子の一つ。</p> <p>④ B 型肝炎 (3 件) : NHL 患者に対する本剤を含む化学療法 9 試験を対象としたメタ解析の結果、HBc 抗体陽性例に置いて本剤が B 型肝炎再燃のリスク因子に挙げられた。</p> <p>⑤ 間質性肺炎 (2 件) : DLBCL における間質性肺炎の発現に関するレトロスペクティブ調査の結果、本剤併用がリスク因子の一つ。</p> <p>⑥ インフュージョン・リアクション (2 件) : B 細胞リンパ腫患者における本剤によるインフュージョン・リアクションのリスク因子をレトロスペクティブに分析し、骨髓浸潤がリスク因子と判明。</p>
備考	DLBCL : びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 R-CHOP : 本剤、シクロフォスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン及びブレドニゾロン療法

7. 承認条件

平成 13 年 6 月 20 日に、「CD20 陽性の下記疾患 低悪性度又はろ胞性 B 細胞性 NHL、マントル細胞リンパ腫」の効能・効果で承認された際に以下が承認条件とされた。

- ・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。

使用成績調査 I の調査結果報告書を平成 17 年 1 月 14 日に機構に提出した。なお、本調査の中間解析結果及び最終解析結果を取りまとめ次第速やかに機構に報告し、中間解析結果に基づき平成 14 年 10 月に「汎血球減少」、「間質性肺炎」及び「肝機能障害、黄疸」を重大な副作用に追記、最終解析結果に基づき平成 16 年 11 月に「総蛋白減少」等をその他の副作用として追加する等適宜対応した。

8. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上