

リツキシマブ BS 点滴静注 100mg「KHK」
リツキシマブ BS 点滴静注 500mg「KHK」
に係る 医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利および内容についての責任はサンド株式会社
にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用する
ことはできません。

サンド株式会社

(別紙様式)

リツキシマブ BS 点滴静注 100mg 「KHK」
リツキシマブ BS 点滴静注 500mg 「KHK」
に係る医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

| | | | |
|--------|--|---------|--------------------------------|
| 販売名 | リツキシマブ BS 点滴静注100mg 「KHK」 リツキシマブ BS 点滴静注500mg 「KHK」 | 有効成分 | リツキシマブ (遺伝子組換え) [リツキシマブ後続1] |
| 製造販売業者 | サンド株式会社 | 薬効分類 | 874291 |
| 提出年月 | | 令和2年11月 | |

| 1.1. 安全性検討事項 | | | | | |
|--|----|--------------------------|----|----------------------|----|
| 【重要な特定されたリスク】 | 頁 | 【重要な潜在的リスク】 | 頁 | 【重要な不足情報】 | 頁 |
| Infusion reaction | 4 | 免疫反応性の低下 | 13 | 該当なし | 14 |
| B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪 | 4 | 悪性腫瘍の発現 | 14 | | |
| 肝機能障害、黄疸 | 5 | | | | |
| 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 | 6 | | | | |
| 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 | 6 | | | | |
| 感染症 | 7 | | | | |
| 進行性多巣性白質脳症 (PML) | 7 | | | | |
| 間質性肺炎 | 8 | | | | |
| 心障害 | 8 | | | | |
| 腎障害 | 9 | | | | |
| 消化管穿孔・閉塞 | 11 | | | | |
| 血圧下降 | 11 | | | | |
| 可逆性後白質脳症症候群 (RPLS) | 12 | | | | |
| 腫瘍崩壊症候群 (TLS) | 12 | | | | |
| 1.2. 有効性に関する検討事項 | | | | | |
| 使用実態下における本剤の有効性 | | | | | 14 |

↓上記に基づく安全性監視のための活動

| 2. 医薬品安全性監視計画の概要 | 頁 |
|---|----|
| 通常の医薬品安全性監視活動 | 15 |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | |
| 特定使用成績調査 (CD20陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫) | 15 |
| 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要 | 頁 |
| 特定使用成績調査 | 16 |

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

| 4. リスク最小化計画の概要 | 頁 |
|-----------------------------|----|
| 通常のリスク最小化活動 | 16 |
| 追加のリスク最小化活動 | |
| 該当せず | 16 |

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

令和2年11月18日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都港区虎ノ門1丁目23番1号虎ノ門ヒルズ

氏名：サンド株式会社

代表取締役社長 岩本 紳吾

印

標記について次のとおり提出します。

| 品目の概要 | | | |
|--------|--|------|--|
| 承認年月日 | ① 2017年9月27日 ② 2017年9月27日 | 薬効分類 | 874291 |
| 再審査期間 | 該当しない | 承認番号 | ① 22900AMX00970000 ② 22900AMX00971000 |
| 国際誕生日 | 2017年6月15日 | | |
| 販売名 | ① リツキシマブ BS 点滴静注 100mg 「KHK」 ② リツキシマブ BS 点滴静注 500mg 「KHK」 | | |
| 有効成分 | リツキシマブ（遺伝子組換え）〔リツキシマブ後続1〕 | | |
| 含量及び剤型 | 1 瓶10mL中にリツキシマブ（遺伝子組換え）〔リツキシマブ後続1〕 100mgを含有する注射剤 1 瓶50mL中にリツキシマブ（遺伝子組換え）〔リツキシマブ後続1〕 500mgを含有する注射剤 | | |
| 用法及び用量 | <p>1. <CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合> 通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）〔リツキシマブ後続1〕として1回量375mg/m²を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1サイクルあたり1回投与する。 維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）〔リツキシマブ後続1〕として1回量375mg/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><免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合> 通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）〔リツキシマブ後続1〕として1回量375mg/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><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</p> | | |

| | |
|--------|--|
| | <p>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）〔リツキシマブ後続1〕として1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。 <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）〔リツキシマブ後続1〕として250mg/m²を1回、点滴静注する。 2. 本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて10倍に希釈調製し使用する。</p> |
| 効能又は効果 | <ol style="list-style-type: none"> 1. CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫 2. 免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患 3. 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 4. 慢性特発性血小板減少性紫斑病 5. 後天性血栓性血小板減少性紫斑病 6. 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 |
| 承認条件 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2. CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫 使用成績調査について、提出された市販後調査に関する計画の概要を踏まえ、速やかに調査成績をとりまとめて提出すること。 |
| 備考 | 承認履歴 2017年09月27日承認 <ol style="list-style-type: none"> 1. CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫 2. 免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患 3. 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 2020年9月2日承認 <ol style="list-style-type: none"> 4. 慢性特発性血小板減少性紫斑病 5. 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 2020年11月18日承認 <ol style="list-style-type: none"> 6. 後天性血栓性血小板減少性紫斑病 |

変更の履歴

前回提出日：
令和2年9月2日

変更内容の概要：

- (1) 後天性血栓性血小板減少性紫斑病の適応追加に伴う、効能・効果、用法・用量に関する承認事項一部変更承認内容を追記（P1用法及び用量、P2効能又は効果と備考:承認履歴）。
- (2) 担当者名の変更、（P2備考:担当者）。

変更理由：

- (1) 後天性血栓性血小板減少性紫斑病の適応追加に伴う、効能・効果、用法・用量に関する承認事項一部変更承認のため。
- (2) 現在の担当者に変更したため

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1. 1 安全性検討事項

| 重要な特定されたリスク | |
|-----------------------|---|
| Infusion reaction | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>先行バイオ医薬品で重要な特定されたリスクとされているため。 Infusion reaction は、本剤投与に関連して投与中から投与 24 時間以内に多く現れる副作用である。本剤の、未治療のろ胞性リンパ腫を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（GP13-301）（以下、「国際共同治験」とする。）において、本剤との因果関係が否定されない infusion reaction が報告されているため。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・通常の医薬品安全性監視活動・追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。<ul style="list-style-type: none">・特定使用成績調査(CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫) <p>【選択理由】</p> <p>特定使用成績調査により、本剤使用実態下での発現状況を把握する。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・通常のリスク最小化活動として、添付文書及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、infusion reactionについて注意喚起する。</p> |
| B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪 | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>先行バイオ医薬品で重要な特定されたリスクとされているため。 HBs 抗原陽性の B 型肝炎ウイルス（以下、「HBV」とする。）キャリアに対し全身化学療法を施行した場合、HBV の急激な増殖（HBV 再活性化）により、致命的な肝炎が発症することが知られている。一方、HBs 抗原陰性でありながらも、HBs 又は HBc 抗体陽性の患者では、強い免疫抑制状態になった後に、免疫細胞が HBV 感染細胞を攻撃することで HBV が再活性化した結果、肝炎（de novo B 型肝炎）に至ると考えられている。de novo B 型肝炎は HBs 抗原陽性例における HBV 再活性化後の肝炎に比較し、劇症化率及び致死率が高いことが明らかになっており、本剤とステロイド併用化学療法が de novo B 型肝炎のリスクファクターであることが示されている。</p> <p>国内先行バイオ医薬品のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫（non-Hodgkin's lymphoma：NHL）を対象とした国内臨床試験において、HBV再活性化による肝炎は確認されていないが、HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体のいずれかが陽性の症例の組入れは除外されている。また使用成績調査及び製造販売後臨床試験において、重篤なB型肝炎が発</p> |

| | |
|----------|--|
| | <p>現している。国内市販後の使用においても因果関係が否定されない重篤なHBV再活性化、劇症肝炎が報告されているため。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査(CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫) <p>【選択理由】</p> <p>特定使用成績調査により、本剤使用実態下での発現状況を把握する。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪について注意喚起する。</p> |
| 肝機能障害、黄疸 | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>先行バイオ医薬品で重要な特定されたリスクとされているため。 本剤のCD20陽性インドレントB細胞非ホジキンリンパ腫を対象とした国内第I相試験（GP13-101試験：国内治験）及び国際共同治験においてAST及びALT上昇といった肝機能検査値の異常、肝機能異常が報告されているため。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査(CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫) <p>【選択理由】</p> <p>特定使用成績調査により、本剤使用実態下での発現状況を把握する。</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、肝機能障害、黄疸について注意喚起する。</p> |
| <p>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</p> | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>先行バイオ医薬品で重要な特定されたリスクとされているため。 国内先行バイオ医薬品のNHLを対象とした国内臨床試験、国内市販後の使用成績調査及び製造販売後臨床試験において、SJS、TEN等の皮膚粘膜症状の発現は確認されていないが、国内市販後の使用において因果関係が否定されない重篤な皮膚粘膜症状が報告されているため。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 ・特定使用成績調査(CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫)</p> <p>【選択理由】 特定使用成績調査により、本剤使用実態下での発現状況を把握する。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、皮膚粘膜症状について注意喚起する。</p> |
| <p>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</p> | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>先行バイオ医薬品で重要な特定されたリスクとされているため。 本剤の国内治験及び国際共同治験において、本剤との因果関係が否定されない汎血球減少症、白血球減少症、好中球減少症、無顆粒球症及び血小板減少症が報告されているため。</p> |

| | |
|------------------------|---|
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査(CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫) <p>【選択理由】</p> <p>特定使用成績調査により、本剤使用実態下での発現状況を把握する。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、汎血球減少、白血球減少、好中球減少、無顆粒球症、血小板減少について注意喚起する。</p> |
| <p>感染症</p> | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>先行バイオ医薬品で重要な特定されたリスクとされているため。 本剤のBリンパ球減少作用によりガンマグロブリン低値に至り、感染症が発現するおそれがあることから、重要な特定されたリスクとした。 本剤の国際共同治験において、本剤との因果関係が否定されない敗血症、敗血症性ショック、肺炎等の感染症が報告されているため。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査(CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫) <p>【選択理由】</p> <p>特定使用成績調査により、本剤使用実態下での発現状況を把握する。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、感染症について注意喚起する。</p> |
| <p>進行性多巣性白質脳症（PML）</p> | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> |

| | |
|--------------|---|
| | <p>先行バイオ医薬品で重要な特定されたリスクとされているため。 国内先行バイオ医薬品のNHLを対象にした国内臨床試験、国内市販後の使用成績調査及び製造販売後臨床試験において、PMLの発現は確認されていないが、国内市販後の使用において因果関係が否定されない重篤なPMLが報告されているため。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査(CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫) <p>【選択理由】</p> <p>特定使用成績調査により、本剤使用実態下での発現状況を把握する。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、PMLについて注意喚起する。</p> |
| <p>間質性肺炎</p> | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>先行バイオ医薬品で重要な特定されたリスクとされているため。 本剤の国際共同治験において本剤との因果関係が否定されない間質性肺炎が報告されているため。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査(CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫) <p>【選択理由】</p> <p>特定使用成績調査により、本剤使用実態下での発現状況を把握する。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、間質性肺炎について注意喚起する。</p> |
| <p>心障害</p> | |

| | |
|-----|--|
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>先行バイオ医薬品で重要な特定されたリスクとされているため。 本剤の国際共同治験において、本剤との因果関係が否定されないうっ血性心不全、心筋梗塞、狭心症といった心障害が報告されているため。</p> <hr/> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査(CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫) <p>【選択理由】</p> <p>特定使用成績調査により、本剤使用実態下での発現状況を把握する。</p> <hr/> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、心障害について注意喚起する。</p> |
| 腎障害 | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>先行バイオ医薬品で重要な特定されたリスクとされているため。 本剤の国際共同治験において、本剤との因果関係が否定されない腎不全等が報告されているため。</p> <hr/> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査(CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫) <p>【選択理由】</p> <p>特定使用成績調査により、本剤使用実態下での発現状況を把握する。</p> |

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・通常のリスク最小化活動として、添付文書及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

【選択理由】

医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、腎障害について注意喚起する。

| | |
|----------|---|
| 消化管穿孔・閉塞 | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>先行バイオ医薬品で重要な特定されたリスクとされているため。 国内先行バイオ医薬品のNHLを対象とした国内臨床試験において、消化管穿孔・閉塞の発現は確認されていないが、国内市販後の使用成績調査及び製造販売後臨床試験において、重篤な消化管穿孔・閉塞が発現している。また国内市販後の使用においても、因果関係が否定されない重篤な消化管穿孔・閉塞が報告されているため。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査(CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫) <p>【選択理由】</p> <p>特定使用成績調査により、本剤使用実態下での発現状況を把握する。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、消化管穿孔・閉塞について注意喚起する。</p> |
| 血圧下降 | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>先行バイオ医薬品で重要な特定されたリスクとされているため。 本剤の国際共同治験において、本剤との因果関係が否定されない低血圧が報告されているため。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査(CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫) <p>【選択理由】</p> <p>特定使用成績調査により、本剤使用実態下での発現状況を把握する。</p> |

| | |
|--------------------------|---|
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、血圧下降について注意喚起する。</p> |
| <p>可逆性後白質脳症症候群（RPLS）</p> | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>先行バイオ医薬品で重要な特定されたリスクとされているため。 国内先行バイオ医薬品のNHLを対象とした国内臨床試験、国内市販後の使用成績調査及び製造販売後臨床試験においてRPLSの発現は確認されていないが、国内市販後の使用において因果関係が否定されない重篤なRPLSが報告されているため。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査(CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫) <p>【選択理由】</p> <p>特定使用成績調査により、本剤使用実態下での発現状況を把握する。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、RPLSについて注意喚起する。</p> |
| <p>腫瘍崩壊症候群（TLS）</p> | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>先行バイオ医薬品で重要な特定されたリスクとされているため。 TLSは、血中の腫瘍細胞が傷害されることにより細胞内電解質、尿酸、蛋白質及び代謝物が細胞外に放出された結果、発現する症候群であり、腫瘍性疾患であるNHL及び免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患に特有のリスクである。 国内先行バイオ医薬品のNHLを対象とした国内臨床試験において、TLSの発現は確認されていないが、国内市販後の使用成績調査及び製造販売後臨床試験において、重篤なTLSが発現している。また国内市販後の使用においても、因果関係が否定されない重篤なTLSが報告されているため。</p> |

| | |
|-------------------------|---|
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査(CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫) <p>【選択理由】</p> <p>特定使用成績調査により、本剤使用実態下での発現状況を把握する。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、TLSについて注意喚起する。</p> |
| <p>重要な潜在的リスク</p> | |
| <p>免疫反応性の低下</p> | |
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>先行バイオ医薬品で重要な潜在的リスクとされているため。 本剤のB細胞傷害作用により、生ワクチン又は弱毒ワクチンの病原体による発病や、不活性化ワクチンに対する十分な免疫反応性を獲得できないおそれがある。 国内先行バイオ医薬品の臨床試験において予防接種の有効性及び安全性に関する情報が得られておらず、本剤の国内治験及び国際共同治験においても同様の情報は得られていないため。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>本剤とワクチン接種の相互作用による免疫反応性低下について、使用実態下での特定使用成績調査により発現状況を把握するのは困難であるため、通常の医薬品安全性監視活動として情報収集を行う。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、免疫反応性の低下について注意喚起する。</p> |

| | |
|----------------|---|
| 悪性腫瘍の発現 | |
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>先行バイオ医薬品で重要な潜在的リスクとされているため。 本剤の免疫抑制作用により悪性腫瘍が発現する可能性があるため重要な潜在的リスクとした。 本剤の国際共同治験において、本剤との因果関係が否定されない肺新生物が報告されているため。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>本剤使用における悪性腫瘍の発現頻度は、極めて低いと推測されるため、通常の医薬品安全性監視活動として、悪性腫瘍の発現の副作用発現状況を把握する。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、悪性腫瘍の発現について注意喚起する。</p> |
| 重要な不足情報 | |
| 該当なし | |

1. 2 有効性に関する検討事項

| | |
|-----------------|--|
| 使用実態下における本剤の有効性 | |
| | <p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・使用実態下における本剤の有効性に影響を与える要因を把握するため。 |
| | <p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査 |
| | <p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</p> <p>特定使用成績調査において、有効性に関する情報も収集し、有効性を与える要因を検討する。</p> |

2. 医薬品安全性監視計画の概要

| | |
|--|--|
| 通常 of 医薬品安全性監視活動 | |
| 通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 副作用、文献・学会情報及及び外国措置報告等 of 収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討（及び実行） | |
| 追加 of 医薬品安全性監視活動 | |
| 特定使用成績調査（CD20陽性 of B細胞性非ホジキンリンパ腫） | |
| <p>【安全性検討事項】</p> <p>「infusion reaction」、「B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎 of 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 of 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）」</p> <p>【目的】</p> <p>本調査は、使用実態下における副作用等 of 発生状況、安全性及び有効性に影響を与える要因を把握するために実施する。</p> <p>【実施計画案】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 対象患者 CD20陽性 of B細胞性非ホジキンリンパ腫 ● 実施予定期間 調査開始から5年間（登録期間は2年間） ● 目標症例数 300例 ● 設定根拠 重点調査項目で設定した主な副作用であるinfusion reaction、感染症等を検出可能とするため、発現率1% of 副作用について検出力95%で少なくとも1例検出するための症例数を300例として設定した。 ● 調査の方法 <ul style="list-style-type: none"> ・中央登録方式にて実施する。 ・寛解導入療法 of 実施期間（8～24週間）及び寛解導入療法終了時から12ヵ月間（52週間）を治療後 of 「観察期間」とする。 ・寛解導入療法終了後、維持療法に移行した症例については、維持療法開始日から1年間（52週間）を維持療法時 of 「観察期間」とする。 ・寛解導入療法終了後、直ちに維持療法に移行する症例以外は、寛解導入療法 of 終了時から維持療法開始までは治療後 of 「観察期間」として of 調査を実施する。 ● 重点調査項目 「1. 医薬品リスク管理計画 of 概要、1.1 安全性検討事項」で示した「重要な特定されたリスク」を対象として実施する。 <p>「Infusion reaction」、「B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎 of 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</p> | |

| | |
|--|--|
| | <p>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）」</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 調査報告書作成：国際誕生日から2年間は半年毎、それ以降は調査報告書作成時まで1年毎に医薬品リスク管理計画に関する評価報告を行う。 ● 医薬品リスク管理計画に関する評価報告書作成時。安全性情報について包括的な検討を行うため。 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 節目となる時期に、以下の内容を鑑みた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。 <ul style="list-style-type: none"> ・重点調査項目等について、本剤の副作用としてのリスク要因が明確になった場合には添付文書及び資材等の改訂要否を検討する。 ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否について検討を行う。 |
|--|--|

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

| | |
|----------|----------------------|
| 特定使用成績調査 | |
| | 2. 医薬品安全性監視計画の概要を参照。 |

4. リスク最小化計画の概要

| |
|---|
| 通常のリスク最小化活動 |
| 通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供 |
| 追加のリスク最小化活動 |
| 該当せず |

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

| 通常の医薬品安全性監視活動 | | | | |
|---|--------------------|--|------|--|
| 自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価 | | | | |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | | | | |
| 追加の医薬品安全性監視活動の名称 | 節目となる症例数 ／目標症例数 | 節目となる 予定の時期 | 実施状況 | 報告書の 作成予定日 |
| 特定使用成績調査（CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫） | 300例／300例 | <ul style="list-style-type: none"> 調査報告書作成時 医薬品リスク管理計画に関する評価報告書作成時 国際誕生日から2年間は半年ごと、それ以降は調査報告書作成まで1年ごと | 実施中 | <ul style="list-style-type: none"> 調査報告書は調査終了から6カ月後 医薬品リスク管理計画に関する評価報告書は国際誕生日から2年間は半年ごと、それ以降は調査報告書作成まで1年ごと |

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

| 有効性に関する調査・試験の名称 | 節目となる症例数 ／目標症例数 | 節目となる 予定の時期 | 実施状況 | 報告書の 作成予定日 |
|--------------------------------|--------------------|--|------|---|
| 特定使用成績調査（CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫） | 300例／300例 | <ul style="list-style-type: none"> 調査報告書作成時 医薬品リスク管理計画に関する評価報告書作成時 国際誕生日から2年間は半年ごと、それ以降は調査報告書作成まで1年ごと | 実施中 | <ul style="list-style-type: none"> 調査報告書は調査終了から6カ月後 医薬品リスク管理計画に関する評価報告書は国際誕生日から2年間は半年ごと、それ以降は調査報告書作成まで1年ごと。 |

5.3 リスク最小化計画の一覧

| 通常のリスク最小化活動 | | |
|--------------------------|----------------|------|
| 添付文書による情報提供 患者向医薬品ガイド | | |
| 追加のリスク最小化活動 | | |
| 追加のリスク最小化活動の名称 | 節目となる 予定の時期 | 実施状況 |
| 該当せず | | |