

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のI F記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗CD20モノクローナル抗体

リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤

リツキサン[®]点滴静注100mgリツキサン[®]点滴静注500mgRITUXAN[®] Intravenous Infusion

剤形	注射剤		
製剤の規制区分	生物由来製品 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）		
規格・含量	リツキサン点滴静注100mg：1バイアル（10mL）中にリツキシマブ（遺伝子組換え）100mg含有 リツキサン点滴静注500mg：1バイアル（50mL）中にリツキシマブ（遺伝子組換え）500mg含有		
一般名	和名：リツキシマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Rituximab（Genetical Recombination）（JAN） rituximab（INN）		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日		リツキサン点滴静注100mg	リツキサン点滴静注500mg
	製造販売承認年月日	2018年2月2日 （販売名変更による）	2018年2月2日 （販売名変更による）
	薬価基準収載年月日	2018年6月15日 （販売名変更による）	2018年6月15日 （販売名変更による）
	発売年月日	2001年9月4日	2001年9月4日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	開 発 元：IDEC Pharmaceuticals Corporation 製 造 元：Genentech, Inc. 製 造 販 売 元：全薬工業株式会社 発 売 元：中外製薬株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部 TEL：0120-189706 FAX：0120-189705 医療関係者向けホームページ https://www.chugai-pharm.co.jp/		

本I Fは2023年12月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページにてご確認ください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

- 目次 -

I. 概要に関する項目

- 1. 開発の経緯 - 1 -
- 2. 製品の治療学的特性 - 2 -
- 3. 製品の製剤学的特性 - 6 -
- 4. 適正使用に関して周知すべき特性 - 6 -
- 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 - 7 -
- 6. RMPの概要 - 8 -

II. 名称に関する項目

- 1. 販売名 - 9 -
- 2. 一般名 - 9 -
- 3. 構造式又は示性式 - 9 -
- 4. 分子式及び分子量 - 9 -
- 5. 化学名（命名法）又は本質 - 10 -
- 6. 慣用名，別名，略号，記号番号 - 10 -

III. 有効成分に関する項目

- 1. 物理化学的性質 - 11 -
- 2. 有効成分の各種条件下における安定性 - 11 -
- 3. 有効成分の確認試験法，定量法 - 11 -

IV. 製剤に関する項目

- 1. 剤形 - 12 -
- 2. 製剤の組成 - 12 -
- 3. 添付溶解液の組成及び容量 - 12 -
- 4. 力価 - 12 -
- 5. 混入する可能性のある夾雑物 - 13 -
- 6. 製剤の各種条件下における安定性 - 13 -
- 7. 調製法及び溶解後の安定性 - 13 -
- 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） - 13 -
- 9. 溶出性 - 13 -
- 10. 容器・包装 - 13 -
- 11. 別途提供される資材類 - 14 -
- 12. その他 - 14 -

V. 治療に関する項目

- 1. 効能又は効果 - 15 -
- 2. 効能又は効果に関連する注意 - 15 -
- 3. 用法及び用量 - 17 -
- 4. 用法及び用量に関連する注意 - 20 -
- 5. 臨床成績 - 30 -

VI. 薬効薬理に関する項目

- 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 - 60 -
- 2. 薬理作用 - 60 -

VII. 薬物動態に関する項目

- 1. 血中濃度の推移 - 68 -
- 2. 薬物速度論的パラメータ - 74 -
- 3. 母集団（ポピュレーション）解析 - 75 -
- 4. 吸収 - 75 -
- 5. 分布 - 75 -

- 6. 代謝 - 78 -
- 7. 排泄 - 78 -
- 8. トランスポーターに関する情報 - 79 -
- 9. 透析等による除去率 - 79 -
- 10. 特定の背景を有する患者 - 79 -
- 11. その他 - 82 -

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 1. 警告内容とその理由 - 83 -
- 2. 禁忌内容とその理由 - 96 -
- 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 - 97 -
- 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 - 97 -
- 5. 重要な基本的注意とその理由 - 97 -
- 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 - 108 -
- 7. 相互作用 - 113 -
- 8. 副作用 - 114 -
- 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 - 183 -
- 10. 過量投与 - 183 -
- 11. 適用上の注意 - 183 -
- 12. その他の注意 - 184 -

IX. 非臨床試験に関する項目

- 1. 薬理試験 - 186 -
- 2. 毒性試験 - 186 -

X. 管理的事項に関する項目

- 1. 規制区分 - 189 -
- 2. 有効期間 - 189 -
- 3. 包装状態での貯法 - 189 -
- 4. 取扱い上の注意 - 189 -
- 5. 患者向け資材 - 189 -
- 6. 同一成分・同効薬 - 189 -
- 7. 国際誕生年月日 - 189 -
- 8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日 - 189 -
- 9. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 - 190 -
- 10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容 - 191 -
- 11. 再審査期間 - 191 -
- 12. 投薬期間制限に関する情報 - 192 -
- 13. 各種コード - 192 -
- 14. 保険給付上の注意 - 192 -

X I. 文献

- 1. 引用文献 - 194 -
- 2. その他の参考文献 - 197 -

X II. 参考資料

- 1. 主な外国での発売状況 - 198 -
- 2. 海外における臨床支援情報 - 202 -

X III. 備考

- 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 - 207 -
- 2. その他の関連資料 - 207 -

略語表

略語	略語内容
ADCC	抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用
Alb	血清アルブミン
Al-P	アルカリフォスファターゼ
ALT (GPT)	アラニンアミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ)
ANCA	抗好中球細胞質抗体
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST (GOT)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ)
AUC	血中濃度曲線下面積
BAL	気管支肺胞洗浄
BFU-E	Burst-Forming Unit-Erythroid
BSE	ウシ海綿状脳症
BUN	血清尿素窒素
BVAS	バーミンガム血管炎活動性スコア 血管炎の活動性評価や治療効果評価の指標
CCDS	企業中核データシート
CD	Cluster of Differentiation
CDC	補体依存性細胞傷害作用
CFU-GEMM	Colony-Forming Unit-Granulocyte Erythroid-Macrophage-Megakaryocyte
CFU-GM	Colony-Forming Unit-Granulocyte-Macrophage
CHDF	持続的血液濾過透析
CHO	シクロホスファミド水和物、ドキシソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩
CHOP	シクロホスファミド水和物、ドキシソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩、プレドニゾロン (プレドニゾン*)
CHP	シクロホスファミド水和物、ドキシソルビシン塩酸塩、プレドニゾロン
CLIA	化学発光免疫測定法
CLL	慢性リンパ性白血病
C _{max}	最高血中濃度
C-MOPP	シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩、プロカルバジン塩酸塩、プレドニゾロン
COP	シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩、プレドニゾロン
CPK	クレアチンホスホキナーゼ
CR	完全奏効 (完全寛解)
CRP	C 反応性蛋白
dcSSc	びまん皮膚硬化型全身性強皮症
DLBCL	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DMARDs	疾患修飾性抗リウマチ薬
ECG	心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EDSS	総合障害度評価尺度
ESHAP	エトポシド、シスプラチン、シタラビン、メチルプレドニゾロンコハク酸エステル
FC	フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物
FCR	フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物、リツキシマブ
FDA	米国食品医薬品局
FDP	フィブリン分解産物

略語	略語内容
FITC	フルオレセイン標識
FND	フルダラビンリン酸エステル、ミトキサントロン塩酸塩、リン酸デキサメタゾンナトリウム
G-CSF	顆粒球コロニー形成刺激因子
GI	グルコース・インスリン
GPA	多発血管炎性肉芽腫症
HACA	ヒト抗キメラ抗体
HBV	B型肝炎ウイルス
HPT	ヘパプラスチンテスト
HSB	ヒト由来 CD20 陰性細胞
IgA	免疫グロブリン A
IgG	免疫グロブリン G
IgM	免疫グロブリン M
IL-6	インターロイキン-6
JCOG	日本臨床腫瘍研究グループ
Kb	見かけの解離定数
lcSSc	限局皮膚硬化型全身性強皮症
LDH	乳酸脱水素酵素
LSG-4	Lymphoma Study Group VEPA-B/M-FEPA/VEPP-B
MALT	節外性濾胞辺縁帯リンパ腫
MCB	マスターセルバンク
MCL	マントル細胞リンパ腫
MedDRA	日米欧医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議による国際医薬用語集
MEDOCH	メトトレキサート、エトポシド、ドキシソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩、デキサメタゾン、シクロホスファミド水和物、プレドニゾン
M-FEPA	メトトレキサート、ホリナートカルシウム、ビンデシン硫酸塩、シクロホスファミド水和物、ドキシソルビシン塩酸塩、プレドニゾン
MMF	ミコフェノール酸 モフェチル
MMRM	反復測定混合効果モデル解析
mRSS	modified Rodnan Total Skin Thickness Score
NHL	非ホジキンリンパ腫
NMOSD	視神経脊髄炎スペクトラム障害
PaO ₂	動脈血酸素分圧
PCR	ポリメラーゼ連鎖反応
PDAI	天疱瘡重症度判定基準
PFS	無増悪生存期間
Plt	血小板
PML	進行性多巣性白質脳症
PR	部分奏効（部分寛解）
P.S.	全身状態
PT	プロトロビン時間
QOSI	定量的視神経・脊髄障害度
R-CHOP	リツキシマブ、シクロホスファミド水和物、ドキシソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩、プレドニゾン（プレドニゾン*）
R-CVP	リツキシマブ、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩、プレドニゾン（プレドニゾン*）
REAL	Received European American Lymphoma

略語	略語内容
R-FCM	リツキシマブ、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物、ミトキサントロン塩酸塩
RIA	放射免疫測定法
RMP	医薬品リスク管理計画書
RPE	フィコエリスリン標識
RPLS (PRES)	可逆性後白質脳症症候群 (Posterior reversible encephalopathy syndrome は RPLS の別名)
SB	ヒト由来 CD20 陽性細胞
SD	不変 (安定)
SPC	製品概要
SpO ₂	動脈血酸素飽和度
ST	Sulfamethoxazole + Trimethoprim
T _{1/2}	血中半減期
T-Bil	総ビリルビン
TEN	中毒性表皮壊死融解症
THP-COP	ピラルビシン塩酸塩、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩、プレドニゾロン
TLC	全肺気量
TLS	腫瘍崩壊症候群
TMA	核酸増幅法
TNF	腫瘍壊死因子
TP	血清総たん白
TSE	伝達性海綿状脳症
TTP	無増悪期間
VACOP-B	エトポシド、ドキソルビシン塩酸塩、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩、プレドニゾロン、ブレオマイシン
VEPA-B	シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩、ドキソルビシン塩酸塩、ブレオマイシン、プレドニゾロン
VEPP-B	ビンクリスチン硫酸塩、エトポシド、ドキソルビシン塩酸塩、プロカルバジン塩酸塩、プレドニゾロン
VZV	水痘・帯状疱疹ウイルス
γ-GTP	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
%DLco	正常予測値に対する一酸化炭素肺拡散能の割合
%FVC	正常予測値に対する努力性肺活量の割合
%VC	正常予測値に対する肺活量の割合

* : 国内未承認

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1991年、米国IDEC Pharmaceuticals Corporation(以下、IDEC社:現Biogen Inc.)は、Bリンパ球表面の分化抗原CD20に対するマウス型モノクローナル抗体であるIDEC-2B8を作製した。このIDEC-2B8の可変部領域と、ヒト免疫グロブリン(IgG1κ)の定常部領域を有するマウス-ヒトキメラ型抗CD20モノクローナル抗体の開発が進められ、同年リツキシマブ(遺伝子組換え)が創薬された。

米国では、IDEC社により1993年にB細胞性非ホジキンリンパ腫の治療薬としての臨床試験が開始された。1995年3月、IDEC社は米国Genentech, Inc.と共同開発契約を締結、1997年11月には米国FDAより承認を受けた。欧州では、F.Hoffmann-La Roche社が米国の臨床試験成績により輸入承認申請を行い、1998年6月に欧州医薬品審査庁で承認されている。

日本では、1995年11月に全薬工業株式会社が開発及び輸入販売契約を締結、1996年6月から臨床第I相試験、1997年7月から臨床第II相試験が開始された。1999年9月に輸入承認申請を行い、2001年6月にCD20陽性の低悪性度又はろ性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫の治療薬として承認を受け、2003年9月には「効能又は効果」が変更(効能追加)され、CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に対する使用が承認された。また、2008年1月には、インジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液及びイットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与の前投与の効能が追加された。その後、「免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患(成人)・(小児)」については、日本造血細胞移植学会より、また「多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎」については、日本リウマチ学会より、それぞれ開発要望が出され、2012年12月26日に開催された「医療上必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において検討され、その後公知申請を経て2013年6月に承認された。2014年8月には、国内で実施された、18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した3歳以上の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)の患者を対象とした、プラセボ対照の臨床第III相試験(医師主導治験)の結果に基づき「効能又は効果」が追加承認された。2015年5月には、CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用及び維持療法の「用法及び用量」が承認された。2016年2月には、「ABO血液型不適合腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制」については、国内の臨床試験成績を基に、また「ABO血液型不適合肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制」については、国内で実施されたABO血液型不適合肝移植に関する使用実態調査¹⁾の結果に基づき「効能又は効果」が追加承認された*。「慢性特発性血小板減少性紫斑病」については、日本血液学会より開発要望が出され、2017年2月15日に開催された「医療上必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において検討され、その後公知申請を経て2017年6月に承認された。2019年3月には、「CD20陽性の慢性リンパ性白血病」について、国内臨床第II相試験及び海外臨床第III相試験により得られたデータに基づき「効能又は効果」が追加承認された。「後天性血栓性血小板減少性紫斑病」については、日本血液学会より開発要望が出され、2019年5月29日に開催された「医療上必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において検討され、その後公知申請を経て2020年2月に承認された。2020年12月には、すべての効能に対する希釈濃度を1~4mg/mLに変更、ならびにCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に対する2回目以降の投与において、90分間投与が追加承認された。2021年9月には、「全身性強皮症」について、国内臨床第II相試験の結果に基づき「効能又は効果」が追加承認された。2021年12月には、「難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡」について、国内臨床第II相試験及び海外臨床第III相試験の結果に基づき「効能又は効果」、「用法及び用量」が追加承認された。2022年6月には、「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」について、国内臨床第II/III相試験の結果に基づき「効能又は効果」、「用法及び用量」

が追加承認された。「既存治療で効果不十分なループス腎炎」については、日本リウマチ学会より開発要望が出され、2023年2月15日に開催された「医療上必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において検討され、その後公知申請を経て2023年8月に承認された。2023年12月には、「腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植における抗体関連型拒絶反応の抑制」および「腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植における抗体関連型拒絶反応の治療」について、国内臨床第Ⅲ相試験、国内特定臨床研究、国内使用実態調査の結果に基づき「効能又は効果」、「用法及び用量」が追加承認された。承認状況を次に纏めた。

〔国内における承認状況〕

承認年月	効能又は効果
2001年6月	CD20陽性の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	CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫
2008年1月	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	免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
2014年8月	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)
2015年5月	CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用及び維持療法 (「用法及び用量」の追加)
2016年2月	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	慢性特発性血小板減少性紫斑病
2019年3月	CD20陽性の慢性リンパ性白血病
2020年2月	後天性血栓性血小板減少性紫斑病
2021年9月	全身性強皮症
2021年12月	難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡
2022年6月	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
2023年8月	既存治療で効果不十分なループス腎炎
2023年12月	下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植 下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植

なお、2021年6月には、「CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫」並びに「インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液及びイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液投与の前投与」の「効能又は効果」につき医薬品、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3号イからハマまで (承認拒否事由) のいずれにも該当しないと再審査結果を得た。また、医療事故防止対策の一環として2018年2月に「リツキサン点滴静注100mg」「リツキサン点滴静注500mg」へ販売名の変更が承認された。

*: ABO血液型不適合移植 (腎移植、肝移植) における抗体関連型拒絶反応の抑制は、2023年12月に承認された「効能又は効果」、「用法及び用量」に内包された。

2. 製品の治療学的特性

(1) 造血器腫瘍*の治療薬として開発された世界初のマウスーヒトキメラ型抗CD20モノクローナル抗体である。

(「Ⅱ.3.構造式又は示性式」及び「Ⅵ.2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)

*: CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫

(2) 補体依存性細胞傷害作用(CDC)、抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用(ADCC)により抗腫瘍効果を発現する。
(「VI.2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)

(3) 臨床試験、市販後の使用経験

- 1) 低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫に、本剤1回量375mg/m²を1週間間隔で4回投与した国内臨床第Ⅱ相試験(IDEA-C2B8-2)で有効性を示した。(「V.5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)
- 2) 中・高悪性度非ホジキンリンパ腫患者に本剤1回量375mg/m²を1週間間隔で8回投与した国内臨床第Ⅱ相試験(IDEA-C2B8-3)で有効性を示した。(「V.5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)
- 3) 未治療の低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、R-CHOPレジメンによる寛解導入療法後、効果が認められた患者に本剤維持療法(375mg/m²を8週間隔で最大12回投与)を実施した国内臨床第Ⅱ相試験(IDEA-C2B8-6)で有効性を示した。(「V.5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)
- 4) 未治療の非ホジキンリンパ腫患者(ろ胞性リンパ腫又はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫)に、R-CHOPレジメンによる寛解導入療法(90分間投与)を実施した国内臨床第Ⅱ相試験(IDEA-C2B8-L7)で忍容性および実行性を示した。(「V.5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)
- 5) 未治療のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者にR-CHOPレジメン、R-CVPLレジメン又はR-FCMレジメンによる寛解導入療法にて効果が認められた患者に本剤維持療法(375mg/m²を8週間隔で最大12回投与)又は無治療観察を実施した海外臨床第Ⅲ相試験(PRIMA試験)で有効性を示した。(「V.5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)
- 6) 再発又は難治性のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、CHOPレジメン又はR-CHOPレジメンによる寛解導入療法を実施した海外臨床第Ⅲ相試験(EORTC20981試験)で有効性を示した。(「V.5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)
- 7) 未治療の非ホジキンリンパ腫患者(ろ胞性リンパ腫又はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫)に、R-CHOPレジメン又はR-CVPLレジメンによる寛解導入療法を実施した海外臨床第Ⅲ相試験(RATE試験)で安全性、薬物動態及び薬力学を検証した。(「V.5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)
- 8) 未治療のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCRレジメンを実施した国内臨床第Ⅱ相試験(IDEA-C2B8-CL1試験)で有効性を示した。(「V.5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)
- 9) 未治療のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン又はFCRレジメンを実施した海外臨床第Ⅲ相試験(CLL8試験)で有効性を示した。(「V.5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)
- 10) 再発又は難治性のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン又はFCRレジメンを実施した海外臨床第Ⅲ相試験(REACH試験)で有効性を示した。(「V.5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)
- 11) 多発血管炎性肉芽腫症又は顕微鏡的多発血管炎の初発例又は再発例を対象として、「大量副腎皮質ホルモン剤*1と本剤375mg/m²を1週間間隔で4回投与する併用療法」(リツキシマブ群)と「大量副腎皮質ホルモン剤*1とシクロホスファミド水和物の併用療法」(シクロホスファミド群)との非劣性第Ⅲ相試験(RAVE試験)で有効性を示した。(「V.5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

*1: 静注メチルプレドニゾン(1,000mg/body/日)を1~3回投与。

なお、両群ともに経口プレドニゾン(1mg/kg/日、国内未承認)を連日投与し、寛解例においては適宜減量することと設定された。

- 12) 18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した3歳以上の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)の患者に、本剤1回量375mg/m²(最大量500mg/回)(リツキシマブ群)又はプラセボ(プラセボ群)を1週間間隔で4回投与*2した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験で有効性を示した。(「V.5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

*2: 本剤又はプラセボの初回投与時の注入速度は、最初の1時間は25mg/時とし、次の1時間は100mg/時、その後は最大200mg/時として投与した。また、2回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始した。(「V.4.用法及び用量に関する注意」の項参照)

13) ABO血液型不適合腎移植前の脱感作療法*3で、本剤1回量375mg/m²を移植術14日前及び1日前に投与した後に移植を施行した国内一般臨床試験で有効性を示した。(「V.5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

*3: 移植28日前からミコフェノール酸 モフェチル及び副腎皮質ホルモン剤を投与した。移植1日前からシクロスポリンまたは移植2日前からタクロリムスを投与した。血漿交換は移植前に最大4回実施した。

14) mRSSによる皮膚硬化の重症度が2(moderate)以上の全身性強皮症患者(%VC60%未満又は%DLco40%未満の十分な呼吸機能上の予備能のない患者、肺高血圧症を合併する患者、腎クリーゼ等の全身性強皮症に伴う重篤な合併症を有する患者、著しい心疾患等を有する患者は除外)を対象に、本剤1回量375mg/m²(リツキシマブ群)又はプラセボ(プラセボ群)を1週間間隔で4回投与(第1クール:二重盲検期)し、24週間後に両群共に本剤1回量375mg/m²を1週間間隔で4回投与(第2クール:継続期)した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験*4で有効性を示した。(「V.5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

*4: 第1クールはプラセボ対照、無作為化、二重盲検
第2クールは単群、非盲検

15) 経口プレドニゾロン治療中に、再燃のため経口プレドニゾロン10mg/日への減量が困難な難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の患者に、プレドニゾロン併用下で本剤1回1,000mgを2週間間隔で2回投与した国内臨床第Ⅱ相試験(非盲検非対照試験)で有効性を示した。(「V.5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

16) プレドニゾン(国内未承認)60~120mg/日又は1.0~1.5mg/kg/日相当量の経口ステロイド投与を必要とする、中等症から重症の尋常性天疱瘡患者を対象として、経口ステロイド併用下で、「本剤+ミコフェノール酸 モフェチルプラセボの併用療法」(リツキシマブ群)と「本剤プラセボ+ミコフェノール酸 モフェチル(国内未承認)の併用療法」(ミコフェノール酸 モフェチル群)を比較した海外臨床第Ⅲ相試験(二重盲検実薬対照比較試験)で有効性を示した。(「V.5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

17) 抗アクアポリン4抗体陽性(過去に陽性だった患者を含む)の視神経脊髄炎又は視神経脊髄炎スペクトラム障害の患者を対象に、経口プレドニゾロン併用下で、本剤1回量375mg/m²(リツキシマブ群)又はプラセボ(プラセボ群)を1週間間隔で4回投与し、24週後及び48週後に維持治療として本剤1回量1,000mg/body(リツキシマブ群)又はプラセボ(プラセボ群)を2週間間隔で2回投与した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験で有効性を示した。(「V.5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

18) 抗ドナー抗体陽性又は抗ヒト白血球抗原抗体陽性の生体腎移植前の脱感作療法*5で、本剤1回量375mg/m²を移植術14日前及び1日前に2回投与、又は本剤1回量375mg/m²を移植術14日前に1回投与した後に移植を行なう非盲検非対照試験で有効性を示した。

*5: 移植14日前からミコフェノール酸 モフェチル及び副腎皮質ホルモン剤を投与した。移植28日前から移植7日前までにタクロリムスの投与を開始した。血漿交換は移植前に最大4回実施可能とした。

19) 腎移植後の抗体関連型拒絶反応に対して本剤1回量375mg/m²を1回又は2回投与を含む治療*6を実施した非盲検非対照試験で有効性を示した。

*6: ステロイドパルス療法後に本剤を投与。血漿交換は本剤投与前に最大2回実施可能とした。

(4) 臨床試験、市販後の使用での安全性情報

本剤の投与中又は投与開始後24時間以内に多くあらわれる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、重大な副作用として、腫瘍崩壊症候群、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、肝機能障害、黄疸、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等の脳神経症状が報告されている。(「Ⅷ.8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

(5) 効能又は効果(対象疾患)に対する制約

〈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〉

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。

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。(「Ⅴ.2.効能又は効果に関連する注意」の項参照)

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎〉

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。(「Ⅴ.2.効能又は効果に関連する注意」の項参照)

〈既存治療で効果不十分なループス腎炎〉

既存治療(ステロイド、免疫抑制剤等)で十分な効果が得られない患者に対して本剤の投与を考慮すること。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。(「Ⅴ.2.効能又は効果に関連する注意」の項参照)

〈難治性のネフローゼ症候群〉

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。(「Ⅴ.2.効能又は効果に関連する注意」の項参照)

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

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。(「Ⅴ.2.効能又は効果に関連する注意」の項参照)

〈後天性血栓性血小板減少性紫斑病〉

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。(「Ⅴ.2.効能又は効果に関連する注意」の項参照)

〈全身性強皮症〉

国内臨床第Ⅱ相試験の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、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。(「Ⅴ.5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)
皮膚硬化以外の全身性強皮症に伴う病変に対する有効性及び安全性は十分に検討されていないため、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮すること。(「Ⅴ.2.効能又は効果に関連する注意」の項参照)

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

経口ステロイド剤等の既存治療で十分な効果が得られない又は再燃のため経口ステロイド剤の減量が困難な患者に対して本剤の投与を考慮すること。また、国内臨床第Ⅱ相試験及び海外臨床第Ⅲ相試験（PEMPHIX試験）の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。（「V.5.(4)1)有効性検証試験」及び「V.2.効能又は効果に関連する注意」の項参照）

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

本剤は、視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）^{注）}の患者に使用すること。

注）「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2023」（日本神経学会）を参考にすること。

本剤は、抗アクアポリン4抗体陽性の患者に投与すること。（「V.2.効能又は効果に関連する注意」の項参照）

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療〉

国内臨床試験（IDEC-C2B8-T1試験、IDEC-C2B8-T2試験、IDEC-C2B8-T3試験）、国内特定臨床研究、国内使用実態調査の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、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。

3. 製品の製剤学的特性

特になし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「I.6.RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・医療従事者向け資料：適正使用ガイド（「XⅢ.2.その他の関連資料」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	・医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について （平成31年3月26日付 厚生労働省保険局医療課長通知 保医発0326第1号） ・医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について （令和4年6月20日付 厚生労働省保険局医療課長通知 保医発0620第2号） ・医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について （令和5年8月23日付 厚生労働省保険局医療課長通知 保医発0823第3号） （「X.14.保険給付上の注意」の項参照）

[希少疾病用医薬品の指定について]

本剤は「CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫」*1、「難治性のネフローゼ症候群」*2*、「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」*3、「CD20陽性の慢性リンパ性白血病」*4、「全身性強皮症」*5、「難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡」*6、「視神経脊髄炎及び視神経脊髄炎関連疾患」*7、「腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植における抗体関連型拒絶反応の治療」*8及び「腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植における抗体関連型拒絶反応の抑制」*8について希少疾病用医薬品として指定されている。

*1:平成10年11月27日付 厚生省医薬安全局長通知 医薬発第1027号

- *2:平成24年9月13日付 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知 薬食審査発0913第5号
- *3:平成27年5月25日付 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知 薬食審査発0525第1号
- *4:平成30年3月20日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知 薬食審査発0320第1号
- *5:令和2年3月17日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知 薬生薬審発0317第1号
- *6:令和2年3月17日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知 薬生薬審発0317第1号
- *7:令和2年6月5日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知 薬生薬審発0605第1号
- *8:令和5年3月27日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知 薬生薬審発0327第15号

※難治性ネフローゼ症候群のうち、ステロイド抵抗性は国内未承認

[公知申請による効能又は効果追加について]

本剤は「免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎」*9、「慢性特発性血小板減少性紫斑病」*10、「後天性血栓性血小板減少性紫斑病」*11、「既存治療で効果不十分なループス腎炎」*12について公知申請により追加承認されている。

- *9:平成25年6月14日付 厚生労働省保険局医療課長通知保医発0614第1号
- *10:平成29年6月26日付 厚生労働省保険局医療課長通知保医発0626第1号
- *11:令和2年2月21日付 厚生労働省保険局医療課長通知保医発0221第1号
- *12:令和5年3月3日付 厚生労働省保険局医療課長通知保医発0303第4号

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(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。（「I.6.RMPの概要」の項参照）

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

2001年6月製造販売承認取得時、以下の承認条件が付されたが、再審査報告書に基づき、2021年6月に承認条件が解除となった。

「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。」（「V.5.（6）治療的使用」の項参照）

〈難治性のネフローゼ症候群〉

2014年8月製造販売承認取得時、以下の承認条件が付されたが、使用成績調査（全例調査）の実施により981症例のデータを集積したことから、2020年6月承認条件が解除となった。（「V.5.（6）治療的使用」の項参照）

「国内での治験症例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。」

〈ABO血液型不適合腎移植・肝移植〉

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。（「V.5.（6）治療的使用」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1.1.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】
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)	免疫反応性の低下 悪性腫瘍の発現	NMOSDにおける長期の安全性
1.2.有効性に関する検討事項		
ABOi腎移植における有効性	ABOi肝移植における有効性	

↓ 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
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
ABOi肝移植における使用成績調査(全例調査) CD20陽性のCLLにおける一般使用成績調査 全身性強皮症における一般使用成績調査 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡における一般使用成績調査 NMOSDにおける特定使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
ABOi肝移植における使用成績調査(全例調査) (2023年12月提出版)

↓ 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
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
NS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 臓器移植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 全身性強皮症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 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡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における医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作成と提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページにて確認すること。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

リツキサン®点滴静注100mg

リツキサン®点滴静注500mg

(2) 洋名

RITUXAN® Intravenous Infusion 100mg

RITUXAN® Intravenous Infusion 500mg

(3) 名称の由来

有効成分であるrituximabより命名

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

リツキシマブ（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）

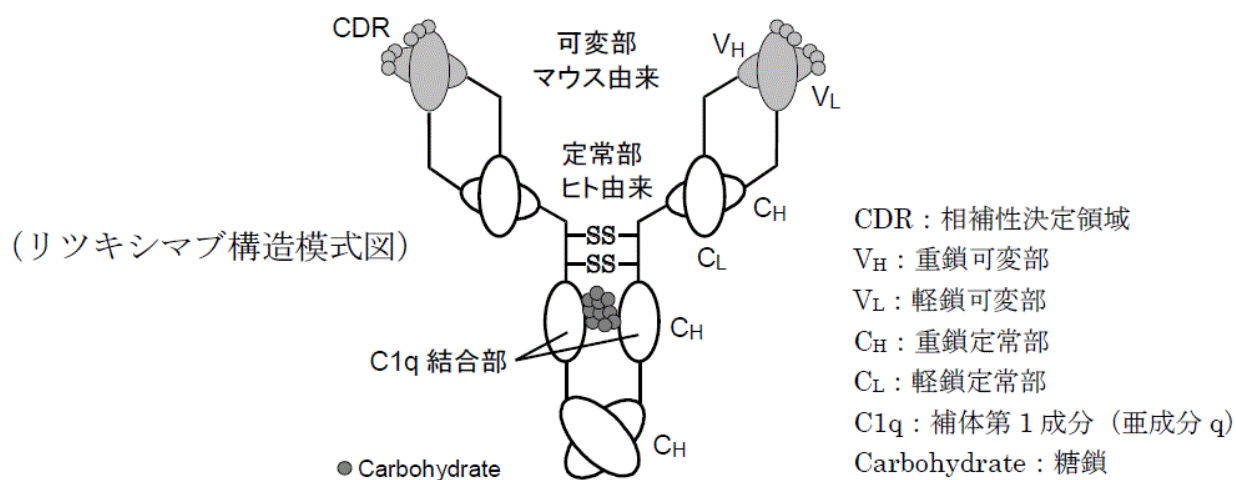
Rituximab (Genetical Recombination) (JAN), rituximab (INN)

(3) ステム

マウス・ヒトキメラ型モノクローナル抗体-ximab

3. 構造式又は示性式

マウス由来の軽鎖、重鎖可変部領域、ヒト由来の γ 1重鎖、 κ 軽鎖定常部領域を含むIgG1 κ 抗体
(1,328アミノ酸残基)



4. 分子式及び分子量

分子式: C₆₄₂₆H₉₉₀₀N₁₇₀₀O₂₀₀₈S₄₄

分子量: 144,510 Da (daltons)

5. 化学名（命名法）又は本質

本質:ヒトBリンパ球表面に存在する分化抗原CD20(リンタンパク質)に結合するモノクローナル抗体で、CD20抗原の認識部位(可変部領域)がマウス由来、それ以外の部分(定常部領域)がヒト由来(IgG1κ)のマウス-ヒトキメラ型抗体であり、1,328個のアミノ酸から構成されている。

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

一般名:リツキシマブ(遺伝子組換え)

開発コード:IDEC-C2B8

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～淡黄色の澄明又はわずかに白濁した液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

pH: 6.5±0.3

浸透圧: 324～396 mOsm

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	測定項目	結果
長期保存試験 (凍結)	-20℃	ステンレススチール 製ミニタンク	3、6、9、12、18、 24、48、60箇月	性状 純度試験 定量法 力価 pH	規格内
長期保存試験 (冷蔵)	5℃	ステンレススチール 製ミニタンク	30、45、61日		規格内
凍結/融解 安定性試験	凍結と融解を 5回繰り返す	ステンレススチール 製ミニタンク	—		規格内

3. 有効成分の確認試験法，定量法

[確認試験法]

ペプチドマップ法

[定量法]

タンパク質含量: 紫外外部吸収スペクトル法

力価: ヒト補体存在下、WIL2-S細胞(CD20陽性)に対するリツキシマブの補体依存性細胞傷害活性を測定

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤(用時溶剤に希釈して用いる溶液)

(2) 製剤の外観及び性状

性状:無色～淡黄色の澄明又はわずかに白濁した液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH:6.2～6.8

※ pH6.0以下では加水分解する可能性があり、pH7.0以上では凝集する可能性がある。

浸透圧比:約1(生理食塩液との比)

比重:1.014

(5) その他

バイアル内:特殊な気体(窒素置換等)なし、常圧

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

項目	販売名	リツキサン点滴静注 100mg	リツキサン点滴静注 500mg
		容量(1バイアル中)	10mL
有効成分	リツキシマブ (遺伝子組換え)*	100mg	500mg
添加剤	ポリソルベート80	7mg	35mg
	塩化ナトリウム	90mg	450mg
クエン酸ナトリウム、pH調整剤			

*:本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。マスターセルバンク構築時にはウシの血清由来成分(ウシ胎児血清及びフェツイン)を使用している。また、製造工程において、培地成分としてウシの乳由来成分(D-ガラクトース)を使用している。

(2) 電解質等の濃度

塩化ナトリウムを9.0mg/mL含有している。

(Na含量)10mL 1バイアル中52.14mg(2.27mEq)、50mL 1バイアル中260.71mg(11.34mEq)

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

本剤の含量はリツキシマブ(遺伝子組換え)のタンパク質量で表示している。

また、本剤の力価はヒト補体存在下、WIL2-S細胞(CD20陽性)に対するリツキシマブの補体依存性細胞傷害活性を測定している。

5. 混入する可能性のある夾雑物

成分由来不純物:生物学的活性を有しない凝集体がわずかに認められる。(「VIII.11.適用上の注意」の項参照)

6. 製剤の各種条件下における安定性²⁾

試験	温度	保存期間	保存形態	測定項目	結果
長期 保存試験	2~8℃	3、6、9、 12、18、 24、30、 36箇月	ガラス バイアル	性状 純度試験 力価 定量法 pH 不溶性微粒子 容器/栓の完全性	規格内であった。
苛酷試験	37℃	0.5、1、2 箇月	ガラス バイアル	性状 純度試験 力価 定量法 pH	Fcピーク面積及びFabピーク面積、モノマー含有率、たん白質含量に経時的な低下傾向が認められた(規格値内)。

7. 調製法及び溶解後の安定性

[注射剤の調製法]

本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて1~4mg/mLに希釈調製し使用する。(「V.3.用法及び用量(1)用法及び用量の解説」の項参照)

[溶解後の安定性]

該当資料なし(「VIII.11.適用上の注意」の項参照)

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし(「VIII.11.適用上の注意」の項参照)

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

リツキサン点滴静注100mg: 10mL×1バイアル

リツキサン点滴静注500mg: 50mL×1バイアル

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

瓶: ホウケイ酸ガラス

栓: ブチルゴム

キャップ:アルミニウム/ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫
- CD20陽性の慢性リンパ性白血病
- 免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患
- 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
- 既存治療で効果不十分なループス腎炎
- 難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）
- 慢性特発性血小板減少性紫斑病
- 後天性血栓性血小板減少性紫斑病
- 全身性強皮症
- 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡
- 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
- 下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植
- 下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植
- 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

2. 効能又は効果に関連する注意

〈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〉

- 5. 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。
- 5. 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〉

- 5. 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。

〈既存治療で効果不十分なループス腎炎〉

- 5. 4既存治療（ステロイド、免疫抑制剤等）で十分な効果が得られない患者に対して本剤の投与を考慮すること。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。

〈難治性のネフローゼ症候群〉

- 5. 5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. 6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〉

5.7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。

〈全身性強皮症〉

5.8「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、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。

5.9皮膚硬化以外の全身性強皮症に伴う病変に対する有効性及び安全性は十分に検討されていないため、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮すること。

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

5.10経口ステロイド剤等の既存治療で十分な効果が得られない又は再燃のため経口ステロイド剤の減量が困難な患者に対して本剤の投与を考慮すること。また、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

5.11本剤は、視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)^{注)}の患者に使用すること。

注)「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2023」(日本神経学会)を参考にすること。

5.12本剤は、抗アクアポリン4抗体陽性の患者に投与すること。

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療〉

5.13「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、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。

*日本小児腎臓病学会編 小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2020

(解説)

5.1、5.2通常、本剤の適応となる疾患のうち、CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫、CD20陽性の慢性リンパ性白血病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の診断は、生検組織の免疫染色による組織型の確認と免疫組織染色法又はフローサイトメトリー法等によるCD20抗原の発現の確認により行われる。リツキシマブはBリンパ球の細胞表面に発現するCD20抗原に結合することによって抗腫瘍効果を示すことから、本剤が適正に使用されるにはCD20抗原が陽性であることが重要である。したがって、本剤の投与は疾患の診断について病理診断に十分な経験をもつ医師又は施設にて実施すること。

5.3 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎については、国内外の使用実態では、初発例を含む疾患活動性の高い患者及びシクロホスファミド水和物等の既存治療に効果不十分な患者に本剤が使用されている例が多いこと、また、承認申請時点における国内外のガイドラインにおいても、多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎の難治例又は重症例のうち、シクロホスファミド水和物等の強力な免疫抑制剤に治療抵抗性となった場合や副作用等による使用禁忌の例にリツキシマブが主たる治療方法として推奨されていることを踏まえ設定した。なお、本剤を投与する場合は最新のガイドライン等の情報を参照すること。

5.4 海外のガイドラインやリコメンデーションにおいて、既存治療(ステロイド、免疫抑制剤等)で十分な効果が得られない患者に対して本剤の投与が推奨されている。また、国内で実施された使用実態調査*1の結果及び国内のステートメント*1を踏まえ本剤の投与対象患者を既存治療で効果不十分なループス腎炎と設定した。

*1: 日本リウマチ学会、日本腎臓学会、日本小児リウマチ学会、日本小児腎臓病学会により公表

- 5.5 国内臨床試験の対象患者及び国内外診療ガイドライン等を踏まえて設定した。ガイドライン等に定められているネフローゼ症候群に対する既存治療の効果等を十分に踏まえ、本剤の投与可否を検討すること。なお、国内で実施された臨床第Ⅲ相臨床試験の対象が、18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した患者であることから、成人期にネフローゼ症候群を発症した患者における使用経験はなく、有効性・安全性は確立していない旨を記載した。
- 5.6 慢性特発性血小板減少性紫斑病については、国内外の使用実態では、主に治療抵抗性又は再発性の症例に対して本剤が使用されている例が多いこと、また、承認申請時点における国内外のガイドラインにおいても、副腎皮質ステロイド、脾摘等の既存治療にて効果不十分な患者に対する治療として、あるいは既存治療のうち脾摘を選択できない場合の代替方法の1つとして推奨されていることを踏まえ、設定した。なお、本剤を投与する場合は最新のガイドライン等の情報を参照すること。
- 5.7 海外の臨床試験成績及び国内の使用実績から、主として再発又は難治の症例への本剤の使用が多いこと、また、国内外の教科書及びガイドラインにおいても、再発又は難治性の後天性血栓性血小板減少性紫斑病に本剤の使用が推奨されていることを踏まえ記載した。
- 5.8、5.9 国内臨床試験の対象患者及び国内診療ガイドライン等を踏まえて設定した。本剤の投与にあたっては、選択基準や対象患者、併用薬等も含めた国内臨床試験成績を理解した上で、個々の患者の状態で想定されるベネフィットとリスクを慎重に判断し、診療ガイドライン等の最新の情報も参考に、本剤の投与の適否を慎重に判断することが重要であることを踏まえ、記載した。（「V.5.(4)1 有効性検証試験」の項参照）
- 5.10 国内臨床試験及び海外臨床試験の対象患者を踏まえて設定した。臨床成績の項に記載した対象患者等を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤の投与可否を検討すること。（「V.5.(4)1 有効性検証試験」の項参照）
- 5.11、5.12 国内診療ガイドラインを参考に対象患者を選定するよう記載した。なお、国内臨床試験において、本剤は抗アクアポリン4抗体陽性の患者（過去に陽性だった患者を含む）を対象とした。
- 5.13 国内臨床試験の対象患者、国内特定臨床研究、国内使用実態調査を踏まえて設定した。本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で患者を選択し、最新の診療ガイドライン等を参考に本剤の投与可否を検討すること。（「V.5.(4)1 有効性検証試験」の項参照）

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）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）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。

〈慢性リンパ性白血病〉

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500mg/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B細胞性リンパ増殖性疾患〉

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）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。

〈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、全身性強皮症〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。

〈既存治療で効果不十分なループス腎炎〉

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/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〉

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/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500mgまでとする。

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量1,000mg/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の再発予防〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/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か月毎に1回量1,000mg/body（固定用量）を2週間間隔で2回点滴静注する。

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療〉

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/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。

〈イブリツモマブ チウキセタンの前投与〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として250mg/m²を1回、点滴静注する。

〈効能共通〉

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

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

[CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合]

低悪性度又はろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マンツル細胞リンパ腫を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験（IDEC-C2B8-2試験）、及び中・高悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験（IDEC-C2B8-3試験）の結果に基づき、1回の治療における投与回数を最大8回とした。（2003年9月）

なお、用量については「V.5. (3) 用量反応探索試験」の項を参照。

また、未治療の低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験（IDEC-C2B8-6試験）及び海外で実施された臨床第Ⅲ相試験（PRIMA試験³⁾、EORTC20981試験⁴⁾の結果に基づき、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、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回投与する旨を規定し、維持療法の場合は、IDEC-C2B8-6試験、PRIMA試験に基づき、投与間隔の目安を8週間、1回の治療における投与回数を最大12回と規定した。（2015年5月）

[CD20陽性の慢性リンパ性白血病に用いる場合]

未治療の慢性リンパ性白血病（CLL）を対象に実施された国内臨床第Ⅱ相試験（IDEC-C2B8-CL1試験）、未治療のCLLを対象に実施された海外臨床第Ⅲ相試験（CLL8試験⁵⁾、及び再発又は難治性のCLLを対象に実施された海外臨床第Ⅲ相試験（REACH試験⁶⁾の結果に基づき、設定した。CLLにおいては、1回量375mg/m²では効果が低く、用量不足であるとの報告があり⁷⁻⁹⁾、2回目～6回目の投与において、1回量500mg/m²と設定した。一般に初回

投与においては、infusion reactionが高頻度に発現することが知られているため、初回投与のみ、投与量を375mg/m²と設定した。(2019年3月)

[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]

海外臨床試験及び国内症例報告での使用実態に基づき、最大投与回数を8回とした。(2013年6月)

[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、全身性強皮症に用いる場合]

多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に用いる場合については、米国において実施されたシクロホスファミド水和物を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験(RAVE試験)に基づき、投与回数は4回とした。(2013年6月)

慢性特発性血小板減少性紫斑病に用いる場合については、国内外の当該疾患治療のガイドラインに基づき、投与回数は4回とした。(2017年6月)

後天性血栓性血小板減少性紫斑病に用いる場合については、国内外の当該疾患治療のガイドラインに基づき、投与回数は4回とした。(2020年2月)

全身性強皮症に用いる場合については、国内で実施された臨床第Ⅱ相試験(IDEC-C2B8試験)に基づき、投与回数は4回とした。(2021年9月)

[既存治療で効果不十分なループス腎炎に用いる場合]

既存治療で効果不十分なループス腎炎に用いる場合については、国内使用実態調査等に基づき、投与回数は4回とした。(2023年8月)

[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]

国内で実施された臨床第Ⅲ相試験に基づき、投与回数は4回とし、最大投与量を体表面積にかかわらず500mg/回とした。(2014年8月)

[難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡に用いる場合]

経口プレドニゾン治療中に、再燃のため経口プレドニゾン10mg/日への減量が困難な難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の患者を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験(KCTR-D006試験)とプレドニゾン(国内未承認)60～120mg/日又は1.0～1.5mg/kg/日相当量の経口ステロイド投与を必要とする、中等症から重症の尋常性天疱瘡患者を対象とした海外臨床第Ⅲ相試験(PEMPHIX試験)の結果に基づき、1回量1,000mg/bodyを2週間間隔で2回投与とした。(2021年12月)

[視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防に用いる場合]

抗アクアポリン4抗体陽性(過去に陽性だった患者を含む)の視神経脊髄炎又は視神経脊髄炎スペクトラム障害の患者を対象とした国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験(RIN-1試験)の結果に基づき、1回量375mg/m²を1週間間隔で4回投与とし、その後、初回投与から6ヵ月毎に1回量1,000mg/body(固定用量)を2週間間隔で2回投与とした。(2022年6月)

[臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療に用いる場合]

国内で実施された臨床試験(IDEC-C2B8-T1試験、IDEC-C2B8-T2試験、IDEC-C2B8-T3試験)、特定臨床研究、使用実態調査の結果に基づき、用法及び用量を設定した。また、患者の状態に応じて適宜減量を検討するとした。(2023年12月)

[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]

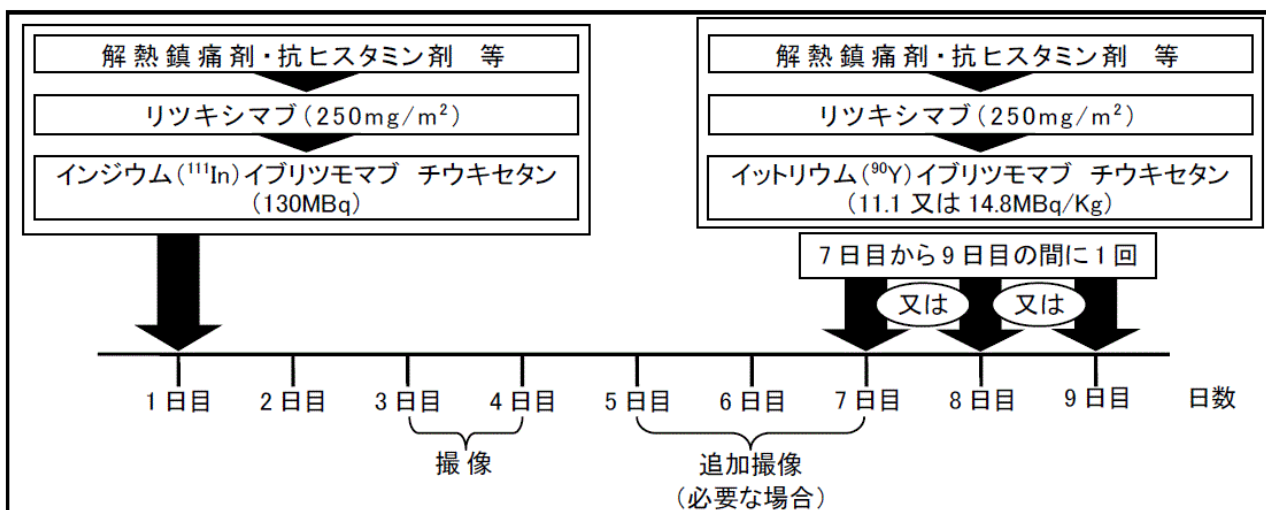
国内で実施された臨床第Ⅱ相試験に基づき、250mg/m²を各1回点滴静注とした。(2008年1月)

(参考)

下図の様に、解熱鎮痛剤・抗ヒスタミン剤等の前投薬、リツキシマブ(遺伝子組換え)、インジウム(¹¹¹In)又はイットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)の順で投与する。

なお、本剤の投与にあたっては、従前と同様に「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項に従うこと。

注) 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)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)投与に関する詳細については、ゼヴァリン インジウム(¹¹¹In)静注用セット及びゼヴァリン イットリウム(⁹⁰Y)静注用セットの各電子化された添付文書を参照のこと。



4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 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。[1. 2、7. 8、11. 1. 1 参照]
- 7.2 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。[1. 2、11. 1. 1 参照]
- 7.3 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
・B細胞性非ホジキンリンパ腫	初回投与	最初の30分は50mg/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50mg/時ずつ上げて、最大400mg/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、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/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"> ・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 ・既存治療で効果不十分なループス腎炎 ・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 ・全身性強皮症 ・難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡 ・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50mg/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50mg/時ずつ上げて、最大400mg/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、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
<ul style="list-style-type: none"> ・視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防 	初回投与	最初の30分は50mg/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50mg/時ずつ上げて、最大400mg/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、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。 なお、初回投与から6ヵ月目以降の投与の場合、6ヵ月毎に1回目の投与は「初回投与」の注入速度に従って投与すること。

<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)[17.1.5 参照] ・臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療 	初回投与	最初の1時間は 25mg/時 とし、患者の状態を十分に観察しながら、次の1時間は 100mg/時 、その後は最大 200mg/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、 100mg/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、既存治療で効果不十分なループス腎炎、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、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

7.4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〉

7.5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、「17. 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。[17. 1. 2 参照]

7.6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。

7.7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、「17. 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。[17. 1. 2 参照]

7.8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。[1. 2、7. 1、11. 1. 1 参照]

〈既存治療で効果不十分なループス腎炎〉

7.9原則として副腎皮質ステロイド剤を併用すること。

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

7.10本剤の血中濃度低下により再発のおそれがあるため、投与間隔を遵守すること。

7.11本剤による一定期間の治療の後、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ない等、本剤のベネフィットが期待されないと考えられる患者では、本剤による治療の中止を検討すること。

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制〉

7.12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。

- ・腎移植の場合は、移植術2週間以上前及び1日前に2回点滴静注する。
- ・肝移植、心移植、肺移植、脾移植及び小腸移植の場合は、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。

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の治療〉

7.13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。投与回数については、下記を目安とする。

- ・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。

(解説)

7.1~7.3本剤投与時に発現するinfusion reactionを軽減するための前投与、発現した場合の処置、本剤投与を再開する場合の注意をまとめ、「用法及び用量に関連する注意」として設定した。

7.1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。投与時に頻発してあらわれる発熱、悪寒、頭痛等のinfusion reaction軽減のため、毎回投与前に行うこと。

[NHLを対象とした国内臨床第I相試験及び第II相試験で使用した抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤]

・抗ヒスタミン剤:ジフェンヒドラミン塩酸塩、*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩

・解熱鎮痛剤:アセトアミノフェン、イブプロフェン

Company Core Data Sheet(CCDS)*に副腎皮質ホルモン剤の前投薬について記載されていることから、同様の記載とした。

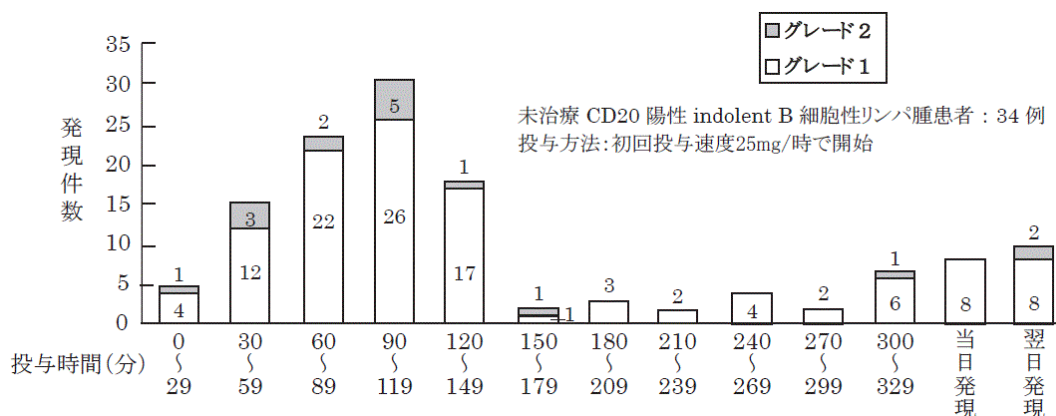
本剤適応疾患の治療に副腎皮質ホルモン剤を併用しない場合は、副腎皮質ホルモン剤を前投薬に加える事を検討すること。

*:企業中核データシート(当該医薬品の製造承認を世界で初めて取得した企業が作成している社内資料。各国の添付文書作成時の基準となる製品情報文書で、全世界の安全性情報を評価し、逐次改訂が行われている。)

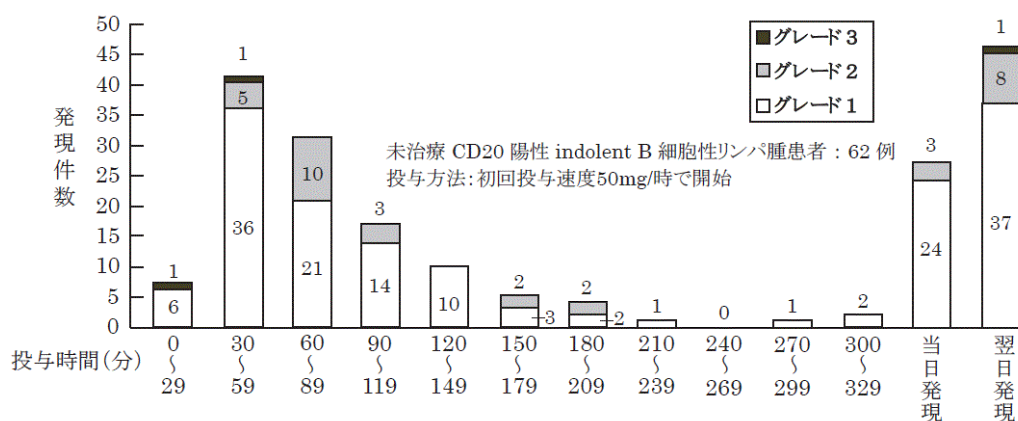
7.2注入速度に関連して血圧下降、気管支痙攣、血管浮腫等の症状が発現するので本剤の注入速度を守り、特に初回投与時は注意すること。以下に、初回投与速度を50mg/時で開始する場合及び初回投与速度を25mg/時で開始する場合(各投与方法は次ページ以降で解説)で実施した臨床試験(いずれも未治療indolent B細胞リンパ腫患者を対象としたCHOP併用試験)での、初回投与時における、投与開始からの経過時間とinfusion reaction発現件数の関連を示す。初回投与速度を50mg/時で投与を開始した場合は、注入開始30分~59分、25mg/時で開始する場合は注入開始60分~119分の時間帯でinfusion reactionが多く見られ、いずれも最初に注入速度を上げた直後に多く発現している。注入速度を上げた後は特に注意深く観察を行うこと。

また、副作用により投与を中断しその後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速度で開始すること。なお、infusion reactionによって本剤の投与を一時中断した例数等は初回投与速度を50mg/時で開始する場合で多い傾向を認めたが、投与を中断した全例で本剤の投与を再開することができ、最終的に全量投与が可能であった。

初回投与時の infusion reaction の発現件数 (投与開始後経過時間別解析)



初回投与時の infusion reaction の発現件数（投与開始後経過時間別解析）



7.3「免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患」及び「多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎」の公知申請の承認に合わせ、それまでの国内の25mg/時で開始する場合を海外の投与方法(初回投与速度を50mg/時で開始する場合)と統一するための変更を行った。なお、CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした臨床試験にて、初回投与速度を50mg/時で開始する場合と25mg/時で開始する場合の安全性を比較し、両者で大きな差異がないことを確認している。(26、27ページ参照)

未治療CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験において、投与開始30分間で全投与液量の20%を投与しその後の60分間で全量の80%を投与する90分間投与と、希釈濃度を4mg/mLに調製し初回投与速度を50mg/時で開始する投与方法(高濃度投与)の安全性を比較し、高濃度投与に対して90分間投与の薬物有害反応の発現割合が増加する傾向は認められないことを確認している。(27ページ参照)

難治性のネフローゼ症候群の小児に投与する場合：

国内で実施された臨床第Ⅲ相試験は25mg/時で開始されたこと、既承認の効能又は効果においても小児では初回投与速度を50mg/時で開始された使用経験がなく、安全性が確立されていないことから、小児に投与する場合は25mg/時で投与を開始すること。

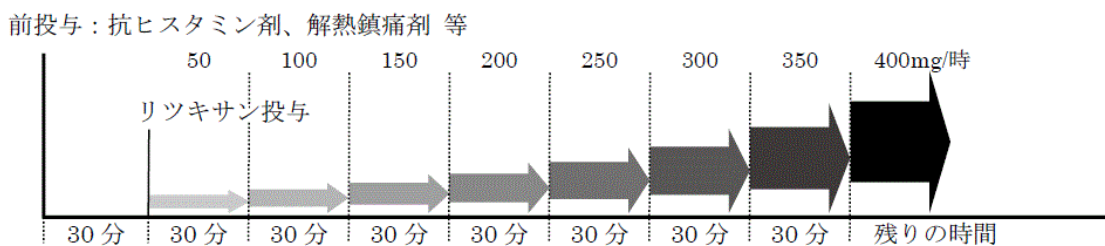
臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療に用いる場合：

初回投与速度を50mg/時で開始する場合の使用経験がなく、安全性が確立されていないことから、25mg/時で投与を開始すること。

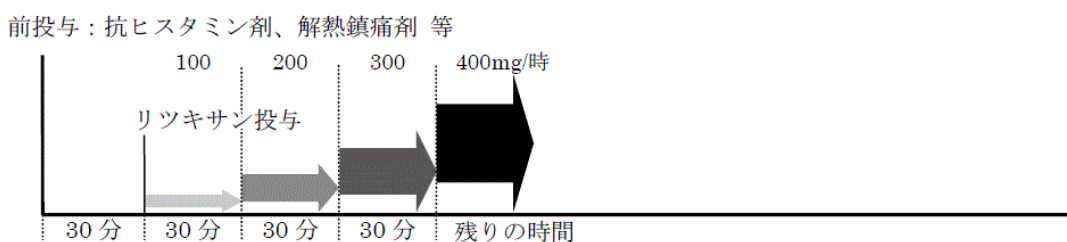
【初回投与速度を50mg/時で開始する場合】

初回投与時は、最初の30分は50mg/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50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで速度を上げることができる。また、2回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。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。

●初回投与時



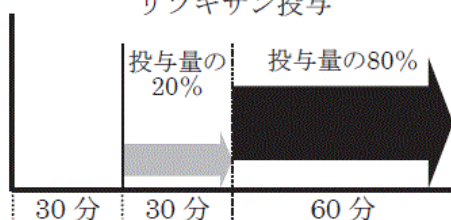
●2回目以降で前回投与時の副作用が軽微の場合



[90分間で全液量を投与する場合(B細胞性非ホジキンリンパ腫への投与に限る)]

●2回目以降で、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/ μ L 未満である場合

前投与：抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤 等
リツキサン投与



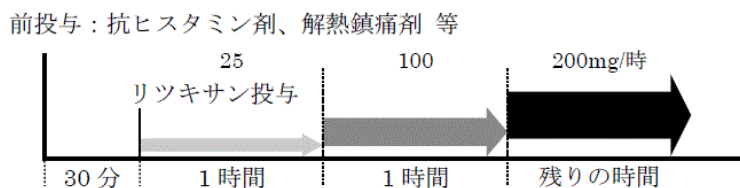
なお、患者の状態によっては上記の投与方法にとらわれることなく、注入開始速度を適宜減速し、以下に示す 25mg/時で開始する投与方法を用いることや、更に注入速度を減じることなどを考慮すること。

【25mg/時で開始する場合〔難治性のネフローゼ症候群(小児に用いる場合)、臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療〕】

初回投与時は、最初の1時間は25mg/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100mg/時に上げて1時間点滴静注し、更にその後は最大200mg/時までを目安に速度を上げることができる。なお2回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始できる。

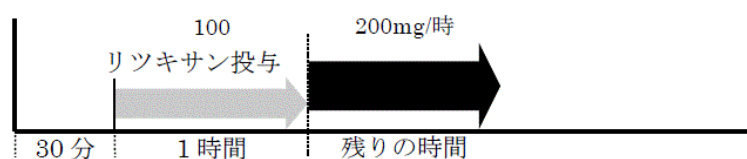
[25mg/時で開始する投与方法]

●初回投与时



●2回目以降で前回投与时の副作用が軽微の場合

前投与：抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤 等

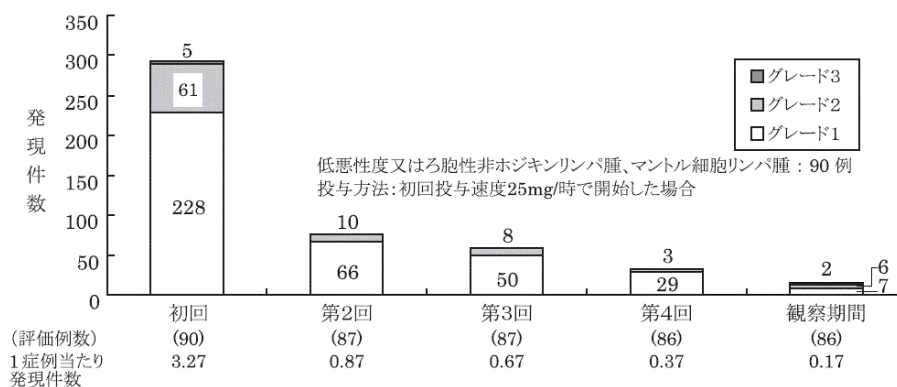


副作用は初回投与时に高い頻度で発現し、2回目以降は減少する。したがって、初回投与时にはバイタルサインの変動や自覚症状の観察を十分行いながら投与すること。2回目以降の投与は初回投与时に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始することができる。

【投与回数別の副作用発現状況について】

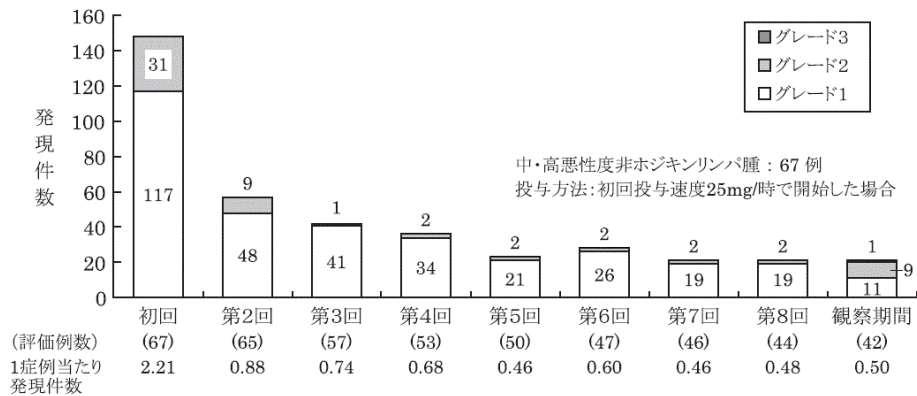
次に、国内の低悪性度又はろ胞性のB細胞性非ホジキンリンパ腫、マンテル細胞リンパ腫を対象とした国内臨床第II相試験(25mg/時で開始する投与方法)における、投与サイクル毎の非血液毒性の発現件数を示した。初回投与时の副作用が軽微(グレード1以下)であった患者の約半数で2回目の注入開始速度を100mg/時に上げて開始されたが、副作用の頻度や重篤度が初回と比べ上昇することはなかった。

副作用(非血液毒性)発現件数 - 投与回数別集計



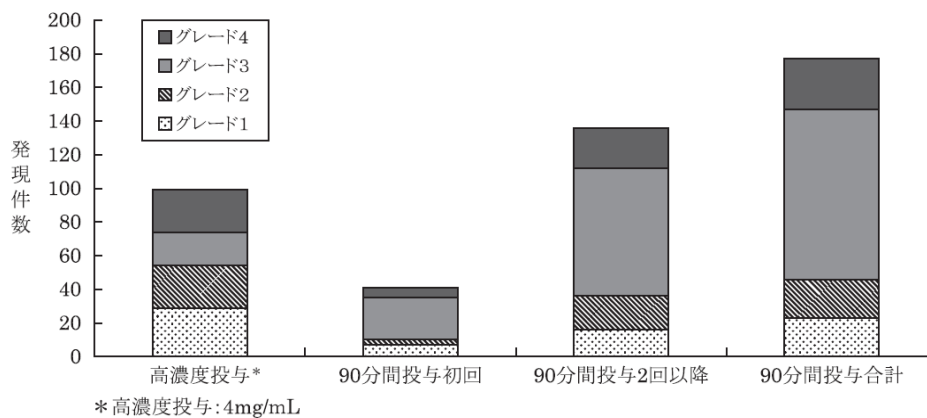
また、中・高悪性度非ホジキンリンパ腫に対しても、以下に示すとおり、同様の副作用発現傾向が見られている。

副作用（非血液毒性）発現件数 - 投与回数別集計



B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象に90分間で全液量を投与した国内臨床第II相試験における、第1サイクルの高濃度投与(4mg/mL)、第2サイクルの90分間投与初回、第3サイクル以降の90分間投与2回以降と90分間投与合計での非血液毒性の発現件数を以下に示した。

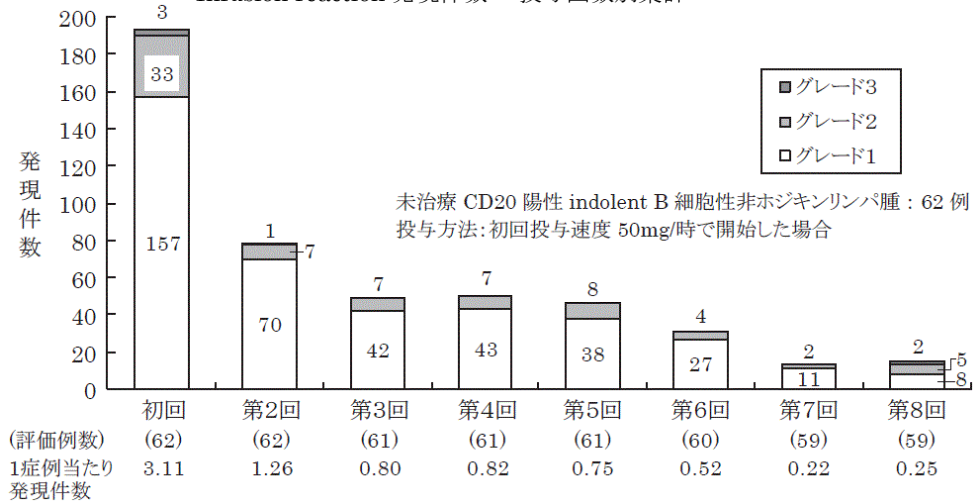
90分間投与の投与回別副作用発現状況



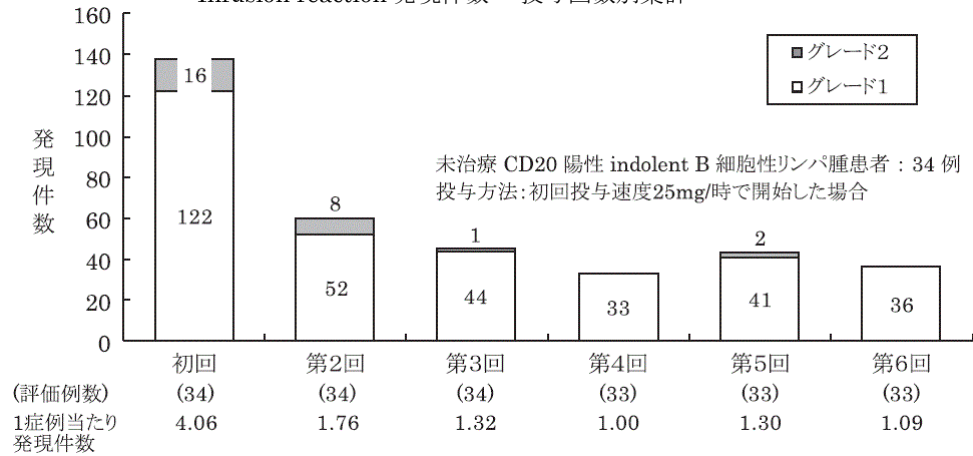
【注入速度によるinfusion reaction発現の違いについて】

次に、注入速度が異なる2つの国内臨床試験(いずれも未治療indolent B細胞リンパ腫患者を対象としたCHOP併用試験)における、投与サイクル毎のinfusion reaction発現件数を示した。いずれの試験でも、初回投与時に最も副作用の発現頻度が高く、2回目以降は減少する傾向を示しており、注入速度によるinfusion reaction発現傾向の違いは認められなかった。なお、一症例あたりのinfusion reaction発現件数は初回投与速度を50mg/時で開始する場合の方が少ない傾向を認めるが、この試験においてはCHOPのプレドニゾロンを前投与として用いた症例が含まれるため、その影響が考えられる。

未治療 indolent B 細胞リンパ腫患者を対象とした CHOP 併用試験における
Infusion reaction 発現件数 - 投与回数別集計 -

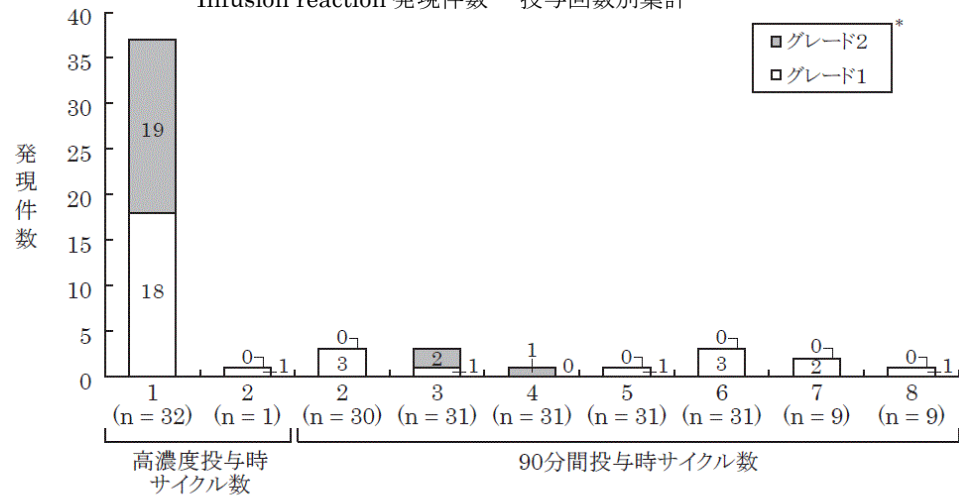


未治療 indolent B 細胞リンパ腫患者を対象とした CHOP 併用試験における
Infusion reaction 発現件数 - 投与回数別集計 -



なお、未治療 B 細胞性非ホジキンリンパ腫(ろ胞性リンパ腫及びびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫)を対象とした 90 分間投与試験における infusion reaction 発現件数を次に示す。

未治療 indolent B 細胞リンパ腫患者を対象とした 90 分間投与試験における
Infusion reaction 発現件数 - 投与回数別集計 -



* 効果・安全性評価委員会判定。

- 7.4免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患及び多発血管炎性肉芽腫症又は顕微鏡的多発血管炎、既存治療で効果不十分なループス腎炎、難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡に対して、本剤を再投与した際の有効性及び安全性に関する情報は限られている。したがって、本剤の再投与にあたっては、リスク・ベネフィットを十分に考慮し、実施の可否を慎重に検討すること。(「V.5. (4) 1) 有効性検証試験」の項、「VIII.8. (2) その他の副作用」の項参照)
- 7.5、7.6 国内臨床第II相試験及び海外で実施された臨床試験(PRIMA試験、EORTC20981試験)の対象患者は、未治療の低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫患者、及び再発又は難治性のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者であった。
- 一方、中・高悪性度リンパ腫に対する本剤の維持療法について、有効性及び安全性は確立していない。また、これらの対象疾患に対しては、臨床的有用性が期待できないとする報告がある。
- (参考:びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)に対する本剤維持療法群と無治療観察群の比較結果¹⁰⁾)
- DLBCLに対して、R-CHOP療法とCHOP療法で完全奏効又は部分奏効を認めた患者を本剤維持療法群と無治療観察群にランダム化割付した試験が行われた。この結果、追跡期間中央値が3.5年時点のOS(全生存期間)における本剤維持療法の有用性が認められなかった。
- 7.7国内臨床第II相試験及び海外で実施された臨床試験(PRIMA試験、EORTC20981試験)では、本剤と他の抗悪性腫瘍剤の併用レジメンとして、R-CHOP療法、R-CVP療法、R-FCM療法が用いられ、この際、本剤は併用レジメンの投与間隔に合わせ、21日もしくは28日間隔で投与された。(「V.5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)
- 本剤と他の抗悪性腫瘍剤の併用に当たっては、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与間隔及び投与時期等を検討すること。
- 7.8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。(「V.5. 臨床成績」の項、「VIII.8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)
- 7.9国内使用実態調査の結果に基づく国内のステートメントを踏まえ、本剤の投与に際しては原則として副腎皮質ステロイド剤を併用すること。
- 7.10本剤の血中濃度低下により再発のおそれがあることから、投与間隔を遵守すること。国内臨床第II/III相試験では、本剤1回量375mg/m²を1週間間隔で4回投与し、24週後及び48週後に維持治療として本剤1回量1,000mg/bodyを2週間間隔で2回投与した。(「V.5.(4)1) 有効性検証試験」の項参照)
- 7.11本剤の投与前と比較して再発頻度が明らかに減少していない等、本剤の効果が認められない場合には、本剤の継続投与によるリスク・ベネフィットを考慮し、本剤の治療中止を検討すること。
- 7.12臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制において、国内一般臨床試験(腎移植)では、本剤1回量375mg/m²を移植術14日前及び1日前の2回投与した。国内臨床第III相試験(腎移植)では、本剤1回量375mg/m²を移植術14日前及び1日前に2回投与、又は本剤1回量375mg/m²を移植術14日前に1回投与した。国内特定臨床研究(肝移植、心移植、膵腎同時移植)では、本剤375mg/m²、500mg/回が1回、又は本剤500mg/回と150mg/回が2回投与された。国内使用実態調査(肝移植)では、成人に対し本剤1回量375mg/m²、500mg/回、300mg/回、又は100mg/回が、1回又は2回投与、小児に対し本剤1回量375mg/m²が1回、又は1回量100mg/m²が2回投与された。国内使用実態調査(肝移植)では、成人及び小児に対し、移植前に本剤287±159mg(375mg/m²、100mg/m²、50mg/m²、500mg/回、300mg/回)が投与された。(「V.5.臨床成績」の項参照)

また、投与時期については、脳死又は心停止ドナーからの移植では生体移植と異なり計画的な移植が実施できない可能性も考慮し、「移植術2週間以上前及び1日前」を目安とするよう設定した。

注意) 本剤の承認された用法及び用量

〈臓器移植時の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375mg/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。

7.13臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の治療において、国内臨床第Ⅲ相試験(腎移植)では、本剤1回量375mg/m²を1回又は2回投与した。国内特定臨床研究(肝移植、心移植、肺移植)では、本剤375mg/m²、600mg/回、660mg/回が1回投与された。国内使用実態調査(肝移植)では、成人に本剤50mg/m²から323mg/m²が1回又は132mg/m²が2回、小児5例に本剤50mg/m²又は200mg/m²が1回又は2回投与された。同調査(心移植)では、成人に本剤372mg/m²が1回、368mg/m²又は383mg/m²が2回投与され、小児1例に375mg/m²が1回投与された。同調査(肺移植)では、成人に本剤348mg/m²から377mg/m²が1回又は2回、小児1例に375mg/m²が1回投与された。同調査(脾移植)では、成人に本剤50mg/m²又は200mg/回が1回投与された。(「V.5.臨床成績」の項参照)

注意) 本剤の承認された用法及び用量

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の治療に用いる場合〉

通常、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫(初回承認)及びインジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液及びイットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与の前投与は2009年3月以前の承認であるため該当しない。

また、免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患及び多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、既存治療で効果不十分なループス腎炎、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は、公知申請*による承認であるため該当しない。

*:「免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患」、「多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎」は薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会、「既存治療で効果不十分なループス腎炎」、「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」は薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における下記に関する事前評価に基づく。

- ・「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書:リツキシマブ(遺伝子組換え)免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患(成人)・(小児)」
- ・「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書:リツキシマブ(遺伝子組換え)多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎」
- ・「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書:リツキシマブ(遺伝子組換え)慢性特発性血小板減少性紫斑病」
- ・「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書:リツキシマブ(遺伝子組換え)後天性血栓性血小板減少性紫斑病」
- ・「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書:リツキシマブ(遺伝子組換え)既存治療で効果不十分なループス腎炎」

(表) CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫

試験区分	試験番号	対象	実施国	有効性	安全性	薬物動態	概要
国内第Ⅱ相試験	IDEC-C2B8-6	日本人 未治療の低悪性度又はろ性非	日本	◎	◎	○	無対照オープンラベル試験

試験区分	試験番号	対象	実施国	有効性	安全性	薬物動態	概要
		ホジキンリンパ腫にR-CHOPレジメンによる寛解導入療法を実施した患者62例 寛解導入療法で効果が認められた患者で本剤による維持療法（375mg/m ² を8週間隔で最大12回投与）を受けた患者58例					
国内 第Ⅱ相試験	IDEC-C2B8-L7	日本人 未治療のCD20陽性B細胞性非ホジキンリンパ腫にR-CHOPレジメンによる寛解導入療法を実施した患者33例	日本	○	◎	○	無対照オープンラベル試験
海外 第Ⅲ相試験	PRIMA	外国人 未治療のろ胞性リンパ腫にR-CHOPレジメン、R-CVPレジメン又はR-FCMレジメンによる寛解導入療法を実施した患者1,202例 寛解導入療法で効果が認められ、本剤による維持療法（375mg/m ² を8週間隔で最大12回投与）又は無治療観察に無作為化割付された患者1,019例	欧州	◎	◎	○	海外第Ⅲ相比較試験
海外 第Ⅲ相試験	EORTC20981	外国人 再発又は難治性のろ胞性リンパ腫にR-CHOPレジメン又はCHOP療法に無作為に割り付けた寛解導入療法を実施した患者465例 寛解導入療法で効果が認められ、本剤による維持療法（375mg/m ² を12週間隔で最大8回投与）又は無治療観察に無作為化割付された患者334例	欧州	◎	◎	—	海外第Ⅲ相比較試験
海外 第Ⅲ相試験	RATE	外国人 未治療びまん性大細胞型B細胞リンパ腫又はろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に対するリツキシマブの急速投与の検討をした425例	米国	◎	◎	◎	海外第Ⅲ相比較試験

◎：評価資料 ○：参考資料

(表) CD20陽性の慢性リンパ性白血病

試験区分	試験番号	対象	実施国	有効性	安全性	薬物動態	概要
国内 第Ⅱ相試験	IDEC-C2B8-CL1	日本人 FCR療法を実施した未治療のCD20陽性の慢性リンパ性白血病患者7例	日本	◎	◎	◎	単一アーム試験 (VII. 1. (2)「臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)
海外 第Ⅲ相試験	CLL8	外国人 FCR療法又はFC療法を実施した未治療のCD20陽性の慢性リンパ性白血病患者817例	欧州 他	◎	◎	—	海外第Ⅲ相比較試験
海外 第Ⅲ相試験	REACH	外国人 FCR療法又はFC療法を実施した既治療CD20陽性の再発慢性	欧州 他	◎	◎	◎	海外第Ⅲ相比較試験

試験区分	試験番号	対象	実施国	有効性	安全性	薬物動態	概要
		リンパ性白血病患者552例					

◎：評価資料 ○：参考資料

(表) 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）

試験区分	試験番号	対象	実施国	有効性	安全性	薬物動態	概要
国内 第Ⅲ相試験	RCRNS-01	日本人 小児期発症（1～17歳）の難治性 ネフローゼ症候群の患者（ラン ダム化48例・合計55例）	日本	◎	◎	—	二重盲検無作為化 プラセボ対照 比較試験
国内 第Ⅲ相試験	RCRNS-02	日本人 上記試験でプラセボ群に割り付 けられtreatment failureと診断 された患者、及び小児期発症の 難治性ネフローゼ症候群患者 で、2007年12月31日までに rituximabの投与を受けた患者23 例	日本	—	—	◎	単一アーム試験 （VII.1.（2）「臨床試 験で確認された血中 濃度」の項参照）

◎：評価資料 ○：参考資料

(表) 全身性強皮症

試験区分	試験番号	対象	実施国	有効性	安全性	薬物動態	概要
国内 第Ⅱ相試験	IDEC-C2B8	日本人 全身性強皮症診療ガイドライ ン2016年改訂版に定めた全身 性強皮症の診断基準を満たす 患者54例	日本	◎	◎	◎	二重盲検無作為化 プラセボ対照 比較試験 （VII.1.（2）「臨床試 験で確認された血中 濃度」の項参照）

◎：評価資料 ○：参考資料

(表) 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡

試験区分	試験番号	対象	実施国	有効性	安全性	薬物動態	概要
国内 第Ⅱ相試験	KCTR-D006	日本人 プレドニゾン治療中に再燃又 は再発のためプレドニゾン10 mg/日への減量が困難な難治性 天疱瘡（腫瘍随伴性天疱瘡を除 く）患者20例	日本	◎	◎	◎	多施設共同、オーブ ンラベル、単一ア ーム試験 （VII.1.（2）「臨床試 験で確認された血中 濃度」の項参照）
海外 第Ⅲ相試験	PEMPHIX	外国人 60～120mg/ 日（又は 1.0～1.5mg/kg/日）の経口プレ ドニゾン（国内未承認）投与を 必要とする尋常性天疱瘡患者 で、24ヵ月以内に皮膚/粘膜生 検及び免疫組織学的検査により 天疱瘡と確定診断され、スクリ ーニング時にPDAIスコアが≥ 15の中等症～重症天疱瘡と診断 された患者135例	米国 他	◎	◎	◎	国際共同、多施設共 同、ランダム化二重 盲検試験

◎：評価資料 ○：参考資料

(表) 視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防

試験区分	試験番号	対象	実施国	有効性	安全性	薬物動態	概要
国内 第Ⅱ/Ⅲ相	RIN-1	日本人 ステロイド薬の治療を受けて	日本	◎	◎	—	多施設共同、プラセ ボ対照ランダム化二

試験区分	試験番号	対象	実施国	有効性	安全性	薬物動態	概要
試験		いる視神経脊髄炎スペクトラム障害患者38例					重盲検比較試験
国内第I/II相試験	IDEC-C2B8-A1*1	日本人ステロイド薬による治療にもかかわらず中等～重度の活動性を呈している全身性エリテマトーデス患者*215例	日本	—	○	○	多施設共同、オープンラベル、非ランダム化試験

◎：評価資料 ○：参考資料

*1：対象患者は異なるが、本剤1,000mg/bodyの投与における安全性及び薬物動態に関する参考資料として提出された。

*2：国内未承認

(表) 臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制

試験区分	試験番号	対象	実施国	有効性	安全性	薬物動態	概要
国内一般臨床試験	IDEC-C2B8-T1	日本人ABO血液型不適合のドナーから腎提供をうけた患者20例	日本	◎	◎	○	単一アーム試験(VII.1.(2)「臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)
国内第III相試験	IDEC-C2B8-T2	日本人抗ドナー抗体陽性又は抗ヒト白血球抗原抗体陽性の生体腎移植患者25例	日本	◎	◎	◎	多施設共同、オープンラベル、非対照試験

◎：評価資料 ○：参考資料

(表) 臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の治療

試験区分	試験番号	対象	実施国	有効性	安全性	薬物動態	概要
国内第III相試験	IDEC-C2B8-T3	日本人生体腎移植後又は献腎移植後に抗体関連型拒絶反応を発現した患者31例	日本	◎	◎	—	多施設共同、オープンラベル、非対照試験

◎：評価資料 ○：参考資料

(2) 臨床薬理試験

(参考)

[米国臨床第I相試験¹¹⁾]

対象：再発・再燃したCD20陽性B細胞性非ホジキンリンパ腫患者15例

投与方法：リツキシマブ10mg/m², 50mg/m², 100mg/m², 250mg/m², 500mg/m²を単回点滴静注(各用量3例)

試験結果：最高500mg/m²までの増量において重篤な毒性は発現せず、薬物有害反応に用量依存傾向は認めなかった。

[米国臨床第I/II相試験¹²⁾]

対象：再発・再燃したCD20陽性B細胞性非ホジキンリンパ腫患者(第I相部分は組織型の制限なし)

投与方法：リツキシマブ125mg/m²(3例), 250mg/m²(7例), 375mg/m²(10例)を1週間間隔で4回点滴静注(第I相部分)

試験結果：毒性の発現に用量依存性は認められず、投与量規制因子(dose limiting factor)は特定できなかった。

注意) 本剤の承認された用法及び用量

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)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）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。

〈イブリツモマブ チウキセタンの前投与〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として250mg/m²を1回、点滴静注する。

(3) 用量反応探索試験

〔国内臨床第I相試験¹³⁾〕

対象：再発・再燃又は治療抵抗性のCD20陽性B細胞性非ホジキンリンパ腫患者12例

投与方法：リツキシマブ250mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注（4例）、

リツキシマブ375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注（8例）

試験結果：250mg/m²と375mg/m²の投与量間で、薬物有害反応の種類、程度及び発現頻度に差は認められず、適格症例11例中7例で抗腫瘍効果を認めた（奏効率63.6%）。以上より、日本人患者に対しても、米国の臨床推奨用量である、本剤375mg/m²週1回4回点滴静注投与が推奨用量になると判断された。

注意) 本剤の承認された用法及び用量

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）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）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。

〈イブリツモマブ チウキセタンの前投与〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として250mg/m²を1回、点滴静注する。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〔CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に対する単剤治療〕

〔国内臨床第II相試験（IDEC-C2B8-2試験）における成績〕

低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫に、本剤1回量375mg/m²を1週間間隔で4回投与した臨床第II相試験の有効性及び安全性は次のとおりであった^{14) 15)}。

・主要評価項目：奏効率

・副次的評価項目：TTP (time to progression: 無増悪期間)、有害事象 等

組織型	適格症例	完全寛解	部分寛解	奏効率 95%信頼区間	PFS中央値 95%信頼区間
低悪性度又はろ胞性リンパ腫	61	14	23	61% (47%、73%)	245日 (189日、337日)
マントル細胞リンパ腫	13	0	6	46% (19%、75%)	111日 (50日、146日)

protocol compatible解析

奏効率:部分寛解以上

PFS (progression-free survival: 無増悪生存期間)

安全性評価症例90例中、副作用は88例(97.8%)に認められ、主な副作用は、発熱60例(66.7%)、悪寒34例(37.8%)、血圧上昇26例(28.9%)、そう痒25例(27.8%)、頻脈23例(25.6%)、頭痛21例(23.3%)、発疹19例(21.1%)、ほてり16例(17.8%)で、血液障害は次のとおりであった¹⁵⁾。

副作用名	発現例数 (頻度)	最低値(μL) 中央値(範囲)	最低値までの期間 中央値(範囲)	回復までの期間 中央値(範囲)
白血球減少	50例(55.6%) (2,000/μL未満:15.6%)	2,510 (900~3,900)	12.5日 (1~266日)	13日 (3~125日)
好中球減少	50例(55.6%) (1,000/μL未満:20.0%)	1,370 (250~1,980)	29.5日 (1~266日)	14日 (3~154日)
血小板減少	14例(15.6%) (5万/μL未満:3.3%)	6.75万 (2万~9.9万)	2日 (0~201日)	5.5日 (2~42日)
ヘモグロビン減少	18例(20.0%)	9.95*1 (9.0~10.9)	20日 (1~178日)	7日 (2~63日)

*1:「ヘモグロビン減少」での単位は(g/dL)

n=90

なお、重篤な副作用は次のとおりであった¹⁵⁾。

症例	例数	副作用の種類
死亡例	0例	
重篤な副作用(非血液毒性)*2	4例	帯状疱疹、発疹、疼痛、高血圧、悪寒、虚脱感、多汗
投与中止例	2例	疼痛、高血圧、悪寒、虚脱感、多汗

*2: 重篤な副作用(非血液毒性)はGrade 3以上の非血液毒性と定義した。

また、本剤が再投与された症例の有効性及び安全性は次のとおりであった¹⁵⁾ ¹⁶⁾。

	適格 症例	完全 寛解	部分 寛解	奏効率 95%信頼区間	PFS中央値 95%信頼区間
再投与症例*3	13	0	5	38% (14%、68%)	152日 (124日、230日)

*3: 低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫

奏効率:部分寛解以上

再投与が行われた16例で発現した主な副作用は、発熱8例(50.0%)、そう痒7例(43.8%)、血圧上昇6例(37.5%)、発疹4例(25.0%)、悪寒2例(12.5%)、頻脈2例(12.5%)であった。主な臨床検査値異常は白血球減少(68.8%)、2,000/μL未満の白血球減少6.3%)、好中球減少(68.8%、1,000/μL未満の好中球減少6.3%)であった¹⁵⁾。

[国内臨床第Ⅱ相試験(IDEC-C2B8-3試験)における成績]¹⁵⁾

中・高悪性度非ホジキンリンパ腫患者に本剤1回量375mg/m²を1週間間隔で8回投与した臨床第Ⅱ相試験の有効性及び安全性は次のとおりであった。

・主要評価項目:全奏効率

・副次的評価項目:有害事象等

・その他評価項目:PFS(progression-free survival:無増悪生存期間)

組織型	適格 症例	完全 寛解	部分 寛解	奏効率 95%信頼区間	PFS中央値 95%信頼区間
中・高悪性度リンパ腫*4	57	7	14	37% (24%、51%)	54日 (35日、111日)

protocol compatible解析

奏効率:部分寛解以上

PFS(progression-free survival:無増悪生存期間)

*4: マントル細胞リンパ腫5例を含む。

安全性評価症例67例中、副作用は59例(88.1%)に認められ、主な副作用は、発熱41例(61.2%)、悪寒20例(29.9%)、ほてり16例(23.9%)、倦怠感14例(20.9%)、頭痛12例(17.9%)、疼痛11例(16.4%)、発汗10例(14.9%)、そう痒9例(13.4%)で、血液障害は次のとおりであった。

副作用名	発現例数(頻度)	発現までの期間 中央値(範囲)	回復までの期間 中央値(範囲)
白血球減少	25例(37.3%) (2,000/ μ L未満:7.5%)	35日 (2~148日)	6日 (1~77日)
好中球減少	22例(32.8%) (1,000/ μ L未満:16.4%)	39日 (2~148日)	5日 (1~35日)
血小板減少	2例(3.0%)	33日 (31~35日)	7日 (7~7日)

n=67

なお、重篤な副作用は次のとおりであった。

症例	例数	副作用の種類
死亡例	0例	
重篤な副作用(非血液毒性)	0例	
重篤な副作用(臨床検査値異常)*5	5例	白血球減少、好中球減少、AST上昇、ALT上昇
投与中止例	0例	

*5: 重篤な副作用(臨床検査値異常)はGrade 4以上の臨床検査値異常と定義した。

また、再投与症例(適格症例)2例中、1例で部分寛解を認めた。この2例のPFSは、68日及び109日であった。

再投与が行われた3例で発現した副作用は、発熱1例、倦怠感1例、頭痛1例、疼痛1例、発赤1例であった。臨床検査値異常は白血球減少(2例、2,000/ μ L未満の白血球減少2例)、好中球減少(2例、1,000/ μ L未満の好中球減少2例)であった。

[CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ種に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用による寛解導入療法・維持療法]

[国内臨床第II相試験(IDEC-C2B8-6試験)における成績]¹⁵⁾

未治療の低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、R-CHOPレジメンによる寛解導入療法を実施した。寛解導入療法により奏効が認められた患者に本剤維持療法(375mg/m²を8週間隔で最大12回投与)を実施した。

・主要評価項目:登録日から起算したPFS(progression-free survival:無増悪生存期間)における

4年無増悪生存率

・副次的評価項目:OS(全生存期間)、維持療法開始日から起算したPFS、維持療法終了時の奏効率、

EFS(event free survival:無イベント生存期間)等

全解析対象集団は本試験に登録された62例であった。寛解導入療法終了時の全解析対象集団における奏効率(95%信頼区間)は95.2%(86.5-99.0%)であった。本試験登録日からのPFSについて、全解析対象集団における4年PFS率(95%信頼区間)は69.8%(55.9-80.0%)であった。

R-CHOPレジメンによる寛解導入療法の安全性評価症例62例中、副作用は61例(98.4%)に認められ、主な副作用は鼻咽頭炎等の感染症30例(48.4%)、悪心29例(46.8%)、倦怠感27例(43.5%)、食欲減退25例(40.3%)、口内炎23例(37.1%)、味覚異常22例(35.5%)、発熱20例(32.3%)、口腔咽頭不快感17例(27.4%)、嘔吐16例(25.8%)であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少62例(100%、2,000/ μ L未満の白血球減少82.3%)、好中球数減少59例(95.2%、1,000/ μ L未満の好中球減少90.3%)であった。

維持療法が実施された58例中、副作用は50例(86.2%)に認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎等の感染症40例

(69.0%)であった。主な臨床検査値異常は、白血球減少37例(63.8%、2,000/ μ L未満の白血球減少5.2%)、好中球減少34例(58.6%、1,000/ μ L未満の好中球減少17.2%)であった。

なお、重篤な有害事象は次のとおりであった。

症例	例数	有害事象の種類
死亡例(寛解導入期)	0例	
死亡例(維持療法期)	0例	
重篤な有害事象(寛解導入期)*1	11例	上腹部痛、嘔吐、口腔ヘルペス、腎盂腎炎、背部痛、発熱性好中球減少症、深部静脈血栓症、大静脈血栓症、低酸素症、喘息、腰椎骨折、出血性膀胱炎、双極性障害、アナフィラキシー様反応、好中球数減少、白血球数減少
重篤な有害事象(維持療法期)	4例	口腔ヘルペス、播種性帯状疱疹、肺炎、狭心症、頭痛
投与中止に至った有害事象(寛解導入期)	3例	痔瘻*2、背部痛、大静脈血栓症
投与中止に至った有害事象(維持療法期)	0例	

*1:治療薬投与開始後から寛解導入療法期間終了後までに発現した事象

*2:痔瘻による治療の同意撤回により投与中止

[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]

[国内臨床第Ⅱ相試験(IDEC-C2B8-L7)における成績]¹⁵⁾

未治療のCD20陽性非ホジキンリンパ腫患者(ろ胞性リンパ腫又はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫)に、R-CHOP寛解導入レジメンによる本剤の90分間投与の忍容性と実行性を検討した。

- ・主要評価項目:第2サイクルでの本剤の90分間投与におけるGrade3以上のinfusion reactionの発現率
- ・副次的評価項目:奏効率

第1サイクルは本剤の希釈濃度を4mg/mLとして投与し、Grade 3以上のinfusion reaction及び臨床的に重篤な心疾患が認められず、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/ μ Lを超えない場合は、第2サイクル以降に本剤375mg/m²を全量として250mLに調製(希釈濃度は1~4mg/mL)して90分間で投与した。なお、本剤投与時は、R-CHOPレジメンに含まれる副腎皮質ホルモン剤の前投与を行った。主要評価項目である第2サイクルに本剤を90分間で投与した時のGrade 3以上のinfusion reactionの発現率は、0%(0/30例)であった。副次的評価項目であるろ胞性リンパ腫又はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の奏効率は、それぞれ100%(95%信頼区間 63.1%、100%)(8/8例)、91.7%(95%信頼区間 73.0%、99.0%)(22/24例)であった。

安全性評価症例32例中、副作用は90.6%に認められ、主な副作用は、高血圧(15.6%)、そう痒症(15.6%)であった。主な臨床検査値異常は、好中球数減少(78.1%、1,000/ μ L未満の好中球減少78.1%)、白血球数減少(68.8%、2,000/ μ L未満の白血球減少68.8%)、発熱性好中球減少症(15.6%)であった。

なお、重篤な有害事象は次のとおりであった。

症例	例数	有害事象の種類
死亡例	0例	
重篤な有害事象	4例	薬疹、ステロイド離脱症候群、発熱性好中球減少症、蜂巣炎
投与中止症例	0例	

[海外臨床第Ⅲ相試験(PRIMA試験)における成績]¹⁷⁾<外国人データ>

未治療のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、R-CHOPレジメン、R-CVPLレジメン又はR-FCMレジメンによる寛解導入療法を実施した。寛解導入療法により奏効が認められた患者に本剤維持療法(375mg/m²を8週間隔で最大12回投与)又は無治療観察を実施した。

- ・主要評価項目:PFS(progression-free survival:無増悪生存期間)
- ・副次的評価項目:EFS(event free survival:無イベント生存期間)、OS(overall survival:全生存期間)、新たなリンパ腫治療開始までの期間、新たな化学療法開始までの期間、維持療法/無治療観察の終了時奏効率、安全性、QOL等

全解析対象集団は1,193例であった。881例にR-CHOPレジメン、268例にR-CVPレジメン、44例にR-FCMレジメンが実施され、寛解導入療法終了時の奏効率(95%信頼区間)は、それぞれ92.8%(90.9-94.5%)、84.7%(79.8-88.8%)、75.0%(59.7-86.8%)であった。維持療法について、治験責任医師判定によるPFSの結果は次のとおりであった。

治験責任医師判定によるPFS (2009年1月14日データカットオフ)

	維持療法群 (n=505)	無治療観察群 (n=513)
中央値 (95%信頼区間)	NE (NE, NE)	NE (34.5ヵ月, NE)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.50 (0.39, 0.64)	
p値 (log-rank検定)	p<0.0001	

intent to treat解析
NE (not estimable:評価不能)

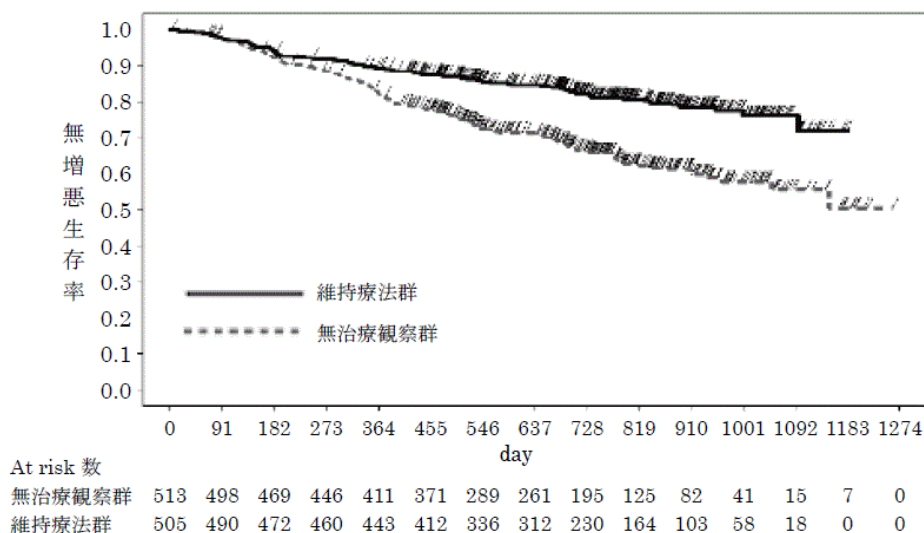


図. PFSのKaplan-Meier曲線(2009年1月14日データカットオフ)

R-CHOPレジメン、R-CVPレジメン又はR-FCMレジメンによる寛解導入療法時の安全性評価症例1,193例において、重篤な副作用は、R-CHOPレジメン(881例)で147例(16.7%)、R-CVPレジメン(268例)で40例(14.9%)、R-FCMレジメン(44例)で13例(29.5%)に認められ、主に発熱性好中球減少症(25例/1193例、2.1%)、薬物過敏症(14例/1193例、1.2%)、肺炎(14例/1193例、1.2%)、発熱(11例/1193例、0.9%)、好中球減少症(9例/1193例、0.8%)、注入に伴う反応(7例/1193例、0.6%)及び便秘(7例/1193例、0.6%)であった。

維持療法群の安全性評価症例501例において、重篤な副作用、Grade 3以上の副作用又は本剤との因果関係が否定できないGrade 2以上の感染症のいずれかが147例(29.3%)に認められ、主に気管支炎26例(5.2%)、好中球減少症17例(3.4%)、上気道感染17例(3.4%)、副鼻腔炎11例(2.2%)、白血球減少症8例(1.6%)、口腔ヘルペス7例(1.4%)、尿路感染7例(1.4%)、感染6例(1.2%)及び肺炎6例(1.2%)であった。

なお、重篤な有害事象は次のとおりであった。

症例	例数	有害事象の種類
死亡例(寛解導入期)	14例	敗血症性ショック、B型肝炎など
死亡例(維持療法期)	2例	B型肝炎、肺出血
重篤な有害事象(寛解導入期)	267例	好中球減少症、肺炎など
重篤な有害事象(維持療法期)	95例	B型肝炎、心不全など
投与中止症例(寛解導入期)	37例	B型肝炎、好中球減少症など
投与中止症例(維持療法期)	17例	心筋梗塞、劇症肝炎など

[海外臨床第Ⅲ相試験(EORTC20981試験)における成績]¹⁸⁾<外国人データ>

再発又は難治性のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、CHOPレジメン又はR-CHOPレジメンによる寛解導入療法を実施した。

寛解導入期間

- ・主要評価項目:最終抗腫瘍効果
- ・副次的評価項目:OS(overall survival:全生存期間)、EFS(event free survival:無イベント生存期間)、PFS(progression-free survival:無増悪生存期間)

維持療法期間

- ・主要評価項目:PFS(progression-free survival:無増悪生存期間)
- ・副次的評価項目:OS、Time to NLT(new lymphoma treatment:新たなリンパ腫治療までの期間)、DFS(disease free survival:無病生存期間)

全解析対象集団は465例であり、231例にCHOPレジメン、234例にR-CHOPレジメンが実施され、寛解導入療法終了時の奏効率は、それぞれ74.0%(95%信頼区間67.9-79.6%)、87.2%(95%信頼区間82.2-91.2%)であった。R-CHOPレジメンで奏効率が有意に高かった(p=0.0003、カイ二乗検定)。また、R-CHOPレジメンによる寛解導入療法時の安全性評価症例234例において、副作用は229例(97.9%)に認められた。CHOPレジメンと比較してR-CHOPレジメンで発現頻度が5%以上高かった副作用は、脱毛症106例(45.3%)、便秘63例(26.9%)、過敏症41例(17.5%)及び悪寒18例(7.7%)であった。

維持療法又は無治療観察時の安全性評価症例332例において、副作用は維持療法群(166例)の122例(73.5%)で認められた。無治療観察群と比較し維持療法群で発現頻度が5%以上高かった副作用は、無力症42例(25.3%)、関節痛15例(9.0%)、咳嗽13例(7.8%)、口内炎13例(7.8%)及び上気道感染10例(6.0%)であった。

なお、重篤な有害事象(寛解導入療法R-CHOP群231例、維持療法群のうち寛解導入療法R-CHOP群91例)は次のとおりであった。

症例	例数	有害事象の種類
死亡例(寛解導入期)*1	1例	腸管閉塞
死亡例(維持療法期)*2	1例	心筋虚血
重篤な有害事象(寛解導入期)*1	70例	発熱性好中球減少症、好中球減少症、嘔吐、発熱など
重篤な有害事象(維持療法期)*2	12例	好中球減少症、心房細動、心筋梗塞など
投与中止症例(寛解導入期)*1	5例	過敏症、白血球増加症、心筋虚血など
投与中止症例(維持療法期)*2	3例	好中球減少症、癌疼痛など

*1: R-CHOP群の症例のみ

*2: 寛解導入療法がR-CHOP群だった症例のみ

[海外臨床第Ⅲ相試験(RATE試験)における成績]¹⁹⁾<外国人データ>

未治療の非ホジキンリンパ腫患者(ろ胞性リンパ腫又はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫)に対して、以下の投与方法でR-CHOPレジメン又はR-CVPレジメンによる寛解導入療法を実施し、安全性、薬物動態及び薬力学的影響を評価した。

第1サイクル:本剤の希釈濃度を1~4mg/mLとして投与

第2サイクル以降:本剤の希釈濃度を1~4mg/mLとして90分間で投与

- ・主要評価項目:第2サイクルに本剤を90分間で投与した時のGrade 3又は4のinfusion reactionの発現率
- ・副次的評価項目:本剤による有害事象発現割合

第1サイクルは本剤の希釈濃度を1~4mg/mLとして投与し、第1サイクルにおいて、Grade 3以上のinfusion reactionが認められず、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/μLを超えない場合は、第2サイクル以降に本剤(希釈濃度は1~4mg/mL)を90分間で投与した。なお、90分間投与時は、R-CHOPレジメン又はR-CVPレジメンに含まれる副腎皮質ホルモン剤の前投与を行った。主要評価項目である第2サイクルに本剤を90分間で投与した時のGrade 3又は4のinfusion reactionの発現率は、1.1%(95%信頼区間 0.3%、2.8%)(4/363例)であった。

安全性評価症例425例中、副作用は51.8%に認められ、主な副作用は、疲労(12.0%)、悪心(9.9%)、悪寒(6.6%)、そう痒症(5.4%)であった。

なお、重篤な有害事象は次のとおりであった。

症例	例数	有害事象の種類
死亡例	13/425例 (3.1%)	肺炎2例、心停止2例、呼吸不全/敗血症性ショック、リンパ腫の憎悪、胃腸出血、真菌性敗血症/心房細動、好中球減少性敗血症、呼吸不全、肝不全/敗血症/B型肝炎、脳血管発作、急性呼吸不全、各1例
重篤な有害事象	107/425例 (25.2%)	発熱性好中球減少症、脱水、好中球減少症、肺炎、敗血症、貧血、など
投与中止症例	43/425例 (10.1%)	肺炎、心停止、気管支痙攣、腹痛、など

[CD20陽性の慢性リンパ性白血病]

[国内臨床第Ⅱ相試験(IDEC-C2B8-CL1試験)成績]

未治療のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCRレジメンを実施した。

- ・主要評価項目:治療期間中の全奏効率、有害事象
- ・副次的評価項目:治療期間中の完全奏効率、試験治療開始時からのPFS(progression-free survival:無増悪生存期間)、試験治療開始時から1年時点のPFS、OS(overall survival:全生存期間)、試験治療開始時から1年時点の全生存率、PFS率

全解析対象集団は本試験に登録された7例であった。試験期間中の全奏効率は71.4%(95%信頼区間 29.0%-96.3%)であった¹⁹⁾。

安全性評価症例7例において、副作用は全例に認められ、主な副作用は悪心2例(28.6%)、発熱2例(28.6%)、鼻咽頭炎2例(28.6%)、低血圧2例(28.6%)、低酸素症2例(28.6%)、斑状丘疹状皮疹2例(28.6%)であった。臨床検査値異常は白血球数減少6例(85.7%、2,000/μL未満の白血球減少85.7%)、好中球数減少6例(85.7%、1,000/μL未満の好中球減少85.7%)、血小板数減少6例(85.7%)、ヘモグロビン減少5例(71.4%)、赤血球数減少3例(42.9%)

等であった²⁰⁾。

重篤な有害事象は7例中1例に1件、洞結節機能不全が発現した。7例のうち2例が投与を中止し、1例は第1サイクルで重篤な有害事象(洞結節機能不全)の発現により投与を中止し、1例はGrade 4の血液毒性(白血球数減少、好中球数減少)の発現により第5サイクルの投与が治験実施計画書に定められた本剤投与延期期限を超過したため投与を中止した。

なお、本試験において死亡例は報告されなかった。

[海外臨床第Ⅲ相試験(CLL8試験)における成績] <外国人データ>

未治療のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン又はFCRレジメンを実施した。

- ・主要評価項目 :PFS(progression-free survival:無増悪生存期間)
- ・副次的評価項目:全奏効率、EFS(event free survival:無イベント生存期間)、OS(overall survival:全生存期間)、DFS(disease free survival:無病生存期間)、奏効期間、有害事象、QOL等

全解析対象集団は810例であった。主要評価項目である治験責任医師判定によるPFSの結果は次のとおりであった^{19) 21)}。

	FCレジメン群 (n=407)	FCRレジメン群 (n=403)
中央値 (95%信頼区間)	981日 (835日、1,069日)	1,212日 (1,098日、NE)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.56 (0.43、0.72)	
p値(log-rank検定) (有意水準両側0.016)	p<0.0001	

intent to treat解析
NE(not estimable:評価不能)

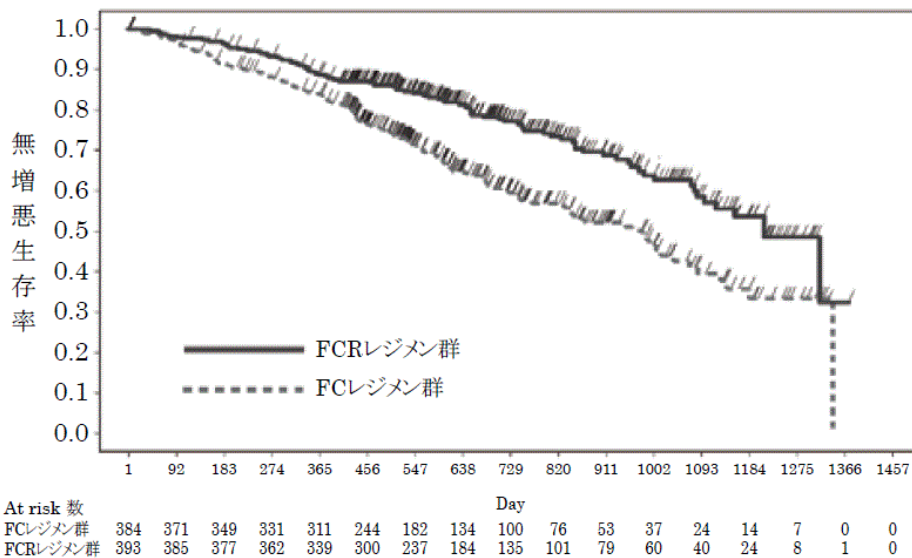


図. PFSのKaplan-Meier曲線(2007年7月4日データカットオフ)

安全性評価症例800例において、Grade 3又は4の副作用はFCRレジメン群(402例)の70.9%に認められた。FCレジメン群(398例)と比較してFCRレジメン群で発現頻度が2%以上高かったGrade 3又は4の副作用は、好中球減少症122例(30.3%)、白血球減少症93例(23.1%)、発熱性好中球減少症37例(9.0%)であった²¹⁾。

重篤な副作用はFCRレジメン群で126例(31%)に発現し、主な副作用は発熱10例(2.5%)、肺炎8例(2.0%)、下痢4

例(1.0%)、嘔吐3例(0.7%)、発熱性好中球減少症30例(7.5%)、白血球減少症9例(2.2%)、好中球減少症8例(2.0%)等であった。FCレジメン群では97例(24%)に発現し、主な副作用は発熱15例(3.8%)、肺炎8例(2.0%)、発熱性好中球減少症22例(5.5%)、貧血7例(1.8%)等であった。投与中止に至った副作用はFCRレジメン群で66例(16.4%)に発現し、主な副作用は発熱2例(0.5%)、脳トキソプラズマ症1例(0.2%)、好中球減少症17例(4.2%)、白血球減少症9例(2.2%)等であった。FCレジメン群では56例(14.1%)に発現し、主な副作用は肺炎3例(0.8%)、発疹2例(0.5%)、血小板減少症9例(2.3%)、好中球減少症8例(2.0%)等であった。

なお、副作用による死亡例はFCRレジメン群で5例(1.2%)に発現し、内訳は敗血症1例(0.2%)、敗血性ショック1例(0.2%)、肝毒性1例(0.2%)、発熱性好中球減少症1例(0.2%)、肺塞栓症1例(0.2%)であった。FCレジメン群で7例(1.8%)に発現し、内訳は肺炎2例(0.5%)、敗血症2例(0.5%)、ニューモシスチス肺炎1例(0.3%)、血小板減少症1例(0.3%)、骨髄機能不全1例(0.3%)であった。

[海外臨床第Ⅲ相試験(REACH試験)における成績] <外国人データ>

再発又は難治性のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン又はFCRレジメンを実施した。

- ・主要評価項目 : PFS (progression-free survival: 無増悪生存期間)
- ・副次的評価項目 : 全奏効率、EFS (event free survival: 無イベント生存期間)、OS (overall survival: 全生存期間)、DFS (disease free survival: 無病生存期間)、奏効期間、有害事象、QOL 等

全解析対象集団は552例であった。主要評価項目である治験責任医師判定によるPFSの結果は次のとおりであった(19) 22)。

	FCレジメン群 (n=276)	FCRレジメン群 (n=276)
中央値 (95%信頼区間)	627日 (550日、731日)	932日 (792日、1,161日)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.65 (0.51、0.82)	
p値(log-rank検定) (有意水準両側0.045)	p=0.0002	

intent to treat解析

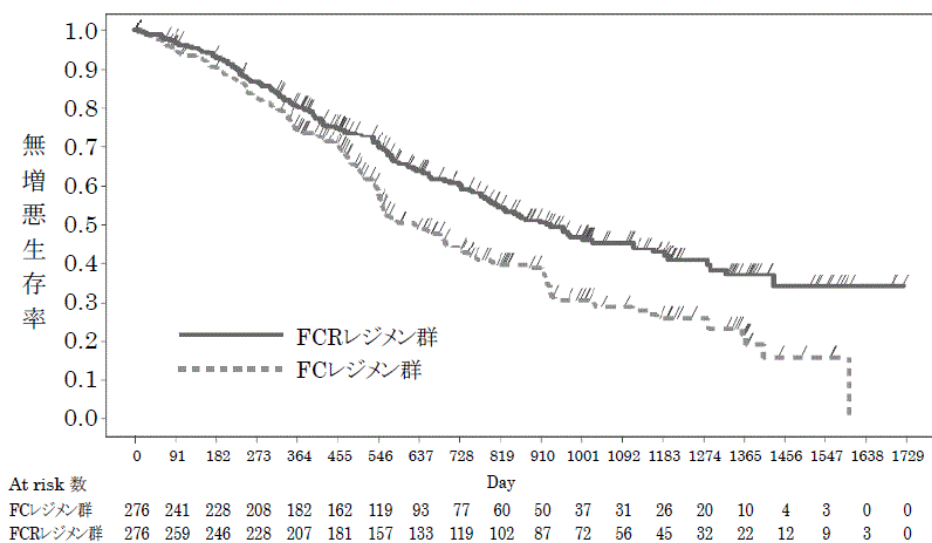


図. PFSのKaplan-Meier曲線(2008年7月23日データカットオフ)

安全性評価症例546例において、副作用はFCRレジメン群(274例)の95.6%に認められた。FCレジメン群(272例)と比較してFCRレジメン群で発現頻度が3%以上高かった副作用は、悪心106例(38.7%)、発熱55例(20.1%)、悪寒41例(15.0%)、下痢27例(9.9%)、便秘27例(9.9%)、低血圧20例(7.3%)、食欲減退20例(7.3%)、そう痒症16例(5.8%)、蕁麻疹12例(4.4%)であった²²⁾。

なお、重篤な副作用はFCR群で108例(39.4%)に発現し、主な副作用は発熱11例(4.0%)、肺炎10例(3.6%)、敗血症性ショック5例(1.8%)、発熱性好中球減少症26例(9.5%)、好中球減少症8例(2.9%)、汎血球減少症5例(1.8%)等であった。FC群で101例(37.1%)に発現し、主な副作用は肺炎13例(4.8%)、発熱5例(1.8%)、好中球減少性敗血症4例(1.5%)、発熱性好中球減少症21例(7.7%)、貧血11例(4.0%)、好中球減少症7例(2.6%)等であった。

投与中止に至った副作用はFCR群で65例(23.7%)に発現し、主な副作用は好中球減少症15例(5.5%)、血小板減少症10例(3.6%)、汎血球減少症7例(2.6%)、貧血4例(1.5%)等であった。FC群では、67例(24.6%)に発現し、主な副作用は好中球減少症20例(7.4%)、血小板減少症12例(4.4%)、貧血5例(1.8%)、汎血球減少症5例(1.8%)等であった。

死亡例はFCR群で15例(5.5%)、主な死因は敗血症ショック4例(1.5%)、多臓器不全1例(0.4%)、B型肝炎1例(0.4%)、ヘルペスウイルス肝炎1例(0.4%)等であった。一方、FC群では12例(4.4%)で、主な死因は肺炎2例(0.7%)、アスペルギルス症1例(0.4%)、感染1例(0.4%)、骨髄機能不全1例(0.4%)等であった。

[多発血管炎性肉芽腫症又は顕微鏡的多発血管炎に対する海外臨床第Ⅲ相試験(RAVE試験)成績]²³⁾

<外国人データ>

多発血管炎性肉芽腫症又は顕微鏡的多発血管炎の初発例又は再発例を対象として、「大量副腎皮質ホルモン剤^{*1}と本剤375mg/m²を1週間間隔で4回投与する併用療法」(リツキシマブ群)と「大量副腎皮質ホルモン剤^{*1}とシクロホスファミド水和物の併用療法」(シクロホスファミド群)との多施設共同無作為化二重盲検試験により、シクロホスファミド水和物に対する本剤の非劣性を検証した。

*1: 静注メチルプレドニゾン(1,000 mg/body/日)を1~3回投与。また、両群ともに経口プレドニゾン(1 mg/kg/日、国内未承認)を連日投与し、寛解例においては適宜減量することと設定された。

・主要評価項目: 完全寛解達成割合

・副次的評価項目: 有害事象 等

有効性は次のとおりであった。

	リツキシマブ群 (n=99)	シクロホスファミド群 (n=98)	2群間の有効率の差 (リツキシマブ群-シクロホスファミド群)
完全寛解率*2 (95%信頼区間)	64% (54%、73%)	53% (43%、63%)	11%*3 (-3%、24%)

*2: 治療開始から6ヵ月後のBVAS/WGスコアが0となり、さらに併用する経口プレドニゾン(国内未承認)の投与を中止できた場合と定義した。

*3: 下限値が非劣性マージンとして設定した-20%を上回っており(-3% > -20%)、非劣性が示された。

安全性については、投与開始から6ヵ月までの有害事象発現件数、重篤な有害事象発現件数、治療関連と判断された有害事象発現件数、及び治療関連有害事象の発現例数について、以下の表のとおりだった。事前にプロトコルで規定された有害事象[死亡(原因を問わない)、悪性腫瘍、白血球減少症(Grade 2以上)又は血小板減少症(Grade 3以上)、感染症(Grade 3以上)、薬剤起因の出血性膀胱炎、静脈血栓塞栓、脳血管障害、入院、治療継続を断念せざるを得ないinfusion reaction]が1件以上発現した症例の割合は、リツキシマブ群22%(22/99例)、シクロホスファミド群33%(32/98例)であった。

有害事象	リツキシマブ群 (99例)	シクロホスファミド群 (98例)
全有害事象の発現件数	1,035	1,016
Grade 3以上又は重篤な有害事象件数	79	78
Grade 3以上又は重篤な有害事象で 治療関連と判断された件数	58	53
治療関連と判断された有害事象が1件以上 発現した症例の割合 (%)	(29%)	(29%)
治療中止に至ったGrade 3以上 又は重篤な有害事象の件数	6	8
プロトコルにて規定された有害事象*の発現件数	31	33
規定された有害事象*の発現例数 (%)	22 (22%)	32 (33%)
死亡	1 (1%)	2 (2%)
悪性腫瘍	1 (1%)	1 (1%)
白血球減少症 (Grade 2以上)	3 (3%)	10 (10%)
血小板減少症 (Grade 3以上)	3 (3%)	1 (1%)
感染症 (Grade 3以上)	7 (7%)	7 (7%)
出血性膀胱炎	1 (1%)	1 (1%)
静脈血栓	6 (6%)	9 (9%)
脳血管障害	0	0
入院 (原疾患 or 治療に起因する入院)	8 (8%)	2 (2%)
infusion reaction (投薬中止に至ったもの)	1 (1%)	0

有害事象の重症度はCTCAE version 3を用いて判定

*: 死亡 (理由は問わない)、悪性腫瘍、白血球減少症 (Grade 2以上) 又は血小板減少症 (Grade 2以上)、感染症 (Grade 3以上)、
薬剤由来の膀胱炎、静脈血栓、脳卒中、入院、治療継続を困難にするinfusion reaction

[多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎又は腎限局型血管炎*1 (初発例) に対する海外臨床試験 (RITUXVAS試験) 成績]²⁴⁾ < 外国人データ >

多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎又は腎限局型血管炎 (初発例) に対する本剤の有効性及び安全性を検証することを目的として、シクロホスファミド水和物を対照とした多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

両群とも、ステロイド療法として静注メチルプレドニゾロン (1,000mg/body) を単回投与後、経口糖質コルチコイド (1mg/kg/日) を投与された。リツキシマブ群では本剤375mg/m²を1週間間隔で4回投与、さらに初回及び3回目投与時にシクロホスファミド水和物15mg/kgを投与し、シクロホスファミド群ではシクロホスファミド水和物15mg/kgを2週間毎に3回投与後に3週間間隔で寛解に至るまで6~10回投与した。

44例 (リツキシマブ群: 33例、シクロホスファミド群: 11例) が無作為に割り付けられ治療が行われた結果、主要評価項目である投与開始後12ヵ月時の寛解維持*2達成割合は、リツキシマブ群で76% (25/33例)、シクロホスファミド群で82% (9/11例) であった (p=0.68、 χ^2 検定)。

*1: 腎限局型血管炎は、国内においては効能又は効果未承認の疾患である。

*2: 6ヵ月時でBVASスコアが0であり、その後6ヵ月間寛解維持と定義

[ネフローゼ症候群に対する国内臨床第Ⅲ相試験の成績]^{25) 26)}

18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した3歳以上の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) の患者に、本剤1回量375mg/m² (最大量500mg/回) (リツキシマブ群) 又はプラセボ (プラセボ群) を1週間間隔で4回投与*1した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験を実施した。

*1: 本剤又はプラセボの初回投与時の注入速度は、最初の1時間は25mg/時とし、次の1時間は100mg/時、その後は最大200mg/時として投与した。また、2回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時

まで上げて開始した。

•主要評価項目：無再発期間*2

•副次的評価項目：Treatment failureまでの期間、頻回再発発生までの期間、ステロイド依存性発生までの期間、ステロイド抵抗性移行までの期間、再発率*3、ステロイド投与量、登録割付日前後(365日間)のステロイド総投与量の変化、有害事象等

•その他の評価項目：第2回目再発までの期間

*2:無再発期間：観察期間中に発生した再発について、登録割付日を起算日とし、治験薬投与開始後第1回目の再発発生日までの期間。なお、再発は、試験紙法で早朝尿蛋白2+以上を3日間以上連続して示し、プレドニゾン治療を要したものであり、再発発生日は試験紙法で早朝尿蛋白2+以上を3日間以上連続して確認した1日目のこと。

*3:再発率(回/観察人年)：観察期間中(Day 1~Day 365)の観察1人年あたりの再発回数

有効性(中間解析時)は次のとおりであった。

	リツキシマブ群 (21例)	プラセボ群 (21例)
無再発期間*4 (95%信頼区間)	234日 (170日、358日)	100日 (76日、156日)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.1917 (0.0728、0.5043)	
p値 (logrank検定)	p=0.00015	

intent to treat解析

*4:登録割付日から初回再発を確認するまでの期間と定義した。

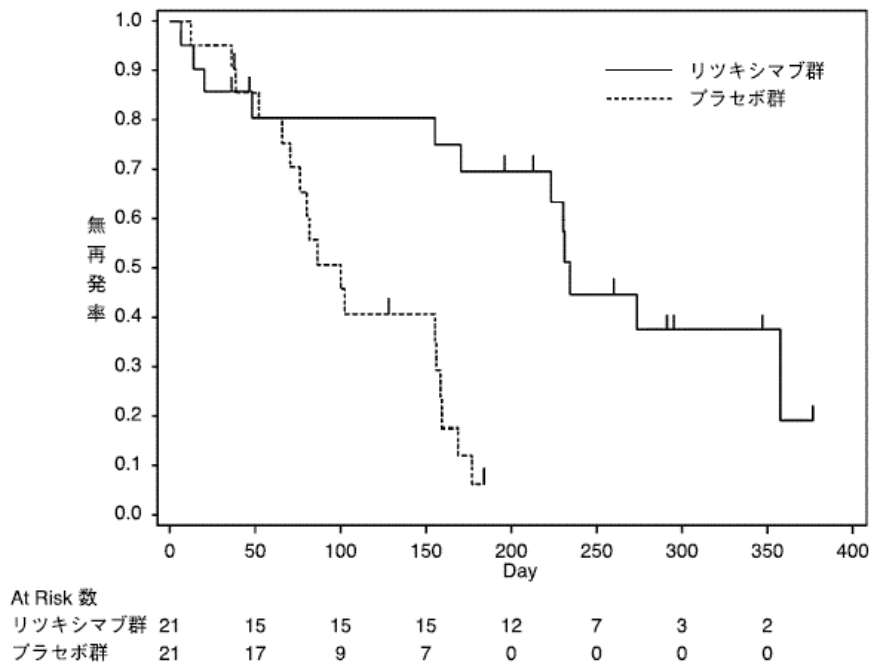


図. 無再発期間 (リツキシマブ群 21 例、プラセボ群 21 例)

安全性評価症例54例中、副作用は全例に認められ、主な副作用は上気道感染等の感染症49例(90.7%)、結膜炎12例(22.2%)、血圧上昇12例(22.2%)であり、主な臨床検査値異常は、CRP上昇22例(40.7%)、ALT上昇14例(25.9%)、好酸球増多11例(20.4%)であった。また、infusion reactionは34例(63.0%)に認められた²⁷⁾。

重篤な副作用はリツキシマブ群で7例(8件)認められ、その内容は胃炎、蜂巣炎、好中球数減少、呼吸障害、出血性膀胱炎、副腎機能不全、歯肉感染、胃腸炎であった。一方、プラセボ群では重篤な副作用は認められなかった。

リツキシマブ群のうち4例が投与を中止し、3例はリツキシマブ投与期間中における再発、1例はリツキシマブ初回投与

後の帯状疱疹(Grade 2)発現により投与中止となった。

なお、本試験において死亡例は報告されなかった。

[全身性強皮症に対する国内臨床第Ⅱ相試験 (IDEC-C2B8) の成績]²⁸⁻³⁰⁾

mRSS*1による皮膚硬化の重症度が2 (moderate) 以上の全身性強皮症患者を対象に、本剤1回量375mg/m² (リツキシマブ群) 又はプラセボ (プラセボ群) を1週間間隔で4回投与 (第1クール) し*2、24週間後に両群共に本剤1回量375mg/m² を1週間間隔で4回投与 (第2クール) する二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験*3を実施した。なお、十分な呼吸機能上の予備能がないと判断された患者 (%VC60%未満、又は%DLco40%未満)、肺高血圧症を合併する患者、腎クリーゼ等の全身性強皮症に伴う重篤な合併症を有する患者、著しい心疾患等を有する患者は除外された。

*1: 身体を17の部位 (両手指、両手背、両前腕、両上腕、顔、前胸部、腹部、両大腿、両下腿、両足背) に分け、各部位に対し、皮膚硬化を0~3の4段階で評価。正常皮膚を(0)、皮膚硬化を認める場合にはさらに軽度(1)、中等度(2)、高度(3)の3段階に分類

*2: アザチオプリン等の免疫抑制剤の併用、10mg/日以上を経口副腎皮質ステロイド剤の併用は禁止

*3: 第1クールはプラセボ対照、無作為化、二重盲検、第2クールは単群、非盲検。
罹病期間の中央値: 52ヵ月 (範囲: 0~ 268ヵ月)。

・主要評価項目: 二重盲検期の治験薬投与開始後24週時のmRSSによる皮膚硬化のベースラインからの変化量

・副次的評価項目: %FVC、%DLco、TLC、間質性肺炎の血清マーカーとしての肺胞上皮由来蛋白KL-6、SP-A、SP-Dの推移、間質性肺疾患の重症度の推移*4、皮膚病理組織の厚さ*5、MOS 36 Item Short Form Health Survey (SF-36) による健康関連QOL (HRQOL) の評価、Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) による全身性強皮症患者のQOL評価、全身性強皮症に関する血液学的所見である自己抗体及び抗核抗体*6の推移 等

*4: 全身性強皮症診療ガイドラインにおける間質性肺疾患の重症度分類を使用

*5: 患者より同意が得られた場合のみ、皮膚組織 [前腕伸側の近位1/2~1/3] の採取を実施

*6: 抗セントロメア抗体、抗Scl-70抗体、抗RNAポリメラーゼⅢ抗体、抗ssDNA抗体、抗dsDNA抗体、抗CL抗体、抗β₂-GP1抗体、LAC、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体、c-ANCA、p-ANCA、抗U1-RNP抗体

有効性は次のとおりであった。

mRSSによる皮膚硬化のベースラインからの変化量

	リツキシマブ群	プラセボ群
ベースライン	14.4±3.7 (28)	15.7±5.5 (26)
投与24週時	8.3±4.0 (27)	18.2±8.7 (22)
ベースラインからの変化量*7	-6.3±0.9	2.1±0.9
プラセボ群との差*7 [95%信頼区間] p値*7,*8	-8.4 [-11.0, -5.9] < 0.001	

full analysis set解析

平均値±標準偏差 (例数)、ベースラインからの変化量: 最小二乗平均値±標準誤差

*7: 投与群、時点、投与群と時点の交互作用、ベースライン値、罹患期間 (6年以内/超) 及び間質性肺炎合併 (有/無) を共変量とし、時点間の共分散構造に無構造を仮定したMMRM

*8: 有意水準両側5%

第1クールにおいてリツキシマブ群の安全性評価症例28例中、副作用は21例 (75.0%) に認められ、主な副作用は上咽頭炎11例 (39.3%)、CRP上昇3例 (10.7%)、好中球数減少3例 (10.7%)、白血球数減少3例 (10.7%) であった。第2クールにおいてリツキシマブ群 (本剤再投与) の安全性評価症例26例中、副作用は14例 (53.8%) に認められ、主な副作用は上咽頭炎11例 (42.3%) であった。第1クールのプラセボ群で第2クールに本剤を投与した安全性評価症例20

例中、副作用は12例(60.0%)に認められ、主な副作用は上咽頭炎8例(40.0%)であった。また、infusion reactionは1例に認められた。

なお、重篤な有害事象は次のとおりであった。

症例	例数	有害事象の種類
死亡例(第1クールn=28)	0例	
死亡例(第2クールn=46)	0例	
重篤な有害事象(第1クールn=28)	1例	血中アルブミン減少、腎機能障害
重篤な有害事象(第2クールn=46)	2例	胆管炎(本剤再投与) 肺炎球菌性肺炎、食欲減退(第1クールプラセボ、第2クール本剤投与)
投与中止症例(第1クールn=28)	0例	
投与中止症例(第2クールn=46)	0例	

[難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡に対する国内臨床第Ⅱ相試験(KCTR-D006)の成績]^{31) 32)}

経口プレドニゾロン治療中に、再燃*1のため経口プレドニゾロン10mg/日への減量が困難な難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の患者*2に、プレドニゾロン併用下*3で本剤1回1,000mgを2週間間隔で2回投与した非盲検非対照試験を実施した。

*1: 病勢が一旦コントロールされた患者で、次のいずれかの条件を満たす場合

- a) 月に3つ以上の新生病変を認め、かつ1週間以内に自然消退しない。
- b) 既存病変の拡大を認める。

*2: 組み入れられた患者のPDAI(Pemphigus Disease Area Index)スコア(平均値±標準偏差)は、11.7±7.7であった。

*3: 併用するプレドニゾロンについては、本剤の最終投与2週間後から初期投与量に応じた規定の減量スケジュールに従い漸減し、本剤投与開始16週後の時点で10 mg/日を目指した。

・主要評価項目: 本剤投与開始24週時に完全寛解又は部分寛解*4を達成した被験者の割合(寛解率)

*4: 完全寛解: プレドニゾロン \leq 10mg/日及び最低限の併用療法による治療下で、天疱瘡による水疱*5又は新たな紅斑*6を認めない状態(PDAIスコアが0点)を8週間持続した場合。

部分寛解: プレドニゾロン \leq 10mg/日及び最低限の併用療法による治療を8週間継続中に、プレドニゾロンを増量することなく、無治療又はステロイド外用剤等で1週間以内に治癒する一過性の病変のみの発現を認めた場合。

*5: 水疱の新生数、米粒大以上の水疱を数えるものとする。

*6: 紅斑は、上皮化した部分や炎症後の色素沈着は含まず、米粒大以上のものを数えるものとする。

本剤投与開始24週時に完全寛解又は部分寛解を達成した被験者の割合(寛解率)は次のとおりであった。

	リツキシマブ群(20例*8)
投与24週時の寛解率*7 (95%信頼区間)	75.0% (50.9%、91.3%)

Full Analysis Set解析

Clopper-Pearson法により信頼区間を算出

*7: 投与24週時より前に試験を中止した被験者は無効と取り扱われた。

*8: 内訳(尋常性天疱瘡; 11例、落葉状天疱瘡; 8例、尋常性天疱瘡/落葉状天疱瘡; 1例*3)

※3: 臨床症状からは発症時の尋常性天疱瘡から落葉状天疱瘡に変化したと考えられる症状がみられ、病理診断においてもいずれかの病型に特定することが困難な組織像を示した症例

安全性評価症例20例中、副作用は5例(25.0%)に認められ、動悸(5.0%)、発熱(5.0%)、低 γ グロブリン血症(5.0%)、肺炎(5.0%)が各1例で発現した。また、infusion reactionは1例(5.0%)に認められた。臨床検査値異常は、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加(5.0%)、免疫グロブリン減少(5.0%)が各1例で発現した。

なお、本剤投与開始24週時の重篤な有害事象は次のとおりであった。

症例	例数	有害事象の種類
死亡例	0例	
重篤な有害事象	2例	肺炎、心不全*、橈骨骨折*、骨壊死*（*は同一症例）
投与中止症例	1例	肺炎

[難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡に対する海外臨床第Ⅲ相試験 (PEMPHIX試験)の成績]^{33) 34)}

<外国人データ>

プレドニゾン(国内未承認)60~120mg/日又は1.0~1.5mg/kg/日相当量の経口ステロイド投与を必要とする、中等症から重症の尋常性天疱瘡患者*1を対象として、経口ステロイド併用下*2で、「本剤*3+ミコフェノール酸 モフェチル プラセボの併用療法」(リツキシマブ群)と「本剤プラセボ*3+ミコフェノール酸 モフェチル(国内未承認)の併用療法」(ミコフェノール酸 モフェチル群)を比較した二重盲検実薬対照比較試験を実施した。

*1:組み入れられた患者のPDAIスコア(平均値±標準偏差)は、24.36±16.67であった。

*2:両群ともに治療開始時より60 mg又は80 mgの経口プレドニゾン(国内未承認)相当量の経口ステロイドを併用し、投与開始24週までに計画的に漸減させ投与終了すると設定された。

*3:本剤(1回1,000 mg)又はプラセボを2週間間隔で2回投与(1クール)し、24週後に2週間間隔で2回投与(2クール)した。

・主要評価項目:本剤投与開始52週までに治療失敗に該当せず完全寛解持続*4を達成した被験者の割合(完全寛解持続達成率)

*4:PDAIスコア0点かつプレドニゾン(国内未承認)0mg/日が16週間以上継続した場合と定義した。

本剤投与開始52週までに治療失敗に該当せず完全寛解持続を達成した被験者の割合(完全寛解持続達成率)は次のとおりであった。

	リツキシマブ群 (62例)	ミコフェノール酸 モフェチル群 (63例)
投与開始52週までの完全寛解持続達成率*5	40.3%	9.5%
ミコフェノール酸 モフェチル群との差*6(95%信頼区間) p値*7	30.80% (14.70%, 45.15%) p < 0.0001	

modified intent to treat解析*8

*5:例数、欠測について:試験中止までに完全寛解持続の定義を満たさなかった被験者は無効と取り扱われた。

*6:罹患期間(スクリーニング前1年以内/1年以上)及び地理的地域(北アメリカ[カナダ及び米国]/北アメリカ以外の地域)を層としたMantel-Haenszel検定

*7:有意水準両側5%、罹患期間(スクリーニング前1年以内/1年以上)及び地理的地域(北アメリカ[カナダ及び米国]/北アメリカ以外の地域)を層としたMantel-Haenszel検定

*8:遠隔診療にて試験に参加した10例を除外した解析対象集団。

二重盲検期における安全性評価症例135例中、リツキシマブ群67例では、副作用は32例(47.8%)に認められ、主な副作用は頭痛4例(6.0%)、上気道感染3例(4.5%)、疲労3例(4.5%)であった。また、infusion reactionが14例(20.9%)に認められた。

なお、重篤な有害事象は次のとおりであった。

症例	例数	有害事象の種類
死亡例	0例	
重篤な有害事象 (二重盲検期*9 n=67)	15例	infusion reaction(3例)、感染性滑液包炎、腰椎骨折、腹痛*、蜂巣炎*、急性腎盂腎炎*、知覚異常、ウイルス性肺炎、嵌頓臍ヘルニア、骨盤骨折、腎盂腎炎、イレウス、肺炎***、上気道感染***、皮膚感染、肺塞栓症(*、***はそれぞれ同一症例)
重篤な有害事象 (後観察期*9 n=66)	4例	血球貪食性リンパ組織球症*、敗血症性ショック*、失神、脳血管発作、交通事故(*は同一症例)
投与中止症例	6例	infusion reaction(4例)、腰椎骨折、肺塞栓症

*9:PEMPHIX試験は二重盲検期(52週)と後観察期(48週)で構成される。

[視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防に対する国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験(RIN-1試験)の成績]^{35) 36)}

抗アクアポリン4抗体陽性(過去に陽性だった患者を含む)の視神経脊髄炎又は視神経脊髄炎スペクトラム障害*1の患者を対象に、経口プレドニゾロン併用下*2で、本剤1回量375mg/m²(リツキシマブ群)又はプラセボ(プラセボ群)を1週間間隔で4回投与し、24週後*3及び48週後*3に維持治療として本剤1回量1,000mg/body(リツキシマブ群)又はプラセボ(プラセボ群)を2週間間隔で2回投与した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験を実施した。

*1:2014年から開始された本試験では、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)に基づくNMOSD患者が対象とされたため、2015年に策定された新たなNMOSDの国際診断基準(Neurology 2015; 85: 177-89)において定義された、主要臨床症候が最後野症候群又は脳に関する症候のいずれかを有する抗アクアポリン4抗体陽性のNMOSD患者の情報は得られていない。

*2:両群ともにスクリーニング時に服用している経口ステロイド量に相当する経口プレドニゾロンを併用し、本剤投与8週後から再発がなければ1ヵ月毎に10%ずつ漸減していき、最小値は2mg/日と設定した。

●減量の順番、プレドニゾロン換算(mg)

30→27→24→22→20→18→16→14→13→12→11→10→9→8→7→6→5→4→3→2

また、副腎皮質ステロイド薬を内服している患者では、投与量のプレドニゾロン換算を以下の通り行い、スクリーニング検査の翌日から経口プレドニゾロンに変更した。ただし、隔日投与の場合は、その平均値(四捨五入)に近いものを連日投与した。

●プレドニゾロン換算

プレドニゾロン5mg=コルチゾン25mg=ヒドロコルチゾン10mg=プレドニゾン(国内未承認)5mg=メチルプレドニゾロン4mg=トリアムシノロン4mg=パラメタゾン2mg=デキサメタゾン0.5mg=ベタメタゾン0.5mg

例えば、メチルプレドニゾロン12mgは、プレドニゾロン換算量で15mgとなる。

*3:維持治療における本剤の1回目の投与は初回投与日を起点とした24週又は48週の規定日の-7~14日の範囲で施行し、維持治療における2回目の投与は、1回目の投与から14日後の規定日の±2日の間で行うことが規定されていた。

・主要評価項目:割付時から初回再発までの期間

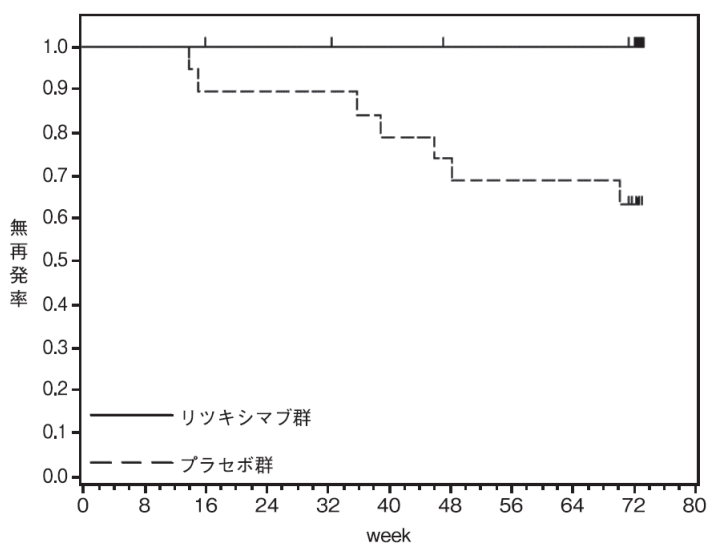
・副次的評価項目:ベースラインからのEDSSとQOSIの変化量、ステロイド薬減量率

有効性は次の通りであった。

	リツキシマブ群 (19例)	プラセボ群 (19例)
72週時点の累積無再発率	100%	63.2%
再発までの週数(平均値±標準偏差)	NE	38.4±19.6
p値(log-rank検定)	p=0.0058	

Full Analysis Set解析

NE(not estimable:評価不能)



リツキシマブ群	19	19	19	18	18	17	16	16	16	15
プラセボ群	19	19	17	17	17	15	14	13	13	9

安全性評価症例38例中、副作用はリツキシマブ群19例中17例(89.5%)、プラセボ群19例中12例(63.2%)に認められ、主な副作用は上咽頭炎(リツキシマブ群5例(26.3%)、プラセボ群4例(21.1%)であった。また、infusion reactionはリツキシマブ群の7例(36.8%)に認められたが、プラセボ群には認められなかった。

なお、リツキシマブ群で認められた重篤な有害事象は次のとおりであった。

症例	例数	有害事象の種類
死亡例	0例	
重篤な有害事象	3例	脊椎圧迫骨折 [*] 、爪感染 [*] 、複視、子宮癌 ([*] は同一症例)
投与中止症例	0例	

[腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植における抗体関連型拒絶反応の抑制]

[国内一般臨床試験 (IDEC-C2B8-T1) 成績]³⁷⁻³⁹⁾

ABO血液型不適合腎移植前の脱感作療法としてリツキシマブを用いることにより、脾臓を摘出することなく、抗血液型抗体による急性抗体関連型拒絶反応に対する抑制効果を示すか確認するために、単一アーム試験を実施した。

・主要評価項目: 腎移植日 (day 0) から起算して移植4週間後 (day 28) までの抗血液型抗体 (抗A抗B血液型抗体) に起因する抗体関連型拒絶反応の無発現率

・副次的評価項目: (1) 腎移植日 (day 0) から起算して移植24週間後 (day 168) 及び移植48週間後 (day 336) における腎生着率

(2) 腎移植日 (day 0) から起算して移植24週間後 (day 168) 及び移植48週間後 (day 336) までの拒絶反応無発現率

(3) 腎移植日 (day 0) から起算して移植24週間後 (day 168) 及び移植48週間後 (day 336) における症例の生存率

ABO血液型不適合腎移植前の脱感作療法^{*1}として、本剤1回量375mg/m²を移植術14日前及び1日前に投与した後に移植が行われた適格症例17例の有効性は次のとおりであった。

^{*1}: 移植28日前からミコフェノール酸 モフェチル及び副腎皮質ホルモン剤を投与した。移植1日前からシクロスポリン又は移植2日前からタクロリムスを投与した。血漿交換を移植前に最大4回実施した。

例数	移植4週後の抗A抗B抗体関連型拒絶反応無発現率 ^{*2} (95%信頼区間)	移植48週後の腎生着率 (95%信頼区間)	移植48週後の生存率 (95%信頼区間)
17	100% (80.5%、100%)	100% (80.5%、100%)	100% (80.5%、100%)

per protocol set解析

^{*2}: 抗A抗B血液型抗体価の上昇、抗体関連型拒絶反応に関連すると考えられる臨床症状、徴候又は検査・画像診断所見、及び腎生検によるBanff分類2007の抗体関連型拒絶反応の全てを認めた場合に抗A抗B抗体関連型拒絶反応発現とした。

安全性評価症例20例中、副作用は90.0%に認められた。主な副作用は、発熱8例(40.0%)、サイトメガロウイルス感染5例(25.0%)であった。主な臨床検査値異常は、免疫グロブリンM減少17例(85.0%)、免疫グロブリンG減少17例(85.0%)、白血球減少12例(60.0%、2,000/μL未満の白血球減少15.0%)、免疫グロブリンA減少11例(55.0%)、好中球減少8例(40.0%、1,000/μL未満の好中球減少25.0%)であった。また、infusion reactionは13例(65.0%)に認められた。

重篤な副作用として、十二指腸潰瘍、上気道炎、サイトメガロウイルス感染、帯状疱疹、尿路感染、手足口病と発熱の7件が認められた。

治験中止はリツキシマブ初回投与後の2例(重篤な有害事象及びドナーの事情による中止)で、いずれも2回目のリツキシマブ投与及び移植は実施されなかった。

なお、本試験において死亡例は認められなかった。

[国内臨床第Ⅲ相試験 (IDEC-C2B8-T2) 成績]⁴⁰⁻⁴³⁾

抗体関連型拒絶反応の抑制を目的に、抗ドナー抗体陽性又は抗ヒト白血球抗原抗体陽性の生体腎移植患者に対し、移植前の脱感作療法*1として、本剤1回量375mg/m²を移植術14日前及び1日前に2回投与、又は本剤1回量375mg/m²を移植術14日前に1回投与した後に移植を行う非盲検非対照試験を実施した。

*1: 移植14日前からミコフェノール酸 モフェチル及び副腎皮質ホルモン剤を投与した。移植28日前から移植7日前までにタクロリムスの投与を開始した。血漿交換は移植前に最大4回実施可能とした。

・主要評価項目: 移植24週後時点の腎生着率*2

・副次的評価項目: 腎移植実施率、腎移植日から起算して移植24週後時点及び移植48週後時点の抗体関連型拒絶反応の無発現率・拒絶反応の無発現率・腎生着率・生存率、移植腎機能の評価(血清クレアチニン値、推定糸球体濾過量、既存抗体又はde novo 抗体の推移及び抗体関連型拒絶反応の発現との関連性の評価

*2: 既報から推定される移植6ヵ月後時点の腎生着率を本試験の移植24週後時点の腎生着率(91.7%、95%信頼区間73.0%、99.0%)で更新し、既報の95%信頼区間下限の74.9%を下回る確率が0.1%であり、本剤の有用性を確認した。

有効性は次のとおりであった。

例数	移植24週後時点の腎生着率*3 (95%信用区間)	移植48週後の抗体関連型拒絶反応無発現率*4 (95%信頼区間)	移植48週後の腎生着率 (95%信頼区間)	移植48週後の生存率 (95%信頼区間)
24	90.8%*5 (81.3%、95.6%)	81.8%*6 (59.7%、94.8%)	91.7%*7 (73.0%、99.0%)	100% (85.8%、100%)

full analysis set解析

*3: 既報から推定される移植6ヵ月後時点の腎生着率をもとに事前分布としてBeta (38, 5)を設定し、本試験の移植24週後時点の腎生着の成績(24例中、腎移植未実施の2例を除く22例で達成)で事前分布を更新し推定した事後分布の最頻値。

*4: Banff分類2017により診断した。

*5: 既報の95%信頼区間下限である74.9%を下回る事後確率が0.1%であり、事前に規定された事後確率の閾値である5%を下回った。

*6: 腎移植未実施の2例を除いた22例を解析対象とした。

*7: 腎移植未実施の2例は非生着として解析した。

安全性評価症例24例中、副作用は75.0%に認められた。主な副作用は、尿路感染6例(25.0%)、下痢4例(16.7%)、嘔吐3例(12.5%)、貧血3例(12.5%)であり、主な臨床検査値異常は、白血球数減少4例(16.7%)、サイトメガロウイルス検査陽性3例(12.5%)、好中球数減少2例(8.3%)であった。また、infusion reactionは5例(20.8%)に認められた。

なお、重篤な有害事象は次の通りであった。

症例	例数	有害事象の種類
死亡例	0例	
重篤な有害事象	12例	後腹膜出血、腎血管障害、発熱・尿管損傷・月経中間期出血、アナフィラキシーショック、巣状分節性糸球体硬化症・卵巣嚢胞、処置後出血、腹膜透析合併症、動脈瘤破裂、アデノウイルス感染、口内炎・急性腎盂腎炎・腎盂腎炎、腎機能障害、リンパ嚢腫
投与中止症例	1例	肝障害

[肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植時の抗体関連型拒絶反応抑制に関する国内特定臨床研究]⁴⁴⁾

肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植における抗ドナー抗体陽性、抗ヒト白血球抗原抗体陽性患者を対象とした臨床研究において、患者9例(肝移植4例、心移植1例、膵移植4例(うち3例は膵腎同時移植))が登録され、本剤375mg/m²、500mg/回を1回、又は本剤500mg/回と150mg/回を2回、免疫抑制剤等と併用して投与する脱感作療法を実施した。

9例のうち2例(移植を実施せず評価不能1例(臍移植)、移植待機中のため移植が未実施1例(心移植))を除く7例(77.8%)で、移植後の6ヵ月間に抗体関連型拒絶反応を認めなかった。なお、移植待機中のため移植が未実施だった1例では、抗ヒト白血球抗原抗体の低下を認めた。

9例中、副作用は66.7%に認められた。主な副作用は、サイトメガロウイルス血症4例(44.4%)、白血球数減少2例(22.2%)、尿路感染症2例(22.2%)であった。

なお、本研究において死亡に至った副作用は認められなかった。

注意)本剤の承認された用法及び用量

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療に用いる場合〉

通常、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/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。

[ABO血液型不適合肝移植時の抗体関連型拒絶反応抑制に関する国内使用実態調査]¹⁾

ABO血液型不適合肝移植成人患者33例において、移植前に本剤375mg/m²、500mg/回、300mg/回又は100mg/回を、1回又は2回投与した。移植術後1年時点の抗体関連型拒絶反応無発現率は91%、生存率は82%であった。

ABO血液型不適合肝移植小児患者4例では、移植前に本剤375mg/m²を1回又は100mg/m²を2回投与し、観察期間*における抗体関連型拒絶反応無発現及び生存はそれぞれ100%であった。

安全性評価症例37例中、副作用は51.4%に認められた。主な副作用は、CMVアンチゲネミア陽性11例(29.7%)、発熱6例(16.2%)、細菌感染症6例(16.2%)、ほてり3例(8.1%)、全身倦怠感(虚脱感、無力感)3例(8.1%)、血小板減少3例(8.1%)、ウイルス感染症3例(8.1%)であった。

ABO血液型不適合肝移植を行った33例中6例で死亡を認めた。死亡例6例の内訳はそれぞれ、外科的合併症である脾動脈破裂、上部消化管出血、消化管穿孔による汎発性腹膜炎、腹腔内感染症に伴う腹腔内出血他、腹腔内感染、真菌感染症によるものであった。

*:観察期間の中央値477.5日(範囲:283~617日)

注意)本剤の承認された用法及び用量

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療に用いる場合〉

通常、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/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。

[肝移植時の抗体関連型拒絶反応抑制に関する国内使用実態調査]⁴⁵⁾

肝移植前に抗ドナー抗体を認めた成人45例及び小児2例において、移植前に本剤287±159mg(375mg/m²、100mg/m²、50mg/m²、500mg/回、300mg/回)を免疫抑制剤等と併用して投与した脱感作療法を実施した。

抗体関連型拒絶反応が13%で認められ、1ヵ月後、3ヵ月後、12ヵ月後の累積抗体関連型拒絶反応発現率は、11%、13%、13%であった。成人患者45例における1年後、3年後、5年後の生着率が85%、83%、83%であり、1年後、3年後、5年後の生存率が81%、77%、74%であった。小児患者2例において廃絶、死亡は認めなかった。

成人45例において、移植前に10例、移植後に24例に有害事象を認め、移植前の主な副作用は、infusion reactionであり、移植後の主な副作用は、サイトメガロウイルス血症、尿路感染症、サイトメガロウイルス感染症、白血球数減少(好中球数減少)であった。また、infusion reactionは成人患者の4.4%に認められた。

なお、本調査において死亡例は10例認められ、内訳は感染症、移植片不全、呼吸不全であった。

注意) 本剤の承認された用法及び用量

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療に用いる場合〉

通常、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/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。

[腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植における抗体関連型拒絶反応の治療]

[国内臨床第Ⅲ相試験(IDEC-C2B8-T3)成績]^{46) 47)}

腎移植後の抗体関連型拒絶反応に対して、本剤1回量375mg/m²を1回又は2回投与を含む治療*1を行う非盲検非対照試験を実施した。

・主要評価項目: 初回本薬投与開始日から1ヵ月後時点の血清クレアチニン値が、抗体関連型拒絶反応治療開始時の血清クレアチニンの最悪値以下となった被験者の割合(血清クレアチニン最悪値以下となった被験者数/有効性評価対象被験者数: 有効性の達成基準は50%と設定)

・副次的評価項目: 初回本剤投与開始日から起算して、1週間後、1ヵ月後、3ヵ月後及び6ヵ月後時点において、以下の1)及び2)を考慮した抗体関連型拒絶反応の改善、悪化の傾向を認めない又は悪化に関する治験責任(分担)医師の評価等

1) 初回本剤投与開始日から起算して、1週間後、1ヵ月後、3ヵ月後及び6ヵ月後時点の移植腎機能の推移(臨床検査値、腎機能検査)

2) 初回本剤投与開始日から起算して、1週間後、1ヵ月後、3ヵ月後及び6ヵ月後時点の被験者の状態(自他覚症状等)

*1: ステロイドパルス療法後に本剤を投与。血漿交換は本剤投与前に最大2回実施可能とした。

有効性は次のとおりであった。

例数	本剤投与1ヵ月後の血清クレアチニン値の改善率*2 (95%信頼区間)
25	76.0% (54.9%、90.6%)

full analysis set解析

*2: 本剤投与1ヵ月後の血清クレアチニン値が、抗体関連型拒絶反応治療開始時の血清クレアチニン値(最悪値)以下となった被験者の割合を算出。

安全性評価症例28例中、副作用は57.1%に認められた。主な副作用は、口腔咽頭不快感7例(25.0%)、上咽頭炎3例(10.7%)であり、臨床検査値異常は、血圧低下、血中Al-P増加、白血球数減少、好中球数減少が各1例(3.6%)であった。また、infusion reactionは9例(32.1%)に認められた。

なお、重篤な有害事象は次のとおりであった。

症例	例数	有害事象の種類
死亡例	0例	
重篤な有害事象	1例	透析関連合併症
投与中止症例	0例	

[肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植後の抗体関連型拒絶反応の治療に関する国内特定臨床研究]⁴⁴⁾

肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植後に抗体関連型拒絶反応と診断された患者を対象とした臨床研究において、患者5例(肝移植2例、心移植2例、肺移植1例)が登録され、本剤375mg/m²、600mg/回、660mg/回を1回、免疫抑制剤等と併用して投与した場合、移植後の6ヵ月間において、抗体の陰性化と臨床所見の改善を認めた患者が1例(20%)、抗体の増加と臨床症状の悪化を認めなかった患者が3例(60%)、短期的に臨床所見の改善を認めたが、抗体関連型拒絶反応が再発した患者が1例(20%)であった。

5例中、副作用は60.0%に認められた。主な副作用は、サイトメガロウイルス血症2例(40.0%)であった。

なお、本研究において死亡に至った副作用は認められなかった。

注意) 本剤の承認された用法及び用量

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療に用いる場合〉

通常、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/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。

[肝移植、心移植、肺移植、膵移植後の抗体関連型拒絶反応の治療に関する国内使用実態調査]⁴⁸⁻⁵¹⁾

肝移植において、成人8例に本剤50mg/m²から323mg/m²を1回又は132mg/m²を2回、小児5例に本剤50mg/m²又は200mg/m²を1回又は2回投与し成人4例と小児2例で抗体関連型拒絶反応の改善を認め、成人4例と小児4例で生存(期間12日から7,343日)を認めた。心移植において、成人3例に本剤372mg/m²を1回、368mg/m²又は383mg/m²を2回投与し、小児1例に375mg/m²を1回投与し、4例で5件の抗体関連型拒絶反応の改善を認め、4例で生着(期間121日から4,599日)、3例で生存(期間121日から4,599日)を認めた。肺移植において、成人13例に本剤348mg/m²から377mg/m²を1回又は2回、小児1例に375mg/m²を1回投与し、治療3ヵ月以内の改善を8例で認め、3例で生着(期間27日から1,727日)、4例で生存(期間27日から1,727日)を認めた。膵移植において、成人4例に本剤50mg/m²又は200mg/m²を1回投与し、1例で生着(期間45日から1,284日)、4例で生存(期間1,114日から2,966日)を認めた。

副作用は、肝移植の46.2%、心移植の75.0%、肺移植の57.1%、膵移植の50.0%で認め、infusion reaction、感染症、サイトメガロウイルス検査陽性、血小板数減少、血中ビリルビン増加、白血球数減少、好中球数減少、肺炎、貧血等であった。

なお、本調査において死亡に至った症例は肝移植で3例(細菌感染(小児:上気道感染症・緑膿菌による菌血症及びβ-グルカン陽性、成人:尿路感染症を伴う敗血症、成人:肺炎及び腹膜炎))に認められた。心移植で重篤な有害事象による死亡が1例(帯状疱疹)、肺移植が3例(肺炎、シュードモナス感染、呼吸困難)に認められた。

注意) 本剤の承認された用法及び用量

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療に用いる場合〉

通常、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/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。

2) 安全性試験

長期投与試験及び薬物依存性試験は実施していない。

(5) 患者・病態別試験

患者・病態別試験は実施していない。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査, 特定使用成績調査, 使用成績比較調査), 製造販売後データベース調査, 製造販売後臨床試験の内容

[一般使用成績調査]

(i) 中・高悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象とした調査の概要(終了)

目的	本剤の使用実態下における安全性、有効性に関する問題点を把握する。
対象	・中/高悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者(Aggressive) ・低悪性度又は惰性B細胞性非ホジキンリンパ腫(Indolent)患者で、本剤の5～8回投与を予定している患者
症例数	調査票回収症例数:1,170例 (目標症例数:1,000例) 安全性評価対象症例:1,137例
実施方法	中央登録方式
調査期間等	調査実施期間:2004年4月から2006年3月
調査結果	安全性 安全性評価対象例1,137例中、副作用は583例(51.3%)で1,708件発現した。重篤な副作用は、186例(16.4%)で発現し、好中球数減少、白血球数減少等の血液毒性が大部分を占めており、併用化学療法が施行された患者において発現頻度が高かった。重篤な副作用の発現例数上位10位の事象は以下のとおり。 「好中球数減少」77例(6.8%)、「白血球数減少」61例(5.4%)、「血小板数減少」19例(1.7%)、「汎血球減少症」14例(1.2%)、「間質性肺疾患」12例(1.1%)、「肺炎」8例(0.7%)、「帯状疱疹」5例(0.4%)、「肝機能異常」4例(0.4%)、「悪寒」4例(0.4%)、「発熱」4例(0.4%) 有効性 有効性評価対象例960例中、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)の奏効率は66.2%であった。 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。

(ii) ABO血液型不適合腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に関する調査の概要(終了)

目的	使用実態下での本剤使用における安全性及び有効性を確認する。
対象	適応追加承認日以降に、ABO血液型不適合腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制を目的として、本剤を投与する患者
症例数	調査票回収症例数:403例 (目標症例数:300例) 安全性評価対象症例:400例
実施方法	中央登録方式
調査期間等	調査実施期間:2016年7月から2022年2月
調査結果	安全性 安全性評価対象例400例中、副作用は全観察期間に46.50%(186/400例)、移植後24週時点までに39.50%(158/400例)、移植後24～48週時点までに12.25%(49/400例)で認めた。主な副作用は感染症(サイトメガロウイルス感染等)や血球減少(好中球減少等)であった。一方、重篤な副作用は全観察期間中に16.0%(64/400例)91件、移植後24週時点までに12.0%(48/400例)70件、移植後24週～48週時点までに4.50%(18/400例)20件で認めた。重篤な副作用としては感染症が多くみられた。

(iii) 慢性リンパ性白血病を対象とした調査の概要(実施中)

目的	使用実態下での本剤使用による安全性(感染症の発現割合)を確認する。
対象	CD20陽性の慢性リンパ性白血病に対して、本剤を投与する患者、又は適応追加承認日以降に本剤を投与した患者
目標症例数	40例(安全性評価対象例数として30例)
実施方法	中央登録方式(レトロスペクティブ可)
調査期間等	症例登録期間:2019年6月から2026年9月までを予定 調査実施期間:2016年6月から2028年3月までを予定
観察期間	本剤の第1サイクル投与後48週

(iv) 全身性強皮症を対象とした調査の概要(実施中)

目的	使用実態下での本剤使用における安全性及び有効性を確認する。
対象	全身性強皮症に対して、本剤を投与する患者
目標症例数	400例(安全性評価対象例数として360例)
実施方法	中央登録方式
調査期間等	調査期間:2022年3月1日より2029年2月28日までを予定 登録期間:2022年3月1日より2026年2月28日までを予定 ただし、登録症例数が調査予定症例数の集積見込みに到達した時点で、登録を中止する。
観察期間	本剤の3回目の再投与から24週間までとし、概ね2年間とする。本剤投与中止例、他治療移行例については、中止1年後までの予後を確認する。

(v) 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡を対象とした調査の概要(実施中)

目的	使用実態下での本剤使用における安全性及び有効性を確認する。
対象	難治性の尋常性天疱瘡患者及び落葉状天疱瘡患者に対して、本剤を投与する患者
目標症例数	125例(安全性評価対象例数として115例)
実施方法	中央登録方式
調査期間等	調査期間:2022年6月1日より2030年5月31日までを予定 登録期間:2022年6月1日より2027年5月31日までを予定 ただし、登録症例数が調査予定症例数の集積見込みに到達した時点で、登録を中止する。
観察期間	2年間(投与中止例も含めて追跡)

[特定使用成績調査]

(vi) CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫(本剤再投与症例)に関する調査の概要(終了)

目的	本剤の再投与時における安全性、有効性に関する注意点の有無を把握する。																																										
対象	低悪性度またはろ胞性リンパ腫(Indolent)及びマントル細胞リンパ腫(MCL)を対象とした使用成績調査V.5.(6) 2) (i)での収集例のうち、本剤が再投与された患者																																										
症例数	調査票回収症例数:224例 安全性評価対象症例:200例																																										
実施方法	使用成績調査対象症例におけるレトロスペクティブ調査																																										
調査期間等	調査実施期間:2003年4月から2004年3月																																										
調査結果	<p><u>安全性</u> 安全性評価対象例200例中、副作用は90例(45.0%)で226件発現した。 重篤な副作用は、21例(10.5%)で発現した。2症例以上に発現した事象は以下のとおり。 「白血球数減少」11例(5.5%)、「血小板数減少」7例(3.5%)、「好中球数減少」3例(1.5%)、「発熱」2例(1.0%)、「帯状疱疹」2例(1.0%)、「黄疸」2例(1.0%) また、初回投与時と再投与時の副作用発現頻度は以下のとおりであった。</p> <p style="text-align: right;">(n=187*)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">副作用種類</th> <th colspan="4">発現例数(頻度)</th> </tr> <tr> <th colspan="2">初回投与時</th> <th colspan="2">再投与時</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>副作用全体</td> <td>124</td> <td>(66.3%)</td> <td>80</td> <td>(42.8%)</td> </tr> <tr> <td>血液毒性(単剤使用73例)</td> <td>7</td> <td>(9.6%)</td> <td>10</td> <td>(13.7%)</td> </tr> <tr> <td>臨床検査値異常</td> <td>18</td> <td>(9.6%)</td> <td>10</td> <td>(5.3%)</td> </tr> <tr> <td>非血液毒性</td> <td>115</td> <td>(61.5%)</td> <td>64</td> <td>(34.2%)</td> </tr> <tr> <td>infusion reaction</td> <td>109</td> <td>(58.3%)</td> <td>45</td> <td>(24.1%)</td> </tr> <tr> <td>重篤な副作用</td> <td>16</td> <td>(8.6%)</td> <td>18</td> <td>(9.6%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*:本剤の国内市販開始時(2001年9月)より実施した全例調査に登録された症例の内、2003年3月31日までに本剤の再投与が開始された症例を対象とした後方視的調査(安全性評価対象200例)における初回投与時との安全性を比較することが可能であった187例 再投与時の副作用発現傾向は初回投与時と同様であり、再投与時に特別注意が必要な事項は検出されなかった。</p>				副作用種類	発現例数(頻度)				初回投与時		再投与時		副作用全体	124	(66.3%)	80	(42.8%)	血液毒性(単剤使用73例)	7	(9.6%)	10	(13.7%)	臨床検査値異常	18	(9.6%)	10	(5.3%)	非血液毒性	115	(61.5%)	64	(34.2%)	infusion reaction	109	(58.3%)	45	(24.1%)	重篤な副作用	16	(8.6%)	18	(9.6%)
副作用種類	発現例数(頻度)																																										
	初回投与時		再投与時																																								
副作用全体	124	(66.3%)	80	(42.8%)																																							
血液毒性(単剤使用73例)	7	(9.6%)	10	(13.7%)																																							
臨床検査値異常	18	(9.6%)	10	(5.3%)																																							
非血液毒性	115	(61.5%)	64	(34.2%)																																							
infusion reaction	109	(58.3%)	45	(24.1%)																																							
重篤な副作用	16	(8.6%)	18	(9.6%)																																							

	有効性			
	適格症例	完全寛解	部分寛解	奏効率 (95%信頼区間)
再投与症例 ^{注)}	138	31	62	67% (59%~75%)
単剤使用	72	10	37	65% (53%~76%)
癌化学療法併用	66	21	25	70% (57%~80%)

奏効率：部分寛解以上

注) 低悪性度又はほろ胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫

(vii) 視神経脊髄炎スペクトラム障害を対象とした調査の概要(実施中)

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。
対象	視神経脊髄炎スペクトラム障害に対して、本剤を投与する患者
目標症例数	200例
実施方法	中央登録方式
調査期間等	調査期間:2022年12月1日より2031年6月30日までを予定 登録期間:2022年12月1日より2026年11月30日までを予定 ただし、登録症例数が調査予定症例数の集積見込みに到達した時点で、登録を中止する。
観察期間	本剤投与開始後4~8年

[製造販売後臨床試験]

(viii) CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫(本剤8回投与)に関する試験の概要(終了)

目的	本剤の単剤(反復8回)投与の有効性と安全性を確認する。
対象	再発・再燃又は治療抵抗性のIndolent B細胞性非ホジキンリンパ腫患者
試験デザイン	中央登録方式によるオープンラベル・無対照試験
症例数	有効性解析対象例:45例(PC解析)、52例(ITT解析) 安全性評価対象例:52例
試験期間等	調査実施期間:2004年10月から2008年5月
試験結果	<u>有効性</u> PC解析対象集団の45例における全奏効率64.4%、CR率42.2%、PR率22.2%だった。反復4回投与試験の比較では、全奏効率は同程度で、CR率が23.0%から42.2%に増大し、PFS(推定中央値)が245日から476日に延長した。 <u>安全性</u> 投与された被験者のほとんどに何らかの非血液毒性が発現し、薬物有害反応として比較的多く認められた事象は、発熱27例(51.9%)、口腔咽頭不快感14例(26.9%)、頭痛12例(23.1%)、悪寒11例(21.2%)、発疹11例(21.2%)、そう痒症11例(21.2%)だった。一方、血液毒性としては、白血球数減少27例(51.9%)、好中球数減少20例(38.5%)が多く認められた。 国内で実施した本剤の反復4回投与試験と比較して、有害事象の種類、頻度、重篤度に大きな差は認められず、許容できる範囲内であった。

注)承認条件として実施中の試験の概要は、「V.5. (6) 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

[CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に対する承認条件]

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。(承認条件解除済み)

(i) CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした市販後調査の概要

目的	本剤の初回承認内容について、使用実態下での本剤投与の有効性と安全性を確認する。
----	---

対象	本剤の投与を予定している以下の患者 ・低悪性度又は局所性B細胞性非ホジキンリンパ腫 (Indolent) ・マントル細胞リンパ腫 (MCL)
症例数	調査票回収例数:2,632例 安全性評価対象例:2,575例
実施方法	中央登録方式
調査期間等	調査実施期間:2001年9月から2003年12月
試験結果	<u>安全性</u> 安全性評価対象例2,575例中、副作用は1,550例(60.2%)で4,328件発現した。 重篤な副作用は、338例(13.1%)で発現した。重篤な副作用の発現例数上位10位の事象は以下のとおり。 「白血球数減少」110例(4.3%)、「好中球数減少」50例(1.9%)、「汎血球減少」36例(1.4%)、「血小板数減少」35例(1.4%)、「血圧低下」28例(1.1%)、「発熱」21例(0.8%)、「頻脈NOS」18例(0.7%)、「呼吸困難」16例(0.6%)、「ヘモグロビン減少」14例(0.5%)、「肺炎NOS」13例(0.5%) <u>有効性</u> 有効性評価対象例1,974例中、低悪性度NHL患者における単剤使用(957例)の奏効率は60.3%であった。

[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)に対する承認条件]

国内での治験症例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。(承認条件解除済み)

(ii) 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)を対象とした調査の概要

目的	本剤の使用実態下における安全性及び有効性を確認する。
対象	ネフローゼ症候群に対して、本剤を使用予定の全ての患者
症例数*	調査票回収例数:986例(小児445例) 安全性評価対象例:981例(小児445例)
実施方法	中央登録方式
調査期間等*	調査実施期間:2014年8月29日(適応拡大承認取得日)から2018年10月15日(登録終了30ヵ月後)
試験結果*	<u>安全性</u> 安全性評価対象例981例中、副作用は527例(53.7%)で発現した。 重篤な副作用は、106例(10.8%)で発現し、うち7歳未満の患者においては30例52件に認められたが、多くは感染症や血液毒性等の既知事象であった。 本調査で認められた副作用については、本剤の臨床試験における副作用発現状況と比較し、新たに懸念となる事象は認めなかった。

*: 観察期間2年時の報告書に基づき記載した。

[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対する承認条件]

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。

(iii) ABO血液型不適合肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に関する調査の概要(終了)

目的	使用実態下での本剤使用における安全性及び有効性を確認する。
対象	適応追加承認日以降に、ABO血液型不適合肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制を目的として、本剤を投与するすべての患者
目標症例数	100例

実施方法	中央登録方式
調査期間等	調査実施予定期間:2016年2月29日(適応拡大承認取得日)から承認条件解除まで
観察期間	本剤投与開始日から移植施行後48週

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

抗CD20 モノクローナル抗体

一般名: オビヌツズマブ、オフアツムマブ

注 意: 関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤は、pre-B細胞と成熟B細胞の細胞表面に存在するCD20抗原に特異的に結合することで、補体依存性細胞傷害作用(CDC)及び抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用(ADCC)により、B細胞を傷害する。

[CD20抗原]

ヒトCD20抗原は、Pro-B細胞、形質細胞を除くほとんど全ての正常及び腫瘍化したBリンパ球に発現している分化抗原(リンタンパク質)であり、Bリンパ球以外の細胞には発現していない。

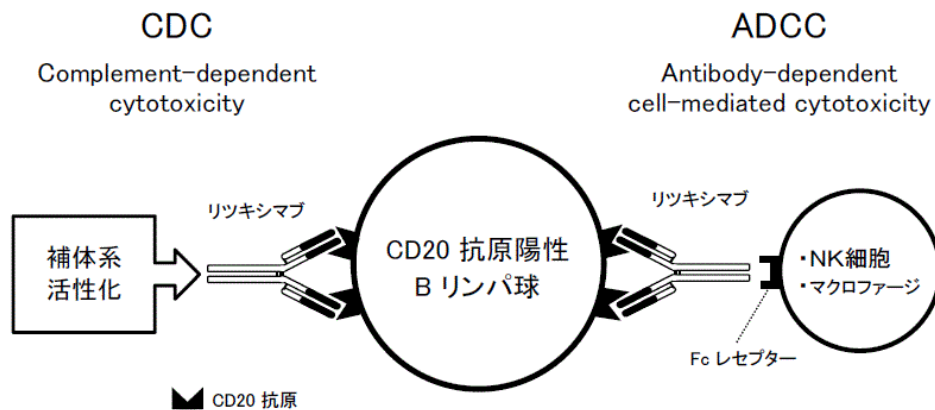
[CDC]

CD20抗原への結合後、リツキシマブの定常部領域(Fc部分)に補体成分C1qが付着し、他の補体成分を活性化させる。この結果、補体の最終複合体である膜侵襲複合体がCD20抗原発現細胞の膜上に挿入され、細胞溶解に至る。

[ADCC]

CD20抗原への結合後、リツキシマブの定常部領域(Fc部分)が、Fcレセプターを発現しているエフェクター細胞(マクロファージやナチュラルキラー細胞)と結合する。この結果、エフェクター細胞がCD20抗原発現細胞を破壊する。

リツキシマブ作用機序模式図



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗原特異的結合作用

① IDEC-2B8のCD20抗原への特異的結合作用 (*in vitro*)⁵²⁾

[方法] フィルタープレートの各ウェルに 10^5 個のSB細胞(ヒト由来CD20陽性細胞)と10ngの 125 I-B1(既存の抗CD20抗体であるB1を 125 Iで標識)を添加。更に2~1000ng/wellの非標識B1、Leu 16(既存の抗CD20抗体)又はIDEC-2B8(リツキシマブと同一の可変部領域を有するマウス型抗CD20モノクローナル抗体)のいずれかを添加し培養した。放射活性を測定することにより、 125 I-B1のSB細胞への結合に対する、各抗体の競争阻害作用を検討した。

[結果] IDEC-2B8は、¹²⁵I-B1のSB細胞への結合を濃度依存的に阻害した。IDEC-2B8のIC₅₀(50%阻害濃度)値は、B1及びLeu 16の約1/2～1/3であった。

[結論] リツキシマブと同一の可変部領域を有するマウス型抗CD20モノクローナル抗体IDEC-2B8は、CD20抗原に対して既存の抗CD20抗体であるB1、Leu 16より強い抗原特異的結合能を有することが認められた。

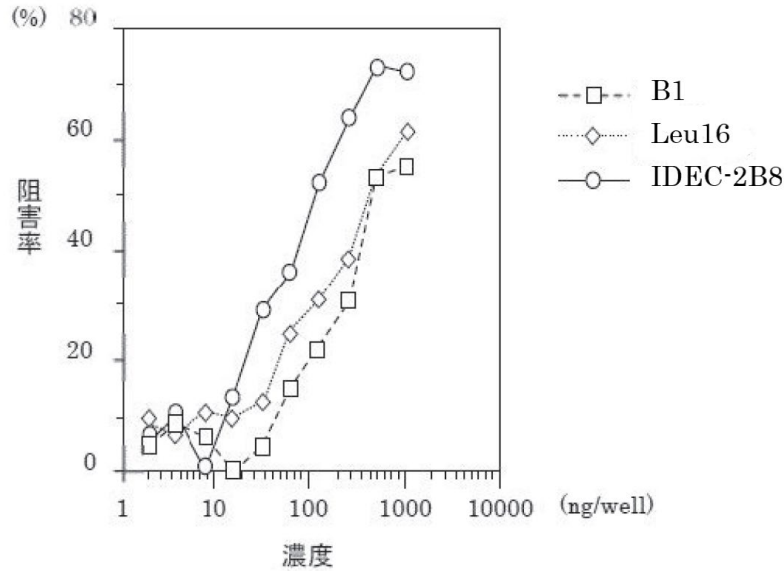


図. ¹²⁵I-B1 の SB 細胞への結合に対する各種抗 CD20 抗体の阻害作用

②リツキシマブとIDEC-2B8のCD20抗原への特異的結合作用の比較 (*in vitro*)⁵³⁾

[方法] 各ウェルに10⁴個のSB細胞(ヒト由来CD20陽性細胞)と10ngの¹²⁵I-IDEC-2B8を添加。これに2～20000ng/wellのIDEC-2B8又はリツキシマブのいずれかを添加し培養した。放射活性を測定することにより、¹²⁵I-IDEC-2B8のSB細胞への結合に対する、IDEC-2B8及びリツキシマブの競争的結合阻害作用を検討した。

[結果] リツキシマブは、¹²⁵I-IDEC-2B8のSB細胞への結合を、IDEC-2B8と同程度に濃度依存的に阻害した。

[結論] リツキシマブのCD20抗原に対する結合特異性は、IDEC-2B8とほぼ同等であり、キメラ型にすることによる抗原特異的結合能の低下は認められなかった。

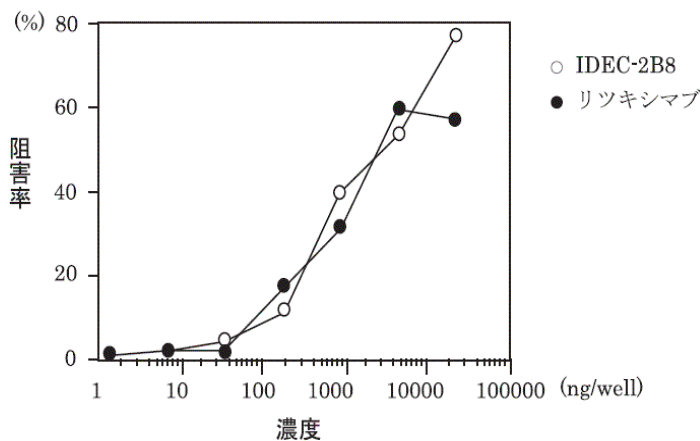


図. ¹²⁵I-IDEC-2B8 の SB 細胞への結合に対するリツキシマブ及び IDEC-2B8 の阻害作用

③リツキシマブとIDEC-2B8のCD20抗原に対する解離定数 (*in vitro*)⁵³⁾

[方法] SB細胞(ヒト由来CD20陽性細胞)に、10～120nmol/mLの¹²⁵I-IDEC-2B8又は¹²⁵I-リツキシマブのいずれか

を添加。結合性をScatchardプロットにより解析し、CD20抗原に対する見かけの解離定数(Kd)を求めた。

[結果]見かけの解離定数(Kd)は、IDEC-2B8が 3.5×10^9 mol/L、リツキシマブが 5.2×10^9 mol/L。

[結論]リツキシマブはCD20抗原に対して強い結合親和性を有し、その見かけの解離定数はIDEC-2B8とほぼ同等であった。

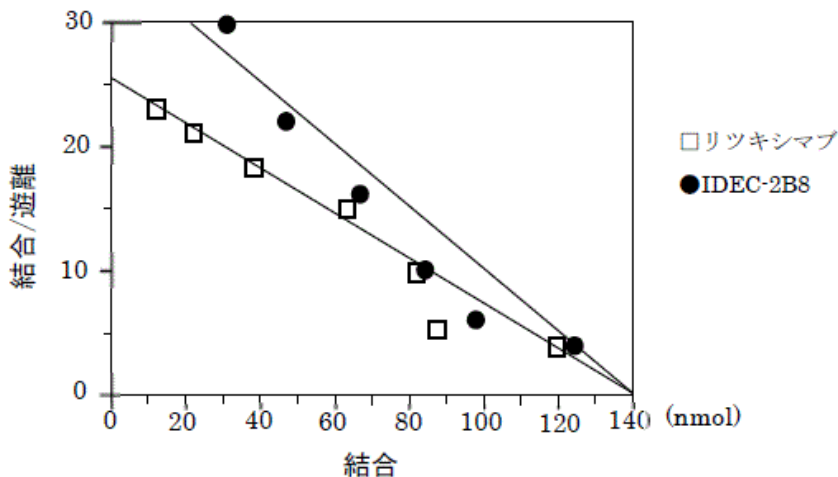


図. CD20 抗原に対するリツキシマブ及び IDEC-2B8 の結合の Scatchard 解析

④リツキシマブのヒト末梢血中Bリンパ球に対する結合特異性 (*in vitro*)⁵⁴⁾

[方法]分取したヒト末梢血中の白血球成分に、フルオレセイン標識リツキシマブ(リツキシマブ-FITC)及びフィコエリスリン標識抗CD19抗体(Leu 12-RPE)を添加。各標識抗体による染色性をフローサイトメトリーにより測定した。(CD19抗原は、CD20抗原と同様にBリンパ球に特異的な分化抗原)

[結果]Leu 12-RPEでのみ染色される細胞はほとんど存在せず(図の区分1)、Leu 12-RPEで染色される細胞は、リツキシマブ-FITCでも染色された(図の区分2)。大部分の細胞は、いずれの抗体でも染色されなかった(図の左下の領域)。

[結論]リツキシマブは、ヒト末梢血中の白血球成分のうちCD19陽性のBリンパ球のみと結合し、他の免疫系の細胞集団とは反応しない。

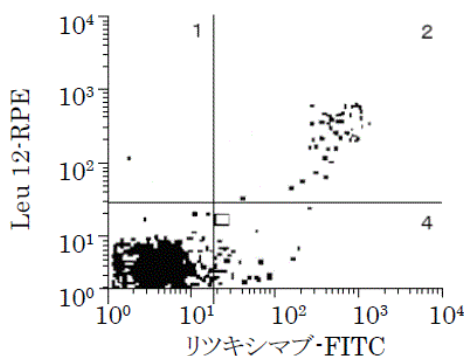


図. ヒト末梢血中の B リンパ球に対するリツキシマブの結合特異性

⑤リツキシマブのヒト低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫細胞に対する結合特異性 (*in vitro*)⁵⁴⁾

[方法]低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者からリンパ節生検により採取したBリンパ腫細胞に、フルオレセイン

標識リツキシマブ (リツキシマブ-FITC) 及びフィコエリスリンで標識した腫瘍特異抗体S028 (抗体S028-RPE) を添加。(抗体S028は、腫瘍細胞表面に発現した膜結合型免疫グロブリンのイディオタイプ領域のみに結合するため、特定のイディオタイプを持つ腫瘍化Bリンパ球と結合するが、正常リンパ球とはほとんど結合しない)

[結果]抗体S028-RPEで染色された細胞の96%以上がリツキシマブ-FITCでも染色された(図の区分2)。

[結論]低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者から採取したBリンパ腫細胞の96%以上が、リツキシマブと結合するために十分量のCD20抗原を発現していた。

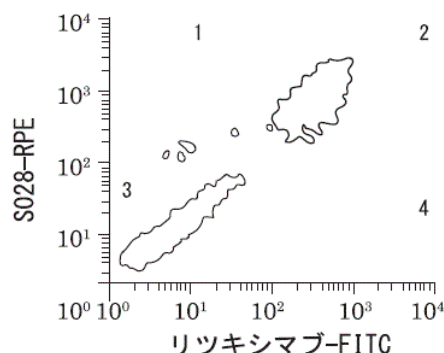


図. B細胞リンパ腫患者リンパ節生検試料中の腫瘍細胞に対するリツキシマブの結合特異性
表. B細胞リンパ腫患者リンパ節生検試料中の腫瘍細胞に対するリツキシマブの結合割合

細胞集団	区分	細胞数	%腫瘍細胞	%リンパ球
S028陽性/リツキシマブ陰性	1	206	3.6	2.06
S028陽性/リツキシマブ陽性	2	5,513	96.4	55.13
S028陰性/リツキシマブ陰性	3	3,231	0	32.31
S028陰性/リツキシマブ陽性	4	1,050	0	10.50

2) Bリンパ球傷害作用 (in vivo, サル)

①リツキシマブの末梢血中Bリンパ球傷害作用 (in vivo, サル)⁵³⁾

[方法]カニクイザル各1例に、本剤0.01、0.1、0.4又は1.6mg/kg/日を連日4日間静脈内投与して、各投与直前、最終投与日、最終投与1、2、4、8、15、29日後に採血した。リンパ球分画を分取し、Bリンパ球、リツキシマブ結合Bリンパ球及びTリンパ球を測定した。Bリンパ球の測定にはフルオレセイン標識Leu 16抗体 (Becton-Dickinson)、リツキシマブ結合Bリンパ球の測定にはフィコエリスリン標識ヤギ抗ヒトIgGポリクローナル抗体、Tリンパ球の測定にはフルオレセイン標識CD2抗体 (Amersham) を使い、フローサイトメトリーを行った。

[結果]0.1 mg/kg/日以上での投与例では、最終投与1日後よりBリンパ球はほとんど消失し、0.1mg/kg/日投与例での僅かな回数を除き、その効果は8日間持続した。その後Bリンパ球数は緩やかに回復し、最終投与29日後では初期値の20～40%程度まで回復した。

[結論]リツキシマブ0.1mg/kg/日以上での4日間連日静脈内投与後、末梢血中Bリンパ球はほとんど消失し、その効果は8日間持続し、その後緩やかに回復する。リツキシマブ0.01mg/kg/日4日間連日静脈内投与では、Bリンパ球へのリツキシマブの結合は飽和に達しない。リツキシマブは末梢血中Tリンパ球に作用しない。

表. リツキシマブ投与後の末梢血中Bリンパ球、リツキシマブ結合Bリンパ球及びTリンパ球の割合の推移

投与量	観察日	リンパ球の割合(全リンパ球数に対する%)		
		Bリンパ球 (CD20陽性)		Tリンパ球 (CD2陽性)
		IDEC-C2B8非結合	IDEC-C2B8結合	—
0.01 mg/kg/日×4日	投与直前	16.7	0.0	74.7
	最終投与1日後	11.7	11.0	74.7
	2日後	13.0	6.3	80.6
	4日後	8.5	2.6	80.6
	8日後	7.4	0.2	82.7
0.1 mg/kg/日×4日	投与直前	12.4	0.0	80.1
	最終投与1日後	0.1	1.3	85.7
	2日後	0.1	0.7	87.8
	4日後	0.1	0.6	90.7
	8日後	1.6	0.5	88.5
0.4 mg/kg/日×4日	投与直前	28.3	0.0	72.9
	最終投与1日後	0.4	0.4	94.0
	2日後	0.1	0.2	95.6
	4日後	0.1	0.4	96.2
	8日後	0.0	0.3	96.0
1.6 mg/kg/日×4日	投与直前	7.1	0.0	84.7
	最終投与1日後	0.0	0.1	92.1
	2日後	0.0	0.2	92.0
	4日後	0.0	0.2	92.0
	8日後	0.0	0.1	91.3

②リツキシマブのリンパ節中Bリンパ球傷害作用 (*in vivo*, サル)⁵³⁾

[方法] カニクイザルに、本剤0.4mg/kg/日を4日間連日静脈内投与又は6.4mg/kg/日を単回静脈内投与(各群2匹)。

最終投与15及び29日後の鼠径部リンパ節中のBリンパ球、Tリンパ球をフローサイトメトリーにより測定。対照群(生理食塩液投与、1匹)の最終投与29日後の値と比較することでBリンパ球の消失率を算出した。

[結果] リンパ節中のBリンパ球消失率は、0.4mg/kg/日4日間連日静脈内投与で34～63%、6.4mg/kg/日単回静脈内投与で39～78%であった。最終投与15日から29日の間にBリンパ球数の回復傾向は認めなかった。Tリンパ球はBリンパ球の減少により、構成比が増加した。

[結論] 末梢血中Bリンパ球がほぼ完全に消失する投与量においても、リンパ節中のBリンパ球は完全には消失しない。一方、減少したリンパ節中のBリンパ球の回復は非常に緩やかである。リツキシマブはリンパ節中のTリンパ球に作用しない。

表. リツキシマブ投与後のリンパ節中Bリンパ球及びTリンパ球割合の推移

サル個体番号	投与量	観察日	リンパ球の割合 (%)		Bリンパ球消失率 (%)
			Bリンパ球 (CD20+)	Tリンパ球 (CD2+)	
425	生理食塩液	最終投与15日後	ND	ND	—
684	0.4 mg/kg×4日		22.6	76.9	42.8
688			14.5	83.2	63.3
692	6.4 mg/kg×1日		23.9	74.1	39.5
696			8.7	74.1	77.9
425	生理食塩液	最終投与29日後	39.5	52.1	—
684	0.4 mg/kg×4日		26.0	61.6	34.2
688			14.6	84.1	63.0
692	6.4 mg/kg×1日		21.4	66.9	45.8
696			12.9	84.1	67.3

ND: 測定せず

③リツキシマブ週1回4回投与の末梢血、リンパ節、骨髄中Bリンパ球傷害作用 (*in vivo*, サル)

[方法] カニクイザルに、本剤0.25、2.1mg/kg/日 (各群雌雄各1匹)、16.8mg/kg/日 (雌雄各2匹)を週1回4回静脈内投与。投与直前、各投与の翌日及び最終投与15日後の末梢血中Bリンパ球数、Tリンパ球数を測定。16.8mg/kg/日投与群では、リンパ節中及び骨髄中のBリンパ球数、Tリンパ球数を最終投与翌日及び最終投与15日後に測定。

[結果] 末梢血中Bリンパ球の割合は、初回投与後より著明に低下し、0.25mg/kg/日投与群の雌1匹を除き、投与期間中及び最終投与15日後まで低値で推移した。16.8mg/kg/日投与群では、初回投与以降末梢血中Bリンパ球はほぼ消失し、最終投与15日後までほとんど回復しなかった。リンパ節及び骨髄中Bリンパ球割合も、最終投与翌日、最終投与15日後共に69～95%の減少を認め、回復傾向を認めなかった。末梢血、リンパ節、骨髄中のTリンパ球は、Bリンパ球の減少により構成比が増加した。

[結論] リツキシマブ0.25mg/kg/日以上の週1回4回静脈内投与により、投与期間中及び最終投与15日目まで末梢血Bリンパ球の著明な低下が持続した。リツキシマブ16.8mg/kg/日の週1回4回静脈内投与により、リンパ節及び骨髄中のBリンパ球は著明に低下し、その効果は15日間持続した。リツキシマブは末梢血、リンパ節、骨髄中のTリンパ球に作用しなかった。

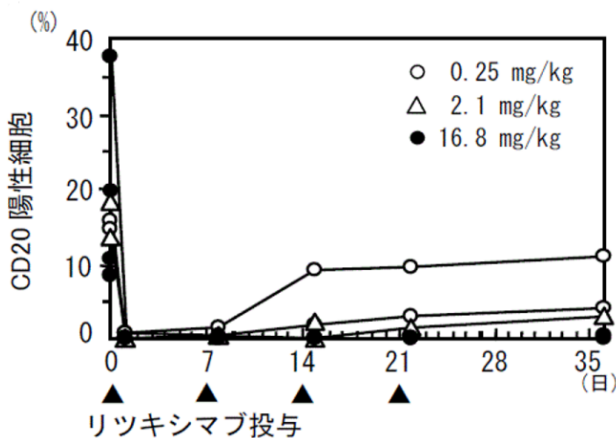


図. 末梢血 B リンパ球の割合の推移

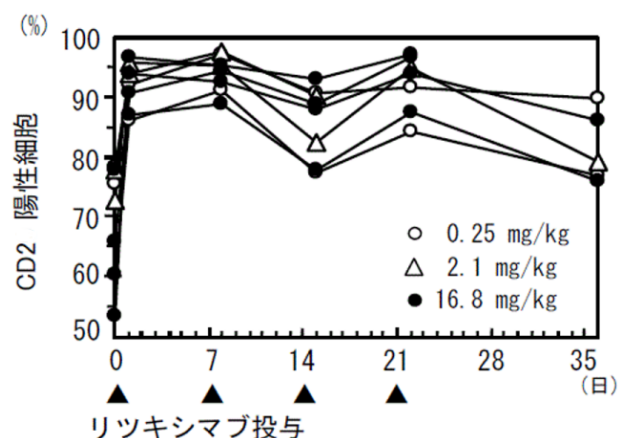


図. 末梢血 T リンパ球の割合の推移

表. リンパ節、骨髄中のBリンパ球及びTリンパ球の割合

組織	投与量	観察日	Tリンパ球 (CD2+) [%]	Bリンパ球 (CD20+) [%]	Bリンパ球 減少率[%]
リンパ節	生理食塩液	29日後	52.1	39.5	0.0
	16.8 mg/kg	22日後 ♂	90.0	5.3	86.6
		♀	91.0	6.3	84.1
		36日後 ♂	89.9	5.0	87.4
		♀	85.4	12.3	68.9
骨髄	生理食塩液	29日後	29.8	16.6	0.0
	16.8 mg/kg	22日後 ♂	46.7	4.3	74.1
		♀	41.8	3.0	81.9
		36日後 ♂	35.3	0.8	95.2
		♀	25.6	4.4	73.5

3) 作用機序 (*in vitro*)

①補体依存性細胞傷害作用 (complement-dependent cytotoxicity, CDC)⁵³⁾

[リツキシマブとヒト補体 (C1q) との結合能 (*in vitro*)]

[方法]SB細胞(ヒト由来CD20陽性細胞)に、25 μ g/mLのリツキシマブ、IDEC-2B8(リツキシマブと同一のCD20抗原認識部位(可変部領域)を有するマウス型抗CD20モノクローナル抗体)又は免疫グロブリン(IgG)のいずれかを添加。これにフルオレセイン標識ヒト補体C1qを10 μ g/mL添加。標識C1qによる蛍光染色性をフローサイトメリーにより測定した。

[結果]リツキシマブ添加のみで標識C1qによる蛍光強度の増加を認めた。IDEC-2B8、免疫グロブリン(IgG)添加では蛍光強度の増加を認めなかった。

[結論]リツキシマブはCD20陽性細胞と結合した後、ヒト補体C1qとも結合する。マウス抗体であるIDEC-2B8は、CD20陽性細胞と結合するが、ヒト補体C1qとは結合しない。

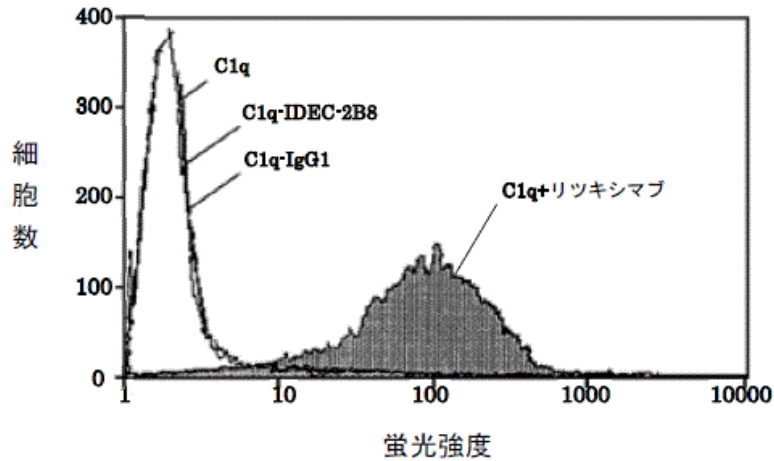


図. リツキシマブを介したSB細胞とヒト補体C1qとの結合(フローサイトメトリー)

[リツキシマブとヒト補体によるCD20陽性細胞の傷害(*in vitro*)]⁵³⁾

[方法]⁵¹Crで標識したSB細胞(CD20陽性細胞)又はHSB細胞(CD20陰性細胞)に、2.2 μ g/mLのリツキシマブ又はIDEC-2B8を添加。これにヒト補体を添加し培養。細胞外に放出された放射能を測定し、補体による細胞溶解率を算出した。

[結果]リツキシマブはヒト補体の存在下で、約50%のSB細胞を溶解した。IDEC-2B8は細胞溶解作用を示さなかった。HSB細胞に対しては、いずれの抗体も細胞溶解作用を示さなかった。

[結論]リツキシマブは、ヒト補体の存在下でCD20陽性細胞に対して補体依存性細胞傷害作用を示す。

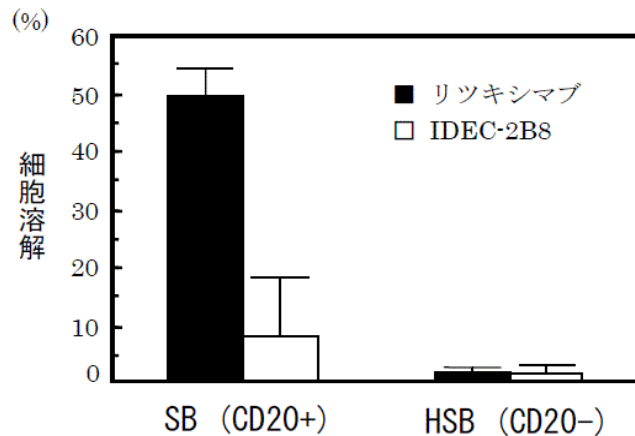


図. リツキシマブとヒト補体による細胞溶解作用

②抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)

[リツキシマブとエフェクター細胞によるCD20陽性細胞の傷害 (*in vitro*)]⁵³⁾

[方法]⁵¹Crで標識したSB細胞 (CD20陽性細胞) 又はHSB細胞 (CD20陰性細胞) に、3.9 μ g/mLのリツキシマブ又は IDEC-2B8を添加。これにエフェクター細胞としてヒト末梢血リンパ球を添加し培養。細胞外に放出された放射能を測定し、エフェクター細胞による細胞溶解率を算出した。

[結果]リツキシマブはエフェクター細胞の存在下で、約50%のSB細胞を溶解した。IDEC-2B8は細胞溶解作用を示さなかった。HSB細胞に対しては、いずれの抗体も細胞溶解作用を示さなかった。

[結論]リツキシマブはエフェクター細胞の存在下でCD20陽性細胞に対して抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用を示す。

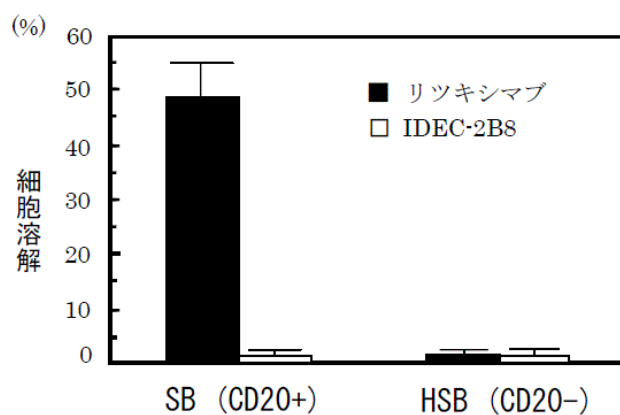


図. リツキシマブとエフェクター細胞による細胞溶解作用

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

[反復投与]

国内のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に、本剤375mg/m²を週1回4週又は8週投与、CHOPレジメンとの併用による寛解導入療法後に本剤維持療法(20回投与)を実施した時の薬物動態パラメータは次のとおりであった⁵⁵⁾。

投与量 (mg/m ²)	C _{max} (µg/mL)	T _{1/2} (hrs)	平均滞留時間 (hrs)	AUC (µg·hr/mL)	クリアランス (L/hr)	分布容積 (L)
375 ×4週	194.3 ±58.3	387.8 ±188.7	517 ±248	118,237 ±53,412	0.0437 ±0.0643	11.16 ±3.20

Mean±SD(n=8)

投与量 (mg/m ²)	C _{max} (µg/mL)	T _{1/2} (hrs)	平均滞留時間 (hrs)	AUC (µg·hr/mL)	クリアランス (L/hr)	分布容積 (L)
375 ×8週	445.2 ±103.0	393.6 ±185.2	568 ±267	502,147 ±174,273	0.0122 ±0.0038	6.13 ±1.55

Mean±SD(n=15)

投与量 (mg/m ²)	C _{max} (µg/mL)	T _{1/2} (hrs)	平均滞留時間 (hrs)	AUC (µg·hr/mL)	クリアランス (L/hr)	分布容積 (L)
375 ×20回	367.0 ±78.9	344 ±349	496 ±504	3,370,000 ±714,000	0.0258 ±0.0438	3.18 ±0.977

Mean±SD(n=12)

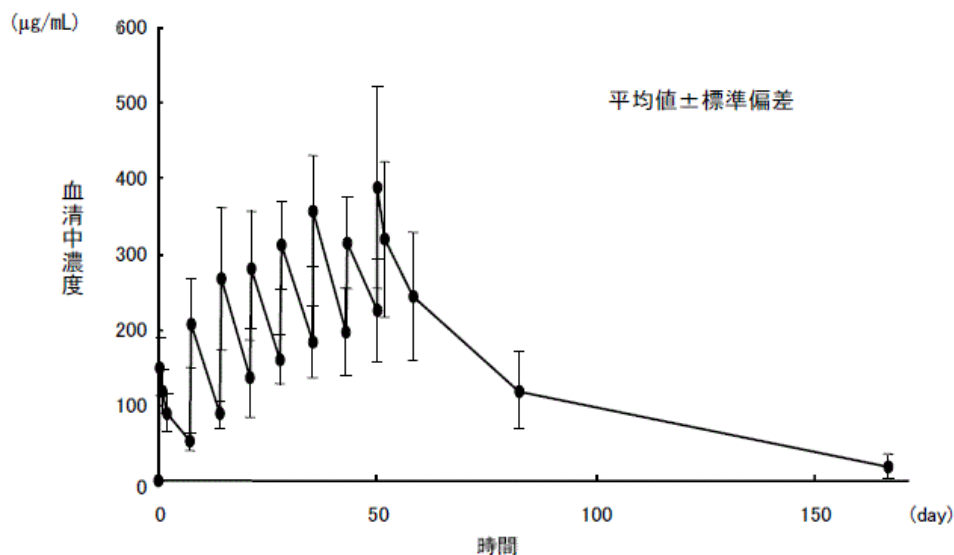


図. 週1回8週反復投与時の血清中濃度 (n=15)

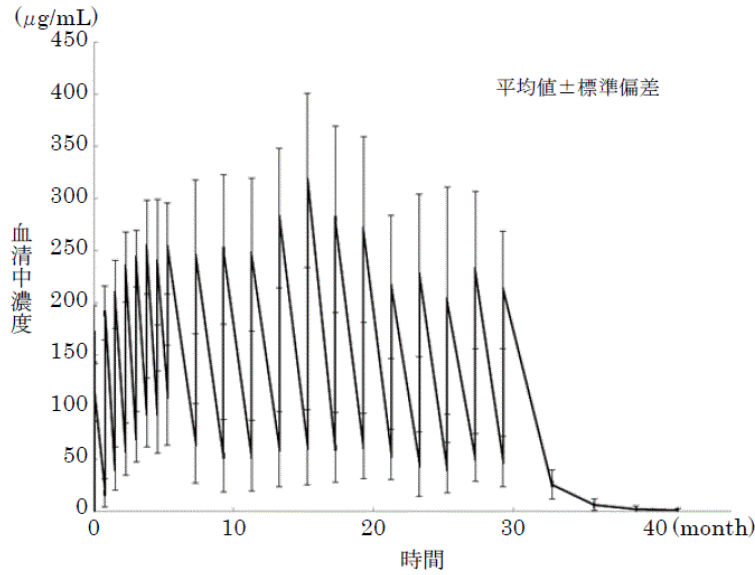


図. 化学療法併用後維持療法の血清中濃度 (n=12)

寛解寛解導入療法の第2サイクル以降に90分間投与を実施した時の薬物動態パラメータは次のとおりであった⁵⁵⁾。

	症例数	AUC (μg・hr/mL)	Cmax (μg/mL)	半減期 (hr)	クリアランス (L/hr)	平均滞留時間 (hr)	分布容積 (L)
治療サイクル 6回の症例	13	548000 ± 93900	294.0 ± 41.4	270 ± 46.1	0.00863 ± 0.00224	389 ± 66.6	3.25 ± 0.498
治療サイクル 8回の症例	8	753000 ± 119000	329.0 ± 46.4	282 ± 64.1	0.00791 ± 0.00222	407 ± 92.5	3.17 ± 0.881

実測値。

Mean±SD(6回n=13、8回：n=8)

1-コンパートメントモデルにより算出。

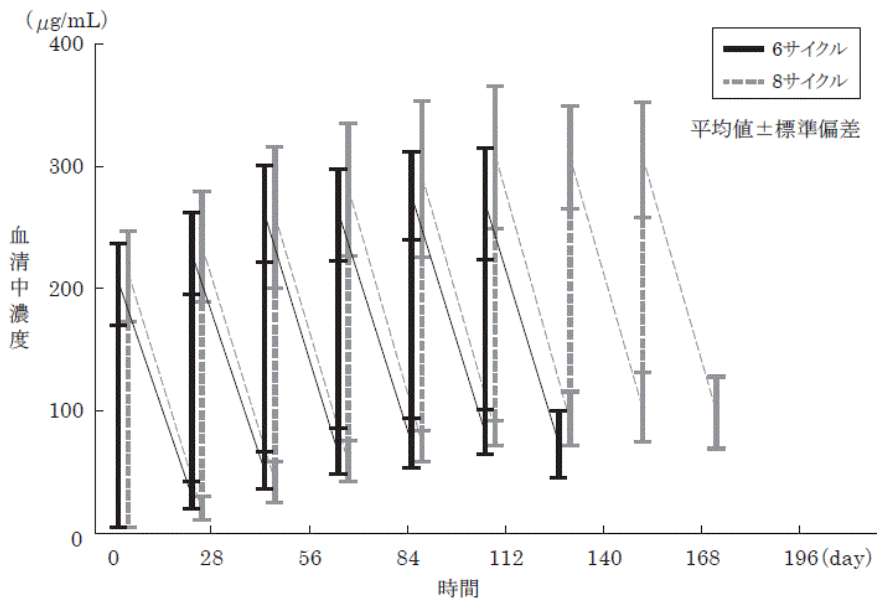


図. 第2サイクル以降に90分間投与を実施したCHOPレジメン併用寛解導入療法の血清中濃度 (6サイクル：n=13、8サイクル：n=8)

国内の未治療のCD20陽性の慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメンとの併用により、第1サイクルでは本剤

375mg/m²、第2サイクル以降は本剤500mg/m²を、28日毎に6サイクル投与した時の薬物動態パラメータは次のとおりであった⁵⁶⁾。

投与量	C _{max} (μg/mL)	T _{1/2} (hrs)	平均滞留時間 (hrs)	AUC (μg·hr/mL)
375mg/m ² ×1回 500mg/m ² ×5回	351 ±36.3	242 ±237	349 ±342	804,000 ±155,000

Mean±SD(n=5)

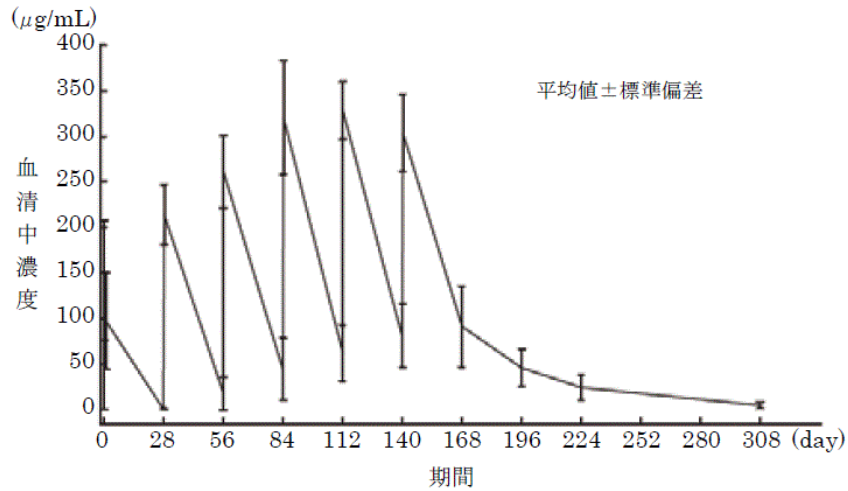


図. FCレジメンと併用投与時の血清中濃度 (n=5)

国内の18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した3歳以上の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)の患者に、本剤375mg/m²(最大量500mg/回)を投与した時の薬物動態パラメータは次のとおりであった⁵⁷⁾。

投与量	C _{max} (μg/mL)	T _{1/2} (hrs)	平均滞留時間 (hrs)	AUC (μg·hr/mL)
375mg/m ² (500mg/回)×4週	421±84.7	234±86.7	337±125	366,000±110,000

Mean ± SD(n=22)

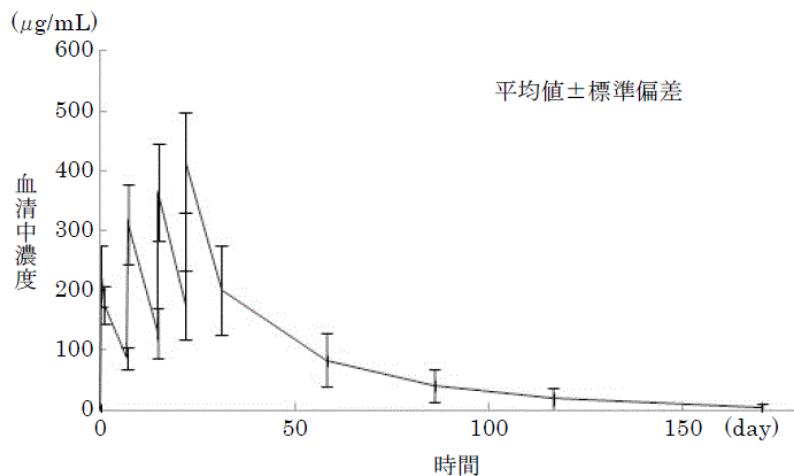


図. 週1回4回反復投与時の血清中濃度 (n=23)

国内の全身性強皮症患者に、本剤375mg/m²を1週間間隔で4回投与した時の薬物動態パラメータは次のとおりであ

った⁵⁸⁾。

投与量 (mg/m ²)	C _{max} (μg/mL)	T _{1/2} (hrs)* ¹	平均滞留 時間(hrs)	AUC (μg·hr/mL)
375×4週	485±268	515±140	789±284	338,000±117,000

*1: n=26

Mean±SD (n=28)

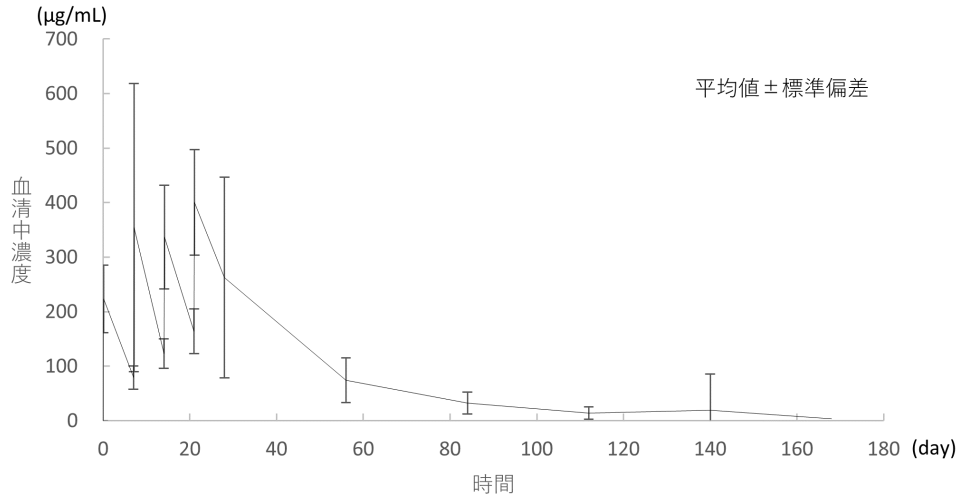


図. 週1回4回反復投与時の血清中濃度 (n=28)

国内の難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の患者に、本剤1,000mg/bodyを2週間間隔で2回投与した時の薬物動態パラメータは次のとおりであった⁵⁹⁾。

投与量	C _{max} (μg/mL)	T _{1/2} (hrs)* ²	平均滞留時間(hrs)	AUC (μg·hr/mL)
1,000mg/body×2回	433±79.5	535±255	566±310	283,000±90,200

*2: n=11

Mean±SD (n=19)

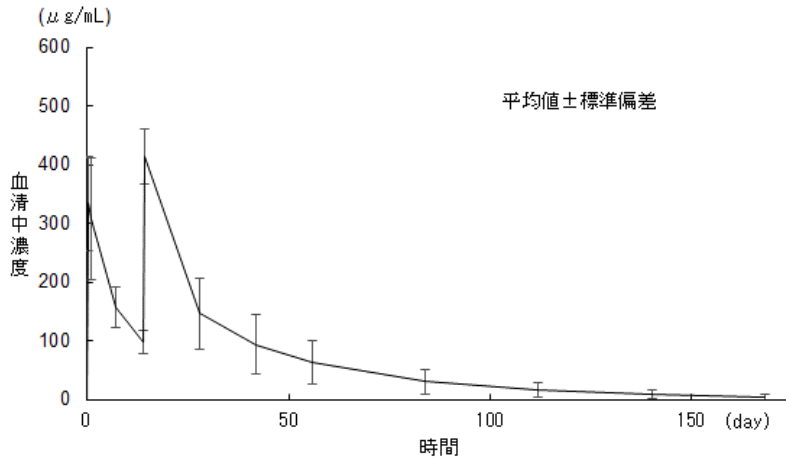


図. 2週間間隔2回反復投与時の血清中濃度 (n=19)

国内のABO血液型不適合腎移植患者に、本剤375mg/m²を移植術の14日前及び1日前に投与した時の薬物動態パラメータは次のとおりであった⁶⁰⁾。

投与量 (mg/m ²)	C _{max} (μg/mL)	T _{1/2} (hrs)	平均滞留時間 (hrs)	AUC (μg·hr/mL)
375×2回	192.0±49.6	172±112	248±161	178,000±38,500

Mean±SD(n=15)

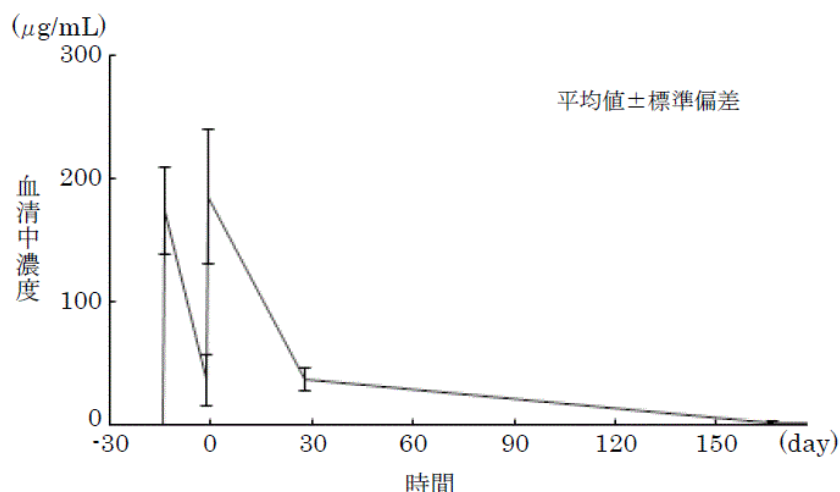


図. 移植術 14 日前及び 1 日前に投与した場合の血清中濃度 (n=16)

国内の臨床試験において、抗ドナー抗体陽性又は抗ヒト白血球抗原抗体陽性腎移植患者に抗体関連型拒絶反応の抑制として本剤375mg/m²を移植術の14日前及び1日前に2回投与した時及び本剤375mg/m²を移植術の14日前に1回投与した時の薬物動態パラメータは次のとおりであった⁶¹⁾。

投与量 (mg/m ²)	Cmax (μg/mL)	T _{1/2} (hrs)	平均滞留 時間 (hrs)	AUC (μg·hr/mL)
375×2回	289.0±54.7	79.5±42.9* ³	115±61.8* ³	179,000±32,500
375×1回	251.0±54.8	94.3±27.4	136±39.3	62,500±12,500

*3:n=12

Mean±SD (2回:n=14、1回:n=6)

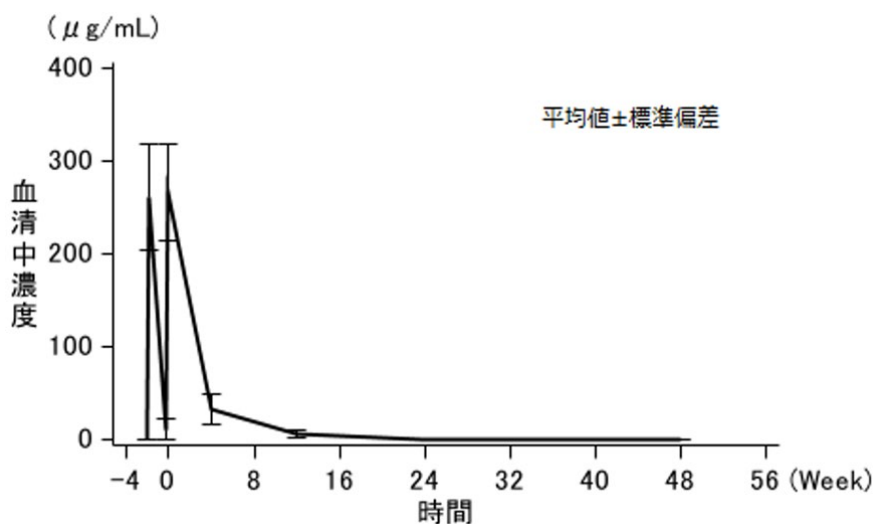


図. 移植術14日前及び1日前に投与した場合の血清中濃度 (n=14)

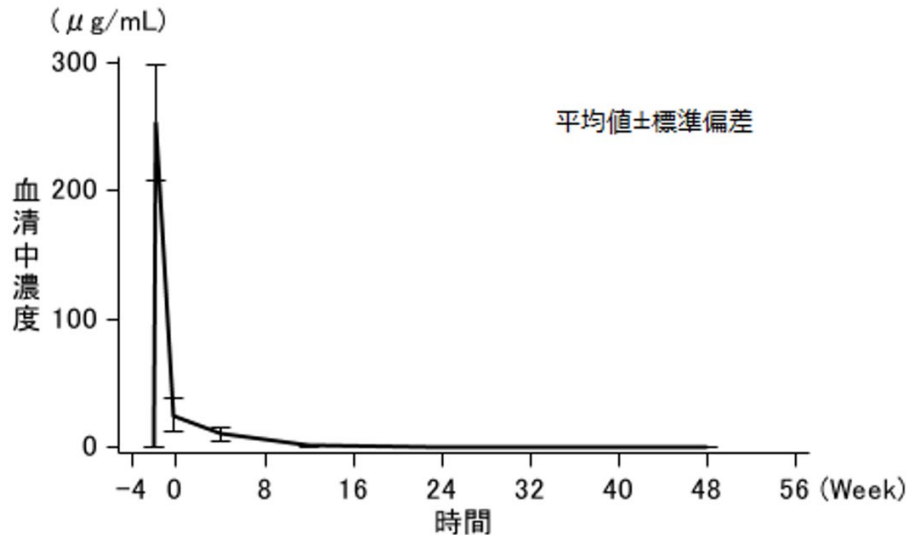


図. 移植術14日前に投与した場合の血清中濃度(n=9)

[単回投与(外国人における成績)]⁶²⁾

再発・再燃B細胞性非ホジキンリンパ腫患者に、本剤100、250及び500 mg/m²を単回点滴静注した時の血中動態パラメータは次のとおりであった。

投与量 (mg/m ²)	C _{max} (μg/mL)	T _{1/2} (hrs)	平均滞留時間 (hrs)	AUC (μg·hr/mL)
100	44.6±11.9	76.6±49.2	110.5±70.9	5,439±1,087
250	176.9±36.7	126.8±111.2	183.0±160.3	36,363±23,803
500	351.9±75.1	173.9±144.6	251.0±208.6	85,521±45,246

Mean±SD(各投与量ともn=3)

注意) 本剤の承認された用法及び用量

〈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)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。

〈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375mg/m²、2回目以降は1回量500mg/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、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375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。

〈既存治療で効果不十分なループス腎炎に用いる場合〉

通常、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/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375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。ただし、1回当たりの最大投与量は500mg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、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量1,000mg/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375mg/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ヵ月毎に1回量1,000mg/body(固定用量)を2週間間隔で2回点滴静注する。

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療に用いる場合〉

通常、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/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。

〈イブリツモマブ チウキセタン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250mg/m²を1回、点滴静注する。

〈効能共通〉

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

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者15例に本剤375mg/m²を1週間間隔で8回点滴静注し、各投与の直前及び投与直後、8回投与終了の2日後、1週間後、1ヵ月後、4ヵ月後における血中濃度測定データにつき、1コンパートメントモデルを仮定し、WinNonlinプログラム(Scientific Consulting, Inc.)を用いて解析した。

18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した3歳以上の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)患者23例に本剤375mg/m²(最大500mg)を1週間間隔で4回点滴静注し、各投与の直前及び投与直後、及び投与開始の5週間後、9週間後、13週間後、17週間後、25週間後、53週間後における血中濃度測定データにつき、非モデル解析法によりPhoenix™ WinNonlin® v6.3(Pharsight社)を用いて解析した。

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

(5) 分布容積

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当しない

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

僅かに通過する。

[外国人における成績]⁶³⁾

中枢神経系B細胞リンパ腫患者へのリツキシマブ375mg/m²週1回4回点滴静注時の脳脊髄液中濃度は、投与回数と共に増加したが0.55µg/mL以下であった(血中濃度は400µg/mLまで上昇)。

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

ヒト免疫グロブリン(IgG)は胎盤を通過する。特に妊娠末期には通過性が高まることが報告されている。本剤は本質的にヒト免疫グロブリン(IgG)製剤であるため、本剤も胎盤を通過すること、妊娠週数の増加に伴い本剤の胎児への移行率が増加すると推定される。

(3) 乳汁への移行性

僅かに移行する。

[外国人における成績]

多発血管炎性肉芽腫症患者1例に対する本剤1,000mgの1回点滴静注後の本剤の乳汁中濃度は<0.6µg/mLであった⁶⁴⁾。多発性硬化症*1患者9例に対する本剤500mg又は1,000mgの1回又は2回点滴静注後の本剤の乳汁中濃度は<0.29µg/mLで、相対的乳児薬物投与量(RID)*2は<0.4%であったと報告されている⁶⁵⁾。

*1:多発性硬化症は、国内においては効能又は効果未承認の疾患である。

*2: Relative Infant Dose (RID)は、乳児が母乳を介して1日に摂取する体重当たりの薬物量(mg/kg/日)を、乳児の体重当たりの1日投与常用量(mg/kg/日)又は母親への投与量(mg/kg/日)で除した以下の式で計算される。

$$RID(\%) = \frac{\text{経母乳的に摂取される総薬物量(mg/kg/日)}}{\text{薬物の乳児への投与常用量(mg/kg/日)又は母親への投与量(mg/kg/日)}} \times 100$$

(4) 髄液への移行性

僅かに移行する。

[外国人における成績]⁶³⁾

中枢神経系B細胞リンパ腫患者へのリツキシマブ375mg/m²週1回4回点滴静注時の脳脊髄液中濃度は、投与回数と共に増加したが0.55µg/mL以下であった(血中濃度は400µg/mLまで上昇)。

(5) その他の組織への移行性

[腫瘍への移行性(外国人における成績)]

再発・再燃B細胞性非ホジキンリンパ腫患者7例に、本剤100mg/m²(1例)、250mg/m²(3例)、500mg/m²(3例)を単回点滴静注した時、投与2週間後の腫瘍へのリツキシマブ移行性(リツキシマブ結合腫瘍細胞数をフローサイトメトリーで測定し、全腫瘍細胞数に対する割合を算出)は以下の図のとおりであった。なお、半減期の短かった(T_{1/2}:21.2hrs)症例3(250mg/m²投与)で腫瘍へのリツキシマブ移行がほとんど認められなかったのは、腫瘍が多くかつ脾腫を併発していたため、本剤の脾臓への移行量が増すと同時に腫瘍に本剤が広く分布されたため、各病巣部への移行量が減少した結果と推察された。

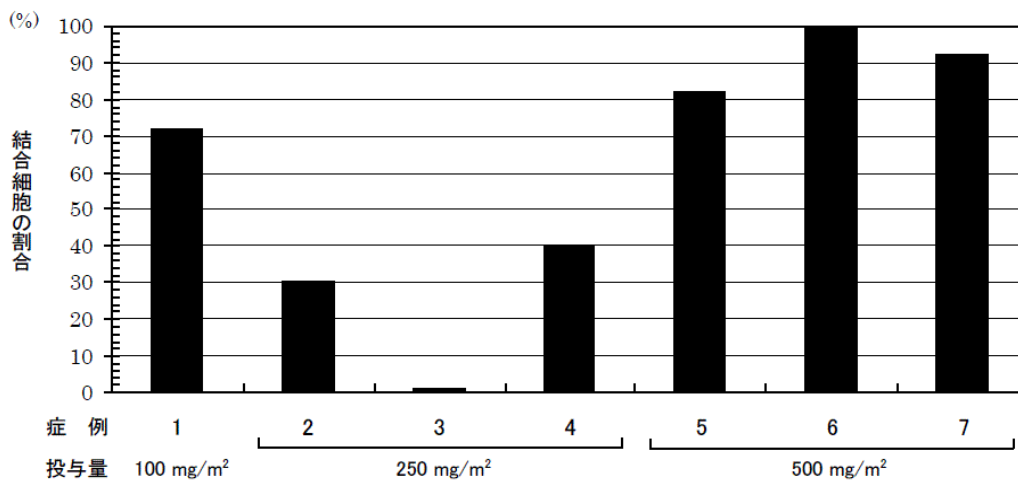


図. 腫瘍組織中のリツキシマブ結合腫瘍細胞の割合

注意) 本剤の承認された用法及び用量

〈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)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。

〈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375mg/m²、2回目以降は1回量500mg/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。

〈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、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375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。

〈既存治療で効果不十分なループス腎炎に用いる場合〉

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/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375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。ただし、1回当たりの最大投与量は500mg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、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量1,000mg/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375mg/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か月毎に1回量1,000mg/body（固定用量）を2週間間隔で2回点滴静注する。

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療に用いる場合〉

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/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。

〈イブリツモマブ チウキセタン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250mg/m²を1回、点滴静注する。

〈効能共通〉

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

（参考）

¹¹¹In-IDEC-2B8の臓器・組織内移行⁶⁶⁾

再発再燃又は治療抵抗性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者56例に、¹¹¹In-IDEC-2B8（リツキシマブと同一のCD20抗原認識部位（可変部領域）を有するマウス型抗CD20モノクローナル抗体、¹¹¹Inで標識）185 MBq（5 mCi）を静脈内投与した後、ガンマカメラによる臓器スキャンニングを行うと共に血液中の放射活性を測定し、¹¹¹In-IDEC-2B8の各種臓器における概算吸収線量を求めた。その結果、脾臓の吸収線量が最も高く、肝、肺、胆嚢壁、副腎、膝の順に高い値を示した。

なお、IDEC-2B8はマウス型モノクローナル抗体であるため、定常部領域がヒト由来である本剤よりもヒトに対する異物性が高く、網内系細胞に取り込まれ易いと考えられる。従って、脾臓や肝などの網内系の発達した臓器への分布が本剤の実際の分布よりも高い可能性がある。

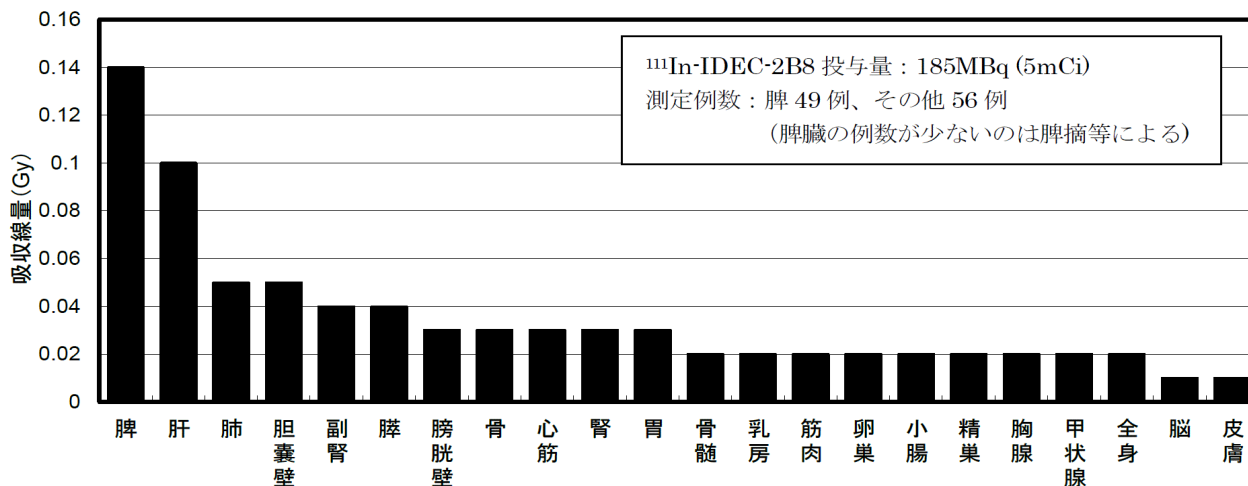


図. ^{111}In -IDEC-2B8 の臓器・細胞内分布 (6 日間の吸収線量中央値)

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

本剤は、Bリンパ球表面のCD20抗原に結合してBリンパ球を傷害した後、傷害されたBリンパ球と共に網内系細胞により貪食され、貪食した網内系細胞が有するリソゾーム酵素による消化を受け、低分子となり血液中に放出されると推定される。また、本剤が体内に過剰に存在する(CD20抗原と結合していない)場合は、生体内の免疫グロブリンと同様の代謝経路で処理されると推定される。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種, 寄与率

該当しない

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比, 存在比率

該当しない

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

生体内タンパク質は主に尿中排泄であり、タンパク質製剤及び高分子ペプチド製剤の代謝・排泄試験において表に示すとおり、大部分が尿中に排泄されることが報告されていることから、本剤も代謝を受けた後、主として尿中に排泄されると推定される。

表. タンパク質及び高分子ペプチド製剤の排泄

3H標識-牛血液抽出物	ラット静注時、大部分尿中排泄
125I標識-ヒトフィブリノーゲン、トロンビン分画、ウマコラーゲン合剤	ラット肝臓創傷部位適用時、大部分尿中排泄
125I標識インターフェロン α	ラット静注7日後までに、80%尿中、7%糞中排泄
14C標識インターフェロン β	ラット静注72時間後までに、72.9%尿中排泄
125I標識ヒトエリスロポイエチン α	ラット静注時、約90%が尿中排泄
125I標識合成サケカルシトニン	ラット静注168時間後までに、82.8%尿中、7.3%糞中排泄

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

①高齢者での薬物動態(日本人データ)⁶⁷⁾

NHLを対象とした国内臨床第Ⅱ相試験における初回投与症例でIDEC-C2B8の375mg/m²を週1回4週間反復点滴静脈内投与し、IDEC-C2B8の血清中濃度が測定された症例を対象として、高齢者(65歳以上)と非高齢者(65歳未満)の血清中のIDEC-C2B8濃度推移を比較した。臨床第Ⅱ相試験では、薬物動態パラメータの算出を目的とした測定は行っていないが、第3回投与直前のトラフ値と投与開始後3ヵ月目の血清中濃度は、それぞれ67例と30例について測定されており、その値を用いれば本薬のクリアランスはほぼ適切に評価できると判断した。表及び図に示すように、血清中濃度は以下のとおりであり(第3回投与前 p=0.477(等分散):3ヵ月後 p=0.385(等分散):6ヵ月後 p=0.564(等分散))、症例数は少ないものの65歳以上と65歳未満の両者間に有意差は認められなかった。なお、本結果は、患者の選択基準(例えば、年齢が75歳以下、血清AST(GOT)、ALT(GPT)値が施設正常値上限の4倍未満、血清総ビリルビン値が施設正常値の2倍未満、血清クレアチニン値が施設正常値上限の1.5倍未満、動脈血PaO₂が65mmHg以上など)を全て満たした症例を標本とした事後探索的解析であり、高齢者ではあっても臓器の機能が比較的良好な症例におけるものであって、全ての高齢者を母集団としたものではない。

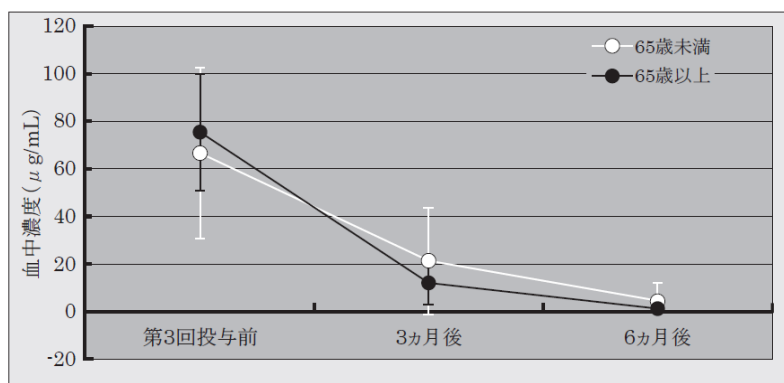


図. 65歳以上症例と65歳未満症例の血清中 IDEC-C2B8 濃度推移の比較

各時点で血中濃度が測定できた症例の平均値±標準偏差で図示(同一症例における推移ではない)。

n: 第3回投与前(65歳未満58例、65歳以上9例)、3ヵ月後(65歳未満25例、65歳以上5例)、6ヵ月後(65歳未満18例、65歳以上2例)

表. 65歳以上症例と65歳未満症例の血清中 IDEC-C2B8濃度の比較

		第3回投与前	3ヵ月後	6ヵ月後	
65歳以上 (高齢者)	検討症例数	9例	5例	2例	
	年齢	中央値	71歳	70歳	71歳
		範囲	66~74歳	66~74歳	70~72歳
	測定日	平均値	13.9日	90.0日	174.0日
		標準偏差	0.6日	9.2日	8.5日
	血中濃度	平均値	75.5μg/mL	12.1μg/mL	1.20μg/mL
標準偏差		24.5μg/mL	9.2μg/mL	1.25μg/mL	
65歳未満 (非高齢者)	検討症例数	58例	25例	18例	
	年齢	中央値	48.5歳	50歳	49歳
		範囲	32~63歳	34~63歳	38~63歳
	測定日	平均値	14.1日	92.5日	183.2日
		標準偏差	0.7日	8.0日	17.8日
	血中濃度	平均値	66.7μg/mL	21.2μg/mL	4.40μg/mL
標準偏差		35.8μg/mL	22.4μg/mL	7.62μg/mL	

有意差検定値(高齢者対非高齢者、t検定)

第3回投与前 p=0.477(等分散):3ヵ月後 p=0.385(等分散):6ヵ月後 p=0.564(等分散)

測定日は、投与開始日(第1回目投与日)から起算した測定日までの経過日数

②肝機能低下症例での薬物動態(日本人データ)⁶⁸⁾

NHLを対象とした国内臨床第Ⅱ相試験における初回投与前症例で IDEC-C2B8 の 375mg/m² を週1回4週間反復点滴静脈内投与し、IDEC-C2B8 の血清中濃度が測定された症例を対象として、登録時に血清 AST(GOT)、血清 ALT(GPT)、総ビリルビン(T-Bil)、アルカリフォスファターゼ(Al-P)、血清γ-GTP が施設正常値を越えている、又は血清アルブミン(Alb)が 3.2mg/dL 未満、血清総たん白(TP)が 6.2mg/dL 未満の何れか2項目以上に当てはまる症例を肝機能低下症例とし、肝機能正常症例と血清中濃度推移を比較した。表及び図に示すように、血清中濃度は以下のとおりであり(第3回投与前 p=0.245(等分散):3ヵ月後 p=0.615(等分散):6ヵ月後 p=0.639(等分散))、症例数は少ないものの肝機能低下症例と肝機能正常症例の両者間に有意差は認められなかった。なお、臨床第Ⅱ相試験における患者の選択基準を満たした適格症例のみについての事後探索的解析の結果であるため、登録時の血清 AST(GOT)、ALT(GPT)値が施設正常値上限の4倍以上の症例や、総ビリルビン値が施設正常値上限の2倍以上であった患者は含まれていない。すなわち、高度の肝機能障害を有する症例も含めた解析結果ではない。

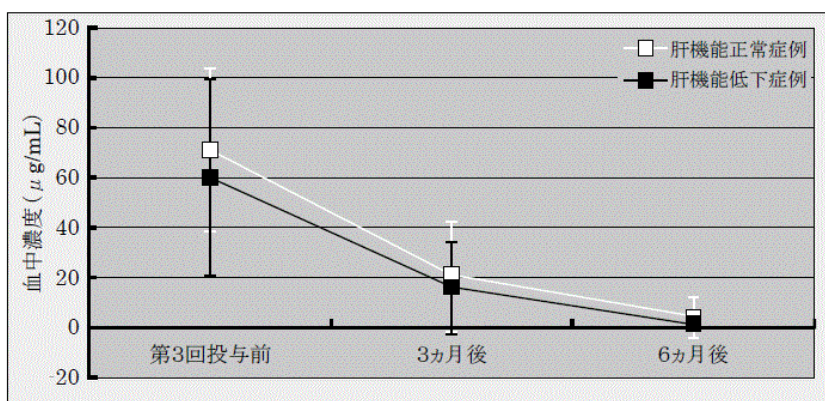


図. 肝機能低下症例と肝機能正常症例の血清中 IDEC-C2B8 濃度推移の比較

各時点で血中濃度が測定できた症例の平均値±標準偏差で図示(同一症例における推移ではない)。
 n: 第3回投与前(肝機能正常48例、肝機能低下19例)、3ヵ月後(肝機能正常23例、肝機能低下7例)、
 6ヵ月後(肝機能正常17例、肝機能低下3例)

表. 肝機能低下症例と肝機能正常症例の血清中 IDEC-C2B8 濃度の比較

		第3回投与前	3ヵ月後	6ヵ月後	
肝機能 低下症例	検討症例数	19例	7例	3例	
	年齢	中央値	54歳	56歳	48歳
		範囲	37~71歳	48~70歳	48~70歳
	測定日	平均値	14.2日	94.3日	186.0日
		標準偏差	1.0日	8.4日	5.3日
	血中濃度	平均値	60.0μg/mL	16.1μg/mL	2.22μg/mL
標準偏差		39.0μg/mL	18.3μg/mL	1.63μg/mL	
肝機能 正常症例	検討症例数	48例	23例	17例	
	年齢	中央値	50歳	51歳	51歳
		範囲	32~74歳	34~74歳	38~72歳
	測定日	平均値	14.6日	91.4日	181.6日
		標準偏差	0.6日	8.0日	18.6日
	血中濃度	平均値	71.0μg/mL	20.8μg/mL	4.45μg/mL
標準偏差		32.5μg/mL	22.0μg/mL	7.86μg/mL	

有意差検定値(肝機能低下対肝機能正常、t検定)

第3回投与前 p=0.245(等分散):3ヵ月後 p=0.615(等分散):6ヵ月後 p=0.639(等分散)

測定日は、投与開始日(第1回目投与前)から起算した測定日までの経過日数

③腎機能低下症例での薬物動態(日本人データ)⁶⁹⁾

NHLを対象とした国内臨床第Ⅱ相試験における初回投与前症例でIDEC-C2B8の375mg/m²を週1回4週間反復点滴静脈内投与し、IDEC-C2B8の血清中濃度が測定された症例を対象として、登録時に血清クレアチニン又は血清中尿素窒素(BUN)が施設正常値上限を越えている症例を腎機能低下症例とし、腎機能正常症例と血清中濃度推移を比較した。表及び図に示すように、血清中濃度は以下のとおりであり(第3回投与前(第3回投与前 p=0.669(等分散):3ヵ月後 p=0.447(等分散):6ヵ月後 検定不可能)腎機能低下症例と腎機能正常症例の両者間に有意差は認められなかった。なお、本解析結果も、臨床第Ⅱ相試験における患者の選択基準を満たした適格症例のみについての事後探索的解析の結果である。従って、登録時の血清クレアチニン値が施設正常値上限の1.5倍以上の腎機能障害を有するような症例は解析対象症例には含まれていない。

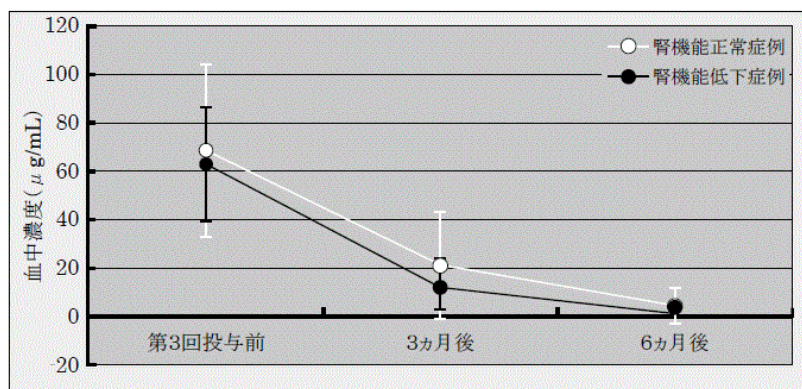


図. 腎機能低下症例と腎機能正常症例の血清中 IDEC-C2B8 濃度推移の比較

各時点で血中濃度が測定できた症例の平均値±標準偏差で図示(同一症例における推移ではない)。
 n: 第3回投与前(腎機能正常59例、腎機能低下8例)、3ヵ月後(腎機能正常26例、腎機能低下4例)、
 6ヵ月後(腎機能正常19例、腎機能低下1例)

表. 腎機能低下症例と腎機能正常症例の血清中 IDEC-C2B8 濃度の比較

		第3回投与前	3ヵ月後	6ヵ月後	
腎機能 低下症例	検討症例数	8例	4例	1例	
	年齢	中央値	64.5歳	68歳	63歳
		範囲	37~74歳	63~74歳	—
	測定日	平均値	13.9日	92.0日	176.0日
		標準偏差	0.4日	9.8日	—
	血中濃度	平均値	62.9μg/mL	12.1μg/mL	3.43μg/mL
標準偏差		23.7μg/mL	11.9μg/mL	—	
腎機能 正常症例	検討症例数	59例	26例	19例	
	年齢	中央値	49歳	50.5歳	50歳
		範囲	32~73歳	34~72歳	38~72歳
	測定日	平均値	14.1日	92.1日	182.6日
		範囲	0.7日	8.0日	17.6日
	血中濃度	平均値	68.5μg/mL	20.8μg/mL	4.15μg/mL
標準偏差		35.8μg/mL	22.0μg/mL	7.48μg/mL	

有意差検定値(腎機能低下対腎機能正常、t検定)

第3回投与前 p=0.669(等分散):3ヵ月後 p=0.447(等分散):6ヵ月後 検定不可能

測定日は、投与開始日(第1回目投与日)から起算した測定日までの経過日数

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

1.1 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、適応疾患の治療又は臓器移植に十分な知識・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。

(解説)

重篤な副作用による死亡例が報告されていることから、これらの副作用に適切な対応を取るため、本剤の投与は副作用発現による緊急時に十分な措置ができる医療施設において、造血器腫瘍(CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、B細胞性リンパ増殖性疾患)、自己免疫疾患(多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、ループス腎炎、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、全身性強皮症、天疱瘡及び視神経脊髄炎スペクトラム障害)の治療、並びに腎移植あるいは肝移植に関する十分な知識・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についてのみ投与されることが安全対策上必要であることから設定した。

さらに、本剤の投与にあたっては患者、家族に対して本剤の治療による副作用等の危険性と期待される効果の双方について十分に説明し、同意を得る必要がある。

1.2 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、急性呼吸促進症候群、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。[7.1、7.2、7.8、8.1、9.1.2、11.1.1参照]

- ・ 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

(解説)

Infusion reactionの定義

本剤投与に関連して、投与中から投与開始24時間以内に多くあらわれる副作用である。通常、過敏症やアレルギー症状等と類似した発熱、悪寒、悪心、頭痛、疼痛、そう痒、発疹、咳、虚脱感、血管浮腫等の症状であるが、アナフィラキシーに類似した症状、肺障害、心障害等の重篤な副作用(低酸素血症、肺浸潤、急性呼吸促進症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等)が発現することもある。一般の点滴静注に伴う過敏症、ショック等とは異なる特有の発現状況がみられることから、一般的な過敏症状と区別するため日本語に訳さずinfusion reactionという英文表記を用いている。発現機序は不明である*。

軽微～中等度のinfusion reactionについては「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照。

*: 欧州の添付文書では、このinfusion reactionで重篤な状態に至った症例について、症状発現時に血中TNF- α やIL-6等のサイトカイン濃度が上昇していたことが報告されていることから、サイトカイン放出症候群(cytokine release syndrome)と記載している。(86ページ参照)

〔重篤なinfusion reaction〕

○発現時期

通常、初回点滴静注開始後30分～2時間後よりあらわれる。

致死的なinfusion reactionの約80%が初回投与時に発現している(米国添付文書より)ことから、特に初回投与後は患者の状態を十分に観察すること。なお、本剤の再投与時にも重篤なinfusion reactionがあらわれるおそれがあるので、注意すること。

○発現頻度

国内の低悪性度又はろ胞性のB細胞性非ホジキンリンパ腫、マンタル細胞リンパ腫を対象とした臨床第Ⅱ相試験においては、約90%の患者で軽微から中等度のinfusion reactionが発現している。

また、国内市販後の使用においても、本剤との因果関係が否定されない重篤なinfusion reactionが報告されている。

試験	発現割合(軽微、中等度も含む)
Indolent NHL寛解導入療法の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-2)	97.8%(88/90例)(非血液毒性として)
Aggressive NHL寛解導入療法の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-3)	94.0%(63/67例)(非血液毒性として)
未治療NHL 90分間投与の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-L7)	81.3%(26/32例)(infusion reactionとして)
全身性強皮症の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8*)	・第1クール 発現なし ・第2クール(本剤再投与) 発現なし ・第2クール(第1クールプラセボ、第2クール本剤投与) 2.2%(1/20例)(Grade3多汗症)
難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の 国内臨床試験(試験番号:KCTR-D006)	5.0%(1/20例)(Grade1 infusion reaction)
視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防に対する 国内臨床試験(試験番号:RIN-1)	36.8%(7*/19例)(Grade1、2 infusion reaction) *:維持治療を受けた患者を含む
腎移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制に対する 国内臨床試験(試験番号:IDEC-C2B8-T2)	Grade2 以下の発現あり
腎移植時の抗体関連型拒絶反応の治療に対する 国内臨床試験(試験番号:IDEC-C2B8-T3)	Grade2 以下の発現あり

*:全身性強皮症を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験で第1クール(二重盲検:本剤又はプラセボを投与)及び第2クール(非盲検:本剤投与)から構成される。

IDEC-C2B8-2試験、及びIDEC-C2B8-3試験においては、infusion reactionを解析項目として設定していなかったが、これらの試験で認めた非血液毒性の大部分が本剤の点滴静注中の発現事象であったため、非血液毒性をinfusion reactionの代替指標として発現頻度を算出した。

○症状

重篤なinfusion reactionとして、低血圧、血管浮腫、低酸素血症、気管支痙攣、肺炎(間質性肺炎、アレルギー性肺炎等を含む)、閉塞性気管支炎、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等が報告されており、死亡に至った例も報告されている。

○危険因子

以下の患者については、infusion reactionの発現頻度が高く、かつ重篤化しやすいので患者の状態を十分に観察して投与すること。

- ・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

○観察項目

本剤投与中は、血圧、脈拍、呼吸数等のバイタルサインのモニタリングや自他覚症状の観察を行い、また、投与後も患者の状態を十分に観察すること。

○対処法

重篤なinfusion reactionが発現した場合には、直ちに投与を中止し、積極的に支持療法(酸素吸入、昇圧剤、気管支拡張剤、副腎皮質ホルモン剤の投与など)などの適切な処置を行い、症状が回復するまでは患者の状態を十分に観察すること。本剤の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にて患者の状態を十分に把握しながら投与を開始する。なお、再開の可否を判断するための基準は確立していない。

重篤なinfusion reactionを発現した症例の経過を示す。

(1)血液中に大量の腫瘍細胞があるなど腫瘍量の多い患者に投与したときの経過

[外国症例]⁷⁰⁾

年齢 性別	原疾患	副作用	
		経過及び処置	
71 歳 女性	慢性リンパ 性白血病 (B 細胞性)	悪寒、息切れ、低血圧、低酸素血症、肺浸潤	
		入院時	意識は明瞭、臨床症状なし。複数の頸部リンパ節、CT スキャンにより腋窩、傍大動脈、胃周囲部、肝門、骨盤内及び鼠径部にびまん性リンパ節腫脹、肝腫大を確認。ヘモグロビン値 9.2g/dL、白血球数 234,300/ μ L (リンパ球 84%)、血小板数 25,000/ μ L。クレアチニン値、カルシウム値及びリン酸値正常。尿酸値上昇 (557 μ mol/L)。左心室機能正常 (駆出率 67%)。胸部 X 線像正常。
		投与2日前	コルチコステロイド投与開始。
		投与前	アセトアミノフェン、ジフェンヒドラミン前投与。
		投与開始	本剤投与開始 (注入速度 25mg/時)。
		1時間後	注入速度の漸増開始。
		<u>2時間後</u>	注入速度 37.5mg/時の時点で悪寒発現。投与中断。
3時間後	低血圧 (90/60mmHg)、息切れ (軽度)、下肺野の捻髪音が発現。洞性頻脈を除き、心電図正常。補液 (500mL)、コルチコステロイド及び抗ヒスタミン剤投与。血圧は徐々に回復 (105/75mmHg)。		
5時間後	強い息切れ、低血圧 (95/65mmHg)、低酸素血症 (動脈血 CO ₂ 分圧 31mmHg、動脈血 O ₂ 分圧 62mmHg) 発現。クレアチニン上昇 (154 μ mol/L)。胸部 X 線で、びまん性肺浸潤を確認。強心支持療法、利尿薬投与。		
9時間後	心肺虚脱発現、患者死亡。		
既往歴	不明		

[外国症例]⁷¹⁾

年齢 性別	原疾患 [合併症]	副作用	
		経過及び処置	
78歳 男性	慢性リンパ性白血病 (アルキル化剤難治性) [代償性アルコール性肝硬変、ミエロパシーを伴う前立腺癌]	呼吸困難、頻呼吸、発熱、低酸素血症、呼息性喘鳴、錯乱、肺浸潤 投与前 補液、アセトアミノフェン（経口）、ジフェンヒドラミン（静注）による前投与。 白血球数 74,000 / μ L、血小板数 27,000/ μ L。 投与開始 本剤投与開始（注入速度 50mg/時）。 60分後 100mg/時に注入速度を上昇。 <u>75分後</u> 急激な呼吸困難、頻呼吸、発熱（39.1℃）、低酸素血症、呼息性喘鳴、錯乱発現。胸部X線にて新たな肺浸潤及び、以前より認められた両側性胸水（少量）を確認。 白血球数 18,000 / μ L、血小板数 20,000/ μ L以下。 本剤投与を中止（総投与量：125mg）。メチルプレドニゾロン投与、アルブテロール吸入、血小板輸血、フロセミド投与、酸素吸入、ジフェンヒドラミン追加投与。数時間で症状は改善。 2日後 腹水発現。 3～4日後 2回の穿刺により腹水を除去（培養結果は全て陰性）。超音波検査により、肝硬変と診断（肝静脈血栓症でないことを診断）。 10日後 患者の希望により全ての治療を中止。ホスピスへ転院。 13日後 原疾患・合併症により死亡。	
既往歴	腹水		

[外国症例]⁷²⁾

年齢 性別	原疾患	副作用	
		経過及び処置	
26歳 女性	慢性リンパ性白血病 (B細胞性)	血小板減少 (G4)、頻脈、悪心、肝酵素上昇、LDH 上昇、d-ダイマー上昇 (G3)、発熱、悪寒、低カルシウム血症、低蛋白血症、CRP 上昇、プロトロンビン時間延長 (G2)、嘔吐、低カリウム血症、貧血 (G1) 投与前 IL-6 20pg/mL、TNF- α 25pg/mL、リンパ球数 89,300 / μ L (CD20 陽性細胞 90.8%)、血小板数 13,700/ μ L。 <u>投与開始～10時間後</u> 重度の infusion reaction* (発熱、悪寒、嘔吐、血小板減少、血液凝固パラメータ低下、LDH 上昇 (最高値：2,000U/mL 以上)、肝酵素上昇) 発現。 血小板減少に対し、血小板輸血を実施。 投与 90分後：IL-6 244pg/mL、TNF- α 351pg/mL。 投与 7時間後：IL-6 40pg/mL、TNF- α 47pg/mL。 症状及び血清パラメータ異常は2日間持続。 投与48時間後 血小板数の回復開始。 治療効果：SD (不変)。TTP (腫瘍増殖抑制期間) 3週間半。	
既往歴	不明		
先行治療歴	VACOP-B 療法 (エトポシド、ドキソルビシン塩酸塩、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン、プレドニゾン、ブレオマイシン)、自家骨髄移植		

正常値: IL-6 < 25pg/mL, TNF- α < 20pg/mL

*原著ではサイトカイン放出症候群

(2) 脾腫を伴う患者に投与したときの経過

国内の低悪性度又はる胞性のB細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫を対象とした臨床第II相試験において、脾腫を伴う患者に投与され、2例の副作用による中止例が報告されている。いずれも本剤の投与中止後、副作用は回復している。

[国内症例]

年齢 性別	原疾患	副作用	
		経過及び処置	
70歳 男性	マンツル細胞 リンパ腫 病巣部位： 表在性リンパ節、 脾腫、胃粘膜下、 骨髄	<p>血圧上昇、疼痛 (G3)、発熱、悪寒、頻脈、末梢性虚血、虚脱感、呼吸障害 (G2)、AST (GOT) 上昇 (G1)</p> <p>投与開始 1時間後</p> <p>2日後</p>	<p>本剤投与開始 (注入速度 25mg/時)。 突然、左腹部 (脾腫病巣部) に激痛を訴え、頻呼吸と収縮期血圧 210mmHg、頻脈 (160/min 台)、四肢冷感発現。 ヒドロコルチゾンコハク酸エステル 500mg が静注され、酸素吸入が行われた。同時に悪寒、戦慄、体温上昇 (39.7℃) 発現。 ECG 及び SpO₂ モニターを装着して経過が観察されたが、その後徐々に回復に向い、1 時間半後には脈拍数 (100/min)、血圧 (130/80mmHg)、呼吸数 (20/min) とともに安定したため、酸素吸入中止。 経過観察中に異常は認められず、後治療に移行。</p>
既往歴	なし		
先行 治療歴	CHOP (シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩、ドキソルビシン塩酸塩、プレドニゾン) CH(O)P (シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、プレドニゾン)		

[国内症例]

年齢 性別	原疾患	副作用	
		処置及び経過	
61歳 男性	マンツル細胞 リンパ腫 病巣部位： 左右鼠径部 リンパ節、脾腫	<p>悪寒、虚脱感、多汗 (G3)、発熱、嘔吐、呼吸障害、血小板減少 (G2)、血圧下降、頻脈、頭痛 (G1)</p> <p>投与開始 1時間後</p> <p>3時間後</p>	<p>本剤投与開始 (注入速度 25mg/時)。 強い悪寒、虚脱感、発汗が発現。注入速度を低下させ (5mg/時)、ヒドロコルチゾンコハク酸エステル (500mg) 及び <i>d</i>-クロルフェニラミンマレイン酸塩 (5mg/アンプル) の静注を行い、一時これらの症状は弱まった。 再び強くなり発熱を伴ったため、被験者が投与の中止を希望し、投与を中止。</p>
既往歴	多血症		
先行 治療歴	CHOP (シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩、ドキソルビシン塩酸塩、プレドニゾン) ESHAP (エトポシド、シタラビン、シスプラチン、メチルプレドニゾンコハク酸エステル) エトポシド (経口) シクロホスファミド水和物 (経口)		

1.3 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、高リン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。[8.2、11.1.2参照]

(解説)

腫瘍崩壊症候群 (tumor lysis syndrome: TLS) の定義

治療により腫瘍細胞の急速な崩壊が起こる結果、大量の核酸、リン酸、カリウムが細胞内より血中に放出され、致命的

な電解質異常及び尿酸やリン酸カルシウムの析出による重篤な腎不全が生じることをいう。

○発現時期

初回投与後12時間～24時間以内に多くあらわれる。

○発現頻度

国内で実施されたNHLを対象とした市販後の使用成績調査(プロトコルNo.:01NHL001、04NHL001)、及び市販後臨床試験(試験番号:IDEC-C2B8-5)で重篤なTLSの発現が認められた。

また、国内市販後の使用においても、本剤との因果関係が否定されない重篤なTLSが報告されている。

試験	発現頻度(重篤)
Indolent NHL寛解導入療法の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-2)	発現なし
Aggressive NHL寛解導入療法の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-3)	発現なし
Indolent NHL維持療法の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-6)	発現なし
未治療NHL 90分間投与の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-L7)	発現なし
NHL国内市販後使用成績調査 (プロトコルNo.:01NHL001、04NHL001) 製造販売後臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-5)	0.2%(8/3,964例) (3試験の合算値、重篤例のみ)
CLLの国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-CL1)	発現なし

○危険因子

以下の患者では腫瘍崩壊症候群発症のリスクが高いため注意が必要である。

- ・末梢血液中の腫瘍細胞数が多い患者
- ・脱水、腎機能障害のある患者

○予防・対処法

- ・本剤投与開始後、必要に応じて定期的な尿量測定、血液中の尿酸濃度、クレアチニン濃度などの測定を行うこと。
- ・腫瘍崩壊症候群のリスクが高い患者では、必要に応じて適切な予防措置(水分負荷(補液)、利尿、高尿酸血症治療剤等の投与等)を行うこと。
- ・点滴中にあらわれた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置(高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察する。本剤の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にて患者の状態を十分に把握しながら投与を開始するが、再開の可否を判断するための基準は確立していない。

(参考)

厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル 腫瘍崩壊症候群(平成30年6月改訂)

<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1e41.pdf>(2023/11/24アクセス)

海外の市販後の使用において報告された腫瘍崩壊症候群を発現した症例の経過を示す。

[外国症例]⁷³⁾

年齢 性別	原疾患	副作用
		経過及び処置
		腫瘍崩壊症候群 (TLS)

76歳 女性	慢性リンパ性 白血病 (B細胞性)	投与前	白血球数 907,000/ μ L。
		投与開始	本剤投与開始。
		12時間後	クスマウル呼吸*発現。LDH 上昇 (477U/L→2,538U/L)、リン酸値上昇 (5.5mg/dL)、血漿 HCO ₃ ⁻ 濃度低下 (19mEq/L→11mEq/L) TLS と診断、血液透析開始。
		2日後	白血球数 460,000/ μ L。
		6日後	白血球数 34,300/ μ L。
		7日後	全身状態悪化継続、敗血症により死亡。
既往歴	自己免疫性貧血		
先行治療歴	フルダラビンリン酸エステル、コルチコステロイド、脾摘、免疫グロブリン静注		

*クスマウル呼吸:アシドーシスを特徴とする深く速い呼吸

[外国症例]⁷³⁾

年齢 性別	原疾患 [合併症]	副作用 経過及び処置	
		腫瘍崩壊症候群 (TLS)	
42歳 男性	高悪性度 リンパ腫 (small, noncleaved non- Burkitt's) [AIDS]	投与前	白血球数 3,800/ μ L、クレアチニン値 0.8mg/dL、LDH 値 3,510U/L、リン酸値 4mg/dL、尿酸値 5mg/dL。
		投与開始	本剤投与開始。
		6時間後	クレアチニン値上昇 (1.5mg/dL)。
		4日後	クレアチニン値上昇 (4.5mg/dL)。 利尿薬の投与にもかかわらず、乏尿 (25mL/日)。
		7日後	LDH 上昇 (9,761U/L)、リン酸値上昇 (8.8mg/dL)、尿酸値上昇 (15mg/dL)。 本剤による TLS と診断。補液、アロプリノール投与、尿のアルカリ化を実施。血液透析は、患者が拒否。
		21日後	クレアチニン値及び尿量が正常値に回復。 その後、アロプリノール、補液とともに残り3回の本剤投与を実施。有害事象無し。治療効果: CR (完全寛解)。
既往歴	不明		

1.4 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。[8.3、9.1.3、11.1.3参照]

(解説)

B型肝炎ウイルス再活性化によるB型肝炎再燃のため、肝不全により死亡に至った症例が報告されたことを踏まえ、2004年11月に使用上の注意を改訂し注意喚起を行った。その後も2006年12月11日までにB型肝炎の再燃症例が18例報告され、そのうち劇症肝炎が9例、死亡例が8例に認められていたことから、B型肝炎ウイルスキャリアに対する更なる注意喚起を図ることとし、本項に追加した*。併せて、「VIII.5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照。

*: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 第1221001号

○発現頻度

国内で実施したNHLを対象とした市販後の使用成績調査(プロトコルNo.:01NHL001、04NHL001)、及び市販後臨床試験(試験番号:IDEC-C2B8-5)で重篤なB型肝炎の発現が認められた。その他の試験においてB型肝炎ウイルス再活性化は認められていないが、IDEC-C2B8-2試験以外の試験では、B型肝炎の既往感染の可能性のある患者は試験から除外されている。

また、国内市販後の使用においても、本剤との因果関係が否定されない重篤なB型肝炎ウイルス再活性化、劇症肝炎が報告されている。

試験	発現頻度(重篤)
Indolent NHL寛解導入療法の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-2)	発現なし
Aggressive NHL寛解導入療法の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-3)	発現なし
Indolent NHL維持療法の国内臨床試験 (試験番号IDEC-C2B8-6)	発現なし
未治療NHL 90日間投与の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-L7)	発現なし
国内市販後使用成績調査 (プロトコルNo.:01NHL001, 04NHL001) 製造販売後臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-5)	0.2%(8/3,964例) (3試験の合算値、重篤例のみ)
CLLの国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-CL1)	発現なし
小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する医師 主導治験(試験番号:RCRNS-01*1)	発現なし
小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する薬物 動態試験(試験番号:RCRNS-02)	発現なし
全身性強皮症の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8)	発現なし
難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の 国内臨床試験(試験番号:KCTR-D006)	発現なし
視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防に対する 国内臨床試験(試験番号:RIN-1)	発現なし
ABO血液型不適合腎移植に関する一般臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-T1*2)	発現なし
腎移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制に対する 国内臨床試験(試験番号:IDEC-C2B8-T2)	発現なし
腎移植時の抗体関連型拒絶反応の治療に対する 国内臨床試験(試験番号:IDEC-C2B8-T3)	発現なし

*1:小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験

*2:ABO血液型不適合生体腎移植時の抗体関連型拒絶反応抑制に関する一般臨床試験

○症状

発熱、食欲不振、吐き気、全身倦怠感、黄疸、褐色尿

○観察項目

全身症状、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こと。

○対処法

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い、患者の状態に異常が認められた場合は、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

なお、ウイルスキャリアだけでなく、既往感染(本剤投与開始前にHBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)の患者に対して本剤を投与した場合においても、B型肝炎ウイルス再活性化による劇症肝炎を発症し、死亡に至った症例が報告されているので注意すること。

[推定機序]

悪性リンパ腫患者におけるB型肝炎ウイルス再活性化による肝炎は、一般的に以下の機序により発症すると考えられ

ている。

(1)癌化学療法等の治療により免疫が抑制された時期に肝炎ウイルスが増殖し、感染細胞が増加

(2)化学療法剤の休薬などにより免疫細胞機能が回復

(3)肝炎ウイルスに感染した肝細胞が、回復した細胞傷害性Tリンパ球により一斉に傷害され、肝炎が発症

本剤はCD20抗原陽性細胞にのみ作用するため、抗体を産生する形質細胞そのもの及び細胞傷害性Tリンパ球には影響を与えないと考えられており、本剤の肝炎発現機序については明確ではない。

一方で、本剤は、抗体産生細胞である形質細胞に分化するBリンパ球を枯渇させるため、本剤投与により一時的に抗体産生能が消失する結果、B型肝炎ウイルスが再増殖し、それが肝炎発症の要因となる可能性が否定できないと報告されている⁷⁴⁾。

B型肝炎の再燃、劇症肝炎により死亡した症例の経過を示す。

[国内症例]

年齢 性別	原疾患	副作用	
		経過及び処置	
70代 男性	非ホジキン リンパ腫 組織型： 不明	B型肝炎再燃 投与41日前 投与23日前 (本剤投与前) 投与1日目 投与3日目 投与22日目 投与24日目 投与44日目 投与64日目 投与66日目 投与87日目 投与106日目 (最終投与日) 終了2日後 <u>終了23日後</u> 終了26日後 終了28日後 終了29日後 終了30日後 終了36日後 終了38日後 終了40日後	B型肝炎ウイルス検査 : HBs 抗原(CLIA) 100IU/mL 以上。 非ホジキンリンパ腫発症。肝機能改善目的でポリエソホスファチジルコリン、肝臓加水分解物配合剤、ウルソデオキシコール酸を投与開始。 肝機能正常であり、無症候性キャリアの状態。 本剤 1 回目投与 (540mg)。 CHOP 療法 (ドキシソルビシン塩酸塩、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩、プレドニゾロン) 1 コース目施行。 本剤 2 回目投与。 CHOP2 コース目施行。 CHOP3 コース目施行。 本剤 3 回目投与。 CHOP4 コース目施行。 CHOP5 コース目施行。 本剤 4 回目投与。 CHOP6 コース目施行。 軽度の全身倦怠感を認める。 B型肝炎ウイルス検査 : HBe 抗原 (RIA) 0.6C.O.I、HBe 抗体 (RIA) inhibition 100%、HBc 抗体 (RIA) inhibition 100%、HBV-DNA ポリメラーゼ 122316cpm。 さらに肝機能悪化。GI療法(ブドウ糖加維持液、グルカゴン、インスリン)開始。 眼球結膜軽度黄染。T-Bil 3.46 と上昇。 さらに肝障害進行。HPT 32%。肝不全用アミノ酸製剤投与。 血漿交換開始。グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤投与。 肝性昏睡(昏睡度: II)。 6 回目の血漿交換施行。 死亡(死因:肝不全)。 剖検所見:肝細胞はほぼ脱落。Kupffer 細胞多数。胆汁うっ滞像。B型肝炎ウイルス検査: HBs 抗原 (CLIA) 100IU/mL 以上、HBs 抗体 (CLIA) 10.0mIU/mL 未満、HBV-DNA ポリメラーゼ 23cpm。

項目	投与 5 日前	投与 42 日目	投与 56 日目	投与 97 日目	終了 23 日後	終了 26 日後	終了 28 日後	終了 29 日後	終了 36 日後	終了 40 日後
T-Bil (mg/dL)	—	0.51	0.48	0.42	1.05	2.46	3.46	4.46	12.3	16.34
AST (U)	23	53	27	50	303	661	683	714	995	102
ALT (U)	16	61	29	56	161	316	344	380	538	75
γ-GTP (U)	—	—	—	—	141	213	169	167	42	25
LDH (U)	—	215	136	185	262	296	217	249	393	350
NH3 (μg/dL)	—	—	—	—	—	—	—	65	208	447
Plt (×10 ⁴ /μL)	9.3	12.4	9.5	8.8	9.3	8.8	6.6	7.5	3.2	6.8
APTT (sec)	—	—	—	—	39.7	36.4	41.4	39.6	39.1	35.7
PT (%)	—	—	—	—	74	75	60	53	19	12
HPT (%)	—	—	—	—	—	56	39	32	12	7

併用薬 ドキソルビシン塩酸塩、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩、プレドニゾロン、ポリエチレンジルコリン、肝臓加水分解物配合剤、ウルソデオキシコール酸

[国内症例]

年齢 性別	原疾患 [合併症]	副作用	
		経過及び処置	
40代 男性	非ホジキン リンパ腫 組織型: Diffuse large B-cell lymphoma [脂肪肝] [HBV キャリア]	劇症肝炎 (本剤投与前) 投与38日前 投与16日前 投与1日前 投与1日目 投与13日目 投与27日目 (本剤投与終了) 終了11日後 終了42日後 終了75日後 終了94日後 終了98日後 終了101日後 終了106日後	臨床病期:I、既往歴:45歳時 心筋梗塞にてバイパス手術施行 家族歴:母、弟、妹が HBV キャリア 右精巣腫瘍にて摘出術施行。病理結果にて右精巣悪性リンパ腫診断。 HBs 抗原(+)、HBs 抗体(-)、HBc 抗体(+)、HBe 抗原(-)、HBe 抗体(+)、HBV-DNA:3.9LGE/mL。腹部 US にて脂肪肝を認める。 AST:30U、ALT:114U。 本剤+THP-COP 療法(ピラルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩、シクロホスファミド水和物、プレドニゾロン)1コース目施行。 本剤+THP-COP 療法 2コース目施行。 本剤+THP-COP 療法 3コース目施行。 AST:30U、ALT:81U。 再発防止のため、左睾丸に放射線療法開始(計 40Gy)。 放射線療法終了し、退院。 外来再診時、AST:55U、ALT:136U 全身倦怠感、食欲不振のため救急外来受診。AST:2,358U、ALT:3,106Uと著明な肝機能異常を認め、同日入院。B型肝炎の急性増悪による重症肝炎と診断。GI療法、ラミブジン 200mg/日投与開始。 AST:7,073U、ALT:5,151Uと上昇し、PT:20.5%と低値になる。ステロイドパルス療法施行。 AST:1,888U、ALT:3,150Uに改善したが、肝性脳症Ⅱ度出現。 劇症肝炎に移行、同日より血漿交換、CHDF開始。 死亡(死因:劇症肝炎) 剖検所見:肝萎縮と小黄白斑の壊死像をびまん性に認める。

項目	投与 16日前	投与 1日前	投与 27日目	終了 11日後	終了 75日後	終了 94日後	終了 95日後	終了 98日後	終了 101日後
アミノシ (g/dL)	—	3.8	4.2	3.9	4.6	4.0	—	—	3.6
T-Bil(mg/dL)	—	0.42	—	—	—	—	—	—	—
AST(U)	—	30	30	14	55	2,358	2,915	7,073	1,888
ALT(U)	—	114	81	41	136	3,106	3,343	5,151	3,150
LDH(IU)	—	175	189	154	—	—	—	2,072	—
PT(%)	—	—	—	—	—	—	—	20.5	—
HBs 抗原	(+)	—	—	—	—	—	—	—	—
HBs 抗体	(-)	—	—	—	—	—	—	—	—
HBc 抗体	(+)	—	—	—	—	—	—	—	—
HBe 抗原	(-)	—	—	—	—	—	(-)	—	—
HBe 抗体	(+)	—	—	—	—	—	(+)	—	—
HBV-DNA (LGE/mL)	3.9	—	—	—	—	—	>8.7	—	—
併用薬	ピラルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩、シクロホスファミド水和物、プレドニゾロン								

1.5 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。[11.1.5参照]

(解説)

本剤の市販後（海外）の使用において、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）、天疱瘡様症状、苔癬状皮膚炎、小水疱性皮膚炎等があらわれ、死亡に至った例が報告されている（国内初回承認時）。国内ではこれまでに致命的な皮膚粘膜障害（重症型薬疹）が1例報告されている。（2023年5月17日現在）

○発現時期

これら皮膚粘膜症状が発現した時期に一定の傾向は認められていない。

○発現頻度

国内の臨床試験、市販後使用成績調査、市販後臨床試験において、Stevens-Johnson症候群、TEN等の皮膚粘膜症状の発現は確認されていない。

国内市販後の使用においては、本剤との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。

○対処法

重篤な皮膚粘膜症状が発現した患者では、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(参考)

厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル スティーヴンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群）

（平成29年6月改訂）

<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1a21.pdf> (2023/11/24アクセス)

厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル 中毒性表皮壊死融解症（中毒性表皮壊死症）

（ライエル症候群、ライエル症候群型薬疹）（平成29年6月改訂）

<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1a25.pdf> (2023/11/24アクセス)

1.6 間質性肺炎を合併する全身性強皮症患者で、本剤の投与後に間質性肺炎の増悪により死亡に至った

例が報告されている。[2.2、9.1.9、11.1.9参照]

(解説)

間質性肺炎を合併する全身性強皮症患者において本剤の投与後に間質性肺炎の増悪により死亡に至った例が報告されているため、間質性肺炎を合併する全身性強皮症患者においては、特に注意喚起する必要があることから設定した。

国内臨床第Ⅱ相試験に先行して実施された臨床試験(2012年5月から2018年3月まで実施された既存治療に効果不十分な全身性強皮症に伴う間質性肺疾患患者を対象に本剤375 mg/m²を1週間間隔で4回点滴静脈内投与した非対照非盲検探索的臨床研究)において、本剤と関連ありと判断された死亡例2例(間質性肺炎の急性増悪及び呼吸機能悪化、各1例)が認められた。(「Ⅲ.2.禁忌内容とその理由」、「Ⅲ.6.(1)合併症・既往歴等のある患者」、「Ⅲ.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項参照)

間質性肺炎急性増悪及び呼吸機能悪化により死亡した症例の経過を示す。

[国内症例]⁷⁵⁾

年齢 性別	原疾患 [合併症]	副作用	
		経過及び処置	
60代 女性	全身性強皮症 [間質性肺炎、シェーグレン症候群]	呼吸機能低下 投与約6年前 投与約4年前 投与約2年前 投与約1年前 投与約4ヵ月前 (本剤投与前) 投与1日目 投与8日目 投与15日目 投与81日目 投与101日目 投与102日目 投与106日目 投与107日目 投与109日目 投与111日目 投与120日目 投与124日目	全身性強皮症発症 (lcSSc)。間質性肺炎を合併。階段昇降時の息切れ、呼吸機能低下が認められ、CT 上は両肺のすりガラス影が悪化。プレドニゾンに加えシクロホスファミド間欠静脈投与療法 (IVCY) を6コース施行後、維持療法としてアザチオプリンを投与。咳嗽と労作時呼吸苦が発現。CT 上、間質性肺炎の悪化を認めた。プレドニゾンに加えアザチオプリンで加療するも更に悪化。 IVCY 療法を3コース施行するも、無効。 %VC : 60%、%DLco : 47% 本剤1回目投与 (530mg)。 本剤2回目投与 (530mg)。 本剤3回目投与 (530mg)。投与後に縦隔気腫を認め、さらに3回目投与前に B 細胞がほぼ消失したことから、3回で本剤の投与を終了。 原疾患に対してプレドニゾン (7mg/日) の投与開始。 息苦しさの増強を自覚。 外来受診。採血、CT での病態悪化が疑われ緊急入院。酸素 3L/分 (鼻カヌラ) 吸入で SpO ₂ 90% (外来受診時) → 酸素 8L/分 (酸素マスク) でも SpO ₂ 80%台 (入院数時間後) と、急速に呼吸不全が進行した。 ステロイドパルス療法と抗菌薬投与開始。 胸～骨盤～下肢造影 CT の結果、肺動脈主幹部に粗大な血栓は見られず、下肢深部静脈内血栓は明らかではなかった。間質性肺炎は左肺でも増悪していた。 呼吸障害の急速な進行は止まったが、病勢は緩やかに進行した。呼吸筋の疲労緩和を目的にモルヒネ投与開始。 呼吸障害の改善目的にエンドトキシン吸着療法とステロイドパルス療法 2 コース目を開始。体動時に酸素化を保てないため、非侵襲的陽圧換気療法を開始。 呼吸機能の改善がないため、症状緩和治療の方針となり、モルヒネ増量。 CO ₂ の貯留が進行し、意識レベルの低下がみられるようになった。 酸素化が徐々に悪化。心拍数が低下し心停止。死亡確認 (死因：間質性肺炎)。

項目	投与前	投与 15日目	投与 31日目	投与 51日目	投与 111日目	投与 112日目	投与 113日目	投与 115日目	投与 117日目	投与 120日目	投与 121日目
CRP (mg/dL)	0.21	0.34	0.24	0.73	6.07	2.84	1.76	8.5	7.28	20.16	—
KL-6	833	882	—	1077	—	—	2427	2312	2599	—	—
LDH	233	250	—	269	477	461	507	874	713	676	—
PCO ₂	—	—	—	—	—	47.3	50.9	—	85.8	82.9	172
PO ₂	—	—	—	—	—	76.0	—	—	173	147	166
酸素飽和度 (動脈血)	—	—	—	—	—	95.3	96.2	—	98.8	99.1	98.6

併用薬 プレドニゾン (7mg/日)、ST 合剤、ファモチジン、プレガバリン

[国内症例]

年齢 性別	原疾患 [合併症]	副作用	
		経過及び処置	
70代 女性	全身性強皮症 [間質性肺炎]	<p>肺障害</p> <p>投与約9年前 全身性強皮症発症 (dcSSc)。 投与約8年前 プレドニゾロンで治療開始。 投与約3年前 間質性肺炎を合併。シクロホスファミド間欠静脈投与療法 (IVCY) を6コース施行後、維持療法としてアザチオプリン、ミゾリビン*を投与。</p> <p>投与約1年前 間質性陰影の増悪が認められ、IVCYを5コース施行。 投与3ヵ月前 間質性肺炎に対し、シクロスポリン*にて加療開始 (投与開始1ヵ月前まで)。腎クリーゼが発現したが、ACE阻害薬にて軽快。</p> <p>投与19日前 (本剤投与前) 間質性肺炎に対し、ミゾリビンにて加療したが、肺機能低下が進行。 %VC : 65%、%DLco : 30%</p> <p>投与1日目 本剤1回目投与 (540mg)。 投与8日目 本剤2回目投与 (540mg)。 投与15日目 本剤3回目投与 (540mg)。 投与19日目 帯状疱疹が発現し、本剤の4回目投与を延期。 投与29日目 本剤4回目投与 (540mg)。 投与34日目 血痰を認めた。 投与36日目 酸素投与 (7L/分) 下でも酸素飽和度90%に低下。肺炎に対し、ステロイドパルスと抗菌薬による治療を開始したが、呼吸状態が急速に悪化 (%VC : 57%、%DLco : 30%)、咯血を認めた。</p> <p>投与37日目 呼吸状態が更に悪化し、死亡 (死因：肺障害)。 死亡後の胸部CTで両肺にびまん性肺泡性浸潤あり。腎不全もみられていたことから、肺腎症候群と推定された。</p>	

項目	投与前	投与 15日目	投与 22日目	投与 29日目	投与 35日目	投与 36日目 (死亡前日)
白血球 (×10 ³)	7.4	10.2	7.3	10.2	16.0	8.5
LDH (IU/L)	312	403	461	554	672	656
CRP (mg/dL)	0.72	0.81	1.80	0.78	1.02	1.65
KL-6	947	1136	983	1044	—	932
SpO ₂ (%)	100 (:3L)	—	—	—	100 (:3L)	90 (:7L)
eGFR	36.3	44.3	43.8	41.9	31.0	28.0

併用薬 プレドニゾロン (8mg/日)、ミゾリビン

*:ミゾリビン、シクロスポリン 全身性強皮症に対して国内未承認

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

〈効能共通〉

2. 1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の既往歴のある患者 (解説)

医療用医薬品に一般的な注意事項として設定した。

本剤の成分又はマウスタンパク質由来製品に対し過敏症の既往歴のある患者への投与は避けること。

[本剤の成分]

リツキシマブ及び添加物 (ポリソルベート80、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、pH調整剤*)

[マウスタンパク質由来製品]

マウス型、マウスーヒトキメラ型抗体(ムロモナブーCD3、イットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン、インジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン、インフリキシマブ、バシリキシマブ等)を成分とする医薬品

*:最終製造段階において、製剤のpHが酸性又はアルカリ性のいずれかに変動している際には、pH調整剤として塩酸又は水酸化ナトリウムを添加している。この2剤が同時に使用されることはなく、pHに偏りがない場合は使用しない。このため、電子化された添付文書上では具体的な成分名を記載せず、「pH調整剤」と記載している。

〈全身性強皮症〉

2. 2重度の間質性肺炎を有する患者[症状が悪化するおそれがある][1.6 参照]

(解説)

国内臨床第Ⅱ相試験に先立って実施された臨床試験において、本剤の投与後に間質性肺炎の増悪により死亡に至った例が報告されているため、国内臨床第Ⅱ相試験では十分な呼吸機能の予備能のない全身性強皮症患者(%VC60%、%DLco40%未満)が除外された。そのため、重度の間質性肺疾患を合併する患者は試験に組み入れられておらず、当該患者に対する安全性が確認されていないこと、症状が悪化し、致命的な転帰に至る可能性があることなどから本剤を投与してはならない旨を設定した。(「Ⅲ.1.警告内容とその理由」の項参照)

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4.用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 Infusion reactionがあらわれることがあるので、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など、患者の状態を十分に観察すること。[1.2、11.1.1参照]

(解説)

○発現時期

本剤の初回投与中又は投与開始後24時間以内に多くあらわれる。

○発現頻度

国内の低悪性度又はろ胞性のB細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫を対象とした臨床第Ⅱ相試験において、約90%の患者で軽微から中等度のinfusion reactionが発現している。

また、「V.4.用法及び用量に関連する注意」の項に「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。」と記載しているが、これらの前投与を行った患者においても重篤なinfusion reactionが発現した症例が報告されている。

○症状

主な症状は、発熱、悪寒、悪心、頭痛、疼痛、そう痒、発疹、咳、虚脱感、血管浮腫等である。

○観察項目

本剤投与中は、血圧、脈拍、呼吸数等のバイタルサインのモニタリングや自他覚症状の観察を行うこと。また、投与後も患者の状態を十分に観察すること。

○対処法

症状が発現した場合は、必要に応じて対症療法（解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤等の投与等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

重篤なinfusion reactionについては、「VIII.1.警告内容とその理由 1.2」の項参照。

8.2 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[1.3、11.1.2参照]

(解説)

「VIII.1.警告内容とその理由 1.3」の項参照。

8.3 本剤の投与により、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。本剤投与に先立ってB型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[1.4、9.1.3、11.1.3参照]

(解説)

2004年7月に米国添付文書の改訂が行われ、B型肝炎再燃に関する記載が【WARNINGS】欄に追加された。

国内の市販後の使用においても、B型肝炎が再燃する症例が報告されており、これらの症例について本剤との因果関係が否定できないことから、B型肝炎ウイルスに感染している患者への投与についての注意喚起を図る項目を追加した(平成16年11月4日付 厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡)。

しかしながら、上記の注意喚起後もB型肝炎ウイルスキャリアにおいて、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全により死亡に至った症例が報告されたことから、B型肝炎ウイルスキャリアに対する注意事項の改訂を行い、より一層の注意喚起を図ることとした。また、本剤の投与開始前にHBs抗原が陰性*1であった患者においても、B型肝炎ウイルス再活性化による劇症肝炎を発症して死亡に至った症例が報告されたことから、その旨を追記した(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 第1221001号)。

*1: 従来、HBs抗原が陰性でHBc抗体、HBs抗体の両者又はいずれか一方が陽性である場合は、HBVの一過性感染経過後又はB型肝炎ウイルスキャリアからの離脱後(HBVの感染既往)の状態と解釈されてきた。しかし、近年、生体部分肝移植例の詳細な経過観察結果などから、本人の健康上問題はないものの、このような状態にある人の肝臓の中には、ほとんど例外なくごく微量のB型肝炎ウイルスが持続して感染しており、血液中にもごく微量のB型肝炎ウイルスが存在し続けていることが明らかとなってきた。

『B型肝炎について(一般的なQ&A)』(公)ウイルス肝炎研究財団ホームページ

<https://vhfj.or.jp/qab/>(2023/11/24アクセス)

B型肝炎ウイルス再活性化による劇症肝炎又は肝炎増悪を防ぐために、日本肝臓学会作成のB型肝炎治療ガイドライン*2を参考に、本剤投与開始前に必要なウイルスマーカー検査を行い感染の有無を確認し、あらかじめリスクを評価すること。その後、B型肝炎ウイルスキャリアの患者および既往感染の患者(HBs抗原が陰性でHBc抗体又はHBs抗体が陽性)では、リスクに応じて抗ウイルス薬の予防投与あるいは定期的なHBV-DNAのモニタリングを行うなど適切に処置する必要がある。

*2: B型肝炎治療ガイドライン(2022年6月 第4版)

日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編

次より、国内の市販後の使用において報告されたB型肝炎再燃例及び本剤投与前HBs抗原陰性患者における劇症肝炎発現例の経過を示す。

なお、本剤投与後にB型肝炎が再燃し、肝不全により死に至った症例及び劇症肝炎により死に至った症例の経過は「Ⅷ.1.警告内容とその理由 1.4」の項参照。

[国内症例]

年齢 性別	原疾患	副作用						
		経過及び処置						
50代 女性	非ホジキン リンパ腫 組織型： Follicular mixed cell	B型肝炎						
		投与8カ月前 投与4カ月前 投与1日目 投与4日目 投与7日目 投与8日目 投与10日目 投与15日目 投与17日目 投与22日目 (最終投与日) 終了81日後 終了178日後 終了197日後 終了205日後 終了245日後	非ホジキンリンパ腫発症。 B型肝炎悪化予防のため、ラミブジン投与開始。その後、ドキシソルビシン塩酸塩、シクロホスファミド水和物、ビンデシン硫酸塩による併用療法開始（投与開始前日まで）。 本剤1回目投与（480mg）。本剤投与1時間前にロキソプロフェンナトリウム、クロルフェニラミンマレイン酸塩をpre-medication。 白血球減少発現。白血球減少に対し、G-CSF投与。 白血球減少回復。ヘモグロビン減少発現。 本剤2回目投与。1回目と同じpre-medication施行。2回目投与1時間後に血圧下降発現。同日回復。 血小板減少発現。 本剤3回目投与。1回目と同じpre-medication施行。 血小板減少、ヘモグロビン減少回復。 本剤4回目投与。1回目と同じpre-medication施行。 ラミブジン投与終了。 GOT：224U、GPT：259Uと上昇。軽度の倦怠感発現。 GOT：1,704U、GPT：1,117Uと上昇。倦怠感続き食欲低下発現。同日緊急入院。ラミブジン100mg/day、シクロスポリン200mg/day、インターフェロンβ300万単位×2回/day投与開始。 ウイルス量の減少が見られず、ステロイドパルス療法開始(3日間)。 HBV-DNAをTMA法で測定した結果、3.7LGE/mL未満で、GOT：23U、GPT：24Uと正常化。					
項目	投与1日目	投与14日目	終了50日後	終了178日後	終了197日後	終了198日後	終了213日後	終了245日後
総ビリルビン(mg/dL)	0.3	0.2	—	—	—	2.0	0.9	0.4
Al-P(U/I)	232	218	226	336	—	604	430	382
AST(GOT)(U)	23	14	19	224	1,704	1,311	57	23
ALT(GPT)(U)	11	7	10	259	1,117	961	93	24
LDH(U)	320	320	330	524	—	730	493	371
HBs 抗原(C.O.I)	487.6 (S/N)	812.4	—	—	—	—	—	—
HBs 抗体(mIU/mL)	<5.0	13.5	—	—	—	—	—	—
HBe 抗原(C.O.I)	0.56 (S/N)	0.1	—	—	—	0.2	0.2	—
HBe 抗体(%)	96.7	>100	—	—	—	>100	>100	—
HBV-DNA ポリメラーゼ (cpm)	—	—	24	—	—	0	—	—
HBV-DNA/TMA (LGE/mL)	<3.7	<3.7	<3.7	—	—	6.7	—	<3.7
併用薬	ロキソプロフェンナトリウム、クロルフェニラミンマレイン酸塩							

[国内症例]

年齢 性別	原疾患 [合併症]	副作用	
		経過及び処置	
60代 男性	非ホジキン リンパ腫 組織型： (MALT型) [糖尿病] [高血圧]	<p>劇症 B 型肝炎</p> <p>投与約4年前 左涙腺MALTリンパ腫にて切除術。</p> <p>投与約1年前 全身のリンパ節でのMALTリンパ腫再発のため、COP療法（シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩、プレドニゾン）6コース施行。</p> <p>投与28日前 MALTリンパ腫再燃のためCHO療法（シクロホスファミド水和物、ドキシソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩）開始。</p> <p>投与25日前 HBs抗原（-）。</p> <p>投与1日目 本剤投与開始（R-CHO療法として）。</p> <p>終了2ヵ月後 倦怠感、食欲不振、尿の黄染が認められる。</p> <p>終了65日後 血液検査にて肝機能障害認める（AST：5,760U、ALT：4,310U、Al-P：432U、T-Bil：8.7mg/dL）。</p> <p>CT上明らかなMALTリンパ腫の再発はみられなかったが、HBs抗原（+）、HBs抗体（-）、HBc抗体（+）、HBe抗原（-）、HBe抗体（+）、HBV-DNA：8.6LGE/mLとHBs抗原陰性キャリアからの急性発症と判断。ラミブジン、ステロイドパルスによる治療を開始。</p> <p>終了75日後 肝機能障害が徐々に進行し、血漿交換開始。</p> <p>終了76日後 HBV-DNA：5.2LGE/mL、AST：412U、ALT：482U、T-Bil：20.1mg/dL、PT：35%、NH₃：76µg/dL。</p> <p>終了79日後 意識障害認める。</p> <p>終了80日後 持続透析開始したが改善見られず。</p> <p>終了85日後 死亡（死因:劇症 B 型肝炎）</p> <p>剖検所見:肝萎縮、胆汁うっ滞があり、出血症状が散在していた。</p>	

項目	投与 25 日前	投与 1 日目	投与 31 日目	投与 78 日目	終了 20 日後	終了 65 日後	終了 71 日後	終了 76 日後	終了 80 日後	終了 85 日後
アルブミン (g/dL)	4.7	4.2	4.3	3.7	—	—	3.2	3.0	—	—
T-Bil (mg/dL)	0.6	0.3	0.6	0.7	0.3	8.7	13.8	20.1	15.0	23.0
AST(U)	19	14	19	21	25	5,760	596	412	118	81
ALT(U)	25	19	25	19	34	4,310	1,267	482	114	63
Al-P(U)	132	137	132	178	211	432	576	298	246	216
LDH(IU)	161	119	161	141	155	1,505	359	368	341	705
APTT(sec)	30.4	—	—	—	—	37.9	—	—	—	42.8
PT(%)	101.8	—	—	—	—	46.7	—	35.0	34.7	22.0
NH ₃ (µg/dL)	—	—	—	—	—	36	—	76	88	73
HBs 抗原	(-)	—	(-)	—	—	(+)	—	—	—	—
HBs 抗体	—	—	—	—	—	(-)	—	—	—	—
HBc 抗体	—	—	—	—	—	(+)	—	—	—	—
HBe 抗原	—	—	—	—	—	(-)	—	—	—	—
HBe 抗体	—	—	—	—	—	(+)	—	—	—	—
HBV-DNA (LGE/mL)	—	—	—	—	—	8.6	—	5.2	—	—

併用薬 シクロホスファミド水和物、ドキシソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、カンデサルタンシレキセチル、ボグリボース、メコバラミン

8.4 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。

[11.1.4 参照]

(解説)

○発現頻度

国内の臨床試験及び使用成績調査における有害事象発現状況は下表中のとおり。

また、国内市販後の使用においても、本剤との因果関係が否定されない重篤な肝機能障害、黄疸が報告されている。

試験	発現頻度
Indolent NHL寛解導入療法の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-2)	AST(GOT)上昇:0.64%(1/157例) ALT(GPT)上昇:0.64%(1/157例)
Aggressive NHL寛解導入療法の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-3)	血清総ビリルビン値上昇:0.64%(1/157例) 肝胆道系障害:発現なし (2試験の合算値、Grade3以上のみ)
Indolent NHL維持療法の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-6)	AST(GOT)上昇:6.5%(4/62例) ALT(GPT)上昇:4.8%(3/62例) 肝機能異常:1.6%(1/62例) アルコール性肝疾患:1.6%(1/62例) (すべてGrade3)
未治療NHL 90分間投与の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-L7)	AST(GOT)上昇:6.3%(2/32例) ALT(GPT)上昇:3.1%(1/32例) (すべてGrade3以上)
国内市販後使用成績調査 (プロトコルNo.:01NHL001、04NHL001) 製造販売後臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-5)	肝胆道系障害(B型肝炎に由来する事象を含む): 0.98%(39/3,964例) AST(GOT)上昇:0.1%(4/3,964例) ALT(GPT)上昇:0.1%(4/3,964例) (3試験の合算値、重篤例のみ)
CLLの国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-CL1)	ALT(GPT)上昇:28.6%(2/7例) AST(GOT)上昇:14.3%(1/7例) 血中ビリルビン増加:14.3%(1/7例) (すべてGrade2以下)
小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する医師 主導治験(試験番号:RCRNS-01)	ALT(GPT)上昇:3.7%(2/54例) (2試験の合算値)
小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する薬物 動態試験(試験番号:RCRNS-02)	
全身性強皮症の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8*)	・第1クール 発現なし ・第2クール(本剤再投与) Grade3 胆管炎:3.8%(1/26例) ・第2クール(第1クールプラセボ、第2クール本剤投与) 発現なし
難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の 国内臨床試験(試験番号:KCTR-D006)	肝機能異常:10.0%(2/20例) ALT(GPT)上昇:5.0%(1/20例) γ-GTP上昇:5.0%(1/20例) (すべてGrade2以下)
視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防に対する 国内臨床試験(試験番号:RIN-1)	発現なし
ABO血液型不適合腎移植に関する一般臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-T1)	Grade3 総ビリルビン上昇:5%(1/20例)
ABO血液型不適合肝移植に関する国内後方視的調査 ¹⁾	Grade4 総ビリルビン上昇:5.4%(2/37例)
腎移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制に対する 国内臨床試験(試験番号:IDEC-C2B8-T2)	Grade3 肝障害:4.2%(1/24例)

試験	発現頻度
腎移植時の抗体関連型拒絶反応の治療に対する国内臨床試験(試験番号:IDEC-C2B8-T3)	Grade2 以下の発現あり

*: 全身性強皮症を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験で第1クール(二重盲検:本剤又はプラセボを投与)及び第2クール(非盲検:本剤投与)から構成される。

○観察項目

本剤投与後は定期的に臨床検査(肝機能検査)を行うなど患者の状態を十分に観察する。

○対処法

異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行う。(「VIII.8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.4」の項参照)

国内の市販後の使用において報告された肝機能障害、黄疸を発現した症例の経過を示す。

[国内症例]

年齢 性別	原疾患	副作用 経過及び処置	
		60代 男性	非ホジキン リンパ腫 組織型: Follicular large cell

項目	投与 1日目	投与 8日目	投与 15日目	中止 3日後	中止 4日後	中止 5日後	中止 7日後	中止 8日後	中止 18日後	中止 35日後
白血球(×10 ³)	8.82	5.16	4.83	0.41	0.55	0.33		0.99	4.79	6.75
好中球(%)	79	71.6	85.1	10	15.5	28.2		31.0	44.0	62.2
血色素(g/dL)	9.5	10.4	11.5	10.0	6.5	8.3		8.4	8.9	9.8
血小板(×10 ⁴)	12.2	15.6	19.5	7.0	6.8	3.4		2.2	3.9	16.7
総 Bil(mg/dL)	0.8	—	0.5		2.1		4.2		0.9	
AST(GOT) (U)	28	49	29		13		19		57	
ALT(GPT) (U)	10	36	—		—		28		—	
Al-P (IU/L)	218	362	376		207		248		693	
LDH (U)	283	353	192		93		108		136	
血圧 (最高/最低)	110/72	102/65	100/70		60/30→ 90/50				100/60	

併用薬 イリノテカン塩酸塩、カルボプラチン、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム、クロルフェニラミンマレイン酸塩

8.5 血球減少があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。[9. 1. 5、11. 1. 6 参照]

(解説)

○発現頻度

国内の臨床試験及び使用成績調査における有害事象発現状況は次項の表中のとおり。

また、国内市販後の使用においても、本剤との因果関係が否定されない重篤な汎血球減少、白血球減少、好中球減少、無顆粒球症、血小板減少が報告されている。

試験	発現頻度
Indolent NHL寛解導入療法の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-2)	白血球減少:12.1%(19/157例) 好中球減少:18.5%(29/157例)
Aggressive NHL寛解導入療法の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-3)	血小板減少:1.9%(3/157例) (2試験の合算値、Grade3以上のみ)
Indolent NHL維持療法の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-6)	Grade3/4 白血球減少:82.3%(51/62例) Grade3/4 好中球減少:91.9%(57/62例) 全Grade Tリンパ球減少: 寛解導入期50.0%(3/6例)、維持療法期75.9%(44/58例) 全Gradeナチュラルキラー細胞数減少: 寛解導入期16.7%(1/6例)、維持療法期34.5%(20/58例)
未治療NHL 90分間投与の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-L7)	Grade3/4 白血球減少:82.3%(51/62例) Grade3/4 好中球減少:91.9%(57/62例) 血小板数減少:3.1%(1/32例) (すべてGrade3以上)
国内市販後使用成績調査 (プロトコルNo.:01NHL001、04NHL001) 製造販売後臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-5)	汎血球減少:5.1%(202/3,964例) 白血球減少:6.3%(249/3,964例) 好中球減少:4.7%(186/3,964例) 血小板減少:1.8%(70/3,964例) (3試験の合算値、重篤例のみ)
CLLの国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-CL1)	白血球数減少:85.7%(6/7例) 好中球数減少:85.7%(6/7例) 血小板数減少:28.6%(2/7例) (すべてGrade3/4)
小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する医師 主導治験(試験番号:RCRNS-01)	Grade3/4 好中球減少:11.1%(6/54例) (2試験の合算値)
小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する薬物 動態試験(試験番号:RCRNS-02)	
全身性強皮症の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8*)	・第1クール Grade3 白血球数減少:3.6%(1/28例) Grade3 好中球数減少:3.6%(1/28例) ・第2クール 発現なし
難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の 国内臨床試験(試験番号:KCTR-D006)	発現なし
視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防に対する 国内臨床試験(試験番号:RIN-1)	Grade3 白血球数減少:5.3%(1/19例) Grade3 好中球数減少:5.3%(1/19例)
ABO血液型不適合腎移植に関する一般臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-T1)	Grade3 白血球減少:15.0%(3/20例) Grade3以上 好中球減少:35.0%(7/20例) Grade3以上 血小板減少:5.0%(1/20例)
ABO血液型不適合肝移植に関する国内後方視的調査 1)	白血球減少:5.4%(2/37例) 好中球減少:5.4%(2/37例)

試験	発現頻度
	血小板減少:13.5%(5/37例) (すべてGrade3以上)
腎移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制に対する国内臨床試験(試験番号:IDEC-C2B8-T2)	Grade3 白血球数白血球数減少:4.2%(1/24例) Grade3 好中球数減少:8.3%(2/24例)
腎移植時の抗体関連型拒絶反応の治療に対する国内臨床試験(試験番号:IDEC-C2B8-T3)	Grade3 好中球数減少:3.6%(1/28例)

*: 全身性強皮症を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験で第1クール(二重盲検:本剤又はプラセボを投与)及び第2クール(非盲検:本剤投与)から構成される。

○観察項目

治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察する。

○対処法

異常が認められた場合には、本剤の休薬や支持療法等の適切な処置を行う。(「VIII.8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.6」の項参照)

8.6 本剤の治療中より末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了後も持続すること、また免疫グロブリンが減少した例が報告されていることなど、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。本剤によりニューモシチス肺炎発現のおそれがあるので、適切な予防措置を考慮すること。[9.1.4、11.1.7参照]

(解説)

本剤のリンパ球傷害作用によりBリンパ球が枯渇し、免疫抑制状態となるおそれがある。また、免疫グロブリン値が減少した症例が報告されている。

○発現頻度

国内の低悪性度又はろ胞性のB細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫を対象とした臨床第II相試験および国内の中・高悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした臨床第II相試験においては、因果関係の否定できない感染症が17例に発現しており、内訳は帯状疱疹3例(グレード3:1例、グレード2:2例)、感染1例(グレード3)、単純ヘルペス、細菌感染(爪周囲感染)、胃腸炎、白癬が各1例(いずれもグレード1)、咽頭炎9例*、感冒症状3例*(いずれもグレード1)であった(同一症例での重複発現副作用あり)。

*: 咽頭炎、感冒症状については、infusion reactionによるものと推定される。

また、ウイルス感染症についてのCCDSの改訂を受け、免疫抑制作用による感染症の悪化を本項に追記している(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第1221001号)。

○発現機序

一般に生体は、好中球、マクロファージなどによる自然免疫及びリンパ球による獲得免疫により感染症の発症を抑えている。本剤投与によりBリンパ球の枯渇(場合により、これに伴う免疫グロブリン値の低下)が生じ、また、リツキサン(注)の副作用である白血球減少、好中球減少が発現した場合、上記免疫機構が破綻し、感染症が発現しやすくなると考えられる。更に、CHOP療法やプリン誘導体含有レジメンなどの癌化学療法剤の併用による骨髄抑制及び免疫抑制効果で感染症発現のリスクは高まるものと考えられる。

○観察項目

感染症を発現する可能性があるため、本剤の治療期間中及び治療終了後は、体温、呼吸数、脈拍やCRPを測定するなど患者の状態に十分注意すること。

○予防法

本剤投与後重篤なニューモシスチス肺炎を発現した症例が報告されていることから、リスクの高い患者ではST合剤を予防投与するなど、必要に応じて、適切な予防措置を検討すること。

多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に関する診療ガイドライン*1においても、ニューモシスチス肺炎発症予防のため、ST合剤投与などの積極的な予防措置が推奨されている。

*1: ANCA関連血管炎の診療ガイドライン2023(厚生労働省難治性疾患克服研究事業、2023年5月発行)

次に、国内臨床第Ⅱ相試験における帯状疱疹発現例の経過を示す。

[国内症例]

年齢 性別	原疾患	副作用	
		経過及び処置	
51歳 男性	非ホジキン リンパ腫 (follicular mixed) 病巣部位：腹 部リンパ節、 血液、骨髄	帯状疱疹 (G3)、好中球減少 (G2)、発熱、咽頭炎、血小板減少 (G1) 投与開始 6週後～ 12週後 15週後 17週後	約5週間 PR (部分寛解) を維持 再燃 帯状疱疹を発症。被髪頭部の水疱で発症し、全身に広がり 39.5℃の発熱を伴った。入院してアシクロビル (500mg×3 /日) と抗 VZV 抗体価免疫グロブリン製剤 (5g/本×2本) を投与。 帯状疱疹軽快
既往歴	なし		
先行 治療歴	LSG-4 : VEPA-B (シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩、ドキソルビシン塩酸塩、プレオマイシン、プレドニゾロン) M-FEPA (メトトレキサート、ホリナートカルシウム、ビンデシン硫酸塩、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、プレドニゾロン) VEPP-B (ビンクリスチン硫酸塩、エトポシド、ドキソルビシン塩酸塩、プロカルバジン塩酸塩、プレドニゾロン) C-MOPP (シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩、プロカルバジン塩酸塩、プレドニゾロン) シクロホスファミド水和物、ビンデシン硫酸塩、プレドニゾロン		

8.7 消化管穿孔・閉塞があらわれることがあるので、初期症状としての腹痛、腹部膨満感、下血、吐血、貧血等の観察を十分に行うこと。[11. 1. 12参照]

(解説)

○発現時期

国内において消化管穿孔・閉塞と考えられる重篤な副作用を112例117件集積しており、発現事象の内訳と発現時期中央値は、以下のとおりであった(2023年5月17日現在)。

内訳	症例数*1	リツキサン投与開始からの発現時期*2	
		中央値 (日)	範囲
消化管穿孔	72	11	投与当日～約9ヵ月
腸閉塞	7	13.5	7日～20日
イレウス	11	42	8日～179日
消化管狭窄	23	28.5	5日～303日

*1: 重複発現例が存在するため、各事象の和は112例と一致していない。

*2: リツキサン投与開始から発現までの期間(発現時期が判明している60例のデータ)

○発現頻度

国内の臨床試験及び使用成績調査における有害事象発現状況は下表中のとおり。

また、国内市販後の使用においても、本剤との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。

試験	発現頻度(重篤)
Indolent NHL寛解導入療法の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-2)	発現なし
Aggressive NHL寛解導入療法の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-3)	発現なし
Indolent NHL維持療法の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-6)	発現なし
未治療NHL 90日間投与の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-L7)	発現なし
国内市販後使用成績調査 (プロトコルNo.:01NHL001, 04NHL001) 製造販売後臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-5)	消化管穿孔:0.1%(4/3,964例) 消化管閉塞:0.1%(3/3,964例) (3試験の合算値、重篤例のみ)
CLLの国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-CL1)	発現なし
小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する医師 主導治験(試験番号:RCRNS-01)	発現なし
小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する薬物 動態試験(試験番号:RCRNS-02)	発現なし
全身性強皮症の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8)	発現なし
難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の 国内臨床試験(試験番号:KCTR-D006)	発現なし
視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防に対する 国内臨床試験(試験番号:RIN-1)	発現なし
ABO血液型不適合腎移植に関する一般臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-T1)	発現なし
腎移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制に対する 国内臨床試験(試験番号:IDEC-C2B8-T2)	発現なし
腎移植時の抗体関連型拒絶反応の治療に対する 国内臨床試験(試験番号:IDEC-C2B8-T3)	発現なし

○発現機序

消化管穿孔については、消化管壁にリンパ腫病巣のある症例に対し、本剤や化学療法剤等の薬物治療を行うことで、薬物の抗腫瘍効果により消化管壁病巣の急激な崩壊が起こり、正常組織による消化管壁欠損部位の修復が間に合わず、穿孔を生じるためと推定されている。

○対処法

本剤の治療期間中及び治療終了後も、消化管穿孔・閉塞の初期症状としての腹痛、腹部膨満感、悪心・嘔吐、下血、吐血、貧血等の観察を十分に行うこと。

異常が認められた場合は、直ちにX線、CT検査等を実施して出血部位、穿孔・閉塞所見の有無を確認し、適切な処置を行うこと。

国内の市販後の使用において報告された消化管穿孔を発現した症例の経過を示す。

[国内症例]

年齢 性別	原疾患	副作用 経過及び処置	
		60代	非ホジキン

女性	リンパ腫 組織型： Diffuse large B-cell lymphoma	投与7ヵ月前 投与1ヵ月前 投与9日前 投与1日目 投与8日目 (本剤投与終了) 終了4日後 終了5日後 終了22日後	非ホジキンリンパ腫発症、胃部に病変を認める。CHOP 療法を6コース施行（本剤投与2ヵ月前まで）。 MEDOCH 療法 1 コース施行。寛解に至らず増悪、中枢神経再発を来した。 非ホジキンリンパ腫治療のため、プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム投与開始（20 mg/日） 本剤（500 mg）1 回目投与。 本剤（500 mg）2 回目投与。 腹部異和感、腹痛が発現。腹部 X 線検査の結果、free air（－）。ペンタゾシン投与にて一時腹痛軽減。 プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム投与終了。 腹部エコーで穿孔の疑いがあり、腹部 CT を実施したところ回腸に消化管穿孔の所見を認めた。腹痛の訴えはあまりなかった。外科に転科し、緊急手術を施行。穿孔部位の手術標本にリンパ腫が認められた。 術後経過良好にて内科に転科。
併用薬	プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、シメチジン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、ジアスターゼ配合剤、スクラルファート、メコバラミン、プロチゾラム、フルニトラゼパム		

8.8 現在までに、本剤の投与により伝達性海綿状脳症(TSE)がヒトに伝播したとの報告はない。本剤は、マスターセルバンク構築時にカナダ、米国又はニュージーランド産ウシの血清由来成分を使用しているが、理論的なリスク評価を行い一定の安全性を確保する目安に達していることを確認している。しかしながら、TSEの潜在的伝播の危険性を完全に排除することはできないことから、疾病の治療上の必要性を十分検討の上、本剤を投与すること。なお、投与に先立ち、患者への有用性と安全性の説明も考慮すること。

注意)電子化された添付文書の「3.1組成」の記載内容

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。マスターセルバンク構築時にはウシの血清由来成分(ウシ胎児血清及びフェツイン)を使用している。また、製造工程において、培地成分としてウシの乳由来成分(D・ガラクトース)を使用している。

(解説)

本剤の投与により伝達性海綿状脳症*1(Transmissible Spongiform Encephalopathy:TSE)をヒトに伝播したとの報告はない。

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて細胞培養法により製造されており、マスターセルバンク(MCB)構築時にウシの血清由来成分(ウシ胎児血清及びフェツイン*2)を使用している。このうちウシ胎児血清については米国産、フェツインについては、カナダ、米国又はニュージーランド産のウシの血清を由来としている。2003年、カナダ及び米国でウシ海綿状脳症(BSE)の発生が報告されたが、MCBが構築された1992年当時、カナダ、米国でBSEの発生は報告されていない。またウシ血清はEU医薬品審査庁による臓器分類ではカテゴリー4(検出可能な感染性なし)に分類されており、感染性を有しないとされている。加えて、厚生労働省の通知*3に従ったリスク評価を行った結果、安全性を確保する目安には十分達していると判断している。しかしながら、TSEの潜在的伝播の危険性を完全に排除することはできないため、治療上の必要性を検討した上で本剤を投与すること。また、投与する患者に対しては本治療の有用性と安全性の説明を考慮する必要があることから、この項を設定した。

*1:TSEは、異常化したプリオンに起因すると考えられている進行性・致死性の神経性疾患の総称であり、数ヵ月から数年にわたる長期の潜伏期間を有するとされている。ヒトTSEには、クールー病、クロイツフェルト・ヤコブ病(Creutzfeldt-Jakob disease:CJD)、致死性家族性不眠症及び新変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(variant Creutzfeldt-Jakob disease:vCJD)が知られている。これらのうちvCJDについては、狂牛病(ウシ海綿状脳症(Bovine Spongiform Encephalopathy:BSE))に感染したウ

シからプリオンを介してヒトに伝播した可能性があると推定されている。

*2: フェツイン (Fetuin) は、有蹄類の胎児と新生児の血中の総グロブリンの大部分を構成する低分子量のグロブリンである。

*3: 平成15年8月1日付 薬食審査発第0801001号・薬食安発第0801001号

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

8.9 本剤により血小板数の過剰増加があらわれたとの報告があるため、血小板数を定期的に測定し、異常が認められた場合は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[15. 1. 2参照]

(解説)

海外にて、本剤の投与により過剰な血小板数増加を生じた症例が報告されている(本剤2回投与後に血小板数が $1,021 \times 10^9$ に増加)⁷⁶⁾。本剤の投与にあたっては、本剤の治療期間中及び治療終了後は血小板数を定期的に測定し、異常が認められた場合は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉

8.10 本剤を使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書:リツキシマブ(遺伝子組換え)(免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患(成人))」等^{77), 78)})を熟読すること。

(解説)

免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患は公知申請によって承認された効能であり、企業で臨床試験を実施しておらず、国内での臨床試験データが限定されていることから、本剤を当該疾患に使用する際には、関連文献と併せて、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書」を熟読すること。なお、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書:リツキシマブ(遺伝子組換え)(免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患(成人)・(小児))」^{77), 78)}は次のURLで確認することができる。

(成人) <https://www.pmda.go.jp/files/000148755.pdf>(2023/11/24アクセス)

(小児) <https://www.pmda.go.jp/files/000147814.pdf>(2023/11/24アクセス)

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈効能共通〉

9.1.1 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

投与中又は投与直後に心電図、心エコー等によるモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

投与中又は投与後に不整脈、狭心症等を悪化又は再発させるおそれがある。[11. 1. 10参照]

(解説)

「Ⅷ.8.副作用 (1) 重大な副作用と初期症状11.1.10」の項参照。

9.1.2 肺浸潤、肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

投与中又は投与直後に気管支痙攣や低酸素血症を伴う急性の呼吸器障害があらわれ、肺機能を悪化させるおそれがある。[1. 2、11. 1. 1参照]

(解説)

海外の臨床試験や市販後の使用において肺浸潤、肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者に本剤を投与した場合、重篤な肺うっ血を生じ、呼吸困難となった症例が報告されている。また、20年間気管支喘息に罹患し肺機能が低下していた患者に本剤を投与し、第4回目の投与終了3日後より呼吸困難が進行、酸素吸入や人工呼吸器により対処したが、約10ヵ月後に死亡した例など、慢性の肺機能障害を有する患者に本剤を投与した場合に、その症状を増悪させた例も報告されていることから設定した。

9.1.3 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者

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など、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こと。B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)で、本剤の投与により、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。なお、HBs抗体陽性患者に本剤を投与した後、HBs抗体が陰性の急性B型肝炎を発症した例が報告されている。[1.4、8.3、11.1.3参照]

(解説)

海外の市販後の使用において、HBs抗体陽性患者に本剤を投与した後、HBs抗体が陰性の急性B型肝炎を発症した例が報告されていることから設定した。

また、国内市販後の使用において、296例に重篤なB型肝炎ウイルス再活性化、肝炎、肝不全、劇症肝炎が発現した。このうち、併用の有無不明の25例を除く271例中198例が本剤とステロイドの併用症例であった(2023年5月17日現在)。

なお、B型肝炎ウイルスの再活性化については「VIII.1.警告内容とその理由 1.4」の項参照。

[外国症例]⁷⁹⁾

年齢 性別	原疾患	副作用	
		処置・経過	
69歳 男性	ろ胞性 リンパ腫	急性B型肝炎 投与開始 本剤投与開始(週1回4回投与)。 Bulky disease(巨大腫瘍)のため、6ヵ月後までプレドニゾン投与。 7ヵ月後 黄疸発現、アミノトランスフェラーゼ上昇(1,230μ/L)。HBs抗原陽性、IgM型HBc抗体検出(抗体価>200IU/mL)、血清HBV-DNA検出(1.29pg/mL)。HBs抗体陰性。 13ヵ月後 B型肝炎は回復。HBs抗体陰性、HBs抗原陽性。	
既往歴	HBs抗体陽性、HBe抗体陽性、HBs抗原陰性。輸血歴なし。家族のHBs抗原陰性。		
先行 治療歴	シクロホスファミド水和物、エトポシド、ドキシソルピシン塩酸塩、プレドニゾン、インターフェロンα2b(月1回7コース)、シタラビン大量療法(月1回6コース)(~本剤投与の前月)		

9.1.4 感染症(敗血症、肺炎、ウイルス感染等)を合併している患者

免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。[8.6、11.1.7参照]

(解説)

本剤投与により末梢血液中の正常Bリンパ球が減少し、治療終了後も持続すること、また、免疫グロブリン量が減少した症例が報告されていることから、免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。

感染症を合併している患者に投与する場合には、患者の状態を十分に観察すること。

9.1.5 重篤な骨髄機能低下のある患者あるいは腫瘍細胞の骨髄浸潤がある患者

好中球減少及び血小板減少を増悪させ重篤化させるおそれがある。[8.5、11.1.6参照]

(解説)

「VIII.8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.6」の項参照。

9.1.6 薬物過敏症の既往歴のある患者

9.1.7 アレルギー素因のある患者

(解説)

グロブリン製剤や他タンパク質製剤に共通の注意事項。

本剤は異種タンパク質製剤であり、重篤な過敏症を発症させる可能性があることから設定した。

〈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、イブリツモマブ チウキセタンの前投与〉

9.1.8 咽頭扁桃、口蓋扁桃部位に病巣のある患者

病巣腫脹による呼吸困難が発現した場合は、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど、適切な処置を行うこと。本剤投与後、炎症反応に起因する病巣の一過性の腫脹がみられ、病巣腫脹により呼吸困難をきたしたという報告がある。

(解説)

本剤の投与により、病巣部位に炎症症状が発現し、病巣部位の一時的な腫脹がみられることがある(国内の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対象とした臨床第II相試験にて2例報告)。病巣の位置によっては気道を圧迫して呼吸困難をきたすことがあるため、頸部、咽頭、喉頭部に病巣を有する患者に対して投与する場合には、患者の状態を十分に観察すること。また、このような症状が発現した場合は、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど、適切な処置を行うこと。

国内臨床第II相試験にて患部の腫脹による呼吸困難、咽頭浮腫を発現した症例の経過を示す。

[国内症例]

年齢 性別	原疾患	副作用 経過及び処置	
		経過	処置
36歳 女性	非ホジキン リンパ腫 (follicular mixed) 病巣部位： 左頸部 2.0×3.0 cm, 2.2×1.5 cm, 3.0×2.0 cm, 3.0×3.5 cm, 右頸部 2.8×2.0 cm 骨髄	好中球減少 (G3)、呼吸困難、発熱、白血球減少、そう痒感 (G2)、浮腫、頻脈、 うっ血、眼球結膜充血、顔面紅潮、ほてり (G1) 投与前 骨髄中腫瘍細胞 26.3%。 投与開始 本剤投与開始 (注入速度 25mg/時)。 60分後 100mg/時に注入速度を上昇。その直後よりそう痒感 (発現時 G1、その後 G2 に増悪)、浮腫 (G1) とともに患部病巣の腫脹を認めた。 90分後 当該腫脹による呼吸困難 (G2)、頻脈 (120/分) 及び発熱 (G2) 発現。 塩酸ヒドロキシジン (25mg、筋注) とジクロフェナクナトリウム (25mg) による支持療法を実行。以降これらの症状が治まったため、注入速度を 200mg/時に上昇させ、所定の投与を終了した。 7日後 そう痒感、うっ血、眼球結膜充血及び顔面紅潮 (全て G1) 発現。 2週後 骨髄中腫瘍細胞 5.8%。 1ヵ月後 骨髄中腫瘍細胞 1.6%。 2ヵ月後 好中球減少 (G3) 発現 (1 週後回復) 骨髄中腫瘍細胞 2.7% 頸部病巣は SD (不変)。	
既往歴	なし		

先行治療歴	CHOP (シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩、ドキシソルビシン塩酸塩、プレドニゾロン) C-MOPP (シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩、プロカルバジン塩酸塩、プレドニゾロン)
-------	---

[国内症例]

年齢性別	原疾患	副作用 経過及び処置	
		48歳 男性	非ホジキンリンパ腫 (follicular mixed) 病巣部位： 右頸部 1.0×1.0 cm, 1.0×1.0 cm, 1.5×1.2 cm (CT診断)
既往歴	アレルギー性鼻炎、膀胱ポリープ		
先行治療歴	C-MOPP (シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩、プロカルバジン塩酸塩、プレドニゾロン)		

〈全身性強皮症〉

9.1.9 軽度及び中等度の間質性肺炎を合併する患者

間質性肺炎の増悪があらわれることがあるので、定期的に胸部CT検査や肺機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。[1.6 参照]

(解説)

間質性肺炎を有する患者は間質性肺炎の増悪が懸念されるため、定期的に胸部CT検査や肺機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察する必要があることから設定した。(「Ⅲ.1.警告内容とその理由」、「Ⅲ.2.禁忌内容とその理由」の項参照)

9.1.10 全身性強皮症に伴う肺高血圧症、腎クリーゼ等の重篤な合併症を有する患者

臨床試験では除外されている。[5.7、17.1.6 参照]

(解説)

全身性強皮症に対する国内臨床第Ⅱ相試験において除外した患者については本剤の安全性・有効性が確認されていないため、特に注意が必要な患者として設定した。(「V.5.(4)1 有効性検証試験」の項参照)

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られており、妊娠中に本剤を投与した患者の出生児において、末梢血リンパ球の減少が報告されている。

(解説)

妊婦又は妊娠している可能性のある女性における安全性は確立されていないことから設定した。ヒトIgGは胎盤へ移行するといわれており、本剤についてもヒトIgGと同様に胎盤への移行性を有する可能性がある。国内市販後の使用では、妊婦への本剤投与後、出生児における末梢血リンパ球の減少が報告されている。(「VII.5. (2) 血液－胎盤関門通過性」の項参照)

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤は母乳中に移行することが報告されている⁵¹⁾⁵²⁾。

(解説)

海外文献において、本剤による治療を受けた多発性硬化症*患者及び多発血管炎性肉芽腫症患者の母乳中に本剤の移行が報告されている⁵¹⁾⁵²⁾。なお、母乳を介した乳児への本剤曝露の影響は明らかになっていない。(「VII.5. (3) 乳汁への移行性」の項参照)

*：多発性硬化症は、国内においては効能又は効果未承認の疾患である。

(7) 小児等

9.7 小児等

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、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、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡、視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防、イブリツモマブ チウキセタンの前投与〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、既存治療で効果不十分なループス腎炎、臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療〉

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

〈難治性のネフローゼ症候群〉

9.7.3 低出生体重児、新生児、乳児及び3歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

9.7.1 下記の効能又は効果に関しては小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性が確立していないことから設定した。

- ・CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫
- ・CD20陽性の慢性リンパ性白血病
- ・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
- ・全身性強皮症
- ・難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡
- ・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
- ・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)注射液投与前投与

9.7.2 免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患に関しては、海外臨床試験及び国内での臨床使用実態において、小児、幼児及び成人に対する報告があるが、「低出生体重児、新生児、乳児」に対する臨床試験は実施しておらず、安全性が確立していないことから設定した。

既存治療で効果不十分なループス腎炎に関しては、国内での使用実態調査において小児及び成人に対する報告があるが、「低出生体重児、新生児、乳児」に対する臨床試験は実施しておらず、安全性が確立していないことから設定した。

臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療に関しては、「低出生体重児、新生児、乳児」に対する臨床試験は実施しておらず、安全性が確立していないことから設定した。

9.7.3 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)に関しては、国内臨床試験において3歳未満の患者に対する使用経験がなく、安全性が確立していないことから設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。

(解説)

高齢者に対する一般的注意として設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン 又は 弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	Bリンパ球傷害作用により発病するおそれがある。

不活化ワクチン	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。	Bリンパ球傷害作用によりワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等	発熱などの感染症（細菌及びウイルス等）に基づく症状が発現した場合は、適切な処置を行う。	過度の免疫抑制作用による感染症誘発の危険性がある。
降圧剤 [11.1.13 参照]	一過性の血圧下降があらわれることがある。	血圧下降を増強させるおそれがある。

(解説)

[生ワクチン又は弱毒生ワクチン]

本剤投与後の生ワクチン接種に関する安全性については検討されていない。

また、国内の臨床第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験において生ワクチン又は弱毒生ワクチンが併用された例はないが、本剤が投与された患者では、リンパ球傷害作用によりBリンパ球が枯渇し、免疫抑制状態となるおそれがある。その結果、接種したワクチンに起因する感染症が発症する可能性が考えられる。

[不活化ワクチン]

米国の臨床試験において、無治療健康群と比較し、本剤単剤治療を受けた低悪性度非ホジキンリンパ腫患者で不活化ワクチン接種効果の減弱が認められた。また、同じく米国の臨床試験において、メトトレキサート単剤治療を受けた患者と比較し、本剤及びメトトレキサート併用治療を受けた関節リウマチ*1患者で不活化ワクチン接種効果の減弱が認められた。これらの臨床試験結果について本剤のCCDSに追記されたため、対応する項目を新設し注意喚起を図ることとした(2009年1月自主改訂)。

海外における本剤の自己免疫疾患*2に対する投与において、リツキシマブの初回投与の少なくとも4週間前までに不活化ワクチンの接種を行うことが推奨されている。

*1: 関節リウマチは、国内においては効能又は効果未承認の疾患である。

*2: 自己免疫疾患には国内において効能又は効果未承認の疾患も含まれる。

[免疫抑制作用を有する薬剤(免疫抑制剤、副腎皮質ホルモン剤等)]

免疫抑制作用を有する薬剤が併用された場合は、過度の免疫抑制状態となり、感染症を誘発する可能性が考えられる。

[降圧剤]

海外の臨床試験において降圧剤を使用中の患者に投与した際、一時的に血圧が80/40mmHgまで低下した症例等が報告されている。また、国内の低悪性度又は局所的なB細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫を対象とした臨床第Ⅱ相試験および国内の中・高悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした臨床第Ⅱ相試験においても11.5%(157例中18例)に血圧下降を認めていることから、このような患者に投与する場合には、患者の状態を十分に観察すること。(「Ⅷ.8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.13」の項参照)

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 Infusion reaction(頻度不明)

本剤の投与中又は投与開始後24時間以内に多くあらわれるinfusion reaction(症状:発熱、悪寒、悪心、頭痛、疼痛、そう痒、発疹、咳、虚脱感、血管浮腫等)が、投与患者の約90%に報告されており、これらの症状は、通常軽微～中等度で、主に本剤の初回投与時にあらわれている。また、アナフィラキシー、肺障害、心障害等の重篤な副作用(低血圧、血管浮腫、低酸素血症、気管支痙攣、肺炎(間質性肺炎、アレルギー性肺炎等を含む)、閉塞性細気管支炎、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)があらわれることがある。抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行った患者においても、重篤なinfusion reactionが発現したとの報告がある。異常が認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置(酸素吸入、昇圧剤、気管支拡張剤、副腎皮質ホルモン剤、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤の投与等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[1.2、7.1、7.2、7.8、8.1、9.1.2参照]

(解説)

米国添付文書によると、infusion reactionのうちアナフィラキシーに類似した症状、肺障害、心障害等の重篤な副作用は、約80%が初回投与時に発現している。また、死亡例の多くは初回投与後24時間以内にみられている。

本剤投与中は、血圧、脈拍、呼吸数等のバイタルサインのモニタリングや自覚症状の観察を十分に行い、アナフィラキシーに類似した症状、肺障害、心障害の発現に注意すること。

「V.4. 用法及び用量に関連する注意」の項に、「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。」と記載しているが、これらの前投与を行った患者においても重篤なinfusion reactionが発現した症例が報告されている。したがって、投与後は患者の状態を十分に観察すること。

異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置(酸素吸入、昇圧剤、気管支拡張剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。本剤の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にて患者の状態を十分に把握しながら行うこと。なお、再開の可否を判断するための基準は確立していない。

危険因子等については「VIII.1.警告内容とその理由1.2」の項を参照。

なお、infusion reactionは、各臨床試験、使用成績調査によって定義が異なり、発現頻度を算出できないため、頻度不明とした。

11.1.2 腫瘍崩壊症候群(頻度不明)

異常が認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[1.3、8.2 参照]

(解説)

自発報告又は海外において報告された頻度を算出できない副作用のため頻度不明とした。(「VIII.1.警告内容とその理由1.3」の項参照)

11.1.3 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(頻度不明)

B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎の増悪による肝不全があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。異常が認められた場合には、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。[1.4、8.3、9.1.3 参照]

(解説)

自発報告又は海外において報告された頻度を算出できない副作用のため頻度不明とした。(「VIII.1.警告内容とその理由1.4」の項及び「VIII.5.重要な基本的注意とその理由 8.3」の項参照)

11.1.4 肝機能障害、黄疸(頻度不明)

AST上昇(8.7%)、ALT上昇(8.9%)、Al-P上昇(3.6%)、総ビリルビン上昇(3.4%)等の肝機能検査値異常を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがある。[8.4 参照]

(解説)

国内の市販後の使用において、肝機能検査値の異常を伴う重篤な肝機能障害、黄疸等が報告されている。これらの症例は基礎疾患や併用薬剤の影響が考えられるものの本剤との因果関係は否定されていないことから、重大な副作用に追加した(平成14年10月30日付 厚生労働省医薬局安全対策課長通知 第1030001号)。

また、中・高悪性度非ホジキンリンパ腫を対象とした追加臨床第II相試験でも、同様の症例を認めている。

本剤投与後は定期的に臨床検査(肝機能検査)を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行う。

なお、自発報告又は海外において報告された頻度を算出できない副作用のため頻度不明とした。

国内の市販後の使用において報告された肝機能障害、黄疸を発現した症例の経過については、「VIII.5.重要な基本的注意とその理由 8.4」の項参照。

11.1.5 皮膚粘膜症状(頻度不明)

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)、天疱瘡様症状、苔癬状皮膚炎、小水疱性皮膚炎等があらわれ、死亡に至った例が報告されている。[1.5 参照]

(解説)

自発報告又は海外において報告された頻度を算出できない副作用のため頻度不明とした。(「VIII.1.警告内容とその理由 1.5」の項参照)

11.1.6 血球減少

汎血球減少(頻度不明)、白血球減少(41.6%)、好中球減少(39.7%)、無顆粒球症(頻度不明)、血小板減少(12.3%)があらわれることがあり、重篤な血球減少も報告されている。好中球減少については、本剤の最終投与から4週間以上経過して発現する例が報告されている。[8.5、9.1.5 参照]

(解説)

汎血球減少、無顆粒球症は、自発報告又は海外において報告された頻度を算出できない副作用のため頻度不明とした。

1) 血球減少

国内の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対象とした臨床第II相試験および国内の中・高悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした臨床第II相試験の投与症例157例中、グレード3以上の血液障害として好中球減少を29例(18.5%)、白血球減少を19例(12.1%)、血小板減少を3例(1.9%)認めた。

血液障害のグレード別の発現頻度及び最低値、回復までの日数*1

血液障害	発現例数	グレード別 (JCOG毒性判定基準)				最低値 中央値 (範囲)	最低値までの 期間 中央値 (範囲)	回復までの 期間*2 中央値 (範囲)	
		G1	G2	G3	G4				
白血球 減少	例数	75	28	28	17	2	2,700/ μ L (900~3,900)	14日 (1~266日)	7日 (1~125日)
	%	47.8	17.8	17.8	10.8	1.3			
好中球 減少	例数	72	25	18	20	9	1,260/ μ L (10~1,980)	32.5日 (1~266日)	10日 (1~154日)
	%	45.9	15.9	11.5	12.7	5.7			
血小板 減少	例数	16	4	9	2	1	6.9万/ μ L (2万~9.9万)	2.5日 (0~201日)	6日 (2~42日)
	%	10.2	2.5	5.7	1.3	0.6			
ヘモグロビン 減少	例数	18	9	9	0	—	9.95g/dL (9.0~10.9)	20日 (1~178日)	7日 (2~63日)
	%	11.5	5.7	5.7	0.0	—			

*1: Japan Clinical Oncology Groupの毒性基準により、同一グレード内での変動は発現なしとして集計した。

*2: 最低値(nadir)から起算して投与前のグレードに回復するまでの日数とした。

[推定機序]

本剤は、リンパ球表面のCD20抗原に対するモノクローナル抗体であり、理論的には本剤によってCD20陽性細胞しか傷害を受けないと考えられていたが、国内の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対象とした臨床第II相試験において、好中球や血小板の減少が観察された。

本剤による抗原抗体反応を介したBリンパ球の傷害とそれに続く一連の免疫応答に、Fc受容体を有する好中球や血小板が巻き込まれて消費されるために発現すると推定されている。特に血液中や骨髄中に腫瘍細胞が多い場合には細胞傷害が急激に進むため、高度な好中球減少や血小板減少が発現しやすくなる。

2) 汎血球減少

国内の市販後の使用において汎血球減少を発現した症例が報告されている。これらの症状は、併用薬の影響が考えられるものの、本剤との因果関係が否定できないことから、重大な副作用に追加した。

(平成14年10月30日付 厚生労働省医薬局安全対策課長通知 第1030001号)

[国内症例]

年齢 性別	原疾患 [合併症]	副作用 経過及び処置				
80代 男性	非ホジキン リンパ腫 組織型: Lympho- plasmacytoid lymphoma / immunocytoma [高血圧]	汎血球減少				
		1年5ヵ月前 投与24日前	発症。 多剤併用化学療法施行:(ピラルビシン塩酸塩d1、ビンデシン硫酸塩d1、エトポシドd1-5、プレドニゾロンd1-5)	投与1日目	本剤投与30分前にロキソプロフェンナトリウム、5分前にdHクロルフェニラミンマレイン酸塩をpre-medication。	
		投与4日目	汎血球減少発現。 白血球減少に対しレノグラスチムを処置。	投与11日目	本剤2回目投与。1回目と同じpre-medication 施行。	
		投与19日目	本剤3回目投与。1回目と同じpre-medication 施行。	投与25日目	汎血球減少回復。	
		投与26日目	本剤4回目投与。1回目と同じpre-medication 施行。 その後血球減少は認めなかった。			
		項目	投与1日目	投与4日目	投与6日目	投与8日目
		白血球($\times 10^3$)	10.5	1.7	13.6	5.3
		好中球(%)	89	61	80	64
		赤血球($\times 10^4$)	266	228	254	292
		血色素(g/dL)	8.7	7.3	8.6	9.6
		血小板($\times 10^4$)	14.3	7.3	15.8	20.4

併用薬	ピラルビシン塩酸塩、ビンデシン硫酸塩、エトポシド、プレドニゾン、ロキソプロフェンナトリウム、 <i>dl</i> -クロルフェニラミンマレイン酸塩、ニルバジピン、アロプリノール、イフェンプロジル酒石酸塩、ベタヒスチンメチル酸塩、エチゾラム、チクロピジン塩酸塩、ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩、酸化マグネシウム
-----	--

3) 遅発性好中球減少

好中球減少については、本剤の最終投与から4週間経過して発現する例が海外で報告されており、国内の市販後の使用においても同様の発現傾向を示す好中球減少の発現例が認められることから、本剤による治療期間中のみならず、治療終了後においても一層の注意喚起を図るために本項に追加した。

(平成16年11月4日付 厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡)

NHLに対する国内の市販後の使用において、本剤単独投与例として、本剤最終投与から4週以上経過して発現した好中球減少は5例の報告があり、その発現時期中央値は本剤最終投与後42日（6週）、範囲は28日（4週）～56日（8週）であった（改訂相談時）。

(参考)

本剤と遅発性好中球減少の発現機序については明確ではない。

しかしながら、本剤最終投与の7週～23週後（中央値：8週後）に重篤な好中球減少が発現した8症例に関する文献報告の中で、報告者らはその発症機序について、下記のように推定している。

「顆粒球、造血前駆（幹）細胞はCD20が発現していないため、本剤による直接的な副作用とは考えにくい。本剤投与によるBリンパ球傷害の回復期に新しい免疫系が出現し、好中球や造血前駆細胞を直接傷害する一過性の自己抗体の産生を引き起こす可能性も考えられる⁸⁰⁾。」

国内の市販後の使用において、本剤最終投与から、4週間以上経過して発現した好中球減少の経過を示す。

[国内症例]

年齢 性別	原疾患	副作用 経過及び処置	
		好中球減少	
30代 男性	非ホジキン リンパ腫 組織型： MALT lymphoma	投与6カ月前 投与1日目 投与8日目 投与15日目 投与23日目 （最終投与日） 終了42日後 終了43日後 終了62日後 終了65日後 終了66日後 終了73日後	非ホジキンリンパ腫発症。 本剤1回目投与（750mg）。 本剤2回目投与。 本剤3回目投与。 本剤4回目投与。 白血球数、好中球数の軽度な減少を認める。 放射線照射開始（照射範囲：上咽頭から鎖骨上窩）。 好中球減少悪化（白血球数1,800/mm ³ 、好中球0%）。この時点での放射線照射総量；24Gy。 好中球減少に対し、G-CSF（300μg）皮下投与。 白血球数8,100/mm ³ 、好中球48%に回復。 放射線照射終了（照射開始からの照射総量；34Gy）。

項目	投与 13日前	投与 1日目	投与 16日目	終了 9日後	終了 42日後	終了 50日後	終了 62日後	終了 66日後
白血球($\times 10^3$)	4.8	4.2	1.9	5.1	2.6	1.9	1.8	8.1
好中球(%)	63	62	15	63	49	26	0	48
リンパ球(%)	20	26	52	27	41	49	16	22
単球(%)	10	7	27	8	4	16	81	29
好酸球(%)	3	1	4	1	5	8	1	1
好塩基球(%)	4	4	2	0	0	1	2	0
赤血球($\times 10^4/\text{mm}^3$)	400	440	399	414	459	442	426	483
ヘモグロビン(g/dL)	12.6	13.8	12.6	12.9	14.1	13.2	12.8	14.2
ヘマトクリット(%)	36.5	40.5	37.0	38.7	42.5	40.3	38.6	43.1
血小板($\times 10^4/\text{mm}^3$)	26.6	35.5	20.4	33.5	29.0	31.5	19.3	25.2
AI-P(IU)	229	263	219	231	362	335	256	248
LDH(IU)	147	196	149	164	160	144	108	160
CRP(mg/dL)	0.2	0.2	0.2	0.1	0.1	0.1	—	5.2

併用薬 —

臨床試験、市販後使用成績調査、製造販売後臨床試験における血球減少の発現状況は、「Ⅷ.5. 重要な基本的注意とその理由 11.1.6」の項参照。

11.1.7 感染症(43.1%)

細菌、真菌、あるいはウイルスによる重篤な感染症(敗血症、肺炎等)があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。[8.6、9.1.4 参照]

(解説)

従来、感染症については、重大な副作用の血球減少の項目において重篤な血球減少に合併する可能性のある症状として記載していたが、細菌、ウイルス、真菌感染による重篤な感染症が多く報告されていることから本項目を独立させ、感染症に対する一層の注意喚起を図ることとした(平成21年1月9日付 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知第0109001号)。(「Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由 8.6」の項参照)

121ページ以降に、国内の市販後の使用において敗血症及び肺炎を発現した症例の経過を示す。

多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎患者を対象とした海外臨床試験(160ページ参照)において、リツキシマブを投与された被験者の62%で感染症が発現している。主な感染症は、上気道感染、尿路感染、帯状疱疹であった。グレード3以上の感染症は7%に発現し、主に肺炎が認められた。

小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(頻回再発型又はステロイド依存性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験においては、リツキシマブを投与された被験者の90.7%で感染症の副作用が発現しており、主に上気道感染等が認められた(161~162ページ参照)。このうちグレード3以上の感染症は5例であり、蜂巣炎(2例)、胃腸炎(2例)、菌肉感染(1例)が認められた。

○発現時期

B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内の市販後の使用において、重篤な感染症(肝炎ウイルスを除く)は1,117例報告されている。1,117例中991例において癌化学療法剤や免疫抑制剤が併用されていた。1,117例のうち、発現日までの期間が算出できる620例における病原体感染原因別の発現時期を示す(2023年5月17日現在)。

病原体	症例数*1	発現時期*2	
		中央値(日)	範囲
ウイルス*3	249	95	1日~7年3ヵ月

病原体	症例数*1	発現時期*2	
		中央値 (日)	範囲
細菌	156	67	4日～6年
真菌	84	89.5	8日～約6年8ヵ月
原虫・藻類	5	240	31日～510日
不明	186	69.5	0日～約6年7ヵ月

* 1: 重複感染例が存在するため、各病原体の和は620例と一致していない。

* 2: リツキシマブ投与開始から発現までの期間(発現時期が判明している620例のデータ)

* 3: 肝炎ウイルスを除く。

○発現頻度

国内外の臨床試験及び使用成績調査における感染症の有害事象発現状況は下表中のとおり。

また、国内市販後の使用においても、本剤との因果関係が否定されない重篤な感染症が報告されている。

試験	発現頻度	
Indolent NHL寛解導入療法 ¹ の国内臨床試験 (試験番号: IDEC-C2B8-2)	Grade3 感染症 1.3% (2/157例) (2試験の合算値)	帯状疱疹: 1例 呼吸器感染症: 1例
Aggressive NHL寛解導入療法 ¹ の国内臨床試験 (試験番号: IDEC-C2B8-3)		
Indolent NHL維持療法 ¹ の国内臨床試験 (試験番号: IDEC-C2B8-6)	Grade3 感染症 9.7% (6/62例)	好中球減少性感症: 2例 膀胱炎、腎盂腎炎、口腔ヘルペス、 肺炎、播種性帯状疱疹、肺真菌症: 各1例
		Grade1/2 鼻咽頭炎 寛解導入期: 17.7% (11/62例) 維持療法期: 51.7% (30/58例)
国内市販後使用成績調査 (プロトコルNo.: 01NHL001、04NHL001) 製造販売後臨床試験 (試験番号: IDEC-C2B8-5)	重篤な感染症 2.8% (111/3,964例) ※ただし、B型肝炎に由来する事象を含む (3試験の合算値)	
CLLの国内臨床試験 (試験番号: IDEC-C2B8-CL1)	鼻咽頭炎: 28.6% (2/7例) 咽頭炎: 14.3% (1/7例) (すべてGrade2 以下)	
活動性ANCA関連血管炎を対象とした 海外臨床試験(試験番号: NCT00104299)	Grade3 以上感染症: 15.2%	
小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する 医師主導治験(試験番号: RCRNS-01)	Grade3/4 感染症: 12.9% (4/31例)	
小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する 薬物動態試験(試験番号: RCRNS-02)	Grade3/4 感染症: 4.3% (1/23例)	
全身性強皮症の国内臨床試験 (試験番号: IDEC-C2B8*)	・第1クール 発現なし ・第2クール(本剤再投与) 発現なし ・第2クール(第1クールプラセボ、第2クール本剤投与) Grade3 肺炎球菌性肺炎: 2.2% (1/20例)	
難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の 国内臨床試験(試験番号: KCTR-D006)	Grade3 肺炎: 5.0% (1/20例) Grade3 細菌性関節炎: 5.0% (1/20例)	
視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防に対する 国内臨床試験(試験番号: RIN-1)	Grade3 爪感染: 5.3% (1/19例)	
ABO血液型不適合腎移植に関する一般臨床試験 (試験番号: IDEC-C2B8-T1)	Grade3 感染症 25.0% (5/20例)	サイトメガロウイルス感染: 2例 鼻咽頭炎、尿路感染、帯状疱疹: 各 1例
ABO血液型不適合肝移植に関する 国内後方視的調査 ¹⁾	感染症による死亡 8.1% (3/37例)	細菌感染症: 1例 真菌感染症: 1例 C型肝炎急性増悪(劇症肝炎): 1例

試験	発現頻度
	Grade3/4 細菌感染症 16.2%(6/37例)
腎移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制に対する 国内臨床試験(試験番号:IDEC-C2B8-T2)	Grade3 腎盂腎炎:4.2%(1/24例) Grade3 急性腎盂腎炎:4.2%(1/24例) Grade3 アデノウイルス感染:4.2%(1/24例)
腎移植時の抗体関連型拒絶反応の治療に対する 国内臨床試験(試験番号:IDEC-C2B8-T3)	Grade3 膀胱炎:3.6%(1/28例)

*: 全身性強皮症を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験で第1クール(二重盲検:本剤又はプラセボを投与)及び第2クール(非盲検:本剤投与)から構成される。

○発現機序

一般に生体は、好中球、マクロファージなどによる自然免疫及びリンパ球による獲得免疫により感染症の発症を抑えている。リツキシマブ投与によりBリンパ球の枯渇(場合により、これに伴う免疫グロブリン値の低下)が生じ、また、リツキシマブの副作用である白血球減少、好中球減少が発現した場合、上記免疫機構が破綻し、感染症が発現しやすくなると考えられる。さらに、CHOP療法やプリン誘導体含有レジメンなどの癌化学療法剤、長期間にわたるステロイドの投与及び免疫抑制剤の併用により、骨髄抑制や免疫抑制状態になり、感染症発現のリスクが高まると考えられる。

○観察項目

本剤の治療期間中及び治療終了後は、体温、呼吸数、脈拍やCRPを測定するなど患者の状態に十分、注意すること。

[国内症例]

年齢 性別	原疾患	副作用 経過及び処置			
		敗血症 投与1日目 本剤投与30分前にスルピリン水和物、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウムをpre-medication。 投与8日目 本剤2回目投与。1回目と同じpre-medication 施行。 投与15日目 本剤3回目投与。1回目と同じpre-medication 施行。 投与22日目 本剤4回目投与。1回目と同じpre-medication 施行。 (投与終了日) 終了2日後 エトポシド(900mg)投与開始。 終了4日後 エトポシド投与終了。 終了10日後 好中球減少、血小板減少に伴い敗血症発現。 抗生物質投与。好中球減少に対しレノグラステム投与、血小板減少に対し血小板輸血処置を行う。 終了14日後 敗血症軽快。			
40代 男性	非ホジキン リンパ腫 組織型: Follicular mixed cell				
項目	投与 21日目	終了 3日後	終了 10日後	終了 12日後	終了 14日後
白血球(×10 ³)	6.08	6.01	0.64	0.91	6.3
好中球(%)	60.0	70.8	2.0	0	44.0
血色素(g/dL)	15.6	13.0	12.5	11.6	12.3
血小板(×10 ⁴)	22.1	19.4	3.3	4.0	5.3
CRP(mg/dL)	0.32	0.18	2.8	17.25	7.83
併用薬	エトポシド、スルピリン水和物、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム				

[国内症例]

年齢 性別	原疾患 [合併症]	副作用	
		経過及び処置	
70代 男性	非ホジキン リンパ腫 組織型： Diffuse large B-cell lymphoma [C型肝炎]	肺炎、白血球減少 (本剤投与前) 投与1日目 本剤 (520mg) 1回目投与。 投与8日目 CHOP療法 (ビンクリスチン硫酸塩、ドキソルビシン塩酸塩、シクロホスファミド水和物、プレドニゾロン) 施行。 投与29日目 本剤 (520mg) 2回目投与。 投与30日目 CHP療法 (ビンクリスチン硫酸塩、シクロホスファミド水和物、プレドニゾロン) 施行。 投与50日目 本剤 (500mg) 3回目投与。 投与51日目 CHP療法 (ビンクリスチン硫酸塩、シクロホスファミド水和物、プレドニゾロン) 施行。 投与71日目 本剤 (500mg) 4回目投与。 投与92日目 本剤 (500mg) 5回目投与。 投与99日目 本剤 (500mg) 6回目投与。 投与106日目 本剤 (500mg) 7回目投与。 投与114日目 本剤 (500mg) 8回目投与。 (投与終了日) 終了13日後 白血球減少発現。胸部CTにて両下肺野に陰影、CT上不均一なスリガラス状陰影。 終了14日後 BAL施行し、ニューモシスチスDNA陽性。スルファメトキサゾール・トリメトプリム投与開始。(症状：37℃前半の発熱、疲労、食欲不振) 終了15日後 抗生剤を併用。 終了18日後 呼吸状態悪化するため、メチルプレドニゾロンによるパルス療法施行。白血球減少回復。 終了22日後 左肺野に陰影拡大。 終了28日後 死亡(死因：肺炎)	

項目	投与 91日目	投与 98日目	投与 105日目	投与 終了日	終了 13日後	終了 14日後	終了 15日後	終了 18日後
体温 (°C)	36.2	36.6	36.1	—	36.6	—	—	—
白血球 (×10 ³)	5.8	5.4	5.4	3.9	1.5	—	3.0	7.9
好中球 (%)	67.0	—	80.0	54.0	49.0	—	—	—
好酸球 (%)	5.0	—	4.0	6.0	1.0	—	—	—
好塩基球 (%)	0.0	—	0.0	0.0	1.0	—	—	—
単球 (%)	18.0	—	5.0	20.0	19.0	—	—	—
リンパ球 (%)	10.0	—	11.0	19.0	28.0	—	—	—
CRP (mg/dL)	0.3	0.5	0.4	0.9	1.7	—	4.9	1.5
IgG (mg/dL)	—	—	—	—	—	1459	—	—
IgA (mg/dL)	—	—	—	—	—	306	—	—
IgM (mg/dL)	—	—	—	—	—	33	—	—

併用薬 | ビンクリスチン硫酸塩、ドキソルビシン塩酸塩、シクロホスファミド水和物、プレドニゾロン

11.1.8 進行性多巣性白質脳症 (PML) (頻度不明)

本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(解説)

進行性多巣性白質脳症(PML: progressive multifocal leukoencephalopathy)は、健康人の約80%が潜在的に保有しているJCウイルス(ポリオーマウイルス)の活性化により発症するとされており、中枢神経系感染によって起こる脱髄性疾患である。エイズ、血液系悪性腫瘍など免疫能不全となる疾患への罹患、免疫を抑制する薬剤投与などが要因となることが知られている。

2006年12月米国において「全身性エリテマトーデス*(SLE)患者2名にPMLが発症した」との注意喚起文書が配布さ

れ、それ以降も欧米では「血管炎」「関節リウマチ¹」患者におけるPML発症に関する注意喚起文が配布されている。これら欧米における自己免疫疾患患者でのPML発症例は、免疫抑制剤の投与も行われているが、本剤の免疫抑制作用によりJCウイルスが再活性化した可能性も考えられる。

国内の市販後においてもPML発症が報告されたため、欧米での注意喚起文書配布やCCDS、海外添付文書記載状況を踏まえ、重大な副作用に本項目を新設し、PMLについてより一層の注意喚起を行うこととした(平成21年1月9日付 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知 第0109001号)。

なお、自発報告又は海外において報告された頻度を算出できない副作用のため頻度不明とした。

*: 全身性エリテマトーデス、関節リウマチは、国内においては効能又は効果未承認の疾患である。

○発現頻度

国内の臨床試験、市販後使用成績調査、市販後臨床試験において、PMLの発現は確認されていない。

国内市販後の使用においては、B細胞性非ホジキンリンパ腫の適応を対象とした再審査期間中(2001年6月20日～2011年6月19日)に13例のPMLが報告され、その後の報告を含めると、本剤との関連が否定されないPMLは50例報告されている(2023年5月17日現在)。

○症状

初発症状は片麻痺、知能障害、視力障害、意識障害、言語障害、性格変化・行動異常、歩行痙攣、情動障害、顔面筋麻痺、頭痛、めまいなど大脳症状が中心であり、限局性の症状が徐々に拡大する。また、経過中にみられる主要症候は片麻痺又は四肢麻痺、知能低下、意識障害、顔面筋麻痺、嚥下障害、構音障害、尿失禁、失語、失認、半盲、痙攣、視神経萎縮、失行、Balint症候群、知覚障害、Gerstmann症候群、情動障害、小脳失調などである。

○診断

PMLの診断は、上記の臨床症状のほか、MRI又はCTによる画像診断、脳脊髄液からのPCRによるJCウイルスの検出が中心となる。

○対処法

上記臨床症状の発現に注意し、異常を認めた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、本剤の投与を速やかに中止し、適切な処置を行うこと。

国内での市販後の使用で発症したPML 2症例の経過を示す。

[国内症例]

年齢 性別	原疾患	副作用																																																																			
		経過及び処置																																																																			
40代 女性	非ホジキン リンパ腫 組織型： Diffuse large B-cell lymphoma	<p>進行性多巣性白質脳症、ニューモシスチス肺炎 (本剤投与前) 投与約3カ月前 投与28日前</p> <p>投与7日前 投与1日目</p> <p><u>投与13日目</u> 投与15日目 投与28日目 投与34日目 投与36日目 投与50日目 (投与終了日)</p> <p>終了5日後 終了24日後</p> <p>終了30日後</p> <p>終了38日後 終了48日後</p> <p>終了82日後</p> <p>終了83日後</p> <p>終了112日後 終了114日後</p>	<p>節外病変：左腸骨、Bulky disease 有り 非ホジキンリンパ腫と診断。 CHOP (ビンクリスチン硫酸塩、ドキソルビシン塩酸塩、シクロホスファミド水和物、プレドニゾロン) 療法 1 コース目施行。</p> <p>CHOP 2 コース目施行。 本剤 (500mg) 1 回目投与。前投薬として d-クロルフェニラミンマレイン酸塩、アセトアミノフェンを投与。以後、本剤投与時同様の前投薬施行。</p> <p>本剤 (500mg) 2 回目投与。以後、複視、ふらつき自覚。</p> <p>CHOP 3 コース目施行。 本剤 (500mg) 3 回目投与。</p> <p>本剤 (500mg) 4 回目投与。</p> <p>CHOP 4 コース目施行。 本剤 (500mg) 5 回目投与。</p> <p>CHOP 5 コース目施行。 熱発と徐々に増悪するふらつきのため、緊急入院。MRI 施行し、小脳・脳幹に病変を認める。ふらつきは、小脳失調であった。</p> <p>当初は脳炎として対処したが、急激に呼吸状態悪化し、CT 及び気管支鏡検査 (BAL) でカリニ肺炎と診断。カリニ肺炎が発熱の原因であった。スルファメトキサゾール・トリメトプリム投与開始したが、人工呼吸管理にまで至った。</p> <p>治療奏効し、呼吸器より離脱。 スルファメトキサゾール・トリメトプリム治療終了後、CT でも活動性の病変認めず、カリニ肺炎治癒と判断。</p> <p>カリニ肺炎改善後も小脳失調だけでなく、右反回神経麻痺、顔面神経麻痺、球麻痺、錐体路障害が進行。MRI では脱髄所見で、進行性多巣性白質脳症 (PML) 疑い。髄液から JC ウイルスが検出され、PML と診断した。</p> <p>シタラビン 2mg/kg を 5 日間開始。しかし、PML の進行止まらず、神経症状は進行。球麻痺進行から誤嚥性肺炎くりかえす。肺炎が落ち着いたのをみて、シタラビン 20mg 髄注施行。 進行治まらず、呼吸状態悪化し、死亡。</p>																																																																		
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>投与 39 日前</th> <th>投与 1 日前</th> <th>投与 28 日目</th> <th>投与 34 日目</th> <th>投与 50 日目</th> <th>終了 24 日後</th> <th>終了 30 日後</th> <th>終了 48 日後</th> <th>終了 82 日後</th> <th>終了 91 日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>白血球 (×10³)</td> <td>7.3</td> <td>6.4</td> <td>3.8</td> <td>7.0</td> <td>1.9</td> <td>9.2</td> <td>9.9</td> <td>5.1</td> <td>3.3</td> <td>2.2</td> </tr> <tr> <td>好中球 (%)</td> <td>89.0</td> <td>95.0</td> <td>85.0</td> <td>86.0</td> <td>67.0</td> <td>91.0</td> <td>—</td> <td>81.0</td> <td>70.0</td> <td>60.0</td> </tr> <tr> <td>リンパ球 (%)</td> <td>5.0</td> <td>5.0</td> <td>9.0</td> <td>5.0</td> <td>18.0</td> <td>5.0</td> <td>—</td> <td>7.0</td> <td>18.0</td> <td>23.0</td> </tr> <tr> <td>血小板 (×10⁴)</td> <td>38.2</td> <td>42.4</td> <td>33.6</td> <td>40.9</td> <td>30.0</td> <td>37.5</td> <td>41.2</td> <td>28.8</td> <td>34.0</td> <td>15.4</td> </tr> <tr> <td>CRP (mg/dL)</td> <td>1.7</td> <td><0.1</td> <td>1.3</td> <td>1.6</td> <td>1.7</td> <td>16.5</td> <td>23.4</td> <td>0.1</td> <td><0.1</td> <td>0.2</td> </tr> </tbody> </table>	項目	投与 39 日前	投与 1 日前	投与 28 日目	投与 34 日目	投与 50 日目	終了 24 日後	終了 30 日後	終了 48 日後	終了 82 日後	終了 91 日後	白血球 (×10 ³)	7.3	6.4	3.8	7.0	1.9	9.2	9.9	5.1	3.3	2.2	好中球 (%)	89.0	95.0	85.0	86.0	67.0	91.0	—	81.0	70.0	60.0	リンパ球 (%)	5.0	5.0	9.0	5.0	18.0	5.0	—	7.0	18.0	23.0	血小板 (×10 ⁴)	38.2	42.4	33.6	40.9	30.0	37.5	41.2	28.8	34.0	15.4	CRP (mg/dL)	1.7	<0.1	1.3	1.6	1.7	16.5	23.4	0.1	<0.1	0.2	
項目	投与 39 日前	投与 1 日前	投与 28 日目	投与 34 日目	投与 50 日目	終了 24 日後	終了 30 日後	終了 48 日後	終了 82 日後	終了 91 日後																																																											
白血球 (×10 ³)	7.3	6.4	3.8	7.0	1.9	9.2	9.9	5.1	3.3	2.2																																																											
好中球 (%)	89.0	95.0	85.0	86.0	67.0	91.0	—	81.0	70.0	60.0																																																											
リンパ球 (%)	5.0	5.0	9.0	5.0	18.0	5.0	—	7.0	18.0	23.0																																																											
血小板 (×10 ⁴)	38.2	42.4	33.6	40.9	30.0	37.5	41.2	28.8	34.0	15.4																																																											
CRP (mg/dL)	1.7	<0.1	1.3	1.6	1.7	16.5	23.4	0.1	<0.1	0.2																																																											
併用薬	ビンクリスチン硫酸塩、ドキソルビシン塩酸塩、シクロホスファミド水和物、プレドニゾロン、オキセサゼイン、ラニチジン塩酸塩、d-クロルフェニラミンマレイン酸塩、アセトアミノフェン																																																																				

[国内症例]

年齢 性別	原疾患	副作用	
		経過及び処置	
70代 男性	非ホジキン リンパ腫 組織型： Follicular mix	進行性多巣性白質脳症 投与4年2ヵ月前 投与3年8ヵ月前 投与3年2ヵ月前 投与1日目 投与23日目 投与51日目 投与115日目 (投与終了日) 終了5ヵ月後 終了6ヵ月後 終了8ヵ月後 終了9ヵ月後 終了10ヵ月後	非ホジキンリンパ腫と診断。 CHOP (ビンクリスチン硫酸塩、ドキシソルピシン塩酸塩、シクロホスファミド水和物、プレドニゾロン) 療法8コース施行。 非ホジキンリンパ腫再発。 本剤 (600mg) + FND (リン酸フルダラビン、ミトキサントロン塩酸塩、リン酸デキサメタゾンナトリウム) 療法1コース目施行。 本剤 (600mg) + FND療法2コース目施行。 本剤 (600mg) + FND療法3コース目施行。 本剤 (600mg) + COP (シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩、プレドニゾロン) 療法施行。 構音障害出現。 呂律障害、失語、右半身麻痺出現。MRI実施 (所見：左頭頂葉にT1 Low、T2 High areaを認める)。進行性多巣性白質脳症と診断。 症状進行 (症状：片麻痺、知能低下、意識障害、嚥下障害、構音障害、尿失禁、失語、失認)。髄液所見正常。 MRIにて、左頭頂葉～右頭頂葉にびまん性T2 High areaの広がりあり、造影CTにて同部位は造影されず。 脳脊髄液PCRにて、JCウイルス陽性。 腰椎穿刺：髄液所見なし。意識混濁し、高熱続く。 呼吸不全にて死亡。
併用薬	リン酸フルダラビン、ミトキサントロン塩酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩、プレドニゾロン		

11.1.9 間質性肺炎 (頻度不明)

(解説)

国内の市販後調査において、間質性肺炎を発現した症例が報告されている。これらの症例は、基礎疾患や併用薬剤の影響が考えられるものの、本剤との因果関係が否定できないことから、また発現時期が必ずしも本剤の初回投与後だけでなく、本剤の2回目以降にも間質性肺炎が発現した症例が報告されていることから、infusion reactionとは区別して注意喚起を行うため、「重大な副作用」の項に「間質性肺炎」の項を追加した。(平成14年10月30日付 厚生労働省医薬局安全対策課長通知 第1030001号)

なお、自発報告又は海外において報告された頻度を算出できない副作用のため頻度不明とした。

○発現頻度

国内の臨床試験及び使用成績調査における間質性肺炎の有害事象発現状況は下表中のとおり。

また、国内市販後の使用においても、本剤との因果関係が否定されない重篤な間質性肺炎が報告されている。

試験	発現頻度(重篤)
Indolent NHL寛解導入療法の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-2)	発現なし
Aggressive NHL寛解導入療法の国内臨床試験 (試験番号IDEC-C2B8-3)	発現なし
Indolent NHL維持療法の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-6)	発現なし
未治療NHL 90日間投与の国内臨床試験	発現なし

試験	発現頻度(重篤)
(試験番号:IDEC-C2B8-L7)	
国内市販後使用成績調査 (プロトコルNo.:01NHL001、04NHL001) 製造販売後臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-5)	0.5%(21/3,964例) (3試験の合算値、重篤例のみ)
CLLの国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-CL1)	発現なし
小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する医師 主導治験(試験番号:RCRNS-01)	発現なし
小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する薬物 動態試験(試験番号:RCRNS-02)	発現なし
全身性強皮症の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8)	発現なし
難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の 国内臨床試験(試験番号:KCTR-D006)	発現なし
視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防に対する国 内臨床試験(試験番号:RIN-1)	発現なし
ABO血液型不適合腎移植に関する一般臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-T1)	発現なし
腎移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制に対する 国内臨床試験(試験番号:IDEC-C2B8-T2)	発現なし
腎移植時の抗体関連型拒絶反応の治療に対する 国内臨床試験(試験番号:IDEC-C2B8-T3)	発現なし

○対処法

異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

国内の市販後の使用において報告された間質性肺炎を発現した症例の経過を示す。

[国内症例]

年齢 性別	原疾患	副作用	
		経過及び処置	
30代 女性	非ホジキン リンパ腫 組織型：Small lymphocytic	間質性肺炎 6年6ヵ月前 発症。 1ヵ月前 胸部X線、CT所見で縦隔リンパ節腫大、胸水貯留を確認。 18日前 CHOP療法施行（シクロホスファミド水和物1g/d 1、ドキシソルビシン塩酸塩70mg/d 1、ビンクリスチン硫酸塩2mg/d 1、プレドニゾロン70 mg/d 1-5）。 投与1日目 本剤投与30分前にイブプロフェン、クロルフェニラミンマレイン酸塩をpre-medication。本剤（520mg）1コース目投与。 3時間後 咽頭浮腫発現。投与速度を減速し、同日回復。 12時間後 発熱、悪寒発現。スルピリン水和物処置にて、悪寒は回復。 投与2日目 発熱回復。 投与3日目 CHOP療法施行（2コース目）。 投与22日目 本剤投与30分前にイブプロフェン、クロルフェニラミンマレイン酸塩をpre-medication。本剤（520mg）2コース目投与。 投与25日目 CHOP療法施行（3コース目）。 投与61日目 本剤投与30分前にイブプロフェン、クロルフェニラミンマレイン酸塩をpre-medication。本剤（520mg）3コース目投与。 (投与中止日) 中止2日後 CHOP療法施行（4コース目）。 中止18日後 間質性肺炎発現（症状：乾性咳嗽、息切れ、捻髪音）。PaO ₂ ：52.5mmHg、水痘（播種性）発現（所見：全身に水疱を伴う皮疹が発現）。 中止19日後 胸部X線、CT像より間質性肺炎と診断（所見：全肺野に広範なスリガラス様陰影）。 間質性肺炎、水痘に対しメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム1g 3d、アシクロビル1.5g-750mg 8dを処置。 中止20日後 PaO ₂ ：37.5mmHg。 中止21日後 喀痰よりherpes zoster ウイルスDNAをPCR法にて検出。 中止26日後 SaO ₂ ：98%。 中止27日後 水痘回復。 中止31日後 間質性肺炎回復。 胸部X線所見：軽度のスリガラス影のみ残存。 胸部CT所見：スリガラス影は著明に改善。中葉4区を中心に軽度のスリガラス影が残存。	
併用薬	シクロホスファミド水和物、ドキシソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩、プレドニゾロン、イブプロフェン、クロルフェニラミンマレイン酸塩		

11.1.10 心障害(10.2%)

心室性あるいは心房性の不整脈、狭心症、心筋梗塞が報告されている。[9.1.1 参照]

(解説)

海外の市販後の使用において、本剤の投与により不整脈、狭心症等の心機能障害が悪化もしくは再発した症例が報告されている。

点滴中又は点滴直後に心電図、心エコー等によるモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

これらの症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

○発現頻度

国内の臨床試験及び使用成績調査における心障害の有害事象発現状況は下表中のとおり。

また、国内市販後の使用においても、本剤との因果関係が否定されない重篤な心障害が報告されている。

試験	発現頻度
Indolent NHL寛解導入療法の国内臨床試験	発現なし

試験	発現頻度
(試験番号: IDEC-C2B8-2)	
Aggressive NHL寛解導入療法の国内臨床試験 (試験番号: IDEC-C2B8-3)	発現なし
Indolent NHL維持療法の国内臨床試験 (試験番号: IDEC-C2B8-6)	Grade3 狭心症: 1.6% (1/62例)
未治療NHL 90分間投与の国内臨床試験 (試験番号: IDEC-C2B8-L7)	Grade1 上室性不整脈: 3.1%(1/32例)
国内市販後使用成績調査 (プロトコルNo.: 01NHL001, 04NHL001) 製造販売後臨床試験 (試験番号: IDEC-C2B8-5)	心臓障害: 1.1% (42/3,964例) (3試験の合算値、重篤例のみ)
CLLの国内臨床試験 (試験番号: IDEC-C2B8-CL1)	発現なし
小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する医師 主導治験(試験番号: RCRNS-01)	発現なし
小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する薬物 動態試験(試験番号: RCRNS-02)	発現なし
全身性強皮症の国内臨床試験 (試験番号: IDEC-C2B8)	Grade2 以下の発現あり
難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の 国内臨床試験(試験番号: KCTR-D006)	発現なし
視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防に対する 国内臨床試験(試験番号: RIN-1)	発現なし
ABO血液型不適合腎移植に関する一般臨床試験 (試験番号: IDEC-C2B8-T1)	発現なし
腎移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制に対する 国内臨床試験(試験番号: IDEC-C2B8-T2)	Grade2 以下の発現あり
腎移植時の抗体関連型拒絶反応の治療に対する 国内臨床試験(試験番号: IDEC-C2B8-T3)	Grade2 以下の発現あり

海外の市販後の使用において報告された心障害を発現した症例の経過を示す。

[外国症例]⁸¹⁾

年齢 性別	原疾患 [合併症]	副作用	
		経過及び処置	
63歳 男性	ろ胞性 リンパ腫 [高血圧、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化性 心血管疾患]	心筋梗塞 投与開始 ～30分後 (不明) 5日後	本剤投与開始 狭心痛発現。ニトログリセリン投与、症状消失。 本剤投与終了。バイタルサイン安定。 心筋梗塞のため入院。 右冠動脈閉塞を確認。冠動脈バイパス手術実施。
既往歴	心筋梗塞 (本剤投与 4 ヶ月前)		

11.1.11 腎障害(頻度不明)

血清クレアチニン上昇(0.8%)、BUN上昇(2.3%)等の腎障害があらわれることがあり、透析を必要とする腎障害が報告されている。尿量減少、血清クレアチニンやBUNの上昇が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(解説)

海外の市販後の使用において、透析を必要とする重篤な腎障害が報告され、死亡に至った例がある。特に腫瘍崩壊

症候群が発現した患者、末梢血液中に腫瘍があるなど腫瘍量の多い患者及びシスプラチンと併用した患者において報告されている。

なお、自発報告又は海外において報告された頻度を算出できない副作用のため頻度不明とした。

○予防・対処法

本剤投与後は血清中電解質(Na、K、Cl、P、Ca等)、腎機能検査(BUN、クレアチニン、尿酸)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

○発現頻度

国内の臨床試験及び使用成績調査における腎障害の有害事象発現状況は下表中のとおり。

また、国内市販後の使用においても、本剤との因果関係が否定されない重篤な腎障害が報告されている。

試験	発現頻度(重篤)
Indolent NHL寛解導入療法の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-2)	Grade2 以下の発現あり
Aggressive NHL寛解導入療法の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-3)	Grade2 以下の発現あり
Indolent NHL維持療法の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-6)	Grade2 以下の発現あり
未治療NHL 90日間投与の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-L7)	発現なし
国内市販後使用成績調査 (プロトコルNo.:01NHL001、04NHL001) 製造販売後臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-5)	腎および尿路障害:0.5%(20/3,964例) ※ただし、腫瘍崩壊症候群に由来する事象を含む (3試験の合算値、重篤例のみ)
CLLの国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-CL1)	Grade2 以下の発現あり
小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する医師 主導治験(試験番号:RCRNS-01)	Grade2 以下の発現あり
小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する薬物 動態試験(試験番号:RCRNS-02)	Grade2 以下の発現あり
全身性強皮症の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8*)	・第1クール Grade4 腎機能障害:3.6%(1/28例) ・第2クール 発現なし
難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の 国内臨床試験(試験番号:KCTR-D006)	Grade2 以下の発現あり
視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防に対する 国内臨床試験(試験番号:RIN-1)	発現なし
ABO血液型不適合腎移植に関する一般臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-T1)	Grade4 腎機能障害:5.0%(1/20例) ※ドナーに由来する動脈硬化に起因し、本剤との関連は 否定されている。
ABO血液型不適合肝移植に関する 国内後方視的調査 ¹⁾	Grade4 腎機能障害(急性腎不全):2.7%(1/37例) 重篤BUN上昇:2.7%(1/37例)
腎移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制に対する 国内臨床試験(試験番号:IDEC-C2B8-T2)	Grade3 巣状分節性糸球体硬化症:4.2%(1/24例)
腎移植時の抗体関連型拒絶反応の治療に対する 国内臨床試験(試験番号:IDEC-C2B8-T3)	発現なし

*: 全身性強皮症を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験で第1クール(二重盲検:本剤又はプラセボを投与)及び第2クール(非盲検:本剤投与)から構成される。

腫瘍崩壊症候群については「VIII.1.警告内容とその理由 1.3」の項参照。

11.1.12 消化管穿孔・閉塞(頻度不明)

異常が認められた場合は、直ちにX線、CT検査等を実施して出血部位、穿孔・閉塞所見の有無を確認し、適切な処置を行うこと。[8.7 参照]

(解説)

国内の市販後の使用において、胃、小腸、十二指腸等の消化管穿孔が報告されている。ほとんどが穿孔部位に原疾患病変を有していた症例であり、原疾患病変への治療効果に伴って認められた事象と考えられる。しかしながら、穿孔は意図しない事象であり、腹膜炎等重篤な経過をたどることが考えられることから、重大な副作用に追記して注意喚起することとした。

(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 第1221001号)

また、国内市販後の使用において、消化管閉塞についても報告があるが、本剤との因果関係が強く疑われる症例はなかった。しかし海外添付文書(米国、カナダ、オーストラリア)に記載されていることから、追記して注意喚起することとした(2013年6月自主改訂)。

なお、自発報告又は海外において報告された頻度を算出できない副作用のため頻度不明とした。〔VIII.5. 重要な基本的注意とその理由 8.7〕の項参照)

11.1.13 血圧下降(6.2%)

一過性の血圧下降が発現することがある。[10.2 参照]

(解説)

海外の臨床試験において降圧剤を使用中の患者に投与した際、一時的に血圧が80/40mmHgまで低下した症例などが報告されている。また、国内の低悪性度又はろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マンツル細胞リンパ腫を対象とした臨床第Ⅱ相試験および国内の中・高悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした臨床第Ⅱ相試験においても157例中18例(11.5%、グレード1が17例、グレード2が1例)に血圧下降を認めていることから設定した。このような患者に投与する場合には、患者の状態を十分に観察することとし、血圧下降が発現した場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

○発現頻度

国内の臨床試験及び使用成績調査における血圧下降の発現状況は下表中のとおり。

また、国内市販後の使用においても、本剤との因果関係が否定されない重篤な血圧下降が報告されている。

試験	発現頻度(重篤)
Indolent NHL寛解導入療法の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-2)	Grade2 以下の発現あり
Aggressive NHL寛解導入療法の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-3)	
Indolent NHL維持療法の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-6試験)	Grade2 以下の発現あり
未治療NHL 90分間投与の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-L7)	発現なし
国内市販後使用成績調査 (プロトコルNo.:01NHL001、04NHL001) 製造販売後臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-5)	1.1%(45/3,964例) (3試験の合算値、重篤例のみ)
CLLの国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-CL1)	Grade2 以下の発現あり

試験	発現頻度(重篤)
小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する医師主導治験(試験番号:RCRNS-01)	Grade2 以下の発現あり
小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する薬物動態試験(試験番号:RCRNS-02)	Grade2 以下の発現あり
全身性強皮症の国内臨床試験(試験番号:IDEC-C2B8)	発現なし
難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の国内臨床試験(試験番号:KCTR-D006)	発現なし
視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防に対する国内臨床試験(試験番号:RIN-1)	発現なし
ABO血液型不適合腎移植に関する一般臨床試験(試験番号:IDEC-C2B8-T1)	Grade3 血圧下降:5.0%(1/20例)
ABO血液型不適合肝移植に関する国内後方視的調査 ¹⁾	Grade3/4 血圧下降:8.1%(3/37例)
腎移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制に対する国内臨床試験(試験番号:IDEC-C2B8-T2)	Grade2 以下の発現あり
腎移植時の抗体関連型拒絶反応の治療に対する国内臨床試験(試験番号:IDEC-C2B8-T3)	Grade2 以下の発現あり

11.1.14 可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状(頻度不明)

可逆性後白質脳症症候群(症状:痙攣発作、頭痛、精神症状、視覚障害、高血圧等)があらわれることがある。また、本剤の治療終了後6ヵ月までの間に、失明、難聴等の視聴覚障害、感覚障害、顔面神経麻痺等の脳神経障害が報告されている。

(解説)

自発報告又は海外において報告された頻度を算出できない副作用のため頻度不明とした。

1) 可逆性後白質脳症症候群(Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome:RPLS)*

可逆性後白質脳症症候群がCCDSに追記されたことに加え、国内でも本剤との因果関係が否定できない症例が2例報告されたため、本項目に追記することとした。(平成22年9月28日付 厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡)

*:「頭痛、意識障害、けいれん、視力障害」を主徴とし、画像上、後頭葉白質を中心に病変がみられ、症状が著明に軽快・消失する症例について可逆性後白質脳症(RPL)と報告されたがその病態はまだ十分解明されておらず、その後、可逆性でない症例なども報告されている。(重篤副作用疾患別対応マニュアル(厚生労働省)「白質脳症」より抜粋)

○発現頻度

国内の臨床試験及び使用成績調査において、RPLSの発現は確認されていない。

国内市販後の使用においては、本剤との因果関係が否定されないRPLSが報告されている。

○発現機序

急激な血圧上昇等の要因により、血液脳関門(Blood-Brain-Barrier:BBB)が破綻することによって、血管透過性が亢進し、蛋白や血漿成分が血管外に漏出して血管性浮腫、白質障害が引き起こされると推定されている。一方で、シクロスポリンやタクロリムスといった免疫抑制剤については、血管内皮細胞障害による血液脳関門の障害が白質病変の原因となっている可能性が考えられている⁸²⁾。しかし、本剤がどのような機序で関与しているか不明である。

○症状

一般的に認められる臨床症状は、痙攣発作、頭痛、精神症状、視覚障害、高血圧等である。

○診断

RPLSの確定診断には、MRI又はCTによる画像診断が必要となる。

○対処法

初発症状の発現に注意し、異常を認めた場合は、MRI又はCTによる画像診断を行うとともに、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(参考)

厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル 白質脳症(平成18年11月)

<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1c05.pdf>(2023/11/24アクセス)

国内の市販後の使用において報告されたRPLS発現例の経過を示す。

[国内症例]

年齢 性別	使用理由 [合併症]	副作用 経過及び処置				
		60代 女性	非ホジキン リンパ腫 組織型： diffuse large B-cell lymphoma [便秘]	可逆性後白質脳症症候群 投与前 非ホジキンリンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma、Anaplastic variant) 臨床病期：IV、P.S.：0、節外病変：皮膚、副腎、両腎、脾、胃。全身に病変あり。 既往歴：無、アレルギー歴：無 投与3ヵ月前 非ホジキンリンパ腫を発症。 投与日 非ホジキンリンパ腫に対して本剤 (500 mg) +COP 療法 (ビンクリスチン硫酸塩、シクロホスファミド水和物、プレドニゾロン) 開始。 (投与終了日) 終了2日後 便秘発現。対症薬投与にて処置。 終了12日後 便秘回復。 終了16日後 夕食後より、急速に視野が狭くなってきたとの訴えあり。 終了17日後 明るさを識別できる程度の失明 (朝より) を確認。頭部 MRI にて両側後頭葉 T2 high/DWI high の病変確認、後頭葉虚血性変化等明らかな原疾患の浸潤を疑わせる所見なし。夕方よりオザグレルナトリウム注射液 (80mg×2/day) 投与開始。原疾患再燃によると考えられる高熱が発現。未明より右下肢の脱力感を自覚。頭部 CT にて後頭葉に両側性の低吸収域を確認、後頭葉虚血性変化等明らかな原疾患の浸潤を疑わせる所見なし。不全麻痺と診断。 終了18日後 頭部 MRI 再度実施。DWI high の領域は拡大、後頭葉虚血性変化等明らかな浸潤を疑わせる所見なし。MRA にて両側後大脳動脈の描出不良から血管攣縮が疑われた。 終了20日後 終了 17 日後より出現した高熱に対し、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 500mg 投与開始 (～終了 23 日後まで)。 終了21日後 右下肢の動きはやや改善するも、右側半側空間無視が発現。CT にて後頭葉～頭頂葉にかけて広がる浮腫を認めた為、夕方より濃グリセリン・果糖の配合製剤 300ml×2/day 投与開始。 終了22日後 CT にて脳浮腫改善を確認し、濃グリセリン・果糖の配合製剤 300ml×1/day に減量。 終了28日後 濃グリセリン・果糖の配合製剤投与中止。 終了29日後 皮質盲回復傾向、下肢不全麻痺軽快、半側空間無視軽快。 終了56日後 皮質盲部分軽快。 日付不明		
検査項目名	単位	投与 2 日前	終了 16 日後	終了 19 日後	終了 34 日後	終了 37 日後
血圧 (最高/最低)	mmHg	104/62	142/68	140/72	118/60	134/66
併用薬	ビンクリスチン硫酸塩、シクロホスファミド水和物、プレドニゾロン					

[国内症例]

年齢 性別	原疾患 [合併症]	副作用	
		経過及び処置	
60代 女性	非ホジキン リンパ腫 組織型： diffuse large B-cell lymphoma [便秘]	可逆性後白質脳症症候群 投与前 投与1ヵ月前 投与7日前 投与2日前 投与日 投与開始 2時間後 5時間30分後 5時間35分後 5時間40分後 5時間50分後 19時間20分後 (終了日翌朝) 30時間35分後 終了2日後 終了13日後 終了48日後	非ホジキンリンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma)。 臨床病期：ⅢB、P.S.：2、病変部位：傍大動脈周囲リンパ節、 両鼠径部、腋窩。Bulky diseaseあり。 既往歴：神経鞘腫、甲状腺乳頭癌。 喫煙歴：無、アレルギー歴：無。 非ホジキンリンパ腫を発症。 非ホジキンリンパ腫に対してCHOP療法（シクロホスファミド 水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩、プレ ドニゾロン）施行。特に異常なし。 便秘発現。 前投薬としてアセトアミノフェン、セチリジン塩酸塩投与後、 投与速度25 mg/hにて本剤（600mg）投与開始。 投与速度50mg/hに投与速度を上げて本剤投与。 けいれん、意識障害発現。 血圧200/100mmHgに上昇。 血圧156/96mmHg。 呼びかけに対し反応（開眼）あり。Na：119mEq/L、電解質補 正（～終了3日後）。 覚醒しているが、目が見えない。 頭部MRI所見：両大脳（後方優位）や両小脳に異常信号を認め る。PRES (Posterior reversible encephalopathy syndrome) *と診断。 目が見えるようになってきた。 神経障害がほぼ回復。 頭部MRIにて異常信号消失。 事象回復。
併用薬	ビンクリスチン硫酸塩、ドキソルビシン塩酸塩、シクロホスファミド水和物、プレドニゾロン、アセトアミノフェン、セチリジン塩酸塩		

*: PRES (Posterior reversible encephalopathy syndrome) はRPLSの別名。

2) 脳神経障害

海外の市販後の使用において、失明、難聴等の視聴覚障害、感覚障害、顔面神経麻痺等の脳神経障害が報告されている。これらの脳神経症状が発現したのは投与開始翌日～投与終了後6ヵ月までであり、発現時期に一定の傾向は認められていない。

患者の状態を十分に観察し、異常を認めた場合は適切な処置を行うこと。

[外国症例]⁸³⁾

年齢 性別	原疾患 [合併症]	副作用	
		経過及び処置	
58歳 男性	Ⅱ型クリオ グロブリン 血症* [紫斑病、 関節痛]	急性の左目黒内障 2回目投与前 3回目投与前	関節痛及び紫斑病改善。 網膜動脈血栓症による急性の左目黒内障を発現。 (第3回目の投与は中止) 関節痛及び紫斑病は急速に改善。改善は約3ヵ月間持続。 その後、再発。
既往歴	不明		
先行 治療歴	インターフェロンα-2b (300万IU) 6ヵ月投与 (無効) シクロホスファミド水和物、プレドニゾロン、ダナゾール投与及び血漿交換 (無効)		

*: Ⅱ型クリオグロブリン血症は、国内においては効能又は効果未承認の疾患

(2) その他の副作用

以下の副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用			
	5%以上	5%未満	頻度不明
呼吸器	咽喉頭炎(26.5%)、鼻炎(16.6%)、口腔咽頭不快感(12.1%)、咳	呼吸障害、喘鳴、鼻出血	
循環器	血圧上昇(12.5%)、頻脈、潮紅	動悸、血管拡張、徐脈、末梢性虚血	
消化器	悪心・嘔吐(16.3%)、口内炎、腹痛、食欲不振、下痢	口内乾燥、便秘、しぶり腹	
過敏症	発熱(31.8%)、そう痒(14.6%)、発疹(14.2%)、悪寒(13.8%)、ほてり(10.0%)	関節痛、蕁麻疹、筋肉痛、インフルエンザ様症候群	血清病
全身状態	疼痛(26.8%)、倦怠感(16.6%)、虚脱感(15.9%)、頭痛(14.4%)、多汗、浮腫	胸痛、体重増加、無力症	
精神神経系		異常感覚、しびれ感、眩暈、不眠症	
血液・凝固	貧血(18.7%)	好酸球増多	フィブリン分解産物[FDP、Dダイマー]増加、血小板増加
腎臓	電解質異常	BUN上昇、クレアチニン上昇	
肝臓	ALT上昇、AST上昇	Al-P上昇、総ビリルビン上昇	
その他	CRP上昇(14.4%)、LDH上昇	帯状疱疹、結膜炎、総蛋白減少、尿酸値上昇、皮脂欠乏性湿疹、投与部位反応(疼痛、腫脹等)、アルブミン減少、しゃっくり、筋攣縮	

注) 副作用の頻度は、B細胞性非ホジキンリンパ腫に対する国内臨床第Ⅱ相試験、慢性リンパ性白血病に対する国内臨床第Ⅱ相試験、難治性のネフローゼ症候群に対する国内臨床第Ⅲ相試験、全身性強皮症に対する国内臨床第Ⅱ相試験、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡に対する国内臨床第Ⅱ相試験、視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防に対する国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験、ABO血液型不適合腎移植に対する一般臨床試験、腎移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制に対する国内臨床第Ⅲ相試験、腎移植時の抗体関連型拒絶反応の治療に対する国内臨床第Ⅲ相試験を基に集計した。

(解説)

国内で実施された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対象とした臨床第Ⅱ相試験(4回投与)、中・高悪性度B細胞リンパ腫を対象とした臨床第Ⅱ相試験(8回投与)、低悪性度又はろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とし、本剤とCHOPレジメンによる寛解導入療法を施行した患者に本剤維持療法を施行した臨床第Ⅱ相試験、慢性リンパ性白血病を対象とした臨床第Ⅱ相試験、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(頻回再発型又はステロイド依存性)を対象とした臨床第Ⅲ相試験(医師主導治験)、全身性強皮症を対象とした臨床第Ⅱ相試験(医師主導治験)、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡を対象とした臨床第Ⅱ相試験(医師主導治験)、視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防に対する臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験(医師主導治験)及びABO血液型不適合腎移植時の抗体関連型拒絶反応抑制に対する一般臨床試験、腎移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制に対する国内臨床第Ⅲ相試験、腎移植時の抗体関連型拒絶反応の治療に対する国内臨床第Ⅲ相試験における副作用発現状況を合算し、記載した。また、国内市販後に報告された事象や海外にて報告されている事象は、頻度不明として記載した。詳細は「副作用発現状況一覧表等」の項(136～183ページ)参照。

◆副作用頻度一覧表等

<項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧>

以降に、各適応症を対象とした国内、及び海外臨床試験で認められた副作用及び臨床検査値異常につき記載した。

【対象疾患:CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫】

◆副作用発現状況一覧表 (国内臨床第Ⅱ相試験の合算※1)

◇副作用

調査症例数	157
副作用の発現症例数	147
副作用の発現件数	623
副作用の発現率	93.6%

◇臨床検査値異常

調査症例数	157
臨床検査値異常の発現症例数	124
臨床検査値異常の発現件数	285
臨床検査値異常の発現率	79.0%

副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)	臨床検査値異常	例数 (%)
感染症および寄生虫症	17 (10.8)	胃腸障害	41 (26.1)	血液検査値異常	95 (60.5)
咽頭炎	9 (5.7)	嘔気・悪心	17 (10.8)	白血球減少	75 (47.8)
帯状疱疹	3 (1.9)	嘔吐	13 (8.3)	好中球減少	72 (45.9)
感冒症状	3 (1.9)	口内乾燥	7 (4.5)	ヘモグロビン減少	18 (11.5)
胃腸炎	1 (0.6)	腹痛	5 (3.2)	血小板減少	16 (10.2)
単純ヘルペス (単純疱疹※2)	1 (0.6)	下痢	3 (1.9)	血液生化学的検査値異常	58 (36.9)
細菌感染	1 (0.6)	腹部膨満	2 (1.3)	AST (GOT) 上昇	17 (10.8)
感染	1 (0.6)	アフタ性口内炎	1 (0.6)	ALT (GPT) 上昇	12 (7.6)
白癬	1 (0.6)	口内炎	1 (0.6)	ALP 上昇	7 (4.5)
免疫系障害	1 (0.6)	歯肉炎	1 (0.6)	総ビリルビン上昇	5 (3.2)
アナフィラキシー様反応	1 (0.6)	胃もたれ感	1 (0.6)	クレアチニン上昇	2 (1.3)
代謝および栄養障害	2 (1.3)	胃不快感 (胃部不快感※2)	1 (0.6)	BUN 上昇	7 (4.5)
食欲不振	2 (1.3)	直腸しぶり (しぶり腹※2)	1 (0.6)	高Ca血症 (n=155) *1	1 (0.6)
神経系障害	41 (26.1)	便秘	1 (0.6)	低Ca血症 (n=155) *1	2 (1.3)
頭痛	33 (21.0)	脱出痔核	1 (0.6)	低Na血症	3 (1.9)
頭重感	4 (2.5)	皮膚および皮下組織障害	61 (38.9)	高血糖 (n=134) *2	5 (3.7)
めまい感 (眩量を含む)	4 (2.5)	そう痒	34 (21.7)	低血糖 (n=134) *2	2 (1.5)
傾眠 (眠気を含む)	4 (2.5)	多汗	25 (15.9)	尿酸値上昇	7 (4.5)
しびれ感	3 (1.9)	発疹	22 (14.0)	LDH 上昇 (n=67) *3	7 (10.4)
味覚異常 (味覚障害を含む)	2 (1.3)	蕁麻疹	5 (3.2)	CRP 上昇 (n=67) *3	14 (20.9)
異臭感	1 (0.6)	紅斑 (発赤を含む)	3 (1.9)	尿検査値異常	10 (6.4)
異常感覚	1 (0.6)	皮疹	3 (1.9)	尿糖	3 (1.9)
眼障害	1 (0.6)	湿疹	1 (0.6)	尿潜血	5 (3.2)
結膜充血	1 (0.6)	筋骨格系および結合組織障害	8 (5.1)	尿蛋白	5 (3.2)
耳および迷路障害	1 (0.6)	関節痛	4 (2.5)		
耳管狭窄	1 (0.6)	背部痛	3 (1.9)		
耳鳴	1 (0.6)	肩こり	1 (0.6)		
心臓障害	29 (18.5)	筋痛 (筋肉痛※2)	1 (0.6)		
頻脈	27 (17.2)	腎および尿路障害	3 (1.9)		
動悸 (心悸亢進※2)	2 (1.3)	血尿	1 (0.6)		
不整脈	1 (0.6)	排尿痛	1 (0.6)		
血管障害	64 (40.8)	尿路結石	1 (0.6)		
ほてり	32 (20.4)	全身障害および投与局所様態	121 (77.1)		
高血圧 (血圧上昇を含む)	28 (17.8)	発熱	101 (64.3)		
低血圧 (血圧低下を含む)	18 (11.5)	悪寒	54 (34.4)		
潮紅 (顔面潮紅を含む)	6 (3.8)	倦怠感	17 (10.8)		
血管拡張	3 (1.9)	疼痛	17 (10.8)		
末梢性虚血	1 (0.6)	虚脱感※2	15 (9.6)		
呼吸器、胸郭および縦隔障	30 (19.1)	浮腫	7 (4.5)		
咳※2 (咳嗽を含む)	9 (5.7)	口渇	5 (3.2)		
咽頭異和感	6 (3.8)	胸痛	3 (1.9)		
咽頭不快感	4 (2.5)	不快感	2 (1.3)		
鼻炎	4 (2.5)	胸部不快感	2 (1.3)		
鼻汁	3 (1.9)	無力症 (脱力感を含む)	2 (1.3)		
咽頭痛	2 (1.3)	疲労	1 (0.6)		
鼻閉	2 (1.3)	インフルエンザ様症候群	1 (0.6)		
呼吸障害	2 (1.3)	熱感および冷感	1 (0.6)		
咽頭浮腫	1 (0.6)	臨床検査	2 (1.3)		
咽頭狭窄	1 (0.6)	体重増加	1 (0.6)		
急性上気道炎	1 (0.6)	胸部X線異常	1 (0.6)		
喘鳴	1 (0.6)				
アレルギー性鼻炎	1 (0.6)				

*1: 2例は測定値なし

*2: 23例は測定値なし

*3: 低悪性度又はろ胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫を対象とした臨床第Ⅱ相試験(4回投与)では測定項目に含まれていない

※1: 低悪性度又はろ胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫を対象とした臨床第Ⅱ相試験(4回投与)(34、35ページ参照)、並びに中・高悪性度リンパ腫を対象とした追加臨床第Ⅱ相試験(8回投与)(35、36ページ参照)において発現した副作用につき、原則としてMedDRA(ver. 6.0)による読み替えを行い集計した。

※2: 上記の例外として、「医薬品副作用用語集(1996年)」による副作用名で集計した。

◆副作用発現状況一覧表（対象：低悪性度又はろ胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫）

◇副作用

調査症例数	90
副作用の発現症例数	88
副作用の発現件数	362
副作用の発現率	97.8%

◇臨床検査値異常

調査症例数	90
臨床検査値異常の発現症例数	77
臨床検査値異常の発現件数	172
臨床検査値異常の発現率	85.6%

副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
皮膚・付属器障害	30 (33.3)	呼吸器系障害	19 (21.1)
そう痒	25 (27.8)	咽頭炎	9 (10.0)
発疹	19 (21.1)	咳	5 (5.6)
蕁麻疹	3 (3.3)	鼻炎	4 (4.4)
筋・骨格系障害	2 (2.2)	呼吸障害	2 (2.2)
関節痛	2 (2.2)	喘鳴	1 (1.1)
筋肉痛	1 (1.1)	一般的全身障害	78 (86.7)
心・血管障害（一般）	33 (36.7)	発熱	60 (66.7)
血圧上昇	26 (28.9)	悪寒（戦慄含む）	34 (37.8)
血圧下降	11 (12.2)	頭痛	21 (23.3)
心拍数・心リズム障害	25 (27.8)	ほてり	16 (17.8)
頻脈	23 (25.6)	多汗	15 (16.7)
心悸亢進	2 (2.2)	虚脱感	15 (16.7)
不整脈	1 (1.1)	疼痛	6 (6.7)
血管（心臓外）障害	7 (7.8)	浮腫	5 (5.6)
潮紅（フラッシング）	3 (3.3)	倦怠感	3 (3.3)
血管拡張	3 (3.3)	胸痛	3 (3.3)
末梢性虚血	1 (1.1)	無力症	1 (1.1)
中枢・末梢神経系障害	1 (1.1)	アナフィラキシー様反応	1 (1.1)
眩暈	1 (1.1)	インフルエンザ様症候群	1 (1.1)
異常感覚	1 (1.1)	体重増加	1 (1.1)
消化器系障害	24 (26.7)	咽頭浮腫	1 (1.1)
嘔吐	10 (11.1)	抵抗機構障害	3 (3.3)
悪心（嘔気）	9 (10.0)	帯状疱疹	1 (1.1)
口内乾燥	7 (7.8)	単純疱疹	1 (1.1)
腹痛	4 (4.4)	細菌感染	1 (1.1)
しぶり腹	1 (1.1)		
便秘	1 (1.1)		
下痢	1 (1.1)		

臨床検査値異常の種類	例数 (%)
血液検査値異常	66 (73.3)
白血球減少	50 (55.6)
好中球減少	50 (55.6)
ヘモグロビン減少	18 (20.0)
血小板減少	14 (15.6)
血液生化学的検査値異常	24 (26.7)
AST (GOT) 上昇	10 (11.1)
ALT (GPT) 上昇	6 (6.7)
Al-P 上昇	3 (3.3)
総ビリルビン上昇	3 (3.3)
クレアチニン上昇	1 (1.1)
BUN 上昇	4 (4.4)
低Ca血症	1 (1.1)
高血糖 (n=73) *	3 (4.1)
低血糖 (n=73) *	1 (1.4)
尿酸値上昇	3 (3.3)
尿検査値異常	4 (4.4)
尿糖	2 (2.2)
尿潜血	2 (2.2)
尿蛋白	1 (1.1)

*:17例は測定値なし

※：国内臨床第Ⅱ相試験（低悪性度又はろ胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫を対象とした臨床第Ⅱ相試験：4回投与）で初回投与開始後から観察期間を終了するまでに発現した副作用及び臨床検査値異常について集計した。なお、同一症例に同一副作用が複数回再発した場合は1件とした。各副作用は、「医薬品副作用用語集（1996年）」に基づいて読み替えを行った。

【対象疾患:CD20 陽性の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】

◆本剤の国内市販開始時（2001 年 9 月）に実施した全例調査*1における副作用発現状況一覧表
（安全性評価対象：2,575 症例）

副作用の種類	例数	(%)	副作用の種類	例数	(%)
感染症および寄生虫症	101	(3.92)	赤血球無形成	1	(0.04)
毛包炎	1	(0.04)	凝血異常	1	(0.04)
細菌性肺炎 NOS	1	(0.04)	播種性血管内凝固	7	(0.27)
大腸菌性敗血症	1	(0.04)	溶血性尿毒症症候群	1	(0.04)
ブドウ球菌性敗血症	1	(0.04)	リンパ節痛	2	(0.08)
気管支肺アスペルギルス症	1	(0.04)	リンパ節症	5	(0.19)
真菌感染 NOS	1	(0.04)	好酸球増加症	1	(0.04)
真菌性肺炎 NOS	1	(0.04)	白血球減少症 NOS	11	(0.43)
ニューモシスチス肺炎	3	(0.12)	無顆粒球症	2	(0.08)
虫垂炎	1	(0.04)	好中球減少症	6	(0.23)
感染性小腸結腸炎	1	(0.04)	免疫系障害	5	(0.19)
感染 NOS	19	(0.74)	アナフィラキシー様反応	3	(0.12)
骨盤膿瘍	1	(0.04)	過敏症 NOS	1	(0.04)
肺炎 NOS	14	(0.54)	血清病	1	(0.04)
敗血症 NOS	9	(0.35)	代謝および栄養障害	27	(1.05)
敗血症性ショック	1	(0.04)	代謝性アシドーシス NOS	1	(0.04)
尿路性敗血症	1	(0.04)	食欲不振	5	(0.19)
皮膚および皮下組織膿瘍 NOS	1	(0.04)	高カルシウム血症	2	(0.08)
鼻咽頭炎	4	(0.16)	高リン酸塩血症	4	(0.16)
咽頭炎	4	(0.16)	高脂血症 NOS	1	(0.04)
尿路感染 NOS	2	(0.08)	高カリウム血症	8	(0.31)
肺結核	1	(0.04)	体液貯留	1	(0.04)
結核 NOS	1	(0.04)	高血糖 NOS	1	(0.04)
サイトメガロウイルス感染	2	(0.08)	低アルブミン血症	1	(0.04)
サイトメガロウイルス性肺炎	4	(0.16)	低蛋白血症	2	(0.08)
サイトメガロウイルス血症	3	(0.12)	高尿酸血症	6	(0.23)
単純ヘルペス	4	(0.16)	精神障害	2	(0.08)
ヘルペスウイルス感染 NOS	1	(0.04)	不眠症	2	(0.08)
帯状疱疹	15	(0.58)	神経系障害	157	(6.10)
ヘルペス性角膜炎	1	(0.04)	一過性脳虚血発作	1	(0.04)
水痘	3	(0.12)	顔面麻痺	1	(0.04)
ウイルス性肝炎 NOS	1	(0.04)	嗅覚錯誤	1	(0.04)
B 型肝炎	2	(0.08)	頭痛	130	(5.05)
C 型肝炎	1	(0.04)	運動障害 NOS	1	(0.04)
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)	3	(0.12)	両麻痺	1	(0.04)
腫瘍崩解症候群	2	(0.08)	振戦	1	(0.04)
癌疼痛	1	(0.04)	意識レベルの低下	1	(0.04)
血液およびリンパ系障害	146	(5.67)	傾眠	4	(0.16)
貧血 NOS	67	(2.60)	味覚消失	1	(0.04)
再生不良性貧血	1	(0.04)	浮動性めまい	4	(0.16)
骨髄抑制	2	(0.08)	味覚異常	3	(0.12)
汎血球減少症	44	(1.71)	感覚減退	13	(0.50)

副作用の種類	例数	(%)	副作用の種類	例数	(%)
口の錯感覚	1	(0.04)	高血圧 NOS	2	(0.08)
痙攣 NOS	1	(0.04)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	278	(10.80)
強直性痙攣	1	(0.04)	気管支炎 NOS	1	(0.04)
健忘	1	(0.04)	喘息 NOS	5	(0.19)
精神的機能障害 NOS	1	(0.04)	気管支痙攣 NOS	2	(0.08)
眼障害	28	(1.09)	閉塞性気道疾患 NOS	1	(0.04)
流涙増加	2	(0.08)	急性好酸球性肺炎	1	(0.04)
眼痛	3	(0.12)	無気肺	1	(0.04)
結膜浮腫	1	(0.04)	間質性肺疾患	6	(0.23)
結膜充血	4	(0.16)	急性呼吸窮迫症候群	1	(0.04)
眼瞼紅斑	1	(0.04)	肺水腫 NOS	1	(0.04)
眼瞼浮腫	9	(0.35)	胸膜炎	1	(0.04)
眼充血	1	(0.04)	胸水	2	(0.08)
眼そう痒症	3	(0.12)	肺塞栓症	1	(0.04)
眼瞼下垂	2	(0.08)	呼吸困難	48	(1.86)
眼の異常感	3	(0.12)	労作性呼吸困難	1	(0.04)
羞明	2	(0.08)	頻呼吸	1	(0.04)
結膜出血	1	(0.04)	低酸素症	25	(0.97)
耳および迷路障害	4	(0.16)	咳嗽	19	(0.74)
感音性難聴	1	(0.04)	しゃっくり	7	(0.27)
耳鳴	2	(0.08)	息詰まり感	4	(0.16)
回転性眩暈	1	(0.04)	咽喉乾燥	1	(0.04)
心臓障害	184	(7.15)	嗄声	4	(0.16)
QT 延長症候群	1	(0.04)	咽喉頭疼痛	89	(3.46)
不整脈 NOS	10	(0.39)	咽頭不快感	19	(0.74)
徐脈 NOS	13	(0.50)	鼻漏	17	(0.66)
頻脈 NOS	140	(5.44)	くしゃみ	9	(0.35)
心房細動	2	(0.08)	咽喉刺激感	10	(0.39)
心房粗動	1	(0.04)	上気道の炎症	3	(0.12)
洞性徐脈	1	(0.04)	呼吸不全	1	(0.04)
洞性頻脈	1	(0.04)	喉頭浮腫	4	(0.16)
上室性不整脈 NOS	2	(0.08)	喘鳴	8	(0.31)
心停止	1	(0.04)	鼻道刺激感	2	(0.08)
心室性期外収縮	5	(0.19)	鼻閉	41	(1.59)
心室細動	1	(0.04)	アレルギー性鼻炎 NOS	1	(0.04)
心室性頻脈	2	(0.08)	鼻炎 NOS	2	(0.08)
チアノーゼ NOS	1	(0.04)	口腔咽頭腫脹	1	(0.04)
動悸	8	(0.31)	咽頭浮腫	3	(0.12)
心不全 NOS	1	(0.04)	咽頭紅斑	1	(0.04)
心嚢液貯留	1	(0.04)	胃腸障害	207	(8.04)
心膜炎	1	(0.04)	急性膵炎	1	(0.04)
血管障害	62	(2.41)	胃腸障害 NOS	1	(0.04)
ショック	1	(0.04)	吐血	1	(0.04)
潮紅	51	(1.98)	腸炎	1	(0.04)
血管障害 NOS	5	(0.19)	下痢 NOS	18	(0.70)
蒼白	1	(0.04)	便秘	2	(0.08)
血管炎 NOS	1	(0.04)	胃拡張	1	(0.04)
表在性静脈炎	1	(0.04)	麻痺性イレウス	1	(0.04)

副作用の種類	例数	(%)	副作用の種類	例数	(%)
腸閉塞 NOS	1	(0.04)	脱毛症	1	(0.04)
腹水	1	(0.04)	冷汗	3	(0.12)
腸雑音異常	1	(0.04)	寝汗	2	(0.08)
消化不良	1	(0.04)	多汗	11	(0.43)
消化管刺激症状	1	(0.04)	筋骨格系および結合組織障害	35	(1.36)
消化器不調	1	(0.04)	骨痛	1	(0.04)
変色便	1	(0.04)	顎痛	1	(0.04)
腹部膨満	4	(0.16)	関節痛	15	(0.58)
下腹部痛	6	(0.23)	関節硬直	1	(0.04)
腹痛 NOS	12	(0.47)	背部痛	11	(0.43)
上腹部痛	6	(0.23)	四肢痛	3	(0.12)
腹部不快感	3	(0.12)	筋骨格硬直	2	(0.08)
胃不快感	4	(0.16)	局所腫脹	1	(0.04)
心窩部不快感	1	(0.04)	腫脹 NOS	2	(0.08)
悪心	135	(5.24)	腎および尿路障害	23	(0.89)
嘔吐 NOS	23	(0.89)	出血性膀胱炎	2	(0.08)
胃穿孔	1	(0.04)	膀胱炎 NOS	2	(0.08)
胃潰瘍	1	(0.04)	高窒素血症	1	(0.04)
出血性胃潰瘍	1	(0.04)	腎障害 NOS	1	(0.04)
消化管穿孔 NOS	1	(0.04)	乏尿	1	(0.04)
口唇炎	2	(0.08)	急性腎不全	4	(0.16)
口腔内不快感	1	(0.04)	腎不全 NOS	2	(0.08)
口内炎	4	(0.16)	腎機能障害 NOS	9	(0.35)
腹膜炎	1	(0.04)	血尿	1	(0.04)
口内乾燥	3	(0.12)	尿閉	1	(0.04)
耳下腺腫大	1	(0.04)	生殖系および乳房障害	1	(0.04)
歯肉炎	1	(0.04)	陰茎障害 NOS	1	(0.04)
肝胆道系障害	90	(3.50)	全身障害および投与局所様態	815	(31.65)
高ビリルビン血症	3	(0.12)	点滴部位痛	2	(0.08)
黄疸 NOS	3	(0.12)	注射部位炎症	1	(0.04)
肝機能異常 NOS	52	(2.02)	注射部位静脈炎	1	(0.04)
肝不全	3	(0.12)	注射部位腫脹	1	(0.04)
劇症肝炎	1	(0.04)	熱感	5	(0.19)
肝炎 NOS	5	(0.19)	悪寒	341	(13.24)
肝障害 NOS	25	(0.97)	発熱	689	(26.76)
皮膚および皮下組織障害	356	(13.83)	疲労	1	(0.04)
顔面浮腫	5	(0.19)	倦怠感	94	(3.65)
蕁麻疹 NOS	25	(0.97)	異常感	3	(0.12)
多形紅斑	1	(0.04)	多臓器不全	1	(0.04)
皮膚緊張	1	(0.04)	異物感 NOS	1	(0.04)
湿疹	1	(0.04)	口渇	4	(0.16)
紅斑	22	(0.85)	浮腫 NOS	14	(0.54)
剥脱性皮膚炎 NOS	1	(0.04)	末梢性浮腫	3	(0.12)
皮膚落屑 NOS	1	(0.04)	限局性浮腫	1	(0.04)
丘疹	1	(0.04)	胸部不快感	11	(0.43)
そう痒症	274	(10.64)	胸痛	12	(0.47)
そう痒性皮膚疹	3	(0.12)	疼痛 NOS	3	(0.12)
発疹 NOS	66	(2.56)	原因不明の死亡	1	(0.04)

副作用の種類	例数	(%)	副作用の種類	例数	(%)
臨床検査	623	(24.19)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	40	(1.55)
血圧低下	148	(5.75)	血中ビリルビン増加	17	(0.66)
血圧上昇	37	(1.44)	血中コリンエステラーゼ減少	1	(0.04)
心拍数減少	1	(0.04)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	(0.12)
心電図異常 NOS	1	(0.04)	肝機能検査値異常	3	(0.12)
血中乳酸脱水素酵素異常 NOS	2	(0.08)	トランスアミナーゼ上昇	4	(0.16)
血中乳酸脱水素酵素増加	68	(2.64)	血中ビリルビン異常	1	(0.04)
血中アルカリフォスファターゼ減少	1	(0.04)	C-反応性蛋白増加	95	(3.69)
血中アルカリフォスファターゼ増加	30	(1.17)	免疫グロブリン減少	2	(0.08)
血中アミラーゼ増加	2	(0.08)	血中コレステロール増加	1	(0.04)
血中フィブリノゲン減少	2	(0.08)	血中トリグリセリド増加	1	(0.04)
フィブリン分解産物増加	1	(0.04)	血中ブドウ糖減少	3	(0.12)
血小板数異常	1	(0.04)	血中尿酸増加	9	(0.35)
血小板数減少	107	(4.16)	血中アルブミン減少	19	(0.74)
血小板数増加	3	(0.12)	総蛋白減少	41	(1.59)
ヘモグロビン異常	1	(0.04)	血中クレアチニン増加	9	(0.35)
ヘモグロビン減少	17	(0.66)	血中尿素減少	3	(0.12)
赤血球数異常	1	(0.04)	血中尿素増加	19	(0.74)
赤血球数減少	11	(0.43)	尿中ブドウ糖陽性	6	(0.23)
好酸球数減少	1	(0.04)	尿潜血陽性	10	(0.39)
顆粒球数減少	1	(0.04)	尿中蛋白陽性	4	(0.16)
リンパ球形態 NOS 異常	1	(0.04)	尿量減少	2	(0.08)
単球数増加	1	(0.04)	喀痰増加	1	(0.04)
好中球数異常 NOS	1	(0.04)	血中カルシウム減少	7	(0.27)
好中球数減少	62	(2.41)	血中カルシウム増加	1	(0.04)
好中球数増加	4	(0.16)	血中塩化物減少	3	(0.12)
白血球数減少	256	(9.94)	血中塩化物増加	3	(0.12)
白血球数増加	10	(0.39)	血中カリウム異常 NOS	1	(0.04)
好塩基球百分率増加	5	(0.19)	血中カリウム減少	11	(0.43)
好酸球百分率減少	1	(0.04)	血中カリウム増加	1	(0.04)
好酸球百分率増加	23	(0.89)	血中ナトリウム異常 NOS	1	(0.04)
好中球百分率減少	2	(0.08)	血中ナトリウム減少	7	(0.27)
好中球百分率増加	1	(0.04)	血中ナトリウム増加	1	(0.04)
単球百分率減少	1	(0.04)	血中リン減少	2	(0.08)
単球百分率増加	6	(0.23)	体温低下	1	(0.04)
リンパ球百分率減少	18	(0.70)	体重増加	10	(0.39)
リンパ球百分率増加	1	(0.04)	傷害、中毒および処置合併症	1	(0.04)
好中球百分率異常	1	(0.04)	硬膜下血腫	1	(0.04)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	48	(1.86)			

*1: CD20 陽性の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対象とし、本剤の国内市販開始時(2001年9月)から実施した全例調査で認められた副作用(リツキシマブとの因果関係が否定されなかった有害事象)を集計した。副作用名は MedDRA/J version6.0 の基本語(PT)にて表記した(網掛け部は器官別大分類(SOC))。

【対象疾患: 中・高悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者で、5～8 回の投与を予定している患者】

◆本剤の適応追加時に実施した使用成績調査*1における副作用発現状況一覧表
(安全性評価対象：1,137 症例)

副作用の種類	例数	(%)	副作用の種類	例数	(%)
感染症および寄生虫症	58	(5.10)	免疫系障害	1	(0.09)
蜂巣炎	3	(0.26)	低γグロブリン血症	1	(0.09)
壊疽	1	(0.09)	内分泌障害	1	(0.09)
細菌性腸炎	1	(0.09)	抗利尿ホルモン不適合分泌	1	(0.09)
ブドウ球菌性肺炎	1	(0.09)	代謝および栄養障害	16	(1.41)
アスペルギルス性肺炎	1	(0.09)	食欲不振	12	(1.06)
カンジダ症	1	(0.09)	食欲減退	1	(0.09)
食道カンジダ症	1	(0.09)	悪液質	1	(0.09)
真菌血症	1	(0.09)	高脂血症	2	(0.18)
真菌感染	1	(0.09)	精神障害	6	(0.53)
ニューモシスチス肺炎	1	(0.09)	落ち着きのなさ	2	(0.18)
感染	8	(0.70)	摂食障害	1	(0.09)
気道感染	1	(0.09)	不眠症	3	(0.26)
気管支炎	1	(0.09)	神経系障害	52	(4.57)
肺炎	12	(1.06)	頭痛	26	(2.29)
敗血症	3	(0.26)	振戦	1	(0.09)
鼻咽頭炎	4	(0.35)	意識レベルの低下	1	(0.09)
咽頭炎	1	(0.09)	浮動性めまい	5	(0.44)
膀胱炎	1	(0.09)	感覚鈍麻	17	(1.50)
肺結核	2	(0.18)	味覚異常	2	(0.18)
サイトメガロウイルス感染	2	(0.18)	感覚障害	1	(0.09)
サイトメガロウイルス性肺炎	1	(0.09)	末梢性ニューロパシー	3	(0.26)
ヘルペスウイルス感染	1	(0.09)	痙攣	2	(0.18)
帯状疱疹	13	(1.14)	眼障害	5	(0.44)
水痘	1	(0.09)	流涙増加	1	(0.09)
B型肝炎	1	(0.09)	結膜浮腫	1	(0.09)
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)	1	(0.09)	結膜炎	1	(0.09)
芽球増加を伴う不応性貧血	1	(0.09)	眼瞼浮腫	1	(0.09)
血液およびリンパ系障害	82	(7.21)	瞼板腺炎	1	(0.09)
貧血	61	(5.36)	壊死性網膜炎	1	(0.09)
赤芽球癆	1	(0.09)	心臓障害	32	(2.81)
汎血球減少症	18	(1.58)	完全房室ブロック	1	(0.09)
骨髄機能不全	1	(0.09)	不整脈	2	(0.18)
血小板減少症	2	(0.18)	徐脈	3	(0.26)
白血球減少症	2	(0.18)	頻脈	19	(1.67)
発熱性好中球減少症	1	(0.09)	心房細動	1	(0.09)

副作用の種類	例数	(%)	副作用の種類	例数	(%)
洞性頻脈	1	(0.09)	十二指腸穿孔	1	(0.09)
心室性期外収縮	1	(0.09)	出血性胃潰瘍	1	(0.09)
心障害	1	(0.09)	腸管穿孔	1	(0.09)
動悸	3	(0.26)	口唇炎	1	(0.09)
左室不全	1	(0.09)	口の錯感覚	2	(0.18)
血管障害	8	(0.70)	口の感覚鈍麻	2	(0.18)
ショック	1	(0.09)	口内炎	8	(0.70)
深部静脈血栓症	1	(0.09)	歯周炎	1	(0.09)
潮紅	5	(0.44)	歯肉炎	1	(0.09)
ほてり	1	(0.09)	肝胆道系障害	37	(3.25)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	72	(6.33)	急性胆嚢炎	1	(0.09)
気管支痙攣	1	(0.09)	肝機能異常	26	(2.29)
喘鳴	2	(0.18)	肝障害	10	(0.88)
好酸球性肺炎	1	(0.09)	皮膚および皮下組織障害	113	(9.94)
間質性肺疾患	17	(1.50)	蕁麻疹	12	(1.06)
肺水腫	1	(0.09)	皮膚炎	1	(0.09)
胸膜炎	1	(0.09)	紅斑	7	(0.62)
乳び胸症	1	(0.09)	全身紅斑	1	(0.09)
呼吸困難	7	(0.62)	丘疹	1	(0.09)
低酸素症	3	(0.26)	そう痒症	77	(6.77)
咳嗽	3	(0.26)	そう痒性皮膚疹	3	(0.26)
しゃっくり	1	(0.09)	発疹	25	(2.20)
息詰まり感	1	(0.09)	結節性紅斑	2	(0.18)
咽喉頭疼痛	4	(0.35)	脱毛症	6	(0.53)
咽頭不快感	19	(1.67)	多汗症	2	(0.18)
鼻漏	3	(0.26)	筋骨格系および結合組織障害	2	(0.18)
くしゃみ	1	(0.09)	背部痛	1	(0.09)
咽喉刺激感	1	(0.09)	四肢痛	1	(0.09)
呼吸不全	1	(0.09)	腎および尿路障害	4	(0.35)
上気道性喘鳴	1	(0.09)	腎障害	1	(0.09)
鼻閉	7	(0.62)	腎機能障害	2	(0.18)
アレルギー性鼻炎	1	(0.09)	蛋白尿	1	(0.09)
咽頭浮腫	1	(0.09)	排尿困難	1	(0.09)
扁桃肥大	1	(0.09)	全身障害および投与局所様態	211	(18.56)
咽頭紅斑	1	(0.09)	注射部位静脈炎	2	(0.18)
胃腸障害	88	(7.74)	注入に伴う反応	1	(0.09)
胃炎	1	(0.09)	悪寒	55	(4.84)
腸炎	1	(0.09)	発熱	178	(15.66)
下痢	6	(0.53)	疲労	2	(0.18)
便秘	20	(1.76)	倦怠感	23	(2.02)
十二指腸狭窄	1	(0.09)	胸部不快感	5	(0.44)
消化不良	1	(0.09)	異常感	2	(0.18)
腹部膨満	1	(0.09)	局所腫脹	1	(0.09)
腹痛	1	(0.09)	粘膜浮腫	1	(0.09)
上腹部痛	5	(0.44)	顔面浮腫	1	(0.09)
胃不快感	2	(0.18)	浮腫	1	(0.09)
悪心	28	(2.46)	末梢性浮腫	1	(0.09)
嘔吐	29	(2.55)	胸痛	1	(0.09)

副作用の種類	例数	(%)	副作用の種類	例数	(%)
臨床検査	353	(31.05)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	27	(2.37)
血圧低下	27	(2.37)	血中ビリルビン増加	9	(0.79)
血圧上昇	7	(0.62)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	9	(0.79)
血中乳酸脱水素酵素増加	21	(1.85)	肝機能検査値異常	2	(0.18)
血中アルカリフォスファターゼ増加	16	(1.41)	尿中ウロビリリン陽性	1	(0.09)
血中アミラーゼ増加	3	(0.26)	免疫グロブリン減少	1	(0.09)
血中フィブリノゲン増加	1	(0.09)	酸素飽和度低下	1	(0.09)
プロトロンビン時間延長	1	(0.09)	血中ブドウ糖増加	2	(0.18)
血小板数減少	57	(5.01)	血中尿酸増加	1	(0.09)
ヘモグロビン減少	61	(5.36)	C型肝炎 RNA 陽性	2	(0.18)
赤血球数減少	10	(0.88)	HBV-DNA 増加	1	(0.09)
好酸球数増加	4	(0.35)	血中アルブミン減少	4	(0.35)
顆粒球数減少	5	(0.44)	C-反応性蛋白増加	15	(1.32)
リンパ球数減少	1	(0.09)	総蛋白減少	8	(0.70)
好中球数減少	121	(10.64)	血中クレアチニン増加	12	(1.06)
白血球数減少	241	(21.20)	血中尿素増加	6	(0.53)
好酸球百分率減少	1	(0.09)	尿中ブドウ糖陽性	2	(0.18)
好酸球百分率増加	4	(0.35)	血中カルシウム減少	2	(0.18)
好中球百分率減少	1	(0.09)	血中クロール増加	3	(0.26)
好中球百分率増加	1	(0.09)	血中カリウム減少	22	(1.93)
リンパ球百分率減少	2	(0.18)	血中カリウム増加	5	(0.44)
好中球百分率異常	1	(0.09)	血中ナトリウム異常	2	(0.18)
単球数異常	1	(0.09)	血中ナトリウム減少	5	(0.44)
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	1	(0.09)	血中リン増加	1	(0.09)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	41	(3.61)	体重増加	3	(0.26)

*1:2003年9月に追加承認となった「中・高悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者」及び「低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫で、5～8 回の投与を予定している患者」を対象として実施した使用成績調査で認められた副作用(リツキシマブとの因果関係が否定されなかった有害事象)を集計した。副作用名は MedDRA/J version9.0 の基本語 (PT) にて表記した(網掛け部は器官別大分類 (SOC))。

【対象疾患: CD20 陽性の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】

◆本剤の再投与を対象とした特別調査*1における副作用発現状況一覧表

(再投与時安全性評価対象: 200 症例)

副作用の種類	例数	(%)	副作用の種類	例数	(%)
感染症および寄生虫症	9	(4.5)	肝炎 NOS	2	(1.0)
帯状疱疹	3	(1.5)	肝障害 NOS	2	(1.0)
鼻咽頭炎	1	(0.5)	肝不全	1	(0.5)
感染 NOS	1	(0.5)	皮膚および皮下組織障害	13	(6.5)
好中球減少性感染	1	(0.5)	そう痒症	6	(3.0)
インフルエンザ	1	(0.5)	発疹 NOS	5	(2.5)
食道カンジダ症	1	(0.5)	蕁麻疹 NOS	2	(1.0)
感染性表皮嚢胞	1	(0.5)	紅斑	1	(0.5)
血液およびリンパ系障害	11	(5.5)	顔面浮腫	1	(0.5)
貧血 NOS	7	(3.5)	筋骨格系および結合組織障害	2	(1.0)
好中球減少症	2	(1.0)	関節痛	1	(0.5)
汎血球減少症	1	(0.5)	背部痛	1	(0.5)
播種性血管内凝固	1	(0.5)	腎および尿路障害	3	(1.5)
白血球減少症 NOS	1	(0.5)	蛋白尿	2	(1.0)
免疫系障害	1	(0.5)	血尿	1	(0.5)
過敏症 NOS	1	(0.5)	全身障害および投与局所様態	37	(18.5)
神経系障害	9	(4.5)	発熱	33	(16.5)
頭痛	8	(4.0)	悪寒	15	(7.5)
感覚減退	1	(0.5)	倦怠感	3	(1.5)
眼障害	2	(1.0)	胸部不快感	1	(0.5)
眼瞼浮腫	2	(1.0)	粘膜浮腫 NOS	1	(0.5)
眼瞼紅斑	1	(0.5)	異常感	1	(0.5)
心臓障害	9	(4.5)	臨床検査	45	(22.5)
頻脈 NOS	5	(2.5)	白血球数減少	23	(11.5)
不整脈 NOS	1	(0.5)	血小板数減少	10	(5.0)
徐脈 NOS	1	(0.5)	血圧低下	7	(3.5)
洞性徐脈	1	(0.5)	ヘモグロビン減少	5	(2.5)
心房細動	1	(0.5)	C-反応性蛋白増加	5	(2.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8	(4.0)	好中球数減少	3	(1.5)
咽喉頭疼痛	4	(2.0)	アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増加	3	(1.5)
鼻閉	1	(0.5)	血中アルカリフォスファターゼ増加	3	(1.5)
しゃっくり	1	(0.5)	血中ブドウ糖増加	2	(1.0)
呼吸困難	1	(0.5)	好酸球数増加	2	(1.0)
咽喉乾燥	1	(0.5)	血中アルブミン減少	2	(1.0)
呼吸異常 NOS	1	(0.5)	血圧上昇	1	(0.5)
胃腸障害	14	(7.0)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.5)
嘔吐 NOS	10	(5.0)	血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.5)
悪心	2	(1.0)	血中ビリルビン増加	1	(0.5)
口内乾燥	1	(0.5)	リンパ球数減少	1	(0.5)
胃不快感	1	(0.5)	総蛋白減少	1	(0.5)
腹膜炎	1	(0.5)	白血球数増加	1	(0.5)
肝胆道系障害	9	(4.5)	好酸球百分率増加	1	(0.5)
肝機能異常 NOS	4	(2.0)	トランスアミナーゼ上昇	1	(0.5)
黄疸 NOS	2	(1.0)			

*1:本剤の国内市販開始時(2001年9月)より実施した全例調査に登録された症例の内、2003年3月31日までに、本剤の再投与が開始された症例を対象とし、後方視的に調査した特別調査で認められた副作用(リツキシマブとの因果関係が否定されなかった有害事象)を集計した。副作用名は MedDRA/J version6.0 の基本語(PT)にて表記した(網掛け部は器官別大分類(SOC))。

【対象疾患: CD20 陽性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫】

◆本剤の適応追加時に実施した製造販売後臨床試験*1における副作用発現状況一覧表
(安全性評価対象: 52 症例)

<副作用発現状況 (血液毒性) >

副作用の種類	例数	(%)
全血液毒性	30	(57.69)
白血球数減少	26	(50.00)
好中球数減少	19	(36.54)
血小板数減少	6	(11.54)
ヘモグロビン減少	5	(9.62)
赤血球数減少	5	(9.62)
血小板数増加	2	(3.85)
白血球数増加	2	(3.85)
赤血球数増加	1	(1.92)

<副作用発現状況 (一般生化学的検査・尿検査の異常値) >

副作用名	例数	(%)	副作用名	例数	(%)
C-反応性蛋白増加	23	(44.23)	血中クロール増加	3	(5.77)
尿中血陽性*2	12	(27.91)	血中ビリルビン増加	2	(3.85)
アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増加	10	(19.23)	血中尿素増加	2	(3.85)
アラニンアミノ トランスフェラーゼ増加	8	(15.38)	血中ナトリウム増加	2	(3.85)
総蛋白減少	8	(15.38)	血中カリウム減少	2	(3.85)
血中乳酸脱水素酵素増加	8	(15.38)	尿中ウロビリルン陽性*2	1	(2.32)
血中乳酸脱水素酵素減少	1	(1.92)	尿中ブドウ糖陽性*2	1	(2.32)
血中ブドウ糖増加	7	(13.46)	血中尿酸減少	1	(1.92)
尿中蛋白陽性*2	5	(11.63)	血中クレアチニン増加	1	(1.92)
血中尿酸増加	5	(9.61)	血中ナトリウム減少	1	(1.92)
血中アルブミン減少	4	(7.69)	血中カルシウム減少	1	(1.92)
血中アルカリフォスファターゼ増加	4	(7.69)	血中ブドウ糖低下	1	(1.92)
血中カリウム増加	3	(5.77)	血中クロール減少	1	(1.92)

<副作用発現状況（非血液毒性）>

副作用の種類	例数	(%)	副作用の種類	例数	(%)
感染症及び寄生虫症			呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
鼻咽頭炎	8	(15.38)	口腔咽頭不快感	14	(26.92)
咽頭炎	1	(1.92)	鼻漏	10	(19.23)
帯状疱疹	1	(1.92)	咳嗽	6	(11.54)
B型肝炎	1	(1.92)	口腔咽頭痛	5	(9.62)
ウイルス性腸炎	1	(1.92)	鼻閉	4	(7.69)
肺炎	1	(1.92)	発声障害	3	(5.77)
気管支肺炎	1	(1.92)	湿性咳嗽	2	(3.85)
ヘルペスウイルス感染	1	(1.92)	気管支痙攣	1	(1.92)
中耳炎	1	(1.92)	呼吸困難	1	(1.92)
手白癬	1	(1.92)	くしゃみ	1	(1.92)
蜂巣炎	1	(1.92)	胃腸障害		
良性、悪性及び詳細不明の新生物			下痢	9	(17.31)
直腸S字結腸癌	1	(1.92)	悪心	7	(13.46)
血液及びリンパ系障害			嘔吐	6	(11.54)
発熱性好中球減少症	1	(1.92)	腹痛	5	(9.62)
免疫系障害			便秘	3	(5.77)
過敏症	1	(1.92)	腹部不快感	3	(5.77)
内分泌障害			口内炎	2	(3.85)
甲状腺機能低下症	1	(1.92)	急性腭炎	1	(1.92)
代謝及び栄養障害			消化不良	1	(1.92)
食欲不振	2	(3.85)	腸炎	1	(1.92)
精神障害			上腹部痛	1	(1.92)
不眠症	2	(3.85)	食道静脈瘤	1	(1.92)
神経系障害			腹水	1	(1.92)
頭痛	12	(23.08)	腹部膨満	1	(1.92)
感覚鈍麻	5	(9.62)	齲歯	1	(1.92)
浮動性めまい	4	(7.69)	肝胆道系障害		
味覚異常	1	(1.92)	肝硬変	1	(1.92)
眼障害			皮膚及び皮下組織障害		
眼瞼浮腫	2	(3.85)	発疹	11	(21.15)
流涙増加	1	(1.92)	そう痒症	11	(21.15)
眼瞼下垂	1	(1.92)	蕁麻疹	7	(13.46)
結膜出血	1	(1.92)	紅斑	6	(11.54)
耳及び迷路障害			多汗症	4	(7.69)
耳そう痒症	1	(1.92)	皮下出血	3	(5.77)
心臓障害			湿疹	3	(5.77)
頻脈	1	(1.92)	全身性そう痒症	1	(1.92)
血管障害			紅斑性皮疹	1	(1.92)
ほてり	3	(5.77)	手掌紅斑	1	(1.92)
潮紅	2	(3.85)	皮膚潰瘍	1	(1.92)

副作用の種類	例数	(%)	副作用の種類	例数	(%)
皮下結節	1	(1.92)	末梢性浮腫	7	(13.46)
丘疹	1	(1.92)	倦怠感	6	(11.54)
後天性魚鱗癬	1	(1.92)	胸部不快感	5	(9.62)
冷汗	1	(1.92)	疲労	3	(5.77)
皮膚疼痛	1	(1.92)	浮腫	3	(5.77)
筋骨格系及び結合組織障害			口渴	2	(3.85)
四肢痛	3	(5.77)	異常感	2	(3.85)
背部痛	1	(1.92)	熱感	2	(3.85)
関節痛	1	(1.92)	圧痛	1	(1.92)
生殖系及び乳房障害			顔面浮腫	1	(1.92)
陰嚢腫脹	1	(1.92)	冷感	1	(1.92)
不規則月経	1	(1.92)	臨床検査		
全身障害及び投与局所様態			血圧低下	3	(5.77)
発熱	27	(51.92)	体重減少	2	(3.85)
悪寒	11	(21.15)	血圧上昇	1	(1.92)

*1:2003年9月に、CD20陽性の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への本剤8回投与が追加承認された際、CD20陽性の低悪性度又はろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象に本剤8回投与における有効性、安全性を確認するために実施した製造販売後臨床試験で認められた副作用(リツキシマブとの因果関係が否定されなかった有害事象)を集計した。副作用名はMedDRA/J version12.0の基本語(PT)にて表記した(網掛け部は器官別大分類(SOC))。

*2:製造販売後臨床試験では尿検査が任意で全例(52例)での検査は行われなかったため、尿検査実施例(43例)における発現頻度を算出した。

(参考)

【対象疾患:CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫】

◆米国の臨床試験において 5%以上の患者で発現した有害事象（本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した事象）の発現率

調査症例数*1	356
有害事象の発現率	99%
G3-G4の有害事象発現率	57%

有害事象の種類	発現率 (%)	G3-G4 (%) *2	有害事象の種類	発現率 (%)	G3-G4 (%) *2
一般的全身障害	86	10	代謝・栄養系障害	38	3
発熱	53	1	血管浮腫	11	1
悪寒/寒気	33	3	高血糖	9	1
感染	31	4	末梢性浮腫	8	0
虚脱/倦怠感	26	1	LDH上昇	7	0
頭痛	19	1	筋・骨格系障害	26	3
腹部痛	14	1	筋肉痛	10	1
疼痛	12	1	関節痛	10	1
背部痛	10	1	中枢・末梢神経系障害	32	1
咽頭刺激感	9	0	眩暈	10	1
潮紅	5	0	不安	5	1
心・血管系	25	3	呼吸器系障害	38	4
低血圧	10	1	咳の増加	13	1
高血圧	6	1	鼻炎	12	1
消化器系障害	37	2	気管支痙攣	8	1
悪心	23	1	呼吸困難	7	1
嘔吐	10	1	副鼻腔炎	6	0
下痢	10	1	皮膚・付属器障害	44	2
血液・リンパ組織	67	48	寝汗	15	1
リンパ球減少	48	40	発疹	15	1
白血球減少	14	4	そう痒	14	1
好中球減少	14	6	蕁麻疹	8	1
血小板減少	12	2			
貧血	8	3			

*1: 米国における臨床試験にてリツキシマブ単剤での治療を受けた 356 例の患者のデータに基づく。⁵⁹⁾多くの患者は、375mg/m²を週 1 回計 4 回投与されているが、以下のような患者も含まれる。

bulky disease (病巣の大きさ 10cm 以上) を持つ患者 39 例

リツキシマブによる治療を複数コース受けた患者 60 例

375mg/m²以外の用量(単回投与、最大 500mg/m²)で投与した患者 25 例

*2: 重篤度の評価(G3-G4)は National Cancer Institute Common Toxicity Criteria にて定義されている。

本剤の維持療法に関する臨床試験結果

【対象疾患:CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫】

◆副作用発現状況一覧表 (国内臨床第Ⅱ相試験*)

◇副作用

寛解導入療法	調査症例数	62
	副作用の発現症例数	61
	副作用の発現件数	573
	副作用の発現率	98.4%

維持療法	調査症例数	58
	副作用の発現症例数	50
	副作用の発現件数	243
	副作用の発現率	86.2%

副作用の種類	治験 期間中*1	寛解 導入中*2	維持 療法中*3	観察 期間中*4
	例数 (%)			
胃腸障害				
悪心	31 (50)	29 (47)	4 (7)	0
口内炎	25 (40)	21 (34)	9 (16)	1 (2)
嘔吐	17 (27)	16 (26)	5 (9)	0
上腹部痛	13 (21)	11 (18)	1 (2)	1 (2)
下痢	12 (19)	9 (15)	3 (5)	0
便秘	9 (15)	6 (10)	4 (7)	0
腹痛	9 (15)	5 (8)	4 (7)	0
腹部不快感	8 (13)	5 (8)	4 (7)	0
腹部膨満	5 (8)	5 (8)	0	0
齲歯	4 (6)	1 (2)	2 (3)	1 (2)
歯痛	3 (5)	2 (3)	1 (2)	2 (4)
アフタ性口内炎	3 (5)	3 (5)	0	0
下腹部痛	3 (5)	3 (5)	0	0
唾液腺障害	3 (5)	3 (5)	1 (2)	0
口唇炎	2 (3)	2 (3)	0	0
舌苔	2 (3)	2 (3)	0	0
大腸ポリープ	2 (3)	0	2 (3)	0
炎症性腸疾患	1 (2)	0	0	1 (2)
痔瘻	1 (2)	1 (2)	0	0
唾液変性	1 (2)	1 (2)	0	0
腸炎	1 (2)	0	1 (2)	0
胃炎	1 (2)	1 (2)	0	0
鼓腸	1 (2)	0	1 (2)	0
口の感覚鈍麻	1 (2)	1 (2)	0	0
口の錯感覚	1 (2)	0	1 (2)	0
歯肉びらん	1 (2)	0	1 (2)	0
消化不良	1 (2)	1 (2)	0	0
心窩部不快感	1 (2)	0	1 (2)	0
舌炎	1 (2)	1 (2)	0	0
舌痛	1 (2)	1 (2)	0	0
嚥下障害	1 (2)	1 (2)	0	0
肛門周囲痛	1 (2)	1 (2)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
倦怠感	29 (47)	27 (44)	10 (17)	0
発熱	22 (35)	20 (32)	5 (9)	0
低体温	9 (15)	4 (6)	6 (10)	0
浮腫	9 (15)	8 (13)	2 (3)	0
悪寒	7 (11)	6 (10)	2 (3)	0
熱感	6 (10)	6 (10)	1 (2)	0
注射部位疼痛	5 (8)	1 (2)	4 (7)	0
疲労	5 (8)	4 (6)	1 (2)	0
末梢性浮腫	4 (6)	3 (5)	1 (2)	0
疼痛	4 (6)	4 (6)	0	0
顔面浮腫	3 (5)	2 (3)	1 (2)	0
胸痛	3 (5)	3 (5)	0	0
胸部不快感	3 (5)	3 (5)	0	0
異常感	2 (3)	2 (3)	0	0
口渇	2 (3)	1 (2)	1 (2)	0
注射部位腫脹	2 (3)	0	2 (3)	0
注射部位紅斑	2 (3)	0	2 (3)	0
圧痛	1 (2)	1 (2)	0	0

副作用の種類	治験 期間中*1	寛解 導入中*2	維持 療法中*3	観察 期間中*4
	例数 (%)			
顔面痛	1 (2)	1 (2)	0	0
硬結	1 (2)	1 (2)	0	0
無力症	1 (2)	1 (2)	0	0
腋窩痛	1 (2)	1 (2)	0	0
感染症および寄生虫症				
蜂巣炎	2 (3)	2 (3)	1 (2)	0
鼻咽頭炎	32 (52)	10 (16)	28 (48)	10 (20)
带状疱疹	7 (11)	2 (3)	3 (5)	2 (4)
膀胱炎	6 (10)	3 (5)	5 (9)	1 (2)
好中球減少性感染	5 (8)	5 (8)	0	0
口腔ヘルペス	4 (6)	2 (3)	2 (3)	0
インフルエンザ	4 (6)	1 (2)	1 (2)	2 (4)
鼻炎	3 (5)	2 (3)	1 (2)	0
咽頭炎	3 (5)	1 (2)	1 (2)	1 (2)
肺炎	2 (3)	1 (2)	1 (2)	1 (2)
感染	2 (3)	1 (2)	1 (2)	0
皮膚感染	2 (3)	2 (3)	0	0
胃腸炎	2 (3)	0	2 (3)	0
足部白癬	2 (3)	1 (2)	1 (2)	0
播種性带状疱疹	1 (2)	0	1 (2)	0
肺真菌症	1 (2)	0	1 (2)	0
ウイルス感染	1 (2)	0	1 (2)	0
ウイルス性胃腸炎	1 (2)	0	0	1 (2)
ウイルス性肺炎	1 (2)	1 (2)	0	0
せつ	1 (2)	0	1 (2)	0
気管支炎	1 (2)	1 (2)	0	0
気管支肺炎	1 (2)	0	0	1 (2)
口腔カンジダ症	1 (2)	1 (2)	0	0
細菌性腸炎	1 (2)	0	0	1 (2)
歯冠周囲炎	1 (2)	0	1 (2)	0
中耳炎	1 (2)	0	1 (2)	0
爪囲炎	1 (2)	0	1 (2)	0
尿路感染	1 (2)	0	1 (2)	0
毛包炎	1 (2)	1 (2)	0	0
細菌性角膜炎	1 (2)	0	1 (2)	0
歯肉炎	1 (2)	0	1 (2)	0
上気道感染	1 (2)	1 (2)	0	0
単純ヘルペス	1 (2)	0	1 (2)	0
肝胆道系障害				
肝機能異常	2 (3)	1 (2)	1 (2)	0
肝障害	1 (2)	0	1 (2)	0
眼障害				
眼そう痒症	2 (3)	2 (3)	0	0
眼の異常感	1 (2)	1 (2)	0	0
眼充血	1 (2)	1 (2)	0	0
眼輪そう痒感	1 (2)	1 (2)	0	0
眼瞼痛	1 (2)	0	1 (2)	0
眼瞼浮腫	1 (2)	1 (2)	0	0
結膜炎	1 (2)	0	1 (2)	0
霧視	1 (2)	0	1 (2)	0
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	9 (15)	7 (11)	2 (3)	1 (2)

(前ページより続き)

副作用の種類	治験 期間中*1	寛解 導入中*2	維持 療法中*3	観察 期間中*4
	例数 (%)			
関節痛	7 (11)	5 (8)	2 (3)	0
筋骨格硬直	3 (5)	1 (2)	0	2 (4)
筋骨格痛	3 (5)	1 (2)	2 (3)	0
関節周囲炎	2 (3)	0	2 (3)	0
四肢痛	2 (3)	1 (2)	1 (2)	0
脊柱管狭窄症	1 (2)	0	0	1 (2)
顎関節症候群	1 (2)	1 (2)	0	0
関節障害	1 (2)	1 (2)	0	0
筋骨格系胸痛	1 (2)	1 (2)	0	0
筋肉痛	1 (2)	1 (2)	0	0
変形性関節症	1 (2)	0	1 (2)	0
単径部痛	1 (2)	1 (2)	0	0
血液およびリンパ系障害				
発熱性好中球減少症	13 (21)	13 (21)	0	0
リンパ節痛	1 (2)	1 (2)	0	0
血管障害				
高血圧	8 (13)	5 (8)	4 (7)	0
潮紅	6 (10)	6 (10)	1 (2)	0
低血圧	6 (10)	4 (6)	3 (5)	0
静脈炎	4 (6)	2 (3)	2 (3)	0
血管痛	3 (5)	3 (5)	0	0
末梢冷感	3 (5)	3 (5)	0	0
ほてり	2 (3)	2 (3)	0	0
深部静脈血栓症	1 (2)	1 (2)	0	0
大動脈炎	1 (2)	0	1 (2)	0
リンパ管拡張症	1 (2)	0	0	1 (2)
リンパ管障害	1 (2)	0	0	1 (2)
血管障害	1 (2)	1 (2)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
口腔咽頭不快感	19 (31)	17 (27)	5 (9)	0
口腔咽頭痛	13 (21)	9 (15)	4 (7)	0
鼻漏	13 (21)	12 (19)	2 (3)	0
咳嗽	11 (18)	9 (15)	1 (2)	1 (2)
上気道の炎症	3 (5)	0	2 (3)	2 (4)
しゃっくり	3 (5)	3 (5)	0	0
呼吸困難	2 (3)	1 (2)	1 (2)	0
湿性咳嗽	2 (3)	2 (3)	0	0
発声障害	2 (3)	2 (3)	0	0
鼻閉	2 (3)	2 (3)	0	0
低酸素症	2 (3)	2 (3)	0	0
喘息	1 (2)	1 (2)	0	0
咽頭紅斑	1 (2)	1 (2)	0	0
鼻部不快感	1 (2)	1 (2)	0	0
耳および迷路障害				
耳不快感	2 (3)	2 (3)	0	0
耳鳴	2 (3)	1 (2)	2 (3)	0
耳そう痒症	1 (2)	1 (2)	0	0
耳痛	1 (2)	1 (2)	0	0
難聴	1 (2)	0	1 (2)	0
傷害、中毒および処置合併症				
注入に伴う反応	7 (11)	7 (11)	1 (2)	0
心臓障害				
動悸	5 (8)	4 (6)	1 (2)	0
頻脈	2 (3)	2 (3)	0	0
狭心症	1 (2)	0	1 (2)	0

副作用の種類	治験 期間中*1	寛解 導入中*2	維持 療法中*3	観察 期間中*4
	例数 (%)			
徐脈	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0
上室性期外収縮	1 (2)	1 (2)	0	0
心室性期外収縮	1 (2)	1 (2)	0	0
神経系障害				
味覚異常	23 (37)	22 (35)	2 (3)	0
頭痛	18 (29)	15 (24)	5 (9)	0
感覚鈍麻	13 (21)	9 (15)	6 (10)	0
浮動性めまい	6 (10)	2 (3)	4 (7)	0
ヘルペス 後神経痛	1 (2)	0	0	1 (2)
錯感覚	1 (2)	0	1 (2)	0
体位性めまい	1 (2)	1 (2)	0	0
頭部不快感	1 (2)	1 (2)	0	0
腎および尿路障害				
出血性膀胱炎	1 (2)	1 (2)	0	0
水腎症	1 (2)	0	1 (2)	0
頻尿	1 (2)	0	1 (2)	0
生殖系および乳房障害				
不正子宮出血	1 (2)	1 (2)	0	0
精神障害				
気分動揺	5 (8)	5 (8)	2 (3)	0
不眠症	3 (5)	3 (5)	0	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	26 (42)	25 (40)	2 (3)	0
高脂血症	1 (2)	0	1 (2)	0
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	1 (2)	0	1 (2)	0
皮膚および皮下組織障害				
発疹	14 (23)	10 (16)	5 (9)	0
そう痒症	12 (19)	10 (16)	2 (3)	0
紅斑	9 (15)	7 (11)	1 (2)	1 (2)
湿疹	8 (13)	4 (6)	3 (5)	2 (4)
脱毛症	6 (10)	6 (10)	0	0
蕁麻疹	6 (10)	6 (10)	0	0
爪の障害	6 (10)	4 (6)	3 (5)	0
色素沈着障害	6 (10)	5 (8)	2 (3)	0
多汗症	6 (10)	5 (8)	1 (2)	0
脂漏性皮膚炎	3 (5)	0	3 (5)	0
貨幣状湿疹	2 (3)	0	2 (3)	0
中毒性皮疹	1 (2)	1 (2)	0	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (2)	0	1 (2)	0
皮膚剥脱	1 (2)	1 (2)	0	0
そう痒性皮疹	1 (2)	1 (2)	0	0
異汗性湿疹	1 (2)	0	1 (2)	0
汗疹	1 (2)	1 (2)	0	0
丘疹	1 (2)	1 (2)	0	0
接触性皮膚炎	1 (2)	1 (2)	0	0
爪色素沈着	1 (2)	0	1 (2)	0
皮脂欠乏症	1 (2)	1 (2)	0	0
皮膚乾燥	1 (2)	1 (2)	0	0
良性、悪性及び詳細不明の新生物				
肺腺癌	1 (2)	0	0	1 (2)
臨床検査				
体重増加	4 (6)	1 (2)	3 (5)	0
体重減少	2 (3)	2 (3)	0	0

※:未治療の低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象として、R-CHOPレジメンによる寛解導入療法を実施し、寛解導入療法により効果が認められた患者に本剤維持療法(375mg/m²を8週間隔で最大12回投与)を実施した国内臨床試験において発現した副作用につき、原則としてMedDRA(ver.16.1)による読み替えを行い集計した。(網掛け部は器官別大分類(SOC))。

*1:治験期間中:初回投与日～最終観察日

*2:寛解導入中:初回投与日～維持療法開始前日

*3:維持療法中:維持療法開始日～観察期間開始前日

*4:観察期間中:観察期間開始日～最終観察日

◆臨床検査値異常発現状況一覧表（国内臨床第Ⅱ相試験*）

寛解導入療法	調査症例数	62	維持療法	調査症例数	58
	臨床検査値異常の発現症例数	62		臨床検査値異常の発現症例数	56
	臨床検査値異常の発現件数	467		臨床検査値異常の発現件数	417
	臨床検査値異常の発現率	100%		臨床検査値異常の発現率	96.6%

臨床検査値異常	治療期間中*1		寛解導入中*2		維持療法中*3		観察期間中*4	
	n	例数 (%)	n	例数 (%)	n	例数 (%)	n	例数 (%)
Bリンパ球数減少 (CD19)	61	61(100)	6	6(100)	58	56(96.5)	51	1(2.0)
Bリンパ球数減少 (CD20)	61	61(100)	6	6(100)	58	56(96.6)	51	0
白血球数減少	62	62(100)	62	62(100)	58	37(63.8)	51	6(11.8)
好中球数減少	62	60(96.8)	62	59(95.2)	58	34(58.6)	51	8(15.7)
ヘモグロビン減少	62	57(91.9)	62	56(90.3)	58	3(5.2)	51	1(2.0)
赤血球数減少	62	52(83.9)	62	52(83.9)	58	2(3.4)	51	0
血中免疫グロブリン G 減少	61	44(72.1)	39	27(69.2)	58	27(46.6)	51	9(17.6)
Tリンパ球数減少	61	40(65.6)	6	3(50.0)	58	37(63.8)	51	5(9.8)
CD4リンパ球減少	61	36(59.0)	6	3(50.0)	58	31(53.4)	51	5(9.8)
血中免疫グロブリン A 減少	61	34(55.7)	38	17(44.7)	58	26(44.8)	51	2(3.9)
血中免疫グロブリン M 減少	61	33(54.1)	38	21(55.3)	58	18(31.0)	51	3(5.9)
血小板数減少	62	29(46.8)	62	29(46.8)	58	5(8.6)	51	1(2.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	62	27(43.5)	62	18(29.0)	58	12(20.7)	51	0
CD8リンパ球減少	61	25(41.0)	6	2(33.3)	58	24(41.4)	51	4(7.8)
C-反応性蛋白増加	62	19(30.6)	62	17(27.4)	58	3(5.2)	51	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	62	17(27.4)	62	16(25.8)	58	3(5.2)	51	0
総蛋白減少	62	17(27.4)	62	13(21.0)	58	6(10.3)	51	2(3.9)
ナチュラルキラー細胞数減少	61	15(24.6)	6	0	58	15(25.9)	51	1(2.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	62	14(22.6)	62	12(19.4)	58	5(8.6)	51	0
血中アルカリフォスファターゼ増加	62	9(14.5)	62	7(11.3)	58	3(5.2)	51	2(3.9)
血中ビリルビン増加	62	8(12.9)	62	8(12.9)	58	2(3.4)	51	1(2.0)
血中アルブミン減少	62	6(9.7)	62	6(9.7)	58	0	51	0
血中ナトリウム減少	62	4(6.5)	62	2(3.2)	58	2(3.4)	51	0
血中ブドウ糖増加	62	4(6.5)	62	4(6.5)	58	0	51	0
尿中血陽性	48	3(6.3)	42	2(4.8)	39	2(5.1)	34	0
尿中蛋白陽性	48	3(6.3)	42	2(4.8)	39	1(2.6)	34	0
ナチュラルキラー細胞数増加	61	3(4.9)	6	0	58	3(5.2)	51	1(2.0)
血中尿素増加	62	3(4.8)	62	3(4.8)	58	0	51	0
B2ミクログロブリン増加	61	2(3.3)	31	1(3.2)	58	1(1.7)	51	0
血小板数増加	62	2(3.2)	62	2(3.2)	58	0	51	0
血中カリウム増加	62	2(3.2)	62	0	58	1(1.7)	51	1(2.0)
血中カルシウム減少	62	2(3.2)	62	1(1.6)	58	1(1.7)	51	0
血中クレアチニン増加	62	2(3.2)	62	2(3.2)	58	0	51	0
血中クロール減少	62	2(3.2)	62	2(3.2)	58	0	51	0
好中球数増加	62	2(3.2)	62	2(3.2)	58	0	51	0
CD8リンパ球増加	61	1(1.6)	6	0	58	1(1.7)	51	0
リンパ球形態異常（異常細胞数）	62	1(1.6)	62	1(1.6)	58	0	51	0
血中アルブミン増加	62	1(1.6)	62	1(1.6)	58	0	51	0
血中カリウム減少	62	1(1.6)	62	1(1.6)	58	0	51	0
高尿酸血症	62	1(1.6)	62	1(1.6)	58	0	51	0

※：未治療の低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象として、R-CHOPレジメンによる寛解導入療法を実施し、寛解導入療法により効果が認められた患者に本剤維持療法(375mg/m²を8週間隔で最大12回投与)を実施した国内臨床試験において発現した副作用につき、原則としてMedDRA(ver.16.1)による読み替えを行い集計した。

*1: 治験期間中: 初回投与日～最終観察日

*2: 寛解導入中: 初回投与日～維持療法開始前日

*3: 維持療法中: 維持療法開始日～観察期間開始前日

*4: 観察期間中: 観察期間開始日～最終観察日

本剤の 90 分間投与に関する臨床試験結果

【対象疾患:CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫】

◆副作用・臨床検査値異常発現状況一覧表（国内臨床第Ⅱ相試験*）

◇副作用

調査症例数	32
副作用の発現症例数	29
副作用の発現件数	281
副作用の発現率	90.6%

◇臨床検査値異常

調査症例数	32
臨床検査値異常の発現症例数	26
臨床検査値異常の発現件数	193
臨床検査値異常の発現率	81.3%

副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
胃腸障害		呼吸器、胸郭および縦隔障害		臨床検査	
悪心	3(9.4%)	口腔咽頭不快感	3(9.4%)	好中球数減少	25(78.1%)
腸炎	1(3.1%)	鼻閉	2(6.3%)	白血球数減少	22(68.8%)
胃炎	1(3.1%)	しゃっくり	1(3.1%)	リンパ球数減少	8(25.0%)
口唇そう痒症	1(3.1%)	喉頭痛	1(3.1%)	CD4リンパ球減少	4(12.5%)
口唇腫脹	1(3.1%)	咳嗽	1(3.1%)	ヘモグロビン減少	1(3.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態		呼吸困難	1(3.1%)	血小板数減少	1(3.1%)
倦怠感	3(9.4%)	鼻漏	1(3.1%)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(3.1%)
発熱	2(6.3%)	心臓障害		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(3.1%)
低体温	1(3.1%)	上室性不整脈	1(3.1%)	血中ビリルビン増加	1(3.1%)
浮腫	1(3.1%)	神経系障害			
口渇	1(3.1%)	頭痛	2(6.3%)		
感染症および寄生虫症		代謝および栄養障害			
上咽頭炎	2(6.3%)	食欲減退	3(9.4%)		
カポジ水痘様発疹	1(3.1%)	脱水	1(3.1%)		
上気道感染	1(3.1%)	皮膚および皮下組織障害			
蜂巣炎	1(3.1%)	そう痒症	5(15.6%)		
膀胱炎	1(3.1%)	紅斑	2(6.3%)		
带状疱疹	1(3.1%)	発疹	2(6.3%)		
筋骨格系および結合組織障害		斑状丘疹状発疹	1(3.1%)		
筋力低下	1(3.1%)				
血液およびリンパ系障害					
発熱性好中球減少症	5(15.6%)				
貧血	1(3.1%)				
血管障害					
高血圧	5(15.6%)				
潮紅	2(6.3%)				
ほてり	1(3.1%)				
血管炎	1(3.1%)				
血管痛	1(3.1%)				

*: 未治療の B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象として、R-CHOP レジメンにて第 1 サイクルでは本剤の高濃度投与(4mg/mL)を行い第 2 サイクル目以降で 90 分間投与を実施した国内臨床試験において発現した副作用につき、原則として MedDRA (ver. 20.1) による読み替えを行い集計した。

薬物有害反応は IDEC-C2B8 との因果関係が否定できない有害事象。

(参考)

◆無治療観察群と本剤維持療法群の安全性比較

[PRIMA 試験]

PRIMA 試験の維持療法期において発現率に 10%以上の差があった有害事象 (全グレード) *

有害事象名 (MedDRA/J ver12.0)	本剤維持療法群 (n = 501)		無治療観察群 (n = 508)		発現率の差
	例数	発現率	例数	発現率	
肺障害	124	<u>24.8%</u>	58	11.4%	13.4%
感染	192	<u>38.3%</u>	127	25.0%	13.3%
ヘモグロビン減少	136	<u>27.1%</u>	72	14.2%	12.9%
白血球数減少	201	<u>40.1%</u>	140	27.6%	12.5%
好中球数減少	150	<u>29.9%</u>	93	18.3%	11.6%
胃腸障害	165	<u>32.9%</u>	115	22.6%	10.3%
全身症状	203	<u>40.5%</u>	155	30.5%	10.0%

*: 下線、太字は発現率が高い群

[EORTC20981試験]

EORTC20981 試験の維持療法期において発現率に 5%以上の差があった有害事象 (全グレード) *

有害事象名 (MedDRA/J ver8.0)	本剤維持療法群 (n = 166)		無治療観察群 (n = 166)		発現率の差
	例数	発現率	例数	発現率	
好中球減少症	39	<u>23.5%</u>	20	12.0%	11.5%
白血球減少症	48	<u>28.9%</u>	35	21.1%	7.8%
口内炎	13	<u>7.8%</u>	1	0.6%	7.2%
過敏症	12	<u>7.2%</u>	1	0.6%	6.6%
四肢痛	11	<u>6.6%</u>	2	1.2%	5.4%
上気道感染	12	<u>7.2%</u>	3	1.8%	5.4%

*: 下線、太字は発現率が高い群

EORTC20981 試験の維持療法期において発現率に 5%以上の差があった有害事象 (グレード 3 以上) *

有害事象名 (MedDRA/J ver8.0)	本剤維持療法群 (n = 166)		無治療観察群 (n = 166)		発現率の差
	例数	発現率	例数	発現率	
好中球減少症	17	<u>10.2%</u>	7	4.2%	6.0%

*: 下線、太字は発現率が高い群

◆寛解導入療法期と維持療法期の安全性比較

本剤の寛解導入療法(1 週間間隔で最大 8 回)と比較して、維持療法期に発現頻度が高い傾向を認めた副作用は以下のとおりである。

血球減少(白血球減少、好中球減少、血小板減少)については、既承認用法・用量での試験結果と比較して、本剤維持療法における発現頻度が高い傾向にあった。国内臨床第Ⅱ相試験(IDEC-C2B8-6 試験)では、全グレードの T リンパ球減少、ナチュラルキラー細胞数減少の発現率が、寛解導入期においてそれぞれ 50.0%、16.7%、維持療法期において 75.9%、34.5%であり、維持療法期で高い発現率を認めた。

また、感染症について、本剤維持療法群で発現頻度が高い傾向が認められた。国内臨床第Ⅱ相試験では、グレード 1-2 の鼻咽頭炎の発現率が、寛解導入期 17.7%に対して維持療法期 51.7%であり、維持療法期で高い発現率を

認めた。

寛解導入療法 1 週間間隔で最大 8 回の投与方法と維持療法の安全性比較

副作用	寛解導入療法*1 での 発現頻度	維持療法*2 での発現頻度	維持療法での発現頻度 (グレード 3 以上)
	C2B8-2 試験 C2B8-3 試験 C2B8-5 試験	C2B8-6 試験 PRIMA 試験 EORTC20981 試験	C2B8-6 試験 PRIMA 試験 EORTC20981 試験
白血球減少	55.6%	70.7%	5.2%
	53.7%	40.1%	4.6%
	57.7%	28.9%	4.8%
好中球減少	22.2%	58.6%	17.2%
	23.9%	29.9%	11.2%
	5.8%	23.5%	10.2%
血小板減少	15.6%	17.2%	—
	10.4%	16.4%	0.6%
	28.8%	11.4%	0.6%
感染症	12.2%	72.4%	5.2%
	9.0%	41.7%	4.6%
	55.8%	43.4%	10.2%

*1: 寛解導入療法には、以下の 3 試験が含まれる。

- ①「再発・再燃又は治療抵抗性 indolent B 細胞性リンパ腫患者を対象とした IDEC-C2B8 単剤の反復 4 回投与による臨床第 II 相試験 (試験番号: IDEC-C2B8-2)」
- ②「再発・治療抵抗性の aggressive B 細胞性リンパ腫患者を対象とした IDEC-C2B8 単剤の臨床第 II 相試験 (試験番号: IDEC-C2B8-3)」
- ③「再発・再燃又は治療抵抗性 indolent B 細胞性リンパ腫患者を対象とした IDEC-C2B8 単剤の市販後臨床試験 (試験番号: IDEC-C2B8-5)」

*2: 維持療法には、国内で実施された維持療法に関する臨床第 II 相試験 (試験番号: IDEC-C2B8-6)、海外で実施された PRIMA 試験および EORTC20981 試験の 3 試験が含まれる。

◆海外臨床試験 (PRIMA) との安全性比較

以下に、PRIMA 試験と国内臨床第 II 相試験で発現率に 10%以上の差異を認めたグレード 3 以上の有害事象を示した。

[寛解導入期]

国内臨床第 II 相試験 (IDEC-C2B8-6 試験) 及び PRIMA 試験寛解導入期間で 10%以上の差異を認めた有害事象 (グレード 3 以上) *1

器官区分・事象名 (MedDRA/J ver16.1)	IDEC-C2B8-6 試験*1 R-CHOP 群 (n = 62)		PRIMA 試験*2 R-CHOP 群 (n = 881)	
	発現例数	発現率	発現例数	発現率
全有害事象	56	90.3%	725	82.3%
臨床検査				
白血球数減少	51	82.3%	486	55.2%
好中球数減少	56	90.3%	628	71.3%

*1: PRIMA 試験との比較を行うため、第 1 サイクルの本剤投与日以降から維持療法開始前までに発現した有害事象を集計した。

*2: PRIMA 試験では安全性情報の記録に毒性チェックリストと有害事象様式が使用された。毒性チェックリストは寛解導入最終投与から 28 日目までの有害事象の記録に使用され、有害事象様式により寛解導入療法最終投与から 30 日目までの重篤な有害事象が報告された。なお、寛解期間中、グレード 3 の血液学的毒性、8 日未満の入院を要するグレード 4 の悪心又は嘔吐、及びグレード 4 の脱毛については重篤な有害事象として報告する必要はなく、有害事象様式により報告されていない。上記結果は毒性チェックリスト及び有害事象様式により報告された事象を併せて集計した。

〔維持療法期〕

IDEC-C2B8-6 試験及び PRIMA 試験の維持療法期間で 10%以上の差異を認めた有害事象（グレード 3 以上）*

器官区分・事象名 (MedDRA/J ver16.1)	IDEC-C2B8-6 試験 (n = 58)		PRIMA 試験 (n = 501)	
	発現例数	発現率	発現例数	発現率
全有害事象	17	29.3%	162	32.3%
臨床検査				
CD4 リンパ球減少	7	12.1%	0	0%

◆90 分間投与における安全性

海外臨床試験 (RATE 試験)

RATE 試験で 90 分間投与を実施した第 2 サイクル以降に発現した有害事象の発現例数と発現割合

有害事象の種類	R-CHOP (n=250)	R-CVP (n=113)	Total (n=363)
全有害事象	247 (98.8%)	111 (98.2%)	358 (98.6%)
血液及びリンパ系障害			
全事象	124 (49.6%)	37 (32.7%)	161 (44.4%)
好中球減少	76 (30.4%)	20 (17.7%)	96 (26.4%)
発熱性好中球減少症	23 (9.2%)	1 (0.9%)	24 (6.6%)
貧血	60 (24.0%)	18 (15.9%)	78 (21.5%)
血小板減少	35 (14.0%)	3 (2.7%)	38 (10.5%)
白血球減少	19 (7.6%)	3 (2.7%)	22 (6.1%)
胃腸障害			
全事象	176 (70.4%)	76 (67.3%)	252 (69.4%)
悪心	93 (37.2%)	22 (19.5%)	115 (31.7%)
嘔吐	31 (12.4%)	5 (4.4%)	36 (9.9%)
便秘	61 (24.4%)	17 (15.0%)	78 (21.5%)
下痢	45 (18.0%)	24 (21.2%)	69 (19.0%)
腹痛	13 (5.2%)	6 (5.3%)	19 (5.2%)
口渇	25 (10.0%)	2 (1.8%)	27 (7.4%)
消化不良	16 (6.4%)	9 (8.0%)	25 (6.9%)
口内炎	16 (6.4%)	5 (4.4%)	21 (5.8%)
一般・全身症状および投与部位の状態			
全事象	166 (66.4%)	56 (49.6%)	222 (61.2%)
疲労	103 (41.2%)	38 (33.6%)	141 (38.8%)
無力症	20 (8.0%)	8 (7.1%)	28 (7.7%)
疼痛	15 (6.0%)	6 (5.3%)	21 (5.8%)
発熱	33 (13.2%)	8 (7.1%)	41 (11.3%)
末梢性浮腫	21 (8.4%)	12 (10.6%)	33 (9.1%)
粘膜炎	21 (8.4%)	4 (3.5%)	25 (6.9%)
感染症および寄生虫症			
全事象	105 (42.0%)	42 (37.2%)	147 (40.5%)
上気道感染	20 (8.0%)	5 (4.4%)	25 (6.9%)
臨床検査	46 (18.4%)	15 (13.3%)	61 (16.8%)
体重減少	16 (6.4%)	7 (6.2%)	23 (6.3%)
代謝障害			
全事象	80 (32.0%)	23 (20.4%)	103 (28.4%)
食欲減退	36 (14.4%)	5 (4.4%)	41 (11.3%)
脱水症	26 (10.4%)	4 (3.5%)	30 (8.3%)
低カリウム血症	17 (6.8%)	3 (2.7%)	20 (5.5%)

有害事象の種類	R-CHOP (n=250)	R-CVP (n=113)	Total (n=363)
筋骨格系および結合組織障害			
全事象	92 (36.8%)	46 (40.7%)	138 (38.0%)
背部痛	20 (8.0%)	14 (12.4%)	34 (9.4%)
四肢痛	12 (4.8%)	8 (7.1%)	20 (5.5%)
関節痛	20 (8.0%)	11 (9.7%)	31 (8.5%)
骨痛	17 (6.8%)	7 (6.2%)	24 (6.6%)
筋痙攣	13 (5.2%)	9 (8.0%)	22 (6.1%)
神経系障害			
全事象	150 (60.0%)	71 (62.8%)	221 (60.9%)
末梢性ニューロパチー	61 (24.4%)	27 (23.9%)	88 (24.2%)
末梢感覚神経障害	21 (8.4%)	12 (10.6%)	33 (9.1%)
味覚障害	34 (13.6%)	7 (6.2%)	41 (11.3%)
頭痛	26 (10.4%)	25 (22.1%)	51 (14.0%)
めまい	29 (11.6%)	14 (12.4%)	43 (11.8%)
異常感覚	18 (7.2%)	7 (6.2%)	25 (6.9%)
精神疾患			
全事象	65 (26.0%)	29 (25.7%)	94 (25.9%)
不眠症	40 (16.0%)	20 (17.7%)	60 (16.5%)
不安神経症	19 (7.6%)	6 (5.3%)	25 (6.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
全事象	100 (40.0%)	49 (43.4%)	149 (41.0%)
咳	36 (14.4%)	17 (15.0%)	53 (14.6%)
咽頭痛	13 (5.2%)	9 (8.0%)	22 (6.1%)
呼吸困難	28 (11.2%)	10 (8.8%)	38 (10.5%)
皮膚および皮下組織障害			
全事象	134 (53.6%)	47 (41.6%)	181 (49.9%)
脱毛症	93 (37.2%)	20 (17.7%)	113 (31.1%)
発疹	16 (6.4%)	10 (8.8%)	26 (7.2%)

【対象疾患: CD20 陽性の慢性リンパ性白血病】

◆副作用発現状況一覧表 (国内臨床第Ⅱ相試験*1)

◇副作用*2,3

調査症例数	7
副作用の発現症例数	7
副作用の発現件数	75
副作用の発現率	100%

◇臨床検査値異常*2,3

調査症例数	7
臨床検査値異常の発現症例数	4
臨床検査値異常の発現件数	116
臨床検査値異常の発現率	100%

副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
胃腸障害	6 (85.7)	神経系障害	1 (14.3)
悪心	6 (85.7)	浮動性めまい	1 (14.3)
嘔吐	3 (42.9)	代謝および栄養障害	1 (14.3)
便秘	2 (28.6)	食欲減退	1 (14.3)
出血性食道炎	1 (14.3)	皮膚および皮下組織障害	3 (42.9)
下痢	1 (14.3)	斑状丘疹状皮疹	2 (28.6)
口内炎	1 (14.3)	そう痒症	1 (14.3)
腹痛	1 (14.3)	湿疹	1 (14.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (42.9)	臨床検査	2 (28.6)
発熱	3 (42.9)	体重減少	2 (28.6)
限局性浮腫	1 (14.3)	臨床検査値異常の種類	例数 (%)
悪寒	1 (14.3)	好中球数減少	6 (85.7)
胸部不快感	1 (14.3)	白血球数減少	6 (85.7)
口渇	1 (14.3)	CD4 リンパ球減少	6 (85.7)
感染症および寄生虫症	3 (42.9)	血小板数減少	6 (85.7)
鼻咽頭炎	2 (28.6)	ヘモグロビン減少	5 (71.4)
咽頭炎	1 (14.3)	赤血球数減少	3 (42.9)
眼障害	1 (14.3)	血中ビリルビン増加	1 (14.3)
眼瞼浮腫	1 (14.3)	血中カリウム減少	1 (14.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (14.3)	血中カルシウム減少	1 (14.3)
末梢関節炎	1 (14.3)	血中乳酸脱水素酵素増加	1 (14.3)
血液およびリンパ系障害	1 (14.3)		
発熱性好中球減少症	1 (14.3)		
貧血	1 (14.3)		
血管障害	2 (28.6)		
低血圧	2 (28.6)		
高血圧	1 (14.3)		
ほてり	1 (14.3)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (42.9)		
低酸素症	2 (28.6)		
睡眠時無呼吸症候群	1 (14.3)		
くしゃみ	1 (14.3)		
胸水	1 (14.3)		
呼吸困難	1 (14.3)		
心臓障害	1 (14.3)		
洞結節機能不全	1 (14.3)		

*1: 未治療 CD20 陽性慢性リンパ性白血病患者を対象とした、IDEC-C2B8 とフルダラビンリン酸エステル及びシクロホスファミド水和物の併用療法 (FCR 療法) による臨床第Ⅱ相試験 (試験番号: IDEC-C2B8-CL1)

*2: 副作用、臨床検査値異常は、MedDRA(ver.19.1)基本語 (PT) による読み替えを行い集計した (網掛け部は器官別大分類 (SOC))。

*3: 本剤との因果関係に限らず、FCR 療法で発現した副作用を集計した。

◆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としてリツキシマブの投与を行った臨床試験*1における副作用発現状況一覧表

調査症例数	55例
副作用の発現症例数	51例
副作用の発現件数	440件
副作用発現率	92.7%

副作用の種類*2	例数	(%)
感染症および寄生虫症	11	(20.0%)
鼻咽喉炎	4	(7.3%)
膀胱炎	2	(3.6%)
単純ヘルペス	2	(3.6%)
带状疱疹	2	(3.6%)
慢性気管支炎	1	(1.8%)
感染	1	(1.8%)
咽頭炎	1	(1.8%)
肺炎	1	(1.8%)
血液およびリンパ系障害	1	(1.8%)
発熱性好中球減少症	1	(1.8%)
代謝および栄養障害	13	(23.6%)
食欲不振	6	(10.9%)
低アルブミン血症	4	(7.3%)
高Ca血症	2	(3.6%)
高K血症	1	(1.8%)
高リン酸塩血症	1	(1.8%)
低Na血症	1	(1.8%)
精神障害	3	(5.5%)
不眠症	3	(5.5%)
神経系障害	13	(23.6%)
頭痛	9	(16.4%)
浮動性めまい	3	(5.5%)
傾眠	2	(3.6%)
顔面神経麻痺	1	(1.8%)
眼障害	2	(3.6%)
アレルギー性結膜炎	1	(1.8%)
眼の障害	1	(1.8%)
耳および迷路障害	1	(1.8%)
感音性難聴	1	(1.8%)
心臓障害	2	(3.6%)
動悸	1	(1.8%)
心室性期外収縮	1	(1.8%)
血管障害	8	(14.5%)
潮紅	3	(5.5%)
ほてり	2	(3.6%)
高血圧	2	(3.6%)
末梢冷感	1	(1.8%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21	(38.2%)
咽頭不快感	7	(12.7%)
咳嗽	4	(7.3%)
咽喉頭疼痛	4	(7.3%)
呼吸困難	3	(5.5%)
鼻出血	3	(5.5%)
上気道の炎症	3	(5.5%)
鼻閉	2	(3.6%)

副作用の種類*2	例数	(%)
アレルギー性鼻炎	2	(3.6%)
息詰まり感	1	(1.8%)
胃腸障害	23	(41.8%)
便秘	9	(16.4%)
下痢	5	(9.1%)
悪心	4	(7.3%)
口内炎	4	(7.3%)
胃不快感	3	(5.5%)
腹痛	2	(3.6%)
消化不良	2	(3.6%)
上腹部痛	1	(1.8%)
鼓腸	1	(1.8%)
胃炎	1	(1.8%)
萎縮性胃炎	1	(1.8%)
歯肉痛	1	(1.8%)
痔出血	1	(1.8%)
痔核	1	(1.8%)
肛門周囲痛	1	(1.8%)
逆流性食道炎	1	(1.8%)
嘔吐	1	(1.8%)
皮膚および皮下組織障害	22	(40.0%)
蕁麻疹	7	(12.7%)
皮下出血	3	(5.5%)
発疹	3	(5.5%)
アレルギー性皮膚炎	2	(3.6%)
多汗症	2	(3.6%)
点状出血	2	(3.6%)
接触性皮膚炎	1	(1.8%)
皮膚乾燥	1	(1.8%)
色素沈着障害	1	(1.8%)
そう痒症	1	(1.8%)
皮膚剥脱	1	(1.8%)
皮膚病変	1	(1.8%)
限局性蕁麻疹	1	(1.8%)
筋骨格系および結合組織障害	2	(3.6%)
関節痛	1	(1.8%)
筋痛	1	(1.8%)
腎および尿路障害	3	(5.5%)
血尿	3	(5.5%)
全身障害および投与局所様態	27	(49.1%)
発熱	11	(20.0%)
倦怠感	10	(18.2%)
悪寒	4	(7.3%)
疲労	4	(7.3%)
熱感	3	(5.5%)
胸部不快感	1	(1.8%)

副作用の種類*2	例数	(%)
胸痛	1	(1.8%)
注入に関連した反応	1	(1.8%)
口渇	1	(1.8%)
臨床検査	42	(76.4%)
リンパ球数減少	37	(67.3%)
白血球数減少	33	(60.0%)
血小板数減少	30	(54.5%)
好中球数減少	29	(52.7%)
ヘモグロビン減少	23	(41.8%)
ヘマトクリット減少	20	(36.4%)
赤血球数減少	18	(32.7%)
血中乳酸脱水素酵素増加	12	(21.8%)

副作用の種類*2	例数	(%)
ALT (GPT) 上昇	7	(12.7%)
血中ビリルビン増加	7	(12.7%)
AST (GOT) 上昇	6	(10.9%)
尿中血陽性	6	(10.9%)
Al-P 上昇	4	(7.3%)
総蛋白減少	4	(7.3%)
血中クレアチニン増加	3	(5.5%)
血中アルブミン減少	1	(1.8%)
血中免疫グロブリンM減少	1	(1.8%)
血中尿素増加	1	(1.8%)
血中尿酸増加	1	(1.8%)
尿中ブドウ糖陽性	1	(1.8%)

*1: 国内の臨床第 I 相試験及び第 II 相試験で認められた副作用(リツキシマブとの因果関係が否定されなかった有害事象)を合算した。

*2: 副作用名は MedDRA/J version8.1 の基本語(PT)にて表記した(網掛け部は器官別大分類(SOC))。

【対象疾患:多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎】

◆多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎患者を対象とした海外臨床試験（シクロホスファミド水和物を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験：RAVE 試験*1）で、10%以上の高頻度で発現した有害事象

有害事象	リツキシマブ n=99	シクロホスファミド n=98
感染症および寄生虫症 感染症*2)	61 (61.6%)	46 (46.9%)
胃腸障害 悪心 下痢	18 (18.2%) 17 (17.2%)	20 (20.4%) 12 (12.2%)
神経系障害 頭痛	17 (17.2%)	19 (19.4%)
筋骨格系および結合組織障害 筋痙攣 関節痛	17 (17.2%) 13 (13.1%)	15 (15.3%) 9 (9.2%)
血液およびリンパ系障害 貧血 白血球減少症	16 (16.2%) 10 (10.1%)	20 (20.4%) 26 (26.5%)
一般全身障害および投与部位症状 末梢性浮腫 疲労	16 (16.2%) 13 (13.1%)	6 (6.1%) 21 (21.4%)
精神障害 不眠症	14 (14.1%)	12 (12.2%)
臨床検査 ALT 増加	13 (13.1%)	15 (15.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 咳嗽 鼻出血 呼吸困難	13 (13.1%) 11 (11.1%) 10 (10.1%)	11 (11.2%) 6 (6.1%) 11 (11.2%)
血管系障害 高血圧	12 (12.1%)	5 (5.1%)
免疫系障害 輸注関連反応*3)	12 (12.1%)	11 (11.2%)
皮膚および皮下組織障害 発疹	10 (10.1%)	17 (17.3%)

*1:試験デザイン上、最良の医学的判断によるクロスオーバー及び治療が許可されていた。各群の 13 例が試験期間の 6 ヶ月中に第 2 治療を受けた。

*2:リツキシマブ群で最も報告が多かった感染症は上気道感染、尿路感染、带状疱疹であった。

*3:リツキシマブ群で最も報告が多かった有害事象名はサイトカイン放出症候群、潮紅、咽喉刺激感、振戦であった。

なお、多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎に関する国内での臨床試験データはない。

【対象疾患: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)】

◆小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(頻回再発型又はステロイド依存性)を対象として国内で行われた臨床試験*における副作用発現状況一覧表
(安全性評価対象:54例)

副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
胃腸障害		急性扁桃炎	1 (1.9)	咳嗽	5 (9.3)
下痢	5 (9.3)	口腔ヘルペス	1 (1.9)	喘息	3 (5.6)
口内炎	5 (9.3)	歯肉感染	1 (1.9)	口腔咽頭痛	2 (3.7)
口唇炎	4 (7.4)	単純ヘルペス	1 (1.9)	鼻出血	2 (3.7)
腹痛	4 (7.4)	尿道炎	1 (1.9)	くしゃみ	1 (1.9)
嘔吐	4 (7.4)	肺炎	1 (1.9)	呼吸障害	1 (1.9)
悪心	3 (5.6)	皮膚真菌感染	1 (1.9)	睡眠時無呼吸症候群	1 (1.9)
胃炎	2 (3.7)	慢性副鼻腔炎	1 (1.9)	低酸素症	1 (1.9)
歯肉炎	2 (3.7)	毛包炎	1 (1.9)	鼻漏	1 (1.9)
便秘	2 (3.7)	扁桃炎	1 (1.9)	傷害、中毒および処置合併症	
逆流性食道炎	1 (1.9)	膀胱炎	1 (1.9)	節足動物刺傷	5 (9.3)
口腔内痛	1 (1.9)	肝胆道系障害		擦過傷	3 (5.6)
歯肉腫脹	1 (1.9)	胆嚢ポリープ	1 (1.9)	軟部組織損傷	3 (5.6)
上腹部痛	1 (1.9)	眼障害		関節捻挫	2 (3.7)
腸炎	1 (1.9)	結膜炎	10 (18.5)	手骨折	1 (1.9)
一般・全身症状および投与部位の状況		アレルギー性結膜炎	3 (5.6)	爪裂離	1 (1.9)
発熱	9 (16.7)	眼充血	1 (1.9)	動物咬傷	1 (1.9)
倦怠感	3 (5.6)	眼瞼浮腫	1 (1.9)	心臓障害	
熱感	3 (5.6)	結膜充血	1 (1.9)	頻脈	4 (7.4)
顔面痛	2 (3.7)	水晶体混濁	1 (1.9)	動悸	1 (1.9)
低体温	2 (3.7)	網膜静脈閉塞	1 (1.9)	神経系障害	
胸部不快感	1 (1.9)	緑内障	1 (1.9)	頭痛	6 (11.1)
末梢性浮腫	1 (1.9)	瞼板腺炎	1 (1.9)	感覚障害	1 (1.9)
感染症及び寄生虫症		霰粒腫	1 (1.9)	感覚鈍麻	1 (1.9)
上気道感染	32 (59.3)	筋骨格系および結合組織障害		頭部不快感	1 (1.9)
鼻咽頭炎	15 (27.8)	関節痛	4 (7.4)	味覚異常	1 (1.9)
胃腸炎	14 (25.9)	背部痛	3 (5.6)	腎および尿路障害	
咽頭炎	9 (16.7)	四肢痛	2 (3.7)	血尿	1 (1.9)
インフルエンザ	8 (14.8)	関節炎	1 (1.9)	出血性膀胱炎	1 (1.9)
麦粒腫	7 (13.0)	関節可動域低下	1 (1.9)	生食系および乳房障害	
膿痂疹	6 (11.1)	筋肉痛	1 (1.9)	女性化乳房	1 (1.9)
気管支炎	4 (7.4)	筋膜炎	1 (1.9)	精神障害	
爪囲炎	4 (7.4)	頸部痛	1 (1.9)	チック	1 (1.9)
H1N1 インフルエンザ	3 (5.6)	脊椎すべり症	1 (1.9)	代謝および栄養障害	
外耳炎	3 (5.6)	血液およびリンパ系障害		高尿酸血症	8 (14.8)
中耳炎	3 (5.6)	リンパ節炎	1 (1.9)	眼球乾燥	1 (1.9)
伝染性軟属腫	3 (5.6)	血管障害		耐糖能障害	1 (1.9)
急性中耳炎	2 (3.7)	高血圧	12 (22.2)	中心性肥満	1 (1.9)
口腔カンジダ症	2 (3.7)	潮紅	5 (9.3)	低蛋白血症	1 (1.9)
帯状疱疹	2 (3.7)	ほてり	2 (3.7)	糖尿病	1 (1.9)
鼻炎	2 (3.7)	呼吸器・胸郭および縦隔障害		内分泌障害	
蜂巣炎	2 (3.7)	呼吸困難	8 (14.8)	クッシング様	3 (5.6)
外陰部炎	1 (1.9)	口腔咽頭不快感	6 (11.1)	副腎機能不全	1 (1.9)

(前ページより続き)

副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
皮膚および皮下組織障害		脂漏性皮膚炎	1 (1.9)	体重増加	5 (9.3)
湿疹	10 (18.5)	手掌紅斑	1 (1.9)	血小板数減少	4 (7.4)
そう痒症	6 (11.1)	色素沈着障害	1 (1.9)	白血球数増加	4 (7.4)
皮脂欠乏性湿疹	6 (11.1)	爪の障害	1 (1.9)	血中カリウム増加	2 (3.7)
ざ瘡	5 (9.3)	皮膚線条	1 (1.9)	ヘモグロビン減少	1 (1.9)
アトピー性皮膚炎	5 (9.3)	皮膚嚢腫	1 (1.9)	ヘモグロビン増加	1 (1.9)
発疹	5 (9.3)	皮膚反応	1 (1.9)	眼圧上昇	1 (1.9)
皮膚乾燥	5 (9.3)	免疫系障害		血小板数増加	1 (1.9)
脱毛症	4 (7.4)	季節性アレルギー	4 (7.4)	血中カリウム減少	1 (1.9)
蕁麻疹	4 (7.4)	良性・悪性および詳細不明の新生物		血中 CPK 増加	1 (1.9)
紅色汗疹	3 (5.6)	皮膚乳頭腫	1 (1.9)	血中ビリルビン増加	1 (1.9)
接触性皮膚炎	2 (3.7)	臨床検査値異常		血中リン減少	1 (1.9)
多汗症	2 (3.7)	C-反応性蛋白増加	22 (40.7)	血中尿素増加	1 (1.9)
嵌入爪	2 (3.7)	ALT 増加	14 (25.9)	血中免疫グロブリン A 減少	1 (1.9)
ばら色靴擦疹	1 (1.9)	好酸球数増加	11 (20.4)	血中免疫グロブリン G 増加	1 (1.9)
ひび・あかぎれ	1 (1.9)	好中球数減少	9 (16.7)	血中免疫グロブリン M 減少	1 (1.9)
眼瞼炎	1 (1.9)	白血球数減少	9 (16.7)	心電図異常	1 (1.9)
紅斑	1 (1.9)	AST 増加	5 (9.3)		

*: 国内臨床第Ⅲ相試験(多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験)及びリツキシマブの薬物動態試験で認められた副作用(リツキシマブとの因果関係が否定されなかった有害事象)を合算した。副作用名は MedDRA/J version14.0 の基本語(PT)にて表記した(網掛け部は器官別大分類(SOC))。

【対象疾患：全身性強皮症】

◆国内臨床第Ⅱ相試験における副作用発現状況一覧表

全身性強皮症を対象にした国内臨床第Ⅱ相試験は第1クール(二重盲検:本剤又はプラセボを投与)及び第2クール(非盲検:本剤投与)から構成され、第1クールを完了し安全性上の懸念事項がない患者は第2クールに移行可能とした。

◇第1クール(投与24週後まで)*

副作用の種類	リツキシマブ群(n=28)					プラセボ群(n=26)				
	合計	Grade				合計	Grade			
		1	2	3	4		1	2	3	4
	発現例数(%)									
感染症および寄生虫症										
膀胱炎	0	0	0	0	0	1 (3.8)	0	1 (3.8)	0	0
せつ	1 (3.6)	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	1 (3.6)	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	1 (3.6)	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0
上咽頭炎	11 (39.3)	1 (3.6)	10 (35.7)	0	0	10 (38.5)	4 (15.4)	6 (23.1)	0	0
爪囲炎	1 (3.6)	0	1 (3.6)	0	0	2 (7.7)	0	2 (7.7)	0	0
腎盂腎炎	1 (3.6)	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	1 (3.6)	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0

	リツキンマブ群(n=28)					プラセボ群(n=26)				
	合計	Grade				合計	Grade			
		1	2	3	4		1	2	3	4
副作用の種類	発現例数(%)									
外陰部腔カンジダ症	0	0	0	0	0	1 (3.8)	0	1 (3.8)	0	0
四肢膿瘍	0	0	0	0	0	1 (3.8)	0	1 (3.8)	0	0
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）										
皮膚乳頭腫	1 (3.6)	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害										
貧血	1 (3.6)	0	1 (3.6)	0	0	2 (7.7)	1 (3.8)	1 (3.8)	0	0
リンパ節症	0	0	0	0	0	1 (3.8)	1 (3.8)	0	0	0
胃腸障害										
腹痛	0	0	0	0	0	1 (3.8)	1 (3.8)	0	0	0
口角口唇炎	1 (3.6)	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0
下痢	0	0	0	0	0	1 (3.8)	1 (3.8)	0	0	0
口内炎	1 (3.6)	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態										
倦怠感	0	0	0	0	0	1 (3.8)	1 (3.8)	0	0	0
臨床検査										
血中免疫グロブリンA減少	1 (3.6)	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
C-反応性蛋白増加	3 (10.7)	2 (7.1)	1 (3.6)	0	0	2 (7.7)	2 (7.7)	0	0	0
リンパ球数減少	2 (7.1)	0	1 (3.6)	1 (3.6)	0	1 (3.8)	0	1 (3.8)	0	0
好中球数減少	3 (10.7)	0	2 (7.1)	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0
白血球数減少	3 (10.7)	0	2 (7.1)	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0
肝酵素上昇	0	0	0	0	0	2 (7.7)	0	1 (3.8)	1 (3.8)	0
皮膚および皮下組織障害										
接触皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (3.8)	1 (3.8)	0	0	0
皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	1 (3.8)	0	1 (3.8)	0	0

副作用名は MedDRA/J version 22.0 の基本語 (PT) にて表記した (網掛け部は器官別大分類 (SOC))。

期間中に複数回発現した事象については、最大 Grade でカウントした。

* : 第 1 クールの用法・用量は本剤 375 mg/m² 又はプラセボを 1 週間間隔で 4 回点滴静脈内投与することと設定した。

◇第2クール(投与24週後から投与48週後まで)*

	リツキシマブ群(n=26) (第1、2クール本剤投与)					プラセボ群(n=20) (第1クールプラセボ、第2クール本剤投与)				
	合計	Grade				合計	Grade			
		1	2	3	4		1	2	3	4
副作用の種類	発現例数(%)									
感染症および寄生虫症										
蜂巣炎	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	1 (5.0)	0	0
胃腸炎	1 (3.8)	0	1 (3.8)	0	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	1 (5.0)	0	0
上咽頭炎	11 (42.3)	3 (11.5)	8 (30.8)	0	0	8 (40.0)	0	8 (40.0)	0	0
爪囲炎	1 (3.8)	0	1 (3.8)	0	0	0	0	0	0	0
肺炎球菌性肺炎	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	1 (5.0)	0
四肢膿瘍	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	1 (5.0)	0	0
感染性皮膚嚢腫	1 (3.8)	0	1 (3.8)	0	0	1 (5.0)	0	1 (5.0)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態										
倦怠感	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	1 (5.0)	0	0
発熱	0	0	0	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0
臨床検査										
血中免疫グロブリンG減少	1 (3.8)	1 (3.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
C-反応性蛋白増加	1 (3.8)	0	1 (3.8)	0	0	0	0	0	0	0
血小板減少	0	0	0	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0
白血球数減少	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	1 (5.0)	0	0
皮膚および皮下組織障害										
ぞ瘡	1 (3.8)	0	1 (3.8)	0	0	0	0	0	0	0
多汗症	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	1 (5.0)	0

副作用名は MedDRA/J version 22.0 の基本語 (PT) にて表記した (網掛け部は器官別大分類 (SOC))。

期間中に複数回発現した事象については、最大 Grade でカウントした。

*: 第2クールの用法・用量は両群ともに本剤 375 mg/m²を1週間間隔で4回点滴静脈内投与することと設定した。

【対象疾患：難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡】

◆国内臨床第Ⅱ相試験における副作用発現状況一覧表

◇副作用一覧

n=20

副作用の種類	例数	(%)	副作用の種類	例数	(%)
心障害	1	(5.0)	傷害、中毒および処置合併症	1	(5.0)
動悸	1	(5.0)	注入に伴う反応	1	(5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(5.0)	臨床検査	2	(10.0)
発熱	1	(5.0)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(5.0)
免疫系障害	1	(5.0)	免疫グロブリン減少	1	(5.0)
低γグロブリン血症	1	(5.0)			
感染症および寄生虫症	1	(5.0)			
肺炎	1	(5.0)			

副作用名は MedDRA/J version 22.0 の基本語 (PT) にて表記した (網掛け部は器官別大分類 (SOC))。

◆海外臨床第Ⅲ相試験における副作用発現状況一覧表

◇副作用一覧

副作用の種類	リツキシマブ群 (n=67)		MMF群 (n=68)	
	例数	%	例数	%
血液およびリンパ系障害	7	10.4	2	2.9
白血球増加症	1	1.5	0	0
白血球減少症	1	1.5	0	0
単球減少症	1	1.5	0	0
好中球減少症	1	1.5	0	0
血小板減少症	0	0	1	1.5
心臓障害	0	0	1	1.5
心血管障害	0	0	1	1.5
眼障害	0	0	2	2.9
霧視	0	0	1	1.5
視力障害	0	0	1	1.5
胃腸障害	4	6.0	9	13.2
下痢	1	1.5	4	5.9
悪心	2	3.0	2	2.9
腹痛	2	3.0	1	1.5
便秘	0	0	2	2.9
腹部不快感	0	0	1	1.5
上腹部痛	0	0	1	1.5
裂肛	0	0	1	1.5
消化不良	0	0	1	1.5
嘔吐	1	1.5	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4	6.0	8	11.8
疲労	3	4.5	1	1.5
無力症	1	1.5	2	2.9
末梢性浮腫	0	0	3	4.4
悪寒	0	0	1	1.5
インフルエンザ様疾患	0	0	1	1.5
末梢腫脹	0	0	1	1.5
肝胆道系障害	0	0	1	1.5
肝炎	0	0	1	1.5
感染症および寄生虫症	10	14.9	11	16.2
上気道感染	3	4.5	1	1.5
帯状疱疹	2	3.0	1	1.5
口腔カンジダ症	1	1.5	2	2.9
インフルエンザ	1	1.5	1	1.5

副作用の種類	リツキシマブ群 (n=67)		MMF群 (n=68)	
	例数	%	例数	%
肺炎	1	1.5	1	1.5
鼻炎	0	0	2	2.9
感染性滑液包炎	1	1.5	0	0
蜂巣炎	1	1.5	0	0
膀胱炎	0	0	1	1.5
毛包炎	1	1.5	0	0
口腔ヘルペス	0	0	1	1.5
咽頭炎	0	0	1	1.5
ヘルペス性直腸炎	0	0	1	1.5
気道感染	0	0	1	1.5
皮膚細菌感染	0	0	1	1.5
皮膚カンジダ	1	1.5	0	0
尿路感染	0	0	1	1.5
ウイルス性上気道感染	1	1.5	0	0
傷害、中毒および処置合併症	14	20.9	5	7.4
注入に伴う反応	14	20.9	4	5.9
サンバーン	0	0	1	1.5
臨床検査	1	1.5	3	4.4
トランスアミナーゼ上昇	0	0	2	2.9
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	1	1.5
肝酵素上昇	1	1.5	0	0
代謝および栄養障害	4	6.0	2	2.9
高アマラーゼ血症	0	0	2	2.9
高カリウム血症	2	3.0	0	0
食欲減退	1	1.5	0	0
高血糖	1	1.5	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1	1.5	3	4.4
関節痛	1	1.5	1	1.5
筋痙縮	1	1.5	1	1.5
筋肉痛	1	1.5	0	0
顎痛	0	0	1	1.5
神経系障害	5	7.5	5	7.4
頭痛	4	6.0	0	0
浮動性めまい	1	1.5	1	1.5
感覚鈍麻	0	0	2	2.9
記憶障害	0	0	1	1.5

副作用の種類	リツキシマブ群 (n=67)		MMF群 (n=68)	
	例数	%	例数	%
片頭痛	0	0	1	1.5
失神	1	1.5	0	0
精神障害	2	3.0	3	4.4
不眠症	0	0	2	2.9
睡眠障害	2	3.0	0	0
うつ病	0	0	1	1.5
腎および尿路障害	0	0	1	1.5
尿閉	0	0	1	1.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1.5	3	4.4
慢性閉塞性肺疾患	0	0	1	1.5
咳嗽	0	0	1	1.5

副作用の種類	リツキシマブ群 (n=67)		MMF群 (n=68)	
	例数	%	例数	%
労作性呼吸困難	0	0	1	1.5
鼻中隔穿孔	1	1.5	0	0
肺うっ血	0	0	1	1.5
皮膚および皮下組織障害	0	0.0	5	7.4
脱毛症	0	0	3	4.4
皮膚炎	0	0	1	1.5
老人性紫斑	0	0	1	1.5
皮膚潰瘍	0	0	1	1.5
血管障害	1	1.5	0	0
低血圧	1	1.5	0	0

副作用、臨床検査値異常は、MedDRA(ver.21.1)基本語(PT)による読み替えを行い集計した(網掛け部は器官別大分類(SOC))。

【視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防】

◆国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験における副作用発現状況一覧表

◇副作用一覧

副作用の種類	リツキシマブ群 (n=19)		プラセボ群 (n=19)	
	例数	%	例数	%
感染症および寄生虫症	10	52.6	8	42.1
インフルエンザ	0	0	1	5.3
トリコモナス外陰膺炎	1	5.3	0	0
マラセチア感染	0	0	1	5.3
胃腸炎	0	0	1	5.3
咽頭炎	2	10.5	0	0
外陰部膺カンジダ症	0	0	1	5.3
気管支炎	0	0	2	10.5
結膜炎	2	10.5	0	0
歯肉炎	1	5.3	0	0
上咽頭炎	5	26.3	4	21.1
足部白癬	1	5.3	0	0
爪の皮膚糸状菌症	1	5.3	1	5.3
爪感染	1	5.3	0	0
尿路感染	1	5.3	0	0
肺炎	0	0	1	5.3
副鼻腔炎	1	5.3	0	0
蜂巣炎	2	10.5	0	0
癩風	0	0	1	5.3
膀胱炎	2	10.5	1	5.3
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)	1	5.3	0	0
子宮癌	1	5.3	0	0
代謝および栄養障害	3	15.8	0	0
食欲減退	1	5.3	0	0
低ナトリウム血症	1	5.3	0	0
低血糖	1	5.3	0	0
精神障害	0	0	1	5.3
不眠症	0	0	1	5.3
神経系障害	4	21.1	1	5.3
下肢静止不能症候群	1	5.3	0	0
頭痛	2	10.5	1	5.3

副作用の種類	リツキシマブ群 (n=19)		プラセボ群 (n=19)	
	例数	%	例数	%
味覚異常	1	5.3	0	0
眼障害	3	15.8	0	0
眼脂	1	5.3	0	0
結膜充血	1	5.3	0	0
結膜出血	1	5.3	0	0
緑内障	1	5.3	0	0
血管障害	1	5.3	1	5.3
高血圧	0	0	1	5.3
潮紅	1	5.3	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	10.5	1	5.3
喉頭不快感	0	0	1	5.3
上気道の炎症	2	10.5	0	0
胃腸障害	3	15.8	5	26.3
悪心	1	5.3	0	0
下痢	1	5.3	4	21.1
口内炎	0	0	2	10.5
嘔吐	1	5.3	0	0
肝胆道系障害	0	0	1	5.3
肝機能異常	0	0	1	5.3
皮膚および皮下組織障害	4	21.1	2	10.5
そう痒症	1	5.3	0	0
円形脱毛症	0	0	1	5.3
紅斑	1	5.3	0	0
湿疹	1	5.3	0	0
脱毛症	1	5.3	0	0
発疹	1	5.3	0	0
皮膚炎	0	0	1	5.3
皮膚乾燥	1	5.3	0	0
皮膚嚢腫	1	5.3	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3	15.8	0	0
関節炎	1	5.3	0	0

副作用の種類	リツキシマブ群 (n=19)		プラセボ群 (n=19)	
	例数	%	例数	%
関節周囲炎	1	5.3	0	0
筋痙縮	1	5.3	0	0
腎および尿路障害	1	5.3	0	0
膀胱結石	1	5.3	0	0
生殖系および乳房障害	1	5.3	0	0
腫びらん	1	5.3	0	0
先天性、家族性および 遺伝性障害	0	0	1	5.3
色覚異常	0	0	1	5.3
一般・全身障害および 投与部位の状態	2	10.5	1	5.3
倦怠感	1	5.3	0	0
発熱	2	10.5	0	0

副作用の種類	リツキシマブ群 (n=19)		プラセボ群 (n=19)	
	例数	%	例数	%
疲労	0	0	1	5.3
臨床検査	2	10.5	3	15.8
リンパ球数減少	2	10.5	1	5.3
血圧低下	0	0	1	5.3
血中クレアチン ホスホキナーゼ異常	0	0	1	5.3
好中球数減少	1	5.3	0	0
白血球数減少	1	5.3	0	0
傷害、中毒および処置合 併症	7	36.8	0	0
注入に伴う反応	7	36.8	0	0

副作用、臨床検査値異常は、MedDRA(ver.21.1)基本語(PT)による読み替えを行い集計した(網掛け部は器官別大分類(SOC))。

【対象疾患:臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制】

◆ABO 血液型不適合腎移植時の抗体関連型拒絶反応抑制に関するリツキシマブの一般臨床試験 (IDEC-C2B8-T1 試験) における副作用及び臨床検査値異常の発現頻度

◇副作用一覧

事象名	本剤投与前 (n=20)	本剤初回投与から 移植前 (n=20)	移植後から移植 12 週後まで (n=18)	移植後 12 週後以降 (n=18)
	例数 (%)			
感染症及び寄生虫症				
サイトメガロウイルス感染	0	0	3 (17)	2 (11)
サイトメガロウイルス血症	0	0	3 (17)	0
尿路感染	0	0	1 (6)	2 (11)
帯状疱疹	0	0	2 (11)	0
鼻咽頭炎	0	0	0	2 (11)
毛包炎	0	0	0	1 (6)
咽頭炎	0	0	1 (6)	0
手足口病	0	0	0	1 (6)
咽頭炎	0	0	0	1 (6)
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	0	8 (40)	1 (6)	0
悪寒	0	3 (15)	0	0
倦怠感	0	2 (10)	0	0
胃腸障害				
嘔吐	0	2 (10)	0	0
十二指腸潰瘍	0	1 (5)	0	0
小腸出血	0	1 (5)	0	0
大腸潰瘍	0	0	0	1 (6)
腹部不快感	0	0	1 (6)	0
悪心	0	1 (5)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
上気道の炎症	0	0	1 (6)	1 (6)
口腔咽頭不快感	0	2 (10)	0	0
呼吸困難	0	1 (5)	0	0
神経系障害				
頭痛	0	1 (5)	0	0
感覚鈍麻	0	1 (5)	0	0
ジストニー	0	0	1 (6)	0

事象名	本剤投与前 (n=20)	本剤初回投与から 移植前 (n=20)	移植後から移植 12 週後まで (n=18)	移植後 12 週後以降 (n=18)
	例数 (%)			
ヘルペス後神経痛	0	0	1 (6)	0
心臓障害				
頻脈	0	1 (5)	0	0
徐脈	0	1 (5)	0	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	0	1 (5)	0	0
血液およびリンパ系障害				
貧血	1 (5)	0	0	0
生殖系および乳房障害				
精巣上体炎	0	0	1 (6)	0
免疫系障害				
過敏症	0	1 (5)	0	0
血管障害				
ほてり	0	0	1 (6)	0
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	0	0	0	1 (6)

- ・「有害事象共通用語規準 ver.4.0. 日本語訳 JCOG 版」を用いて判定。
- ・網掛け部は器官別大分類(SOC)

【臨床検査値異常（本剤と関連あり）】

例数 (%)

事象名	本剤投与前 (n=20)	本剤初回投与から 移植前 (n=20)	移植後から移植 12 週後まで (n=18)	移植後 12 週後 以降 (n=18)
血中免疫グロブリン G 減少	0	14 (70)	11 (61)	3 (17)
血中免疫グロブリン M 減少	0	15 (75)	9 (50)	2 (11)
血中免疫グロブリン A 減少	0	11 (55)	3 (17)	1 (6)
白血球数減少	0	2 (10)	4 (22)	9 (50)
好中球数減少	0	0	3 (17)	6 (33)
血圧上昇	0	3 (15)	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	1 (6)	0
ヘマトクリット減少	0	1 (5)	0	0
ヘモグロビン減少	0	1 (5)	0	0
赤血球数減少	0	1 (5)	0	0
ヘマトクリット増加	0	0	0	1 (6)
赤血球数増加	0	0	0	1 (6)
血圧低下	0	1 (5)	0	0

- ・「有害事象共通用語規準 ver.4.0. 日本語訳 JCOG 版」を用いて判定。

◆腎移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制に対する国内臨床第Ⅲ相試験（IDEC-C2B8-T2 試験）

◇副作用の発現件数・発現割合*

n=24

副作用の種類	Grade										合計			
	1		2		3		4		5		Grade3-5		全Grade	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
全有害事象	4	16.7	5	20.8	9	37.5	0	0	0	0	9	37.5	18	75.0
胃腸障害	2	8.3	1	4.2	1	4.2	0	0	0	0	1	4.2	4	16.7
下痢	3	12.5	1	4.2	0	0	0	0	0	0	0	0	4	16.7
嘔吐	3	12.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	12.5
悪心	2	8.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	8.3
齲歯	0	0	0	0	1	4.2	0	0	0	0	1	4.2	1	4.2
歯周病	1	4.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4.2
軟便	0	0	1	4.2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4.2
一般・全身障害および投与部位の状態	2	8.3	0	0	1	4.2	0	0	0	0	1	4.2	3	12.5
発熱	1	4.2	0	0	1	4.2	0	0	0	0	1	4.2	2	8.3
倦怠感	1	4.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4.2
感染症および寄生虫症	5	20.8	5	20.8	2	8.3	0	0	0	0	2	8.3	12	50.0
尿路感染	1	4.2	5	20.8	0	0	0	0	0	0	0	0	6	25.0
腎盂腎炎	0	0	1	4.2	1	4.2	0	0	0	0	1	4.2	2	8.3
口腔ヘルペス	2	8.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	8.3
歯周炎	1	4.2	1	4.2	0	0	0	0	0	0	0	0	2	8.3
爪の皮膚糸状菌症	2	8.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	8.3
アデノウイルス感染	0	0	0	0	1	4.2	0	0	0	0	1	4.2	1	4.2
急性腎盂腎炎	0	0	0	0	1	4.2	0	0	0	0	1	4.2	1	4.2
インフルエンザ	0	0	1	4.2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4.2
サイトメガロウイルス感染	1	4.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4.2
医療機器関連感染	0	0	1	4.2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4.2
上咽頭炎	1	4.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4.2
帯状疱疹	1	4.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4.2
中耳炎	1	4.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4.2
麦粒腫	1	4.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4.2
蜂巣炎	1	4.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4.2
膀胱炎	1	4.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4.2
肝胆道系障害	0	0	0	0	1	4.2	0	0	0	0	1	4.2	1	4.2
肝障害	0	0	0	0	1	4.2	0	0	0	0	1	4.2	1	4.2
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	3	12.5	0	0	0	0	3	12.5	3	12.5
貧血	0	0	0	0	3	12.5	0	0	0	0	3	12.5	3	12.5
血管障害	1	4.2	1	4.2	1	4.2	0	0	0	0	1	4.2	3	12.5
高血圧	0	0	1	4.2	1	4.2	0	0	0	0	1	4.2	2	8.3
低血圧	1	4.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4.2
末梢血管塞栓症	0	0	1	4.2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1	4.2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4.2
咳嗽	0	0	1	4.2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4.2
神経系障害	1	4.2	1	4.2	0	0	0	0	0	0	0	0	2	8.3
頭痛	1	4.2	1	4.2	0	0	0	0	0	0	0	0	2	8.3
腎および尿路障害	0	0	1	4.2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4.2
蛋白尿	1	4.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4.2
尿閉	0	0	1	4.2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4.2
代謝および栄養障害	2	8.3	0	0	1	4.2	0	0	0	0	1	4.2	3	12.5
低カリウム血症	0	0	0	0	1	4.2	0	0	0	0	1	4.2	1	4.2
高カリウム血症	1	4.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4.2
高コレステロール血症	1	4.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4.2
食欲減退	1	4.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4.2
皮膚および皮下組織障害	1	4.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4.2
そう痒症	1	4.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4.2

副作用の種類	Grade										合計			
	1		2		3		4		5		Grade3-5		全Grade	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
臨床検査	2	8.3	4	16.7	3	12.5	0	0	0	0	3	12.5	9	37.5
白血球数減少	0	0	3	12.5	1	4.2	0	0	0	0	1	4.2	4	16.7
サイトメガロウイルス検査陽性	1	4.2	2	8.3	0	0	0	0	0	0	0	0	3	12.5
好中球数減少	0	0	0	0	2	8.3	0	0	0	0	2	8.3	2	8.3
AST増加	1	4.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4.2
ALT増加	1	4.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4.2
血小板数減少	0	0	1	4.2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4.2

副作用名は MedDRA/J version 24.0 の基本語(PT)にて表記した(網掛け部は器官別大分類(SOC))。

*: 発現割合(発現例数/登録被験者 24 例)の集計において、同一被験者で、本治験期間中に同一事象が複数回発現した場合、その被験者において1つの事象が発現したとして扱い、重症度(Grade)は最大 Grade で示し、発現を認めた事象ごとに発現例数を集計した。

◇発現時期別の有害事象の発現件数・発現割合(10%以上の患者に発現した事象)

n=24

時期	本剤投与日から 移植当日の移植前 検査前まで	移植前検査後から 移植48週後Visit まで	移植前検査後から 移植12 週後Visit の前日まで	移植12週後Visitか ら移植24 週後Visit の前日まで	移植24週後Visitか ら移植36週後Visit の前日まで	移植36週後Visitか ら移植48週後Visit まで						
事象名	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
全Grade*1												
胃腸障害												
悪心	4	16.7	4	16.7	4	16.7	—	—	—	—	—	—
下痢	5	20.8	8	33.3	7	29.2	—	—	—	—	—	—
口内炎	—	—	7	29.2	4	16.7	—	—	—	—	—	—
腹痛	—	—	4	16.7	—	—	—	—	—	—	—	—
便秘	—	—	4	16.7	4	16.7	—	—	—	—	—	—
嘔吐	9	37.5	6	25.0	5	20.8	—	—	—	—	—	—
一般・全身障害および投与部位の状態												
発熱	—	—	4	16.7	—	—	—	—	—	—	—	—
感染症および寄生虫症												
尿路感染	—	—	6	25.0	3	12.5	—	—	—	—	—	—
筋骨格系および結合組織障害												
背部痛	4	16.7	6	25.0	5	20.8	—	—	—	—	—	—
血液およびリンパ系障害												
貧血	—	—	9	37.5	9	37.5	—	—	—	—	—	—
血管障害												
高血圧	—	—	3	12.5	—	—	—	—	—	—	—	—
呼吸器、胸郭および縦隔障害												
咳嗽	—	—	3	12.5	—	—	—	—	—	—	—	—
傷害、中毒および処置合併症												
処置による疼痛	—	—	11	45.8	11	45.8	—	—	—	—	—	—
腎および尿路障害												
血尿	—	—	3	12.5	3	12.5	—	—	—	—	—	—
神経系障害												
頭痛	—	—	3	12.5	—	—	—	—	—	—	—	—
精神障害												
不眠症	3	12.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
代謝および栄養障害												
低カルシウム血症	4	16.7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
高血糖	—	—	3	12.5	3	12.5	—	—	—	—	—	—
高脂血症	—	—	4	16.7	—	—	—	—	—	—	—	—
皮膚および皮下組織障害												
そう痒症	6	25.0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
蕁麻疹	5	20.8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
臨床検査												

時期	本剤投与日から 移植当日の移植前 検査前まで		移植前検査後から 移植48週後Visit まで		移植前検査後から 移植12週後Visit の前日まで		移植12週後Visitか ら移植24週後Visit の前日まで		移植24週後Visitか ら移植36週後Visit の前日まで		移植36週後Visitか ら移植48週後Visit まで	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
サイトメガウイルス 検査陽性	—	—	3	12.5	3	12.5	—	—	—	—	—	—
白血球数減少	—	—	4	16.7	—	—	—	—	—	—	—	—
Grade3-5*2												
胃腸障害												
口内炎	—	—	1	4.2	—	—	—	—	—	—	—	—
一般・全身障害および投与部位の状態												
発熱	—	—	1	4.2	—	—	—	—	—	—	—	—
血液およびリンパ系障害												
貧血	—	—	4	16.7	4	16.7	—	—	—	—	—	—
血管障害												
高血圧	—	—	2	8.3	—	—	—	—	—	—	—	—
傷害、中毒および処置合併症												
処置による疼痛	—	—	4	16.7	4	16.7	—	—	—	—	—	—
代謝および栄養障害												
高血糖	—	—	2	8.3	2	8.3	—	—	—	—	—	—
高脂血症	—	—	1	4.2	—	—	—	—	—	—	—	—
臨床検査												
白血球数減少	—	—	1	4.2	—	—	—	—	—	—	—	—

有害事象名は MedDRA/J version 24.0 の基本語(PT)にて表記した(網掛け部は器官別大分類(SOC))。

*1:発現割合が10%を超える有害事象のみを記載した。

*2:発現割合が10%を超える全 Grade の有害事象のうち、Grade3-5 の有害事象を記載した。

【対象疾患:臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の治療】

◆腎移植時の抗体関連型拒絶反応の治療に対する国内臨床第Ⅲ相試験 (IDEC-C2B8-T3 試験)

◇副作用の発現例数・発現割合*

n=28

副作用の種類	Grade										合計			
	1		2		3		4		5		Grade3-5		全Grade	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
全有害事象	5	17.9	9	32.1	2	7.1	0	0	0	0	2	7.1	16	57.1
胃腸障害	1	3.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3.6
腹部不快感	1	3.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3.6
一般・全身障害および投与部位の状態	1	3.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3.6
倦怠感	1	3.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3.6
感染症および寄生虫症	3	10.7	5	17.9	1	3.6	0	0	0	0	1	3.6	9	32.1
上咽頭炎	1	3.6	2	7.1	0	0	0	0	0	0	0	0	3	10.7
結膜炎	0	0	2	7.1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	7.1
膀胱炎	1	3.6	0	0	1	3.6	0	0	0	0	1	3.6	2	7.1
インフルエンザ	1	3.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3.6
サイトメガロウイルス感染再燃	1	3.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3.6
感染性腸炎	0	0	1	3.6	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3.6
毛包炎	0	0	1	3.6	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3.6
眼障害	1	3.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3.6
眼そう痒症	1	3.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3.6
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1	3.6	0	0	0	0	1	3.6	1	3.6
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	1	3.6	0	0	0	0	1	3.6	1	3.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	14.3	3	10.7	0	0	0	0	0	0	0	0	7	25.0
口腔咽頭不快感	4	14.3	3	10.7	0	0	0	0	0	0	0	0	7	25.0
耳および迷路傷害	1	3.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3.6
耳鳴	1	3.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3.6
神経系障害	1	3.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3.6
浮動性めまい	1	3.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3.6
皮膚および皮下組織障害	1	3.6	1	3.6	0	0	0	0	0	0	0	0	2	7.1
発疹	1	3.6	1	3.6	0	0	0	0	0	0	0	0	2	7.1
そう痒症	0	0	1	3.6	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3.6
臨床検査	2	7.1	0	0	1	3.6	0	0	0	0	1	3.6	3	10.7
血圧低下	1	3.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3.6
血中ALP増加	1	3.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3.6
好中球数減少	0	0	0	0	1	3.6	0	0	0	0	1	3.6	1	3.6
白血球数減少	1	3.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3.6

副作用名は MedDRA/J version 24.0 の基本語(PT)にて表記した(網掛け部は器官別大分類(SOC))。

*:発現割合(発現例数/SASの28例)の集計において、同一被験者で、本治験期間中に同一事象が複数回発現した場合、その被験者において1つの事象が発現したとして扱い、Gradeは最大Gradeで示し、発現を認めた事象ごとに発現例数を集計した。

【対象疾患:CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫】

臨床第Ⅱ相試験の初回投与症例に発現した非血液毒性 (4 回投与)

n=90

器官分類	症 状	グレード1		グレード2		グレード3		合計	
		発現数 (例)	発現率 (%)	発現数 (例)	発現率 (%)	発現数 (例)	発現率 (%)	発現数 (例)	発現率 (%)
何らかの非血液毒性を発現した被験者		49	54.4	35	38.9	4	4.4	88	97.8
一般全身障害	発熱	39	43.3	21	23.3	0	0.0	60	66.7
	悪寒 (※戦慄を含む)	21	23.3	12	13.3	1	1.1	34	37.8
	頭痛	18	20.0	3	3.3	0	0.0	21	23.3
	ほてり	15	16.7	1	1.1	0	0.0	16	17.8
	多汗	11	12.2	3	3.3	1	1.1	15	16.7
	虚脱感	11	12.2	3	3.3	1	1.1	15	16.7
	疼痛	4	4.4	1	1.1	1	1.1	6	6.7
	浮腫	4	4.4	1	1.1	0	0.0	5	5.6
	倦怠感	3	3.3	0	0.0	0	0.0	3	3.3
	胸痛	3	3.3	0	0.0	0	0.0	3	3.3
	無力症	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	アナフィラキシー様反応	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	インフルエンザ様症候群	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	体重増加	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1
咽頭浮腫	0	0.0	1	1.1	0	0.0	1	1.1	
心・血管障害 (一般)	血圧上昇	25	27.8	0	0.0	1	1.1	26	28.9
	血圧下降	10	11.1	1	1.1	0	0.0	11	12.2
心拍数・心リズム障害	頻脈	22	24.4	1	1.1	0	0.0	23	25.6
	心悸亢進	2	2.2	0	0.0	0	0.0	2	2.2
	不整脈	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1
血管 (心臓外) 障害	潮紅 (フラッシング)	3	3.3	0	0.0	0	0.0	3	3.3
	血管拡張	3	3.3	0	0.0	0	0.0	3	3.3
	末梢性虚血	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1
中枢・末梢神経系障害	眩暈	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	異常感覚	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1
消化器系障害	嘔吐	0	0.0	10	11.1	0	0.0	10	11.1
	悪心 (嘔気)	9	10.0	0	0.0	0	0.0	9	10.0
	口内乾燥	6	6.7	1	1.1	0	0.0	7	7.8
	腹痛	3	3.3	1	1.1	0	0.0	4	4.4
	しぶり腹	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	便秘	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	下痢	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1
呼吸器系障害	咽頭炎	9	10.0	0	0.0	0	0.0	9	10.0
	咳	5	5.6	0	0.0	0	0.0	5	5.6
	鼻炎	3	3.3	1	1.1	0	0.0	4	4.4
	呼吸障害	0	0.0	2	2.2	0	0.0	2	2.2
	喘鳴	0	0.0	1	1.1	0	0.0	1	1.1
筋・骨格系障害	関節痛	2	2.2	0	0.0	0	0.0	2	2.2
	筋肉痛	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1
抵抗機構障害	帯状疱疹	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1
	単純疱疹	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1
	細菌感染	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.1
皮膚・皮膚付属器障害	そう痒	20	22.2	5	5.6	0	0.0	25	27.8
	発疹	12	13.3	6	6.7	1	1.1	19	21.1
	蕁麻疹	1	1.1	2	2.2	0	0.0	3	3.3

第1回目の投与時から初期観察期間 (必須観察期間) を終了するまでの間に発現した非血液毒性を集計した。
各被験者について、症状別にもっとも高いグレードで集計した。なお、グレード4の非血液毒性は発現しなかった。
各副作用は、「医薬品副作用用語集 (1996年)」に基づいて読み替えを行った。

【対象疾患:CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫】

追加臨床第Ⅱ相試験の初回投与症例に発現した非血液毒性① (8回投与)

n=67

器官分類	症 状	グレード1		グレード2		グレード3		合計	
		発現数 (例)	発現率 (%)	発現数 (例)	発現率 (%)	発現数 (例)	発現率 (%)	発現数 (例)	発現率 (%)
何らかの非血液毒性を発現した被験者		31	46.3	27	40.3	1	1.5	59	88.1
全身	発熱	18	26.9	23	34.3	0	0.0	41	61.2
	悪寒	17	25.4	3	4.5	0	0.0	20	29.9
	ほてり	16	23.9	0	0.0	0	0.0	16	23.9
	倦怠感	13	19.4	1	1.5	0	0.0	14	20.9
	頭痛	10	14.9	2	3.0	0	0.0	12	17.9
	疼痛	9	13.4	2	3.0	0	0.0	11	16.4
	口渇	5	7.5	0	0.0	0	0.0	5	7.5
	頭重感	4	6.0	0	0.0	0	0.0	4	6.0
	しびれ感	2	3.0	1	1.5	0	0.0	3	4.5
	感冒症状	3	4.5	0	0.0	0	0.0	3	4.5
	顔面潮紅	3	4.5	0	0.0	0	0.0	3	4.5
	背部痛	3	4.5	0	0.0	0	0.0	3	4.5
	不快感	2	3.0	0	0.0	0	0.0	2	3.0
	眠気	2	3.0	0	0.0	0	0.0	2	3.0
	アレルギー性鼻炎	1	1.5	0	0.0	0	0.0	1	1.5
	感染	0	0.0	0	0.0	1	1.5	1	1.5
	脱力感	1	1.5	0	0.0	0	0.0	1	1.5
	熱感および冷感	1	1.5	0	0.0	0	0.0	1	1.5
	疲労	1	1.5	0	0.0	0	0.0	1	1.5
腹痛	1	1.5	0	0.0	0	0.0	1	1.5	
心血管系	低血圧	7	10.4	0	0.0	0	0.0	7	10.4
	頻脈	4	6.0	0	0.0	0	0.0	4	6.0
	高血圧	2	3.0	0	0.0	0	0.0	2	3.0
呼吸器系	咽頭異和感	6	9.0	0	0.0	0	0.0	6	9.0
	咽頭不快感	4	6.0	0	0.0	0	0.0	4	6.0
	咳嗽	4	6.0	0	0.0	0	0.0	4	6.0
	鼻汁	3	4.5	0	0.0	0	0.0	3	4.5
	咽頭痛	2	3.0	0	0.0	0	0.0	2	3.0
	胸部不快感	2	3.0	0	0.0	0	0.0	2	3.0
	鼻閉	2	3.0	0	0.0	0	0.0	2	3.0
	咽頭狭窄	1	1.5	0	0.0	0	0.0	1	1.5
	急性上気道炎	0	0.0	1	1.5	0	0.0	1	1.5
消化器系	嘔気・悪心	8	11.9	0	0.0	0	0.0	8	11.9
	嘔吐	0	0.0	3	4.5	0	0.0	3	4.5
	下痢	0	0.0	2	3.0	0	0.0	2	3.0
	食欲不振	2	3.0	0	0.0	0	0.0	2	3.0
	腹部膨満	2	3.0	0	0.0	0	0.0	2	3.0
	アフタ性口内炎	1	1.5	0	0.0	0	0.0	1	1.5
	胃もたれ感	1	1.5	0	0.0	0	0.0	1	1.5
	胃腸炎	1	1.5	0	0.0	0	0.0	1	1.5
	胃部不快感	1	1.5	0	0.0	0	0.0	1	1.5
	口内炎	1	1.5	0	0.0	0	0.0	1	1.5
	歯肉炎	1	1.5	0	0.0	0	0.0	1	1.5
	脱出痔核	1	1.5	0	0.0	0	0.0	1	1.5
代謝・栄養障害	浮腫	2	3.0	0	0.0	0	0.0	2	3.0

第1回目の投与時から初期観察期間(必須観察期間)を終了するまでの間に発現した非血液毒性を集計した。

各被験者について、症状別にもっとも高いグレードで集計した。なお、グレード4の非血液毒性は発現しなかった。

各副作用は、「MedDRA (Ver. 4)」に基づいて読み替えを行った。

【対象疾患:CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫】

追加臨床第Ⅱ相試験の初回投与症例に発現した非血液毒性② (8 回投与)

n=67

器官分類	症 状	グレード1		グレード2		グレード3		合計	
		発現数 (例)	発現率 (%)	発現数 (例)	発現率 (%)	発現数 (例)	発現率 (%)	発現数 (例)	発現率 (%)
筋・骨格系	関節痛	2	3.0	0	0.0	0	0.0	2	3.0
	肩こり	1	1.5	0	0.0	0	0.0	1	1.5
神経系	めまい感	3	4.5	0	0.0	0	0.0	3	4.5
	傾眠	2	3.0	0	0.0	0	0.0	2	3.0
	異臭感	1	1.5	0	0.0	0	0.0	1	1.5
	味覚異常	1	1.5	0	0.0	0	0.0	1	1.5
	味覚障害	1	1.5	0	0.0	0	0.0	1	1.5
泌尿器系	血尿	1	1.5	0	0.0	0	0.0	1	1.5
	排尿痛	1	1.5	0	0.0	0	0.0	1	1.5
	尿路結石	0	0.0	1	1.5	0	0.0	1	1.5
皮膚・皮膚附属器	多汗	8	11.9	2	3.0	0	0.0	10	14.9
	そう痒	9	13.4	0	0.0	0	0.0	9	13.4
	発疹	3	4.5	0	0.0	0	0.0	3	4.5
	皮疹	2	3.0	1	1.5	0	0.0	3	4.5
	帯状疱疹	0	0.0	2	3.0	0	0.0	2	3.0
	発赤	2	3.0	0	0.0	0	0.0	2	3.0
	蕁麻疹	1	1.5	1	1.5	0	0.0	2	3.0
	紅斑	1	1.5	0	0.0	0	0.0	1	1.5
	湿疹	0	0.0	1	1.5	0	0.0	1	1.5
	白癬	1	1.5	0	0.0	0	0.0	1	1.5
特殊感覚器	結膜充血	1	1.5	0	0.0	0	0.0	1	1.5
	耳管狭窄	1	1.5	0	0.0	0	0.0	1	1.5
	耳鳴	1	1.5	0	0.0	0	0.0	1	1.5
臨床検査異常	胸部X線異常	1	1.5	0	0.0	0	0.0	1	1.5

第1回目の投与時から初期観察期間(必須観察期間)を終了するまでの間に発現した非血液毒性を集計した。

各被験者について、症状別にもっとも高いグレードで集計した。なお、グレード4の非血液毒性は発現しなかった。

各副作用は、「MedDRA (Ver. 4)」に基づいて読み替えを行った。

【対象疾患: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)】

臨床第Ⅲ相試験 (RCRNS-01 試験) の器官別の副作用の発現例数及び発現割合 (ランダム化終了後に登録された 7 例を含む)

副作用例数 (割合)	本剤投与群					プラセボ群				
	Grade					Grade				
	1	2	3	4	合計	1	2	3	4	合計
症例数	31 例					24 例				
胃腸障害	5 (16.1%)	8 (25.8%)	1 (3.2%)	0	14 (45.2%)	1 (4.2%)	9 (37.5%)	0	0	10 (41.7%)
一般・全身障害および 投与部位の状態	5 (16.1%)	5 (16.1%)	0	0	10 (32.3%)	5 (20.8%)	2 (8.3%)	0	0	7 (29.2%)
感染症および寄生虫症	0	24 (77.4%)	4 (12.9%)	0	28 (90.3%)	3 (12.5%)	16 (66.7%)	0	0	19 (79.2%)
眼障害	2 (6.5%)	7 (22.6%)	0	0	9 (29.0%)	2 (8.3%)	4 (16.7%)	0	0	6 (25.0%)
筋骨格系および 結合組織障害	2 (6.5%)	5 (16.1%)	0	0	7 (22.6%)	5 (20.8%)	2 (8.3%)	0	0	7 (29.2%)
血管障害	5 (16.1%)	4 (12.9%)	1 (3.2%)	0	10 (32.3%)	8 (33.3%)	2 (8.3%)	0	0	10 (41.7%)

副作用例数 (割合)	本剤投与群					プラセボ群				
	Grade					Grade				
	1	2	3	4	合計	1	2	3	4	合計
呼吸器, 胸郭および 縦隔障害	10 (32.3%)	4 (12.9%)	1 (3.2%)	0	15 (48.4%)	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)
傷害, 中毒および 処置合併症	1 (3.2%)	7 (22.6%)	0	0	8 (25.8%)	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)
心臓障害	2 (6.5%)	0	0	0	2 (6.5%)	5 (20.8%)	0	0	0	5 (20.8%)
神経系障害	2 (6.5%)	2 (6.5%)	0	0	4 (12.9%)	3 (12.5%)	2 (8.3%)	0	0	5 (20.8%)
腎および尿路障害	0	0	1 (3.2%)	0	1 (3.2%)	1 (4.2%)	0	0	0	1 (4.2%)
代謝および栄養障害	3 (9.7%)	3 (9.7%)	1 (3.2%)	0	7 (22.6%)	5 (20.8%)	1 (4.2%)	0	0	6 (25.0%)
内分泌障害	3 (9.7%)	0	1 (3.2%)	0	4 (12.9%)	0	0	0	0	0
皮膚および 皮下組織障害	3 (9.7%)	16 (51.6%)	1 (3.2%)	0	20 (64.5%)	6 (25.0%)	5 (20.8%)	0	0	11 (45.8%)
免疫系障害	0	3 (9.7%)	0	0	3 (9.7%)	0	0	0	0	0

【対象疾患: 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)】

臨床第Ⅲ相試験 (RCRNS-01 試験) の感染症及び寄生虫症の副作用

副作用例数 (割合)	本剤投与群					プラセボ群				
	Grade					Grade				
	1	2	3	4	合計	1	2	3	4	合計
安全性解析対象集団	24例					24例				
計	0	19 (79.2%)	3 (12.5%)	0	22 (91.7%)	3 (12.5%)	16 (66.7%)	0	0	19 (79.2%)
H1N1 インフルエンザ	0	2 (8.3%)	0	0	2 (8.3%)	0	0	0	0	0
せつ	0	0	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (4.2%)
インフルエンザ	0	3 (12.5%)	0	0	3 (12.5%)	0	0	0	0	0
胃腸炎	2 (8.3%)	3 (12.5%)	1 (4.2%)	0	6 (25.0%)	0	3 (12.5%)	0	0	3 (12.5%)
咽頭炎	0	4 (16.7%)	0	0	4 (16.7%)	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)
外陰部炎	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	0
外耳炎	0	2 (8.3%)	0	0	2 (8.3%)	0	0	0	0	0
気管支炎	0	2 (8.3%)	0	0	2 (8.3%)	0	0	0	0	0
急性中耳炎	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	0
急性扁桃炎	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	0	2 (8.3%)	0	0	2 (8.3%)	0	0	0	0	0
歯肉感染	0	0	1 (4.2%)	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	0
上気道感染	0	15 (62.5%)	0	0	15 (62.5%)	3 (12.5%)	9 (37.5%)	0	0	12 (50.0%)
水痘	0	0	0	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)

副作用例数 (割合)	本剤投与群					プラセボ群				
	Grade					Grade				
	1	2	3	4	合計	1	2	3	4	合計
安全性解析対象集団	24例					24例				
帯状疱疹	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)
蓄膿	0	0	0	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)
中耳炎	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	0
爪囲炎	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	0
爪感染	0	0	0	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)
伝染性軟属腫	0	2 (8.3%)	0	0	2 (8.3%)	0	0	0	0	0
膿痂疹	0	3 (12.5%)	0	0	3 (12.5%)	0	0	0	0	0
麦粒腫	0	3 (12.5%)	0	0	3 (12.5%)	0	4 (16.7%)	0	0	4 (16.7%)
鼻咽頭炎	2 (8.3%)	4 (16.7%)	0	0	6 (25.0%)	2 (8.3%)	1 (4.2%)	0	0	3 (12.5%)
鼻炎	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)
蜂巣炎	0	0	1 (4.2%)	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	0
慢性副鼻腔炎	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	0
毛包炎	0	0	0	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)
膀胱炎	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	0

【対象疾患:CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫】

臨床第Ⅱ相試験の初回投与症例に発現した血液毒性 (4 回投与)

n=90

血液毒性	発現*1 例数	グレード(JCOG毒性判定基準)				発現までの日数*2		回復までの日数*3		
		G1	G2	G3	G4	中央値	範囲	中央値	範囲	
全血液毒性*4	例数	66	14	29	17	6	-	-	-	-
	発現率	73.3%	15.6%	32.2%	18.9%	6.7%				
白血球減少	例数	50	17	19	13	1	12.5日	1~266日 (n=50)	13日	3~125日 (n=45)
	発現率	55.6%	18.9%	21.1%	14.4%	1.1%				
好中球減少	例数	50	19	13	13	5	29.5日	1~266日 (n=50)	14日	3~154日 (n=47)
	発現率	55.6%	21.1%	14.4%	14.4%	5.6%				
ヘモグロビン減少	例数	18	9	9	0	-	20日	1~178日 (n=18)	7日	2~63日 (n=15)
	発現率	20.0%	10.0%	10.0%	0.0%	-				
血小板減少	例数	14	2	9	2	1	2日	0~201日 (n=14)	5.5日	2~42日 (n=10)
	発現率	15.6%	2.2%	10.0%	2.2%	1.1%				

*1: Japan Clinical Oncology Groupの毒性判定基準により、同一グレード内での変動は「なし」とした。

*2: 治験薬投与開始日より起算して最低値(nadir)に到達するまでの日数とした。

*3: 最低値(nadir)から起算して投与前のグレードに回復するまでの日数とした。

*4: 白血球減少、好中球減少、ヘモグロビン減少、血小板減少の何れか1症状以上発現した症例につきその最高グレードで集計した。

【対象疾患:CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫】

臨床第Ⅱ相試験の初回投与症例に発現した血液毒性 (8 回投与)

n=67

血液毒性	発現* ¹ 例数	グレード (JCOG 毒性判定基準)				発現までの日数* ²		回復までの日数* ³		
		G1	G2	G3	G4	中央値	範囲	中央値	範囲	
全血液毒性* ⁴	例数	29	9	9	7	4	-	-	-	-
	発現率	43.3%	13.4%	13.4%	10.4%	6.0%				
白血球減少	例数	25	11	9	4	1	35日	2~148日 (n=25)	6日	1~77日 (n=22)
	発現率	37.3%	16.4%	13.4%	6.0%	1.5%				
好中球減少	例数	22	6	5	7	4	39日	2~148日 (n=22)	5日	1~35日 (n=22)
	発現率	32.8%	9.0%	7.5%	10.4%	6.0%				
ヘモグロビン減少	例数	0	-	-	-	-	-	-	-	-
	発現率	-	-	-	-	-				
血小板減少	例数	2	2	0	0	0	33日	31~35日 (n=2)	7日	7~7日 (n=2)
	発現率	3.0%	3.0%	0.0%	0.0%	0.0%				

*1: Japan Clinical Oncology Groupの毒性判定基準により、同一グレード内での変動は「なし」とした。

*2: 治験薬投与開始日より起算して最低値(nadir)に到達するまでの日数とした。

*3: 最低値(nadir)から起算して投与前のグレードに回復するまでの日数とした。

*4: 白血球減少、好中球減少、ヘモグロビン減少、血小板減少の何れか1症状以上発現した症例につきその最高グレードで集計した。

【対象疾患:CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫】

臨床第Ⅱ相試験の初回投与症例に発現した血液生化学的検査値異常 (4 回投与)

n=90

検査項目*1	発現*2 例数	グレード (JCOG毒性判定基準)				JCOG基準外の項目 高 (異常) 値	
		G1	G2	G3	G4		
AST (GOT) 上昇 *3	例数	10	8	2	0	0	
	発現率	11.1%	8.9%	2.2%	0.0%	0.0%	
ALT (GPT) 上昇	例数	6	4	2	0	0	
	発現率	6.7%	4.4%	2.2%	0.0%	0.0%	
Al-P 上昇	例数	3	3	0	0	0	
	発現率	3.3%	3.3%	0.0%	0.0%	0.0%	
総ビリルビン上昇	例数	3	—	3	0	0	
	発現率	3.3%	—	3.3%	0.0%	0.0%	
クレアチニン上昇	例数	1	0	1	0	0	
	発現率	1.1%	0.0%	1.1%	0.0%	0.0%	
BUN 上昇	例数	4					4
	発現率	4.4%					4.4%
低Ca血症	例数	1	1	0	0	0	
	発現率	1.1%	1.1%	0.0%	0.0%	0.0%	
高血糖*3 n=73 (測定値なし17例)	例数	3	0	3	0	0	
	発現率	4.1%	0.0%	4.1%	0.0%	0.0%	
低血糖*4 n=73 (測定値なし17例)	例数	1	0	0	1	0	
	発現率	1.4%	0.0%	0.0%	1.4%	0.0%	
尿酸値上昇	例数	3					3
	発現率	3.3%					3.3%

*1: 関連性ありと判定されたもの及び関連性が否定されなかったもの(関連性不明)を集計した。

— 担当医が関連性なしと判定していても、治験依頼者が関連性を否定し得ないと判断したものは関連あり又は不明とした。

*2: Japan Clinical Oncology Group (JCOG) の毒性判定基準により、同一グレード内での変動は、異常なしとした。

— JCOG の毒性判定基準に採用されていない項目については、値が施設正常値範囲内であれば、異常なしとした。

*3: AST (GOT) 上昇と高血糖の各1例は初回投与時には関連ある異常を認めなかったが、再投与時に認めた。

— AST (GOT) 上昇の症例は初回登録時に異常無く、再投与登録時に関連性の有りの異常値を認めた。

— 高血糖の症例は初回登録時に関連ある異常値を認めず、再投与登録時に関連性不明の異常値を認めた。

*4: グレード3の低血糖を示した症例については、その前後の測定値は正常範囲内にあった。

【対象疾患:CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫】

追加臨床第Ⅱ相試験の初回投与症例に発現した血液生化学的検査値異常 (8 回投与)

n=67

検査項目	n*1	発現*2 例数	JCOG毒性判定基準				
			Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	
血清ALT (GPT) 値上昇	67	例数	6	5	0	0	1
		発現率	9.0%	7.5%	0.0%	0.0%	1.5%
血清AST (GOT) 値上昇	67	例数	7	6	0	0	1
		発現率	10.4%	9.0%	0.0%	0.0%	1.5%
血清Al-P値上昇	67	例数	4	4	0	0	0
		発現率	6.0%	6.0%	0.0%	0.0%	0.0%

検査項目	n*1		発現*2 例数	JCOG毒性判定基準			
				Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
血清総ビリルビン値上昇	67	例数	2	—	1	1	0
		発現率	3.0%	—	1.5%	1.5%	0.0%
血清クレアチニン値上昇	67	例数	1	1	0	0	0
		発現率	1.5%	1.5%	0.0%	0.0%	0.0%
高Ca血症	65	例数	1	1	0	0	0
		発現率	1.5%	1.5%	0.0%	0.0%	0.0%
低Ca血症	65	例数	1	1	0	0	0
		発現率	1.5%	1.5%	0.0%	0.0%	0.0%
低Na血症	67	例数	3	2	1	0	0
		発現率	4.5%	3.0%	1.5%	0.0%	0.0%
低K血症	67	例数	0	—	—	—	—
		発現率	—	—	—	—	—
高血糖	61	例数	2	0	2	0	0
		発現率	3.3%	0.0%	3.3%	0.0%	0.0%
低血糖	61	例数	1	0	1	0	0
		発現率	1.6%	0.0%	1.6%	0.0%	0.0%

検査項目	n		低値又は 異常なし*3	副作用の重篤度分類基準			
				高値	G1	G2	G3
LDH値上昇	67	例数	7	3	4	0	0
		発現率	10.4%	4.5%	6.0%	0.0%	0.0%
血清BUN値上昇	67	例数	3	0	0	3	0
		発現率	4.5%	0.0%	0.0%	4.5%	0.0%

検査項目	n		低値又は 異常なし ³⁾	文献に基づいて定めた基準			
				程度A	程度B	程度C	
尿酸値上昇	66	例数	4	3	1	0	
		発現率	6.1%	4.5%	1.5%	0.0%	
CRP値上昇	67	例数	14	2	9	3	
		発現率	20.9%	3.0%	13.4%	4.5%	

*1：評価可能例数(評価対象 67 例のうちから検査値が欠損した例数を除いた症例数)

*2：Japan Clinical Oncology Group (JCOG) の毒性判定基準における同一グレード内での変動及び治験薬に関連しない異常値は「異常なし」として集計した。

*3：LDH、BUN、尿酸及びCRP値は、医療機関正常値範囲の下限を下回っても臨床上問題とならないことより、「異常なし」に含めて集計した。また、治験薬に関連しない異常値も「異常なし」として集計した。

【対象疾患: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)】

臨床第Ⅲ相試験 (RCRNS-01 試験) の臨床検査値異常の副作用

副作用例数 (割合)	本剤投与群					プラセボ群				
	Grade					Grade				
	1	2	3	4	合計	1	2	3	4	合計
安全性解析対象集団	24例					24例				
計	7 (29.2%)	6 (25.0%)	6 (25.0%)	2 (8.3%)	21 (87.5%)	5 (20.8%)	7 (29.2%)	6 (25.0%)	0	18 (75.0%)
CRP 増加	6 (25.0%)	5 (20.8%)	0	0	11 (45.8%)	6 (25.0%)	1 (4.2%)	0	0	7 (29.2%)
AST 増加	2 (8.3%)	0	0	0	2 (8.3%)	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	2 (8.3%)
ALT 増加	3 (12.5%)	2 (8.3%)	1 (4.2%)	0	6 (25.0%)	3 (12.5%)	2 (8.3%)	1 (4.2%)	0	6 (25.0%)
ヘモグロビン減少	1 (4.2%)	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	0
リンパ球数減少	0	6 (25.0%)	3 (12.5%)	0	9 (37.5%)	1 (4.2%)	5 (20.8%)	4 (16.7%)	0	10 (41.7%)
血小板数減少	1 (4.2%)	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	0
血小板数増加	1 (4.2%)	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	0
血中アミラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (4.2%)
血中カリウム減少	0	0	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (4.2%)
血中カリウム増加	1 (4.2%)	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	0
血中CPK 増加	0	0	1 (4.2%)	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	0
血中リン減少	0	0	0	0	0	1 (4.2%)	0	1 (4.2%)	0	2 (8.3%)
血中リン増加	0	0	0	0	0	2 (8.3%)	0	0	0	2 (8.3%)
血中尿素減少	0	0	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (4.2%)
血中尿素増加	1 (4.2%)	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	0
血中IgA 減少	1 (4.2%)	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	0
血中IgM 減少	1 (4.2%)	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	0	0	0

【対象疾患:CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫】

臨床第Ⅱ相試験の再投与症例に発現した非血液毒性 (4 回投与)

n=16

器官分類	症状	グレード1		グレード2		合計	
		発現数 (例)	発現率 (%)	発現数 (例)	発現率 (%)	発現数 (例)	発現率 (%)
何らかの非血液毒性を発現した被験者		8	50.0	5	31.3	13	81.3
一般全身障害	発熱	4	25.0	4	25.0	8	50.0
	悪寒	1	6.3	1	6.3	2	12.5
	ほてり	1	6.3	0	0.0	1	6.3
	頸部異和感	1	6.3	0	0.0	1	6.3
心・血管障害 (一般)	血圧上昇	6	37.5	0	0.0	6	37.5
心拍数・心リズム障害	頻脈	2	12.5	0	0.0	2	12.5
呼吸器系障害	咽頭炎	1	6.3	0	0.0	1	6.3
	鼻炎	1	6.3	0	0.0	1	6.3

器官分類	症状	グレード1		グレード2		合計	
		発現数 (例)	発現率 (%)	発現数 (例)	発現率 (%)	発現数 (例)	発現率 (%)
皮膚・皮膚付属器障害	そう痒	6	37.5	1	6.3	7	43.8
	発疹	3	18.8	1	6.3	4	25.0
	蕁麻疹	1	6.3	0	0.0	1	6.3

再投与時の初回投与から初期観察期間(必須観察期間)を終了するまでの間に発現した非血液毒性を集計した。

各被験者について、症状別に最も高いグレードで集計した。

再投与例においては、グレード3以上の非血液毒性は発現しなかった。

各副作用は、「医薬品副作用用語集(1996年)」に基づいて読み替えを行った。

【対象疾患:CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫】

追加臨床第Ⅱ相試験の再投与症例に発現した非血液毒性 (8 回投与)

n=3

器官分類	症状	グレード1		グレード2		合計	
		発現数 (例)	発現率 (%)	発現数 (例)	発現率 (%)	発現数 (例)	発現率 (%)
何らかの非血液毒性を発現した被験者		1	33.3	1	33.3	2	66.7
全身	発熱	0	0.0	1	33.3	1	33.3
	倦怠感	1	33.3	0	0.0	1	33.3
	頭痛	1	33.3	0	0.0	1	33.3
	疼痛	1	33.3	0	0.0	1	33.3
皮膚・皮膚付属器	発赤	1	33.3	0	0.0	1	33.3

再投与時の初回投与から初期観察期間(必須観察期間)を終了するまでの間に発現した非血液毒性を集計した。

各被験者について、症状別に最も高いグレードで集計した。

再投与例においては、グレード3以上の非血液毒性は発現しなかった。

各副作用は、MedDRA(Ver. 4)に基づいて読み替えを行った。

【対象疾患:CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫】

臨床第Ⅱ相試験の再投与症例に発現した血液毒性 (4 回投与)

n=16

血液毒性	発現*1 例数	グレード (JCOG毒性判定基準)				発現までの日数*2		回復までの日数*3		
		G1	G2	G3	G4	中央値	範囲	中央値	範囲	
全血液毒性*4	例数	13	4	7	2	0	-	-	-	-
	発現率	81.3%	25.0%	43.8%	12.5%	0.0%				
白血球減少	例数	11	6	4	1	0	14日	2~147日 (n=11)	32日	3~175日 (n=9)
	発現率	68.8%	37.5%	25.0%	6.3%	0.0%				
好中球減少	例数	11	6	4	1	0	46日	2~185日 (n=11)	28日	5~147日 (n=9)
	発現率	68.8%	37.5%	25.0%	6.3%	0.0%				
ヘモグロビン減少	例数	2	0	1	1	-	17日	7~27日 (n=2)	7日	7日 (n=1)
	発現率	12.5%	0.0%	6.3%	6.3%	-				
血小板減少	例数	1	0	1	0	0	185日	-	不明*5	-
	発現率	6.3%	0.0%	6.3%	0.0%	0.0%				

*1: Japan Clinical Oncology Group の毒性判定基準により、同一グレード内での変動は「なし」とした。

*2: 治験薬投与開始日より起算して最低値(nadir)に到達するまでの日数とした。

*3: 最低値(nadir)から起算して投与前のグレードに回復するまでの日数とした。

*4: 白血球減少、好中球減少、ヘモグロビン減少、血小板減少の何れか1症状以上発現した症例につきその最高グレードで集計した。

*5: グレード2の状態が持続した。

※ リツキシマブの再投与を受けた患者は13名であったが、このうち3名の患者に再々投与を行った。

従って、nの値は延べ投与患者数である16となっている。

【対象疾患:CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫】

追加臨床第Ⅱ相試験の再投与症例に発現した血液毒性（8回投与）

n=3

血液毒性	発現*1 例数	グレード（JCOG毒性判定基準）				発現までの日数*2		回復までの日数*3		
		G1	G2	G3	G4	中央値	範囲	中央値	範囲	
全血液毒性*4	例数	2	0	0	0	2	—	—	—	—
	発現率	66.7%	0.0%	0.0%	0.0%	66.7%				
白血球減少	例数	2	0	0	2	0	38.5日	31～46日 (n=2)	11.5日	9～14日 (n=2)
	発現率	66.7%	0.0%	0.0%	66.7%	0.0%				
好中球減少	例数	2	0	0	0	2	45.5日	38～53日 (n=2)	3.5日	3～4日 (n=2)
	発現率	66.7%	0.0%	0.0%	0.0%	66.7%				
ヘモグロビン減少	例数	0	—	—	—	—	—	—	—	—
	発現率	—	—	—	—	—				
血小板減少	例数	0	—	—	—	—	—	—	—	—
	発現率	—	—	—	—	—				

*1：Japan Clinical Oncology Groupの毒性判定基準により、同一グレード内での変動は「なし」とした。

*2：治験薬投与開始日より起算して最低値(nadir)に到達するまでの日数とした。

*3：最低値(nadir)から起算して投与前のグレードに回復するまでの日数とした。

*4：白血球減少、好中球減少、ヘモグロビン減少、血小板減少の何れか1症状以上発現した症例につきその最高グレードで集計した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

（「V.5. (2) 臨床薬理試験」の項参照）

11. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 タンパク質溶液であるために、わずかに半透明の微粒子がみられることがあるが、これにより本剤の薬効は影響を受けない。なお、これ以外の外観上の異常を認めた場合には使用しないこと。

14.1.2 希釈液として生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液以外は使用しないこと。

14.1.3 抗体が凝集するおそれがあるので、希釈時及び希釈後に泡立つような激しい振動を加えないこと。

14.1.4 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

他剤との混注はしないこと。

(解説)

14.1.1 希釈後の溶液は、投与前に微粒子や変色がないことを確認すること。

14.1.2 他の希釈液の使用経験がなく、またpHの変動により不安定となるため、他の希釈液を使用しないこと。

14.1.3 一般に抗体製剤は凝集しやすいため、激しい振動を加えないこと。

14. 1. 4本剤は防腐剤を含まないため、希釈後は速やかに使用すること。

14. 2他の薬剤と混合した場合、製剤の安定性及び安全性に問題が生じる可能性がある。本剤の点滴静注に際しては、希釈液中への他剤の混合、同時注射は行わないこと。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. 1 臨床使用に基づく情報

〈効能共通〉

15. 1. 1本剤が投与された患者ではヒト抗キメラ抗体を生じることがあり、これらの患者に再投与された場合は、アレルギー、過敏反応等が発現するおそれがある。臨床試験での本剤に対するヒト抗キメラ抗体の検出例数は以下のとおりであった。

(1) CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者における成績

国内臨床第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験において測定された140例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は4例に検出された^{13)・16)}。

(2) CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者における成績（参考）

海外臨床試験において測定された356例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は4例に検出された⁸⁴⁾（外国人データ）。

(3) CD20陽性の慢性リンパ性白血病患者における成績

国内臨床第Ⅱ相試験において測定された7例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった⁸⁵⁾。

(4) 難治性ネフローゼ症候群患者における成績

国内臨床試験において測定された54例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は7例に検出された⁸⁶⁾。

(5) 全身性強皮症患者における成績

国内臨床試験において測定された48例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は9例に検出された⁸⁷⁾。

(6) 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡における成績

国内臨床試験において測定された20例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は5例に検出された⁸⁸⁾。

(7) 視神経脊髄炎スペクトラム障害患者における成績

国内臨床試験において測定された19例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は1例に検出された⁸⁹⁾。

(8) ABO血液型不適合腎移植患者における成績

国内臨床試験において測定された20例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった⁹⁰⁾。

(9) 腎移植患者に対する抗体関連型拒絶反応の抑制における成績

国内臨床試験において測定された24例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった⁹¹⁾。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

15. 1. 2 海外において、血小板数が増加し、血栓塞栓症が認められたとの報告がある⁹²⁾。[8. 9 参照]

(解説)

15. 1. 1本剤は異種タンパク質であり、投与によりヒト抗キメラ抗体(human anti-chimeric antibody:HACA)が産生されるおそれがある。

国内のB細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした臨床第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験において測定された140症例中4例(2.9%)^{13)・16)}に、また米国の臨床試験では、356例中4例(1.1%)にHACAが検出されている⁸⁴⁾。また、

難治性のネフローゼ症候群を対象とした国内臨床試験で本剤が投与された54例中7例(13.0%)にHACAが検出されている⁸⁶⁾。全身性強皮症を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験において、測定された48例中9例(18.8%)にHACAが検出されている⁸⁷⁾。難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験において、測定された20例中5例(25.0%)にHACAが検出されている⁸⁸⁾。視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防に対する国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験において、測定された19例中1例(5.3%)にHACAが検出されている⁸⁹⁾。これらの症例のうち、国内3例、米国2例に再投与が行われているが、アレルギー反応及び過敏反応は報告されていない。しかしHACAが産生された患者では、リツキシマブ製剤や他のマウスタンパク質由来製品等の異種タンパク製剤が投与された場合、アレルギー反応や過敏反応を生じさせるおそれがある。なお、慢性リンパ性白血病患者を対象とした国内臨床試験、ABO血液型不適合腎移植患者を対象とした国内臨床試験、および腎移植患者に対する抗体関連型拒絶反応の抑制における国内臨床試験においては、HACAは検出されなかった^{85) 90) 91)}。

15. 1. 2 海外において、慢性特発性血小板減少性紫斑病の患者への本剤を投与した後に血小板数が増加し、血栓塞栓症が認められたとの報告がある⁹²⁾。本剤の投与にあたっては、本剤の治療期間中及び治療終了後においても血小板数を定期的に測定し、異常が認められた場合は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。(「Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由 8.9」の項参照)
海外において報告された血栓塞栓症の症例経過を示す。

[外国症例]

年齢 性別	原疾患 [合併症]	副作用	
		経過及び処置	
60歳 男性	特発性血小板減少性紫斑病 [ステロイド ミオパチー、 病的肥満]	血小板増加、深部静脈血栓症、肺塞栓症 投与前	本剤投与の3ヵ月前に診断。 ステロイド及び免疫グロブリン大量静注療法による治療を行うも抵抗性を示した。 血小板数： $4 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 。
		投与開始 (不明)	本剤投与開始(375 mg/m ² を1週間間隔で4回投与)
		(不明)	本剤初回投与後に血小板数の増加(詳細不明)を認めた。
		(不明)	本剤の4回投与終了。 深部静脈血栓症および肺塞栓症を発現。転帰は不明。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」の項参照。

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

サルにおける単回静脈内投与毒性試験⁹³⁾

CD20抗原が発現しているカニクイザルを用いた単回静脈内投与毒性試験を実施した(10、30、100mg/kg、各群雌雄各1匹)。その結果、10mg/kg以上で血液中のリンパ球比率の低下又は低下傾向、分葉核好中球比率の上昇又は上昇傾向、30mg/kg以上で血小板数の減少傾向が投与1日目に認められた(投与7日目又は14日目には回復傾向)。100mg/kgの雄で投与2日目に嘔吐が発現した。これ以外の異常所見は認められなかった。以上の結果から、概略の致死量は100mg/kg以上と推定された。

(2) 反復投与毒性試験

1)サルにおける週1回4週間反復静脈内投与毒性試験⁹⁴⁾

カニクイザルを用いて週1回4週間反復静脈内投与毒性試験を実施した(0、0.25、2.1、16.8mg/kg週1回計4回、各群雌雄各1匹、16.8mg/kg群のみ雌雄各2匹)。その結果、全群で血液中の総リンパ球数の減少を認めた。鼠径部リンパ節の免疫組織学的検査を実施した結果、2.1mg/kg以上の投与でリンパ節中のBリンパ球数の減少が認められた(2週間の休薬により、血中の総リンパ球数の減少は回復又は回復傾向を認めた)。以上の所見は本剤の薬理作用に起因する変化であり、これ以外の異常所見は認められなかった。以上の結果から、無毒性量は16.8mg/kg以上と推定された。

2)サルにおける週1回4週間又は8週間反復静脈内投与毒性試験⁹⁴⁾

カニクイザルを用いて週1回4週間又は8週間反復静脈内投与毒性試験を実施した(0、20mg/kg週1回計4回又は8回、0mg/kg群は雌雄各1匹、20mg/kg群は雌雄各3匹)。その結果、20mg/kg 4回投与群(雄3匹、雌3匹)及び8回投与群(雄3匹、雌3匹)で血液中Bリンパ球数の減少、4回投与群(雄2匹、雌1匹)及び8回投与群(雄2匹、雌3匹)で下顎リンパ節中のBリンパ球数の減少、4回投与群(雄2匹、雌1匹)及び8回投与群(雄2匹、雌2匹)で大腿骨骨髓中のBリンパ球の減少が認められた。剖検で、20mg/kg 4回投与群(雄1匹、雌1匹)及び8回投与群(雌1匹)で脾臓萎縮、8回投与群(雄1匹、雌2匹)で白脾髄の消失が認められた。病理組織学的検査で、20mg/kg 4回投与群(雄1匹、雌2匹)及び8回投与群(雄2匹、雌1匹)でリンパ嚢胞の萎縮、4回投与群(雄2匹、雌1匹)及び8回投与群(雄3匹、雌3匹)で白脾髄の萎縮が認められた。免疫組織学的検査で、20mg/kg 4回投与群(雄2匹、雌1匹)及び8回投与群(雄2匹、雌2匹)でリンパ節中CD20陽性Bリンパ球の減少、8回投与群(雄2匹、雌2匹)で脾臓CD20陽性

Bリンパ球の減少を認めた。20mg/kg 4回投与群(雌1匹)及び8回投与群(雌2匹)で投与より15～30分後に嘔吐が散見された。以上の所見は本剤の薬理作用に起因する変化であり、これ以外の異常所見は認められなかった。なお、20mg/kg 4回投与群(雄1匹、雌2匹)及び8回投与群(雄1匹、雌1匹)では、本剤に対する抗体(サル抗リツキシマブ抗体)が出現し、これに伴うBリンパ球数の回復を認めた。以上の結果から、無毒性量は20mg/kg以上と推定された。

(3) 遺伝毒性試験

本剤は、本質的にタンパク製剤であり、細胞膜を通過しDNA又は他の染色体成分に直接作用しないと考えられることから、変異原性試験は実施していない。

(4) がん原性試験

本剤は、化学構造及び薬理作用から、がん原性は予測されないことから、がん原性試験は実施していない。

(5) 生殖発生毒性試験⁹⁵⁾

妊娠カニクイザルにおける胚・胎児期の発生毒性試験を実施した。妊娠初期(器官形成期; 妊娠20～50日目)のカニクイザルを用い、妊娠20、21、22日目にそれぞれリツキシマブ15、37.5、75mg/kg/dayを静脈内投与、その後は週1回、妊娠29、36、43、50日目に20、50又は100mg/kgの維持用量を投与した。週1回100mg/kgの投与はヒトに2g投与した場合の80%暴露に相当する(AUCに基づく)。リツキシマブはサルの胎盤を通過し、胎児に対する催奇形性は認められなかったが、リンパ系組織におけるB細胞の減少が認められた。

次に、カニクイザルの出産前後における生殖毒性試験を実施し、子宮内でのリツキシマブ暴露が胎児の発生に及ぼす影響を、B細胞数及び免疫機能の回復も含めて検討した。妊娠カニクイザルの3群に0、15、75mg/kgいずれかの負荷用量のリツキシマブを3日間連続投与し、続いて週1回、各0、20、100mg/kgを維持投与した。各群、妊娠20日目～分娩78日目、妊娠76日目～134日目、妊娠132日目～分娩28日目まで投与を継続した。その結果投与の時期に関わらず、リツキシマブの投与を受けた母胎からの出生児では、B細胞の減少及び免疫抑制が認められたが、いずれも6ヵ月以内に正常に回復した。

(6) 局所刺激性試験⁹⁴⁾

サルを用いた週1回8回反復静脈内投与毒性試験において、投与部位に本剤の局所刺激性(血管刺激性)を示唆する病理学的検査所見は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 依存性

本剤は、サルを用いた反復投与毒性試験において、中枢神経作用を示唆する所見は認められなかったことから、依存性試験は実施していない。

2) 抗原性

本剤の構造の大部分はヒト由来タンパクであることから、動物に対しては異種タンパクとなり、ヒトに対する抗原性を評価することが適切ではないことから、抗原性試験は実施していない。

3)発熱性⁹⁶⁾

ウサギを用いた単回静脈内投与発熱性試験において、本剤の発熱性は認められなかった。

4)造血前駆細胞への影響⁹⁷⁾

ヒト造血前駆細胞浮遊液1 mL(細胞数として 1×10^7 個)中に、①培養液のみ、②リツキシマブ20 μ g、③補体又は④補体+リツキシマブ20 μ gを加え、コロニー形成能及びCD34陽性細胞(造血幹細胞)に対する影響を検討した。その結果、CFU-GM、BFU-E、CFU-GEMMのいずれのコロニー形成数も影響を受けず、また、CD34陽性細胞の構成比にも変化は認められなかった。

CFU-GM: Colony-Forming Unit-Granulocyte-Macrophage

BFU-E: Burst-Forming Unit-Erythroid

CFU-GEMM: Colony-Forming Unit-Granulocyte Erythroid-Macrophage-Megakaryocyte

5)ヒト正常組織との交叉反応性⁹⁸⁾

成人ヒト正常組織の凍結切片との交叉反応性を調べた結果、本剤が反応性を示したのは、リンパ節、骨髄、末梢血細胞、扁桃、脾臓のみで、これ以外の非リンパ系組織とは反応しなかった。

表. リツキシマブとヒト正常組織との交叉反応性

組織	試験1		試験2		試験3		試験4	
	反応率	染色強度	反応率	染色強度	反応率	染色強度	反応率	染色強度
リンパ系								
リンパ節	3/3	2+~3+	3/3	1+~2+F	3/3	1+~2+F	3/3	1+F
脾臓	3/3	2+~3+	2/3	1+~3+F	2/3	1+~3+F	3/3	1+F
扁桃	2/2	3+	3/3	2+~3+	3/3	2+~3+	3/3	1+~2+F
胸腺	0/1	0	ND	ND	ND	ND	0/3	0
血液系								
骨髄	2/2	1+~3+	0/3	0	0/3	0	0/3	0
末梢血細胞	3/3	2+	0/3	0	0/3	0	0/3	0
大腸	2/3	1+~2+F	0/3	0	0/3	0	0/3	0
(以下の組織は反応性を示さなかった)								
臓器:								
心、肺(気管支細胞、肺胞細胞)、肝(実質細胞、胆管、クッパー細胞)、腎(糸球体、尿細管、集合管)、膀胱、胃、食道(扁平上皮、腺)、小腸、大腸、耳下腺								
内分泌系:								
膵(内分泌細胞、外分泌細胞、導管)、甲状腺、上皮小体、副腎(皮質、髄質)、脳下垂体								
神経系:								
小脳(神経網、神経細胞)、大脳皮質(神経網、神経細胞)、脊髄(神経網、神経細胞)								
筋肉系:								
骨格筋								
生殖器系:								
子宮(子宮内膜、子宮筋層、間質細胞、子宮頸管、子宮頸腔部)、卵巣、精巣(生殖細胞、間質細胞)、前立腺								
その他:								
皮膚(上皮、付属器)、乳房(腺房、乳管)、眼								

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤:生物由来製品

処方箋医薬品^{注)}

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分:該当しない

2. 有効期間

36箇月(バイアルラベル及び外箱に表示の使用期限内に使用すること)

3. 包装状態での貯法

凍結を避け2～8℃に保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

(調剤時の注意点)

バイアルのラベル及び天面のシールの色が含量により以下のように異なる。

リツキサン点滴静注100mg 緑色

リツキサン点滴静注500mg 青色

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド:有り

くすりのしおり:有り

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

1997年11月26日(米国)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準収載年月日, 販売開始年月日

履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
販売名変更 リツキサン点滴静注100mg	2018年2月2日	23000AMX00185	2018年6月15日	2018年6月15日
販売名変更 リツキサン点滴静注500mg	2018年2月2日	23000AMX00186	2018年6月15日	2018年6月15日
旧販売名 リツキサン注10mg/mL	2001年6月20日	21300AMY00273	2001年8月31日	2001年9月4日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

年月日	効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等	内容
2003年9月19日	効能又は効果追加	CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫
	用法及び用量変更	〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉 通常成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/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。
2008年1月25日	効能又は効果追加	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
	用法及び用量追加	〈イブリツモマブ チウキセタンの前投与〉 通常成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として250mg/m ² を1回、点滴静注する。
2013年6月14日	効能又は効果追加	・免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患 ・多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
	用法及び用量追加	〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉 通常、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/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〉 通常成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m ² を1週間間隔で4回点滴静注する。
2014年8月29日	効能又は効果追加	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)
	用法及び用量追加	〈難治性のネフローゼ症候群〉 通常、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/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500mgまでとする。
2015年5月26日	用法及び用量追加	〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉 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375mg/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。
2016年2月29日	効能又は効果追加	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*
	用法及び用量追加	〈ABO血液型不適合腎移植・肝移植〉* 通常、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/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。
2017年6月26日	効能又は効果追加	慢性特発性血小板減少性紫斑病
	用法及び用量追加	〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉 通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m ² を1週間間隔で4回点滴静注する。
2019年3月26日	効能又は効果追加	CD20陽性の慢性リンパ性白血病
	用法及び用量追加	〈慢性リンパ性白血病〉 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375mg/m ² 、2回目以降は1回量500mg/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。
2020年2月21日	効能又は効果追加	後天性血栓性血小板減少性紫斑病
	用法及び用量追加	〈後天性血栓性血小板減少性紫斑病〉 通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m ² を

年月日	効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等	内容
		1週間間隔で4回点滴静注する。
2020年12月25日	用法及び用量追加	〈効能共通〉 用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて1～4mg/mLに希釈調製し使用する。 〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉(2回目以降の投与) 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/ μ L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。
2021年9月27日	効能又は効果追加	全身性強皮症
	用法及び用量追加	〈全身性強皮症〉 通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m ² を1週間間隔で4回点滴静注する。
2021年12月24日	効能又は効果追加	難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡
	用法及び用量追加	〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉 通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量1,000mg/bodyを2週間間隔で2回点滴静注する。
2022年6月20日	効能又は効果追加	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
	用法及び用量追加	〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉 通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/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ヵ月毎に1回量1,000mg/body(固定用量)を2週間間隔で2回点滴静注する。
2023年8月23日	効能又は効果追加	既存治療で効果不十分なループス腎炎
	用法及び用量追加	〈既存治療で効果不十分なループス腎炎〉 通常、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m ² を1週間間隔で4回点滴静注する。
2023年12月22日	効能又は効果追加	下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植 下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植
	用法及び用量追加	〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療〉 通常、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/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。

*: ABO血液型不適合移植(腎移植、肝移植)における抗体関連型拒絶反応の抑制は、2023年12月に承認された「効能又は効果」、「用法及び用量」に内包された。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

(1) CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫

(2) 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)注射液投与前投与

(1)、(2) 再審査結果通知年月日: 2021年6月9日

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(承認拒否事由)イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

(1) CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫(希少疾病用医薬品)

2001年6月20日～2011年6月19日(10年間)

- (2) 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(希少疾病用医薬品)

2008年1月25日～2011年6月19日(残余期間)

- (3) 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)(希少疾病用医薬品)

2014年8月29日～2024年8月28日(10年間)

- (4) 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(希少疾病用医薬品)

2016年2月29日～2026年2月28日(10年間)

- (5) CD20陽性の慢性リンパ性白血病(希少疾病用医薬品)

2019年3月26日～2029年3月25日(10年間)

- (6) 全身性強皮症(希少疾病用医薬品)

2021年9月27日～2031年9月26日(10年間)

- (7) 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡(希少疾病用医薬品)

2021年12月24日～2031年12月23日(10年間)

- (8) 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(希少疾病用医薬品)

2022年6月20日～2032年6月19日(10年間)

- (9) 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植における抗体関連型拒絶反応の抑制*(希少疾病用医薬品)

2023年12月22日～2033年12月21日(10年間)

*: 本適応疾患のうち上記(4)は除く

- (10) 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植における抗体関連型拒絶反応の治療(希少疾病用医薬品)

2023年12月22日～2033年12月21日(10年間)

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等(平成18年厚生労働省告示第107号)の一部を改訂した平成20年厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード(YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算コード
リツキサン点滴静注 100mg	4291407A1035	4291407A1035	114336203	621433602
リツキサン点滴静注 500mg	4291407A2031	4291407A2031	114337903	621433702

14. 保険給付上の注意

① 保険適用上の取扱い

ア 本剤の警告において、「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、適応疾患の治療又は臓器移植に十分な知識・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。」とされているので、使用に当たっては留意すること。

イ 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により行うこと。

② 診療報酬請求上の取扱い

CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫、CD20陽性の慢性リンパ性白血病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用いる場合は、診療報酬明細書の摘要欄に、CD20陽性を確認した検査の実施年月日について記載すること。

なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては、必ず実施年月日を記載すること。

③本製剤を「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」に用いる場合は、効能又は効果に関連する注意において、「視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の患者に使用すること。」及び「本剤は、抗アクアポリン4抗体陽性の患者に投与すること。」とされているので、抗アクアポリン4抗体陽性で、視神経脊髄炎スペクトラム障害の確定診断が行われた場合にのみ投与すること。

(①「令和5年8月23日付 厚生労働省保険局医療課長通知保医発 0823第3号」、②「平成31年3月26日付 厚生労働省保険局医療課長通知 保医発0326第1号」、③「令和4年6月20日付 厚生労働省保険局医療課長通知 保医発0620第2号」)

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 江川ら. : 移植.2015;50:62-77.
- 2) リツキンマブ製剤の開発安定性試験結果(全薬工業社内資料)
- 3) Salles G, et al. : Lancet. 2011;377:42-51. (PMID: 21176949)
- 4) van Oers MHJ, et al. : J Clin Oncol. 2010;28:2853-2858. (PMID: 20439641)
- 5) Hallek M, et al. : Lancet. 2010;376:1164-1174. (PMID: 20888994)
- 6) Tadeusz R, et al. : J Clin Oncol. 2010;28:1756-1765. (PMID: 20194844)
- 7) McLaughlin P, et al. : J Clin Oncol. 1998;16:2825-2833. (PMID: 9704735)
- 8) Huhn D, et al. : Blood. 2001;98:1326-1331. (PMID: 11520778)
- 9) O'Brien SM, et al. : J Clin Oncol. 2001;19:2165-2170. (PMID: 11304768)
- 10)Habermann TM, et al. : J Clin Oncol. 2006;24:3121-3127. (PMID: 16754935)
- 11)Maloney DG, et al. : Blood. 1994;84:2457-2466. (PMID: 7522629)
- 12)Maloney DG, et al. : J Clin Oncol. 1997;15:3266-3274. (PMID: 9336364)
- 13)Tobinai K, et al. : Ann. Oncol. 1998;9:527-534. (PMID: 9653494)
- 14)Igarashi T,et al. : Ann. Oncol. 2002;13:928-943. (PMID: 12123339)
- 15)「IDEC-C2B8 CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫国内及び海外臨床試験の概要」(社内資料)
- 16)Igarashi T, et al. : Int. J. Hematol. 2001;73:213-221. (PMID: 11372734)
- 17)「IDEC-C2B8未治療CD20陽性のろ胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法の海外臨床試験の概要」(社内資料)
- 18)「IDEC-C2B8再発又は難治性のろ胞性非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用の海外臨床試験の概要」(社内資料)
- 19)「IDEC-C2B8 CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験及び海外臨床試験の概要」(承認年月日:2019年3月26日、CTD 2.5.4.3)
- 20)「IDEC-C2B8未治療CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験の概要」(社内資料)
- 21)「IDEC-C2B8未治療CD20陽性の慢性リンパ性白血病海外臨床試験の概要」(社内資料)
- 22)「IDEC-C2B8再発又は難治性のCD20陽性の慢性リンパ性白血病海外臨床試験の概要」(社内資料)
- 23)Stone JH, et al. : N. Engl. J. Med. 2010;363:221-232. (PMID: 20647199)
- 24)Jones RB, et al. : N. Engl. J. Med. 2010;363:211-220. (PMID: 20647198)
- 25)「IDEC-C2B8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)国内臨床試験の概要」(承認年月日:2014年8月29日、CTD 2.5.4.3.4)
- 26)「IDEC-C2B8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)国内臨床試験(RCRNS-01試験:中間解析)の概要」(社内資料)
- 27)「IDEC-C2B8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)国内臨床試験の概要」(承認年月日:2014年8月29日、CTD 2.7.4.2.1)
- 28)「IDEC-C2B8 全身性強皮症国内臨床試験の概要」(社内資料)
- 29)「IDEC-C2B8 全身性強皮症国内臨床試験の概要」(承認年月日:2021年9月27日、CTD 2.5.5.2.2)

- 30)「IDEC-C2B8 全身性強皮症国内臨床試験の概要」(承認年月日:2021年9月27日、CTD 2.5.5.3.1)
- 31)「IDEC-C2B8 難治性天疱瘡(腫瘍随伴性天疱瘡を除く)国内臨床試験の概要」(承認年月日:2021年12月24日、CTD 2.7.3.3.2.2)
- 32)「IDEC-C2B8 難治性天疱瘡(腫瘍随伴性天疱瘡を除く)国内臨床試験の概要」(承認年月日:2021年12月24日、CTD 2.7.4.2.1.1)
- 33)「IDEC-C2B8尋常性天疱瘡海外臨床試験の概要」(承認年月日:2021年12月24日、CTD 2.7.3.3.2.1)
- 34)「IDEC-C2B8尋常性天疱瘡海外臨床試験の概要」(承認年月日:2021年12月24日、CTD 2.7.4.2.1.1)
- 35)「IDEC-C2B8視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防国内臨床試験の概要」(承認年月日:2022年6月20日、CTD2.7.3.3.2)
- 36)「IDEC-C2B8視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防国内臨床試験の概要」(社内資料)
- 37)「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」(承認年月日:2016年2月29日、CTD 2.7.3.2.1)
- 38)「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」(承認年月日:2016年2月29日、CTD 2.7.4.2.1)
- 39)「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」(承認年月日:2016年2月29日、CTD 2.7.4.3.1)
- 40)「抗ドナー抗体陽性、抗HLA抗体陽性の生体腎移植の抗体関連型拒絶反応抑制国内臨床試験の概要」(CTD 2.7.3.2)
- 41)Lefaucheur C, et al. : Am J Transplant. 2008 ; 8 : 324-331 (PMID: 18162086)
- 42)Haas M, et al. : Am J Transplant . 2018 ; 18 : 293-307 (PMID: 29243394)
- 43)「抗ドナー抗体陽性、抗HLA抗体陽性の生体腎移植の抗体関連型拒絶反応抑制国内臨床試験の概要」(CTD 2.7.4.2)
- 44)江川ら. : 移植. 2023 ; 58 : 43-57
- 45)Akamatsu N, et al. : Transplant Direct . 2021 ; 7 : e729 (PMID: 34291151)
- 46)「腎移植の抗体関連型拒絶反応治療国内臨床試験の概要」(CTD 2.7.3.2)
- 47)「腎移植の抗体関連型拒絶反応治療国内臨床試験の概要」(CTD 2.7.4.2)
- 48)Sakamoto S , et al . : Hepatol Res. 2021 ; 51 : 990-999 (PMID: 33818877)
- 49)縄田ら. : 移植. 2021 ; 56 : 43-52
- 50)芳川ら. : 移植. 2021 ; 56 : 53-68
- 51)伊藤ら. : 移植. 2021 ; 56 : 35-42
- 52)「マウス抗体IDEC-2B8のヒトCD20に対する結合特異性」(社内資料)
- 53)Reff ME, et al. : Blood. 1994;83:435-445. (PMID: 7506951)
- 54)「マウスーヒトキメラ抗体IDEC-C2B8のヒト末梢血中Bリンパ球及びヒト原発性Bリンパ腫細胞に対する結合特異性」(社内資料)
- 55)「CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫におけるIDEC-C2B8薬物動態」(社内資料)
- 56)「CD20陽性の慢性リンパ性白血病におけるIDEC-C2B8薬物動態」(承認年月日:2019年3月26日、CTD 2.7.2.2)
- 57)「IDEC-C2B8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)国内臨床試験の概要」(承認年月日:2014年8月29日、CTD 2.7.2.2.2.1)
- 58)「IDEC-C2B8 全身性強皮症国内臨床試験の概要」(承認年月日:2021年9月27日、CTD 2.7.2.2.1)

- 59)「IDEC-C2B8 難治性天疱瘡(腫瘍随伴性天疱瘡を除く)国内臨床試験の概要」(承認年月日:2021年12月24日、CTD 2.7.2.2.2)
- 60)「ABO血液型不適合腎移植におけるIDEC-C2B8薬物動態」(承認年月日:2016年2月29日、CTD 2.5.3.2)
- 61)「抗ドナー抗体陽性、抗HLA抗体陽性の生体腎移植の抗体関連型拒絶反応抑制におけるIDEC-C2B8薬物動態」(CTD2.7.2.2.1)
- 62)「IDEC-C2B8単回投与時の薬物動態と腫瘍移行性」(承認年月日:2001年6月20日、申請資料概要へ。吸収、分布、代謝、排泄)
- 63)Harjunpaa A, et al. : Leuk Lymphoma. 2001;42:731-738. (PMID: 11697503)
- 64)Bragnes Y,et al.:Rheumatology 2017;56:1047-1048. (PMID: 28339781)
- 65)Krysko KM,et al.:Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2020;7:e637. (PMID:31719115)
- 66)Wiseman GA, et al. : Eur J Nucl Med. 2000;27:766-777. (PMID: 10952488)
- 67)申請資料概要(承認日: 2001年06月20日) へ。吸収、分布、代謝、排泄 3. ヒトにおける成績 (2)高齢者での薬物動態
- 68)申請資料概要(承認日: 2001年06月20日) へ。吸収、分布、代謝、排泄 3. ヒトにおける成績 (3)肝機能低下症例での薬物動態
- 69)申請資料概要(承認日: 2001年06月20日) へ。吸収、分布、代謝、排泄 3. ヒトにおける成績 (4)腎機能低下症例での薬物動態
- 70)Lim LC, et al. : J Clin Oncol. 1999;17:1962-1963. (PMID: 10561242)
- 71)Byrd JC, et al. : J Clin Oncol. 1999;17:791-795. (PMID: 10071268)
- 72)Winkler U, et al. : Blood. 1999;94:2217-2224. (PMID: 10498591)
- 73)Yang H, et al. : Am J Hematol. 1999;62:247-250. (PMID: 10589082)
- 74)Tsutsumi Y, et al. : Leuk Lymphoma. 2004;45:627-629. (PMID: 15160930)
- 75)K Nakamura, et al. : Scand J Rheumatol. 2016;45:249-50. (PMID: 26727543)
- 76)Giagounidis AAN, et al. : Eur J Haematol. 2002;69:95-100. (PMID: 12366712)
- 77)医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書:リツキシマブ(遺伝子組換え)(免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患(成人))
- 78)医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書:リツキシマブ(遺伝子組換え)(免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患(小児))
- 79)Dervite I, et al. : N Engl J Med. 2001;344:68-69. (PMID: 11187122)
- 80)Voog E, et al. : N Engl J Med. 2003;348:2691-2694. (PMID: 12826650)
- 81)Maloney DG, et al. : Blood. 1997;90:2188-2195. (PMID: 9310469)
- 82)Hinchey J, et al. : N Engl J Med. 1996;334:494-500. (PMID: 8559202)
- 83)Zaja F, et al. : Haematologica. 1999;84:1157-1158. (PMID: 10586221)
- 84)米国添付文書 2001
- 85)「IDEC-C2B8 CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験及び海外臨床試験の概要」(承認年月日:2019年3月26日、CTD 2.5.3.3.2)
- 86)「IDEC-C2B8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)国内臨床試験の概要」(承認年月日:2014年8月29日、CTD 2.5.3.3.2)

- 87)「IDEC-C2B8 全身性強皮症国内臨床試験の概要」(承認年月日:2021年9月27日、CTD 2.7.2.2.3)
- 88)「IDEC-C2B8 難治性天疱瘡(腫瘍随伴性天疱瘡を除く)国内臨床試験の概要」(承認年月日:2021年12月24日、CTD 2.5.3.3.2)
- 89)「IDEC-C2B8視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防国内臨床試験の概要」(承認年月日:2022年6月20日、CTD 2.5.3.3.3)
- 90)「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」(承認年月日:2016年2月29日、CTD 2.5.3.3.2)
- 91)「抗ドナー抗体陽性、抗HLA抗体陽性の生体腎移植の抗体関連型拒絶反応抑制国内臨床試験の概要」(CTD 2.5.3.3.2)
- 92)Alasfoor K, et al. : Ann. Hematol. 2009;88:239-243. (PMID: 18704420)
- 93)梅村建夫他 薬理と治療 1999;27:1063-1069.
- 94)IDEC-C2B8 のサル反復投与毒性試験(全薬工業社内資料)
- 95)Rituxan米国添付文書: 2008
- 96)IDEC-C2B8 のウサギにおける発熱性試験(全薬工業社内資料)
- 97)IDEC-C2B8 のヒト造血幹細胞への影響(全薬工業社内資料)
- 98)「ヒト正常組織との交叉反応性試験」(承認年月日:2001年6月20日、申請資料概要ニ. 毒性)

2. その他の参考文献

(胎盤・胎児への移行性/乳汁への移行/代謝)

- 1)Waldmann TA, et al. : Prog Allergy 1969;13:1-110. (PMID: 4186070)
- 2)合屋長英他 日本臨床 1971;29:203-212. (PMID: 4102169)

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

(2023年11月現在)

国名	販売名	会社名	発売年	剤形	含量	効能又は効果	用法及び用量
米国	Rituxan	Biogen Idec Genentech	1997	注射剤	100 mg/バイアル 500 mg/バイアル	再発又は難治性の低悪性度又はろ胞性で CD20 陽性の B 細胞非ホジキンリンパ腫に対する単独投与	推奨量 375 mg/m ² を週 1 回×4 回又は 8 回投与する。
						再発又は難治性の低悪性度又はろ胞性で CD20 陽性の B 細胞非ホジキンリンパ腫に対する再投与	前回のリツキサンによる治療が奏効した後に腫瘍が増悪した患者には、推奨量 375 mg/m ² を週 1 回×4 回投与する。
						未治療のろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する、初回化学療法との併用投与及びリツキサン併用化学療法で完全奏効又は部分奏効した患者に対する維持療法	推奨量 375 mg/m ² を、化学療法の各サイクルの第 1 日目に投与。これを 8 回まで行う。完全奏効又は部分奏効した患者に対しては、その 8 週後よりリツキサン単剤 375 mg/m ² による維持療法を開始し、8 週毎に 12 回繰り返す。
						非進行期（安定状態を含む）の低悪性度、CD20 陽性、B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する初回 CVP 療法後の単独投与	6～8 サイクルの CVP レジメン完了後、6 カ月毎に推奨量 375 mg/m ² を週 1 回 4 週投与する。最大投与回数は 16 回とする。
						未治療の CD20 陽性びまん性大細胞型 B 細胞性、非ホジキンリンパ腫に対する、CHOP 又は他のアントラサイクリン系薬剤を含む化学療法レジメンとの併用	化学療法の各サイクルの 1 日目に推奨量 375 mg/m ² を 8 回まで投与する。
						小児（6 カ月齢以上）の未治療の進行性、CD20 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）、バーキットリンパ腫（BL）、バーキット様リンパ腫（BLL）又は成熟 B 細胞性急性白血病（B-AL）に対する化学療法との併用	全身性の Lymphome Malin B（LMB）化学療法と併用して投与される。寛解導入 1 及び 2（COPDAM1 及び COPDAM2）の期間に各 2 回、地固めコース 1 及び 2（CYM/CYVE）の期間に各 1 回投与され、合計 6 回投与する。
						未治療及び既治療の CD20 陽性慢性リンパ性白血病に対するフルダラビン及びシクロホスファミド（FC）との併用	FC レジメン開始前日に推奨量 375 mg/m ² を投与し、その後の 2～6 サイクルは各サイクルの 1 日目に 500 mg/m ² を投与する（28 日間隔）。
1 剤以上の TNF 拮抗剤の効果が不十分であった中等度～重度の活動性関節リウマチを有する成人患者に対する、メトトレキサートとの併用	推奨量 1,000 mg を 2 週間間隔で 2 回投与する。Infusion reaction の症状を軽減するため、本剤投与の 30 分前にメチルプレドニゾロン換算 100 mg のグルココルチコイドを静注する。本剤による追加治療は 24 週毎又は臨床症状を評価して行うが、最低 16 週の間隔を保つこと。本剤はメトトレキサートと併用する。						

国名	販売名	会社名	発売年	剤形	含量	効能又は効果	用法及び用量
						活動性多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎成人患者に対するグルココルチコイドとの併用	<p>375 mg/m²を週1回×4回投与する。</p> <p>成人にはメチルプレドニゾロンとして1回1000mgのグルココルチコイドを3日間静注又は点滴静注する。小児にはメチルプレドニゾロンとして1日30mg/kgを静注又は点滴静注する。なお、(症状や患者の反応に応じて適宜増減するが)1日1000mgを超えないこと。その後プレドニゾンを経口投与する。本剤投与期間中及び投与終了後も継続投与しても良い。</p> <p>寛解導入療法で疾病コントロール達成後の継続治療の場合、成人には500mg、小児には250mgを2週間間隔で2回本剤を投与し、以降臨床評価に基づき、成人には500mg、小児には250mgを6ヶ月毎に投与する。</p> <p>活動性疾患に対する導入療法において本剤が投与された場合には、本剤投与継続治療は寛解導入療法終了後から24週間以内又は臨床評価に基づき行うことができるが、導入療法終了後から16週間以内に行ってはならない。</p>
						—	<p>Indium-¹¹¹- (In-¹¹¹-) Zevalin 及び Yttrium-⁹⁰- (Y-⁹⁰-) Zevalin 投与前4時間以内に、推奨量 250 mg/m²を投与する。</p>
						中等症・重症の成人尋常性天疱瘡に対する投与	<p>副腎皮質ホルモン剤の漸減コースとの組み合わせで1,000mgを2週間間隔で2回投与する。</p> <p>・維持療法の場合 12ヵ月後及びその後6ヵ月毎に、又は臨床評価に基づき500mgを投与する。</p> <p>・再発時投与の場合 再発時に1,000mgを投与する。臨床評価に基づき、副腎皮質ホルモン剤の再開又は増量を考慮すること。</p> <p>2回目以降の投与は前回の投与から16週間後以降に投与する。</p>

の効能又は効果、用法及び用量については、日本での承認事項と異なる。

国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は「V.1.効能又は効果」「V.3.用法及び用量」参照。

国名	販売名	会社名	発売年	剤形	含量	効能又は効果	用法及び用量
英国 仏国 独国	MabThera	F.Hoffmann- La Roche	1998	注射剤	100 mg/バイアル 500 mg/バイアル	化学療法抵抗性又は化学療法後 2 回以上再発のステージ III- IV の成人ろ胞性リンパ腫	推奨量 375 mg/m ² を週 1 回×4 回投与する。
						未治療のステージ III-IV の成 人ろ胞性リンパ腫（化学療法と 併用）	推奨量 375 mg/m ² を、化学療 法の各サイクルの第 1 日目、 化学療法レジメン中の副腎皮 質ホルモン剤静注後に投与 21 日を 1 サイクルとして 8 サイ クル行う。
						再治療	前回の本剤治療が奏効した後 に腫瘍が増悪した患者には、 推奨量 375 mg/m ² を週 1 回×4 回投与する。
						<u>寛解導入治療に奏効した再発又 は治療抵抗性のろ胞性非ホジキ ンリンパ腫患者に対する維持投 与</u>	<u>推奨量 375 mg/m² を 3 ヶ月間 隔で疾患の増悪を認めるまで 又は最大 2 年間投与する。</u>
						寛解導入治療に奏効したろ胞性 非ホジキンリンパ腫患者に対す る維持投与	寛解導入療法で完全奏効又は 部分奏効した患者に対し、本 剤投与完了の 8 週後より、推 奨量 375 mg/m ² を 8 週間隔で 最大 12 回（2 年間）投与す る。
						成人の CD20 陽性のびまん性大 細胞型 B 細胞リンパ腫（CHOP 療法と併用）	推奨量 375 mg/m ² を、CHOP 療法の各サイクルの第 1 日 目、CHOP 中の副腎皮質ホル モン剤静注後に投与する。
						<u>小児（生後 6 ヶ月以上 18 歳未 満）の未治療の進行期 CD20 陽 性びまん性大細胞型 B 細胞リン パ腫（DLBCL）、バーキットリ ンパ腫（BL）／バーキット白 血病（成熟型 B 細胞性急性白血 病）（BAL）またはバーキット 様リンパ腫（BLL）</u>	<u>推奨量 375mg/m² を LMB 療 法の 2 コースの寛解導入療法 の間に 2 回ずつ、2 コースの 強化療法のために 1 回ずつ投与 する。</u>
未治療及び再発又は治療抵抗性 の成人慢性リンパ性白血病に対 して化学療法と併用する	化学療法の第 1 サイクルでは 推奨量 375 mg/m ² を化学療法 の 1 日前に、また化学療法の 第 2 サイクル以降は化学療法 の 1 日目に推奨量 500 mg/m ² を投与し、計 6 サイクル施行 する。						
<u>1 剤以上の TNF 阻害剤治療を 含む疾患修飾性抗リウマチ薬 （DMARD）で効果不十分な又 は忍容性がない重症の活動性関 節リウマチを有する成人に対 し、メトトレキサートと併用す る</u>	<u>推奨量 1,000 mg を 2 週間間 隔で 2 回投与する。2 回投与 後に疾患活動性の残存を認め た場合は、前回の投与を起点 として 24 週後に判断し再投与 を行う。</u>						

国名	販売名	会社名	発売年	剤形	含量	効能又は効果	用法及び用量
						成人および小児（2歳以上18歳未満）の重症、活動性肉芽腫性多発血管炎及び顕微鏡的多発血管炎の寛解導入のため、グルココルチコイドと併用する	<p>推奨量 375 mg/m²を週 1 回×4 回を投与する</p> <p><成人の場合></p> <p>本剤投与に先立ちメチルプレドニゾン1,000 mg/日を3日間静注する。引き続き本剤投与中及び投与後にプレドニゾン1 mg/kg/日（80 mg/日を超えてはならない）を連日経口投与し、臨床上の必要性を考慮しつつ、速やかに投与量を漸減する。</p> <p><小児の場合></p> <p>メチルプレドニゾンを30mg/kg/日（1g/日を超えてはならない）を3日間静注する。引き続き本剤投与中及び投与後にプレドニゾン1 mg/kg/日（60 mg/日を超えてはならない）を連日経口投与し、臨床上の必要性を考慮しつつ、速やかに投与量を漸減する。</p>
						再発又は難治性の低悪性度又はろ胞性でCD20陽性のB細胞非ホジキンリンパ腫	<p>推奨量 375 mg/m²を週 1 回×4 回投与する。</p>
						中等症・重症の尋常性天疱瘡に対する投与	<p>副腎皮質ホルモン剤の漸減コースとの組み合わせで1,000 mgを2週間間隔で2回投与する。</p> <p>・維持療法の場合 12ヵ月後、18ヵ月後に500 mgを投与し、その後臨床評価に基づき6ヵ月毎に500mgを投与する。</p> <p>・再発時投与の場合 再発時に1,000 mgを投与する。臨床評価に基づき、副腎皮質ホルモン剤の再開又は増量を考慮すること。</p> <p>2回目以降の投与は前回の投与から16週間後以降に投与する。</p>

_____の効能又は効果、用法及び用量については、日本での承認事項と異なる。

国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は「V.1.効能又は効果」「V.3.用法及び用量」参照。

国名	販売名	会社名	発売年	剤形	含量	効能又は効果	用法及び用量
カナダ	Rituxan	F.Hoffmann-La Roche	2000	注射剤	100 mg/バイアル 500 mg/バイアル	未治療のステージ III-IV の胞性リンパ腫 (CVP 療法と併用)	CVP レジメンの各サイクルの第 1 日目に推奨量 375 mg/m ² を投与する。21 日を 1 サイクルとして、8 サイクル繰り返す。
						CD20 陽性びまん性大細胞型 B 細胞性、非ホジキンリンパ腫に対する、CHOP 療法レジメンとの併用	CHOP レジメンの各サイクルの第 1 日目に推奨量 375 mg/m ² を投与する。
						CHOP療法又はCHOP療法と本剤との併用による寛解導入治療に奏効した再発又は治療抵抗性のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に対する維持投与	推奨量 375 mg/m ² を 3 ヶ月間隔で疾患の増悪を認めるまで又は最大 2 年間投与する。
						寛解導入治療に奏効した未治療、進行期、高腫瘍量のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に対する維持投与	寛解導入療法で完全相克又は部分奏効した患者に対し、本剤投与完了の 8 週後より、推奨量 375 mg/m ² を 8 週間隔で最大 12 回 (2 年間) 投与する。
						既治療又は未治療の B 細胞性慢性リンパ性白血病に対するフルダラビン及びシクロホスファミドとの併用	化学療法の第 1 サイクル目は 375 mg/m ² を、第 2 サイクル以降は 500 mg/m ² を各サイクルの第 1 日目に投与し、6 サイクル繰り返す。
						1 剤以上の TNF 阻害剤による治療で効果が不十分若しくは不耐容の中等度から重度の成人活動性関節リウマチ	推奨量 1,000 mg を 2 週間隔で 2 回投与する。その後疾患活動性の悪化を 24 週間かけて評価し、再投与の必要性を判断する。
						重症の成人活動性多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎患者に対するグルココルチコイドとの併用	推奨量 375 mg/m ² を週 1 回×4 回投与する。

~~~~~の効能又は効果、用法及び用量については、日本での承認事項と異なる。

国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は「V.1.効能又は効果」「V.3.用法及び用量」参照。

## 2. 海外における臨床支援情報

[妊婦に関する海外情報 (FDA, オーストラリア分類)]

本邦における使用上の注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA (米国添付文書)、オーストラリア分類とは異なる。

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ヒト IgG は胎盤関門を通過することが知られており、妊娠中に本剤を投与した患者の出生児において、末梢血リンパ球の減少が報告されている。

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤は母乳中に移行することが報告されている<sup>41)</sup>。



○FDA(米国添付文書の記載)

## **8.1 Pregnancy**

### Risk Summary

Based on human data, RITUXAN can cause adverse developmental outcomes including B-cell lymphocytopenia in infants exposed to RITUXAN in-utero (see Clinical Considerations). In animal reproduction studies, intravenous administration of rituximab to pregnant cynomolgus monkeys during the period of organogenesis caused lymphoid B-cell depletion in the newborn offspring at doses resulting in 80% of the exposure (based on AUC) of those achieved following a dose of 2 grams in humans. Advise pregnant women of the risk to a fetus.

Adverse outcomes in pregnancy occur regardless of the health of the mother or the use of medications. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. The estimated background risk in the U.S. general population of major birth defects is 2%-4% and of miscarriage is 15%-20% of clinically recognized pregnancies.

### Clinical Considerations

#### *Fetal/Neonatal Adverse Reactions*

Observe newborns and infants for signs of infection and manage accordingly.

### Data

#### *Human data*

Postmarketing data indicate that B-cell lymphocytopenia generally lasting less than six months can occur in infants exposed to rituximab in-utero. Rituximab was detected postnatally in the serum of infants exposed in-utero.

#### *Animal Data*

An embryo-fetal developmental toxicity study was performed on pregnant cynomolgus monkeys. Pregnant animals received rituximab via the intravenous route during early gestation (organogenesis period; post coitum days 20 through 50). Rituximab was administered as loading doses on post coitum (PC) Days 20, 21 and 22, at 15, 37.5 or 75 mg/kg/day, and then weekly on PC Days 29, 36, 43 and 50, at 20, 50 or 100 mg/kg/week. The 100 mg/kg/week dose resulted in 80% of the exposure (based on AUC) of those achieved following a dose of 2 grams in humans. Rituximab crosses the monkey placenta. Exposed offspring did not exhibit any teratogenic effects but did have decreased lymphoid tissue B cells.

A subsequent pre-and postnatal reproductive toxicity study in cynomolgus monkeys was completed to assess developmental effects including the recovery of B cells and immune function in infants exposed to rituximab in utero. Animals were treated with a loading dose of 0, 15, or 75 mg/kg every day for 3 days, followed by weekly dosing with 0, 20, or 100 mg/kg dose. Subsets of pregnant females were treated from PC Day 20 through postpartum Day 78, PC Day 76 through PC Day 134, and from PC Day 132 through delivery and postpartum Day 28. Regardless of the timing of treatment, decreased B cells and immunosuppression were noted in the offspring of rituximab treated pregnant animals. The B-cell counts returned to normal levels, and immunologic function was restored within 6 months postpartum.

## 8.2 Lactation

There are limited data on the presence of rituximab in human milk and the effect on the breastfed child, and there are no data on the effect on milk production. Rituximab is detected in the milk of lactating cynomolgus monkeys, and maternal IgG is present in human breast milk. Rituximab has also been reported to be excreted at low concentrations in human breast milk. Given that the clinical significance of this finding for children is not known, advise women not to breastfeed during treatment with RITUXAN and for 6 months after the last dose due to the potential of serious adverse reactions in the breastfed children.

## 8.3 Females and Males of Reproductive Potential

RITUXAN can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

### Pregnancy Testing

Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating RITUXAN.

### Contraception

#### *Females*

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with RITUXAN and for 12 months after the last dose. (2023年11月現在)

○オーストラリア分類(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

C

Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details. (2023年11月現在)

[小児等に関する記載]

本邦における使用上の注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び欧州の SPC とは異なる。

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### 9.7 小児等

〈B 細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、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、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡、視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防、イブリツモマブ チウキセタンの前投与〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈免疫抑制状態下の B 細胞性リンパ増殖性疾患、既存治療で効果不十分なループス腎炎、ABO 血液型不適合腎移植・肝移植〉

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

〈難治性のネフローゼ症候群〉

9.7.3 低出生体重児、新生児、乳児及び3歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

| 出典                            | 記載内容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>米国の添付文書<br/>(2021年12月)</p> | <p><u>Granulomatosis with Polyangiitis (GPA) (Wegener's Granulomatosis) and Microscopic Polyangiitis (MPA)</u></p> <p>RITUXAN is indicated for the treatment of GPA and MPA in pediatric patients 2 years of age and older with GPA and MPA. RITUXAN is not indicated in pediatric patients less than 2 years of age with GPA or MPA.</p> <p>The use of RITUXAN for the treatment of pediatric patients with GPA and MPA 6 years of age and older is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of RITUXAN in adults with GPA and MPA; a trial in pediatric patients 6 years of age and older with active GPA and MPA; and population pharmacokinetic (PK) analyses showing similar drug exposure levels in adults and pediatric patients 6 years to 17 years of age. The use of RITUXAN for the treatment of pediatric patients with GPA and MPA ages 2 to less than 6 years of age is supported by PK modeling in patients 2 years of age and older and safety data from pediatric patients less than 6 years of age treated with rituximab.</p> <p>The pediatric trial was a multicenter, open-label, single arm study (GPA/MPA Study 4) to evaluate the safety, PK and exploratory efficacy of RITUXAN or non-U.S.-licensed rituximab in 25 pediatric patients (6 patients 6 years to less than 12 years of age and 19 patients 12 years to 17 years of age) with active GPA and MPA over a 6-month remission induction phase and minimum 12-month follow-up phase, up to 54 months [see <i>Adverse Reactions (6.3)</i>, <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i>, and <i>Clinical Studies (14.7)</i>].</p> <p><u>Mature B-Cell NHL/B-AL</u></p> <p>The safety and effectiveness of RITUXAN in combination with chemotherapy for the treatment of previously untreated, advanced stage, CD20-positive DLBCL/BL/BLL/B-AL have been established in pediatric patients aged 6 months and older. Use of RITUXAN for this indication is supported by evidence from an adequate and well-controlled study in pediatric patients aged 1 year and older on the basis that the course of advanced disease is expected to be similar between pediatric patients aged 6 months to less than 1 year to that of pediatric patients aged 1 year and older to allow extrapolation of data to younger pediatric patients and use pharmacokinetic modeling [see <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i>, <i>Clinical Studies (14.2)</i>]. Patients younger than 3 years had a higher incidence of infections compared to patients 3 years and older [see <i>Adverse Reactions (6.1)</i>].</p> <p>The safety and effectiveness of RITUXAN in combination with chemotherapy for previously untreated, advanced stage, CD20-positive DLBCL/BL/BLL/B-AL have not been established in pediatric patients less than 6 months of age.</p> <p>The safety and effectiveness of RITUXAN have not been established in pediatric patients with CLL.</p> <p><u>Rheumatoid Arthritis and Pemphigus Vulgaris</u></p> <p>The safety and effectiveness of RITUXAN have not been established in pediatric patients with PV or RA.</p> <p>RITUXAN was not studied in pediatric patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis (PJIA) due to concerns regarding the potential for prolonged immunosuppression as a result of B-cell depletion in the developing juvenile immune system</p> |
| <p>欧州のSPC</p>                 | <p><u>Non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia</u></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

| 出典        | 記載内容                                                                                                                                 |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (2023年8月) | Paediatric population<br>Only limited data are available for patients under 3 years of age. See section 5.1 for further information. |

## XⅢ. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当しない

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

### 2. その他の関連資料

<追加のリスク最小化活動として作成されている資料>

- ・適正使用ガイド ネフローゼ症候群
- ・適正使用ガイド ABO 血液型不適合移植（腎移植・肝移植）\*
- ・適正使用ガイド 全身性強皮症
- ・適正使用ガイド 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡
- ・適正使用ガイド 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

中外製薬株式会社ホームページ参照 <https://chugai-pharm.jp/product/rit/div/>

\*:「腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植における抗体関連型拒絶反応の抑制」および「腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植における抗体関連型拒絶反応の治療」が承認されたことに伴い改訂中（2023年12月現在）

