

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 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）[リツキシマブ後続2] 製剤

リツキシマブ[®] BS点滴静注 100mg「ファイザー」
リツキシマブ[®] BS点滴静注 500mg「ファイザー」
RITUXIMAB BS Intravenous Infusion 100mg・500mg[Pfizer]

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	リツキシマブBS点滴静注100 mg「ファイザー」： 1バイアル（10 mL）中 リツキシマブ（遺伝子組換え）[リツキシマブ後続2] 100 mg リツキシマブBS点滴静注500 mg「ファイザー」： 1バイアル（50 mL）中 リツキシマブ（遺伝子組換え）[リツキシマブ後続2] 500 mg
一般名	和名：リツキシマブ（遺伝子組換え）[リツキシマブ後続2]（JAN） 洋名：Rituximab(Genetical Recombination) [Rituximab Biosimilar 2](JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2019年 9月20日 薬価基準収載年月日：2019年11月27日 販売開始年月日：2020年 1月20日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467 FAX 03-3379-3053 医療用製品情報 https://pfizerpro.jp/cs/sv/druginfo

本 IF は 2020 年 11 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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で確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

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か審査・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
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	3
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMPの概要	4
II. 名称に関する項目	5
1. 販売名	5
2. 一般名	5
3. 構造式又は示性式	6
4. 分子式及び分子量	7
5. 化学名（命名法）又は本質	7
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	7
III. 有効成分に関する項目	8
1. 物理化学的性質	8
2. 有効成分の各種条件下における安定性	8
3. 有効成分の確認試験法、定量法	8
IV. 製剤に関する項目	9
1. 剤形	9
2. 製剤の組成	10
3. 添付溶解液の組成及び容量	10
4. 力価	10
5. 混入する可能性のある夾雑物	10
6. 製剤の各種条件下における安定性	11
7. 調製法及び溶解後の安定性	11
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	12
9. 溶出性	12
10. 容器・包装	12
11. 別途提供される資材類	12
12. その他	13
V. 治療に関する項目	14
1. 効能又は効果	14
2. 効能又は効果に関連する注意	14
3. 用法及び用量	16
4. 用法及び用量に関連する注意	17
5. 臨床成績	20
VI. 薬効薬理に関する項目	44
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	44
2. 薬理作用	44
VII. 薬物動態に関する項目	60
1. 血中濃度の推移	60
2. 薬物速度論的パラメータ	65
3. 母集団（ポピュレーション）解析	65
4. 吸収	66
5. 分布	66

6. 代謝	67
7. 排泄	67
8. トランスポーターに関する情報	67
9. 透析等による除去率	67
10. 特定の背景を有する患者	67
11. その他	67
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	68
1. 警告内容とその理由	68
2. 禁忌内容とその理由	72
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	72
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	72
5. 重要な基本的注意とその理由	73
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	78
7. 相互作用	82
8. 副作用	83
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	93
10. 過量投与	93
11. 適用上の注意	93
12. その他の注意	94
IX. 非臨床試験に関する項目	95
1. 薬理試験	95
2. 毒性試験	95
X. 管理的事項に関する項目	97
1. 規制区分	97
2. 有効期間	97
3. 包装状態での貯法	97
4. 取扱い上の注意	97
5. 患者向け資材	97
6. 同一成分・同効薬	97
7. 国際誕生年月日	98
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	98
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	98
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	98
11. 再審査期間	98
12. 投薬期間制限に関する情報	99
13. 各種コード	99
14. 保険給付上の注意	99
XI. 文献	100
1. 引用文献	100
2. その他の参考文献	100
XII. 参考資料	101
1. 主な外国での発売状況	101
2. 海外における臨床支援情報	104
XIII. 備考	107
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	107
2. その他の関連資料	108

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

リツキシマブは、正常及び悪性 B リンパ球表面に存在する CD20 抗原を標的とする遺伝子組換えマウス/ヒトキメラ型免疫グロブリン G1 κ (immunoglobulin G1 kappa : IgG1 κ) モノクローナル抗体 (monoclonal antibody : mAb) である。

リツキシマブは、2001 年 6 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に対する治療薬として、全薬工業株式会社が製造販売承認を取得した。その後、CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫、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、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、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、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の効能・効果を取得している。

リツキシマブ BS 点滴静注 100 mg 「ファイザー」及びリツキシマブ BS 点滴静注 500 mg 「ファイザー」(以下、本剤) は、先行バイオ医薬品であるリツキサン[®]点滴静注 100 mg 及びリツキサン[®]点滴静注 500 mg [一般名：リツキシマブ (遺伝子組換え)] (以下、リツキサン[®]) のバイオ後続品 (バイオシミラー) としてファイザー社が開発した製剤である。

本剤は、日本、米国及び欧州連合の規制当局のバイオシミラーに関する指針等に従い、先行バイオ医薬品を比較対照とし、品質特性解析 (構造及び機能の評価)、非臨床解析 (忍容性及びトキシコキネティクスの評価)、関節リウマチ患者を対象とした薬物動態 (PK) 試験、CD20 陽性低腫瘍量のろ胞性リンパ腫患者 (びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫の要素を含まない) を対象とした国際共同第 III 相試験 (有効性、安全性、免疫原性の評価) を段階的に実施し、得られたエビデンスを総合的に評価した結果、本剤と先行バイオ医薬品との同等性/同質性が確認された。

また、本剤のエビデンスの総合的評価並びにリツキサン[®]が有するすべての効能又は効果に共通する作用機序、類似する体内動態、免疫原性及び安全性に基づき、先行バイオ医薬品のリツキサン[®]が有する効能又は効果のうち、「CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫」、「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」について、2019 年 9 月に製造販売承認を取得した。更に、リツキサン[®]が有する効能又は効果のうち、「慢性特発性血小板減少性紫斑病」、「インジウム (^{111}In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液及びイットリウム (^{90}Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液投与の前投与」については 2020 年 8 月、「後天性血栓性血小板減少性紫斑病」については 2020 年 11 月に製造販売承認を取得した。

※CD : cluster of differentiation

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、先行バイオ医薬品であるリツキサン® [一般名：リツキシマブ（遺伝子組換え）] のバイオシミラーである。

（「I-1. 開発の経緯」の項参照）

- (2) 本剤は、未熟リンパ球及び成熟リンパ球、並びに腫瘍化した B リンパ球の表面に発現している膜貫通型抗原 CD20 に特異的に結合し、CDC 活性（補体依存性細胞傷害活性）、ADCC 活性（抗体依存性細胞傷害活性）及びアポトーシス誘導を介して腫瘍の増殖を阻害するマウス／ヒトキメラ型 mAb の分子標的薬である。

（「VI-2. 薬理作用」の項参照）

- (3) 品質特性に関わる広範な一連の比較試験により、本剤と先行バイオ医薬品[§]の物理化学的特性、生物学的特性に関する同等性／同質性が評価された。

（「VI-2. 薬理作用」及び「XIII. 備考」の項参照）

- (4) 関節リウマチ^{注1)}患者を対象とした海外第 I / II 相試験において、本剤と先行バイオ医薬品 (EU)[#]の薬物動態 (PK) の同等性が確認された。

注 1) 本剤は本邦において、関節リウマチに関する効能又は効果は承認されていない。

（「VII-1. (2) 1) 海外第 I / II 相試験 (B3281001 試験)」の項参照）

- (5) 未治療の CD20 陽性の低腫瘍量ろ胞性リンパ腫患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (B3281006) において、本剤と先行バイオ医薬品 (EU)[#]の有効性の同等性が確認された。

（「V-5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照）

- (6) 上記の品質特性解析、非臨床試験及び臨床試験で得られたエビデンスの総合的評価並びに各効能又は効果における作用機序に基づき、以下の効能又は効果について承認を取得した。

(2019 年 9 月承認)

- ・ CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫
- ・ 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

(2020 年 8 月承認)

- ・ 慢性特発性血小板減少性紫斑病
- ・ 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

(2020 年 11 月承認)

- ・ 後天性血栓性血小板減少性紫斑病

（「V-1. 効能又は効果」の項参照）

- (7) CD20 陽性低腫瘍量ろ胞性リンパ腫患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (B3281006) において、本剤群安全性解析対象集団 196 例中 86 例 (43.9%) に副作用が認められた。主な副作用は、注入に伴う反応 49 例 (25.0%) であり、次いで咽喉刺激感 14 例 (7.1%)、そう痒症 13 例 (6.6%)、発疹 11 例 (5.6%) であった（承認時）。

重大な副作用として、infusion reaction（頻度不明^{注2)}）、腫瘍崩壊症候群（頻度不明^{注2)}）、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^{注2)}）、肝機能障害、黄疸（頻度不明^{注2)}）、皮膚粘膜症状（頻度不明^{注2)}）、汎血球減少（頻度不明^{注2)}）、白血球減少（54.7%^{注3)}）、好中球減少（51.7%^{注3)}）、無顆粒球症（頻度不明^{注2)}）、血小板減少（18.3%^{注2)}）、感染症（43.7%^{注3)}）、進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明^{注2)}）、間質性肺炎（頻度不明^{注2)}）、心障害（15.7%^{注2)}）、腎障害（頻度不明^{注2)}）、消化管穿孔・閉塞（頻度不明^{注2)}）、血圧下降（9.0%^{注2)}）、可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状（頻度不明^{注2)}）が認められた。（承認時）

注 2) 先行バイオ医薬品[§]で認められており、本剤で注意が必要なもの。

注 3) 発現頻度は承認時の臨床試験の本剤で認められた結果に基づいている。

（「VIII-8. 副作用」の項参照）

§：「先行バイオ医薬品」は、リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤を指す。なお、「本剤」は、リツキシマブ（遺伝子組換え）[リツキシマブ後続 2] 製剤を指す。

#：先行バイオ医薬品 (EU)：MabThera® [欧州医薬品庁 (EMA) により承認されたリツキシマブ（遺伝子組換え）製剤]

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

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材、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材	無	
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	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

<p>21. 承認条件</p> <p>21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉</p> <p>21.2 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。</p>
--

(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】
<ul style="list-style-type: none"> ・ Infusion reaction ・ B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪 ・ 肝機能障害、黄疸 ・ 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群: SJS)、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) などの皮膚粘膜症状 ・ 汎血球減少、白血球減少、好中球減少、無顆粒球症、血小板減少 ・ 感染症 ・ 進行性多巣性白質脳症 (PML) ・ 間質性肺炎 ・ 心障害 ・ 腎障害 ・ 消化管穿孔・閉塞 ・ 血圧下降 ・ 可逆性後白質脳症症候群 (RPLS) ・ 腫瘍崩壊症候群 (TLS) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 免疫反応性の低下 ・ 悪性腫瘍の発現 	該当なし
1. 2. 有効性に関する検討事項		
該当なし		
↓ 上記に基づく安全性監視のための活動		↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動
2. 医薬品安全性監視計画の概要		4. リスク最小化計画の概要
通常 医薬品安全性監視活動		通常 リスク最小化活動
追加 医薬品安全性監視活動 ・ 製造販売後データベース調査 [「感染症」、「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」]		追加 リスク最小化活動 該当なし
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		
該当なし		

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で確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

リツキシマブ BS 点滴静注 100 mg 「ファイザー」

リツキシマブ BS 点滴静注 500 mg 「ファイザー」

(2) 洋名

RITUXIMAB BS Intravenous Infusion 100 mg [Pfizer]

RITUXIMAB BS Intravenous Infusion 500 mg [Pfizer]

(3) 名称の由来

「バイオ後続品に係る一般的名称及び販売名の取扱いについて（薬食審査発第 0214 第 1 号、平成 25 年 2 月 14 日）」に準拠

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

リツキシマブ（遺伝子組換え）[リツキシマブ後続 2]（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Rituximab(Genetical Recombination) [Rituximab Biosimilar 2]（JAN）

rituximab（INN）

(3) ステム（stem）

モノクローナル抗体：-mab

キメラ型：-ximab

腫瘍：-t(u)ximab

3. 構造式又は示性式

451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 1 鎖) 2 本及び 213 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本から構成される糖タンパク質

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖 QIVLSQSPAI LSASPGEKVT MTCRASSSVS YIHWFQQKPG SSPKPWIYAT
SNLASGVPVR FSGSGSGTSY SLTISRVEAE DAATYYCQQW TSNPPTFGGG
TKLEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD
NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSSTLTL SKADYEKHKV YACEVTHQGL
SSPVTKSFNR GEC

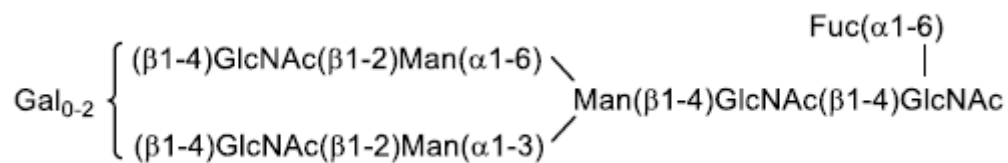
H鎖 QVQLQQPGAE LVKPGASVKM SCKASGYTFT SYNMHVVKQT PGRGLEWIGA
IYPGNGDTSY NQKFKGKATL TADKSSSTAY MQLSSLTSED SAVYYCARST
YYGGDWYFNV WGAGTTVTVS AASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV
KDYFPEPVTV SWNSGALTSV VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ
TYICNVNHKP SNTKVDKKA E PKSCDKTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY
NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP
QVYTLPPSRD ELTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTTP
VLDSGDGSFLL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG

K

L 鎖 Q1、H 鎖 Q1 : 部分的ピログルタミン酸 ; H 鎖 N301 : 糖鎖結合 ; H 鎖 G450 : 部分的プロセッシング
及び P449 アミド化 ; H 鎖 K451 : 部分的プロセッシング

L 鎖 C213 - H 鎖 C224、H 鎖 C230 - H 鎖 C230、H 鎖 C233 - H 鎖 C233 : ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



Gal : ガラクトース、GlcNAc : *N*-アセチルグルコサミン、Man : マンノース、Fuc : フコース

4. 分子式及び分子量

分子式 : $\text{C}_{6426}\text{H}_{9900}\text{N}_{1700}\text{O}_{2008}\text{S}_{44}$ (タンパク質部分、4本鎖)

H鎖 ($\text{C}_{2197}\text{H}_{3381}\text{N}_{577}\text{O}_{676}\text{S}_{16}$)

L鎖 ($\text{C}_{1016}\text{H}_{1573}\text{N}_{273}\text{O}_{328}\text{S}_6$)

分子量 : 約 147,000

5. 化学名 (命名法) 又は本質

本質 : リツキシマブ (遺伝子組換え) [リツキシマブ後続 2] は、遺伝子組換えキメラモノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト CD20 モノクローナル抗体の可変部及びヒト IgG1 の定常部からなる。

リツキシマブ (遺伝子組換え) [リツキシマブ後続 2] は、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。リツキシマブ (遺伝子組換え) [リツキシマブ後続 2] は、451 個のアミノ酸残基からなる H鎖 (γ 1 鎖) 2 本及び 213 個のアミノ酸残基からなる L鎖 (κ 鎖) 2 本から構成される糖タンパク質 (分子量 : 約 147,000) である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号 (研究所コード番号) : PF-05280586

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品の濁度は濁りの比較液Ⅲ以下又は 18 NTU 以下、色調は比較液 BY4 より濃くない。

(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 : 5.3~6.3

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存期間	結果
長期保存試験		-40±10℃	60 ヶ月	規格内
		-20±5℃	60 ヶ月	規格内
加速試験		5±3℃	9 ヶ月	変化あり
苛酷試験	温度	25±2℃/60±5%RH	1 ヶ月	変化あり

試験項目：性状、pH、純度試験、生物活性、微生物限度、タンパク質含量 等

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：

紫外可視吸光度測定法（タンパク質含量）

IV. 製剤に関する項目

本剤は以下に示すすべての品質特性の同等性／同質性評価試験において、Rituximab-EUとの同等性／同質性が確認された〔評価項目：アミノ酸配列、翻訳後修飾、ジスルフィド結合、構造分析、N-結合型糖鎖、分子量、電荷不均一性、サイズバリエーション、生物活性 等〕。

Rituximab-EU：MabThera® [欧州医薬品庁（EMA）により承認されたリツキシマブ（遺伝子組換え）製剤]

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（用時調製）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	リツキシマブ BS 点滴静注 100 mg 「ファイザー」	リツキシマブ BS 点滴静注 500 mg 「ファイザー」
性状	澄明～わずかに乳白光を呈する無色～微黄褐色の液	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：5.3～6.3

浸透圧：237～372 mOsm/kg

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名		リツキシマブ BS 点滴静注 100 mg 「ファイザー」	リツキシマブ BS 点滴静注 500 mg 「ファイザー」		
バイアル容量		15 mL	50 mL		
成分・ 含有量 (1 バイ アル中)	有効成分	10 mL	50 mL		
		リツキシマブ（遺伝子組換え） [リツキシマブ後続2] ^注 100mg	リツキシマブ（遺伝子組換え） [リツキシマブ後続2] ^注 500mg		
	添加剤	L-ヒスチジン	12.0mg	L-ヒスチジン	60.0mg
		L-ヒスチジン塩酸塩水和物	25.7mg	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	128.5mg
		エデト酸ナトリウム水和物	0.56mg	エデト酸ナトリウム水和物	2.8mg
ポリソルベート 80		2.16mg	ポリソルベート 80	10.8mg	
精製白糖	850mg	精製白糖	4250mg		

注) 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。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

B リンパ腫細胞株である Ramos 細胞（CD20 陽性）の補体依存性細胞傷害活性を評価する試験系による生物活性の測定（力価）

5. 混入する可能性のある夾雑物

目的物質由来不純物

6. 製剤の各種条件下における安定性

リツキシマブ BS 点滴静注 100 mg「ファイザー」の安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
長期保存試験	5±3℃	24 ヶ月	ガラスバイアル	規格内	
加速試験	25±2℃/60±5%RH	6 ヶ月	ガラスバイアル	変化あり	
苛酷試験	温度	40±2℃/75±5%RH	1 ヶ月	ガラスバイアル	変化あり
	光	5±3℃ 白色蛍光ランプ 及び 近紫外蛍光ランプ	総照度：120 万 lx・hr 及び 総近紫外放射エネルギー： 200 W・hr/m ²	ガラスバイアル 遮光あり／なし	遮光なしでは変化あり

試験項目：性状、pH、純度試験、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物活性、タンパク質含量 等

リツキシマブ BS 点滴静注 500 mg「ファイザー」の安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
長期保存試験	5±3℃	24 ヶ月	ガラスバイアル	規格内	
加速試験	25±2℃/60±5%RH	6 ヶ月	ガラスバイアル	変化あり	
苛酷試験	温度	40±2℃/75±5%RH	1 ヶ月	ガラスバイアル	変化あり
	光	5±3℃ 白色蛍光ランプ 及び 近紫外蛍光ランプ	総照度：120 万 lx・hr 及び 総近紫外放射エネルギー： 200 W・hr/m ²	ガラスバイアル 遮光あり／なし	遮光なしでは変化あり

試験項目：性状、pH、純度試験、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物活性、タンパク質含量 等

7. 調製法及び溶解後の安定性

1) 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10倍に希釈調製し使用する。

「Ⅷ-11. 適用上の注意」の項参照

2) 溶解後の安定性

日局生理食塩液及び5%ブドウ糖液で希釈後の安定性

希釈液・濃度		保存条件・期間	保存形態	結果
生理食塩液	0.8 mg/mL	5±3℃で24時間、更に 30℃/75%RHで24時間	輸液バッグ及びボトル*	規格内
	4.7 mg/mL			
5%ブドウ糖液	0.8 mg/mL		輸液バッグ及びボトル*	規格内
	4.7 mg/mL			

試験項目：外観（不溶性異物、透明度、色調）、pH、タンパク質濃度、生物活性 等

*：フタル酸ビス（2-エチルヘキシル）（DEHP）含有ポリ塩化ビニル（PVC）製、ポリオレフィン（エチレン及びプロピレン）製及びエチレン酢酸ビニル共重合体（EVA）製のバッグ又はガラス製ボトル

「Ⅳ-7. 1) 調製法」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

【使用上の注意：適用上の注意】

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 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。

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

〈リツキシマブ BS 点滴静注 100mg 「ファイザー」〉

10mL [1 バイアル]

〈リツキシマブ BS 点滴静注 500mg 「ファイザー」〉

50mL [1 バイアル]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：ガラスバイアル

ゴム栓：塩化ブチルゴム

フリップオフキャップ：アルミニウム及びポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

- CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫
- 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
- 慢性特発性血小板減少性紫斑病
- 後天性血栓性血小板減少性紫斑病
- インジウム (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

※CD : cluster of differentiation

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 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、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。
- 〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉
- 5.4 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〉
- 5.5 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。

<解説>

先行バイオ医薬品[§]と同様の効能又は効果に関連する注意を設定した。

- 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、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、先行バイオ医薬品[§]の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使用されている例が多いこと、また、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。
- 5.4 慢性特発性血小板減少性紫斑病については、先行バイオ医薬品[§]の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使用されている例が多いこと、また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。
- 5.5 先行バイオ医薬品[§]の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。

§) 「先行バイオ医薬品」は、リツキシマブ(遺伝子組換え)製剤を指す。なお、「本剤」はリツキシマブ(遺伝子組換え)[リツキシマブ後続 2]製剤を指す。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 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）〔リツキシマブ後続 2〕として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1 サイクルあたり 1 回投与する。

維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）〔リツキシマブ後続 2〕として 1 回量 375 mg/m² を点滴静注する。投与間隔は 8 週間を目安とし、最大投与回数は 12 回とする。

〈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）〔リツキシマブ後続 2〕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〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）〔リツキシマブ後続 2〕として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。

〈イブリットモマブ 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）〔リツキシマブ後続 2〕として 250 mg/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 10 倍に希釈調製し使用する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

既承認申請資料に示した品質特性解析、非臨床試験及び臨床試験で得られた薬物動態、薬力学的効果、安全性、免疫原性及び有効性のエビデンスに基づき、本剤とリツキサン[®]の同等性／同質性は確認された。また、本剤が承認を取得している効能又は効果と同様に、本製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、一変申請）で対象とする効能又は効果に対してリツキシマブは CD20 陽性 B 細胞を標的として作用を示す。更に、リツキサン[®]の効能又は効果間で薬力学的効果及び薬物動態プロファイルに大きな差がないこと、安全性及び免疫原性は十分に評価されていることを踏まえると、本一変申請で対象とする効能又は効果、用法及び用量について、リツキサン[®]の効能又は効果、用法及び用量を本剤に外挿することは可能であると考えられる。

したがって、本剤の効能又は効果、用法及び用量をリツキサン[®]と同一に設定することは妥当と考えた。

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、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と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
<ul style="list-style-type: none"> ・ B 細胞性非ホジキンリンパ腫 ・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 ・慢性特発性血小板減少性紫斑病 ・後天性血栓性血小板減少性紫斑病 ・イブリツモマブ チウキセタンの前投与 	初回投与	最初の 30 分は 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。

〈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、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〉

- 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]

<解説>

先行バイオ医薬品[§]と同様の用法及び用量に関連する注意を設定した。

- 7.1-7.3 本剤は異種タンパク製剤であり、投与に伴って発現する infusion reaction に関し、軽減するための前投与、発現した場合の処置、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。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。
- 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入速度を遵守すること。先行バイオ医薬品[§]の投与方法 A 及び B 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）において、初回投与時に投与方法 A で投与した場合は、注入開始 30 分～59 分、投与方法 B で投与した場合は注入開始 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再開すること。
- 7.3 先行バイオ医薬品[§]において承認当初の国内の投与方法（投与方法 B）を海外の投与方法（投与方法 A）と同じにするための変更が行われた。CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした先行バイオ医薬品[§]の臨床試験にて、投与方法 A と投与方法 B の安全性を比較し、両者で大きな差異がないことが確認されている。

【投与方法 A】

初回投与時は、最初の 30 分は 50 mg/時の速度で点滴静注を開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後注入速度を 30 分毎に 50 mg/時ずつ上げて、最大 400 mg/時まで速度を上げることができる。また、2 回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100 mg/時まで上げて開始し、その後 30 分毎に 100 mg/時ずつ上げて、最大 400 mg/時まで上げることができる。患者の状態により、注入開始速度は適宜減速すること。

なお、患者の状態によっては上記の投与方法にとられることなく、注入開始速度を適宜減速し、以下に示す投与方法 B 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。

【投与方法 B】

初回投与時は、最初の 1 時間は 25 mg/時の速度で点滴静注を開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後注入速度を 100 mg/時に上げて 1 時間点滴静注し、更にその後は 200 mg/時まで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、100 mg/時まで上げて開始できる。

副作用は初回投与時に高い頻度で発現し、2 回目以降は減少する。したがって、初回投与時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時に発現した副作用が軽微であった場合、100 mg/時まで上げて開始することができる。

- 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、慢性特発性血小板減少性紫斑病及び後天性血栓性血小板減少性紫斑病に対して、先行バイオ医薬品[§]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。

7.5、7.6 先行バイオ医薬品[§]の国内第Ⅱ相臨床試験及び海外で実施された臨床試験の対象患者は、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先行バイオ医薬品[§]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。

7.7 先行バイオ医薬品[§]の国内第Ⅱ相臨床試験及び海外で実施された臨床試験では、先行バイオ医薬品[§]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、先行バイオ医薬品[§]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。

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。

§) 「先行バイオ医薬品」は、リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤を指す。なお、「本剤」はリツキシマブ（遺伝子組換え）[リツキシマブ後続 2]製剤を指す。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

本剤は、承認されたリツキシマブ製剤 [リツキシマブ (遺伝子組換え)] のバイオ後続品として、国内で承認されているリツキサンの有する適応症のうち、2018年11月時点で特許期間及び再審査期間が満了している適応症である以下の効能又は効果で2019年9月に承認を取得した。

- ・CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫
- ・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

本剤の製造販売承認申請では、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (B3281001 試験) 及び国際共同第Ⅲ相試験 (B3281006 試験) の2試験の成績を評価資料とした。海外第Ⅰ/Ⅱ相試験では関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA) 患者を対象に、Rituximab-EU 及び Rituximab-US に対する本剤の薬物動態における同等性/同質性を評価した。国際共同第Ⅲ相試験では、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」¹⁾ に基づき、有効性の同等性/同質性の検証を主目的として、先行バイオ医薬品であるリツキサンの適応症のうち CD20 陽性低腫瘍量ろ胞性リンパ腫 (follicular lymphoma: FL) 患者 (びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫の要素を含まない) を対象に実施し、本剤と Rituximab-EU の有効性、安全性、薬物動態及び免疫原性における同等性/同質性を評価した。免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎については、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」に従い、本剤に外挿することが可能であると判断し、本承認申請における適応症に含めることとした。

更に、リツキサンが有する適応症のうち、2020年8月時点で特許期間が満了している以下の効能又は効果を本剤の効能又は効果に追加することを目的とし、本製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2020年8月及び2020年11月に製造販売承認を取得した。

2020年8月に製造販売承認を取得した効能又は効果

- ・慢性特発性血小板減少性紫斑病
- ・インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液及びイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液投与の前投与

2020年11月に製造販売承認を取得した効能又は効果

- ・後天性血栓性血小板減少性紫斑病

注) 本項では、以下のように定義する。

承認されたリツキシマブ製剤: 先行バイオ医薬品について承認国を問わない一般的な呼称

リツキサン: 国内の先行バイオ医薬品

Rituximab-EU: MabThera® [欧州医薬品庁 (EMA) により承認されたリツキシマブ (遺伝子組換え) 製剤]

Rituximab-US: Rituxan® [米国食品医薬品局 (FDA) により承認されたリツキシマブ (遺伝子組換え) 製剤]

評価資料

試験の種類 治験番号 [実施国]	治験 デザイン	対象 (投与例数)	用法・用量	安全性	有効性	薬物動態	免疫原性
第Ⅰ/Ⅱ相試験 B3281001 (英国、米国 等 10 カ国)	無作為化、 3群、二重盲 検比較	RA 患者 本剤群：73 例 Rituximab-EU 群：74 例 Rituximab-US 群：73 例	MTX 10～25 mg/週（以前 MTX に不耐容と判断された場合は 7.5 mg/週） ^{a)} 併用下で、本剤、Rituximab-EU 又は Rituximab-US の 1000 mg/500 mL を静脈内反復投与（第 1 日及び第 15 日）。	○	○	○	○
第Ⅲ相試験 B3281006 (日本、米国 等 29 カ国)	無作為化、 2群、二重盲 検比較	CD20 陽性低腫瘍量 FL 患者 本剤群： 196 例（日本人：20 例） Rituximab-EU 群： 197 例（日本人：31 例）	本剤又は Rituximab-EU を 375 mg/m ² の用量で静脈内反復投与（第 1 日、第 8 日、第 15 日及び第 22 日）。	○	○	○	○

参考資料

試験の種類 治験番号 [実施国]	治験 デザイン	対象 (投与例数)	用法・用量	安全性	有効性	薬物動態	免疫原性
該当なし B3281004 (英国、米国 等 10 カ国)	無作為化、 5群、二重盲 検比較、延 長試験	RA 患者 P-PPP 群：58 例 E-EPP 群：32 例 E-PPP 群：33 例 U-UPP 群：30 例 U-PPP 群：30 例	MTX 併用下で、本剤、Rituximab-EU 又は Rituximab-US の 1000 mg/500 mL を静脈内反復投与 [24 週間（±8 週間）のコースの第 1 日及び第 15 日、最大 3 コース]。	○	○	○	○

P：本剤、E：Rituximab-EU、U：Rituximab-US の略号を使用し、B3281001 試験、第 1 コース、第 2 コース及び第 3 コースの投与順序を群名とした。

MTX：メトトレキサート

Rituximab-EU：MabThera[®] [欧州医薬品庁（EMA）により承認されたリツキシマブ（遺伝子組換え）製剤]

Rituximab-US：Rituxan[®] [米国食品医薬品局（FDA）により承認されたリツキシマブ（遺伝子組換え）製剤]

a) 国内における承認された用法・用量とは異なる。

注）本剤の国内で承認された効能又は効果、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）[リツキシマブ後続 2] として 1 回量 375mg/m² を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数±は 8 回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1 サイクルあたり 1 回投与する。

維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）[リツキシマブ後続 2] 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。

〈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）[リツキシマブ後続 2] 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〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）[リツキシマブ後続 2] として 1 回量 375mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。

〈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）[リツキシマブ後続 2] 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 10 倍に希釈調製し使用する。

(2) 臨床薬理試験

海外第 I / II 相試験 (B3281001 試験) (外国人データ)²⁾

1 剤以上の腫瘍壊死因子 (TNF) 阻害薬療法で効果不十分であったメトトレキサート (MTX) 治療下の活動性関節リウマチ (RA) 患者 220 例 (本剤群 73 例、Rituximab-EU 群 74 例、Rituximab-US 群 73 例) を対象に本剤、Rituximab-EU 又は Rituximab-US の 1000 mg/500 mL を第 1 日及び第 15 日に点滴静脈内投与したときの薬物動態、安全性及び免疫原性を検討した。

安全性

治験薬と関連のある有害事象は、本剤群 23/73 例 (31.5%)、Rituximab-EU 群 17/74 例 (23.0%) 及び Rituximab-US 群 18/73 例 (24.7%) に認められた。主な治験薬と関連のある有害事象は上気道感染 [本剤群 2 例 (2.7%)、Rituximab-EU 群 3 例 (4.1%)、Rituximab-US 群 1 例 (1.4%)、以下同順] であり、次いでそう痒症 [3 例 (4.1%)、1 例 (1.4%)、1 例 (1.4%)]、気管支炎 [2 例 (2.7%)、1 例 (1.4%)、2 例 (2.7%)]、疲労 [2 例 (2.7%)、1 例 (1.4%)、1 例 (1.4%)] 及び咽喉刺激感 [1 例 (1.4%)、1 例 (1.4%)、2 例 (2.7%)] であった。

治験薬の投与中止に至った治験薬と関連のある有害事象は 4 例 [本剤群：上気道感染及び細菌性敗血症各 1 例 (1.4%)、Rituximab-EU 群：血小板減少性紫斑病 1 例 (1.4%)、Rituximab-US 群：咽喉刺激感 1 例 (1.4%)] であった。

治験薬と関連のある重篤な有害事象は 4 例 [本剤群：細菌性敗血症及び敗血症性ショック 1 例 (転帰：消失；治験薬投与及び治験中止)、Rituximab-EU 群：血小板減少性紫斑病 1 例 (転帰：消失；治験薬投与及び治験中止)、心膜炎 1 例 (転帰：消失；治験完了)、Rituximab-US 群：心房粗動 1 例 (転帰：消失；治験継続)] に認められた。

治験薬と関連のある死亡例はなかった。

免疫原性

ベースライン (治験薬投与前) のみ抗薬物抗体陽性であった被験者は、本剤群、Rituximab-EU 群及び Rituximab-US 群でそれぞれ、5.6% (4/71 例)、4.2% (3/71 例) 及び 1.4% (1/73 例) であった。ベースライン (治験薬投与前) 及び初回の治験薬投与後に抗薬物抗体陽性であった被験者は、本剤群、Rituximab-EU 群及び Rituximab-US 群でそれぞれ、0% (0/71 例)、4.2% (3/71 例) 及び 2.7% (2/73 例) であった。初回の治験薬投与後のみ抗薬物抗体陽性であった被験者は、本剤群、Rituximab-EU 群及び Rituximab-US 群でそれぞれ、11.3% (8/71 例)、9.9% (7/71 例) 及び 12.3% (9/73 例) であった。概して、抗薬物抗体陽性であった被験者の割合は 3 投与群間で類似していた。また、3 投与群ともに抗薬物抗体陽性であった試料は、すべて中和抗体陰性であった。割り付けられた治験薬に対する抗薬物抗体分析法で抗薬物抗体陽性であった試料の大部分が交差反応性を確認した抗薬物抗体分析法でも抗薬物抗体陽性であり、抗体価も両分析間で類似しており、3 製剤間で共通のエピトープを有していると考えられた。2 回目の投与となる第 15 日の治験薬投与時に抗薬物抗体の抗体価が顕著に上昇する傾向は認められなかった。また、抗薬物抗体産生と重篤な有害事象に関連性は認められなかった。

薬物動態

「VII-1. (2) 1) 海外第 I / II 相試験 (B3281001 試験)」の項参照。

* : 有害事象の分類は ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) version 16.0、有害事象の分類の日本語訳は (MedDRA/J) version 21.0 に基づく。

Rituximab-EU : MabThera® [欧州医薬品庁 (EMA) により承認されたリツキシマブ (遺伝子組換え) 製剤]

Rituximab-US : Rituxan® [米国食品医薬品局 (FDA) により承認されたリツキシマブ (遺伝子組換え) 製剤]

注) 本剤の国内で承認された効能又は効果、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）〔リツキシマブ後続2〕として1回量375mg/m²を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1サイクルあたり1回投与する。

維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）〔リツキシマブ後続2〕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。

(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）〔リツキシマブ後続2〕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)

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）〔リツキシマブ後続2〕として1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。

(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）〔リツキシマブ後続2〕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10倍に希釈調製し使用する。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 本剤の臨床試験成績

国際共同第Ⅲ相試験 (B3281006 試験) (外国人データを含む)³⁾

未治療の CD20 陽性の低腫瘍量ろ胞性リンパ腫 (FL) 患者に対する一次治療における本剤と Rituximab-EU の有効性、安全性、薬物動態及び免疫原性を比較した。

試験デザイン	無作為化、2 群、二重盲検比較、国際共同 (29 カ国：日本、米国等)		
対象	未治療の CD20 陽性低腫瘍量 FL 患者		
		本剤群	Rituximab-EU 群
	有効性解析対象		
	ITT 集団 394 例 PP 集団 342 例	196 例 (日本人 20 例) 166 例 (日本人 19 例)	198 例 (日本人 31 例) 176 例 (日本人 28 例)
安全性解析対象集団			
	393 例	196 例 (日本人 20 例)	197 例 (日本人 31 例)
	<p>ITT (intent-to-treat) 集団：治験薬投与群に無作為割り付けられたすべての被験者で構成した。ITT 集団の解析は、実際に投与された治験薬にかかわらず、無作為割り付けされた治験薬に基づいて行った。ITT 集団は、有効性の主要解析に使用した。</p> <p>PP (per protocol) 集団：無作為割り付けされ、1 回以上割り付けられた治験薬 (本剤又は Rituximab-EU) の投与を受け、ベースライン時に中央判定により確定した適切な腫瘍評価があり、有効性評価に重大な影響を及ぼしうる治験実施計画書からの重要な逸脱がないすべての被験者で構成した。PP 集団は、有効性の評価項目の感度分析に使用した。PP 集団から除外した被験者及び除外理由は、有効性の主要解析のデータカットオフ日 (2017 年 10 月 23 日) の盲検解除前に判定した。</p> <p>安全性解析対象集団：1 回以上治験薬 (本剤又は Rituximab-EU) の投与を受けたすべての被験者で構成した。安全性解析対象集団の解析は、実際に投与を受けた治験薬に基づいて行った。安全性解析対象集団は、有害事象、併用薬、臨床検査値、バイタルサイン及び免疫原性を含むすべての安全性に関する解析に使用した。</p>		
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ ECOG PS^{a)} が 0~1 である 18 歳以上の男女 ・ 組織学的に確定診断されたグレード 1~3a の CD20 陽性 FL (びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫の要素を含まない) の患者 ・ Ann Arbor 分類が II、III 又は IV 期である患者 ・ 以下に定義した低腫瘍量 FL 患者 <ul style="list-style-type: none"> - 血清乳酸脱水素酵素 (LDH) が基準範囲上限の 1.5 倍以下である。 - β2-ミクログロブリンが基準範囲上限の 1.5 倍以下である。 - 最大病変 (節性病変又は節外病変) の長径が 7 cm 未満である。 - 長径 3 cm を超える節性病変が 3 つ以下である。 - 胸部 X 線検査結果で、確認可能な漿液性滲出液が臨床的に認められない。 - コンピュータ断層撮影 (CT) 結果で、16 cm 以下の脾臓腫大が認められる。 - 3 つの症状 (B 症状: 3 日間連続の 38℃ を超える発熱、再発性の大量の寝汗、6 ヶ月以内の意図しない 10% を超える体重減少) が認められない。 - 臓器圧迫、機能障害などの合併症が認められない。 <p style="text-align: right;">等</p>		

主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 高悪性度リンパ腫又はびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫への形質転換が組織学的に認められた患者 ・ 中枢神経系もしくは髄膜のリンパ腫の患者、又はリンパ腫による脊髄圧迫が認められる患者 ・ T 細胞リンパ腫の既往がある患者 ・ 血中循環腫瘍細胞数が 5000 /mm³ 以上である患者 ・ B 細胞非ホジキンリンパ腫に対する化学療法、免疫療法又はステロイドを含む全身治療歴がある患者 ・ ヘモグロビン 9.0 g/dL 未満、絶対好中球数 $1.5 \times 10^9/L$ (1500 /mm³) 未満又は血小板数 $75 \times 10^9/L$ (75,000 /mm³) 未満であり、骨髄機能が低下している患者 ・ 症候性の虚血性心疾患又はニューヨーク心臓協会 (NYHA) クラス II ~ IV のうっ血性心不全の患者 ・ B 型肝炎表面抗原 (HBsAg)、B 型肝炎コア抗体 (HBcAb) もしくは C 型肝炎抗体 (HCVAb) の検査結果が陽性である患者、又はヒト免疫不全ウイルス (HIV) の血清反応が陽性である患者等
試験方法	<p>被験者を本剤群又は Rituximab-EU 群のいずれかに 1 : 1 の割合で、FL 国際予後指標 2 (FLIPI2) のリスク分類に基づき、被験者を低リスク、中間リスク及び高リスクに層別して無作為割り付けした。</p> <p>盲検下で本剤又は Rituximab-EU を試験の第 1 日、第 8 日、第 15 日及び第 22 日に 375 mg/m² の用量で点滴静脈内投与した。最大投与量は 1125 mg/日とした。</p> <p>infusion reaction を低減させるために、治験薬投与前にメチルプレドニゾロン 100 mg (又はそれに相当するグルココルチコイド) を静注、更に解熱薬及び抗ヒスタミン薬による前投与を行った。</p>
主要評価項目	有効性：第 26 週時点の奏効率 (ORR) ^{b)}
副次評価項目	<p>有効性：・ 治療成功期間 (TTF) ^{c)}</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 無増悪生存期間 (PFS) ^{d)} ・ 第 26 週時の完全奏効 (CR) 率 ^{e)} ・ 奏効期間 (DOR) ^{f)} ・ 全生存期間 (OS) ^{g)} <p>安全性：有害事象 ^{h)}、臨床検査値 等</p> <p>薬物動態：血清中濃度-時間データ (VII-1. (2) 2) の項参照)</p> <p>免疫原性：ヒト血清試料を基にした抗薬物抗体及び中和抗体の評価</p>

a) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) のパフォーマンス・ステータス (PS)

b) 最新の悪性リンパ腫の効果判定基準に従い、ORR は完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR) を達成した被験者の割合と定義した ⁴⁾。

c) 無作為割り付け日から中央判定に基づく病勢進行 (progression of disease : PD) が認められた日、原因を問わない死亡日、治験薬投与中止日、又は理由を問わない治験中止日のいずれか早い方までの期間と定義した。

d) 無作為割り付け日から中央判定に基づく PD が最初に記録された日までの期間、又は PD が認められなかった被験者では原因を問わない死亡日までの期間と定義した。

e) 最新の悪性リンパ腫の効果判定基準 ⁴⁾ により、中央判定に基づいて決定された第 26 週の CR と定義した。

f) 奏効 (CR 又は PR) が最初に記録された日から中央判定に基づく PD が最初に記録された日までの期間、又は PD が認められなかった被験者では原因を問わない死亡日までの期間と定義した。

g) 無作為割り付け日から原因を問わない死亡日までの期間と定義した。

h) 有害事象の分類は ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) version 20.1、有害事象の分類の日本語訳は MedDRA/J version 21.0、Grade の分類は米国国立がん研究所 (NCI) 有害事象共通用語規準 (CTCAE) 第 4.03 版に基づく。

結果

有効性

< 主要評価項目 >

● 第 26 週時点の奏効率 (ORR)

【全体集団】

ITT 集団を対象とした中央判定に基づく本剤群及び Rituximab-EU 群の第 26 週時点の ORR は 2 群間で類似していた [本剤群 : 148/196 例 (75.5%)、Rituximab-EU 群 : 140/198 例 (70.7%)]。本剤群の Rituximab-EU 群に対するリスク差は 4.66%、その 95%信頼区間 (CI) は -4.16% ~ 13.47% であり、米国食品医薬品局 (FDA) 及び欧州医薬品庁 (EMA) と合意し事前に規定した同等性マージンである -16.0% ~ 16.0% の範囲内であり、かつ医薬品医療機器総合機構 (PMDA) と合意し事前に規定した同等性マージンである -14.9% ~ 14.9% の範囲内であり、両剤の有効性の同等性が確認された。

奏効率の要約 (第 26 週、中央判定) (ITT 集団) : B3281006 試験

	本剤群	Rituximab-EU 群	2 群間のリスク差の推定値 ^a
ITT 集団	N=196	N=198	
ORR (CR+PR)	148 (75.5)	140 (70.7)	4.66
[95%信頼区間]	[68.9, 81.4]	[63.8, 76.9]	[-4.16, 13.47]

ITT : intent-to-treat

被験者数 (%)

a. 2 群間のリスク差の推定値は層別 Mantel-Haenszel 法、2 群間の推定されたリスク差の漸近的な 95%信頼区間は層別 Miettinen and Nurminen 法⁵⁾に基づいた。

感度分析として実施した PP 集団を対象とした中央判定に基づく第 26 週時点の ORR の解析結果は、リスク差 (95%CI) が 7.49% (-0.67%、15.80%) であり、ITT 集団を対象とした主要解析結果と大きな違いはなかった。PP 集団でのリスク差の 95%CI は FDA 及び EMA と合意し事前に規定した同等性マージンである -16.0% ~ 16.0% の範囲内であったが、PMDA と合意し事前に規定した同等性マージンである -14.9% ~ 14.9% の範囲内には含まれなかった。

奏効率の要約 (第 26 週、中央判定) (PP 集団) : B3281006 試験

	本剤群	Rituximab-EU 群	2 群間のリスク差の推定値 ^a
PP 集団	N=166	N=176	
ORR (CR+PR)	143 (86.1)	138 (78.4)	7.49
[95%信頼区間]	[79.9, 91.0]	[71.6, 84.2]	[-0.67, 15.80]

PP : Per protocol

被験者数 (%)

a. 2 群間のリスク差の推定値は層別 Mantel-Haenszel 法、2 群間の推定されたリスク差の漸近的な 95%信頼区間は層別 Miettinen and Nurminen 法⁵⁾に基づいた。

(参考)

【日本人集団】

日本人集団の ITT 集団を対象とした中央判定に基づく本剤群及び Rituximab-EU 群の第 26 週時点の ORR を評価した結果、推定された 2 群間のリスク差は 7.58% (本剤-Rituximab-EU) であり、その 95%CI は-16.87%~28.52%であった。

奏効率の要約 (第 26 週、中央判定) (日本人集団、ITT 集団) : B3281006 試験

	本剤群	Rituximab-EU 群	2 群間のリスク差の推定値 ^a
ITT 集団	N=20	N=31	
ORR (CR+PR)	17 (85.0)	24 (77.4)	7.58
[95%信頼区間]	[62.1, 96.8]	[58.9, 90.4]	[-16.87, 28.52]

ITT : intent-to-treat

被験者数 (%)

a. 2 群間のリスク差の推定値は層別 Mantel-Haenszel 法、2 群間のリスク差の 95%信頼区間は非層別 Miettinen and Nurminen 法⁵⁾に基づいた。

日本人集団の PP 集団を対象とした中央判定に基づく第 26 週時点の ORR を評価した結果、推定された 2 群間のリスク差は 7.33% (本剤-Rituximab-EU) で、その 95%CI は-16.39%~27.71%であった。

奏効率の要約 (第 26 週、中央判定) (日本人集団、PP 集団) : B3281006 試験

	本剤群	Rituximab-EU 群	2 群間のリスク差の推定値 ^a
PP 集団	N=19	N=28	
ORR (CR+PR)	17 (89.5)	23 (82.1)	7.33
[95%信頼区間]	[66.9, 98.7]	[63.1, 93.9]	[-16.39, 27.71]

PP : Per protocol

被験者数 (%)

a. 2 群間のリスク差の推定値は層別 Mantel-Haenszel 法、2 群間のリスク差の 95%信頼区間は非層別 Miettinen and Nurminen 法⁵⁾に基づいた。

<副次評価項目>

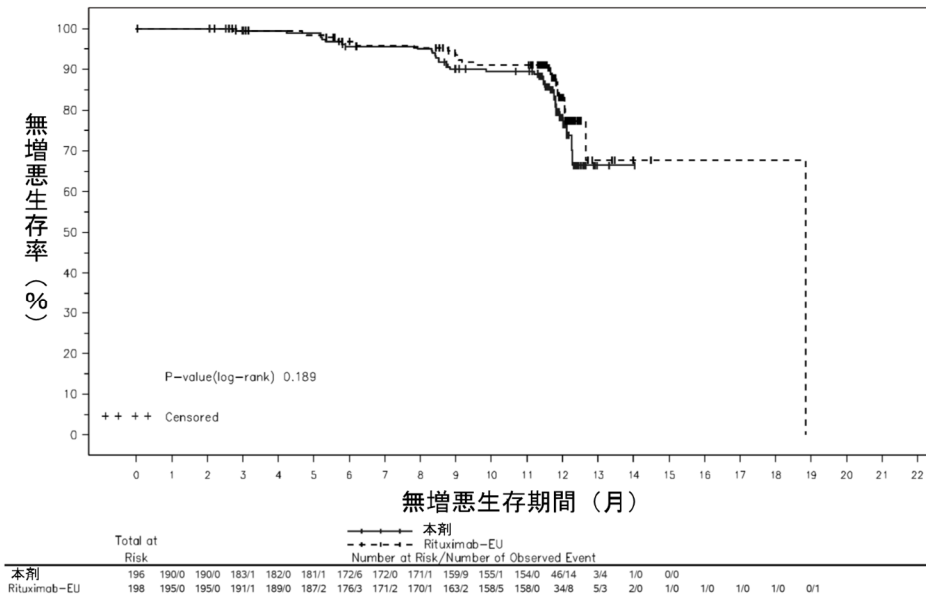
●無増悪生存期間 (PFS) : 第 52 週

【全体集団】

ITT 集団を対象とした本剤群及び Rituximab-EU 群の PD もしくは死亡が認められた被験者、打ち切り例、又は 1 年間無増悪で生存していた被験者の割合は 2 群間で類似していた。本剤群 196 例中 37 例 (18.9%) 及び Rituximab-EU 群の 198 例中 28 例 (14.1%) に PD 又は死亡が認められた。打ち切り例数は、本剤群で 159 例 (81.1%) 及び Rituximab-EU 群で 170 例 (85.9%) であった。

FLIPI2 のリスク分類 (低リスク、中間リスク、高リスク) を層別因子とした Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した結果、本剤群の Rituximab-EU 群に対する PFS のハザード比 (95%CI) は 1.393 (0.847, 2.291) であった。層別 log-rank 検定による p 値 (両側) は 0.189 であった。Kaplan-Meier 曲線に基づき、1 年の無増悪生存率は本剤群で 78.2%、Rituximab-EU 群で 83.0% と推定された。

無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（中央判定）（ITT 集団）：B3281006 試験



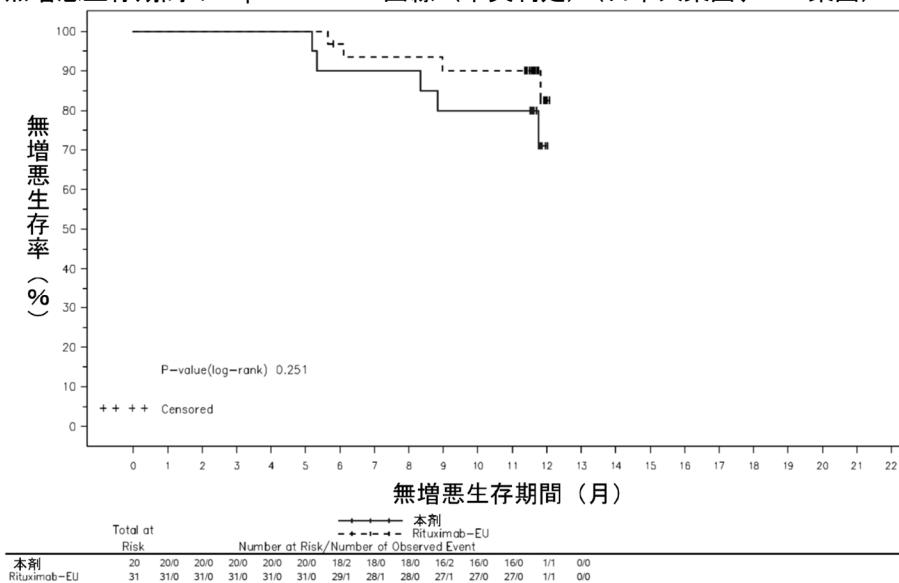
(参考)

【日本人集団】

日本人集団の ITT 集団において、PD が認められた例数は本剤群で 20 例中 5 例 (25.0%)、Rituximab-EU 群で 31 例中 4 例 (12.9%) であった。死亡はいずれの群でも認められなかった。打ち切り例数は、本剤群で 15 例 (75.0%)、Rituximab-EU 群で 27 例 (87.1%) であった。1 年の無増悪生存率 (95%CI) は、本剤群で 71.1% (42.0%、87.5%)、Rituximab-EU 群で 82.6% (56.8%、93.7%) であった。

Cox 比例ハザードモデルを用いて本剤群と Rituximab-EU 群を比較した結果、PFS のハザード比 (95%CI) は 2.124 (0.569、7.930) であった。Log-rank 検定による p 値 (両側) は 0.251 であった。なお、PFS の中央値は算出できなかった。

無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（中央判定）（日本人集団、ITT 集団）：B3281006 試験



●全生存期間 (OS) : 第 52 週

【全体集団】

ITT 集団で、本剤群及び Rituximab-EU 群の各 1 例 (0.5%) が死亡した。死因はいずれも疾患進行であった。

本報告期間中に認められた死亡例数は 2 例のみであり、OS の Kaplan-Meier 推定値を算出するには不十分であった。

(参考)

【日本人集団】

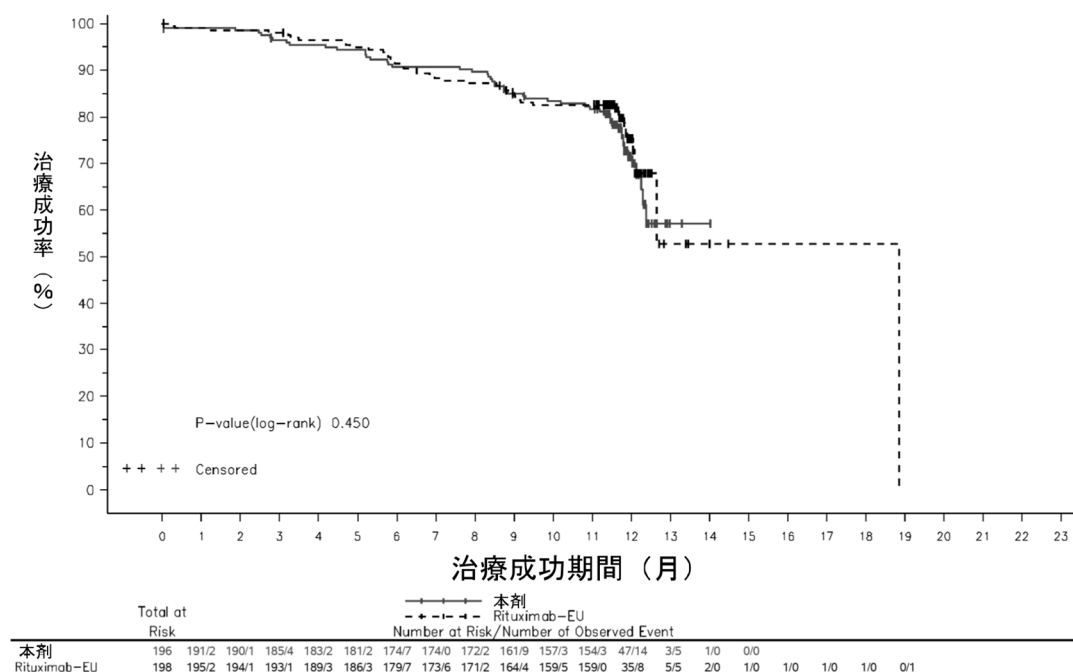
日本人集団の ITT 集団で死亡は認められず、1 年の全生存率は 2 群とも 100%であった。

●治療成功期間 (TTF) : 第 52 週

【全体集団】

ITT 集団での打ち切り例数は、本剤群で 196 例中 142 例 (72.4%) 及び Rituximab-EU 群で 198 例中 150 例 (75.8%) であった。主な打ち切り理由は治療不成功以外の試験完了であった [本剤群: 139/142 例 (97.9%)、Rituximab-EU 群: 149/150 例 (99.3%)]。FLIPI2 のリスク分類 (低リスク、中間リスク、高リスク) を層別因子とした Cox 比例ハードモデルを用いて解析した結果、本剤群の Rituximab-EU 群に対する TTF のハザード比 (95%CI) は 1.163 (0.786, 1.720) であった。層別 log-rank 検定による p 値 (両側) は 0.450 であった。投与群別のイベント (PD、死亡、治験薬の投与中止又は治験中止) が認められなかった被験者の割合の Kaplan-Meier 曲線を下記に示した。

治療成功期間の Kaplan-Meier 曲線 (中央判定) (ITT 集団) : B3281006 試験



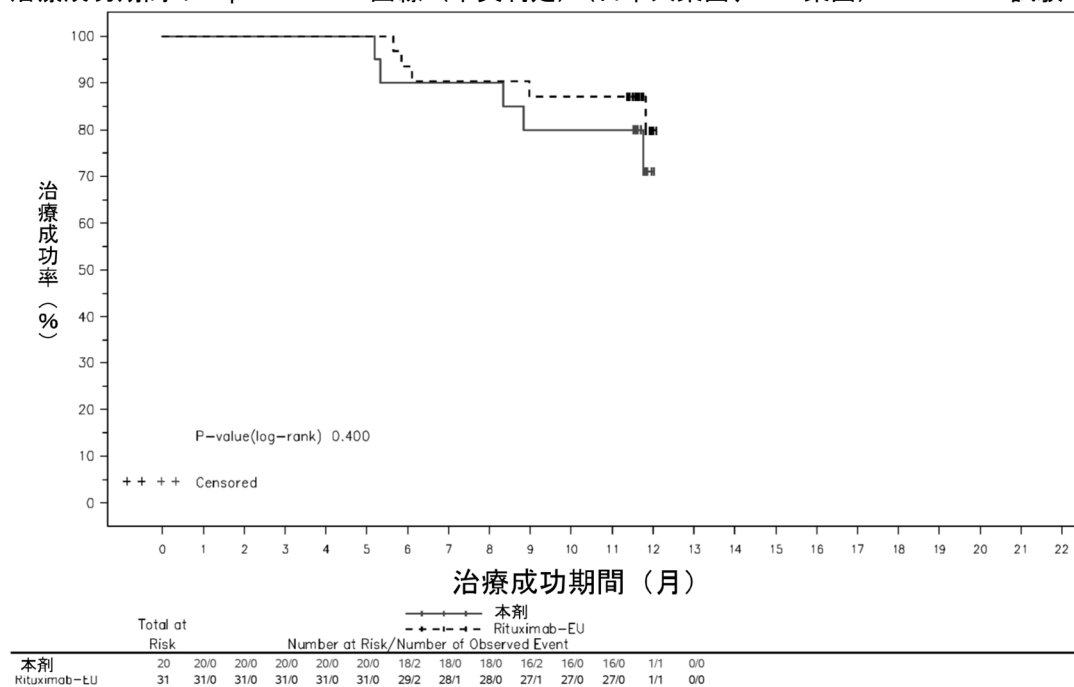
(参考)

【日本人集団】

日本人集団の ITT 集団において、打ち切り例数は、本剤群で 20 例中 15 例 (75.0%)、Rituximab-EU 群で 31 例中 26 例 (83.9%) であった。主要な打ち切り理由はいずれの被験者も試験完了 (治療不成功以外) であった。

Cox 比例ハザードモデルを用いて本剤群と Rituximab-EU 群を比較した結果、TTF のハザード比 (95%CI) は 1.694 (0.489, 5.866) であった。Log-rank 検定による p 値 (両側) は 0.400 であった。なお、TTF の中央値は算出できなかった。

治療成功期間の Kaplan-Meier 曲線 (中央判定) (日本人集団、ITT 集団) : B3281006 試験

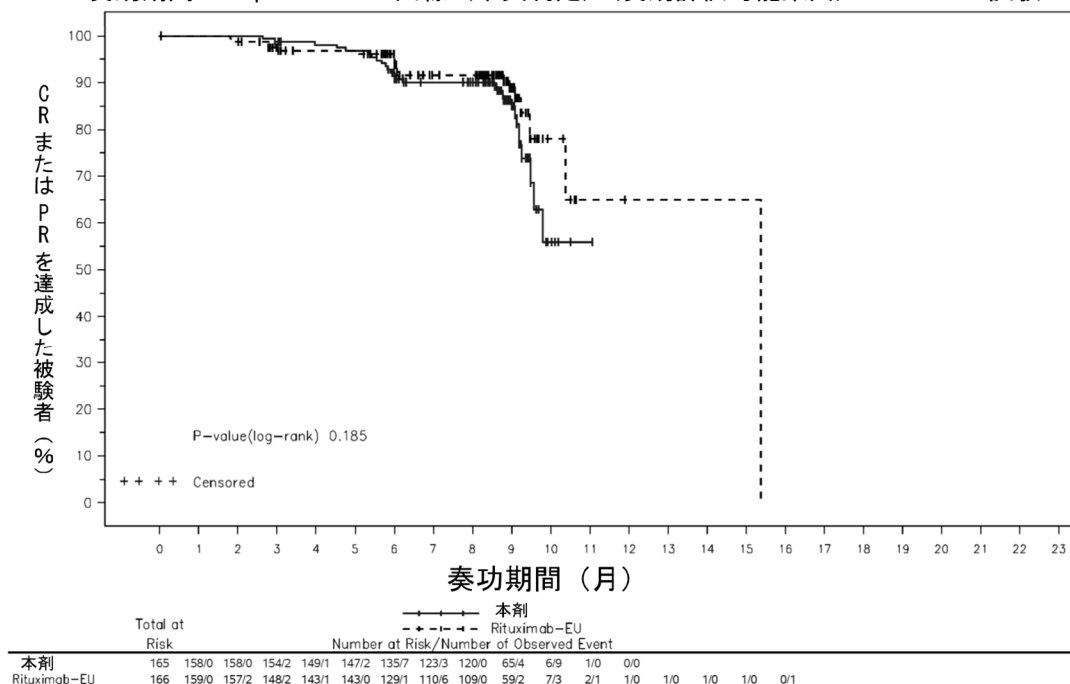


●奏効期間 (DOR) : 第 52 週

【全体集団】

奏効評価可能集団を対象に、FLIPI2 のリスク分類 (低リスク、中間リスク、高リスク) を層別因子とした Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した結果、本剤群の Rituximab-EU 群に対する DOR のハザード比 (95%CI) は 1.492 (0.823, 2.704) であった。層別 log-rank 検定による p 値 (両側) は 0.185 であった。

奏効期間の Kaplan-Meier 曲線 (中央判定) (奏効評価可能集団) : B3281006 試験

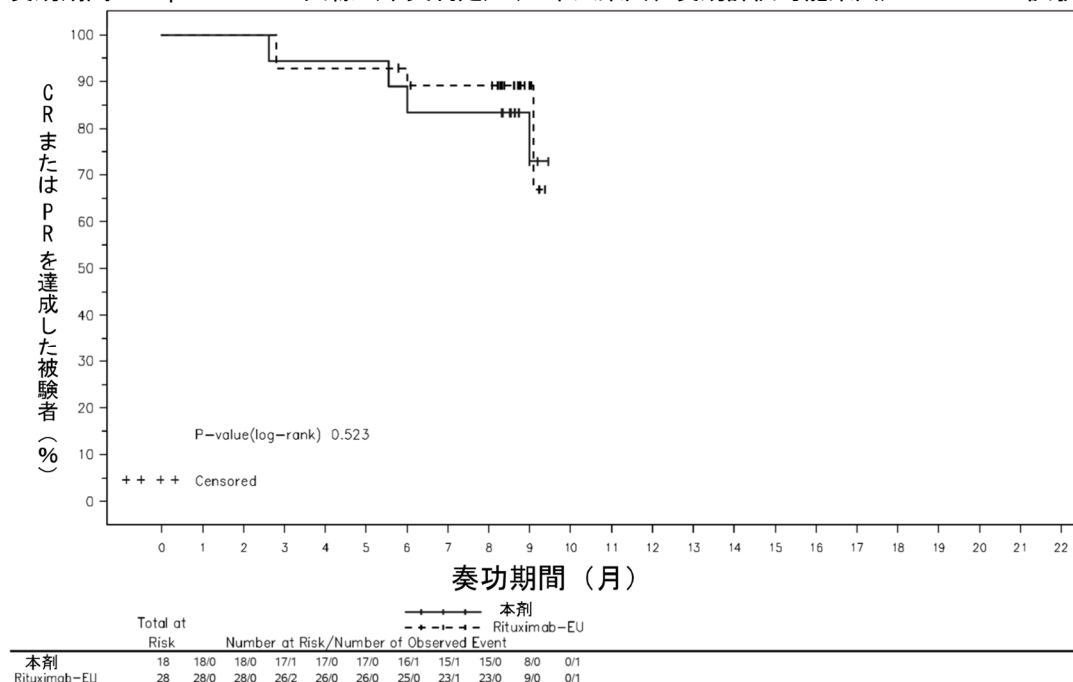


(参考)

【日本人集団】

日本人集団の奏効評価可能集団を対象に、Cox 比例ハザードモデルを用いて本剤群と Rituximab-EU 群を比較した結果、DOR のハザード比 (95%CI) は 1.562 (0.389, 6.271) であった。Log-rank 検定による p 値 (両側) は 0.523 であった。なお、DOR の中央値は算出できなかった。

奏効期間の Kaplan-Meier 曲線 (中央判定) (日本人集団、奏効評価可能集団) : B3281006 試験



●第 26 週の完全奏効 (CR) 率

【全体集団】

ITT 集団において、第 26 週時点で CR と判定された被験者の割合は 2 群間で類似していた。第 26 週の時点で、中央判定に基づいて CR と判定された ITT 集団の被験者数は、本剤群で 196 例中 51 例 (26.0%) 及び Rituximab-EU 群で 198 例中 57 例 (28.8%) であった。また、中央判定に基づいて PR と判定された被験者数は、本剤群で 97 例 (49.5%) 及び Rituximab-EU 群で 83 例 (41.9%) であった。CR と判定された被験者の割合の 2 群間の差は -2.80% (本剤-Rituximab-EU) で、その 95%CI は -11.60% ~ 6.03% であった。PR と判定された被験者の割合の 2 群間の差は 7.46% (本剤-Rituximab-EU) で、その 95%CI は -2.41% ~ 17.18% であった。

(参考)

【日本人集団】

日本人集団の ITT 集団において、第 26 週時点の中央判定で CR に達した被験者の割合の群間差は 18.06% (本剤-Rituximab-EU) で、その 95%CI は -10.13% ~ 43.41% であった。

中央判定に基づく有効性（副次評価項目）の解析結果（全体集団、日本人集団）

患者数 (%)	全体集団		日本人集団	
	本剤群	Rituximab-EU 群	本剤群	Rituximab-EU 群
無増悪生存期間 (PFS) : ITT 集団	N=196	N=198	N=20	N=31
死亡又は病勢進行例	37 (18.9)	28 (14.1)	5 (25.0)	4 (12.9)
打ち切り例	159 (81.1)	170 (85.9)	15 (75.0)	27 (87.1)
1年無増悪生存率 ^a (95%信頼区間 ^b)	78.2 (70.2, 84.2)	83.0 (75.0, 88.6)	71.1 (42.0, 87.5)	82.6 (56.8, 93.7)
四分位別の無増悪生存期間 (月数) の Kaplan-Meier 法による推定 (95%信頼区間) ^c				
25%	12.1 (11.8, -)	12.6 (12.1, 18.9)	11.8 (5.2, -)	- (9.0, -)
50% (中央値)	-	18.9 (12.6, 18.9)	- (11.8, -)	-
75%	-	18.9 (-, -)	-	-
ハザード比 ^d				
本剤の Rituximab-EU に対する比	1.393		2.124	
ハザード比の 95%信頼区間	(0.847, 2.291)		(0.569, 7.930)	
p 値 ^e	0.189		0.251	
治療成功期間 (TTF) : ITT 集団	N=196	N=198	N=20	N=31
PD、死亡、投与中止、試験中止例	54 (27.6)	48 (24.2)	5 (25.0)	5 (16.1)
打ち切り例	142 (72.4)	150 (75.8)	15 (75.0)	26 (83.9)
1年治療成功率 ^a (95%信頼区間 ^b)	71.5 (63.7, 77.9)	75.3 (67.6, 81.5)	71.1 (42.0, 87.5)	79.8 (55.3, 91.8)
四分位別の治療成功期間 (月数) の Kaplan-Meier 法による推定 (95%信頼区間) ^c				
25%	11.8 (11.2, 12.3)	12.1 (11.7, 12.6)	11.8 (5.2, -)	- (6.1, -)
50% (中央値)	- (12.3, -)	18.9 (12.6, 18.9)	- (11.8, -)	-
75%	-	18.9 (-, -)	-	-
ハザード比 ^d				
本剤の Rituximab-EU に対する比	1.163		1.694	
ハザード比の 95%信頼区間	(0.786, 1.720)		(0.489, 5.866)	
p 値 ^e	0.450		0.400	
奏効期間 (DOR) : 奏効評価可能集団	N=192	N=196	N=20	N=31
奏効確定例	165 (85.9)	166 (84.7)	18 (90.0)	28 (90.3)
奏効確定後病勢進行又は病勢進行を伴わない死亡	28 (17.0)	19 (11.4)	4 (22.2)	4 (14.3)
打ち切り例	137 (83.0)	147 (88.6)	14 (77.8)	24 (85.7)
四分位別の奏効期間 (月数) の Kaplan-Meier 法による推定 (95%信頼区間) ^c				
25%	9.3 (9.1, 9.8)	10.4 (9.2, 15.4)	9.0 (2.6, -)	9.1 (2.8, -)
50% (中央値)	- (9.6, -)	15.4 (10.4, 15.4)	- (9.0, -)	- (9.1, -)
75%	-	15.4 (-, -)	-	- (9.1, -)
ハザード比 ^d				
本剤の Rituximab-EU に対する比	1.492		1.562	
ハザード比の 95%信頼区間	(0.823, 2.704)		(0.389, 6.271)	
p 値 ^e	0.185		0.523	

ITT : intent-to-treat

- a. Kaplan-Meier 法より推定した。
- b. Greenwood 法より算出した。
- c. 95%信頼区間は Brookmeyer-Crowley 法により求めた。
- d. FLIPI 2 リスク分類を層別因子とした Cox 比例ハザードモデルから推定した。
- e. FLIPI 2 リスク分類を層別因子とした両側層別 log-rank 検定による p 値。

安全性

【全体集団】

安全性解析対象集団において、治験薬と関連のある有害事象の発現頻度は本剤群：196 例中 86 例（43.9%）258 件、Rituximab-EU 群：197 例中 94 例（47.7%）258 件であった。本剤における主な治験薬と関連のある有害事象は、注入に伴う反応 49 例（25.0%）、次いで咽喉刺激感 14 例（7.1%）、そう痒症 13 例（6.6%）、発疹 11 例（5.6%）であった（承認時）。

・ Grade 3 以上の有害事象

Grade3 以上の治験薬と関連のある有害事象を発現した被験者の割合は本剤群 9 例（4.6%）、Rituximab-EU 群 8 例（4.1%）で、2 群間で類似していた。そのうち、2 例以上に認められた事象は、注入に伴う反応 [本剤群：4 例（2.0%）、Rituximab-EU 群：1 例（0.5%）、以下同順]、蕁麻疹 [1 例（0.5%）、3 例（1.5%）] であった。Grade4 の治験薬と関連のある有害事象は、Rituximab-EU 群に 1 例（0.5%、好中球減少症）のみ報告された。

・ 重篤な有害事象

治験薬と関連のある重篤な有害事象が本剤群 2 例（1.0%）[発熱（Grade 3）1 例、クロストリジウム・ディフィシル感染（Grade 3）1 例]、Rituximab-EU 群 2 例（1.0%）[血清病（Grade 3）1 例、注入に伴う反応（Grade 3）・呼吸困難（Grade 2）1 例] に認められた。

・ 死亡例

治験薬と関連のある死亡例はなかった。

（参考）

【日本人集団】

日本人集団の安全性解析対象集団で発現した治験薬と関連のある有害事象は本剤群 20 例中 8 例（40.0%）27 件、Rituximab-EU 群 31 例中 18 例（58.1%）51 件で、そのうち最も多く認められた事象は注入に伴う反応 [本剤群：7 例（35.0%）、Rituximab-EU 群：12 例（38.7%）] であった。

・ Grade 3 以上の有害事象

Grade 3 以上の治験薬と関連のある有害事象は、Rituximab-EU 群の 3 例（9.7%）で認められ、本剤群では認められなかった。Grade4 又は Grade5 の有害事象を発現した被験者はいなかった。

・ 重篤な有害事象

治験薬と関連のある重篤な有害事象は認められなかった。

・ 死亡例

死亡例は報告されなかった。

免疫原性

【全体集団】

安全性解析対象集団において、抗薬物抗体陽性であった被験者は、本剤群及び Rituximab-EU 群それぞれ、ベースライン時（治験薬投与前）で 7.2%（14/195 例）及び 8.7%（17/195 例）、第 15 日の治験薬投与前で 0.5%（1/192 例）及び 1.0%（2/192 例）であった。ベースライン時及び第 15 日の治験薬投与前に抗薬物抗体陽性であった被験者の抗体価は低かった。第 15 日及び第 13 週以降の規定時点で抗薬物抗体陽性であった被験者の抗体価は上昇しておらず、本傾向は両投与群で同様であった。本剤又は Rituximab-EU 投与後、第 26 週から第 52 週にかけて抗薬物抗体陽性被験者の割合が経時的に高くなる傾向は、両投与群で同様であった。治験薬投与後に少なくとも 1 時点で抗薬物抗体陽性であった被験者は、本剤群及び Rituximab-EU 群でそれぞれ、43/195 例（22.1%）及び 39/197 例（19.8%）であった。抗薬物抗体陽性であった被験者のうち、本剤群の 40/43 例（93.0%）及び Rituximab-EU 群の 30/39 例（76.9%）が抗薬物抗体交差反応に陽性であったことから、大部分の被験者が両方の抗薬物抗体測定で陽性であった。両投与群において、抗薬物抗体陽性であった被験者はすべて中和抗体陰性であった。各規定時点の本剤及び Rituximab-EU の血清中濃度及び免疫関連有害事象は、抗薬物抗体陽性被験者と抗薬物抗体陰性被験者間で大きな違いは認められなかった。

（参考）

【日本人集団】

日本人集団の安全性解析対象集団において、ベースライン時に、本剤群の 2 例（10.0%）及び Rituximab-EU 群の 1 例（3.2%）が抗薬物抗体陽性であった。治験薬投与後の抗薬物抗体陽性の発現頻度は、本剤群で 15.0%（3/20 例）、Rituximab-EU 群で 19.4%（6/31 例）であり、2 群間に大きな違いはなかった。抗薬物抗体陽性であった 9 例（本剤群：3 例、Rituximab-EU 群：6 例）はいずれも中和抗体陰性であった。

薬物動態

「VII-1. (2) 2) 国際共同第III相試験（B3281006 試験）」の項参照。

Rituximab-EU : MabThera® [欧州医薬品庁 (EMA) により承認されたリツキシマブ (遺伝子組換え) 製剤]

② 先行バイオ医薬品⁵の臨床試験成績

〈B 細胞性非ホジキンリンパ腫〉

i) 単剤治療

a) 国内臨床第Ⅱ相試験（IDEG-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、リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤 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以下のとおりであった⁶⁾。

組織型	適格症例	完全寛解	部分寛解	奏効率 ^a 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)

a) 奏効率：部分寛解以上

protocol compatible 解析

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

安全性評価症例 90 例中、治験薬と関連のある有害事象は 97.8%に認められ、主な事象は、発熱 (66.7%)、悪寒 (37.8%)、血圧上昇 (28.9%)、そう痒 (27.8%)、頻脈 (25.6%)、頭痛 (23.3%)、発疹 (21.1%)、ほてり (17.8%) で、血液障害は以下のとおりであった。

主な血液障害

治験薬と関連のある有害事象	発現頻度	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	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	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	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	20.0%	9.95 ^{注1)} (9.0~10.9)	20 日 (1~178 日)	7 日 (2~63 日)

注 1) 「ヘモグロビン減少」での単位は (g/dL)

n=90

また、リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤が再投与された症例の有効性及び安全性は以下のとおりであった⁷⁾。

	適格症例	完全寛解	部分寛解	奏効率 ^a 95%信頼区間	PFS 中央値 95%信頼区間
再投与症例 ^{注2)}	13	0	5	38% (14%、68%)	152 日 (124 日、230 日)

a) 奏効率：部分寛解以上

注2) 低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マンツル細胞リンパ腫

再投与が行われた 16 例で発現した主な治験薬と関連のある有害事象は、発熱 (50.0%)、そう痒 (43.8%)、血圧上昇 (37.5%)、発疹 (25.0%)、悪寒 (12.5%)、頻脈 (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/ μ L 未満の白血球減少 6.3%)、好中球減少 (68.8%、1,000/ μ L 未満の好中球減少 6.3%) であった。

b) 国内臨床第 II 相試験 (IDEC-C2B8-3 試験) における成績

中・高悪性度非ホジキンリンパ腫患者にリツキシマブ（遺伝子組換え）製剤 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以下のとおりであった。

組織型	適格症例	完全寛解	部分寛解	奏効率 ^a 95%信頼区間	PFS 中央値 95%信頼区間
中・高悪性度 リンパ腫 ^{注)}	57	7	14	37% (24%、51%)	54 日 (35 日、111 日)

a) 奏効率：部分寛解以上

protocol compatible 解析

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

注) マンツル細胞リンパ腫 5 例を含む。

安全性評価症例 67 例中、治験薬と関連のある有害事象は 88.1%に認められ、主な事象は、発熱 (61.2%)、悪寒 (29.9%)、ほてり (23.9%)、倦怠感 (20.9%)、頭痛 (17.9%)、疼痛 (16.4%)、発汗 (14.9%)、そう痒 (13.4%) で、血液障害は以下のとおりであった。

主な血液障害

治験薬と関連のある有害事象	発現頻度	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	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	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	3.0%	33 日 (31~35 日)	7 日 (7~7 日)

n=67

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例で発現した治験薬と関連のある有害事象は、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、 $2,000/\mu\text{L}$ 未満の白血球減少2例）、好中球減少（2例、 $1,000/\mu\text{L}$ 未満の好中球減少2例）であった。

ii) 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

a) 国内臨床第II相試験（IDEC-C2B8-6試験）における成績

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（先行バイオ医薬品[§]、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及びブレドニゾロンの併用）による寛解導入療法を実施した。寛解導入療法により効果が認められた患者に先行バイオ医薬品[§]維持療法（ $375\text{ mg}/\text{m}^2$ を8週間隔で最大12回投与）を実施した。全解析対象集団は本試験に登録された62例であった。（「V-2.（2）用法及び用量に関連する注意」の項7.5、7.7参照）

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（progression-free survival:無増悪生存期間）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、治験薬と関連のある有害事象は98.4%に認められ、主な事象は鼻咽頭炎等の感染症（48.4%）、悪心（46.8%）、倦怠感（43.5%）、食欲減退（40.3%）、口内炎（37.1%）、味覚異常（35.5%）、発熱（32.3%）、口腔咽頭不快感（27.4%）、嘔吐（25.8%）であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少（100%、 $2,000/\mu\text{L}$ 未満の白血球減少82.3%）、好中球数減少（95.2%、 $1,000/\mu\text{L}$ 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、治験薬と関連のある有害事象は86.2%に認められ、主な事象は、鼻咽頭炎等の感染症（69.0%）であった。主な臨床検査値異常は、白血球減少（63.8%、 $2,000/\mu\text{L}$ 未満の白血球減少5.2%）、好中球減少（58.6%、 $1,000/\mu\text{L}$ 未満の好中球減少17.2%）であった。

b) 国外臨床第Ⅲ相試験（PRIMA 試験）における成績（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 [先行バイオ医薬品[§]、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及びプレドニゾン（国内未承認）の併用]、R-CVP レジメン [先行バイオ医薬品[§]、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）の併用] 又は R-FCM レジメン（先行バイオ医薬品[§]、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及びミトキサントロン塩酸塩の併用）による寛解導入療法を実施した。寛解導入療法により効果が認められた患者に先行バイオ医薬品[§]維持療法（375 mg/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。全解析対象集団は1,193例であった。

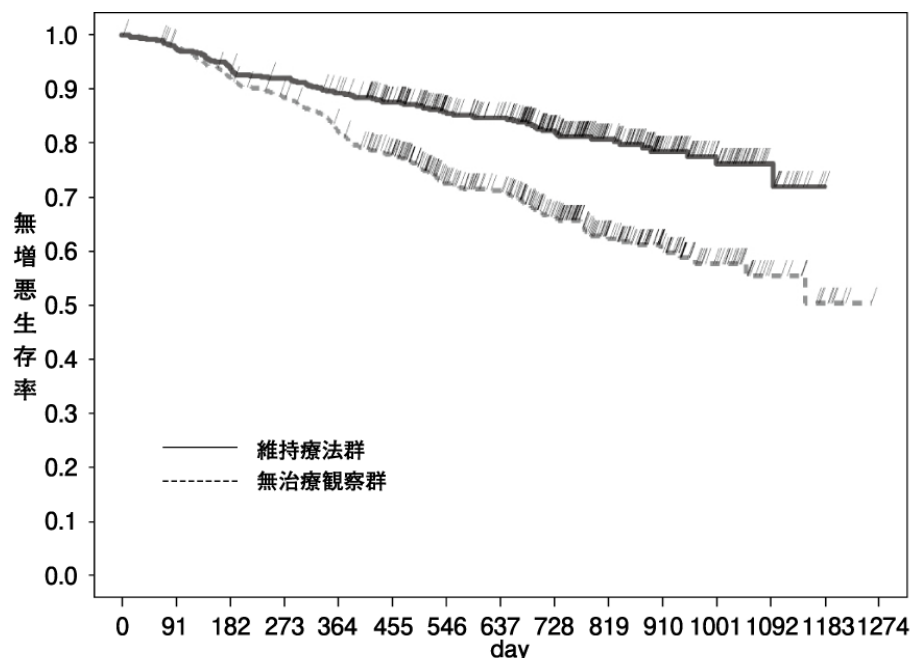
（「V-2. (2) 用法及び用量に関連する注意」の項7.5、7.7参照）

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の結果は以下のとおりであった。

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)



At risk 数

無治療観察群	513	498	469	446	411	371	289	261	195	125	82	41	15	7	0
維持療法群	505	490	472	460	443	412	336	312	230	164	103	58	18	0	0

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、治験薬と関連のある重篤な有害事象は、R-CHOP レジメン (881 例) で 16.7%、R-CVP レジメン (268 例) で 14.9%、R-FCM レジメン (44 例) で 29.5% に認められ、主に発熱性好中球減少症 (2.1%)、薬物過敏症 (1.2%)、肺炎 (1.2%)、発熱 (0.9%)、好中球減少症 (0.8%)、注入に伴う反応 (0.6%) 及び便秘 (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、治験薬と関連のある重篤な有害事象、Grade 3 以上の治験薬と関連のある有害事象又はリツキシマブ (遺伝子組換え) 製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 29.3% に認められ、主に気管支炎 (5.2%)、好中球減少症 (3.4%)、上気道感染 (3.4%)、副鼻腔炎 (2.2%)、白血球減少症 (1.6%)、口腔ヘルペス (1.4%)、尿路感染 (1.4%)、感染 (1.2%) 及び肺炎 (1.2%) であった。

c) 国外臨床第Ⅲ相試験 (EORTC20981 試験) における成績 (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 [シクロホスファミド水和物、ドキシソルピシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン (国内未承認) の併用] 又は R-CHOP レジメンによる寛解導入療法を実施した。全解析対象集団は 465 例であった。「V-2. (2) 用法及び用量に関する注意」の項 7.5、7.7 参照

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)。

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、治験薬と関連のある有害事象は 97.9% に認められた。CHOP レジメンと比較して R-CHOP レジメンで発現率が 5% 以上高かった治験薬と関連のある有害事象は、脱毛症 (45.3%)、便秘 (26.9%)、過敏症 (17.5%) 及び悪寒 (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、治験薬と関連のある有害事象は維持療法群 (166 例) の 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率が 5% 以上高かった治験薬と関連のある有害事象は、無力症 (25.3%)、関節痛 (9.0%)、咳嗽 (7.8%)、口内炎 (7.8%) 及び上気道感染 (6.0%) であった。

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎〉

国外臨床第Ⅲ相試験における成績 (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^{注1)} とリツキシマブ (遺伝子組換え) 製剤 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^{注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相試験における有効性は以下のとおりであった^{§)}。

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

	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 ^{注2)} (95%信頼区間)	64% (54%、73%)	53% (43%、63%)	11% ^{注3)} (-3%、24%)

注 2) 治療開始から 6 ヶ月後の 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。

注 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。

§) 「先行バイオ医薬品」は、リツキシマブ (遺伝子組換え) 製剤を指す。なお、「本剤」はリツキシマブ (遺伝子組換え) [リツキシマブ後続 2] 製剤を指す。

2) 安全性試験

該当資料なし

<参考>

海外第 I / II 相試験 (B3281001 試験) の延長試験 (B3281004 試験) (外国人データ)⁹⁾

先行する B3281001 試験に 16 週間以上参加し、B3281001 試験の終了から本試験の参加まで 2 ヶ月間を超えておらず、本試験参加前に治験薬又は他のバイオ医薬品 (Rituximab-EU 及び Rituximab-US を含む) による治療介入を受けていない活動性 RA 患者を対象とした。MTX 併用下での本剤投与の安全性 (免疫原性を含む) を評価するとともに、Rituximab-EU 又は Rituximab-US から本剤へ切り替えた後の安全性及び免疫原性を評価する延長試験を行った。

先行する B3281001 試験で治験薬の投与を受けた 220 例中 185 例が本試験で無作為化され、そのうち 183 例に治験薬を投与した。B3281001 試験で Rituximab-US 群 (60 例) 又は Rituximab-EU 群 (66 例) に割り付けられた被験者は、本試験の第 1 コースで Rituximab-US もしくは Rituximab-EU の継続投与群、又は本剤群に盲検下で 1:1 の割合で割り付けられた。B3281001 試験で本剤群に割り付けられた被験者 59 例は、本試験でも本剤を継続投与した。B3281001 試験で Rituximab-US 群に割り付けられた被験者 60 例、及び Rituximab-EU 群に割り付けられた被験者 66 例は、第 2 コース以降では、すべての被験者が本剤の投与を受けた。

すべての被験者に治験薬を最大 3 コース (6 回) 投与した。各コースで治験薬 1000 mg を 2 回静脈内投与することとし、24 週間 (±8 週間) のコースの第 1 日及び第 15 日に、それぞれ投与した。本試験への参加期間は実施されたコース数に依存するが、48~96 週間であった。

* 投与順序の記載方法として、P: 本剤、E: Rituximab-EU、U: Rituximab-US の略号を使用した。例えば、略号「E-EPP」は、B3281001 試験で Rituximab-EU 群に無作為化された被験者が、本試験の第 1 コースで Rituximab-EU、第 2 コース及び第 3 コースで本剤の投与を受けたことを示す。

安全性

安全性解析対象集団 (無作為割り付けされ、1 回以上治験薬の投与を受けたすべての被験者) において、全 3 コース終了時までには発現した治験薬と関連のある有害事象は 46/164 例 (28.0%) に認められた [P-PPP 群 12/48 例 (25.0%)、E-EPP 群 5/30 例 (16.7%)、E-PPP 群 11/30 例 (36.7%)、U-PPP 群 11/27 例 (40.7%)、U-PPP 群 7/29 例 (24.1%)]。そのうち最も多く認められた器官別大分類は「感染症および寄生虫症」[主な基本語は副鼻腔炎 (7 例)、気管支炎 (6 例) 及び上気道感染 (5 例)] であった。

治験薬と関連のある有害事象の種類及び発現頻度は投与群間で類似していた。

治験薬と関連のある有害事象と判断された器官別大分類「傷害、中毒および処置合併症」に含まれた有害事象は、すべて注入に伴う反応 (丘疹性皮疹、注入に伴う反応、耳痛、咽喉刺激感、口腔咽頭痛、ほてり 各 1 例) であった。

E-PPP 群の 1 例に認められた扁平上皮癌は、手術後に回復した。この扁平上皮癌は、治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された。

・ 重篤な有害事象及び死亡例

治験薬と関連のある重篤な有害事象は 3 例 3 件 [心膜炎 (E-PPP 群)、感染性関節炎 (P-PPP 群)、ブドウ球菌性創感染 (E-PPP 群)] に発現した。

死亡例はなかった。

免疫原性

安全性解析対象集団において、治験薬投与後に少なくとも1時点で抗薬物抗体陽性であった被験者は、P-PPP群で8.6%であったのに対し、E-EPP群、E-PPP群、U-UPP群及びU-PPP群では、抗Rituximab-EU抗体の分析法でそれぞれ、6.3%、18.2%、13.3%及び13.3%、並びに抗本剤抗体の分析法でそれぞれ、3.1%、15.2%、13.3%及び6.7%であった。

B3281001試験からB3281004試験を通して本剤投与を継続した投与群の抗薬物抗体陽性被験者の割合に比べて、第1コース又は第2コースでRituximab-EU又はRituximab-US投与から本剤投与に切り替えた投与群の抗薬物抗体陽性被験者の割合が顕著に高くなる傾向は認められなかった。すべての投与群において、抗薬物抗体陽性であった試料はすべて中和抗体陰性であった。抗薬物抗体陽性であった被験者の抗体価は、両分析間で類似していた。第1コース及び第2コースともに、2回目の投与となる第15日の治験薬投与時に抗薬物抗体の抗体価が顕著に上昇する傾向は認められなかった。B3281001試験からB3281004試験を通して本剤投与を継続した投与群の抗薬物抗体の抗体価に比べて、第1コース又は第2コースでRituximab-EU又はRituximab-US投与から本剤投与に切り替えた投与群の抗薬物抗体の抗体価が顕著に高くなる傾向は認められなかった。

* : 有害事象の分類はICH国際医薬用語集 (MedDRA) version 19.0、有害事象の分類の日本語訳は (MedDRA/J) version 21.0に基づく。

Rituximab-EU : MabThera[®] [欧州医薬品庁 (EMA) により承認されたリツキシマブ (遺伝子組換え) 製剤]

Rituximab-US : Rituxan[®] [米国食品医薬品局 (FDA) により承認されたリツキシマブ (遺伝子組換え) 製剤]

注) 本剤の国内で承認された効能又は効果、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) [リツキシマブ後続2] として1回量 375mg/m² を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1サイクルあたり1回投与する。

維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) [リツキシマブ後続2] 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。

〈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) [リツキシマブ後続2] 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〉

通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) [リツキシマブ後続2] として1回量 375mg/m² を1週間間隔で4回点滴静注する。

〈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) [リツキシマブ後続2] 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10倍に希釈調製し使用する。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(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

CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫と診断され、本剤又は先行バイオ医薬品が処方された患者を対象とした製造販売後データベース調査 [「感染症」、「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」] を実施予定である。

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

該当資料なし

(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

リツキシマブ（遺伝子組換え）、オファツムマブ（遺伝子組換え）、オビヌツズマブ（遺伝子組換え）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

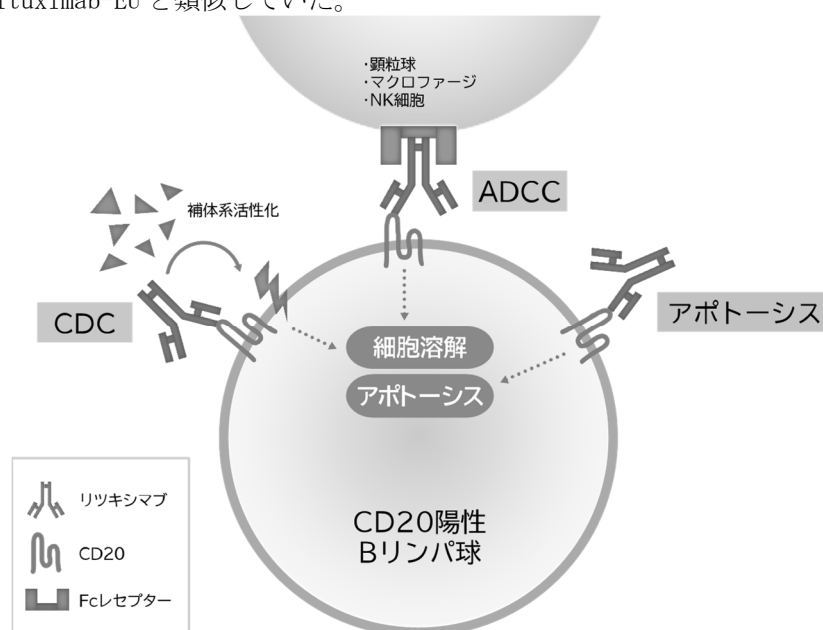
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

リツキシマブは未熟リンパ球及び成熟リンパ球、並びに腫瘍化した B リンパ球の表面に発現している膜貫通型抗原 CD20 に特異的に結合し、免疫エフェクター機能を発揮して B 細胞枯渇を引き起こす B 細胞溶解を誘発する¹⁰⁾、¹¹⁾。細胞溶解の作用機序は、補体第一成分蛋白 (C1q) への結合を介した補体依存性細胞傷害 (CDC)、顆粒球、マクロファージ及びナチュラルキラー (NK) 細胞の表面に発現している 1 種類以上の Fc γ 受容体を介した抗体依存性細胞傷害 (ADCC) である¹¹⁾。また、リツキシマブは B リンパ球の CD20 に結合することでカスパーゼを介したアポトーシスを誘導する¹²⁾。

本剤は *in vitro* 試験において以下の作用を示した¹³⁾。

1. B リンパ腫細胞株である Ramos 細胞の細胞表面に発現する CD20 に対して、Rituximab-EU と類似した結合活性を示した。
2. Ramos 細胞に対してヒト補体による CDC を誘導し、その CDC 活性は Rituximab-EU と類似していた。
3. Ramos 細胞に対する NK 細胞の ADCC を誘導し、その ADCC 活性は Rituximab-EU と比べ本剤では高い傾向が認められた。
4. カスパーゼシグナル伝達経路を介してアポトーシスを誘導し、Ramos 細胞に対するアポトーシス誘導能は Rituximab-EU と類似していた。



監修：自治医科大学医学部内科学講座 血液学部門 神田 善伸 先生

(2) 薬効を裏付ける試験成績¹³⁾

本剤はバイオ後続品であり、品質特性に関する同等性／同質性の評価の一環として本剤と先行バイオ医薬品の類似性を示すことを目的に各種 *in vitro* 試験を実施した。

注) 本項では、以下のように定義する。

本剤：リツキシマブ(遺伝子組換え)[リツキシマブ後続2]製剤

リツキシマブ：本剤又は承認国を問わない先行バイオ医薬品の有効成分

Rituximab-EU：MabThera[®] [欧州医薬品庁 (EMA) により承認されたリツキシマブ (遺伝子組換え) 製剤]

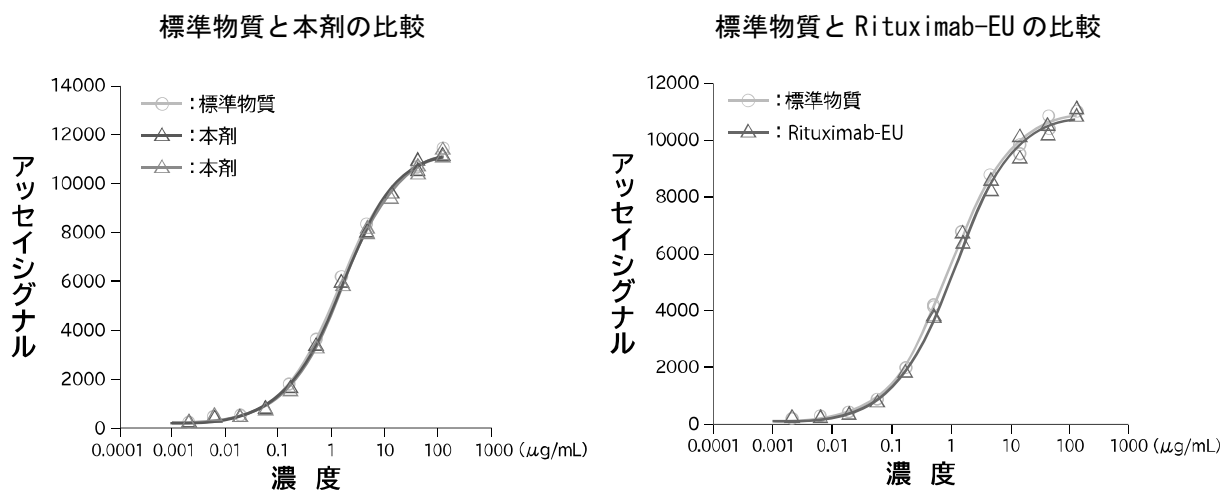
1) Fab 領域の生物活性に関する試験

① 標的抗原 CD20 への結合活性試験 (*in vitro* 試験)

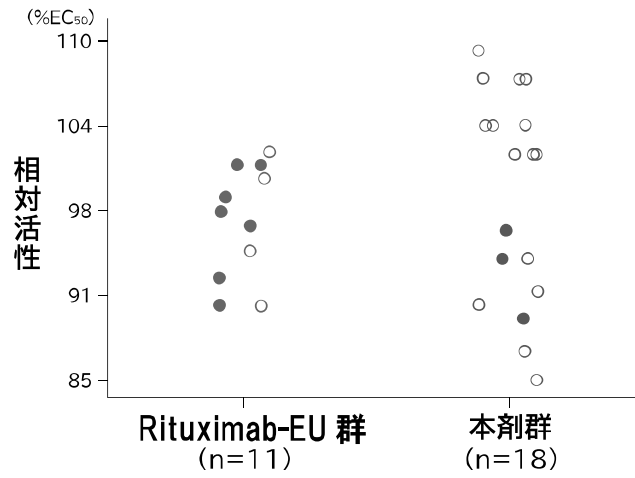
フローサイトメトリーを用いて、本剤及び Rituximab-EU のヒト B 細胞リンパ腫細胞株である Ramos 細胞の細胞表面に発現する CD20 に対する結合活性を評価した。

その結果、本剤及び Rituximab-EU は、いずれも濃度依存的な CD20 結合活性を示し、濃度反応曲線は類似していた。%EC₅₀ 値の平均値が同等であり、分布が重なっていたことから、本剤及び Rituximab-EU 相対活性は同等であり、各試料の CD20 結合性の類似性が示された。

本剤及び Rituximab-EU の CD20 結合活性の濃度反応曲線



本剤及び Rituximab-EU の CD20 結合活性 (%EC₅₀)



塗りつぶし (●) は臨床試験に使用したロットを示す。

本剤及び Rituximab-EU の CD20 結合活性 (%EC₅₀)

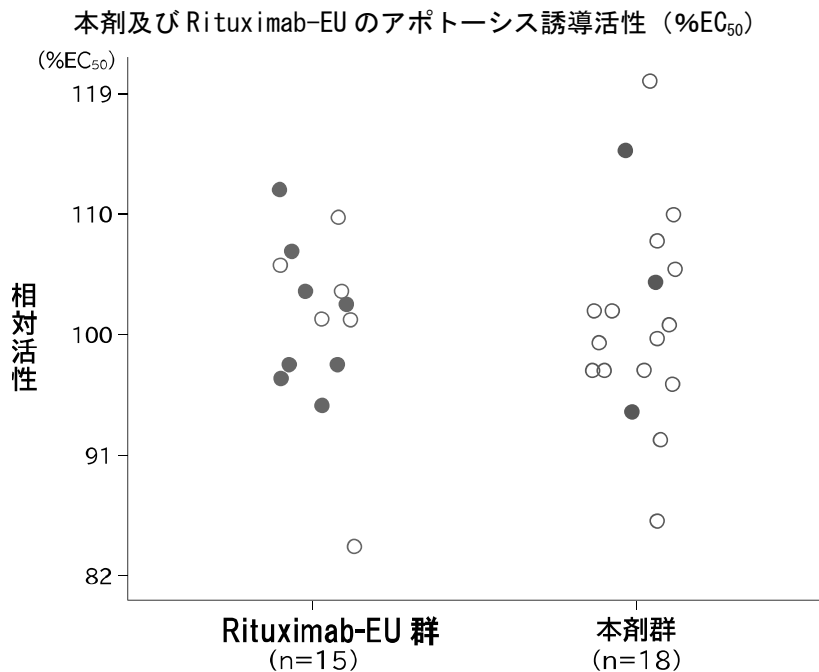
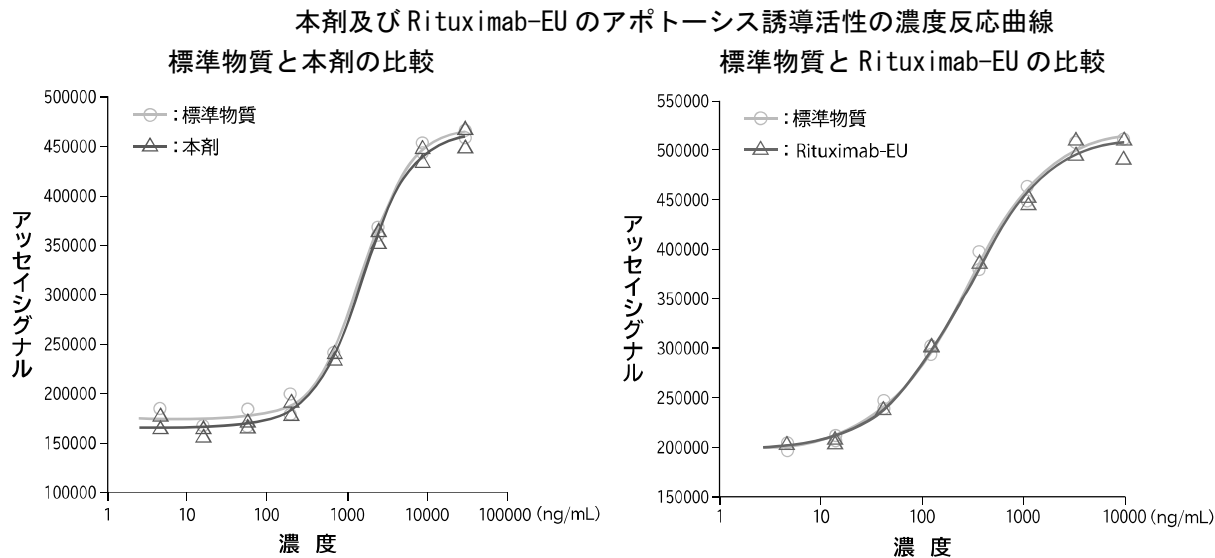
試料	N	平均値	標準偏差	変動係数(%)	最小値	最大値
本剤	18	99	7.9	8.0	85	110
Rituximab-EU	11	97	4.5	4.6	90	102

N = ロット数

②アポトーシス誘導活性試験 (*in vitro*試験)

CD20 と結合したリツキシマブは、カスパーゼシグナル伝達経路を介して標的細胞のアポトーシスを誘導することが報告されている¹²⁾。本剤及び Rituximab-EU の Ramos 細胞の増殖に対するアポトーシス誘導活性について評価した。

その結果、本剤及び Rituximab-EU の濃度反応曲線は類似しており、いずれも濃度依存的にアポトーシスを誘導することが示された。%EC₅₀ 値の平均値は同等であり、分布が重なっていたことから、本剤及び Rituximab-EU のアポトーシス誘導活性の類似性が示された。



塗りつぶし (●) は臨床試験に使用したロットを示す。

本剤及びRituximab-EUのアポトーシス誘導活性 (%EC₅₀)

試料	N	平均値	標準偏差	変動係数(%)	最小値	最大値
本剤	18	101	7.8	7.7	86	118
Rituximab-EU	15	102	6.7	6.6	84	112

N = ロット数

2) Fc 領域の生物活性に関する試験

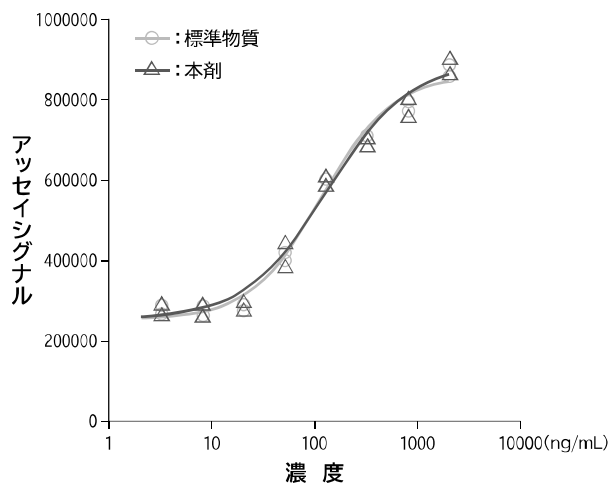
①補体依存性細胞傷害 (CDC) 活性試験 (*in vitro* 試験)

本剤及びRituximab-EUのCDC活性についてRamos細胞を用いて評価した。

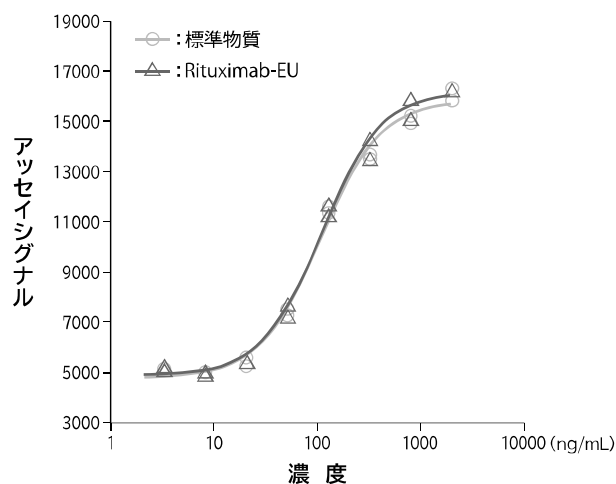
その結果、本剤及びRituximab-EUは、いずれも濃度依存的にCDC活性を示し、濃度反応曲線は類似していた。相対活性値の平均は同等であり、分布が重なっていたことから、本剤及びRituximab-EUのCDC活性の類似性が示された。

本剤及びRituximab-EUのCDC活性の濃度反応曲線

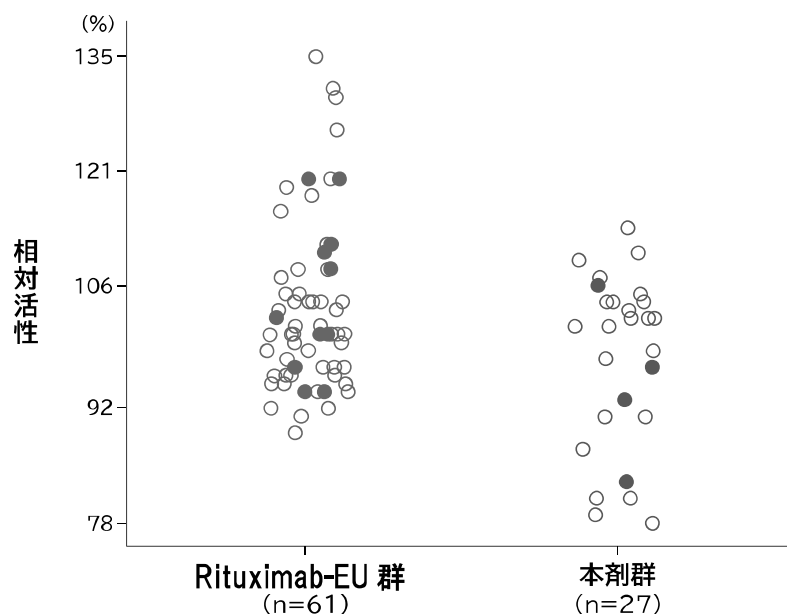
標準物質と本剤の比較



標準物質とRituximab-EUの比較



本剤及び Rituximab-EU の CDC 活性（相対活性）



塗りつぶし (●) は臨床試験に使用したロットを示す。

本剤及び Rituximab-EU の CDC 活性（相対活性）

試料	N	平均値	標準偏差	変動係数(%)	最小値	最大値
本剤	27	98	10.6	10.8	78	114
Rituximab-EU	61	104	10.4	9.9	89	135

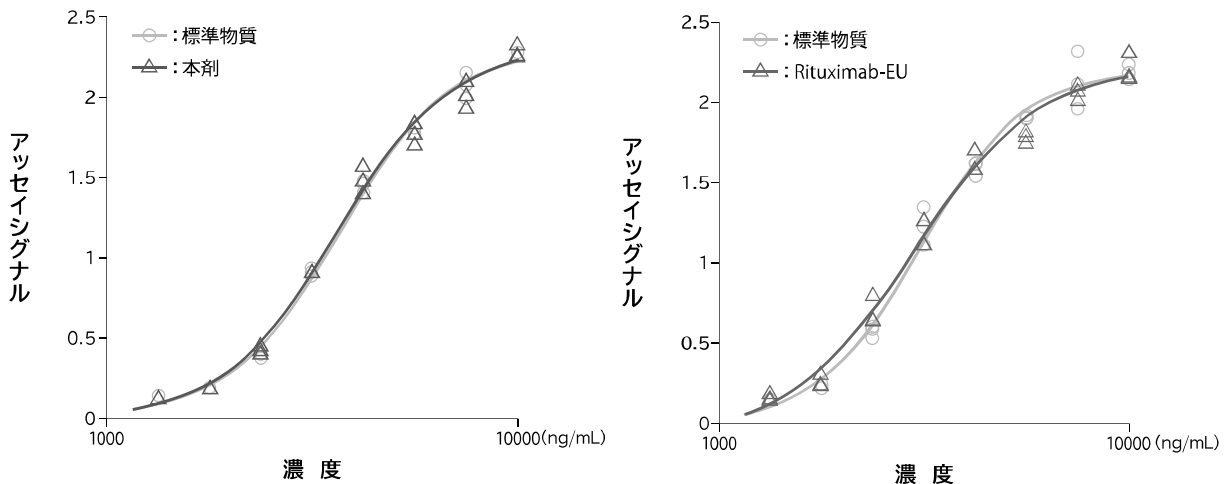
N = ロット数

②C1q 結合活性試験 (*in vitro*試験)

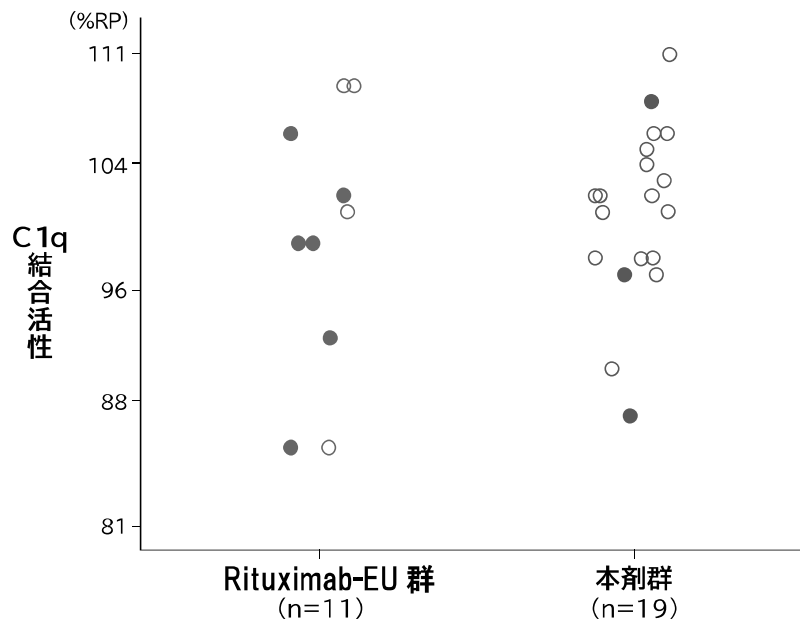
本剤と Rituximab-EU の C1q 結合活性を免疫測定法で評価した。

その結果、本剤と Rituximab-EU は、いずれも濃度依存的な C1q 結合性を示し、濃度反応曲線は類似していた。相対活性値の平均は同等であり、分布が重なっていたことから、本剤と Rituximab-EU の C1q 結合性の類似性が示された。

本剤及び Rituximab-EU の C1q 結合活性の濃度反応曲線
標準物質と本剤の比較 標準物質と Rituximab-EU の比較



本剤及び Rituximab-EU の C1q 結合活性 (相対活性)



塗りつぶし (●) は臨床試験に使用したロットを示す。

本剤及び Rituximab-EU の C1q 結合活性 (相対活性)

試料	N	平均値	標準偏差	変動係数(%)	最小値	最大値
本剤	19	101	5.6	5.5	88	111
Rituximab-EU	11	100	8.2	8.3	86	109

N = ロット数

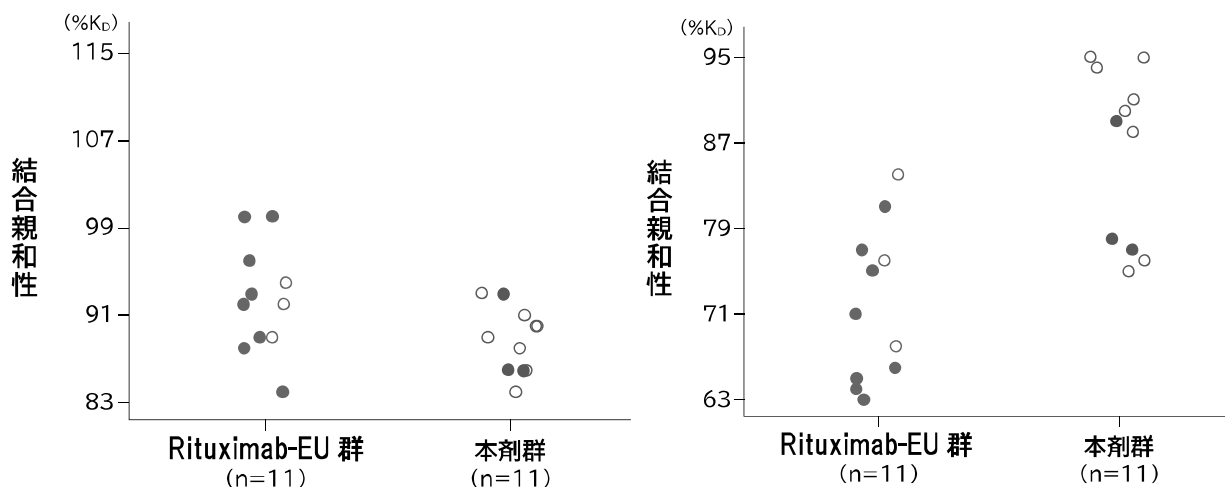
③抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性

a) 表面プラズモン共鳴法による Fc γ RIIIa への結合特性解析 (*in vitro* 試験)

表面プラズモン共鳴法を用いて、本剤と Rituximab-EU の Fc γ RIIIa 158V 及び Fc γ RIIIa 158F に対する結合親和性及び結合速度を評価した。

Fc γ RIIIa 158V に対する親和性について、本剤はいずれも Rituximab-EU の範囲内であり、類似性が示された。Fc γ RIIIa 158F に対する結合親和性は Fc γ RIIIa 158V に比べて低いため、ばらつきが大きく、センサーグラム及び%K_D 値にわずかな違いが認められた。しかしながら、Fc γ RIIIa 158F に対する k_a、k_d 及び K_D 値は各試料で同等であり、その違いは 2 倍未満と小さく、範囲も重なっていた。各試料の Fc γ RIIIa 158V 及び Fc γ RIIIa 158F への結合親和性は低～中程度 (Fc γ RIIIa 158V : K_D>40 nmol/L、Fc γ RIIIa 158F : K_D>500 nmol/L) であり、文献の報告¹⁴⁾と一致した。

本剤及び Rituximab-EU の Fc γ RIIIa 158V 及び 158F への結合親和性 (%K_D)



本剤及び Rituximab-EU の Fc γ RIIIa 158V 及び 158F への結合親和性 (%K_D)

試料	N	平均値	標準偏差	変動係数 (%)	最小値	最大値
Fc γ RIIIa 158V に対する解離定数相対値 (%K _D)						
本剤	11	89	3.0	3.4	84	93
Rituximab-EU	11	92	4.9	5.4	84	100
Fc γ RIIIa 158F に対する解離定数相対値 (%K _D)						
本剤	11	86	8.0	9.3	75	95
Rituximab-EU	11	72	7.2	10.1	63	84

N=ロット数

b) ヒト初代培養 NK 細胞を用いた ADCC 活性の定性的評価 (*in vitro* 試験)

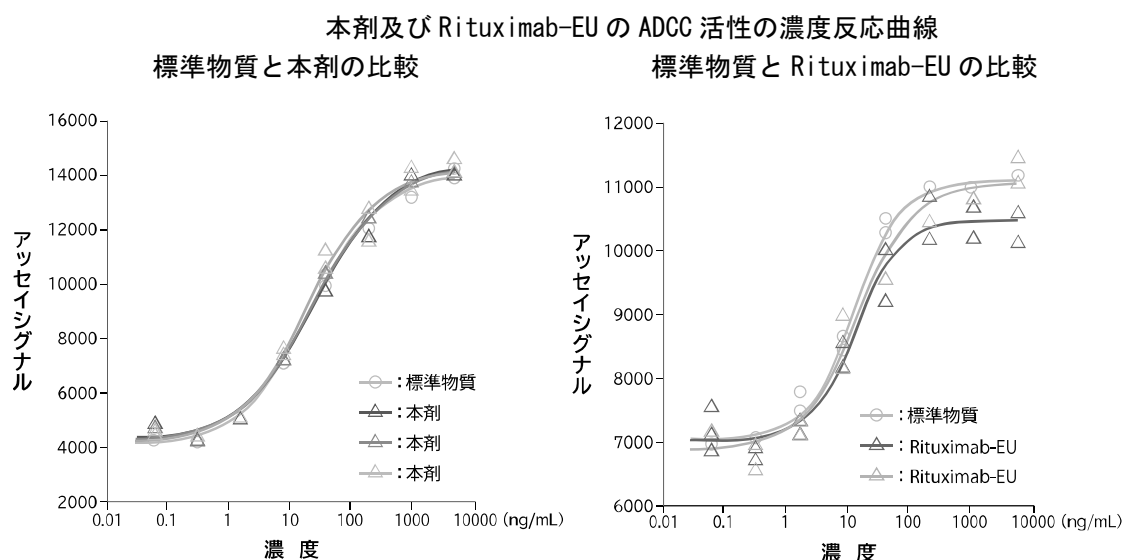
エフェクター細胞として健康成人の血液から採取した 158V/F (Fc γ RIIIa の 158 番目のアミノ酸がバリン/フェニルアラニンのヘテロ接合型) の Fc γ RIIIa を発現する NK 細胞、標的細胞として Ramos 細胞を用いて、本剤と Rituximab-EU の ADCC 活性を測定し、濃度反応曲線を比較して定性的に類似性を評価した。

その結果、本剤と Rituximab-EU の濃度反応曲線は類似しており、ADCC 活性の類似性が示された。

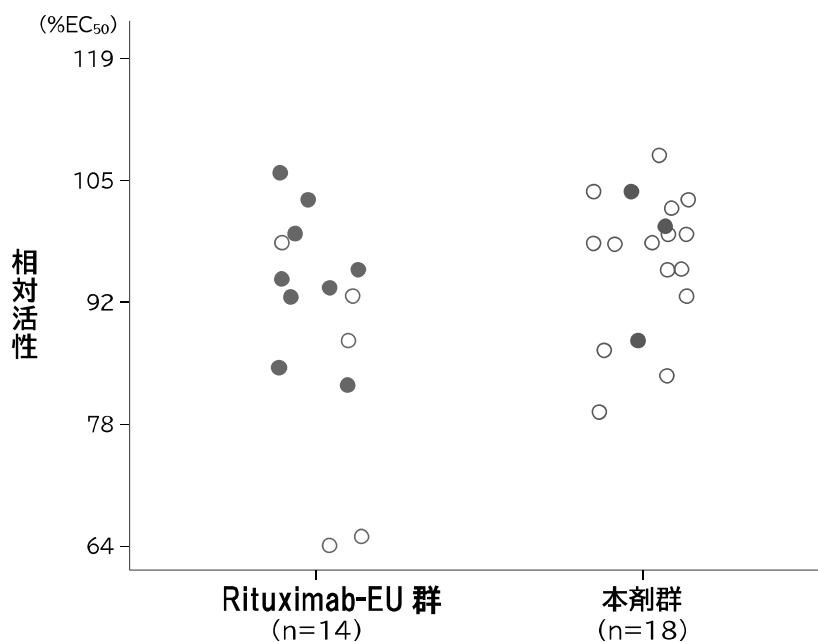
c) ヒト初代培養 NK 細胞を用いた ADCC 活性の定量的評価 (*in vitro* 試験)

・Fc γ RIIIa 158 V/V 又は Fc γ RIIIa 158 V/F 発現ヒト NK 細胞を用いた ADCC 活性の評価
エフェクター細胞に健康成人の血液から採取した 158V/V (158 番目のアミノ酸がバリンのホモ接合型) 又は 158V/F (Fc γ RIIIa の 158 番目のアミノ酸がバリン/フェニルアラニンのヘテロ接合型) の Fc γ RIIIa を発現するヒト NK 細胞、標的細胞に Ramos 細胞を用いて、ADCC 活性を定量的に測定した。

その結果、本剤及び Rituximab-EU は、いずれも濃度依存的に ADCC 活性を示し、濃度反応曲線は類似していた。%EC₅₀ 値の平均は同等であり、分布が重なっていたことから、本剤と Rituximab-EU の ADCC 活性の類似性が示された。



本剤及び Rituximab-EU の ADCC 活性 (%EC₅₀)



塗りつぶし (●) は臨床試験に使用したロットを示す。

本剤及び Rituximab-EU の ADCC 活性 (%EC₅₀)

試料	N	平均値	標準偏差	変動係数(%)	最小値	最大値
本剤	18	96	7.9	8.2	79	108
Rituximab-EU	14	90	12.5	14.0	64	106

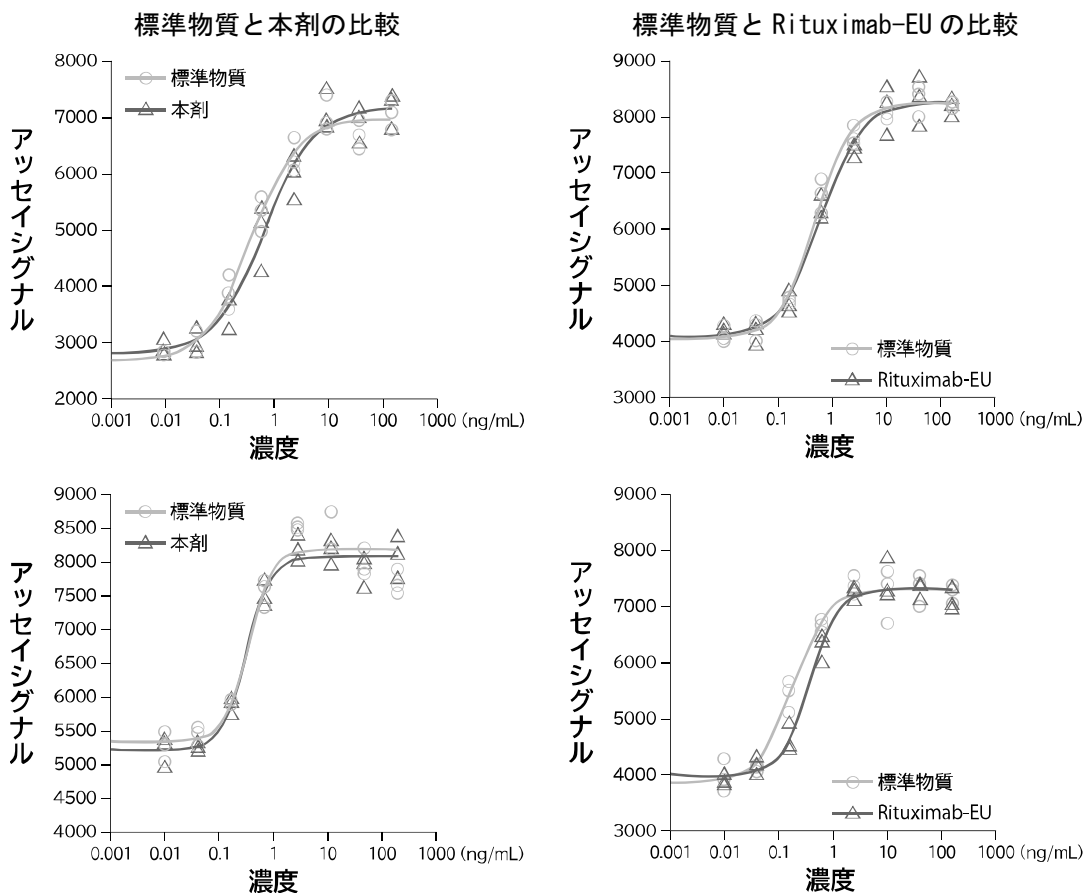
N = ロット数

・ Fc γ RIIIa 158F/F 発現ヒト NK 細胞を用いた ADCC 活性の評価

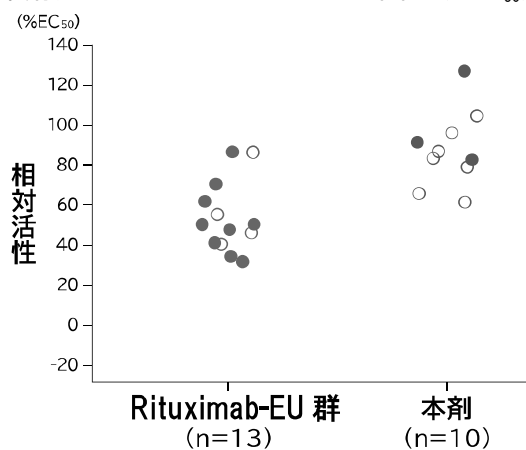
健康成人から採取した 158F/F (158 番目のアミノ酸がフェニルアラニンのホモ接合型) の Fc γ RIIIa 発現ヒト NK 細胞を用い、本剤、Rituximab-EU の ADCC 活性を評価した。本剤及び Rituximab-EU は、158V/V 又は 158V/F の Fc γ RIIIa 発現ヒト NK 細胞を用いて ADCC 活性を評価したロットを使用した。

その結果、それぞれの図表が示すように、%EC₅₀ 値の分布は重なっており類似していたが、本剤のいくつかのロット (臨床試験使用ロットも含む) については、Rituximab-EU の ADCC 活性の範囲をわずかに超える値を示し、Fc γ RIIIa 158F/F に対する ADCC 活性はアフコシル化糖鎖含量の影響を受けやすい可能性が考えられた。臨床試験においてその違いに起因すると考えられる安全性、有効性及び免疫原性への影響は認められなかった。

本剤及び Rituximab-EU の ADCC 活性の濃度反応曲線



本剤及び Rituximab-EU の ADCC 活性 (%EC₅₀)



塗りつぶし (●) は臨床試験に使用したロットを示す。

本剤及び Rituximab-EU の ADCC 活性 (%EC₅₀)

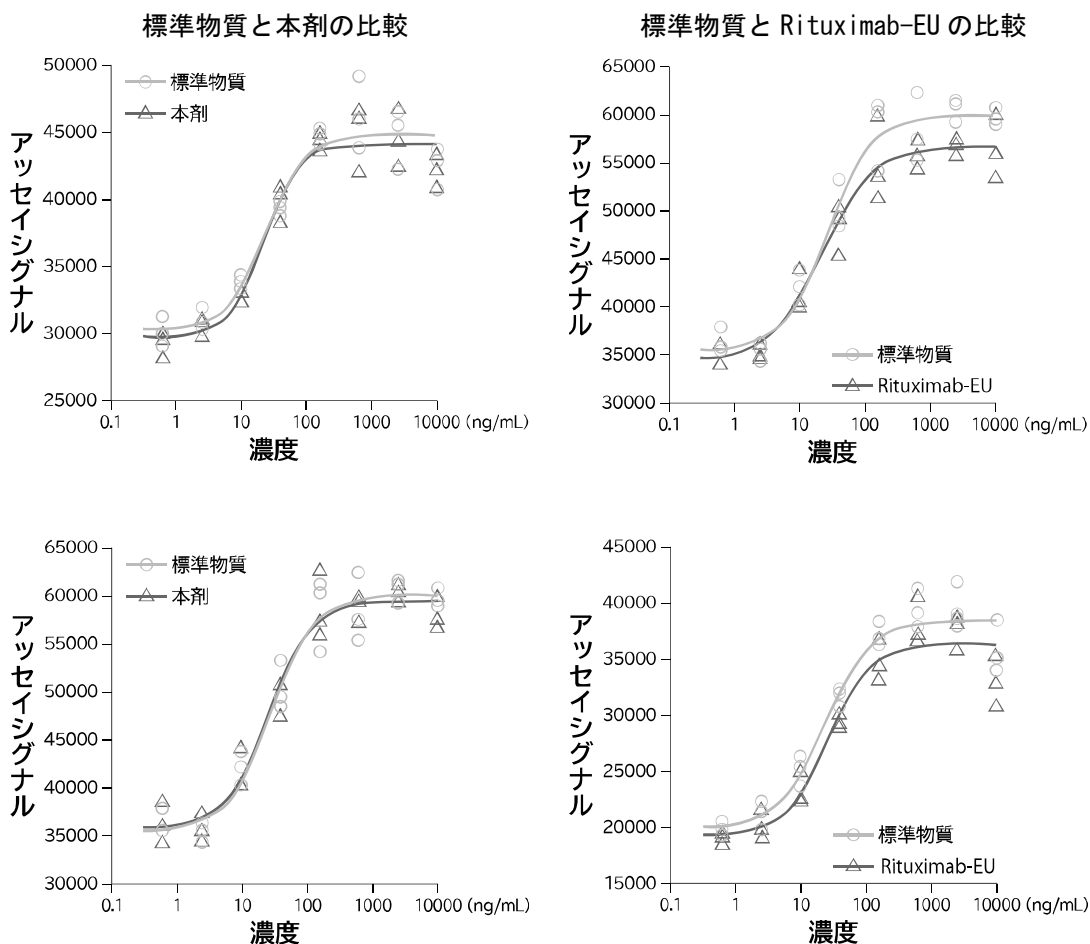
試料	N	平均値	標準偏差	変動係数(%)	最小値	最大値
本剤	10	91	20.4	22.5	62	133
Rituximab-EU	13	54	19.4	36.1	29	89

N = ロット数

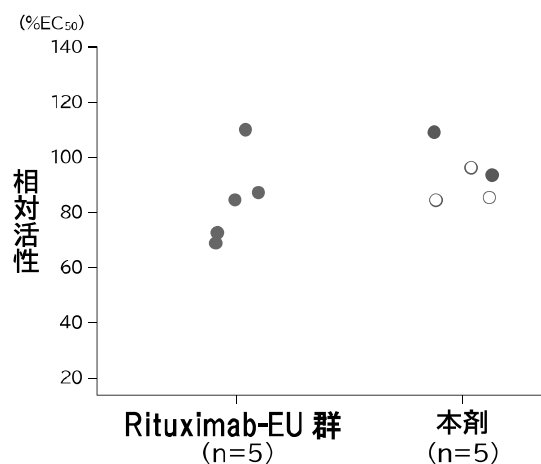
d) Fc γ RIIIa 158V/F 発現ヒト PBMC を用いた ADCC 活性の評価

エフェクター細胞として健康成人から採取した Fc γ RIIIa 158V/F 発現末梢血単核細胞 (PBMC)、標的細胞に Raji 細胞 (ヒトバーキットリンパ腫細胞株) を用い、本剤及び Rituximab-EU (各 5 ロット: いずれも NK 細胞の ADCC 活性評価で用いたロットを使用) の ADCC 活性を評価した。その結果、%EC₅₀ 値の分布が重なっていたことから、本剤及び Rituximab-EU の ADCC 活性の類似性が示された。

本剤及び Rituximab-EU の ADCC 活性の濃度反応曲線



本剤及び Rituximab-EU の ADCC 活性 (%EC₅₀)



塗りつぶし (●) は臨床試験に使用したロットを示す。

本剤及び Rituximab-EU の ADCC 活性 (%EC₅₀)

試料	N	平均値	標準偏差	変動係数(%)	最小値	最大値
本剤	5	95	10.9	11.5	85	112
Rituximab-EU	5	85	17.7	20.8	68	113

N = ロット数

e) Fc γ RIIIa レポーター遺伝子アッセイ (*in vitro* 試験)

標的細胞として Ramos 細胞、エフェクター細胞として転写因子 nuclear factor of activated T cells (NFAT) 支配下ルシフェラーゼレポーター遺伝子を導入した Fc γ RIIIa 158V 発現ヒト T 細胞性白血病由来組換え Jurkat 細胞を用い、CD20 抗原に結合したリツキシマブが Fc γ RIIIa に結合することで誘導されるレポーター遺伝子発現を定量し、エフェクター細胞における Fc γ R IIIa を介したシグナル伝達を評価した。

その結果、N-結合型総アフコシル化糖鎖及び G0 糖鎖の量と、上方漸近領域におけるレポーター遺伝子発現には相関性が認められ、濃度反応曲線の上方漸近領域のレポーター遺伝子発現量は Rituximab-EU に比べて本剤で高値であった。Rituximab-EU のロット間で観察されたレポーター遺伝子アッセイ濃度反応曲線の上方漸近領域のばらつき、及び本剤と Rituximab-EU の差異は、Fc 領域のアフコシル化糖鎖量と関連していると考えられた。しかしながら、アフコシル化糖鎖量のわずかな差異は、ADCC 活性に影響を及ぼさなかった。

f) 各試料の Fc γ RIIIa 158F/F 発現ヒト NK 細胞に対する ADCC 活性及び Fc γ RIIIa 158F への結合親和性とアフコシル化糖鎖含量の相関性 (*in vitro* 試験)

Fc γ RIIIa 158F/F 発現ヒト NK 細胞に対する各試料の ADCC 活性と、アフコシル化糖鎖含量の相関性について検討した。検討の結果、Fc γ RIIIa 158F/F 発現ヒト NK 細胞をエフェクター細胞として用いた場合、試料のアフコシル化糖鎖含量の増加に伴い ADCC 活性が上昇する傾向がみられた。本試験に用いた本剤のアフコシル化糖鎖含量は先行バイオ医薬品よりもばらつきが小さく、いずれのロットも先行バイオ医薬品の範囲内だったが、比較的高値にまとまっており (本剤: 4.3%~4.8%、Rituximab-EU: 3.2%~5.6%)、それに伴って先行バイオ医薬品に比べてわずかに ADCC 活性が高い傾向がみられた。このことから、Fc γ RIIIa 158F/F に対する ADCC 活性はアフコシル化糖鎖含量の影響を受けやすい可能性が考えられた。なお、本剤 (15 ロット)、Rituximab-EU (65 ロット) のアフコシル化糖鎖含量を測定したところ、本剤と先行バイオ医薬品の類似性を示す結果が得られている (「XIII. 備考」の項参照)。

また、各試料の Fc γ RIIIa 158F への結合親和性とアフコシル化糖鎖含量の相関性についても検討した結果、各試料のアフコシル化糖鎖含量の増加に伴って Fc γ RIIIa 158F に対する %K₀ 値が上昇する傾向が認められた。それにより、上記の Fc γ RIIIa 158F/F 発現ヒト NK 細胞を用いた ADCC 活性評価の結果と同様に、本剤の Fc γ RIIIa 158F への結合親和性についても先行バイオ医薬品に比べてわずかに高い傾向がみられた。

なお、臨床試験において、本剤又は先行バイオ医薬品の投与による臨床的意義のある安全性、有効性、PK 及び免疫原性の違いは示されなかった。

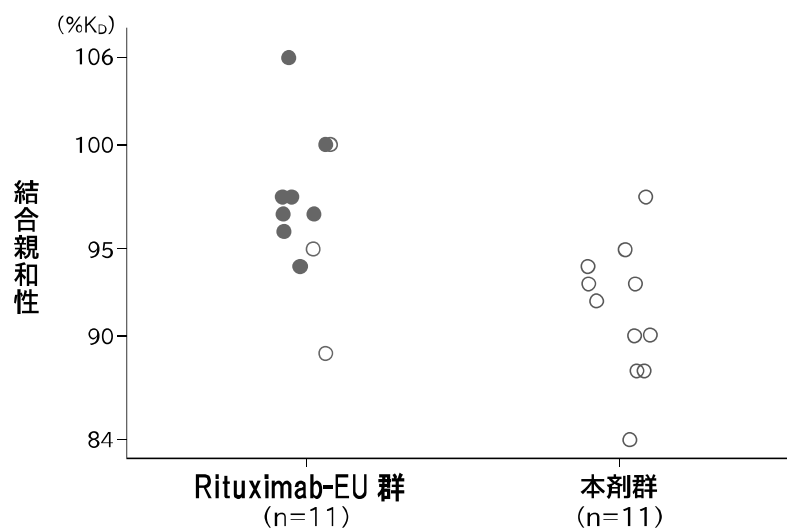
④表面プラズモン共鳴法による Fc 受容体への結合特性解析

a) 表面プラズモン共鳴法による Fc γ RIIa への結合特性解析 (*in vitro* 試験)

表面プラズモン共鳴法を用いて、本剤と Rituximab-EU の Fc γ RIIa 131H (131 番目のアミノ酸がヒスチジン) 及び Fc γ RIIa 131R (同アルギニン) に対する結合親和性を評価した。

その結果、Fc γ RIIa 131R については、いずれの試料も最高濃度でも結合曲線は飽和に到達せず、K₀ 値は求められなかった。Fc γ RIIa 131H に対する本剤及び Rituximab-EU の %K₀ 値の平均値は同程度で分布が重なっており、本剤と Rituximab-EU の Fc γ RIIa 131H 結合親和性について類似性が示された。

本剤及び Rituximab-EU の Fc γ R II a 131H への結合親和性 (%K_D)



塗りつぶし (●) は臨床試験に使用したロットを示す。

本剤及び Rituximab-EU の Fc γ R II a 131H への結合親和性 (%K_D)

試料	N	平均値	標準偏差	変動係数(%)	最小値	最大値
本剤	11	91	3.9	4.2	84	98
Rituximab-EU	11	97	4.4	4.5	89	106

N = ロット数

b) 表面プラズモン共鳴法によるその他の Fc γ 受容体への結合特性解析 (*in vitro* 試験)

表面プラズモン共鳴法を用いて、本剤と Rituximab-EU の Fc γ RI、Fc γ R II b 及び Fc γ R III b に対する結合親和性を評価した。

その結果、いずれの受容体に対しても本剤と Rituximab-EU のセンサーグラムは類似していた。また、各試料の Fc γ RI への結合親和性は高かった (K_D ≤ 10 nmol/L)。一方、Fc γ R II b 及び Fc γ R III b への結合親和性は低く、いずれの試料も最高濃度でも結合曲線は飽和に到達せず、K_D 値は求められなかった。本剤と Rituximab-EU の Fc γ RI に対する %K_D 値は平均が同等で分布が重なっていた。以上より、本剤と Rituximab-EU の Fc γ RI、Fc γ R II b 及び Fc γ R III b に対する結合親和性について、類似性が示された。

本剤及び Rituximab-EU の Fc γ RI への結合親和性 (%K_D)

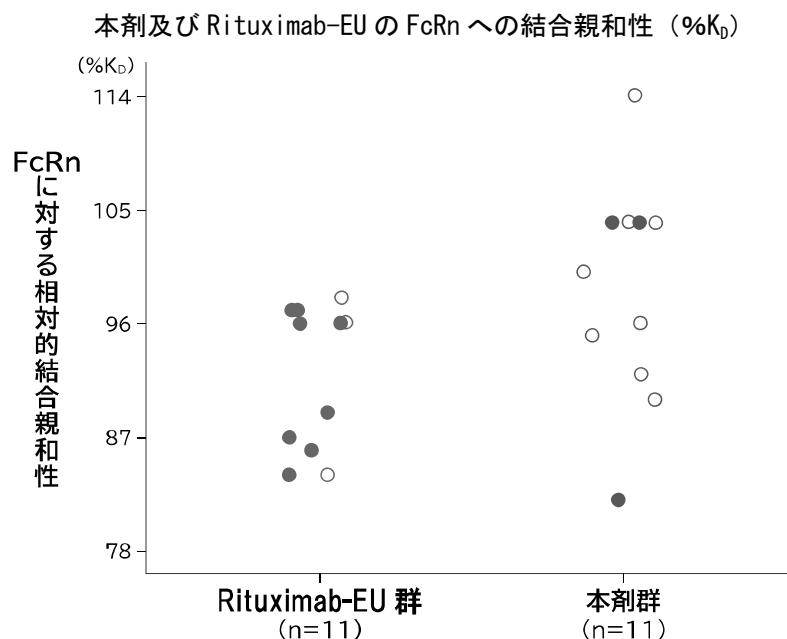
試料	N	平均値	標準偏差	変動係数(%)	最小値	最大値
本剤	6	100	4.2	4.2	94	104
Rituximab-EU	5	94	7.2	7.7	87	105

N = ロット数

c) 表面プラズモン共鳴法による FcRn との結合特性解析 (*in vitro*試験)

本剤及び Rituximab-EU の neonatal Fc receptor (FcRn) に対する結合親和性について、表面プラズモン共鳴法により評価した。

その結果、本剤及び Rituximab-EU の %K_D 値は同程度であり、分布が重なっていた。以上より、本剤及び Rituximab-EU の FcRn に対する結合親和性について類似性が示された。



塗りつぶし (●) は臨床試験に使用したロットを示す。

本剤及び Rituximab-EU の FcRn への結合親和性 (%K_D)

試料	N	平均値	標準偏差	変動係数(%)	最小値	最大値
本剤	11	99	8.8	8.9	82	114
Rituximab-EU	11	92	5.8	6.3	84	98

N = ロット数

(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

本項において、以下のように定義した。

本剤：リツキシマブ（遺伝子組換え）[リツキシマブ後続2]製剤

Rituximab-EU：MabThera® [欧州医薬品庁（EMA）により承認されたリツキシマブ（遺伝子組換え）製剤]

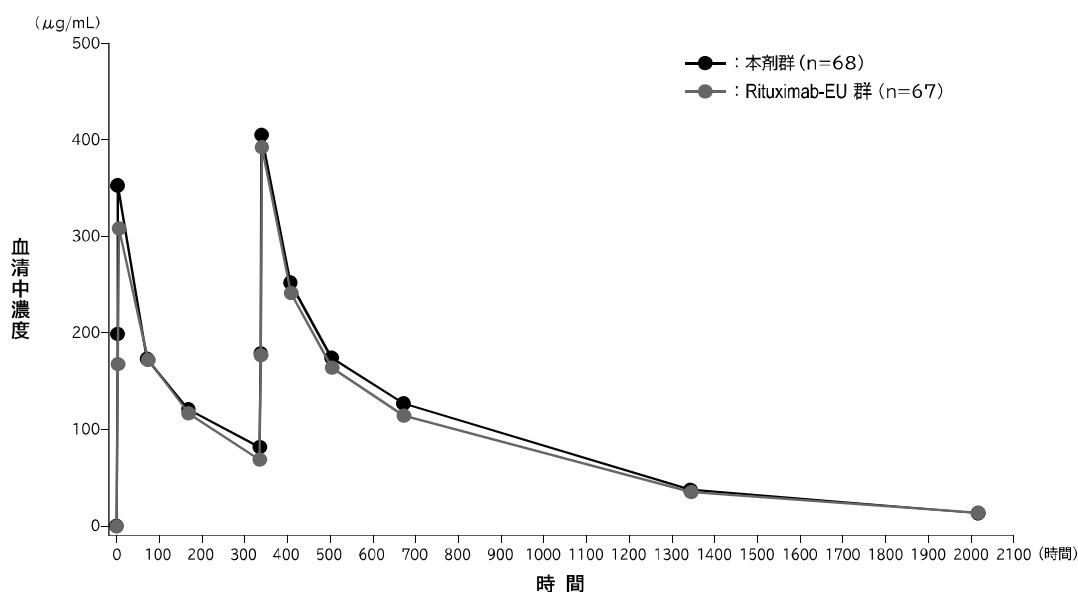
1) 海外第 I / II 相試験 (B3281001 試験)²⁾ (外国人データ)

1 剤以上の抗腫瘍壊死因子 (TNF) 製剤による治療で効果不十分であり、メトトレキサートによる基礎治療を受けている活動性関節リウマチ^{a)} 患者を対象として、本剤又は先行バイオ医薬品※ (Rituximab-EU) を 1000 mg^{b)} の用量で第 1 日及び第 15 日に点滴静脈内投与したときの薬物動態パラメータ及び血清中濃度推移を以下に示す。

Rituximab-EU に対する本剤の C_{max} 、 AUC_{2wk} 、 AUC_{last} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比の 90% 信頼区間は、事前に規定した許容範囲内 (80%~125%) に含まれたことから、両剤の薬物動態における同等性が確認された。(「V-5. (2) 臨床薬理試験」の項参照)

※) 先行バイオ医薬品: MabThera[®] (EU で承認されたリツキシマブ (遺伝子組換え) 製剤) を指す。

活動性関節リウマチ^{a)} 患者に本剤又は Rituximab-EU を 1000 mg^{b)} の用量で第 1 日及び第 15 日に点滴静脈内投与したときの血清中濃度推移 (中央値)^{c)}



a) 本剤は本邦において、関節リウマチに関する効能又は効果は承認されていない。

b) 本剤の承認最大用量 (1 回量) は 375 mg/m² である。

c) 定量下限 (0.100 µg/mL) 未満は 0 µg/mL として統計量を算出した。

活動性関節リウマチ^{a)} 患者に本剤又は Rituximab-EU を 1000 mg^{b)} の用量で第 1 日及び第 15 日に点滴静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ (単位)	パラメータの要約統計量	
	本剤	Rituximab-EU
N	68	67
C_{max} (µg/mL)	453 ± 153	422 ± 111
AUC_{last} (µg·hr/mL)	198000 ± 79600	188000 ± 64300
AUC_{2wk} (µg·hr/mL)	52100 ± 18000	49600 ± 14200
AUC_{inf} (µg·hr/mL)	213000 ± 90400	200000 ± 74600
CL (mL/hr/kg)	11.2 ± 4.91	11.4 ± 4.55
V_{ss} (mL/kg)	5490 ± 1740	5590 ± 1320
$t_{1/2}$ (hr)	434 ± 142	424 ± 125

算術平均値 ± 標準偏差

a) 本剤は本邦において、関節リウマチに関する効能又は効果は承認されていない。

b) 本剤の承認最大用量 (1 回量) は 375 mg/m² である。

C_{max} : 最高血清中濃度、 AUC_{last} : 0 時間から最終定量可能時間までの血清中濃度-時間曲線下面積、 AUC_{2wk} : 0 時間から投与後 2 週間 (第 15 日の投与前) までの血清中濃度-時間曲線下面積、 AUC_{inf} : 0 時間から無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積、CL: 全身クリアランス、 V_{ss} : 定常状態の分布容積、 $t_{1/2}$: 終末相の消失半減期

活動性関節リウマチ^{a)}患者に本剤又はRituximab-EUを1000 mg^{b)}の用量で第1日及び第15日に点滴静脈内投与したときの薬物動態パラメータの統計的比較

パラメータ (単位)	調整済み 幾何平均値		調整済み 幾何平均値の比 ^{c)} (試験製剤/対照製剤)	比の90% 信頼区間 ^{c)}
	試験製剤	対照製剤		
本剤 (試験製剤) 対 Rituximab-EU (対照製剤)				
C _{max} (μg/mL)	432	409	105.67	(96.91, 115.21)
AUC _{last} (μg·hr/mL)	184000	178000	103.36	(92.81, 115.12)
AUC _{inf} (μg·hr/mL)	196000	188000	104.19	(92.75, 117.06)
AUC _{2wk} (μg·hr/mL)	49500	47700	103.74	(95.10, 113.15)

a) 本剤は本邦において、関節リウマチに関する効能又は効果は承認されていない。

b) 本剤の承認最大用量 (1回量) は375 mg/m²である。

c) 比 (及び90%信頼区間) はパーセンテージで表記した。

C_{max}: 最高血清中濃度、AUC_{last}: 0時間から最終定量可能時間までの血清中濃度-時間曲線下面積、

AUC_{inf}: 0時間から無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積、AUC_{2wk}: 0時間から投与後2週間 (第15日の投与前) までの血清中濃度-時間曲線下面積

注) 本剤の国内で承認された効能又は効果、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) [リツキシマブ後続2] として1回量375mg/m²を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1サイクルあたり1回投与する。

維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) [リツキシマブ後続2] 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。

〈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) [リツキシマブ後続2] 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〉

通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) [リツキシマブ後続2] として1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。

〈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) [リツキシマブ後続2] 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10倍に希釈調製し使用する。

2) 国際共同第Ⅲ相試験 (B3281006 試験) (外国人データを含む)³⁾

CD20 陽性低腫瘍量 FL 患者 393 例 (本剤群 196 例、Rituximab-EU 群 197 例) を薬物動態解析対象集団として、本剤又は Rituximab-EU を第 1 日、第 8 日、第 15 日及び第 22 日に 375 mg/m² の用量で反復静脈内投与したときの血清中濃度を下表に示した。

血清中濃度のトラフ値測定用試料を第 1 日、第 8 日、第 15 日及び第 22 日 (治験薬投与開始前 4 時間以内) に採取した。また、第 1 日及び第 22 日では治験薬の注入完了前 15 分以内に血液試料を採取した。更に、血清中濃度の測定用試料を第 5 週 (第 29 日)、第 13 週、第 26 週、第 39 週及び第 52 週 (採取時間の指定なし) に採取した。

その結果、各来院時の本剤又は Rituximab-EU の血清中濃度は、2 群間でおおむね類似していた。最高血清中濃度 (平均値) が第 22 日の治験薬注入完了前 15 分以内に採取した試料で認められた。また、治験薬投与完了後の来院時での血清中濃度は第 5 週から第 52 週 (治験完了時) まで低下した。これらの結果は、いずれも 2 群間で類似していた。また、日本人患者 51 例 (本剤群 20 例、Rituximab-EU 群 31 例) でも血清中濃度は 2 群間で類似していた。 (「V-5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

本剤及び Rituximab-EU の血清中濃度 (薬物動態解析対象集団、全体集団)

来院日	治験薬投与後時間	本剤群				Rituximab-EU 群			
		n	NALQ	平均値 (CV、%)	中央値 (範囲)	n	NALQ	平均値 (CV、%)	中央値 (範囲)
第 1 日	0 時間	192	4	3104.84 (830)	0.00 (0.0-243000)	195	4	756.73 (1223)	0.00 (0.0-128000)
	3.5 時間	138	128	185994.13 (42)	198000 (0.0-481000)	137	133	200618.76 (36)	198000 (0.0-467000)
第 8 日	0 時間	194	194	70761.03 (28)	71800 (1540-138000)	197	197	67011.83 (32)	68800 (3610-165000)
第 15 日	0 時間	193	193	123894.30 (31)	122000 (33300-410000)	195	195	117438.46 (32)	120000 (14500-218000)
第 22 日	0 時間	194	194	164903.61 (25)	168500 (37800-289000)	193	193	159424.35 (35)	156000 (41400-389000)
	2.5 時間	138	138	354592.03 (27)	359000 (36200-762000)	132	132	351173.48 (31)	340000 (89900-757000)
第 5 週	—	193	193	206477.20 (27)	209000 (65800-335000)	194	193	198907.73 (31)	202000 (0.0-375000)
第 13 週	—	188	187	36887.58 (62)	35600 (0.0-134000)	192	190	33496.71 (64)	31200 (0.0-126000)
第 26 週	—	181	172	3868.45 (138)	2360 (0.0-46500)	185	170	3115.96 (118)	1740 (0.0-18600)
第 39 週	—	171	112	526.70 (171)	227.00 (0.0-6010)	170	104	496.05 (244)	166.50 (0.0-12500)
第 52 週 ^a	—	177	48	703.62 (674)	0.00 (0.0-59900)	188	48	1780.23 (659)	0.00 (0.0-108000)

濃度単位 (ng/mL)

平均値及び中央値 (範囲) は、定量下限値未満の値をゼロに設定して計算した。

—: 採血時間の指定がなかった。

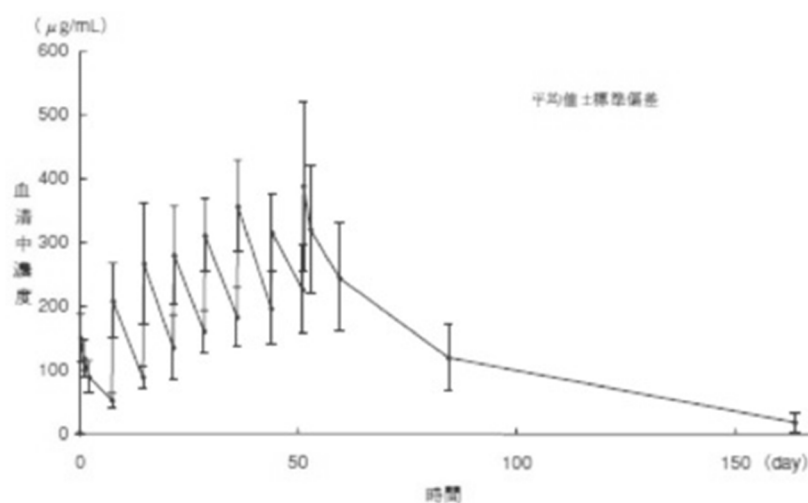
n: 評価可能患者数、NALQ: 定量下限値 (100 ng/mL) を上回った患者数、CV: 変動係数

a. 治療終了/試験終了

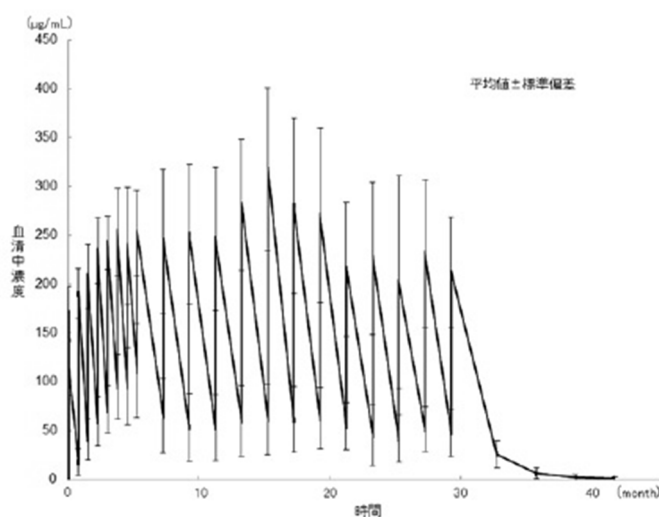
- 3) 国内の CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者に、375mg/m²を週 1 回 4 週又は 8 週投与、及び CHOP レジメン（シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン）との併用による寛解導入療法後にリツキシマブ（遺伝子組換え）製剤維持療法を実施した時の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

投与量 (mg/m ²)	例数	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} (hr)	平均滞留 時間 (hr)	AUC (μg·hr/mL)
375×4 週	8	194.3±58.3	387.8±188.7	517±248	118237±53412
375×8 週	15	445.2±103.0	393.6±185.2	568±267	502147±174273
375×20 回	12	367.0±78.9	344±349	496±504	3370000±714000

Mean±SD



週 1 回 8 回反復投与時の血清中濃度 (n=15)



CHOP レジメン併用後維持療法の血清中濃度 (n=12)

§) 「先行バイオ医薬品」は、リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤を指す。なお、「本剤」はリツキシマブ（遺伝子組換え）[リツキシマブ後続 2]製剤を指す。

(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
本剤の薬物動態は、ノンコンパートメント解析を用いて決定した。

(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) 1) 海外第 I / II 相試験」の項参照

(5) 分布容積
「VII-1. (2) 1) 海外第 I / II 相試験」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
(外国人データを含む)¹⁵⁾

CD20 陽性低腫瘍量 FL 患者を対象に、本剤又は Rituximab-EU を静脈内投与した国際共同第 III 相試験 (B3281006 試験) のうち、治験薬投与を受け、投与後の薬物濃度データが 1 つ以上得られた 386 例の血清中濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を実施し、本剤と Rituximab-EU のそれぞれについて母集団薬物動態モデルを構築した。

(2) パラメータ変動要因
本剤及び Rituximab-EU の薬物動態は、中央コンパートメントからの線形消失過程を伴う線形 2-コンパートメントモデルにより説明され、両製剤の最終モデルにおいて、統計的に有意及び臨床的に意味のある共変量は、クリアランスに対するベースラインの体重及び年齢、並びに中央コンパートメントの分布容積及び末梢コンパートメントの分布容積に対するベースラインの体重であった。

4. 吸収

該当しない

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

「VIII-6. (5) 妊婦」の項参照

(3) 乳汁への移行性

(外国人データ)

多発性硬化症*1 患者 9 例を対象にリツキシマブ 500mg 又は 1000mg の 1 回又は 2 回点滴静注後の乳汁中濃度は $\leq 0.29\mu\text{g/mL}$ 、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。

*1：多発性硬化症は、国内においては効能・効果未承認の疾患である¹⁶⁾。

*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、RID が 10%未満の場合は、乳児への影響は少ないと見積もられている¹⁷⁾。

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

<参考>

「VIII-6. (6) 授乳婦」の項参照

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

腫瘍への移行 (外国人データ)

海外の CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者に、リツキシマブ (遺伝子組換え) 製剤 100、250、500mg/m² (注) を単回点滴静注後、2 週目に腫瘍組織を採取し、リツキシマブ (遺伝子組換え) 製剤と結合した腫瘍細胞数を測定して全腫瘍細胞数に対する割合を算出した。その結果、腫瘍組織への移行は採取した 7 例中 6 例に認め、結合した割合は 30~100%であった。なお、半減期の極めて短かった 1 例 ($t_{1/2}$: 21.2hr) については、腫瘍組織中への移行を認めなかった¹⁸⁾。

注) リツキシマブ (遺伝子組換え) 製剤の承認用量は 375mg/m²である。

(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

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

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

該当資料なし

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、造血器腫瘍、自己免疫疾患、慢性特発性血小板減少性紫斑病及び後天性血栓性血小板減少性紫斑病の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- 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、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
- 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 Al-P 血症等の腫瘍崩壊症候群（tumor lysis syndrome）があらわれ、本症候群に起因した急性腎障害による死亡例及び透析が必要となった患者が報告されている。血液中に大量の腫瘍細胞がある患者において、初回投与後 12～24 時間以内に高頻度に認められることから、急激に腫瘍量が減少した患者では、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。[8.2、11.1.2 参照]
- 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]
- 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>

1.1 先行バイオ医薬品[§]において、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)、並びに自己免疫疾患 (多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎)、慢性特発性血小板減少性紫斑病及び後天性血栓性血小板減少性紫斑病に関する十分な知識・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。

更に、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 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 8.1 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 (先行バイオ医薬品[§]の米国添付文書より) 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

先行バイオ医薬品[§]の臨床第 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、先行バイオ医薬品[§]の国内市販後の使用においても、先行バイオ医薬品[§]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。

●症状

先行バイオ医薬品[§]において、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、生理食塩液、気管支拡張剤、副腎皮質ホルモン剤の投与など) を行うなど適切な処置を行い、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再開する。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。

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

●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

先行バイオ医薬品[§]において、国内で実施された非ホジキンリンパ腫を対象とした市販後の使用成績調査で重篤な腫瘍崩壊症候群発症の発現が認められている。

また、先行バイオ医薬品[§]の国内市販後の使用においても、先行バイオ医薬品[§]との因果関係が否定されない重篤な腫瘍崩壊症候群発症が報告されている。

●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、尿のアルカリ化等〕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、尿のアルカリ化、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再開するが、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）

<https://www.pmda.go.jp/files/000224763.pdf>

1.4 先行バイオ医薬品[§]において、B 型肝炎ウイルス再活性化から B 型肝炎が再燃し、肝不全により死亡に至った症例があることについては、2004 年 11 月に先行バイオ医薬品[§]の添付文書が改訂され注意喚起が行われたが、その後も B 型肝炎の再燃症例が 18 例報告され、そのうち劇症肝炎が 9 例、死亡例が 8 例報告されている（2006 年 12 月 11 日現在）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ため、本項に追加された。併せて、「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項 8.3 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

先行バイオ医薬品[§]において、国内で実施された非ホジキンリンパ腫を対象とした市販後の使用成績調査、及び市販後臨床試験で重篤な B 型肝炎の発現が認められている。

また、先行バイオ医薬品[§]の国内市販後の使用においても、先行バイオ医薬品[§]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。

●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、先行バイオ医薬品[§]において、ウイルスキャリアだけでなく、既往感染（先行バイオ医薬品[§]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、先行バイオ医薬品[§]を投与した場合においても、B型肝炎ウイルス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障害性 T リンパ球により一斉に排除され、肝炎が発症

リツキシマブは 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障害性 T リンパ球には影響を与えないと考えられており、リツキシマブの肝炎発現機序については明確ではない。

一方で、リツキシマブは、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、リツキシマブ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の報告がある¹⁹⁾。

- 1.5 先行バイオ医薬品[§]において、死亡例が報告されているのは、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、苔癬状皮膚炎、小水疱性皮膚炎、剥離性皮膚炎、腫瘍随伴性天疱瘡、悪液質悪化（皮膚潰瘍、口内炎）である。（2010年5月現在）

●発現時期

先行バイオ医薬品[§]において、これら皮膚粘膜症状が発現したのは投与開始後 1～13 週であり、発現時期に一定の傾向は認められていない。

●発現頻度

先行バイオ医薬品[§]の国内の臨床試験、市販後使用成績調査、市販後臨床試験において、皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症等の皮膚粘膜症状の発現は確認されていない。

先行バイオ医薬品[§]の国内市販後の使用においては、先行バイオ医薬品[§]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）

<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1a21.pdf>

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）

<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1a25.pdf>

§) 「先行バイオ医薬品」は、リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤を指す。なお、「本剤」はリツキシマブ（遺伝子組換え）[リツキシマブ後続 2]製剤を指す。

注) リツキシマブ：本剤又は承認国を問わない先行バイオ医薬品の有効成分

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）

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。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」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. 治療に関する項目」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]
- 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]
- 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]
- 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]
- 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]
- 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ス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]
- 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]

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

- 8.8 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]

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉

- 8.9 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^{20）、²¹⁾）を熟読すること。}

<解説>

8.1

●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

先行バイオ医薬品⁸⁾において、実施された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相試験で、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」の項 1.2 参照。

8.2 「VIII-1. 警告内容とその理由」の項 1.3 参照。

8.3 2004年7月に先行バイオ医薬品[§]の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。

先行バイオ医薬品[§]の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先行バイオ医薬品[§]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ている（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、先行バイオ医薬品[§]の投与開始前にHBs抗原が陰性[†]であった患者においても、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）。

† 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>

B型肝炎ウイルス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^{††}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及び及び既往感染の患者（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。

†† B型肝炎治療対策ガイドライン（2019年3月 第3.1版）

日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編

8.4

●発現頻度

先行バイオ医薬品[§]の国内の臨床試験、使用成績調査及び国内市販後の使用において、先行バイオ医薬品[§]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。

●観察項目

リツキシマブ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」の項 11.1.4 参照)

8.5

●発現頻度

先行バイオ医薬品[§]の国内外の臨床試験、使用成績調査及び国内市販後の使用において、先行バイオ医薬品[§]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。

●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、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」の項 11.1.6 参照)

8.6 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、先行バイオ医薬品[§]において、免疫グロブリン値が減少した症例が報告されている。

●発現時期

先行バイオ医薬品[§]の国内市販後に報告された190例のうち、発現日までの期間が算出できる155例における感染原因別の発現時期を示す。

感染原因	症例数 ^{*1}	発現時期 ^{*2}	
		中央値(日)	範囲
ウイルス	54	66	1日～1年7ヵ月
細菌	28	30	4日～1年
真菌	33	90	8日～1年
原虫	11	319	—
不明	49	34	1日～286日

*1：重複感染例が存在するため、各原因の和は155例と一致しない。

*2：先行バイオ医薬品[§]投与開始から発現までの期間

●発現頻度

感染症を生じる可能性があるため、患者の状態を十分に観察すること。

先行バイオ医薬品[§]の国内の臨床第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。

●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一次防御及びリンパ球による二次防御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、上記防御機構が破綻し、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

先行バイオ医薬品[§]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である「ANCA関連血管炎の診療ガイドライン 2017（厚生労働省難治性疾患克服研究事業、2017年2月発行）」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。

8.7

●発現時期

先行バイオ医薬品[§]の国内における消化管穿孔・閉塞の発現症例数と発現中央値は、以下のとおりである。

内訳	症例数	リツキシマブ投与開始からの発現時期*	
		中央値（日）	範囲
消化管穿孔	29	8.5	1日～190日
腸閉塞	8	20	7日～115日
イレウス	13	42	1日～179日
消化管狭窄	15	60.8	12日～約10ヵ月

*：リツキシマブ投与開始から発現までの期間

●発現頻度

先行バイオ医薬品[§]の国内市販後の使用において、先行バイオ医薬品[§]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。

●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、リツキシマブや化学療法剤等の薬物治療を行うと、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る。

●対処法

リツキシマブ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。

8.8 海外にて、先行バイオ医薬品[§]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（先行バイオ医薬品[§]の2回投与後に血小板数が $1,021 \times 10^9$ に増加²²⁾）。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。

8.9 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先行バイオ医薬品[§]において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）」^{20）、21)}は下記 URL で確認することができる。

（成人）

https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/kaihatsuyousei/dl/list120423-rep-II263.pdf

（小児）

https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/kaihatsuyousei/dl/list120423-rep-II264.pdf

§) 「先行バイオ医薬品」は、リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤を指す。なお、「本剤」はリツキシマブ（遺伝子組換え）[リツキシマブ後続 2]製剤を指す。

注) リツキシマブ：本剤又は承認国を問わない先行バイオ医薬品の有効成分

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]

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]

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]

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]

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]

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

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、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>

9.1.1 「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項 11.1.10 参照。

9.1.2 先行バイオ医薬品[§]の外国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先行バイオ医薬品[§]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先行バイオ医薬品[§]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 先行バイオ医薬品[§]の外国での市販後の使用において、HBs抗体陽性患者に先行バイオ医薬品[§]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。

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」の項 1.4 参照。

9.1.4 先行バイオ医薬品[§]の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ことから設定した。また、先行バイオ医薬品[§]の外国の市販後の使用において、HBs抗体陽性患者への投与後、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。

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。

なお、B型肝炎の再燃については「Ⅷ-1. 警告内容とその理由」の項 1.4 参照。

9.1.5 「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項 11.1.6 参照。

9.1.6、9.1.7 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。

9.1.8 先行バイオ医薬品[§]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認められている（先行バイオ医薬品[§]の国内の臨床第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。

§) 「先行バイオ医薬品」は、リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤を指す。なお、「本剤」はリツキシマブ（遺伝子組換え）[リツキシマブ後続2]製剤を指す。

(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。先行バイオ医薬品[§]の国内市販後では、妊婦への先行バイオ医薬品[§]投与後、出生児における末梢血リンパ球の減少が5例報告されている（2017年3月現在）。

§) 「先行バイオ医薬品」は、リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤を指す。なお、「本剤」はリツキシマブ（遺伝子組換え）[リツキシマブ後続2]製剤を指す。

(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。

<解説>

ヒト IgG は乳汁中へ移行するといわれており、本剤についてもヒト IgG と同様に乳汁中への移行することが報告されていることから設定した¹⁶⁾。

(7) 小児等

9.7 小児等

〈B 細胞性非ホジキンリンパ腫、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、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〉

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。

<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
- ・ 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
- ・ 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、先行バイオ医薬品[§]の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。

§) 「先行バイオ医薬品」は、リツキシマブ (遺伝子組換え) 製剤を指す。なお、「本剤」はリツキシマブ (遺伝子組換え) [リツキシマブ後続 2] 製剤を指す。

(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

設定されていない

(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、先行バイオ医薬品[§]の国内の臨床第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

先行バイオ医薬品[§]の米国の臨床試験において、無治療健康群と比較し、先行バイオ医薬品[§]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、同じく先行バイオ医薬品[§]の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、先行バイオ医薬品[§]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。

本剤投与後に不活化ワクチンを接種した場合、ワクチンの効果を減弱するおそれがあるため、本剤治療時のワクチン接種時期に留意すること。

*¹ 関節リウマチは、本剤においては効能又は効果未承認の疾患である。

●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）

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

先行バイオ医薬品[§]の外国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 80/40 mmHg まで低下した症例等が報告されている。また、先行バイオ医薬品[§]の国内の臨床第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」の項 11. 1. 13 参照)

§) 「先行バイオ医薬品」は、リツキシマブ (遺伝子組換え) 製剤を指す。なお、「本剤」はリツキシマブ (遺伝子組換え) [リツキシマブ後続 2] 製剤を指す。

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、急性呼吸促進症候群、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、8. 1、9. 1. 2 参照]

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]

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]

11.1.4 肝機能障害、黄疸 (頻度不明)

AST 上昇 (13.0%)、ALT 上昇 (13.3%)、Al-P 上昇 (5.3%)、総ビリルビン上昇 (5.0%) 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]

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]

11.1.6 血球減少

汎血球減少（頻度不明）、白血球減少（54.7%）、好中球減少（51.7%）、無顆粒球症（頻度不明）、血小板減少（18.3%）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]

11.1.7 感染症（43.7%）

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]

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。

11.1.9 間質性肺炎（頻度不明）

11.1.10 心障害（15.7%）

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]

11.1.11 腎障害（頻度不明）

血清クレアチニン上昇（1.3%）、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。

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]

11.1.13 血圧下降（9.0%）

一過性の血圧下降が発現することがある。[10.2 参照]

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 ヶ月までの間に、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>

副作用の発現頻度は、承認時の臨床試験の結果に基づいて記載した。なお、承認時の臨床試験で発現していないが先行バイオ医薬品[§]で認められており、本剤で注意が必要な副作用については頻度不明とした。

11.1.1 本剤の国際共同第Ⅲ相試験（B3281006 試験）において血管浮腫が0.5%に認められた³⁾。

先行バイオ医薬品[§]の米国添付文書によると、infusion reactionのうちアナフィラキシー様症状、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他覚症状の観察を十分に行い、アナフィラキシー、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7.1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」の項1.2参照。

11.1.2 「Ⅷ-1. 警告内容とその理由」の項1.3参照。

11.1.3 「Ⅷ-1. 警告内容とその理由」の項1.4及び「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」の項8.3参照。

11.1.4 先行バイオ医薬品[§]の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先行バイオ医薬品[§]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された（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先行バイオ医薬品[§]の追加臨床第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、適切な処置を行うこと。

11.1.5 「Ⅷ-1. 警告内容とその理由」の項1.5参照。

11.1.6 本剤の国際共同第Ⅲ相試験（B3281006 試験）において白血球減少が2.0%、好中球減少が2.0%に認められた³⁾。

①血球減少

先行バイオ医薬品[§]の国内の臨床第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。

●推定機序

リツキシマブは、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CD20陽性細胞しか傷害を受けないと考えられていたが、先行バイオ医薬品[§]の臨床第Ⅱ相試験において、好中球や血小板の減少が観察された。

リツキシマブ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

先行バイオ医薬品[§]の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、先行バイオ医薬品[§]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された（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）。

③遅発性好中球減少

好中球減少については、先行バイオ医薬品[§]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、先行バイオ医薬品[§]の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）

11.1.7 本剤の国際共同第Ⅲ相試験（B3281006 試験）において感染症が0.5%に認められた²⁾。

先行バイオ医薬品[§]において、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先行バイオ医薬品[§]において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」の項8.6参照。

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先行バイオ医薬品[§]の海外臨床試験において、先行バイオ医薬品[§]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%で発現し、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）^{*1}を対象とした先行バイオ医薬品[§]の国内臨床第Ⅲ相試験においては、先行バイオ医薬品[§]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。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）、歯肉感染（1例）が認められた。

*1 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）は、本剤においては効能又は効果未承認の疾患である。

●発現時期

先行バイオ医薬品[§]の国内市販後に報告された重篤な感染症（肝炎ウイルスを除く）は257例^{*1}報告されている。257例中230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。257例のうち、発現日までの期間が算出できる198例における病原体感染原因別の発現時期を示す。

感染原因	症例数 ^{*2}	発現時期 ^{*3}	
		中央値（日）	範囲
ウイルス	75	95	1日～3年
細菌	42	36.5	4日～1年
真菌	38	87.5	8日～1年
原虫	2	175	31日～319日
不明	60	38.5	1日～286日

*1：重複感染例が存在するため、各病原体の和は257例と一致していない。

*2：重複感染例が存在するため、各病原体の和は198例と一致していない。

*3：リツキシマブ投与開始から発現までの期間

●発現頻度

先行バイオ医薬品[§]の国内外の臨床試験、使用成績調査及び国内市販後の使用において、先行バイオ医薬品[§]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。

●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一次防御及びリンパ球による二次防御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、上記防御機構が破綻し、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、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。

11.1.8 進行性多巣性白質脳症（PML：progressive multifocal leukoencephalopathy）は、健康人の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。先行バイオ医薬品[§]において、2006年12月米国にて「全身性エリテマトーデス（SLE）^{*1}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。

更に、先行バイオ医薬品[§]の国内の市販後においてもPML発症が報告されたため、重大な副作用に本項目が新設され、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）。

*1 全身性エリテマトーデス、関節リウマチは、本剤においては効能又は効果未承認の疾患である。

●発現時期

先行バイオ医薬品[§]の国内の市販後に報告された40例のうち、先行バイオ医薬品[§]投与開始から発現までの期間が判明している24例についての発現までの中央値は320日（約2ヵ月～約6年以上）であった。

●発現頻度

先行バイオ医薬品[§]の国内の臨床試験、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。

先行バイオ医薬品[§]の国内市販後においては、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が報告されており、再審査期間以降も先行バイオ医薬品[§]との因果関係が否定されないPMLが報告されている。

●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。

- 11.1.9 先行バイオ医薬品[§]の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、先行バイオ医薬品[§]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先行バイオ医薬品[§]の初回投与後だけでなく、先行バイオ医薬品[§]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」の項が追加された（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）。

●発現頻度

先行バイオ医薬品[§]の国内市販後の使用において、先行バイオ医薬品[§]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。

●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。

- 11.1.10 先行バイオ医薬品[§]の外国の市販後の使用において、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

先行バイオ医薬品[§]の国内の臨床試験及び国内市販後の使用において、先行バイオ医薬品[§]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。

11.1.11 先行バイオ医薬品[§]の外国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。

●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

先行バイオ医薬品[§]の国内の臨床試験及び国内市販後の使用において、先行バイオ医薬品[§]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。

腫瘍崩壊症候群については「VIII-1. 警告内容とその理由」の項 1.3 参照。

11.1.12 先行バイオ医薬品[§]の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、先行バイオ医薬品[§]の国内市販後において、消化管閉塞についても報告があるが、先行バイオ医薬品[§]との因果関係が強く疑われる症例はなかった。しかし先行バイオ医薬品[§]の海外添付文書（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。

（「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項 8.7 参照）

11.1.13 先行バイオ医薬品[§]の外国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 80/40 mmHg まで低下した症例などが報告されている。また、先行バイオ医薬品[§]の国内の臨床第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、適切な症状を行うこと。

●発現頻度

先行バイオ医薬品[§]の国内の臨床試験及び国内市販後の使用において、先行バイオ医薬品[§]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。

11.1.14

①可逆性後白質脳症症候群（Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome : RPLS）

先行バイオ医薬品[§]において、国内でも因果関係が否定できない症例が 2 例報告されているため、本項目に追記された（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）。

●発現頻度

先行バイオ医薬品[§]の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。

先行バイオ医薬品[§]の国内市販後の使用においては、先行バイオ医薬品[§]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²³⁾。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>

②脳神経障害

先行バイオ医薬品[§]の外国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 ヶ月までであり、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。

§) 「先行バイオ医薬品」は、リツキシマブ (遺伝子組換え) 製剤を指す。なお、「本剤」はリツキシマブ (遺伝子組換え) [リツキシマブ後続 2] 製剤を指す。

注) リツキシマブ：本剤又は承認国を問わない先行バイオ医薬品の有効成分

(2) その他の副作用

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（28.7%）、鼻炎（24.7%）、口腔咽頭不快感（15.3%）、咳、呼吸障害	喘鳴、鼻出血	
循環器	血圧上昇（17.3%）、頻脈（11.3%）、潮紅	動悸、血管拡張、末梢性虚血、徐脈	
消化器	悪心・嘔吐（23.0%）、腹痛（11.7%）、口内炎（11.7%）、食欲不振、下痢	口内乾燥、便秘、しぶり腹	
過敏症	発熱（47.3%）、悪寒（21.7%）、発疹（20.3%）、そう痒（19.3%）、ほてり（15.3%）、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（39.3%）、倦怠感（23.7%）、虚脱感（22.7%）、頭痛（20.7%）、多汗（11.0%）、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（27.7%）	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（13.3%）、AST 上昇（13.0%）、Al-P 上昇、総ビリルビン上昇		
その他	CRP 上昇（23.6%）、LDH 上昇（15.0%）、総蛋白減少、尿酸値上昇、結膜炎、帯状疱疹	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、先行バイオ医薬品の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、ABO血液型不適合腎移植に対する一般臨床試験を基に集計した。

<解説>

副作用の発現頻度は、承認時の臨床試験の結果に基づいて記載した。なお、承認時の臨床試験で発現していない副作用については、頻度不明とした。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国際共同第Ⅲ相試験（B3281006 試験）の本剤投与群で発現した副作用の集計結果を以下に示した。なお、有害事象は MedDRA21.0 版でコーディングし、日本語訳は MedDRA/J 21.0 版を用いた。

器官分類／副作用用語	N=196 n (%)	器官分類／副作用用語	N=196 n (%)
副作用	86 (43.9)	鼻部不快感	1 (0.5)
その他	19 (9.7)	鼻閉	2 (1.0)
ざ瘡	1 (0.5)	冷感	1 (0.5)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.5)	嚥下痛	1 (0.5)
陰部ヘルペス	1 (0.5)	蕁麻疹	2 (1.0)
過角化	1 (0.5)	呼吸器	24 (12.2)
回転性めまい	1 (0.5)	咽喉刺激感	14 (7.1)
外陰腔の炎症	1 (0.5)	咽喉頭炎	4 (2.0)
外陰腔痛	1 (0.5)	咳	4 (2.0)
関節硬直	1 (0.5)	気管支炎	1 (0.5)
口腔ヘルペス	1 (0.5)	気道感染	1 (0.5)
耳鳴	1 (0.5)	呼吸困難	3 (1.5)
処置後出血	1 (0.5)	呼吸障害	1 (0.5)
髄膜腫	1 (0.5)	口腔咽頭不快感	3 (1.5)
性器灼熱感	1 (0.5)	鼻炎	1 (0.5)
精巣痛	1 (0.5)	副鼻腔炎	1 (0.5)
帯状疱疹	1 (0.5)	副鼻腔粘膜炎	1 (0.5)
聴力低下	1 (0.5)	循環器	7 (3.6)
転倒	1 (0.5)	リンパ浮腫	1 (0.5)
尿路感染	2 (1.0)	高血圧	1 (0.5)
排尿困難	1 (0.5)	潮紅	1 (0.5)
閉経	1 (0.5)	動悸	4 (2.0)
腔出血	1 (0.5)	消化器	19 (9.7)
鼠径部痛	1 (0.5)	悪心・嘔吐	7 (3.6)
アナフィラキシー様症状、肺障害、心障害	1 (0.5)	下痢	7 (3.6)
血管浮腫	1 (0.5)	鼓腸	1 (0.5)
過敏症	61 (31.1)	口唇炎	1 (0.5)
くしゃみ	1 (0.5)	歯の障害	1 (0.5)
そう痒症	13 (6.6)	歯肉腫脹	1 (0.5)
サイトカイン放出症候群	1 (0.5)	消化不良	2 (1.0)
悪寒	3 (1.5)	腸炎	1 (0.5)
咽喉乾燥	1 (0.5)	腹痛	6 (3.1)
咽頭異常感覚	2 (1.0)	便秘	3 (1.5)
咽頭浮腫	1 (0.5)	慢性胃炎	1 (0.5)
関節痛	2 (1.0)	精神神経系	5 (2.6)
胸部不快感	1 (0.5)	傾眠	1 (0.5)
筋緊張低下	1 (0.5)	不安	2 (1.0)
筋骨格不快感	1 (0.5)	不眠症	1 (0.5)
筋肉痛	4 (2.0)	浮動性めまい	1 (0.5)
口腔咽頭痛	1 (0.5)	嗜眠	1 (0.5)
口腔内不快感	1 (0.5)	全身状態	17 (8.7)
紅斑	5 (2.6)	胸痛	1 (0.5)
耳の障害	1 (0.5)	倦怠感	2 (1.0)
耳不快感	2 (1.0)	頭痛	6 (3.1)
灼熱感	1 (0.5)	疲労	5 (2.6)
注入に伴う反応	49 (25.0)	無力症	5 (2.6)
頭重	1 (0.5)	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	7 (3.6)
熱感	2 (1.0)	リンパ球減少	2 (1.0)
背部痛	1 (0.5)	好中球減少	4 (2.0)
発疹	11 (5.6)	白血球減少	4 (2.0)
発熱	9 (4.6)		
皮膚病変	1 (0.5)		

承認時までの臨床試験成績の集計

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

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 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) 日本人の 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^{6)、7)、24)}。

(2) 外国人の 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)

国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。

〈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²⁵⁾。[8.8 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。

先行バイオ医薬品[§]の国内の臨床第 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%) に、また先行バイオ医薬品[§]の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²⁶⁾。また、先行バイオ医薬品[§]の国内の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先行バイオ医薬品[§]が投与された 54 例中 7 例 (13.0%) に HACA が検出されている。これらの症例のうち、国内 2 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質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、先行バイオ医薬品[§]の慢性リンパ性白血病患者を対象とした国内臨床試験、及び ABO 血液型不適合腎移植患者を対象とした国内臨床試験においては、HACA は検出されなかった。

15.1.2 海外において、先行バイオ医薬品[§]を慢性特発性血小板減少性紫斑病の患者に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²⁵⁾。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」の項 8.8 参照)

§) 「先行バイオ医薬品」は、リツキシマブ (遺伝子組換え) 製剤を指す。なお、「本剤」はリツキシマブ (遺伝子組換え) [リツキシマブ後続 2] 製剤を指す。

(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」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²⁷⁾

雌雄カニクイザル (n=3/性/群) に本剤又は Rituximab-EU を 0 (溶媒対照)、2、10 又は 20 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき、各投与群で死亡例は認められず、忍容性は良好であり、本剤と Rituximab-EU の忍容性、トキシコキネティクス及び抗薬物抗体産生は類似していた。

試験系	投与経路	観察期間	被験物質	用量 (mg/kg)	主な所見*
雌雄 カニクイ ザル	静脈内 (急速静脈 内投与)	13 週間	本剤又は Rituximab -EU	0、2、10、 20	本剤に関連する毒性変化なし。本 剤及び Rituximab-EU 投与群で末 梢血の B 細胞の減少又は枯渇が 認められたが、回復性が示唆され た。

*：本試験の検査・観察項目は一般状態観察、生死確認、体重及び摂餌量測定、TK 測定、抗薬物抗体測定、臨床病理検査及び免疫表現型検査である。

(2) 反復投与毒性試験²⁷⁾

雌雄カニクイザル (n=7/性/群) に本剤又は Rituximab-EU を 0 (溶媒対照) 又は 20 mg/kg の用量で 4 週間 (週 1 回、計 5 回) 静脈内投与したとき、各投与群で死亡例は認められず、毒性変化が認められなかったことから、本試験の無毒性量はともに 20 mg/kg と考えられた。本剤と Rituximab-EU の忍容性及びトキシコキネティクス及び抗薬物抗体産生は類似していた。

試験系	投与経路	観察期間	被験物質	用量 (mg/kg/回)	主な所見
雌雄 カニクイ ザル	静脈内 (急速静脈 内投与)	4 週間 (1 回/週) 回復期間 13 週間	本剤又は Rituximab -EU	0、20	本剤に関連する毒性変化なし。 本剤及び Rituximab-EU 投与群 で脾臓重量の低下、末梢血、脾 臓及びリンパ節における B 細胞 の減少又は枯渇並びにそれに 伴う脾臓及びリンパ節におけ る細胞充実性の低下が認めら れたが、回復性が示唆された。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

<参考>

探索的試験：一塩基多型 (SNP) 解析²⁸⁾ (サル)

ヒトでは、特定の遺伝子の多型がリツキシマブの治療効果に影響することが報告されている。

カニクイザルに本剤又は Rituximab-EU を投与した単回投与毒性試験又は反復投与毒性試験において、投与終了後の B 細胞数の変化や抗薬物抗体産生には個体差がみられた。そこで、これらの試験の B 細胞数及び抗薬物抗体の抗体価の最終測定時点 (単回投与試験：試験 92 日の B 細胞数及び試験 85 日の抗薬物抗体の抗体価、反復投与試験：回復性試験 92 日の B 細胞数及び回復性試験 84 日の抗薬物抗体の抗体価) の結果を用い、B 細胞数の回復及び抗薬物抗体の抗体価の個体差と SNP の相関性について検討した。

その結果、カニクイザルにおける *CD95*、*IFN γ RII* 及び *Fc γ RIII* 遺伝子の SNP と、本剤又は Rituximab-EU を投与したときの CD3⁻CD20⁺ B 細胞数、CD3⁻CD19⁺ B 細胞数及び抗薬物抗体の抗体価には遺伝学的な関連があることが示唆された (p<0.05)。しかしながら、カニクイザルにおけるこれらの SNP の機能的な影響、及び SNP が B 細胞数や抗薬物抗体の抗体価に影響する機序は不明である。本検討の結果が安全性評価に影響するとは考えられなかった。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：リツキシマブ BS 点滴静注 100 mg 「ファイザー」 生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}
リツキシマブ BS 点滴静注 500 mg 「ファイザー」 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：リツキシマブ（遺伝子組換え）[リツキシマブ後続 2] 該当しない

2. 有効期間

有効期間：24 ヶ月（最終年月を外箱等に記載）
（「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

3. 包装状態での貯法

貯 法：凍結を避け、冷所（2～8℃）に保存する。

4. 取扱い上の注意

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

該当しない

(3) 調剤時の留意点について

「VIII-11. 適用上の注意」の項参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり
その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分：リツキシマブ点滴静注 100 mg・500 mg（全薬工業株式会社）、リツキシマブ BS 点滴静注
100 mg・500 mg 「KHK」（サンド株式会社）
同 効 薬：オファツムマブ（遺伝子組換え）、オビヌツズマブ（遺伝子組換え）

7. 国際誕生年月日

2019年7月23日

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

販売名	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
リツキシマブ BS 点滴静注 100 mg 「ファイザー」	2019年9月20日	30100AMX00259	2019年11月27日	2020年1月20日
リツキシマブ BS 点滴静注 500 mg 「ファイザー」	2019年9月20日	30100AMX00260	2019年11月27日	2020年1月20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

効能又は効果追加	用法及び用量追加	追加年月日
○慢性特発性血小板減少性紫斑病 ○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	<p>〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管 炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病〉 通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組 換え) [リツキシマブ後続2] として1回量 375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。 〈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) [リツキシマブ後続2] 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10倍に希釈調製し使用する。</p>	2020年8月5日
○後天性血栓性血小板減少性紫斑病	<p>〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管 炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、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) [リツキシマブ後続2] として1回量 375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。</p>	2020年11月18日

(下線部が追加箇所)

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

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）の一部を改正した平成 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	レセプト電算処理 システム用コード
リツキシマブBS 点滴静注100 mg 「ファイザー」	4291451A1028	4291451A1028	199061401	629906101
リツキシマブBS 点滴静注500 mg 「ファイザー」	4291451A2024	4291451A2024	199062101	629906201

14. 保険給付上の注意

本剤は、保険診療上の後発医薬品に該当する。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 平成 21 年 3 月 4 日付「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」 [L20170323020]
薬食審査発第 0304007 号
- 2) 社内資料：海外第 I / II 相試験 [L20190527003]
- 3) 社内資料：国際共同第 III 相試験 [L20190527004]
- 4) Cheson BD, et al. : J Clin Oncol. 2007 ; 25 (5) : 579-586 (PMID : 17242396) [L20190527008]
- 5) Miettinen OS, et al. : Stat Med. 1985 ; 4 (2) : 213-226 (PMID : 4023479) [L20190122006]
- 6) Igarashi T, et al. : Ann Oncol. 2002 ; 13 (6) : 928-943 (PMID : 12123339)
- 7) Igarashi T, et al. : Int J Hematol. 2001 ; 73 (2) : 213-221 (PMID : 11372734)
- 8) Stone J, et al. : N Engl J Med. 2010 ; 363 (3) : 221-232 (PMID : 20647199)
- 9) 社内資料：海外第 I / II 相試験 (B3281001 試験) の延長試験 (B3281004 試験) [L20190919001]
- 10) Jaglowski SM, et al. : Blood. 2010 ; 116(19) : 3705-3714 (PMID : 20610811) [L20190527011]
- 11) Weiner GJ, : Semin Hematol. 2010 ; 47(2) : 115-123 (PMID : 20350658) [L20190527012]
- 12) Byrd JC, et al. : Blood. 2002 ; 99(3) : 1038-1043 (PMID : 11807010) [L20190527010]
- 13) 社内資料： *In vitro* 薬効薬理試験 [L20190527005]
- 14) Bruhns P, et al. : Blood. 2009 ; 113(16) : 3716-3725 (PMID : 19018092) [L20190918015]
- 15) 社内資料：薬物体内動態母集団解析 [L20190919002]
- 16) Krysko KM, et al. : Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2020;7(1):e637
(PMID : 31719115)
- 17) Shinya Ito: N Engl J Med. 2000 Jul 13;343(2):118-26. (PMID 10891521)
- 18) 「IDEC-C2B8 単回投与時の薬物動態と腫瘍移行性」 (リツキサン®点滴静注：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)
- 19) Tsutsumi Y, et al. : Leuk Lymphoma. 2004 ; 45(3) : 627-629 (PMID: 15160930) [L20190918016]
- 20) 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 [L20190527013]
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））
- 21) 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 [L20190527014]
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））
- 22) Giagounidis AA, et al. : Eur J Haematol. 2002 ; 69 (2) : 95-100 (PMID : 12366712)
- 23) Hinchey J, et al. : N Engl J Med. 1996 ; 334(8):494-500 (PMID: 8559202) [L20190226003]
- 24) Tobinai K, et al. : Ann Oncol. 1998 ; 9 (5) : 527-534 (PMID : 9653494)
- 25) Alasfoor K, et al. : Ann Hematol. 2009 ; 88 (3) : 239-243 (PMID : 18704420)
- 26) 米国添付文書 2001
- 27) 社内資料：非臨床試験（毒性試験） [L20190527006]
- 28) 社内資料：一塩基多型 (SNP) 解析 (サル) [L20190919003]

2. その他の参考文献

- 1) 社内資料：品質特性解析試験 [L20190527007]

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2019年7月に米国にて承認を取得した。2021年7月20日現在、米国、欧州各国、ブラジルで発売されている。

米国の添付文書

国名	米国
会社名	Pfizer Inc.
販売名	RUXIENCE
剤形・規格	注射剤：100 mg/10 mL (10 mg/mL) and 500 mg/50 mL (10 mg/mL)
承認年月日	2019年7月
効能・効果	<p>非ホジキンリンパ腫 (NHL) 本剤の適応は、以下の成人患者における治療である。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・再発又は難治性、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B 細胞非ホジキンリンパ腫 (NHL) 患者に対する単剤投与 ・未治療のろ胞性、CD20 陽性、B 細胞 NHL 患者に対する初回化学療法との併用投与、及びリツキシマブ併用化学療法で完全又は部分奏効した患者に対する単剤維持療法 ・非進行性 (安定状態を含む) の低悪性度、CD20 陽性、B 細胞 NHL 患者に対するシクロホスファミド、ビンクリスチン及びプレドニゾン (CVP) による初回化学療法後の単剤投与 ・未治療の CD20 陽性、びまん性大細胞型 B 細胞 NHL (DLBCL) 患者に対してシクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾン (CHOP) による化学療法又はその他のアントラサイクリン系化学療法との併用投与 <p>慢性リンパ性白血病 (CLL) 本剤の適応は、フルダラビン及びシクロホスファミド (FC) と併用した未治療及び既治療の CD20 陽性慢性リンパ性白血病 (CLL) を有する成人患者における治療である。</p> <p>多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) 及び顕微鏡的多発血管炎 (MPA) 本剤の適応は、グルココルチコイドと併用した多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) 及び顕微鏡的多発血管炎 (MPA) を有する成人患者における治療である。</p>
用法・用量	<p>非ホジキンリンパ腫患者に対する推奨用量 推奨用量は 375 mg/m² であり、以下のスケジュールにより静脈内投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・再発又は難治性、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B 細胞 NHL 患者 1 週間間隔で、4 回又は 8 回投与する。 ・再発又は難治性、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B 細胞 NHL 患者に対する再投与 1 週間間隔で、4 回投与する。 ・未治療のろ胞性、CD20 陽性、B 細胞 NHL 患者 化学療法の各サイクルの第 1 日目に投与し、最大で 8 回投与する。本剤と化学療法の併用投与後に完全又は部分奏効がみられた患者では、その 8 週間後より本剤の維持投与を開始する。本剤を 8 週ごとに 12 回単剤投与する。 ・初回 CVP 化学療法後の非進行、低悪性度、CD20 陽性、B 細胞 NHL 患者

	<p>6～8 サイクルの CVP 化学療法終了後、6 ヶ月ごとに 1 週間間隔で 4 回、最大で 16 回投与する。</p> <p>・DLBCL 患者 化学療法の各サイクルの第 1 日目に投与し、最大で 8 回投与する。</p> <p>慢性リンパ性白血病患者に対する推奨用量</p> <p>・FC 化学療法の開始前日に 375 mg/m²、その後サイクル 2～6 の第 1 日目（28 日ごと）に 500 mg/m²を投与する。</p> <p>非ホジキンリンパ腫治療でのゼヴァリン®の前投与で使用する場合の推奨用量</p> <p>・ゼヴァリンの投与方法の一部として使用する場合、ゼファリンの添付文書に従い、本剤 250 mg/m²を投与する。</p> <p>・ゼヴァリンの投与方法に関する詳細な処方情報については、ゼヴァリンの添付文書を参照のこと。</p> <p>多発血管炎性肉芽腫症（GPA）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）患者に対する推奨用量</p> <p>活動性 GPA/MPA の成人患者に対する寛解導入療法</p> <p>・活動性 GPA 患者又は MPA 患者に対して本剤 375 mg/m²を週 1 回、4 週間点滴静注する。</p> <p>・メチルプレドニゾロン 1000 mg/日（又はそれに相当するグルココルチコイド）を 1～3 日間静脈内投与した後、臨床的な必要性に応じてプレドニゾンを経口投与することが推奨される。この投与方法は本剤投与開始前の 14 日以内又は本剤投与開始時に開始し、本剤投与中及び 4 週間の寛解導入期間後も継続すること。</p> <p>寛解導入療法により疾患コントロールが得られた活動性 GPA/MPA の成人患者に対する再投与</p> <p>・本剤 500 mg を 2 週間間隔で 2 回点滴静注した後、臨床評価に基づきその後 6 ヶ月ごとに本剤 500 mg を点滴静注する。</p> <p>・リツキシマブ製剤により活動性疾患の寛解導入療法を実施していた場合、本剤による再投与はリツキシマブ製剤の最終投与後 24 週以内、又は臨床評価に基づき開始する。ただし、リツキシマブ製剤の最終投与後 16 週以降に開始すること。</p> <p>・他の標準的な免疫抑制剤により活動性疾患の寛解導入療法を実施していた場合、本剤による再投与は疾患コントロールの達成後 4 週以内に開始すること。</p>
--	--

(2020 年 12 月現在)

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。

【効能又は効果】

- CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫
- 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
- 慢性特発性血小板減少性紫斑病
- 後天性血栓性血小板減少性紫斑病
- インジウム (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

※CD : cluster of differentiation

【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) [リツキシマブ後続 2] として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1 サイクルあたり 1 回投与する。

維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) [リツキシマブ後続 2] として 1 回量 375 mg/m² を点滴静注する。投与間隔は 8 週間を目安とし、最大投与回数は 12 回とする。

〈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) [リツキシマブ後続 2] 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〉

通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) [リツキシマブ後続 2] として 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。

〈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) [リツキシマブ後続 2] として 250 mg/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 10 倍に希釈調製し使用する。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、オーストラリアの分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関連する注意

9.4 生殖能を有する者

設定されていない

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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年5月)	<p>Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u> Based on human data, rituximab products can cause adverse developmental outcomes including B-cell lymphocytopenia in infants exposed in-utero. 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.</p> <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p><i>Fetal/Neonatal Adverse Reactions</i> Observe newborns and infants for signs of infection and manage accordingly.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Human Data</i> 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.</p> <p>Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u> There are no data on the presence of rituximab products in human milk, the effect on the breastfed child, or the effect on milk production. However, rituximab is detected in the milk of lactating cynomolgus monkeys, and IgG is present in human milk. Because of the potential of serious adverse reactions in the breastfed child, advise women not to breastfeed during treatment with RUXIENCE and for at least 6 months after the last dose.</p> <p>Females and Males of Reproductive Potential</p> <p><u>Contraception</u> Rituximab products can cause fetal harm when administered to a pregnant woman.</p> <p><i>Females</i> Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with RUXIENCE and for at least 12 months after the last dose.</p>
オーストラリアの 分類	<p>分類：C (2021年4月)</p> <p><参考：分類の概要> <u>オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)</u></p> <p>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.</p>

(2) 小児に関する海外情報

本邦における「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、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、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〉

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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年5月)	<p>Pediatric Use</p> <p>The safety and effectiveness of rituximab products have not been established in pediatric patients with NHL or CLL.</p>
欧州の SPC (2021年5月)	<p><i>Paediatric population</i></p> <p><u>Non-Hodgkin's lymphoma</u></p> <p>In paediatric patients from ≥ 6 months to < 18 years of age with previously untreated, advanced stage CD20 positive DLBCL/BL/BAL/BLL, Ruxience should be used in combination with systemic Lymphome Malin B (LMB) chemotherapy. The recommended dosage of Ruxience is 375 mg/m^2 BSA, administered as an IV infusion. No Ruxience dose adjustments, other than by BSA, are required.</p> <p>The safety and efficacy of rituximab in paediatric patients ≥ 6 months to < 18 years of age has not been established in indications other than previously untreated advanced stage CD20 positive DLBCL/BL/BAL/BLL. Only limited data are available for patients under 3 years of age.</p> <p>Ruxience should not be used in paediatric patients from birth to < 6 months of age with CD20 positive diffuse large B-cell lymphoma.</p> <p><u>Granulomatosis with polyangiitis (GPA) and microscopic polyangiitis (MPA)</u></p> <p><i>Induction of remission</i></p> <p>The recommended dosage of Ruxience for induction of remission therapy in paediatric patients with severe, active GPA or MPA is 375 mg/m^2 BSA, administered as an IV infusion once weekly for 4 weeks.</p> <p>The safety and efficacy of rituximab in paediatric patients (≥ 2 to < 18 years of age) has not been established in indications other than severe, active GPA or MPA.</p> <p>Ruxience should not be used in paediatric patients less than 2 years of age with severe, active GPA or MPA as there is a possibility of an inadequate immune response towards childhood vaccinations against common, vaccine preventable childhood diseases (e.g. measles, mumps, rubella, and poliomyelitis).</p>

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

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

品質特性の同等性／同質性評価試験¹⁾

本剤は品質特性の同等性／同質性評価試験において、Rituximab-EU との同等性／同質性が確認された。評価結果の一部を以下に示す。

Rituximab-EU : MabThera® [欧州医薬品庁 (EMA) により承認されたリツキシマブ (遺伝子組換え) 製剤]

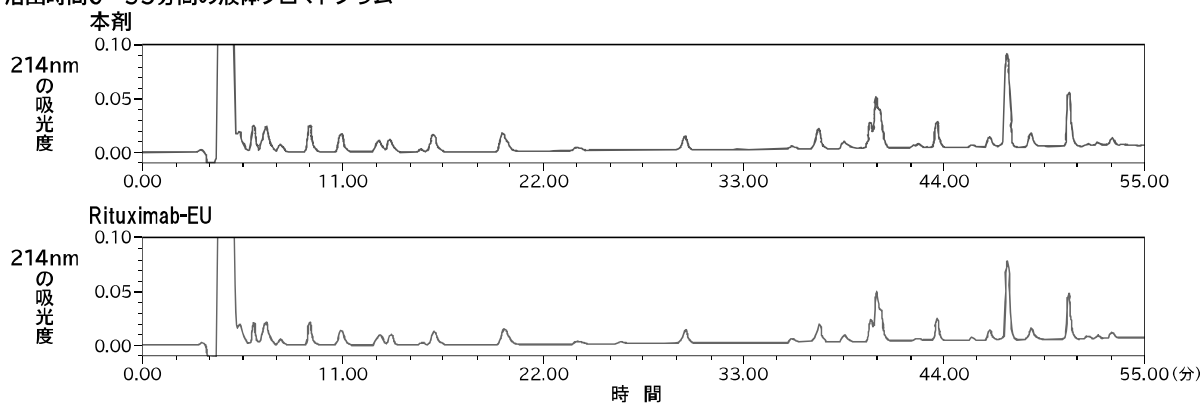
<試験結果>

● ペプチドマップ

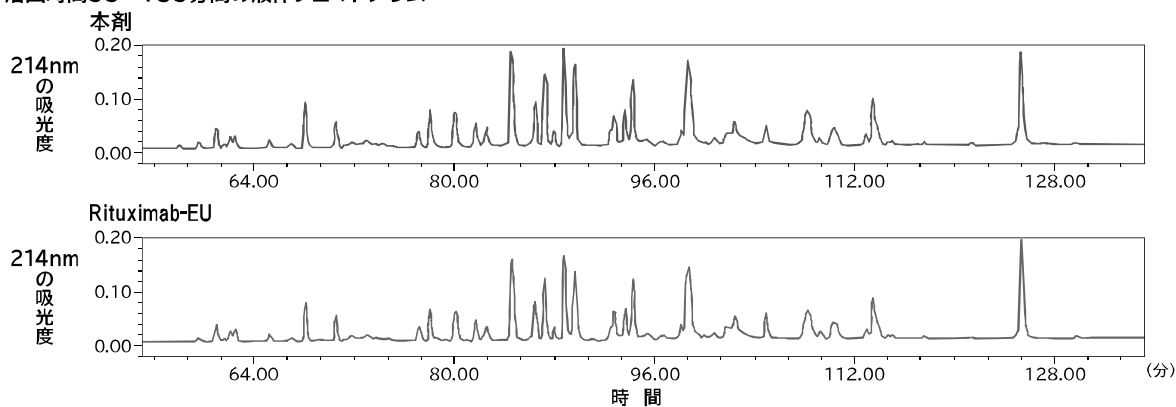
LC/MS-ペプチドマッピング法により、本剤及び Rituximab-EU のピークを分析した結果、ピークの溶出位置、ピーク形状及び相対ピーク強度について一致することを確認した。また、その他の試験方法による解析した結果から、一次構造及び翻訳後修飾について本剤及び Rituximab-EU との類似性が示された。

本剤及び Rituximab-EU のペプチドマッププロファイル (0~135分)

溶出時間0~55分間の液体クロマトグラム

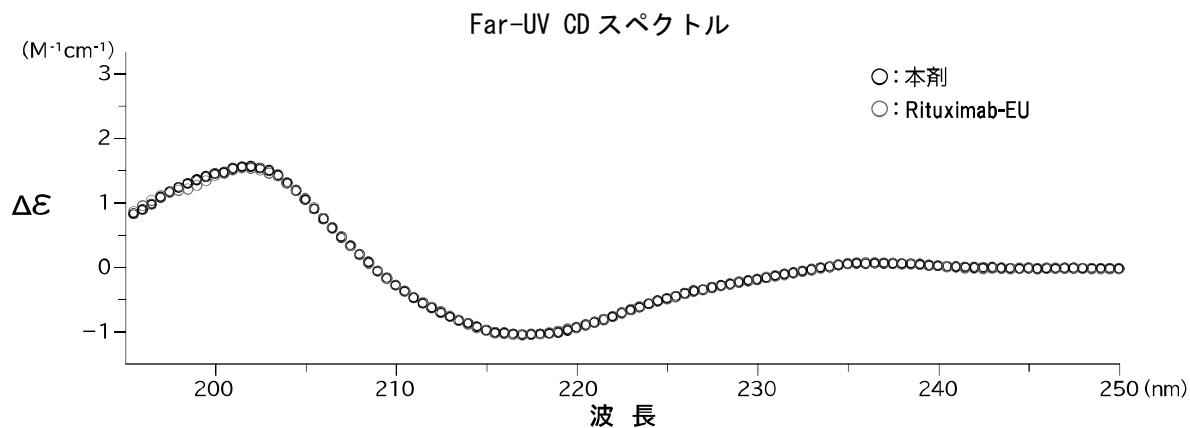


溶出時間55~135分間の液体クロマトグラム



●遠紫外領域における CD スペクトル (Far-UV CD)

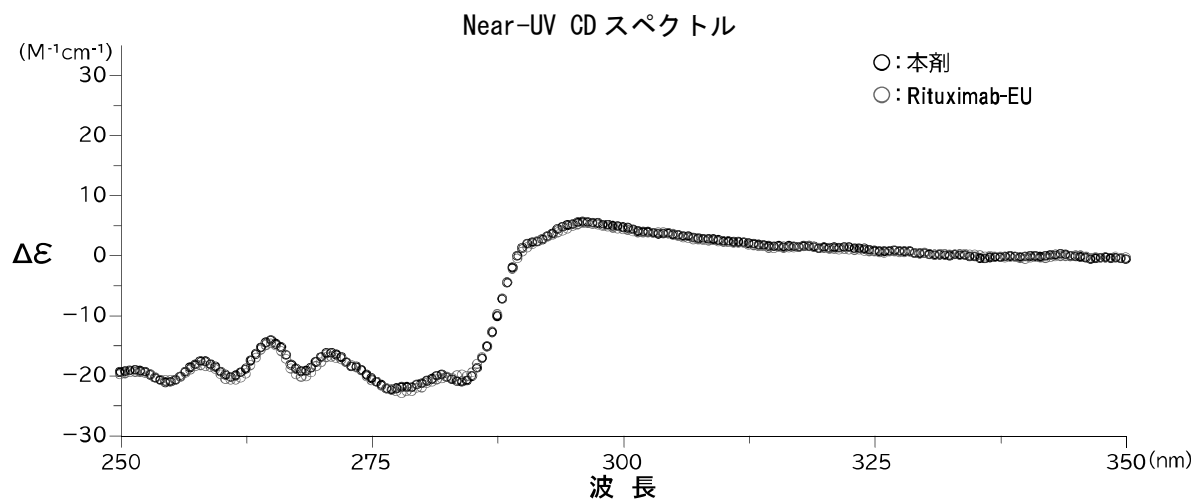
本剤及び Rituximab-EU の Far-UV CD スペクトルは波長 195~250 nm の範囲でスペクトルはよく一致していたことから、本剤の二次構造について、Rituximab-EU との類似性が示された。



未変性の CD スペクトルは 20°C で 3 回測定し、各ポイントで平均してプロットした。y 軸はタンパク質のペプチド結合の分子円二色性を表す。

●近紫外領域における CD スペクトル (Near-UV CD)

本剤及び Rituximab-EU の Near-UV CD スペクトルは波長 250~350 nm の範囲でスペクトルはよく一致していたことから、本剤の三次構造について、Rituximab-EU との類似性が示された。



未変性の CD スペクトルは 20°C で 3 回測定し、各ポイントで平均してプロットした。y 軸はタンパク質のペプチド結合の分子円二色性を表す。

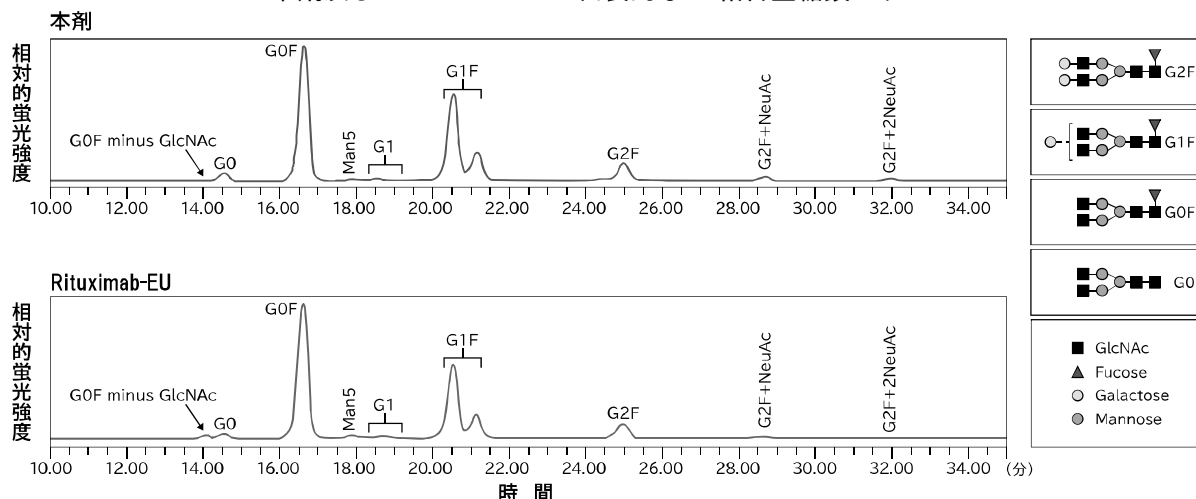
●糖鎖プロファイル

本剤及びRituximab-EUのN-結合型糖鎖プロファイルを評価した結果、主要なN-結合型糖鎖の存在比は類似していた。

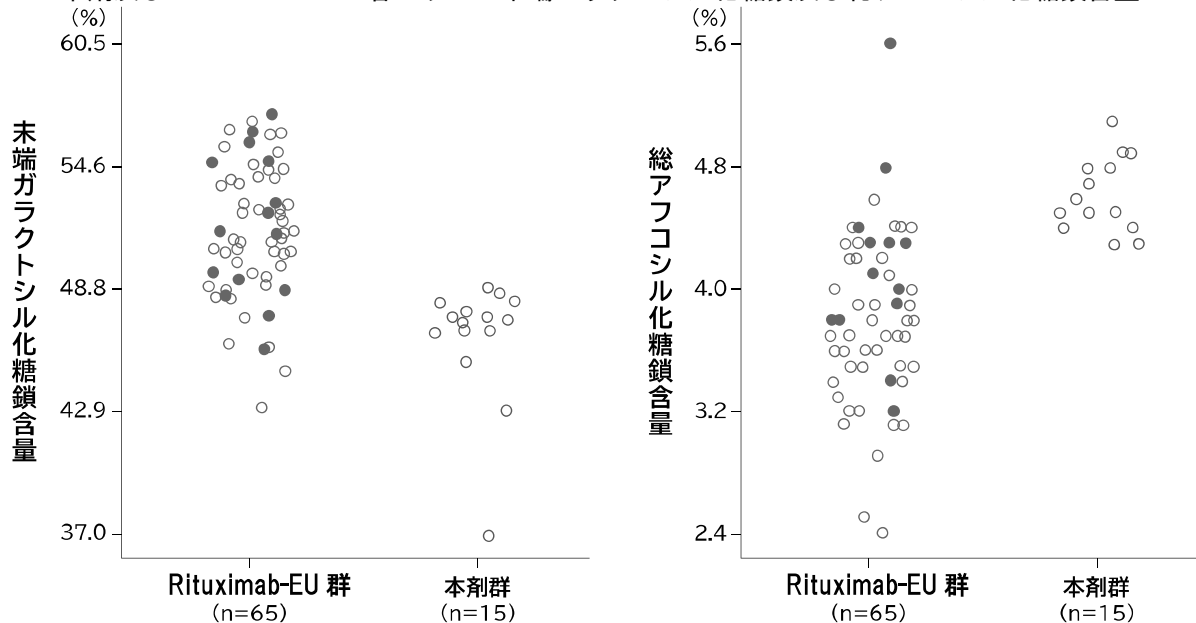
また、本剤の末端ガラクトシル化糖鎖含量及び総アフコシル化糖鎖含量は、分布の範囲の大部分が重なっていたことから、Rituximab-EUとの類似性が示された。

また、その他の試験方法による解析した結果から、N-結合型糖鎖について本剤とRituximab-EUとの類似性が示された。

本剤及びRituximab-EUの代表的なN-結合型糖鎖マップ



本剤及びRituximab-EUの各ロットの末端ガラクトシル化糖鎖及び総アフコシル化糖鎖含量



塗りつぶし (●) は臨床試験に使用したロットを示す

医療従事者向け資料：

リツキシマブ BS 点滴静注「ファイザー」を適正に使用いただくために
<https://pfizerpro.jp/documents/info/rtx01info.pdf>

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

製造販売

ファイザー株式会社
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

