

市販直後調査

2022年6月～2022年12月

対象：視神経脊髄炎スペクトラム障害
(視神経脊髄炎を含む)の再発予防

2022年6月改訂(第27版)

使用の制限あり

日本標準商品分類番号

874291

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のI F記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}

抗CD20モノクローナル抗体

リツキシマブ(遺伝子組換え)製剤

薬価基準収載

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

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

| | | | |
|---------------------------|--|--------------------------|--------------------------|
| 剤形 | 注射剤 | | |
| 製剤の規制区分 | 生物由来製品 処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること) | | |
| 規格・含量 | リツキサン点滴静注 100mg : 1バイアル(10mL)中にリツキシマブ(遺伝子組換え) 100mg 含有 リツキサン点滴静注 500mg : 1バイアル(50mL)中にリツキシマブ(遺伝子組換え) 500mg 含有 | | |
| 一般名 | 和名: リツキシマブ(遺伝子組換え)(JAN) 洋名: Rituximab (Genetical Recombination)(JAN) rituximab (INN) | | |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日 | | リツキサン点滴静注 100mg | リツキサン点滴静注 500mg |
| | 製造販売承認年月日 | 2018年2月2日 (販売名変更による) | 2018年2月2日 (販売名変更による) |
| | 薬価基準収載年月日 | 2018年6月15日 (販売名変更による) | 2018年6月15日 (販売名変更による) |
| | 発売年月日 | 2001年9月4日 | 2001年9月4日 |
| 開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名 | 開発元: IDEC Pharmaceuticals Corporation 製造元: Genentech, Inc. 製造販売元: 全薬工業株式会社 発売元: 中外製薬株式会社 | | |
| 医薬情報担当者の連絡先 | | | |
| 問い合わせ窓口 | 全薬工業株式会社 医薬情報部営業学術課 TEL: 03-3946-1119 FAX: 03-3946-1103 医療関係者向けホームページ https://www.zenyaku.co.jp/iyaku/ | | |

本I Fは2022年6月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

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

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

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や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、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を活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

- 目次 -

I. 概要に関する項目

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

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

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

IV. 製剤に関する項目

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

V. 治療に関する項目

- 1. 効能又は効果 - 15 -
- 2. 効能又は効果に関連する注意 - 15 -
- 3. 用法及び用量 - 17 -
- 4. 用法及び用量に関連する注意 - 19 -
- 5. 臨床成績 - 29 -

VI. 薬効薬理に関する項目

- 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 - 56 -
- 2. 薬理作用 - 56 -

VII. 薬物動態に関する項目

- 1. 血中濃度の推移 - 64 -
- 2. 薬物速度論的パラメータ - 69 -
- 3. 母集団（ポピュレーション）解析 - 70 -
- 4. 吸収 - 70 -
- 5. 分布 - 70 -

- 6. 代謝 - 73 -
- 7. 排泄 - 73 -
- 8. トランスポーターに関する情報 - 74 -
- 9. 透析等による除去率 - 74 -
- 10. 特定の背景を有する患者 - 74 -
- 11. その他 - 77 -

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 - 78 -
- 2. 禁忌内容とその理由 - 91 -
- 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 - 92 -
- 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 - 92 -
- 5. 重要な基本的注意とその理由 - 92 -
- 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 - 105 -
- 7. 相互作用 - 110 -
- 8. 副作用 - 111 -
- 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 - 179 -
- 10. 過量投与 - 179 -
- 11. 適用上の注意 - 179 -
- 12. その他の注意 - 180 -

IX. 非臨床試験に関する項目

- 1. 薬理試験 - 182 -
- 2. 毒性試験 - 182 -

X. 管理的事項に関する項目

- 1. 規制区分 - 185 -
- 2. 有効期間 - 185 -
- 3. 包装状態での貯法 - 185 -
- 4. 取扱い上の注意 - 185 -
- 5. 患者向け資材 - 185 -
- 6. 同一成分・同効薬 - 185 -
- 7. 国際誕生年月日 - 185 -
- 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 - 185 -
- 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 - 186 -
- 10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容 - 187 -
- 11. 再審査期間 - 187 -
- 12. 投薬期間制限に関する情報 - 188 -
- 13. 各種コード - 188 -
- 14. 保険給付上の注意 - 188 -

X I. 文献

- 1. 引用文献 - 190 -
- 2. その他の参考文献 - 192 -

X II. 参考資料

- 1. 主な外国での発売状況 - 193 -
- 2. 海外における臨床支援情報 - 197 -

X III. 備考

- 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 - 202 -
- 2. その他の関連資料 - 202 -

略語表

| 略語 | 略語内容 |
|------------------|--|
| ADCC | 抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用 |
| Alb | 血清アルブミン |
| Al-P | アルカリフォスファターゼ |
| ALT (GPT) | アラニンアミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ) |
| ANCA | 抗好中球細胞質抗体 |
| APTT | 活性化部分トロンボプラスチン時間 |
| AST (GOT) | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ) |
| AUC | 血中濃度曲線下面積 |
| BAL | 気管支肺胞洗浄 |
| BFU-E | Burst-Forming Unit-Erythroid |
| BSE | ウシ海綿状脳症 |
| BUN | 血清尿素窒素 |
| BVAS | バーミンガム血管炎活動性スコア 血管炎の活動性評価や治療効果評価の指標 |
| CCDS | 企業中核データシート |
| CD | Cluster of Differentiation |
| CDC | 補体依存性細胞傷害作用 |
| CFU-GEMM | Colony-Forming Unit-Granulocyte Erythroid-Macrophage-Megakaryocyte |
| CFU-GM | Colony-Forming Unit-Granulocyte-Macrophage |
| CHDF | 持続的血液濾過透析 |
| CHO | シクロホスファミド水和物、ドキシソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩 |
| CHOP | シクロホスファミド水和物、ドキシソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩、プレドニゾロン (プレドニゾン*) |
| CHP | シクロホスファミド水和物、ドキシソルビシン塩酸塩、プレドニゾロン |
| CLIA | 化学発光免疫測定法 |
| CLL | 慢性リンパ性白血病 |
| C _{max} | 最高血中濃度 |
| C-MOPP | シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩、プロカルバジン塩酸塩、プレドニゾロン |
| COP | シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩、プレドニゾロン |
| CPK | クレアチンホスホキナーゼ |
| CR | 完全奏効 (完全寛解) |
| CRP | C反応性蛋白 |
| dcSSc | びまん皮膚硬化型全身性強皮症 |

| 略語 | 略語内容 |
|--------|--|
| DLBCL | びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 |
| DMARDs | 疾患修飾性抗リウマチ薬 |
| ECG | 心電図 |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group |
| EDSS | 総合障害度評価尺度 |
| ESHAP | エトポシド、シスプラチン、シタラビン、メチルプレドニゾロンコハク酸エステル |
| FC | フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物 |
| FCR | フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物、リツキシマブ |
| FDA | 米国食品医薬品局 |
| FDP | フィブリン分解産物 |
| FITC | フルオレセイン標識 |
| FND | フルダラビンリン酸エステル、ミトキサントロン塩酸塩、リン酸デキサメタゾンナトリウム |
| G-CSF | 顆粒球コロニー形成刺激因子 |
| GI | グルコース・インスリン |
| GPA | 多発血管炎性肉芽腫症 |
| HACA | ヒト抗キメラ抗体 |
| HBV | B 型肝炎ウイルス |
| HPT | へパプラスチンテスト |
| HSB | ヒト由来 CD20 陰性細胞 |
| IgA | 免疫グロブリン A |
| IgG | 免疫グロブリン G |
| IgM | 免疫グロブリン M |
| IL-6 | インターロイキン-6 |
| JCOG | 日本臨床腫瘍研究グループ |
| Kb | 見かけの解離定数 |
| lcSSc | 限局皮膚硬化型全身性強皮症 |
| LDH | 乳酸脱水素酵素 |
| LSG-4 | Lymphoma Study Group VEPA-B/M-FEPA/VEPP-B |
| MALT | 節外性濾胞辺縁帯リンパ腫 |
| MCB | マスターセルバンク |
| MCL | マントル細胞リンパ腫 |
| MedDRA | 日米欧医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議による国際医薬用語集 |
| MEDOCH | メトトレキサート、エトポシド、ドキシソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩、デキサメタゾン、シクロホスファミド水和物、プレドニゾロン |
| M-FEPA | メトトレキサート、ホリナートカルシウム、ビンデシン硫酸塩、シクロホスファミド水和物、ドキシソルビシン塩酸塩、プレドニゾロン |

| 略語 | 略語内容 |
|------------------|--|
| MMF | ミコフェノール酸 モフェチル |
| MMRM | 反復測定混合効果モデル解析 |
| mRSS | modified Rodnan Total Skin Thickness Score |
| NHL | 非ホジキンリンパ腫 |
| NMOSD | 視神経脊髄炎スペクトラム障害 |
| PDAI | 天疱瘡重症度判定基準 |
| P.S. | 全身状態 |
| PaO ₂ | 動脈血酸素分圧 |
| PCR | ポリメラーゼ連鎖反応 |
| PFS | 無増悪生存期間 |
| Plt | 血小板 |
| PML | 進行性多巣性白質脳症 |
| PR | 部分奏効（部分寛解） |
| PT | プロトロビン時間 |
| QOSI | 定量的視神経・脊髄障害度 |
| R-CHOP | リツキシマブ、シクロホスファミド水和物、ドキシソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩、プレドニゾロン（プレドニゾン*） |
| R-CVP | リツキシマブ、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩、プレドニゾロン（プレドニゾン*） |
| REAL | Received European American Lymphoma |
| R-FCM | リツキシマブ、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物、ミトキサントロン塩酸塩 |
| RIA | 放射免疫測定法 |
| RMP | 医薬品リスク管理計画書 |
| RPE | フィコエリスリン標識 |
| RPLS (PRES) | 可逆性後白質脳症症候群（Posterior reversible encephalopathy syndrome は RPLS の別名） |
| SB | ヒト由来 CD20 陽性細胞 |
| SD | 不変（安定） |
| SPC | 製品概要 |
| SpO ₂ | 動脈血酸素飽和度 |
| ST | Sulfamethoxazole + Trimethoprim |
| T _{1/2} | 血中半減期 |
| T-Bil | 総ビリルビン |
| TEN | 中毒性表皮壊死融解症 |
| THP-COP | ピラルビシン塩酸塩、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩、プレドニゾロン |

| 略語 | 略語内容 |
|---------|--|
| TLC | 全肺気量 |
| TLS | 腫瘍崩壊症候群 |
| TMA | 核酸増幅法 |
| TNF | 腫瘍壊死因子 |
| TP | 血清総たん白 |
| TSE | 伝達性海綿状脳症 |
| TTP | 無増悪期間 |
| VACOP-B | エトポシド、ドキソルビシン塩酸塩、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩、プレドニゾロン、ブレオマイシン |
| VEPA-B | シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩、ドキソルビシン塩酸塩、ブレオマイシン、プレドニゾロン |
| VEPP-B | ビンクリスチン硫酸塩、エトポシド、ドキソルビシン塩酸塩、プロカルバジン塩酸塩、プレドニゾロン |
| VZV | 水痘・帯状疱疹ウイルス |
| γ-GTP | γ-グルタミルトランスペプチダーゼ |
| %VC | 正常予測値に対する肺活量の割合 |
| %DLco | 正常予測値に対する一酸化炭素肺拡散能の割合 |
| %FVC | 正常予測値に対する努力性肺活量の割合 |

* : 国内未承認

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

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

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

果に基づき「効能又は効果」、「用法及び用量」が追加承認された。承認状況を次に纏めた。

〔国内における承認状況〕

| 承認年月 | 効能又は効果 |
|----------|---|
| 2001年6月 | CD20陽性の低悪性度又はろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マンテル細胞リンパ腫 |
| 2003年9月 | CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫 |
| 2008年1月 | インジウム (¹¹¹ In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液及びイットリウム (⁹⁰ Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液投与の前投与 |
| 2013年6月 | 免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 |
| 2014年8月 | 難治性のネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合) |
| 2015年5月 | CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用及び維持療法 (「用法及び用量」の追加) |
| 2016年2月 | 下記のABO血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植 |
| 2017年6月 | 慢性特発性血小板減少性紫斑病 |
| 2019年3月 | CD20陽性の慢性リンパ性白血病 |
| 2020年2月 | 後天性血栓性血小板減少性紫斑病 |
| 2021年9月 | 全身性強皮症 |
| 2021年12月 | 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡 |
| 2022年6月 | 視神経脊髄炎スペクトラム障害 (視神経脊髄炎を含む) の再発予防 |

なお、2021年6月には、「CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫」並びに「インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液及びイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液投与の前投与」の「効能又は効果」につき医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項3号イからハまで (承認拒否事由) のいずれにも該当しないと再審査結果を得た。また、医療事故防止対策の一環として2018年2月に「リツキサン点滴静注 100mg」「リツキサン点滴静注 500mg」へ販売名の変更が承認された。

2. 製品の治療学的特性

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

(「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)

*: CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫

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

(3) 臨床試験、市販後の使用経験

1) 低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マンテル細胞リンパ腫に、本剤1回量 375mg/m²を1週間間隔で4回投与した国内臨床第II相試験 (IDEC-C2B8-2) で有効性を示した。(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

2) 中・高悪性度非ホジキンリンパ腫患者に本剤1回量 375mg/m²を1週間間隔で8回投与した国内臨床第II相試験 (IDEC-C2B8-3) で有効性を示した。(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

3) 未治療の低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、R-CHOP レジメンによる寛解導入療法後、効果が認め

られた患者に本剤維持療法(375mg/m²を8週間隔で最大12回投与)を実施した国内臨床第Ⅱ相試験(IDEC-C2B8-6)で有効性を示した。(「V.5.(4)1)有効性検証試験」の項参照)

4)未治療の非ホジキンリンパ腫患者(ろ胞性リンパ腫又はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫)に、R-CHOPレジメンによる寛解導入療法(90分間投与)を実施した国内臨床第Ⅱ相試験(IDEC-C2B8-L7)で忍容性および実行性を示した。(「V.5.(4)1)有効性検証試験」の項参照)

5)未治療のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者にR-CHOPレジメン、R-CVPレジメン又はR-FCMレジメンによる寛解導入療法にて効果が認められた患者に本剤維持療法(375mg/m²を8週間隔で最大12回投与)又は無治療観察を実施した海外臨床第Ⅲ相試験(PRIMA試験)で有効性を示した。(「V.5.(4)1)有効性検証試験」の項参照)

6)再発又は難治性のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、CHOPレジメン又はR-CHOPレジメンによる寛解導入療法を実施した海外臨床第Ⅲ相試験(EORTC20981試験)で有効性を示した。(「V.5.(4)1)有効性検証試験」の項参照)

7)未治療の非ホジキンリンパ腫患者(ろ胞性リンパ腫又はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫)に、R-CHOPレジメン又はR-CVPレジメンによる寛解導入療法を実施した海外臨床第Ⅲ相試験(RATE試験)で安全性、薬物動態及び薬力学を検証した。(「V.5.(4)1)有効性検証試験」の項参照)

8)未治療のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCRレジメンを実施した国内臨床第Ⅱ相試験(IDEC-C2B8-CL1試験)で有効性を示した。(「V.5.(4)1)有効性検証試験」の項参照)

9)未治療のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン又はFCRレジメンを実施した海外臨床第Ⅲ相試験(CLL8試験)で有効性を示した。(「V.5.(4)1)有効性検証試験」の項参照)

10)再発又は難治性のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン又はFCRレジメンを実施した海外臨床第Ⅲ相試験(REACH試験)で有効性を示した。(「V.5.(4)1)有効性検証試験」の項参照)

11)多発血管炎性肉芽腫症又は顕微鏡的多発血管炎の初発例又は再発例を対象として、「大量副腎皮質ホルモン剤*1と本剤375mg/m²を1週間間隔で4回投与する併用療法」(リツキシマブ群)と「大量副腎皮質ホルモン剤*1とシクロホスファミド水和物の併用療法」(シクロホスファミド群)との非劣性第Ⅲ相試験(RAVE試験)で有効性を示した。(「V.5.(4)1)有効性検証試験」の項参照)

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

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。

12)18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した3歳以上の難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)の患者に、本剤1回量375mg/m²(最大量500mg/回)(リツキシマブ群)又はプラセボ(プラセボ群)を1週間間隔で4回投与*2した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験で有効性を示した。(「V.5.(4)1)有効性検証試験」の項参照)

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

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

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

一方、ABO血液型不適合肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に関しては、承認時まで臨床試験成績は得られていない。

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

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

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

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

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

(4) 臨床試験、市販後の使用での安全性情報

本剤の投与開始後 24 時間以内に多くあらわれる infusion reaction のうちアナフィラキシー、肺障害、心障害等の重篤な副作用(低酸素血症、肺浸潤、急性呼吸促進症候群、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、重大な副作用として、腫瘍崩壊症候群、B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎・肝炎の増悪、肝機能障害、黄疸、皮膚粘膜症状、汎血球減少、白血球減少、好中球減少、無顆粒球症、血小板減少、感染症、進行性多巣性白質脳症(PML)、間質性肺炎、心障害、腎障害、消化管穿孔・閉塞、血圧下降、可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状が報告されている。(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

(5) 効能又は効果(対象疾患)に対する制約

〈B 細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、免疫抑制状態下の B 細胞性リンパ増殖性疾患〉

本剤投与の適応となる造血器腫瘍の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。

免疫組織染色法又はフローサイトメトリー法等により CD20 抗原の検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること。

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎〉

初発例を含む疾患活動性が高い患者、既存治療で十分な効果が得られない患者等に対して本剤の投与を考慮すること。

〈難治性のネフローゼ症候群〉

小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症したステロイド感受性を示す患者で、既存治療(ステロイド、免疫抑制剤等)では寛解が維持できない患者に限ること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。なお、成人期に発症したネフローゼ症候群の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合のみ使用を考慮し、血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる患者に使用すること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

〈後天性血栓性血小板減少性紫斑病〉

再発又は難治の場合にのみ使用を考慮すること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。(「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照)

〈全身性強皮症〉

国内臨床第Ⅱ相試験の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照) 皮膚硬化以外の全身性強皮症に伴う病変に対する有効性及び安全性は十分に検討されていないため、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮すること。

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

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

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

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

注)「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017」(日本神経学会)を参考にすること。

本剤は、抗アクアポリン 4 抗体陽性の患者に投与すること。

3. 製品の製剤学的特性

特になし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

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

| | |
|--|--|
| | 保医発 0326 第 1 号) ・医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について (令和 4 年 6 月 20 日付 厚生労働省保険局医療課長通知 保医発 0620 第 2 号) (「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照) |
|--|--|

[希少疾病用医薬品の指定について]

本剤は「CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫」*1、「難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)」*2、「ABO 血液型不適合腎移植・肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制」*3、「CD20 陽性の慢性リンパ性白血病」*4、「全身性強皮症」*5、「難治性の下記疾患 尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡」*6 及び「視神経脊髄炎及び視神経脊髄炎関連疾患」*7 について希少疾病用医薬品として指定されている。

*1:平成10年11月27日付 厚生省医薬安全局長通知 医薬発第1027号

*2:平成24年9月13日付 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知 薬食審査発0913第5号

*3:平成27年5月25日付 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知 薬食審査発0525第1号

*4:平成30年3月20日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知 薬食審査発0320第1号

*5:令和2年3月17日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知 薬生薬審発0317第1号

*6:令和2年3月17日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知 薬生薬審発0317第1号

*7:令和2年6月5日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知 薬生薬審発0605第1号

[公知申請による効能又は効果追加について]

本剤は「免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎」*8、「慢性特発性血小板減少性紫斑病」*9、「後天性血栓性血小板減少性紫斑病」*10 について公知申請により追加承認されている。

*8:平成25年6月14日付 厚生労働省保険局医療課長通知保医発0614第1号

*9:平成29年6月26日付 厚生労働省保険局医療課長通知保医発0626第1号

*10:令和2年2月21日付 厚生労働省保険局医療課長通知保医発0221第1号

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。(「I. 6. RMP の概要」の項参照)

〈B 細胞性非ホジキンリンパ腫〉

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

「使用成績調査について、提出された市販後調査に関する計画の概要を踏まえ、速やかに調査成績をとりまとめて提出すること。」(「V. 5. (6) 治療的使用」の項参照)

〈難治性のネフローゼ症候群〉

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

「国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」

〈ABO 血液型不適合腎移植・肝移植〉

ABO 血液型不適合肝移植については、国内での使用経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講ずること。（「V. 5. (6) 治療的使用」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

本剤の使用前に医療機関及び医師要件の確認及び本剤に関する情報提供をおこない、適正使用を確保するため、流通管理を実施している。

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

| 1.1.安全性検討事項 | | |
|---|-----------------|------------------|
| 【重要な特定されたリスク】 | 【重要な潜在的リスク】 | 【重要な不足情報】 |
| Infusion reaction | 免疫反応性の低下 | NMOSD における長期の安全性 |
| B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪 肝機能障害、黄疸 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群: SJS)、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) 等の皮膚粘膜症状 汎血球減少、白血球減少、好中球減少、無顆粒球症、血小板減少 感染症 進行性多巣性白質脳症 (PML) 間質性肺炎 心障害 腎障害 消化管穿孔・閉塞 血圧下降 可逆性後白質脳症症候群 (RPLS) 腫瘍崩壊症候群 (TLS) | 悪性腫瘍の発現 | |
| 1.2.有効性に関する検討事項 | | |
| ABOi 腎移植における有効性 | ABOi 肝移植における有効性 | |

↓上記に基づく安全性監視のための活動

| |
|--|
| 2.医薬品安全性監視計画の概要 |
| 通常の医薬品安全性監視活動 |
| 追加の医薬品安全性監視活動 |
| ABOi 腎移植における使用成績調査 ABOi 肝移植における使用成績調査(全例調査) CD20陽性の CLL における一般使用成績調査 全身性強皮症における市販直後調査 全身性強皮症における一般使用成績調査 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡における一般使用成績調査 NMOSD における市販直後調査 NMOSD における特定使用成績調査 |
| 3.有効性に関する調査・試験の計画の概要 |
| ABOi 腎移植における使用成績調査 ABOi 肝移植における使用成績調査(全例調査) |

(2022年6月提出版)

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

| |
|--|
| 4.リスク最小化計画の概要 |
| 通常のリスク最小化活動 |
| 追加のリスク最小化活動 |
| NS における医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作成と提供 ABOi 腎移植、ABOi 肝移植における医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作成と提供 全身性強皮症における医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作成と提供 全身性強皮症における市販直後調査 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡における医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作成と提供 NMOSD における医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作成と提供 NMOSD における市販直後調査 |

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

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

リツキサン®点滴静注 100mg

リツキサン®点滴静注 500mg

(2) 洋名

RITUXAN® Intravenous Infusion 100mg

RITUXAN® Intravenous Infusion 500mg

(3) 名称の由来

有効成分である rituximab より命名

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

リツキシマブ (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

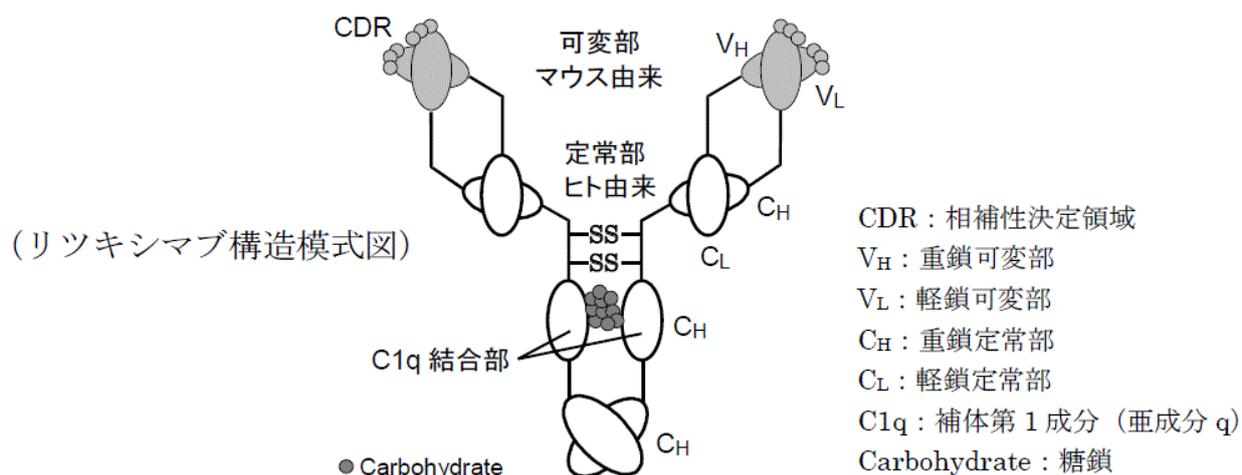
Rituximab (Genetical Recombination) (JAN), rituximab (INN)

(3) ステム

マウス/ヒトキメラ型モノクローナル抗体-ximab

3. 構造式又は示性式

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



4. 分子式及び分子量

分子式: C₆₄₂₆H₉₉₀₀N₁₇₀₀O₂₀₀₈S₄₄

分子量: 144,510 Da (daltons)

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

一般名:リツキシマブ(遺伝子組換え)

開発コード:IDEC-C2B8

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～淡黄色の澄明又はわずかに白濁した液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

pH: 6.5±0.3

浸透圧: 324～396 mOsm

2. 有効成分の各種条件下における安定性

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

3. 有効成分の確認試験法，定量法

[確認試験法]

ペプチドマップ法

[定量法]

タンパク質含量: 紫外外部吸収スペクトル法

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

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤(用時溶剤に希釈して用いる溶液)

(2) 製剤の外観及び性状

性状:無色～淡黄色の澄明又はわずかに白濁した液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH:6.2～6.8

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

浸透圧比:約 1(生理食塩液との比)

比重:1.014

(5) その他

バイアル内:特殊な気体(窒素置換等)なし、常圧

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

| 項目 | 販売名 | リツキサン点滴静注 100mg | リツキサン点滴静注 500mg |
|------|---------------------|--------------------|--------------------|
| | 容量(1バイアル中) | 10mL | 50mL |
| 有効成分 | リツキシマブ (遺伝子組換え)* | 100mg | 500mg |
| 添加剤 | ポリソルベート 80 | 7mg | 35mg |
| | 塩化ナトリウム | 90mg | 450mg |
| | クエン酸ナトリウム水和物 | 71.4mg | 357mg |
| | 無水クエン酸 | 1.4mg | 7mg |
| | pH 調整剤 | 適量 | 適量 |

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

(2) 電解質等の濃度

塩化ナトリウムを 9.0mg/mL、クエン酸ナトリウム二水和物を 7.14mg/mL を含有している。

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

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

本剤の含量はリツキシマブ(遺伝子組換え)のタンパク質量で表示している。

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

5. 混入する可能性のある夾雑物

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

6. 製剤の各種条件下における安定性²⁾

| 試験 | 温度 | 保存期間 | 保存形態 | 測定項目 | 結果 |
|--------|------|-------------------------------------|-------------|---|--|
| 長期保存試験 | 2~8℃ | 3、6、9、 12、18、 24、30、 36 箇月 | ガラス バイアル | 性状 純度試験 力価 定量法 pH 不溶性微粒子 | 規格内であった。 |
| 苛酷試験 | 45℃ | 0.5、1 箇月 | ガラス バイアル | 純度試験 定量法 pH | モノマー含有率及びたん白質含量に経時的な低下傾向が認められたが、規格内であった。また Fc ピーク面積及び Fab ピーク面積は 1 箇月後、初期値の 69%及び 86%となり規格外となった。 |

7. 調製法及び溶解後の安定性

[注射剤の調製法]

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

(1) 用法及び用量の解説」の項参照)

[溶解後の安定性]

該当資料なし (「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照)

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし (「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照)

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

リツキサシ点滴静注 100mg:10mL×1 バイアル

リツキサシ点滴静注 500mg:50mL×1 バイアル

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

瓶:ホウケイ酸ガラス

栓:ブチルゴム

キャップ:アルミニウム/ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫
- CD20 陽性の慢性リンパ性白血病
- 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患
- 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
- 難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)
- 慢性特発性血小板減少性紫斑病
- 後天性血栓性血小板減少性紫斑病
- 全身性強皮症
- 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡
- 視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防
- 下記の ABO 血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植
- インジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液及びイットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与の前投与

2. 効能又は効果に関連する注意

〈B 細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、免疫抑制状態下の B 細胞性リンパ増殖性疾患〉

5.1 本剤投与の適応となる造血器腫瘍の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。

5.2 免疫組織染色法又はフローサイトメトリー法等により CD20 抗原の検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること。

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎〉

5.3 初発例を含む疾患活動性が高い患者、既存治療で十分な効果が得られない患者等に対して本剤の投与を考慮すること。

〈難治性のネフローゼ症候群〉

5.4 小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症しステロイド感受性を示す患者で、既存治療(ステロイド、免疫抑制剤等)では寛解が維持できない患者に限ること。また、診療ガイドライン*等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。なお、成人期に発症したネフローゼ症候群の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

5.5 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〉

5.6 再発又は難治の場合にのみ使用を考慮すること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

〈全身性強皮症〉

5.7 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

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

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

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

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

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

注)「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017」(日本神経学会)を参考にすること。

5.11 本剤は、抗アクアポリン4抗体陽性の患者に投与すること。

*日本小児腎臓学会編 小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2020

(解説)

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

5.3 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎については、国内外の使用実態では、初発例を含む疾患活動性の高い患者及びシクロホスファミド水和物等の既存治療に効果不十分な患者に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 国内臨床試験の対象患者及び国内外診療ガイドライン等を踏まえて設定した。ガイドライン等に定められているネフローゼ症候群に対する既存治療の効果等を十分に踏まえ、本剤の投与可否を検討すること。なお、国内で実施された第Ⅲ相臨床試験の対象が、18 歳未満に特発性ネフローゼ症候群を発症した患者であることから、成人期にネフローゼ症候群を発症した患者における使用経験はなく、有効性・安全性は確立していない旨を記載した。

5.5 慢性特発性血小板減少性紫斑病については、国内外の使用実態では、主に治療抵抗性又は再発性の症例に対して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。

5.6 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。

5.7、5.8 国内臨床試験の対象患者及び国内診療ガイドライン等を踏まえて設定した。本剤の投与にあたっては、選択基準や対象患者、併用薬等も含めた国内臨床試験成績を理解した上で、個々の患者の状態で想定されるベネフィットとリスクを慎重に判断し、診療ガイドライン等の最新の情報も参考に、本剤の投与の適否を慎重に判断する

ことが重要であることを踏まえ、記載した。(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

- 5.9 国内臨床試験及び海外臨床試験の対象患者を踏まえて設定した。臨床成績の項に記載した対象患者等を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤の投与可否を検討すること。
- 5.10、5.11 国内診療ガイドラインを参考に対象患者を選定するよう記載した。なお、国内臨床試験において、本剤は抗アクアポリン4抗体陽性の患者(過去に陽性だった患者を含む)を対象とした。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量 375mg/m²を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1サイクルあたり1回投与する。維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量 375mg/m²を点滴静注する。投与間隔は8週間を目安とし、最大投与回数は12回とする。

〈慢性リンパ性白血病〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として初回に1回量 375mg/m²、2回目以降は1回量 500mg/m²を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルに合わせて、1サイクルあたり1回点滴静注する。最大投与回数は6回とする。

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉

通常、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量 375mg/m²を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症〉

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

〈難治性のネフローゼ症候群〉

通常、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量 375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。ただし、1回あたりの最大投与量は500mgまでとする。

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

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

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量 375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。その後、初回投与から6ヵ月毎に1回量 1,000mg/body(固定用量)を2週間間隔で2回点滴静注する。

〈ABO血液型不適合腎移植・肝移植〉

通常、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量 375mg/m²を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。

〈イブリットモマブ 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)として250mg/m²を1回、点滴静注する。

〈効能共通〉

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

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

[CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合]

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

なお、用量については「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項を参照。

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

[CD20 陽性の慢性リンパ性白血病に用いる場合]

未治療の慢性リンパ性白血病 (CLL) を対象に実施された国内臨床試験 (IDEC-C2B8-CL1 試験)、未治療の CLL を対象に実施された海外臨床試験 (CLL8 試験⁵⁾、及び再発又は難治性の CLL を対象に実施された海外臨床試験 (REACH 試験⁶⁾の結果に基づき、設定した。CLL においては、1 回量 375mg/m²では効果が低く、用量不足であるとの報告があり⁷⁻⁹⁾、2 回目～6 回目の投与において、1 回量 500mg/m²と設定した。一般に初回投与においては、infusion reaction が強く発現することが知られているため、初回投与のみ、投与量を 375mg/m²と設定した。(2019 年 3 月)

[免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合]

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

[多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症に用いる場合]

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

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

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

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

[難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)に用いる場合]

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

[難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡に用いる場合]

経口プレドニゾン治療中に、再燃のため経口プレドニゾン 10mg/日への減量が困難な難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の患者を対象とした国内臨床第 II 相試験 (KCTR-D006 試験)とプレドニゾン(国内未承認)60～120mg/日又は 1.0～1.5mg/kg/日相当量の経口ステロイド投与を必要とする、中等症から重症の尋常性天疱瘡患者

を対象とした海外臨床第Ⅲ相試験(PEMPHIX 試験)の結果に基づき、1 回量 1,000mg/body を 2 週間間隔で 2 回投与とした。(2021 年 12 月)

[視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防に用いる場合]

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

[ABO 血液型不適合腎移植・肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に用いる場合]

ABO 血液型不適合腎移植の国内で実施した一般臨床試験(IDEC-C2B8-T1 試験)と ABO 血液型不適合肝移植に関する国内使用実態調査の結果に基づき、投与量を設定した。本剤投与前より B 細胞枯渇状態にあるなど、感染のリスクが高いと判断される場合は適宜減量を検討するとした。(2016 年 2 月)

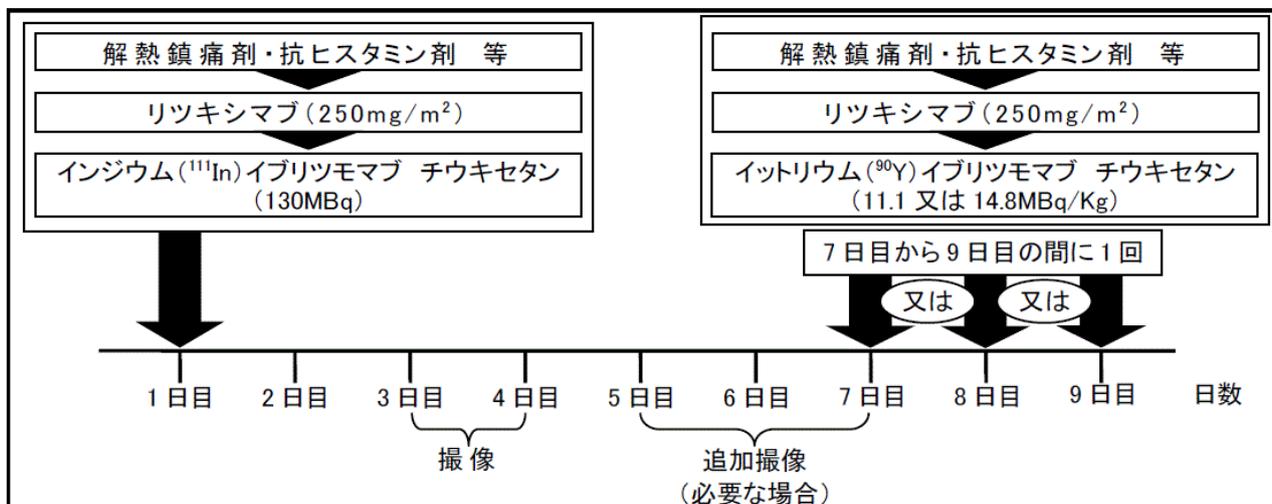
[インジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液及びイットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与前投与に用いる場合]

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

(参考)

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

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



注) インジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)及びイットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)投与に関する詳細については、ゼヴァリン インジウム(¹¹¹In)静注用セット及びゼヴァリン イットリウム(⁹⁰Y)静注用セットの各電子化された添付文書を参照のこと。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤投与時に頻発してあらわれる infusion reaction を軽減させるために、本剤投与の 30 分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。[1.2、7.8、11.1.1 参照]

7.2 注入速度に関連して血圧下降、気管支痙攣、血管浮腫等の症状が発現するので本剤の注入速度を守り、注入速度を上げる際は特に注意すること。症状が発現した場合は注入速度を緩めるかもしくは中止する。重篤な症状の場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。また、投与を再開する場合は症状が完全に消失した後、中止時点の半分以下の注入速度で投与を開始する。[1.2、11.1.1 参照]

7.3 注入速度は以下のとおりとする。ただし、患者の状態により注入開始速度は適宜減速すること。

| 効能又は効果 | 投与時期 | 注入速度 |
|---|-------|--|
| ・B細胞性非ホジキンリンパ腫 | 初回投与 | 最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。 |
| | 2回目以降 | 下記のいずれかに該当する場合は、当該注入速度を選択することができる。 <ul style="list-style-type: none"> ・初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。 ・臨床的に重篤な心疾患がなく、初回投与時に発現した副作用が軽微であり、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/μL未満である場合、90分間で投与(最初の30分で投与量の20%を投与し、その後60分で投与量の80%を投与)することができる。 |
| <ul style="list-style-type: none"> ・慢性リンパ性白血病 ・免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患 ・多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 ・難治性のネフローゼ症候群(小児以外に用いる場合) ・慢性特発性血小板減少性紫斑病 ・後天性血栓性血小板減少性紫斑病 ・全身性強皮症 ・難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡 ・イブリツモマブ チウキセタンの前投与 | 初回投与 | 最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。 |
| | 2回目以降 | 初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。 |
| ・視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予 | 初回投与 | 最初の30分は50mg/時で開始し、患者の |

| | | |
|---|-------|--|
| 防 | | 状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。 |
| | 2回目以降 | 初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。 なお、初回投与から6ヵ月目以降の投与の場合、6ヵ月毎に1回目の投与は「初回投与」の注入速度に従って投与すること。 |
| ・難治性のネフローゼ症候群(小児に用いる場合)[17.1.5 参照] ・ABO血液型不適合腎移植・肝移植 | 初回投与 | 最初の1時間は25mg/時とし、患者の状態を十分に観察しながら、次の1時間は100mg/時、その後は最大200mg/時までを目安とすること。 |
| | 2回目以降 | 初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始できる。 |

〈免疫抑制状態下の B 細胞性リンパ増殖性疾患、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、難治性のネフローゼ症候群、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

7.4 再投与時の有効性及び安全性に関する情報は限られているため、本剤の再投与に関しては、実施の可否を慎重に検討すること。

〈B 細胞性非ホジキンリンパ腫〉

7.5 維持療法に用いる場合は、臨床試験に組み入れられた患者の組織型等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考に本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17. 1.2 参照]

7.6 中・高悪性度リンパ腫に対する本剤の維持療法の有効性及び安全性は確立していない。

7.7 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、臨床試験において検討された本剤の投与間隔、投与時期等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。[17. 1.2 参照]

7.8 本剤投与時に頻発してあらわれる infusion reaction を軽減させるために、本剤を 90 分間で投与するに際し、併用する化学療法に副腎皮質ホルモン剤が含まれる場合には、当該副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。[1.2、7.1、11.1.1 参照]

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

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

7.10 本剤による一定期間の治療の後、再発の頻度について検討し、再発の頻度の減少が認められない等、本剤のベネフィットが期待されないと考えられる患者では、本剤による治療の中止を検討すること。

〈ABO 血液型不適合腎移植・肝移植〉

7.11 本剤の投与量及び投与回数は、患者の状態に応じ、適宜調節すること。投与時期については、下記を目安

とする。

- ・ABO 血液型不適合腎移植の場合は、原則、移植術 2 週間前及び 1 日前に 2 回点滴静注する。
- ・ABO 血液型不適合肝移植の場合は、原則、移植術 2 週間以上前に 1 回点滴静注する。1 回投与で抗体価又は B 細胞数の減少が不十分な場合には、さらに 1 回追加投与する。

(解説)

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われる発熱、悪寒、頭痛等の infusion reaction 軽減のため、毎回投与前に行うこと。

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

- ・抗ヒスタミン剤:ジフェンヒドラミン塩酸塩、*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩
- ・解熱鎮痛剤:アセトアミノフェン、イブプロフェン

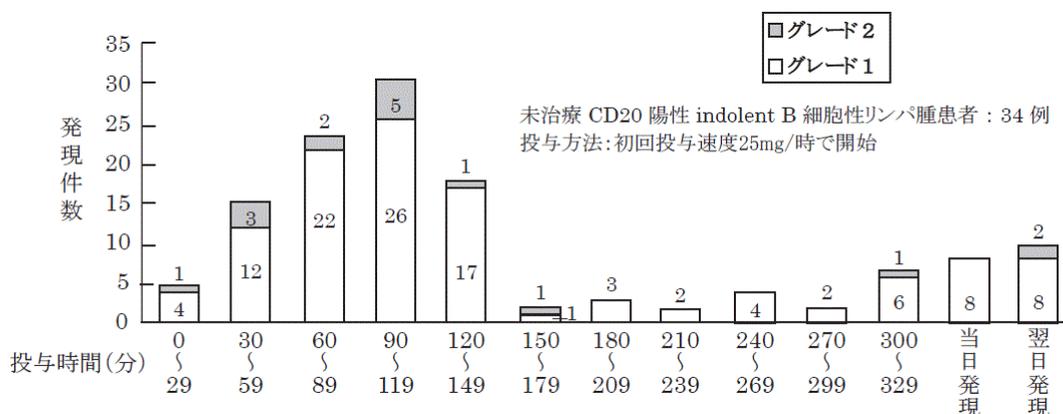
Company Core Data Sheet(CCDS)*に副腎皮質ホルモン剤の前投薬について記載されていることから、同様の記載とした。

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

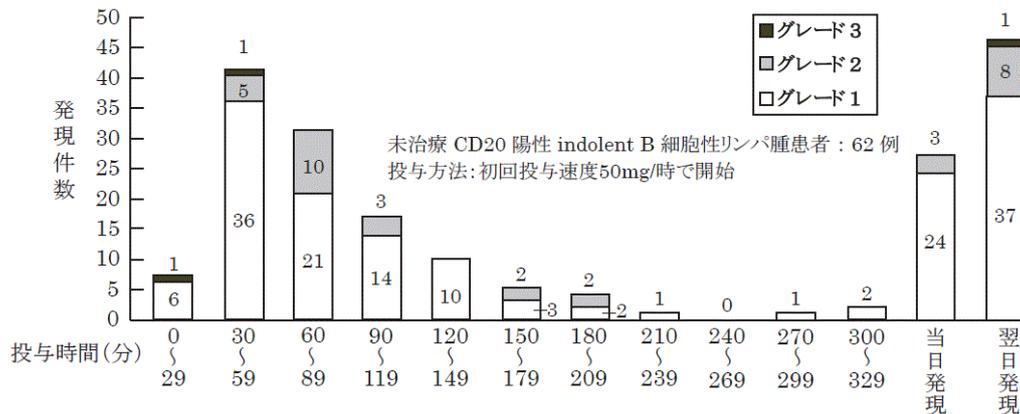
*:企業中核データシート(当該医薬品の製造承認を世界で初めて取得した企業が作成している社内資料。各国の添付文書作成時の基準となる製品情報文書で、全世界の安全性情報を評価し、逐次改訂が行われている。)

7.2 注入速度に関連して血圧下降、気管支痙攣、血管浮腫等の症状が発現するので本剤の注入速度を守り、特に初回投与時は注入速度を遵守すること。以下に、初回投与速度を 50mg/時で開始する場合及び初回投与速度を 25mg/時で開始する場合(各投与方法は次ページ以降で解説)で実施した臨床試験(いずれも未治療 indolent B 細胞リンパ腫患者を対象とした CHOP 併用試験)での、初回投与時における、投与開始からの経過時間と infusion reaction 発現件数の関連を示す。初回投与速度を 50mg/時で投与を開始した場合は、注入開始 30 分~59 分、25mg/時で開始する場合は注入開始 60 分~119 分の時間帯で infusion reaction が多く見られ、いずれも最初に注入速度を上げた直後に多く発現している。注入速度を上げた後は特に注意深く観察を行うこと。また、副作用により投与を中断しその後投与を再開する場合は、症状が完全に消失した後、中止時点の半分以下の速度で再開すること。なお、infusion reaction によって本剤の投与を一時中断した例数等は初回投与速度を 50mg/時で開始する場合が多い傾向を認めたが、投与を中断した全例で本剤の投与を再開することができ、最終的に全量投与が可能であった。

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



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



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

未治療 CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした国内臨床第 II 相試験にて、投与開始 30 分間で全投与液量の 20%を投与しその後の 60 分間で全量の 80%を投与する 90 分間の投与と 4mg/mL に調製し、初回投与速度を 50mg/時で開始する投与方法 (高濃度投与)の安全性を比較し、高濃度投与に対して 90 分間投与の薬物有害反応の発現割合が増加する傾向は認められないことを確認している。(26 ページ参照)

難治性のネフローゼ症候群の小児に投与する場合、ABO 血液型不適合腎移植・肝移植に用いる場合：

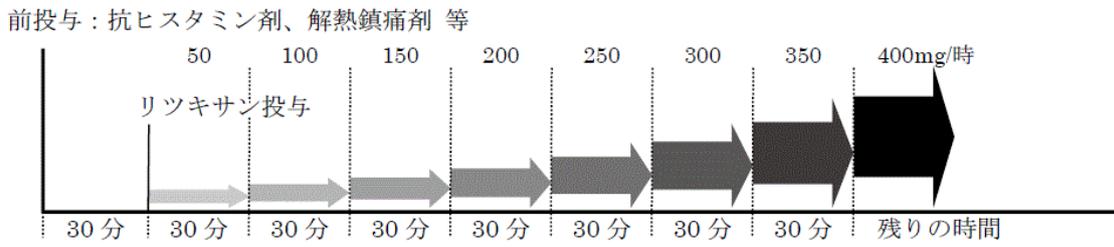
国内で実施された臨床第 III 相試験は 25mg/時で開始されたこと、既承認の効能又は効果においても小児では初回投与速度を 50mg/時で開始された使用経験がなく、安全性が確立されていないことから、小児に投与する場合は 25mg/時で投与を開始すること。

ABO 血液型不適合腎移植・肝移植に用いる場合においても、初回投与速度を 50mg/時で開始する場合の使用経験がなく、安全性が確立されていないことから、25mg/時で投与を開始すること。

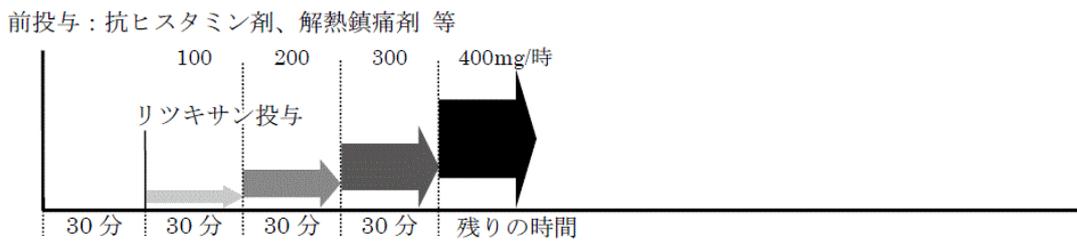
【初回投与速度を 50mg/時で開始する場合】

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

●初回投与時

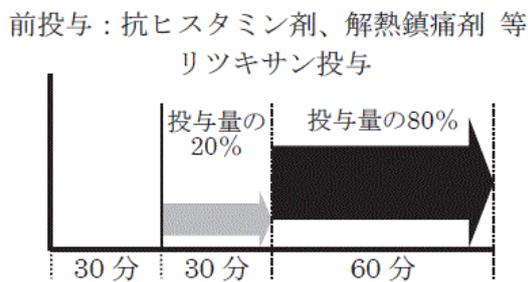


●2回目以降で前回投与時の副作用が軽微の場合



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

●2回目以降で、臨床的に重篤な心疾患がなく、初回投与時に発現した副作用が軽微であり、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/ μ L未満である場合



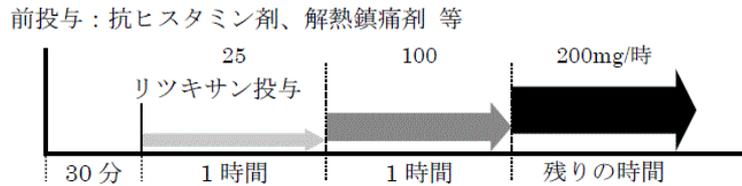
なお、患者の状態によっては上記の投与方法にとらわれることなく、注入開始速度を適宜減速し、以下に示す25mg/時で開始する投与方法を用いることや、更に注入速度を減じることなどを考慮すること。

【25mg/時で開始する場合〔難治性のネフローゼ症候群（小児に用いる場合）、ABO 血液型不適合腎移植・肝移植〕】

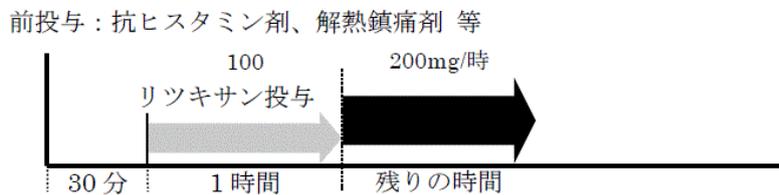
初回投与時は、最初の 1 時間は 25mg/時の速度で点滴静注を開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後注入速度を 100mg/時に上げて 1 時間点滴静注し、更にその後は 200mg/時まで速度を上げることができる。なお 2 回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始できる。

〔25mg/時で開始する投与方法〕

●初回投与時



●2 回目以降で前回投与時の副作用が軽微の場合

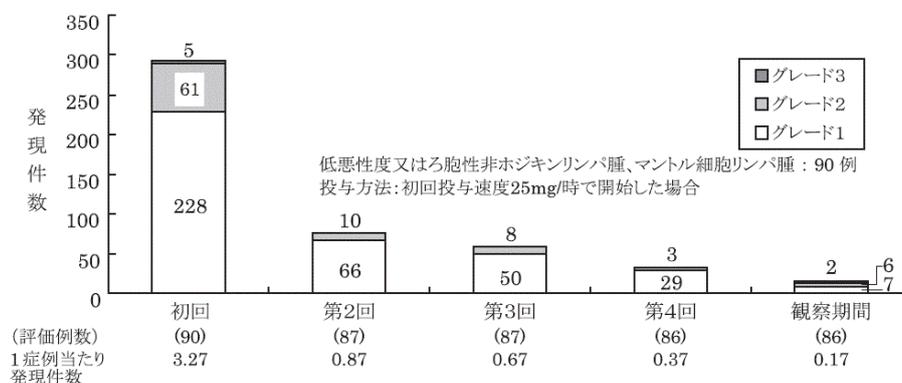


副作用は初回投与時に高い頻度で発現し、2 回目以降は減少する。したがって、初回投与時にはバイタルサインの変動や自覚症状の観察を十分行いながら投与すること。2 回目以降の投与は初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始することができる。

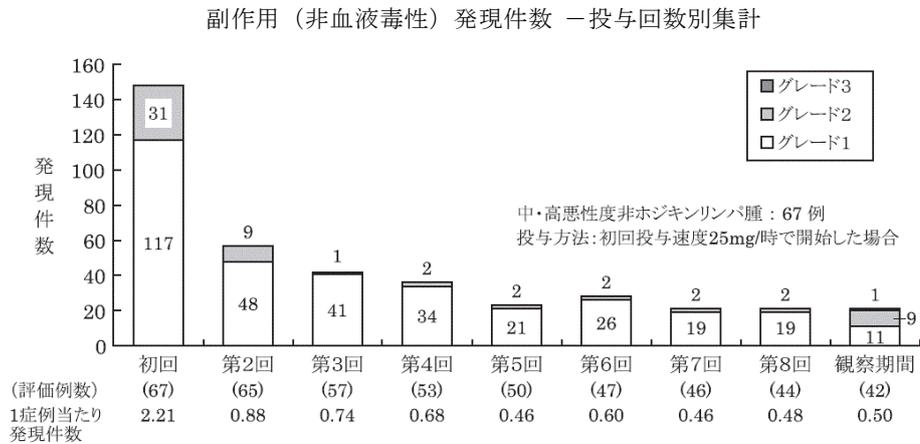
【投与回数別の副作用発現状況について】

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

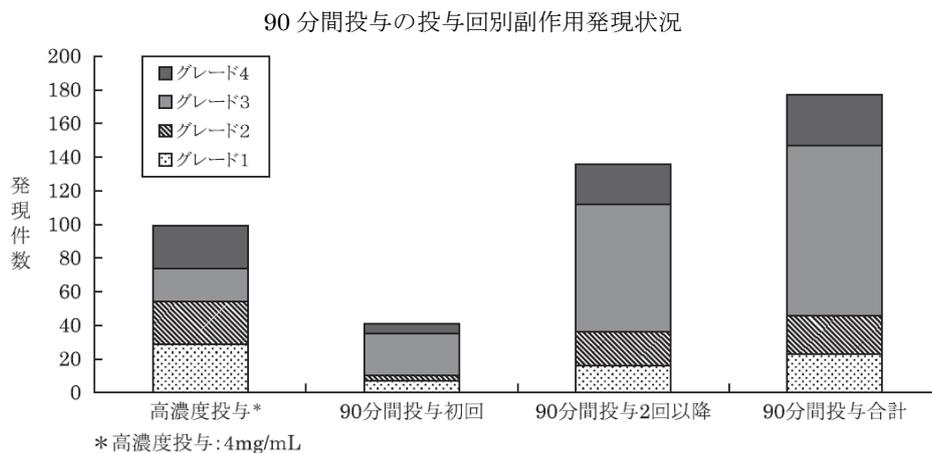
副作用（非血液毒性）発現件数 - 投与回数別集計



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



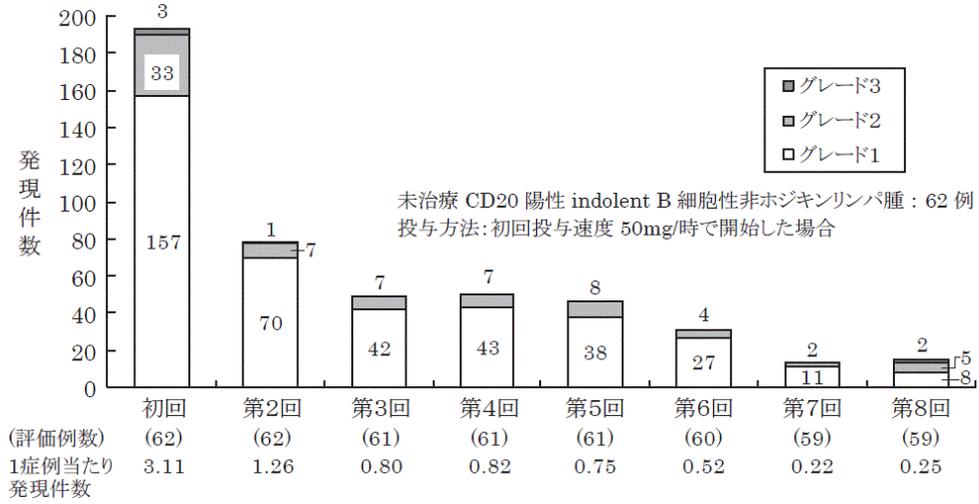
B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象に90分間で全液量を投与した国内臨床第II相試験における、第1サイクルの高濃度投与、第2サイクルの90分間投与初回、第3サイクル以降の90分間投与2回以降と90分間投与合計での非血液毒性の発現件数を以下に示した。



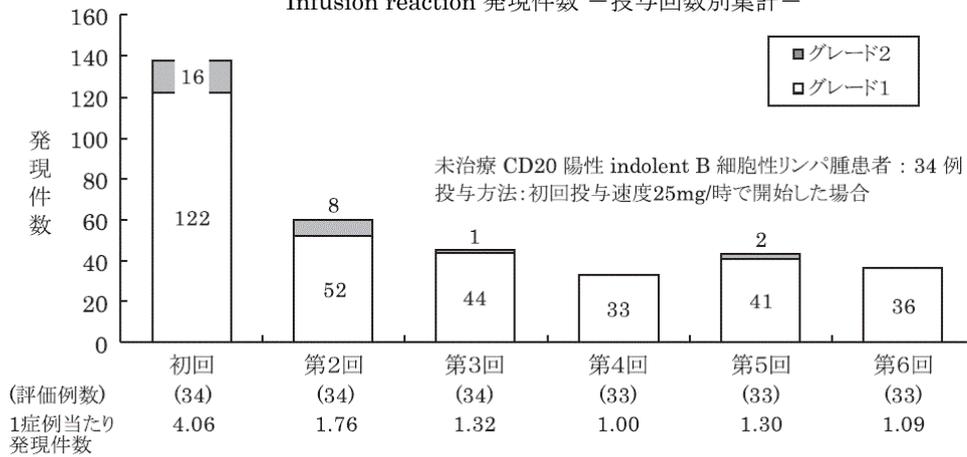
【注入速度による infusion reaction 発現の違いについて】

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

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

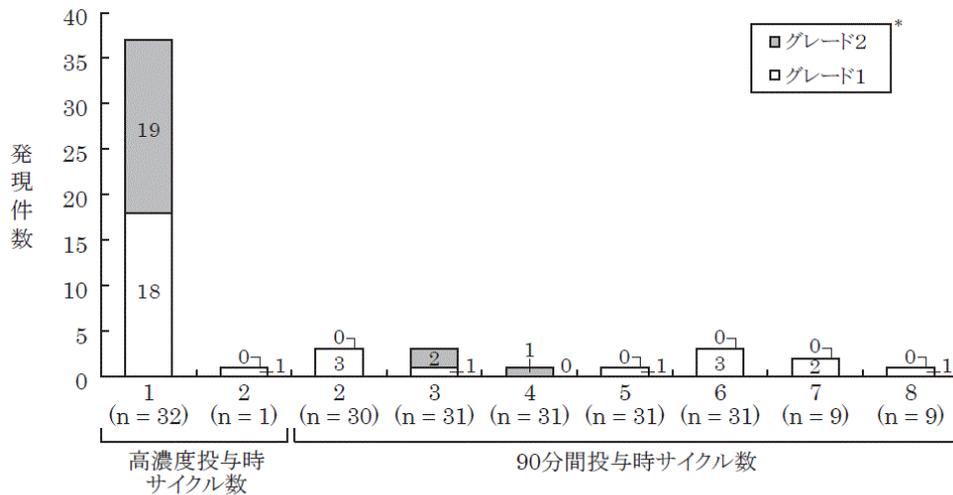


未治療 indolent B 細胞リンパ腫患者を対象とした CHOP 併用試験における
Infusion reaction 発現件数 - 投与回数別集計 -



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

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



* 効果・安全性評価委員会判定。

- 7.4 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患及び多発血管炎性肉芽腫症又は顕微鏡的多発血管炎、難治性のネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡に対して、本剤を再投与した際の有効性及び安全性に関する情報は限られている。したがって、本剤の再投与にあたっては、リスク・ベネフィットを十分に考慮し、実施の可否を慎重に検討すること。(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項、「VIII. 8. (2) その他の副作用」の項参照)
- 7.5、7.6 国内臨床第 II 相試験及び海外で実施された臨床試験 (PRIMA 試験、EORTC20981 試験) の対象患者は、未治療の低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫患者、及び再発又は難治性のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者であった。
- 一方、中・高悪性度リンパ腫に対する本剤の維持療法について、有効性及び安全性は確立していない。また、これらの対象疾患に対しては、臨床的有用性が期待できないとする報告がある。
- (参考:びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) に対する本剤維持療法群と無治療観察群の比較結果¹⁰⁾)
- DLBCL に対して、R-CHOP 療法と CHOP 療法で完全奏効又は部分奏効を認めた患者を本剤維持療法群と無治療観察群にランダム化割付した試験が行われた。この結果、追跡期間中央値が 3.5 年時点の OS (全生存期間) における本剤維持療法の有用性が認められなかった。
- 7.7 国内臨床第 II 相試験及び海外で実施された臨床試験 (PRIMA 試験、EORTC20981 試験) では、本剤と他の抗悪性腫瘍剤の併用レジメンとして、R-CHOP 療法、R-CVP 療法、R-FCM 療法が用いられ、この際、本剤は、併用レジメンの投与間隔に合わせ、21 日もしくは 28 日間隔で投与された。(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)
- 本剤と他の抗悪性腫瘍剤の併用に当たっては、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与間隔及び投与時期等を検討すること。
- 7.8 本剤投与時に頻発してあらわれる infusion reaction を軽減させるために、本剤を 90 分間で投与するに際し、併用する化学療法に副腎皮質ホルモン剤が含まれる場合には、当該副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。(「V. 5. 臨床成績」の項、「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)
- 7.9 本剤の血中濃度低下により再発のおそれがあることから、投与間隔を遵守すること。国内臨床第 II/III 相試験では、

本剤 1 回量 375mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与し、24 週後及び 48 週後に維持治療として本剤 1 回量 1,000mg/body を 2 週間間隔で 2 回投与された。(「V.5.(4)1)有効性検証試験」の項参照)

7.10 本剤の投与前と比較して再発頻度の減少が認められない等、本剤の効果が認められない場合には、本剤の継続投与のリスク・ベネフィットを考慮し、本剤の治療中止を検討すること。

7.11 ABO 血液型不適合腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に対する国内の一般臨床試験では、1 回量 375mg/m² が移植術 2 週間前及び 1 日前の 2 回投与された。また、ABO 血液型不適合肝移植に関する国内使用実態調査では、成人に対し 1 回量 375mg/m²、500mg、300mg、又は 100mg を、1 回又は 2 回投与、小児に対し 1 回量 375mg/m² を 1 回、又は 1 回量 100mg を 2 回投与されていた。(「V.5. 臨床成績」の項参照)

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

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

また、免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患及び多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病は、公知申請*による承認であるため該当しない。

*:「免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患」、「多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎」は薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会、「慢性特発性血小板減少性紫斑病」、「後天性血栓性血小板減少性紫斑病」は薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における下記に関する事前評価に基づく。

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

(表) 難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)

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

◎: 評価資料 ○: 参考資料

(表) CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫

| 試験区分 | 試験番号 | 対象 | 実施国 | 有効性 | 安全性 | 薬物動態 | 概要 |
|-------------|--------------|---|-----|-----|-----|------|--------------|
| 国内 第Ⅱ相試験 | IDEC-C2B8-6 | 日本人 未治療の低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫に R-CHOP レジメンによる寛解導入療法を実施した患者 62 例 寛解導入療法で効果が認められた患者で本剤による維持療法 (375mg/m ² を 8 週間隔で最大 12 回投与) を受けた患者 58 例 | 日本 | ◎ | ◎ | ○ | 無対照オープンラベル試験 |
| 国内 第Ⅱ相試験 | IDEC-C2B8-L7 | 日本人 未治療の CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に R-CHOP レジメンによる寛解導入療法を実施した患者 33 例 | 日本 | ○ | ◎ | ○ | 無対照オープンラベル試験 |
| 海外 第Ⅲ相試験 | PRIMA | 外国人 未治療のろ胞性リンパ腫に R-CHOP レジメン、R-CVP レジメン又は R-FCM レジメンによる寛解導入療法を実施した患者 1,202 例 寛解導入療法で効果が認められ、本剤による維持療法 (375 mg/m ² を 8 週間隔で最大 12 回投与) 又は無治療観察に無作為化割付された患者 1,019 例 | 欧州 | ◎ | ◎ | ○ | 海外第Ⅲ相比較試験 |
| 海外 第Ⅲ相試験 | EORTC20981 | 外国人 再発又は難治性のろ胞性リンパ腫に R-CHOP レジメン又は CHOP 療法に無作為に割り付けた寛解導入療法を実施した患者 465 例 寛解導入療法で効果が認められ、本剤による維持療法 (375 mg/m ² を 12 週間隔で最大 8 回投与) 又は無治療観察に無作為化割付された患者 334 例 | 欧州 | ◎ | ◎ | — | 海外第Ⅲ相比較試験 |
| 海外 第Ⅲ相試験 | RATE | 外国人 未治療びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫又はろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に対するリツキシマブの急速投与の検討をした 425 例 | 米国 | ◎ | ◎ | ◎ | 海外第Ⅲ相比較試験 |

◎ : 評価資料 ○ : 参考資料

(表) CD20 陽性の慢性リンパ性白血病

| 試験区分 | 試験番号 | 対象 | 実施国 | 有効性 | 安全性 | 薬物動態 | 概要 |
|-------------|---------------|--|-----|-----|-----|------|--|
| 国内 第Ⅱ相試験 | IDEC-C2B8-CL1 | 日本人 FCR 療法を実施した未治療の CD20 陽性の慢性リンパ性白血病患者 7 例 | 日本 | ◎ | ◎ | ◎ | 単一アーム試験 (Ⅶ. 1. (2) 「臨床試験で確認された血中濃度」の項参照) |

| 試験区分 | 試験番号 | 対象 | 実施国 | 有効性 | 安全性 | 薬物動態 | 概要 |
|---------|-------|---|-----|-----|-----|------|-----------|
| 海外第Ⅲ相試験 | CLL8 | 外国人 FCR療法又はFC療法を実施した未治療のCD20陽性の慢性リンパ性白血病患者 817例 | 欧州他 | ◎ | ◎ | — | 海外第Ⅲ相比較試験 |
| 海外第Ⅲ相試験 | REACH | 外国人 FCR療法又はFC療法を実施した既治療CD20陽性の再発慢性リンパ性白血病患者 552例 | 欧州他 | ◎ | ◎ | ◎ | 海外第Ⅲ相比較試験 |

◎：評価資料 ○：参考資料

(表) 全身性強皮症

| 試験区分 | 試験番号 | 対象 | 実施国 | 有効性 | 安全性 | 薬物動態 | 概要 |
|---------|-----------|---|-----|-----|-----|------|---|
| 国内第Ⅱ相試験 | IDEC-C2B8 | 日本人 全身性強皮症診療ガイドライン 2016年改訂版に定めた全身性強皮症の診断基準を満たす患者 54例 | 日本 | ◎ | ◎ | ◎ | 二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験 (Ⅶ.1.(2)「臨床試験で確認された血中濃度」の項参照) |

◎：評価資料 ○：参考資料

(表) 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡

| 試験区分 | 試験番号 | 対象 | 実施国 | 有効性 | 安全性 | 薬物動態 | 概要 |
|---------|-----------|--|-----|-----|-----|------|--|
| 国内第Ⅱ相試験 | KCTR-D006 | 日本人 プレドニゾン治療中に再燃又は再発のためプレドニゾン 10mg/日への減量が困難な難治性天疱瘡(腫瘍随伴性天疱瘡を除く)患者 20例 | 日本 | ◎ | ◎ | ◎ | 多施設共同、オープンラベル、単一アーム試験 (Ⅶ.1.(2)「臨床試験で確認された血中濃度」の項参照) |
| 海外第Ⅲ相試験 | PEMPHIX | 外国人 60~120mg/日(又は1.0~1.5mg/kg/日)の経口プレドニゾン(国内未承認)投与を必要とする尋常性天疱瘡患者で、24ヵ月以内に皮膚/粘膜生検及び免疫組織学的検査により天疱瘡と確定診断され、スクリーニング時にPDAIスコアが≥15の中等症~重症天疱瘡と診断された患者 135例 | 米国他 | ◎ | ◎ | ◎ | 国際共同、多施設共同、ランダム化二重盲検試験 |

◎：評価資料 ○：参考資料

(表) 視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防

| 試験区分 | 試験番号 | 対象 | 実施国 | 有効性 | 安全性 | 薬物動態 | 概要 |
|-----------|-------|--|-----|-----|-----|------|---------------------------|
| 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 | RIN-1 | 日本人 ステロイド薬の治療を受けている視神経脊髄炎スペクトラム障害患者 38例 | 日本 | ◎ | ◎ | — | 多施設共同、プラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験 |

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

◎：評価資料 ○：参考資料

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

*2：国内適応外

(表) ABO 血液型不適合腎移植時の抗体関連型拒絶反応抑制に関するリツキシマブの一般臨床試験

| 試験区分 | 試験番号 | 対象 | 実施国 | 有効性 | 安全性 | 薬物動態 | 概要 |
|----------|--------------|------------------------------------|-----|-----|-----|------|---|
| 国内一般臨床試験 | IDEC-C2B8-T1 | 日本人 ABO 血液型不適合のドナーから腎提供をうけた患者 20 例 | 日本 | ◎ | ◎ | ○ | 単一アーム試験 (VII. 1. (2)「臨床試験で確認された血中濃度」の項参照) |

◎：評価資料 ○：参考資料

(2) 臨床薬理試験

(参考)

[米国臨床第 I 相試験¹¹⁾]

対象:再発再燃した CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者 15 例

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

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

[米国臨床第 I/II 相試験¹²⁾]

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

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

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

注意)本剤の承認された用法及び用量

〈B 細胞性非ホジキンリンパ腫〉

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

維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として 1 回量 375mg/m²を点滴静注する。

投与間隔は 8 週間を目安とし、最大投与回数は 12 回とする。

〈イブリツモマブ チウキセタンの前投与〉

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

(3) 用量反応探索試験

[国内臨床第 I 相試験¹³⁾]

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

投与方法:リツキシマブ 250mg/m²を 1 週間間隔で 4 回点滴静注(4 例)、

リツキシマブ 375mg/m²を 1 週間間隔で 4 回点滴静注(8 例)

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

注意)本剤の承認された用法及び用量

〈B 細胞性非ホジキンリンパ腫〉

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

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

〈イブリツモマブ チウキセタンの前投与〉

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

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

[CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する単剤治療]

[国内臨床第 II 相試験 (IDEC-C2B8-2 試験)における成績]

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

・主要評価項目:奏効率

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

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

protocol compatible 解析

奏効率:部分寛解以上

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

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

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

*1:「ヘモグロビン減少」での単位は(g/dL)

n=90

なお、重篤な副作用は以下のとおりであった¹⁵⁾。

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

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

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

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

*3: 低悪性度又は局性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫

奏効率:部分寛解以上

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

[国内臨床第Ⅱ相試験(IDEC-C2B8-3試験)における成績]¹⁵⁾

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

- ・主要評価項目:全奏効率
- ・副次的評価項目:有害事象等
- ・その他評価項目:PFS(progression-free survival:無増悪生存期間)

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

protocol compatible 解析

奏効率:部分寛解以上

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

*4: マントル細胞リンパ腫5例を含む。

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

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

n=67

なお、重篤な副作用は以下のとおりであった。

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

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

また、再投与症例(適格症例)2 例中、1 例で部分寛解を認めた。この 2 例の PFS は、68 日及び 109 日であった。再投与が行われた 3 例で発現した副作用は、発熱 1 例、倦怠感 1 例、頭痛 1 例、疼痛 1 例、発赤 1 例であった。臨床検査値異常は白血球減少(2 例、2,000/ μ L 未満の白血球減少 2 例)、好中球減少(2 例、1,000/ μ L 未満の好中球減少 2 例)であった。

[CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ種に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用による寛解導入療法・維持療法]
[国内臨床第 II 相試験(IDEA-C2B8-6 試験)における成績]¹⁵⁾

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

- ・主要評価項目:登録日から起算した PFS(progression-free survival:無増悪生存期間)における
4 年無増悪生存率
- ・副次的評価項目:OS(全生存期間)、維持療法開始日から起算した PFS、維持療法終了時の奏効率、
EFS(event free survival:無イベント生存期間)等

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

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

維持療法が実施された 58 例中、副作用は 50 例(86.2%)に認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎等の感染症は 40 例(69.0%)であった。主な臨床検査値異常は、白血球減少 37 例(63.8%、2,000/ μ L 未満の白血球減少 5.2%)、好中

球減少 34 例 (58.6%、1,000/ μ L 未満の好中球減少 17.2%) であった。

なお、重篤な有害事象は以下のとおりであった。

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

*1: 治療薬投与開始後から寛解導入療法期間終了後までに発現した事象

*2: 痔瘻による治療の同意撤回により投与中止

[CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する 90 分間投与]

[国内臨床第Ⅱ相試験 (IDEC-C2B8-L7) における成績]¹⁵⁾

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

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

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

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

なお、重篤な有害事象は以下のとおりであった。

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

[海外臨床第Ⅲ相試験 (PRIMA 試験) における成績]¹⁷⁾ <外国人データ>

未治療のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、R-CHOP レジメン、R-CVP レジメン又は R-FCM レジメンによる寛解導入療法を実施した。

- ・主要評価項目: PFS (progression-free survival: 無増悪生存期間)

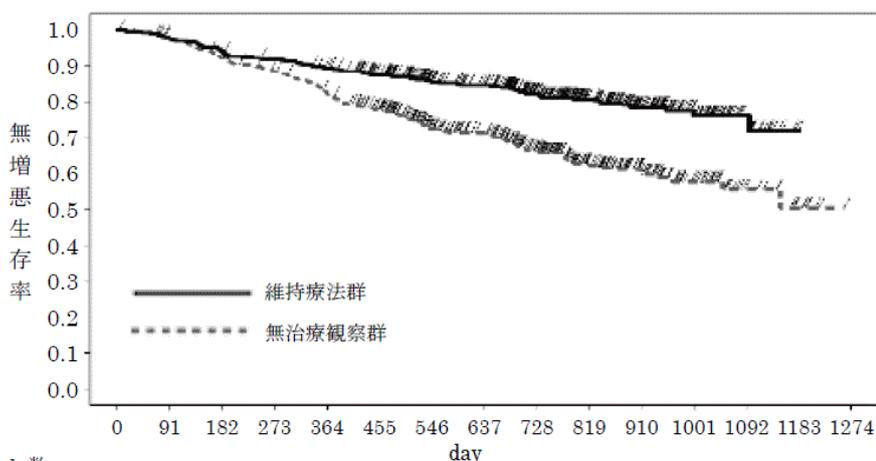
・副次的評価項目: EFS (event free survival: 無イベント生存期間)、OS (overall survival: 全生存期間)、新たなリンパ腫治療開始までの期間、新たな化学療法開始までの期間、維持療法/無治療観察の終了時奏効率、安全性、QOL 等

寛解導入療法により効果が認められた患者に本剤維持療法 (375mg/m²を8週間隔で最大12回投与) 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。881例にR-CHOPレジメン、268例にR-CVPレジメン、44例にR-FCMレジメンが実施され、寛解導入療法終了時の奏効率(95%信頼区間)は、それぞれ92.8%(90.9-94.5%)、84.7%(79.8-88.8%)、75.0%(59.7-86.8%)であった。維持療法について、治験責任医師判定によるPFSの結果は次のとおりであった。

治験責任医師判定によるPFS (2009年1月14日データカットオフ)

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

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



| At risk 数 | 0 | 91 | 182 | 273 | 364 | 455 | 546 | 637 | 728 | 819 | 910 | 1001 | 1092 | 1183 | 1274 |
|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|------|------|
| 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 |

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

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

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

なお、重篤な有害事象は次のとおりであった。

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

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

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

寛解導入期間

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

維持療法期間

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

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

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

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

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

*1:R-CHOP 群の症例のみ

*2:寛解導入療法が R-CHOP 群だった症例のみ

[海外臨床第Ⅲ相試験 (RATE 試験)における成績]¹⁵⁾<外国人データ>

未治療の非ホジキンリンパ腫患者 (ろ胞性リンパ腫又はびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫) に対して、R-CHOP レジメン又は R-CVP レジメンによる寛解導入療法を実施し、安全性、薬物動態及び薬力学を評価した (第 1 サイクル: 本剤の希釈濃度を 1~4mg/mL として投与、第 2 サイクル以降: 本剤の希釈濃度を 1~4mg/mL として 90 分間で投与)。

寛解導入期間

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

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

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

なお、重篤な有害事象は以下のとおりであった。

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

[CD20 陽性の慢性リンパ性白血病]

[国内臨床第Ⅱ相試験 (IDEC-C2B8-CL1 試験) 成績]

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

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

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

安全性評価症例 7 例において、副作用は全例に認められ、主な副作用は悪心 2 例 (28.6%)、発熱 2 例 (28.6%)、鼻咽頭炎 2 例 (28.6%)、低血圧 2 例 (28.6%)、低酸素症 2 例 (28.6%)、斑状丘疹状皮疹 2 例 (28.6%) であった。

臨床検査値異常は白血球数減少 6 例 (85.7%、2,000/ μ L 未満の白血球減少 85.7%)、好中球数減少 6 例 (85.7%、1,000/ μ L 未満の好中球減少 85.7%)、血小板数減少 6 例 (85.7%)、ヘモグロビン減少 5 例 (71.4%)、赤血球数減

少 3 例 (42.9%) 等であった²⁰⁾。

なお、本試験において死亡例は報告されなかった。

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

[海外臨床第Ⅲ相試験 (CLL8 試験) における成績] <外国人データ>

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

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

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

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

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

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

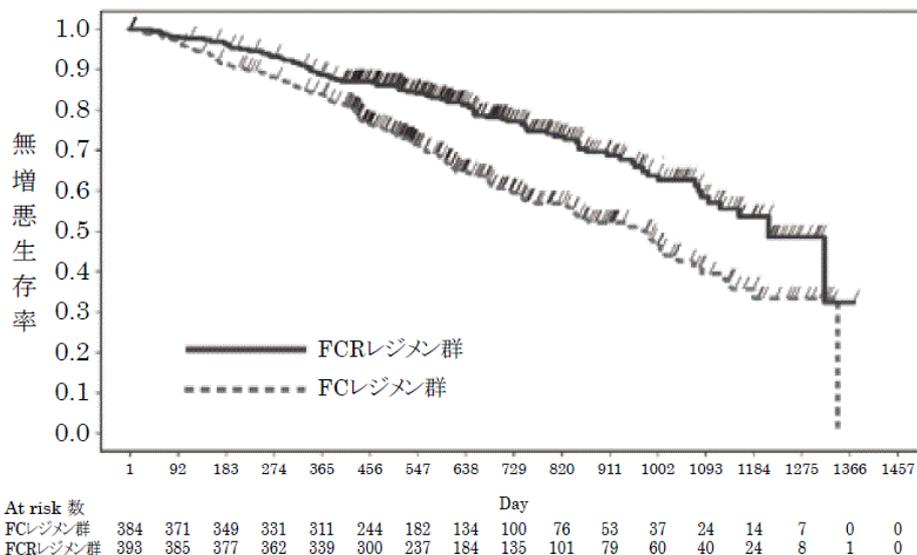


図. PFS の Kaplan-Meier 曲線 (2007 年 7 月 4 日データカットオフ)

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

重篤な副作用は FCR 群で 126 例(31%)に発現し、主な副作用は発熱 10 例(2.5%)、肺炎 8 例(2.0%)、下痢 4 例(1.0%)、嘔吐 3 例(0.7%)、発熱性好中球減少症 30 例(7.5%)、白血球減少症 9 例(2.2%)、好中球減少症 8 例(2.0%)等であった。FC 群で 97 例(24%)に発現し、主な副作用は発熱 15 例(3.8%)、肺炎 8 例(2.0%)、発熱性好中球減少症 22 例(5.5%)、貧血 7 例(1.8%)等であった。投与中止に至った副作用は FCR 群で 66 例(16.4%)に発現し、主な副作用は発熱 2 例(0.5%)、脳トキソプラズマ症 1 例(0.2%)、好中球減少症 17 例(4.2%)、白血球減少症 9 例(2.2%)等であった。FC 群で 56 例(14.1%)に発現し、主な副作用は肺炎 3 例(0.8%)、発疹 2 例(0.5%)、血小板減少症 9 例(2.3%)、好中球減少症 8 例(2.0%)等であった。

[海外臨床第Ⅲ相試験(REACH 試験)における成績]<外国人データ>

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

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

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

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

intent to treat 解析

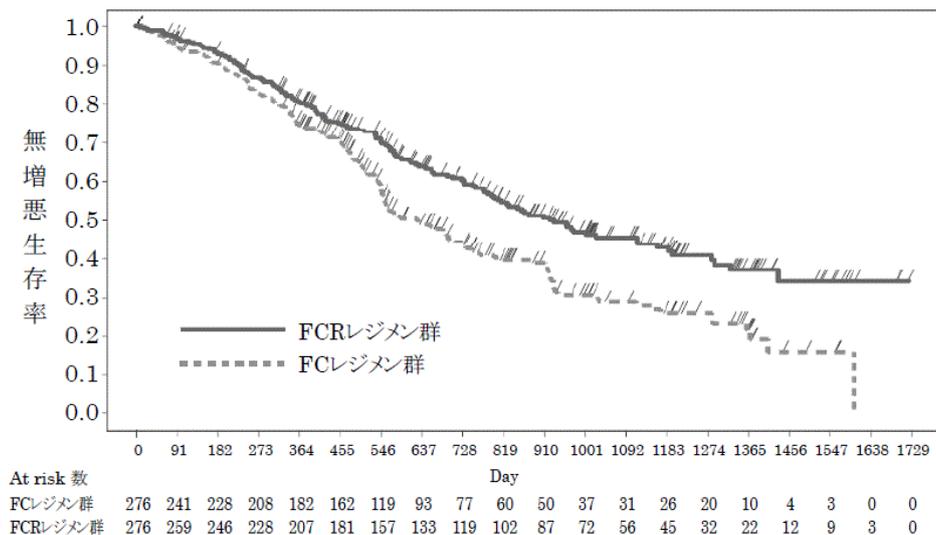


図. PFS の Kaplan-Meier 曲線 (2008 年 7 月 23 日データカットオフ)

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

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

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

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

[多発血管炎性肉芽腫症又は顕微鏡的多発血管炎に対する海外臨床試験 (RAVE 試験)成績]²³⁾<外国人データ>
多発血管炎性肉芽腫症又は顕微鏡的多発血管炎の初発例又は再発例を対象として、「大量副腎皮質ホルモン剤*1 と本剤 375mg/m²を 1 週間間隔で 4 回投与する併用療法」(リツキシマブ群)と「大量副腎皮質ホルモン剤*1 とシクロホスファミド水和物の併用療法」(シクロホスファミド群)との非劣性第Ⅲ相試験を実施した。

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

・主要評価項目: 完全寛解達成割合

・副次的評価項目: 有害事象 等

有効性は次のとおりであった。

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

*2: 治療開始から 6 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。

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

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

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

有害事象の重症度は CTCAE version 3 を用いて判定

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

[多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎又は腎限局型血管炎*1 (初発例) に対する海外臨床試験

(RITUXVAS 試験) 成績] ²⁴⁾ < 外国人データ >

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

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

44 例 (リツキシマブ群: 33 例、シクロホスファミド群: 11 例) が無作為化され治療が行われた結果、主要評価項目である投与開始後 12 ヶ月時の寛解維持*2 達成割合は、リツキシマブ群で 76% (25/33 例)、シクロホスファミド群で 82% (9/11 例) であった (p=0.68、カイ二乗検定)。

*1: 腎限局型血管炎は、国内においては効能又は効果未承認の疾患である。

*2: 6 ヶ月時で BVAS スコアが 0 であり、その後 6 ヶ月間寛解維持と定義

[ネフローゼ症候群に対する国内臨床第 III 相試験の成績] ^{25) 26)}

18 歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した 3 歳以上の難治性のネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロ

イド依存性を示す場合)の患者に、本剤 1 回量 375mg/m²(最大量 500mg/回) (リツキシマブ群)又はプラセボ(プラセボ群)を 1 週間間隔で 4 回投与*1した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験を実施した。

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

・主要評価項目：無再発期間*2

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

・その他の評価項目：第 2 回目再発までの期間

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

*3:再発率(回/観察人年)：観察期間中(Day 1~Day 365)の観察 1 人年あたりの再発回数有効性(中間解析時)は次のとおりであった。

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

intent to treat 解析

*4:登録割付日から初回再発を確認するまでの期間と定義した。

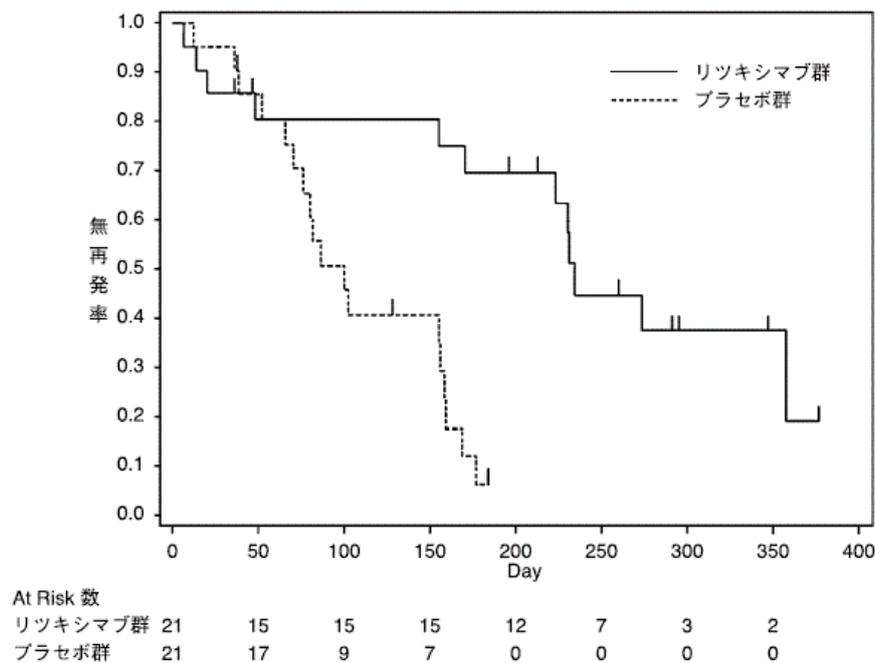


図. 無再発期間 (リツキシマブ群 21 例、プラセボ群 21 例)

安全性評価症例 54 例中、副作用は全例に認められ、主な副作用は上気道感染等の感染症 49 例 (90.7%)、結膜炎 12 例 (22.2%)、血圧上昇 12 例 (22.2%) であり、主な臨床検査値異常は、CRP 上昇 22 例 (40.7%)、ALT 上昇 14 例 (25.9%)、好酸球増多 11 例 (20.4%) であった。また infusion reaction は 34 例 (63.0%) に認められた²⁷⁾。重篤な副作用がリツキシマブ群で 7 例 (8 件) 認められ、その内容は胃炎、蜂巣炎、好中球数減少、呼吸障害、出血性膀胱炎、副腎機能不全、歯肉感染、胃腸炎であった。プラセボ群では 0 例であった。リツキシマブ群のうち 4 例が投与を中止し、3 例はリツキシマブ投与期間中における再発により投与を中止し、1 例はリツキシマブ初回投与後に帯状疱疹 (Grade 2) の発現により投与を中止した。なお、本試験において、死亡例は報告されなかった。

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

mRSS*1 による皮膚硬化の重症度が 2 (moderate) 以上の全身性強皮症患者 (%VC60%未満又は%DLco40%未満) の十分な呼吸機能上の予備能のない患者、肺高血圧症を合併する患者、腎クリーゼ等の全身性強皮症に伴う重篤な合併症を有する患者、著しい心疾患等を有する患者は除外) を対象に、本剤 1 回量 375mg/m² (リツキシマブ群) 又はプラセボ (プラセボ群) を 1 週間間隔で 4 回投与 (第 1 クール) し*2、24 週間後に両群共に本剤 1 回量 375mg/m² を 1 週間間隔で 4 回投与 (第 2 クール) する二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験*3 を実施した。

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

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

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

- ・主要評価項目: 二重盲検期の治験薬投与開始後 24 週時の mRSS による皮膚硬化のベースラインからの変化量
- ・副次的評価項目: %FVC、%DLco、TLC、間質性肺炎の血清マーカーとしての肺胞上皮由来蛋白 KL-6、SP-A、SP-D の推移、間質性肺疾患の重症度の推移*4、皮膚病理組織の厚さ*5、MOS 36 Item Short Form Health Survey (SF-36) による健康関連 QOL (HRQOL) の評価、Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) による全身性強皮症患者の QOL 評価、全身性強皮症に関する血液学的所見である自己抗体及び抗核抗体*6 の推移 等

*4: 全身性強皮症診療ガイドラインにおける間質性肺疾患の重症度分類を使用

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

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

有効性は以下のとおりであった。

mRSS による皮膚硬化のベースラインからの変化量

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

full analysis set 解析

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

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

*8: 有意水準両側 5%

第1クールの安全性評価症例28例中、副作用は21例(75.0%)に認められ、主な副作用は上咽頭炎11例(39.3%)、CRP上昇3例(10.7%)、好中球数減少3例(10.7%)、白血球数減少3例(10.7%)であった。第2クールのリツキシマブ群(本剤再投与)の安全性評価症例26例中、副作用は14例(53.8%)に認められ、主な副作用は上咽頭炎11例(42.3%)であった。第1クールのプラセボ群で第2クールに本剤を投与した安全性評価症例20例中、副作用は12例(60.0%)に認められ、主な副作用は上咽頭炎8例(40.0%)であった。またinfusion reactionは1例に認められた。

なお、重篤な有害事象は以下のとおりであった。

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

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

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

*1: 病勢が一旦コントロールされた患者で、次のいずれかの条件を満たす場合

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

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

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

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

*4: 完全寛解: プレドニゾロン ≤ 10mg/日及び最低限の併用療法による治療下で、天疱瘡による水疱*1又は新たな紅斑*2を認めない状態(PDAI スコアが0点)を8週間持続した場合。

※1: 水疱の新生数、米粒大以上の水疱を数えるものとする。

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

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

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

| | リツキシマブ群(20例*6) |
|---------------------------|------------------------|
| 投与24週時の寛解率*5 (95%信頼区間) | 75.0% (50.9%、91.3%) |

Full Analysis Set 解析

Clopper-Pearson 法により信頼区間を算出

*5: 投与24週時より前に試験を中止した被験者は無効と取り扱われた。

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

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

安全性評価症例20例中、副作用は5例(25.0%)に認められ、動悸(5.0%)、発熱(5.0%)、低γグロブリン血症

(5.0%)、肺炎(5.0%)が各1例で発現した。また、infusion reactionは1例(5.0%)に認められた。臨床検査値異常

は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加(5.0%)、免疫グロブリン減少(5.0%)が各1例で発現した。

なお、本剤投与開始 24 週時の重篤な有害事象は以下のとおりであった。

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

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

<外国人データ>

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

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

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

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

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

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

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

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

modified intent to treat 解析*8

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

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

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

*8: 遠隔診療にて試験に参加した 10 例を除外した解析対象集団。

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

なお、重篤な有害事象は以下のとおりであった。

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

| 症例 | 例数 | 有害事象の種類 |
|---------------|----|---------------------------------|
| (後観察期*9 n=66) | | 作、交通事故(*は同一症例) |
| 投与中止症例 | 6例 | infusion reaction(4例)、腰椎骨折、肺塞栓症 |

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

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

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

*1:2014年から開始された本試験では、2006年の視神経脊髄炎の診断基準(Neurology 2006; 66: 1485-9)又は2007年の視神経脊髄炎スペクトラムの基準(Lancet Neurol 2007; 6: 805-15)に基づくNMOSD患者が対象とされたため、2015年に策定された新たなNMOSDの国際診断基準(Neurology 2015; 85: 177-89)において定義された、主要臨床症候が最後野症候群又は脳に関する症候のいずれかを有する抗アクアポリン4抗体陽性のNMOSD患者の情報は得られていない。

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

●減量の順番、プレドニゾロン換算(mg)

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

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

●プレドニゾロン換算

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

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

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

●主要評価項目:割付時から初回再発までの期間

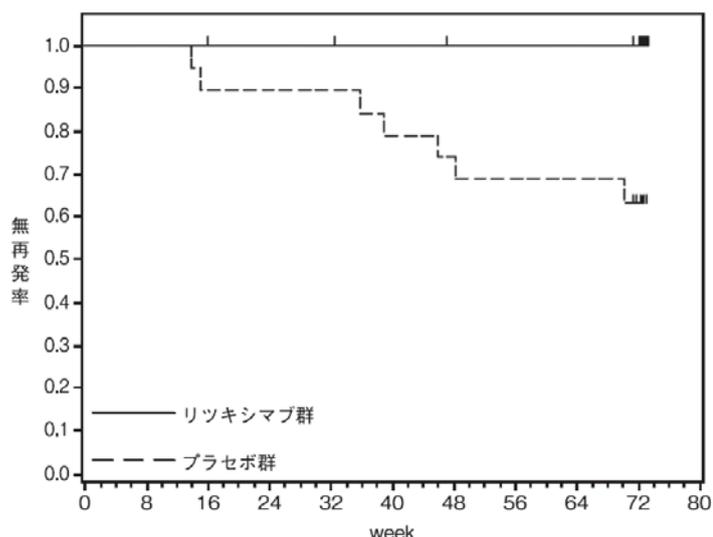
●副次的評価項目:ベースラインからのEDSSとQOSIの変化量、ステロイド薬減量率

有効性は以下の通りであった。

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

Full Analysis Set 解析

NE(not estimable:評価不能)



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

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

なお、リツキシマブ群で認められた重篤な有害事象は以下のとおりであった。

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

[ABO 血液型不適合腎移植時の抗体関連型拒絶反応抑制に関するリツキシマブの一般臨床試験]³⁷⁻³⁹⁾

ABO 血液型不適合腎移植前の脱感作療法に B 細胞を標的とするリツキシマブを用いることにより、脾臓を摘出することなく、抗血液型抗体による急性抗体関連型拒絶反応の抑制効果を確認することを目的に、単一アーム試験が実施された。

- ・主要評価項目：腎移植日 (day 0) から起算して移植 4 週間後 (day 28) までの抗血液型抗体 (抗 A 抗 B 血液型抗体) に起因する抗体関連型拒絶反応の無発現率
- ・副次的評価項目：(1) 腎移植日 (day 0) から起算して移植 24 週後 (day 168) 及び移植 48 週後 (day 336) における腎生着率
- (2) 腎移植日 (day 0) から起算して移植 24 週後 (day 168) 及び移植 48 週後 (day 336) までの拒絶反応無発現率
- (3) 腎移植日 (day 0) から起算して移植 24 週後 (day 168) 及び移植 48 週後 (day 336) における症例の生存率

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

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

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

per protocol set 解析

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

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

重篤な副作用として、十二指腸潰瘍、上気道炎、CMV 感染、帯状疱疹、尿路感染、手足口病と発熱の 7 件が認められた。

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

なお、本試験において死亡例は認められなかった。

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

ABO 血液型不適合肝移植成人患者 33 例において、移植前に本剤 375mg/m²、500mg/回*1、300mg/回*1 又は 100mg/回*1 を、1 回又は 2 回投与した 1 年時点の抗体関連型拒絶反応無発現率は 91%、1 年時点の生存率は 82%であった。また、ABO 血液型不適合肝移植を行った 33 例中 6 例で死亡を認めた。

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

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

なお、死亡例 6 例の内訳はそれぞれ、外科的合併症である脾動脈破裂、上部消化管出血、消化管穿孔による汎発性腹膜炎、腹腔内感染症に伴う腹腔内出血他、腹腔内感染、真菌感染症によるものであった。

*1: 承認用量は 375mg/m²である。

*2: 観察期間の中央値 477.5 日(範囲:283~617 日)

2) 安全性試験

長期投与試験及び薬物依存性試験は実施していない。

(5) 患者・病態別試験

患者・病態別試験は実施していない。

(6) 治療的使用

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

[一般使用成績調査]

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

| | |
|-------|--|
| 目的 | 本剤の使用実態下における安全性、有効性に関する問題点を把握する。 |
| 対象 | <ul style="list-style-type: none"> ・中/高悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者 (Aggressive) ・低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 (Indolent) 患者で、本剤の 5~8 回投与を予定している患者 |
| 症例数 | 調査票回収症例数: 1,170 例 (目標症例数: 1,000 例) 安全性評価対象症例: 1,137 例 |
| 実施方法 | 中央登録方式 |
| 調査期間等 | 調査実施期間: 2004 年 4 月から 2006 年 3 月 |
| 調査結果 | <p><u>安全性</u></p> <p>安全性評価対象例 1,137 例中、副作用は 583 例 (51.3%) で 1,708 件発現した。重篤な副作用は、186 例 (16.4%) で発現し、好中球数減少、白血球数減少等の血液毒性が大部分を占めており、併用化学療法が施行された患者において発現頻度が高かった。重篤な副作用の発現例数上位 10 位の事象は以下のとおり。</p> <p>「好中球数減少」 77 例 (6.8%)、「白血球数減少」 61 例 (5.4%)、「血小板数減少」 19 例 (1.7%)、「汎血球減少症」 14 例 (1.2%)、「間質性肺疾患」 12 例 (1.1%)、「肺炎」 8 例 (0.7%)、「帯状疱疹」 5 例 (0.4%)、「肝機能異常」 4 例 (0.4%)、「悪寒」 4 例 (0.4%)、「発熱」 4 例 (0.4%)</p> <p><u>有効性</u></p> <p>有効性評価対象例 960 例中、本剤が 4 回を超えて 5~8 回投与される予定の低悪性度 NHL 患者における単剤使用 (65 例) の奏効率は 66.2% であった。</p> <p>また、中・高悪性度 B 細胞性 NHL 患者における単剤使用 (33 例) の奏効率 (66.7%) は当該対象疾患への適応拡大時の臨床試験での奏効率 (36.8%) に比べ高い値であったが、臨床の現場では化学療法との併用が大部分 (本調査では約 90%) であるため、単剤で行った臨床試験との比較は困難である。</p> |

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

| | |
|-------|--|
| 目的 | 使用実態下での本剤使用における安全性及び有効性を確認する。 |
| 対象 | 適応追加承認日以降に、ABO 血液型不適合腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制を目的として、本剤を投与する患者 |
| 目標症例数 | 300 例 |
| 実施方法 | 中央登録方式 |
| 調査期間等 | 症例登録期間: 2016 年 9 月から 2022 年 8 月までを予定 調査実施期間: 2016 年 7 月から 2024 年 2 月までを予定 |
| 観察期間 | 本剤投与開始日から移植施行後 48 週 |

(iii) 慢性リンパ性白血病を対象とした調査の概要 (実施中)

| | |
|-------|-------------------------------------|
| 目的 | 使用実態下での本剤使用による安全性 (感染症の発現割合) を確認する。 |
| 対象 | CD20 陽性の慢性リンパ性白血病に対して、本剤を投与する患者 |
| 目標症例数 | 40 例 (安全性評価対象例数として 30 例) |
| 実施方法 | 中央登録方式 |

| | |
|-------|--|
| 調査期間等 | 症例登録期間:2019年6月から2024年9月までを予定 調査実施期間:2016年6月から2026年3月までを予定 |
| 観察期間 | 本剤の第1サイクル投与後48週 |

[特定使用成績調査]

(iv) 再投与症例に関する調査の概要 (終了)

| 目的 | 本剤の再投与時における安全性、有効性に関する注意点の有無を把握する。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------|---|---------|------|------------------|-------|-----------|--|--|--|-------|--|------|--|-------|-----|---------|----|---------|----------------|---|--------|----|---------|---------|----|--------|----|--------|-------|-----|---------|----|---------|-------------------|-----|---------|----|---------|--------|----|--------|----|--------|--|------|------|------|------------------|---------------------|-----|----|----|---------------|------|----|----|----|---------------|---------|----|----|----|---------------|
| 対象 | 低悪性度またはろ胞性リンパ腫(Indolent)及びマントル細胞リンパ腫(MCL)を対象とした使用成績調査 V. 5. (6) 2) (i)での収集例のうち、本剤が再投与された患者 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 症例数 | 調査票回収症例数:224例 安全性評価対象症例:200例 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 実施方法 | 使用成績調査対象症例におけるレトロスペクティブ調査 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 調査期間等 | 調査実施期間:2003年4月から2004年3月 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 調査結果 | <p><u>安全性</u></p> <p>安全性評価対象例200例中、副作用は90例(45.0%)で226件発現した。重篤な副作用は、21例(10.5%)で発現した。2症例以上に発現した事象は以下のとおり。「白血球数減少」11例(5.5%)、「血小板数減少」7例(3.5%)、「好中球数減少」3例(1.5%)、「発熱」2例(1.0%)、「帯状疱疹」2例(1.0%)、「黄疸」2例(1.0%) また、初回投与時と再投与時の副作用発現頻度は以下のとおりであった。</p> <p style="text-align: right;">(n=187*)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">副作用種類</th> <th colspan="4">発現例数 (頻度)</th> </tr> <tr> <th colspan="2">初回投与時</th> <th colspan="2">再投与時</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>副作用全体</td> <td>124</td> <td>(66.3%)</td> <td>80</td> <td>(42.8%)</td> </tr> <tr> <td>血液毒性 (単剤使用73例)</td> <td>7</td> <td>(9.6%)</td> <td>10</td> <td>(13.7%)</td> </tr> <tr> <td>臨床検査値異常</td> <td>18</td> <td>(9.6%)</td> <td>10</td> <td>(5.3%)</td> </tr> <tr> <td>非血液毒性</td> <td>115</td> <td>(61.5%)</td> <td>64</td> <td>(34.2%)</td> </tr> <tr> <td>infusion reaction</td> <td>109</td> <td>(58.3%)</td> <td>45</td> <td>(24.1%)</td> </tr> <tr> <td>重篤な副作用</td> <td>16</td> <td>(8.6%)</td> <td>18</td> <td>(9.6%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*: 本剤の国内市販開始時(2001年9月)より実施した全例調査に登録された症例の内、2003年3月31日までに本剤の再投与が開始された症例を対象とした後方視的全例調査(安全性評価対象200例)における初回投与時との安全性を比較することが可能であった187例</p> <p>再投与時の副作用発現傾向は初回投与時と同様であり、再投与時に特別注意が必要な事項は検出されなかった。</p> <p><u>有効性</u></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>適格症例</th> <th>完全寛解</th> <th>部分寛解</th> <th>奏功率 (95%信頼区間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>再投与症例^{注)}</td> <td>138</td> <td>31</td> <td>62</td> <td>67% (59%~75%)</td> </tr> <tr> <td>単剤使用</td> <td>72</td> <td>10</td> <td>37</td> <td>65% (53%~76%)</td> </tr> <tr> <td>癌化学療法併用</td> <td>66</td> <td>21</td> <td>25</td> <td>70% (57%~80%)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">奏効率: 部分寛解以上</p> <p>注) 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</p> | | | | 副作用種類 | 発現例数 (頻度) | | | | 初回投与時 | | 再投与時 | | 副作用全体 | 124 | (66.3%) | 80 | (42.8%) | 血液毒性 (単剤使用73例) | 7 | (9.6%) | 10 | (13.7%) | 臨床検査値異常 | 18 | (9.6%) | 10 | (5.3%) | 非血液毒性 | 115 | (61.5%) | 64 | (34.2%) | infusion reaction | 109 | (58.3%) | 45 | (24.1%) | 重篤な副作用 | 16 | (8.6%) | 18 | (9.6%) | | 適格症例 | 完全寛解 | 部分寛解 | 奏功率 (95%信頼区間) | 再投与症例 ^{注)} | 138 | 31 | 62 | 67% (59%~75%) | 単剤使用 | 72 | 10 | 37 | 65% (53%~76%) | 癌化学療法併用 | 66 | 21 | 25 | 70% (57%~80%) |
| 副作用種類 | 発現例数 (頻度) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 初回投与時 | | 再投与時 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 副作用全体 | 124 | (66.3%) | 80 | (42.8%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血液毒性 (単剤使用73例) | 7 | (9.6%) | 10 | (13.7%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 臨床検査値異常 | 18 | (9.6%) | 10 | (5.3%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 非血液毒性 | 115 | (61.5%) | 64 | (34.2%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| infusion reaction | 109 | (58.3%) | 45 | (24.1%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 重篤な副作用 | 16 | (8.6%) | 18 | (9.6%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 適格症例 | 完全寛解 | 部分寛解 | 奏功率 (95%信頼区間) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 再投与症例 ^{注)} | 138 | 31 | 62 | 67% (59%~75%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 単剤使用 | 72 | 10 | 37 | 65% (53%~76%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 癌化学療法併用 | 66 | 21 | 25 | 70% (57%~80%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

[製造販売後臨床試験]

(v) 本剤 8 回投与に関する試験の概要 (終了)

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

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

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

[CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する承認条件]

使用成績調査について、提出された市販後調査に関する計画の概要を踏まえ、速やかに調査成績をとりまとめて提出すること。(承認条件解除済み)

(i) CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に関する市販後調査の概要

| | |
|-------|--|
| 目的 | 本剤の初回承認内容について、使用実態下での本剤投与の有効性と安全性を確認する。 |
| 対象 | 本剤の投与を予定している以下の患者 ・低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫(Indolent) ・マントル細胞リンパ腫(MCL) |
| 症例数 | 調査票回収例数: 2,632 例 安全性評価対象例: 2,575 例 |
| 実施方法 | 中央登録方式 |
| 調査期間等 | 調査実施期間: 2001 年 9 月から 2003 年 12 月 |
| 試験結果 | <p><u>安全性</u> 安全性評価対象例 2,575 例中、副作用は 1,550 例(60.2%)で 4,328 件発現した。重篤な副作用は、338 例(13.1%)で発現した。重篤な副作用の発現例数上位 10 位の事象は以下のとおり。</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>「白血球数減少」110例(4.3%)、「好中球数減少」50例(1.9%)、「汎血球減少」36例(1.4%)、「血小板数減少」35例(1.4%)、「血圧低下」28例(1.1%)、「発熱」21例(0.8%)、「頻脈 NOS」18例(0.7%)、「呼吸困難」16例(0.6%)、「ヘモグロビン減少」14例(0.5%)、「肺炎 NOS」13例(0.5%)</p> <p><u>有効性</u> 有効性評価対象例 1,974 例中、低悪性度 NHL 患者における単剤使用(957 例)の奏効率は 60.3%であった。</p> |
|--|---|

[難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)に対する承認条件]

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。(承認条件解除済み)

(ii) 難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)に関する調査の概要

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

*:観察期間 2 年時の報告書に基づき記載した。

[ABO 血液型不適合腎移植・肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に対する承認条件]

ABO 血液型不適合肝移植については、国内での使用経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

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

| | |
|-------|--|
| 目的 | 使用実態下での本剤使用における安全性及び有効性を確認する。 |
| 対象 | 適応追加承認日以降に、ABO 血液型不適合肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制を目的として、本剤を投与するすべての患者 |
| 目標症例数 | 100 例 |
| 実施方法 | 中央登録方式 |
| 調査期間等 | 調査実施予定期間:2016年2月29日(適応拡大承認取得日)から承認条件解除まで |

| | |
|------|---------------------|
| 観察期間 | 本剤投与開始日から移植施行後 48 週 |
|------|---------------------|

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

抗 CD20 モノクローナル抗体

一般名: オビヌツズマブ、オフアツムマブ

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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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

[CD20 抗原]

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

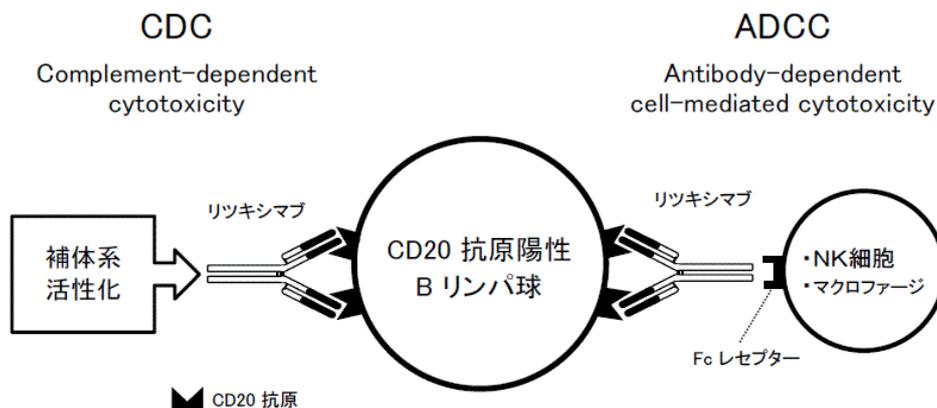
[CDC]

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

[ADCC]

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

リツキシマブ作用機序模式図



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗原特異的結合作用

① IDEC-2B8 の CD20 抗原への特異的結合作用 (*in vitro*)⁴⁰⁾

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

争阻害作用を検討した。

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

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

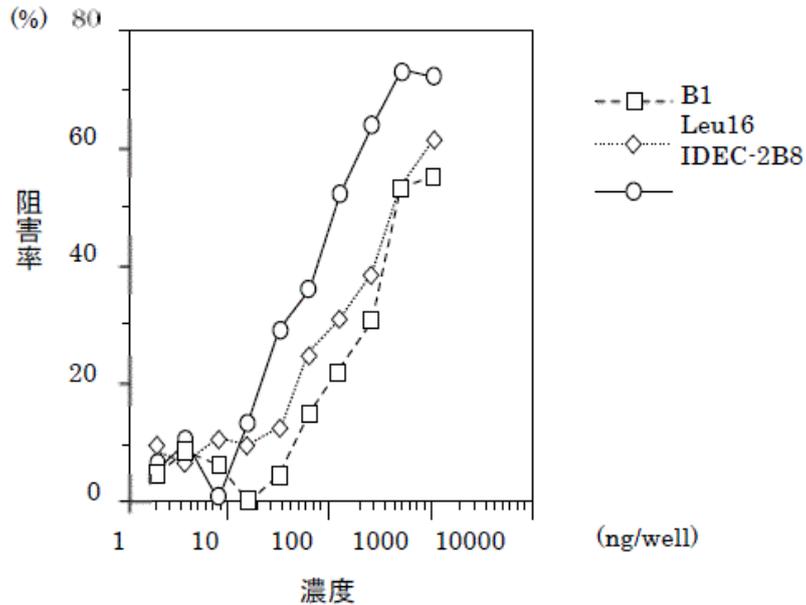


図. ^{125}I -B1 の SB 細胞への結合に対する各種抗 CD20 抗体の阻害作用

②リツキシマブと IDEC-2B8 の CD20 抗原への特異的結合作用の比較 (*in vitro*)⁴¹⁾

[方法] 各ウェルに 10^4 個の SB 細胞 (ヒト由来 CD20 陽性細胞) と 10ng の ^{125}I -IDEC-2B8 を添加。これに 2~20000ng/well の IDEC-2B8 又はリツキシマブのいずれかを添加し培養した。放射活性を測定することにより、 ^{125}I -IDEC-2B8 の SB 細胞への結合に対する、IDEC-2B8 及びリツキシマブの競争的結合阻害作用を検討した。

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

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

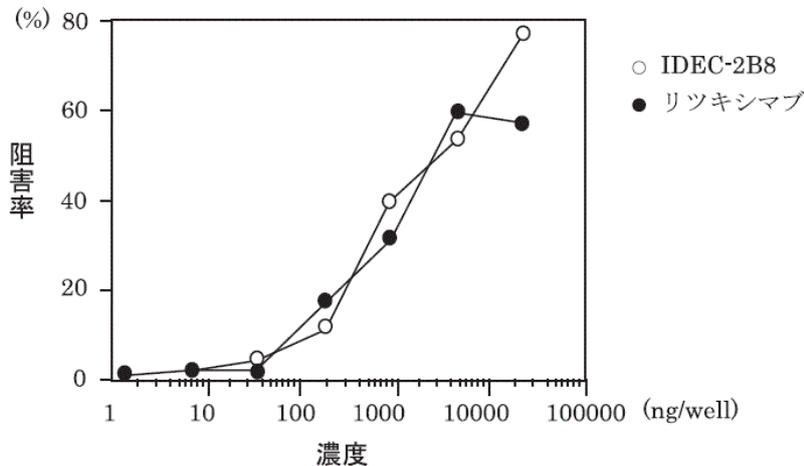


図. ^{125}I -IDEC-2B8 の SB 細胞への結合に対するリツキシマブ及び IDEC-2B8 の阻害作用

③リツキシマブと IDEC-2B8 の CD20 抗原に対する解離定数 (*in vitro*)⁴¹⁾

[方法]SB 細胞(ヒト由来 CD20 陽性細胞)に、10~120nmol/mL の ¹²⁵I-IDEC-2B8 又は ¹²⁵I-リツキシマブのいずれかを添加。結合性を Scatchard プロットにより解析し、CD20 抗原に対する見かけの解離定数(Kd)を求めた。

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

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

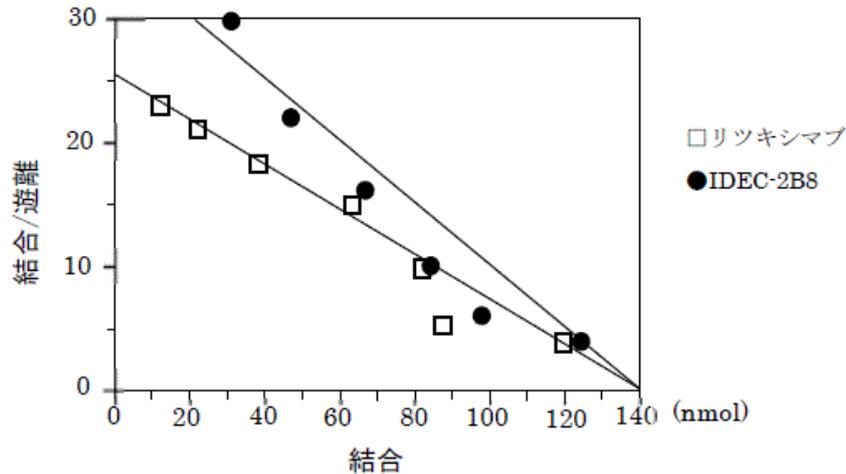


図. CD20 抗原に対するリツキシマブ及び IDEC-2B8 の結合の Scatchard 解析

④リツキシマブのヒト末梢血中 B リンパ球に対する結合特異性 (*in vitro*)⁴²⁾

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

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

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

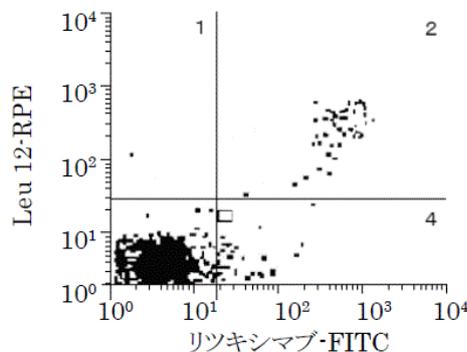


図. ヒト末梢血中の B リンパ球に対するリツキシマブの結合特異性

⑤リツキシマブのヒト低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫細胞に対する結合特異性 (*in vitro*)⁴²⁾

[方法]低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者からリンパ節生検により採取した B リンパ腫細胞に、フルオレセイン標識リツキシマブ (リツキシマブ-FITC) 及びフィコエリスリンで標識した腫瘍特異抗体 S028 (抗体 S028-RPE) を添加。(抗体 S028 は、腫瘍細胞表面に発現した膜結合型免疫グロブリンのイディオタイプ領域のみに結合するため、特定のイディオタイプを持つ腫瘍化 B リンパ球と結合するが、正常リンパ球とはほとんど結合しない)

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

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

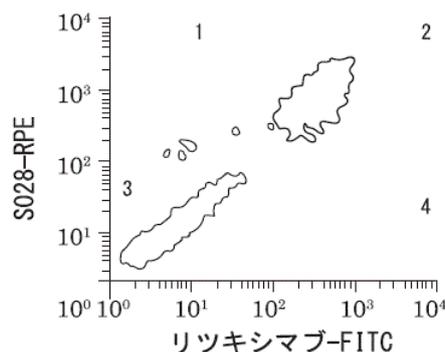


図. B 細胞リンパ腫患者リンパ節生検試料中の腫瘍細胞に対するリツキシマブの結合特異性

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

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

2) B リンパ球傷害作用 (*in vivo*, サル)

①リツキシマブの末梢血中 B リンパ球傷害作用 (*in vivo*, サル)⁴¹⁾

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

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

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

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

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

②リツキシマブのリンパ節中 B リンパ球傷害作用 (*in vivo*, サル)⁴¹⁾

[方法] カニクイザルに、本剤 0.4mg/kg/日を 4 日間連日静脈内投与又は 6.4mg/kg/日を単回静脈内投与(各群 2 匹)。最終投与 15 及び 29 日後の鼠径部リンパ節中の B リンパ球、T リンパ球をフローサイトメトリーにより測定。

対照群(生理食塩液投与、1 匹)の最終投与 29 日後の値と比較することで B リンパ球の消失率を算出した。

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

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

表. リツキシマブ投与後のリンパ節中 B リンパ球及び T リンパ球割合の推移

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

ND:測定せず

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

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

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

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

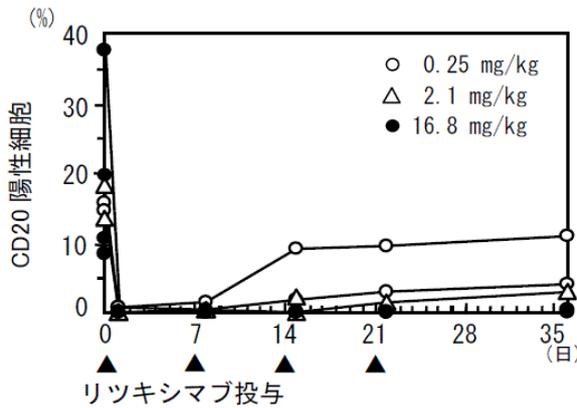


図. 末梢血 Bリンパ球の割合の推移

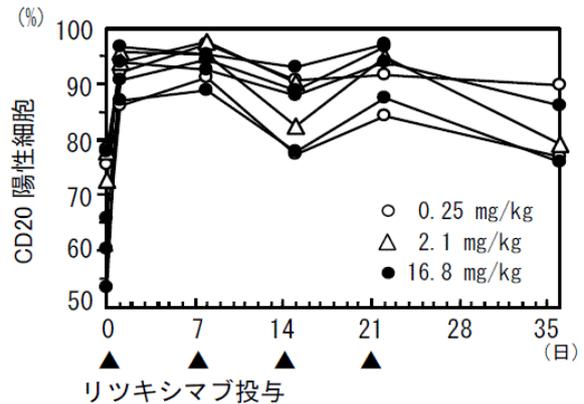


図. 末梢血 Tリンパ球の割合の推移

表. リンパ節、骨髄中の Bリンパ球及び Tリンパ球の割合

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

3)作用機序 (*in vitro*)

①補体依存性細胞傷害作用 (complement-dependent cytotoxicity, CDC)⁴¹⁾

[リツキシマブとヒト補体(C1q)との結合能 (*in vitro*)]

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

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

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

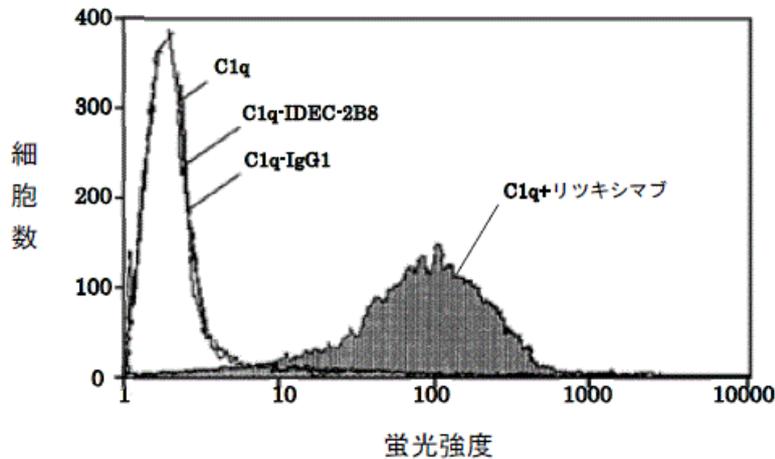


図. リツキシマブを介した SB 細胞とヒト補体 C1q との結合 (フローサイトメトリー)

[リツキシマブとヒト補体による CD20 陽性細胞の傷害 (*in vitro*)]⁴¹⁾

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

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

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

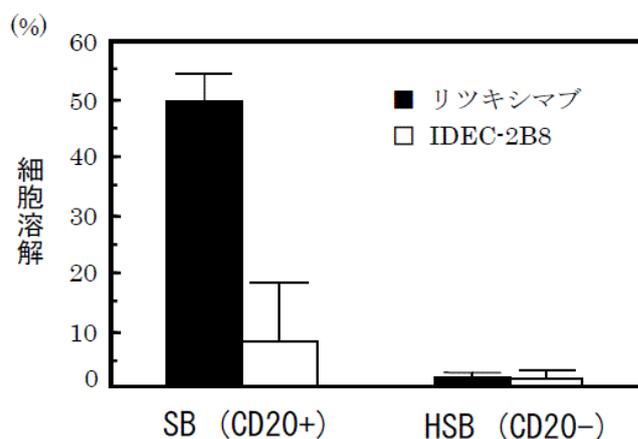


図. リツキシマブとヒト補体による細胞溶解作用

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

[リツキシマブとエフェクター細胞による CD20 陽性細胞の傷害 (*in vitro*)]⁴¹⁾

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

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

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

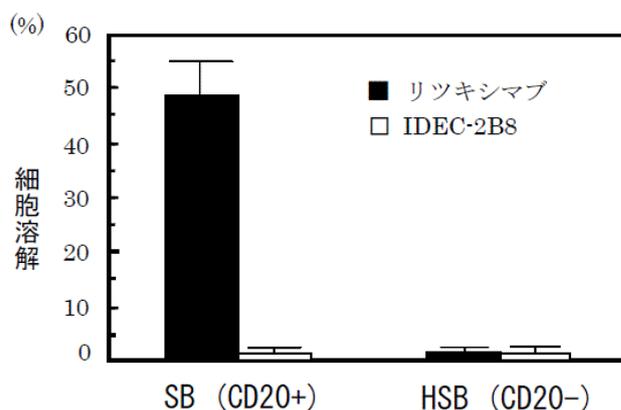


図. リツキシマブとエフェクター細胞による細胞溶解作用

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

[反復投与]

国内の CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者に、375mg/m²を週 1 回 4 週又は 8 週投与、化学療法との併用による寛解導入療法後に本剤維持療法(20 回投与)、及び寛解導入療法の第 2 サイクル以降に 90 分間投与を実施した時の薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁴³⁾。

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

Mean±SD(n=8)

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

Mean±SD(n=15)

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

Mean±SD(n=12)

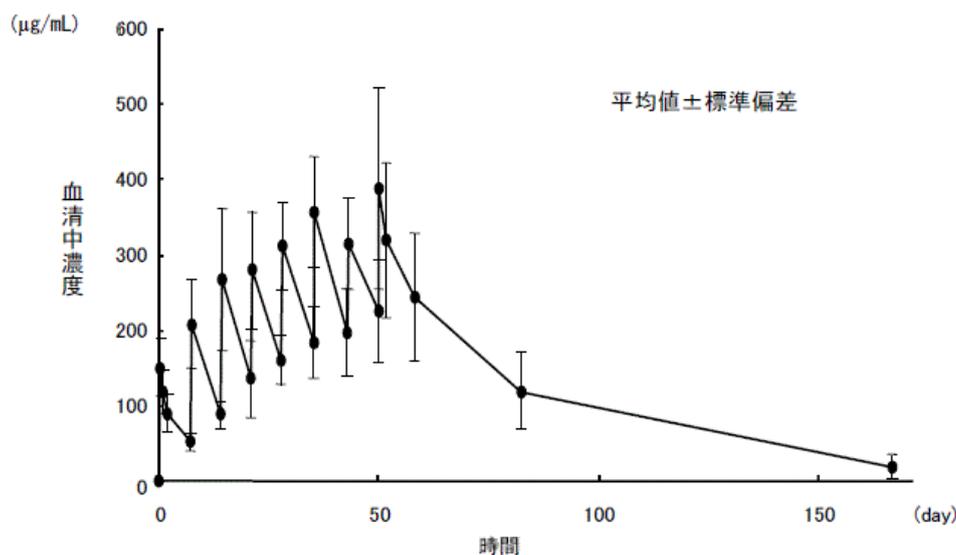


図. 週 1 回 8 週反復投与時の血清中濃度 (n=15)

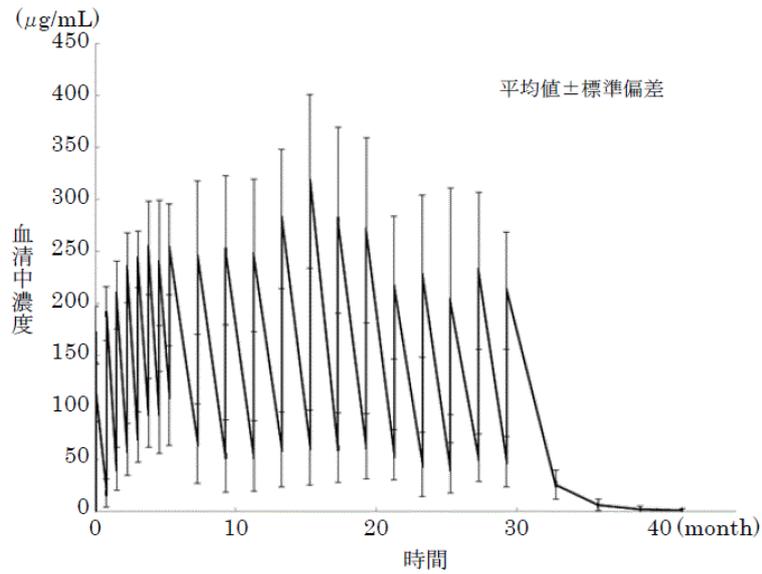


図. 化学療法併用後維持療法の血清中濃度 (n=12)

| | 症例数 | AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$) | Cmax (ng/mL) | 半減期 (hr) | クリアランス (L/hr) | 平均滞留時間 (hr) | 分布容積 (L) |
|-----------------|-----|--|-----------------------------------|---------------|------------------------------------|----------------|--------------|
| 治療サイクル 6回の症例 | 13 | 548000 ± 93900 | 294000 ± 41400 | 270 ± 46.1 | 0.00863 ± 0.00224 | 389 ± 66.6 | 3.25 ± 0.498 |
| 治療サイクル 8回の症例 | 8 | 753000 ± 119000 | 329000 ± 46400 | 282 ± 64.1 | 0.00791 ± 0.00222 | 407 ± 92.5 | 3.17 ± 0.881 |

実測値。

1-コンパートメントモデルにより算出。

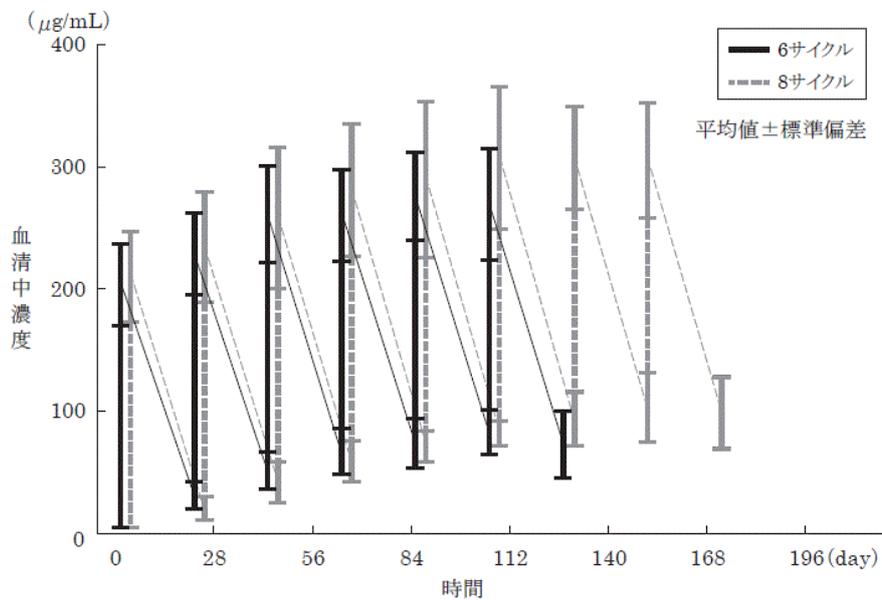


図. 第2サイクル以降に90分間投与を実施したCHOPレジメン併用寛解導入療法の血清中濃度 (6サイクル: n=13、8サイクル: n=8)

未治療の CD20 陽性の慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメンとの併用により、第 1 サイクルでは本剤 375mg/m²、第 2 サイクル以降は本剤 500mg/m²を、28 日毎に 6 サイクル点滴静注した時の薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁴⁴。

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

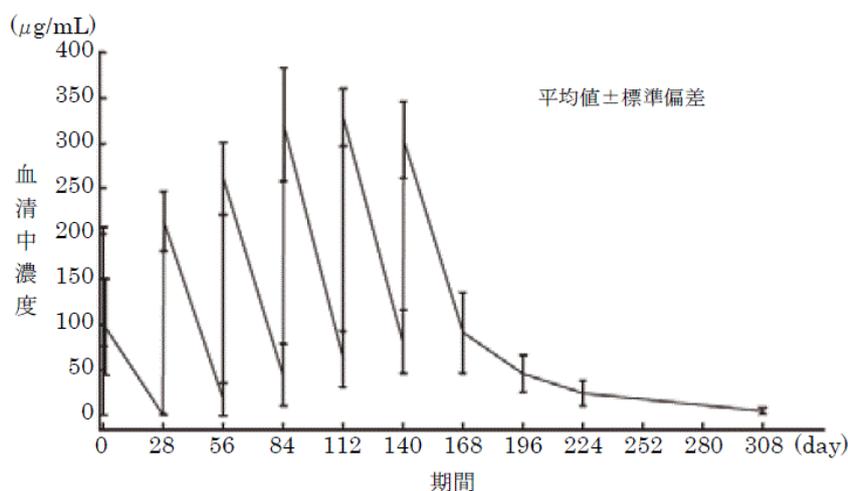


図. FC レジメンと併用投与時の血清中濃度 (n=5)

18 歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した 3 歳以上の難治性のネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合) の患者に、本剤 375mg/m² (最大量 500mg/回) を投与した時の薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁴⁵。

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

Mean ± SD(n=22)

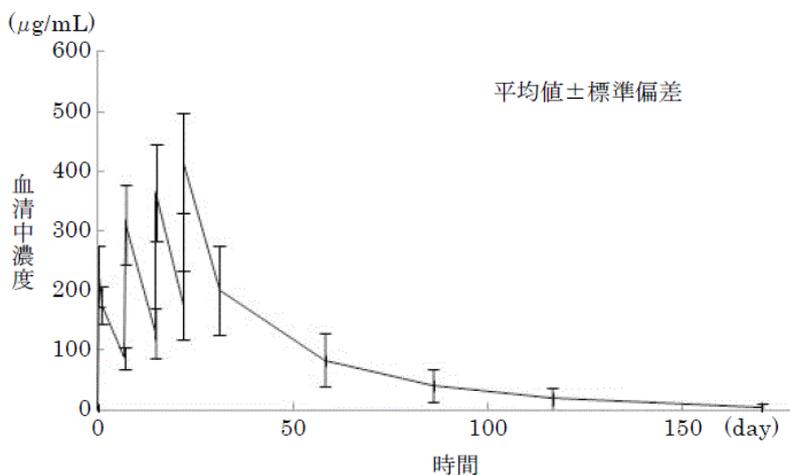


図. 週 1 回 4 回反復投与時の血清中濃度 (n=23)

国内の全身性強皮症患者に、本剤375mg/m²を週1回間隔4回投与した時の薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁴⁶⁾。

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

*1: n=26

Mean±SD (n=28)

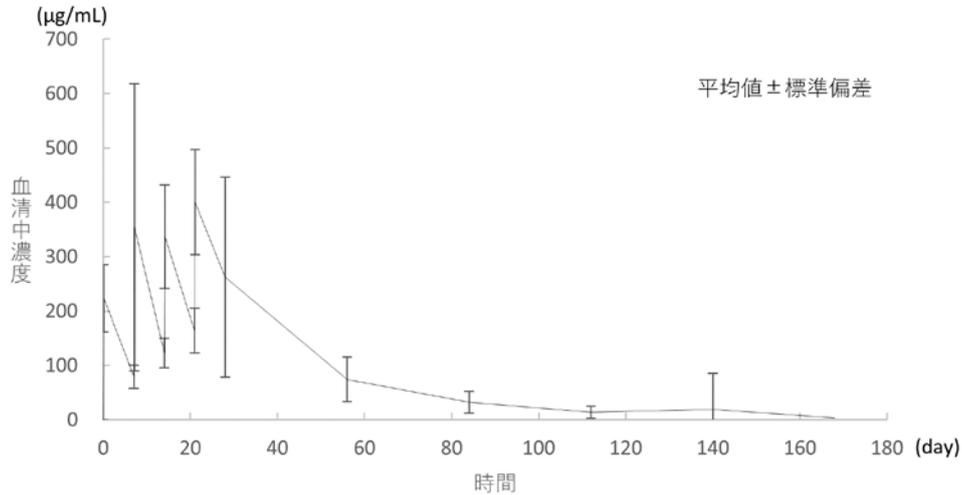


図. 週1回4回反復投与時の血清中濃度 (n=28)

国内の難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の患者に、本剤1,000mg/bodyを2週間間隔で2回投与した時の薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁴⁷⁾。

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

*2: n=11

Mean±SD (n=19)

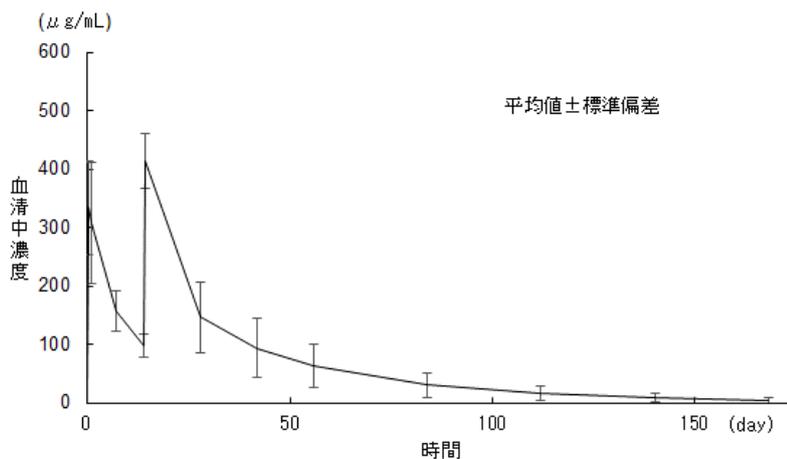


図. 2週間間隔2回反復投与時の血清中濃度 (n=19)

国内の ABO 血液型不適合腎移植患者に、375mg/m²を移植術の 14 日前及び 1 日前に投与した時の薬物動態パラメータは次のとおりであった⁴⁸⁾。

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

Mean±SD(n=15)

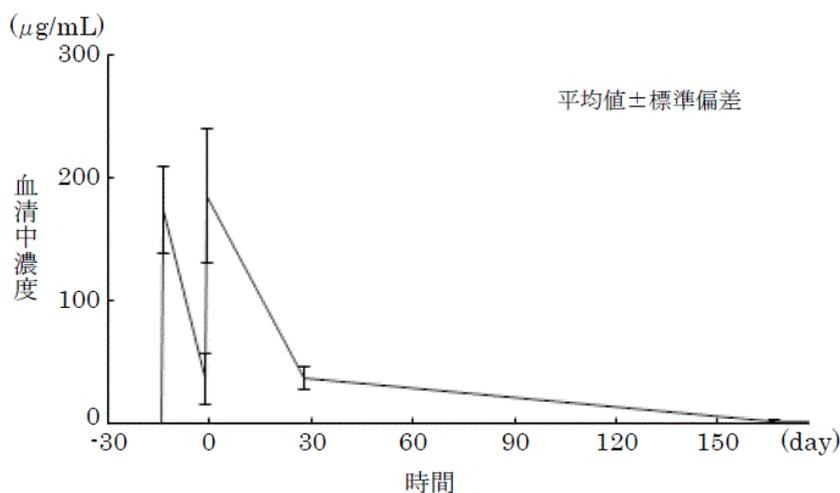


図. 移植術 14 日前及び 1 日前に投与した場合の血清中濃度 (n=16)

[単回投与(外国人における成績)]⁴⁹⁾

再発再燃 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者各 3 例に、本剤 100、250 及び 500 mg/m²を単回点滴静注した時の血中動態パラメータは以下のとおりであった。

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

Mean±SD(各投与量とも n=3)

注意) 本剤の承認された用法及び用量

〈B 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合〉

通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として 1 回量 375mg/m²を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1 サイクルあたり 1 回投与する。維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として 1 回量 375mg/m²を点滴静注する。投与間隔は 8 週間を目安とし、最大投与回数は 12 回とする。

〈慢性リンパ性白血病に用いる場合〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として初回に 1 回量 375mg/m²、2 回目以降は 1 回量 500mg/m²を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルに合わせて、1 サイクルあたり 1 回点滴静注する。最大投与回数は 6 回とする。

〈免疫抑制状態下の B 細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合〉

通常、リツキシマブ(遺伝子組換え)として 1 回量 375 mg/m²を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回と

する。

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症に用いる場合〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 $375\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。

〈難治性のネフローゼ症候群に用いる場合〉

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 $375\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。ただし、1 回当たりの最大投与量は 500mg までとする。

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

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

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 $375\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、初回投与から 6 ヶ月毎に 1 回量 $1,000\text{mg}/\text{body}$ （固定用量）を 2 週間間隔で 2 回点滴静注する。

〈ABO 血液型不適合腎移植・肝移植に用いる場合〉

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 $375\text{mg}/\text{m}^2$ を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。

〈イブリツモマブ チウキセタンの前投与に用いる場合〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として $250\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 回、点滴静注する。

〈効能共通〉

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

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

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

18 歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した 3 歳以上の難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）患者 23 例に本剤 $375\text{mg}/\text{m}^2$ （最大 500mg ）を 1 週間間隔で 4 回点滴静注し、各投与の直前及び投与直後、及び投与開始の 5 週間後、9 週間後、13 週間後、17 週間後、25 週間後、53 週間後における血中濃度測定データにつき、非モデル解析法により Phoenix™ WinNonlin® v6.3 (Pharsight 社) を用いて解析した。

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

(5) 分布容積

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当しない

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

僅かに通過する。

[外国人における成績]⁴⁸⁾

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

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

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

(3) 乳汁への移行性

僅かに移行する。

[外国人における成績]

多発血管炎性肉芽腫症患者 1 例に対する本剤 1,000mg の 1 回点滴静注後の本剤の乳汁中濃度は<0.6µg/mL であった⁵¹⁾。多発性硬化症^{*1}患者 9 例に対する本剤 500mg 又は 1000mg の 1 回又は 2 回点滴静注後の本剤の乳汁中濃度は<0.29µg/mL で、相対的乳児薬物投与量(RID)^{*2}は<0.4%であったと報告されている⁵²⁾。

*1:多発性硬化症は、国内においては効能又は効果未承認の疾患である。

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

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

(4) 髄液への移行性

僅かに移行する。

[外国人における成績]⁵⁰⁾

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

(5) その他の組織への移行性

[腫瘍への移行性(外国人における成績)]

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

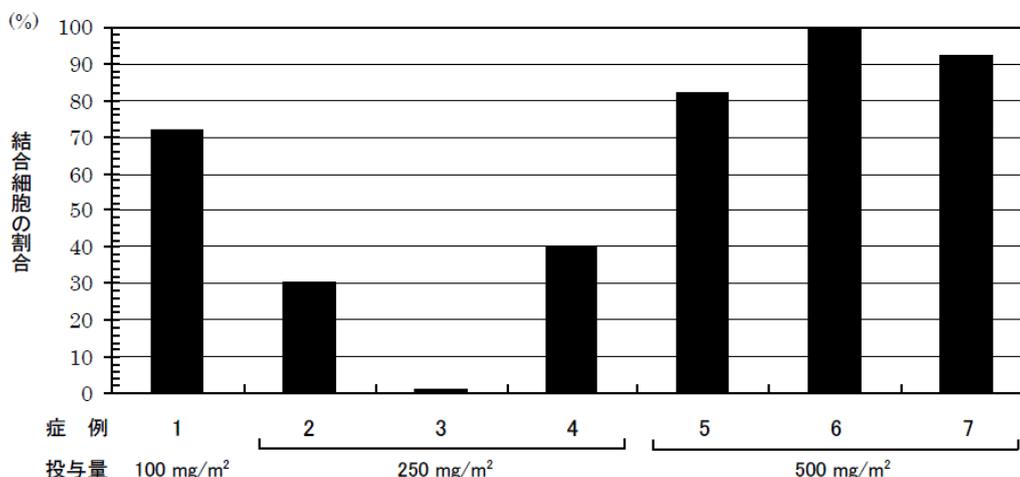


図. 腫瘍組織中のリツキシマブ結合腫瘍細胞の割合

注意)本剤の承認された用法及び用量

〈B 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合〉

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

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

〈慢性リンパ性白血病に用いる場合〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として初回に1回量 375mg/m²、2回目以降は1回量 500mg/m²を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルに合わせて、1サイクルあたり1回点滴静注する。最大投与回数は6回とする。

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合〉

通常、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量 375mg/m²を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病及び後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症に用いる場合〉

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

〈難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)に用いる場合〉

通常、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量 375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。ただし、1回当たりの最大投与量は500mgまでとする。

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

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

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量 375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。その後、初回投与から6ヵ月毎に1回量 1,000mg/body(固定用量)を2週間間隔で2回点滴静注する。

〈ABO血液型不適合腎移植・肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に用いる場合〉

通常、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量 375mg/m²を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。

〈イブリツモマブ チウキセタンの前投与に用いる場合〉

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

〈効能共通〉

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

(参考)

¹¹¹In-IDECD-2B8の臓器・組織内移行⁵³⁾

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

に高い値を示した。

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

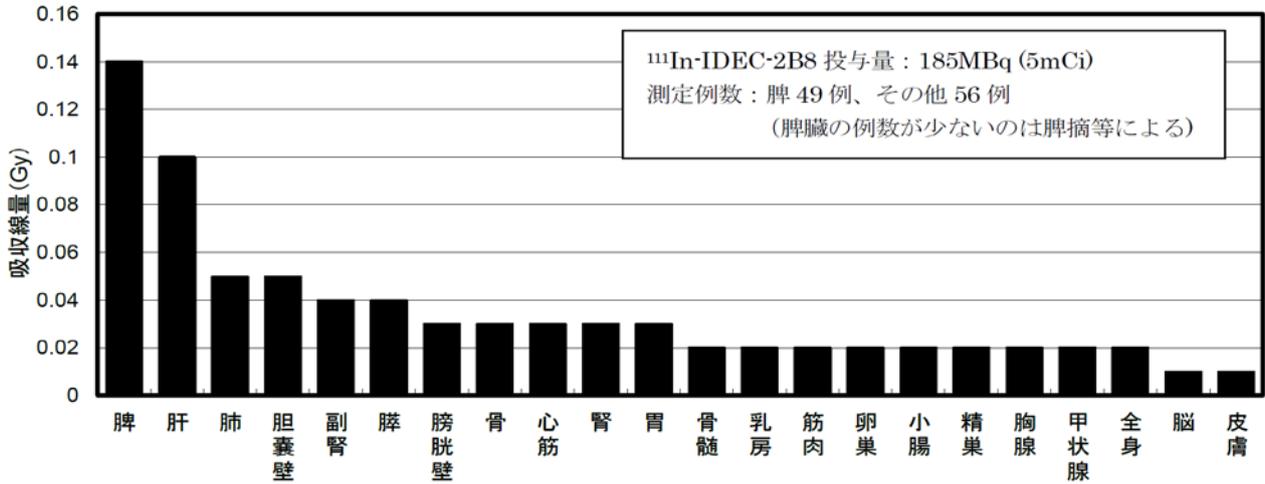


図. ^{111}In -IDEC-2B8 の臓器・細胞内分布 (6 日間の吸収線量中央値)

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

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

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種, 寄与率

該当しない

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比, 存在比率

該当しない

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

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

表. タンパク質及び高分子ペプチド製剤の排泄

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

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

① 高齢者での薬物動態(日本人データ)⁵⁴⁾

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

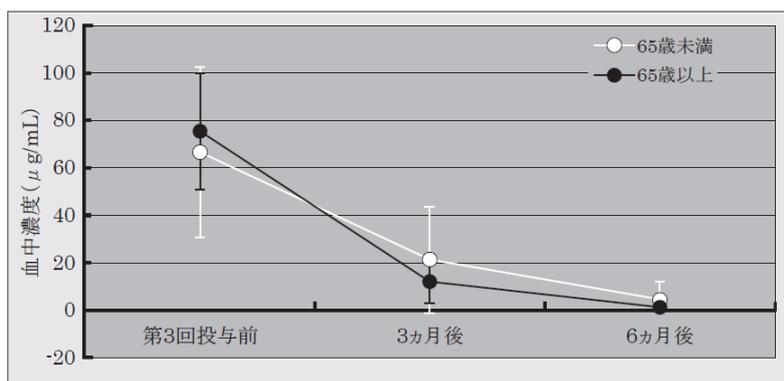


図. 65歳以上症例と65歳未満症例の血清中 IDEC-C2B8 濃度推移の比較

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

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

表. 65歳以上症例と65歳未満症例の血清中 IDEC-C2B8 濃度の比較

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

有意差検定値(高齢者対非高齢者、t検定)

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

測定日は、投与開始日(第1回目投与日)から起算した測定日までの経過日数

②肝機能低下症例での薬物動態(日本人データ)⁵⁵⁾

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

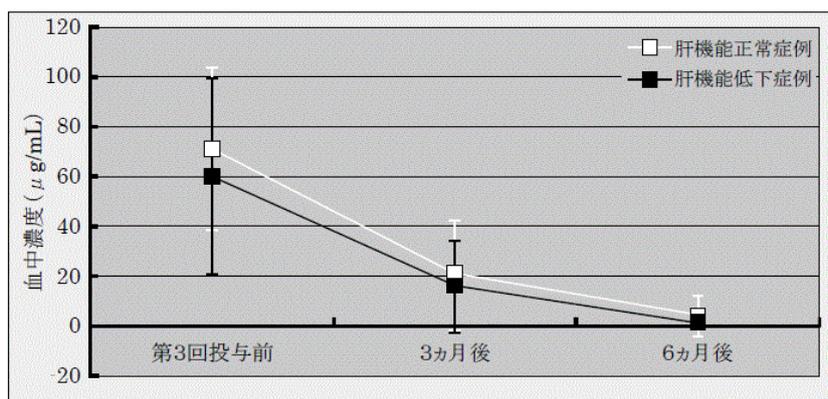


図. 肝機能低下症例と肝機能正常症例の血清中 IDEC-C2B8 濃度推移の比較

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

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

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

有意差検定値(肝機能低下対肝機能正常、t検定)

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

測定日は、投与開始日(第1回目投与日)から起算した測定日までの経過日数

③腎機能低下症例での薬物動態(日本人データ)⁵⁶⁾

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

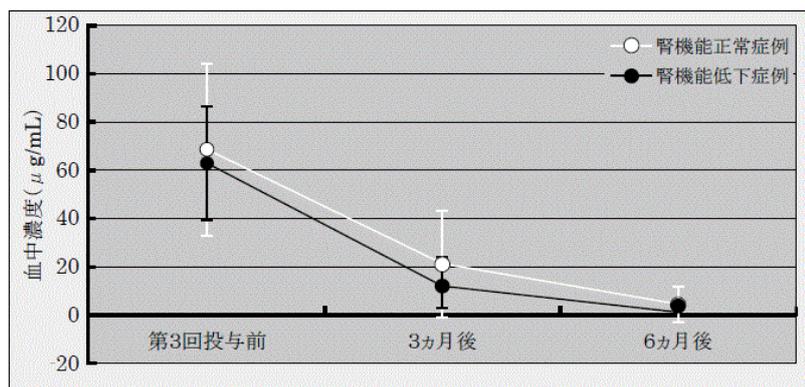


図. 腎機能低下症例と腎機能正常症例の血清中 IDEC-C2B8 濃度推移の比較

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

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

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

有意差検定値(腎機能低下対腎機能正常、t検定)

第3回投与前 p=0.669(等分散):3ヵ月後 p=0.447(等分散):6ヵ月後 検定不可能
 測定日は、投与開始日(第1回目投与前)から起算した測定日までの経過日数

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

1.1 本剤の投与は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器腫瘍、自己免疫疾患、ネフローゼ症候群、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症、天疱瘡及び視神経脊髄炎スペクトラム障害の治療、並びに腎移植あるいは肝移植に対して、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。

(解説)

重篤な副作用による死亡例が報告されていることから、これらの副作用に適切な対応を取るため、本剤の投与は副作用発現による緊急時に十分な措置ができる医療施設において、造血器腫瘍(CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、B 細胞性リンパ増殖性疾患)、自己免疫疾患(多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、ネフローゼ症候群、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症、天疱瘡及び視神経脊髄炎スペクトラム障害)の治療、並びに腎移植あるいは肝移植に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与されることが安全対策上必要であることから設定した。

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

1.2 本剤の投与開始後 30 分～2 時間よりあらわれる infusion reaction のうちアナフィラキシー、肺障害、心障害等の重篤な副作用（低酸素血症、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等）により、死亡に至った例が報告されている。これらの死亡例の多くは初回投与後 24 時間以内にみられている。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。本剤投与中はバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自覚症状の観察を行うとともに、投与後も患者の状態を十分観察すること。特に以下の患者については発現頻度が高く、かつ重篤化しやすいので注意すること。[7.1、7.2、7.8、8.1、9.1.2、11.1.1 参照]

- ・ 血液中に大量の腫瘍細胞がある（25,000/ μ L 以上）など腫瘍量の多い患者
- ・ 脾腫を伴う患者
- ・ 心機能、肺機能障害を有する患者

(解説)

Infusion reaction の定義

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

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

*: 欧州の添付文書では、この infusion reaction で重篤な状態に至った症例について、症状発現時に血中 TNF- α や IL-6 等のサ

イトカイン濃度が上昇していたことが報告されていることから、サイトカイン放出症候群 (cytokine release syndrome) と記載している。(81 ページ参照)

〔重篤な infusion reaction〕

○発現時期

通常、初回点滴静注開始後 30 分～2 時間後よりあらわれる。

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

○発現頻度

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

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

| 試験 | 発現割合(軽微、中等度も含む) |
|---|--|
| Indolent NHL 寛解導入療法の国内臨床試験 (試験番号: IDEC-C2B8-2) | 97.8%(88/90 例) (非血液毒性として) |
| Aggressive NHL 寛解導入療法の国内臨床試験 (試験番号: IDEC-C2B8-3) | 94.0%(63/67 例) (非血液毒性として) |
| 未治療 NHL 90 分間投与の国内臨床試験 (試験番号: IDEC-C2B8-L7) | 81.3%(26/32 例) (infusion reaction として) |
| 全身性強皮症の国内臨床試験 (試験番号: IDEC-C2B8*) | <ul style="list-style-type: none"> ・第1クール 発現なし ・第2クール(本剤再投与) 発現なし ・第2クール(第1クールプラセボ、第2クール本剤投与) 2.2%(1/20 例) (Grade3 多汗症) |
| 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の 国内臨床試験(試験番号: KCTR-D006) | 5.0%(1/20例) (Grade1 infusion reaction) |
| 視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防に対する 国内臨床試験(試験番号: RIN-1) | 36.8%(7 [*] /19例) (Grade1、2 infusion reaction) [*] :維持治療を受けた患者を含む |

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

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

○症状

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

○危険因子

以下の患者については、infusion reaction の発現頻度が高く、かつ重篤化しやすいので患者の状態を十分に観

察して投与すること。

- ・血液中に大量の腫瘍細胞がある(25,000/ μ L以上)など腫瘍量の多い患者
- ・脾腫を伴う患者
- ・心機能、肺機能障害を有する患者

○観察項目

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

○対処法

重篤な infusion reaction が発現した場合には、直ちに投与を中止し、積極的に支持療法(酸素吸入、昇圧剤、気管支拡張剤、副腎皮質ホルモン剤の投与など)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。

重篤な infusion reaction を発現した症例の経過を示す。

(1)血液中に大量の腫瘍細胞があるなど腫瘍量の多い患者に投与したときの経過

[外国症例]⁵⁷⁾

| 年齢 性別 | 原疾患 | 副作用 | |
|-----------|-----------------|--|--|
| | | 経過及び処置 | |
| 71歳 女性 | 慢性リンパ性白血病(B細胞性) | <p>悪寒、息切れ、低血圧、低酸素血症、肺浸潤</p> <p>入院時 意識は明瞭、臨床症状なし。複数の頸部リンパ節、CT スキャンにより腋窩、傍大動脈、胃周囲部、肝門、骨盤内及び鼠径部にびまん性リンパ節腫脹、肝腫大を確認。ヘモグロビン値 9.2g/dL、白血球数 234,300/μL (リンパ球 84%)、血小板数 25,000/μL。クレアチニン値、カルシウム値及びリン酸値正常。尿酸値上昇 (557μmol/L)。左心室機能正常 (駆出率 67%)。胸部 X線像正常。</p> <p>投与 2 日前 コルチコステロイド投与開始。</p> <p>投与前 アセトアミノフェン、ジフェンヒドラミン前投与。</p> <p>投与開始 本剤投与開始 (注入速度 25mg/時)。</p> <p>1 時間後 注入速度の漸増開始。</p> <p><u>2 時間後</u> 注入速度 37.5mg/時の時点で悪寒発現。投与中断。</p> <p>3 時間後 低血圧 (90/60mmHg)、息切れ (軽度)、下肺野の捻髪音が発現。洞性頻脈を除き、心電図正常。補液 (500mL)、コルチコステロイド及び抗ヒスタミン剤投与。血圧は徐々に回復 (105/75mmHg)。</p> <p>5 時間後 強い息切れ、低血圧 (95/65mmHg)、低酸素血症 (動脈血 CO₂ 分圧 31mmHg、動脈血 O₂ 分圧 62mmHg) 発現。クレアチニン上昇 (154μmol/L)。胸部 X 線で、びまん性肺浸潤を確認。強心支持療法、利尿薬投与。</p> <p>9 時間後 心肺虚脱発現、患者死亡。</p> | |
| 既往歴 | 不明 | | |

[外国症例]⁵⁸⁾

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

[外国症例]⁵⁹⁾

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

正常値：IL-6 < 25pg/mL、TNF- α < 20pg/mL

*原著ではサイトカイン放出症候群

(2) 脾腫を伴う患者に投与したときの経過

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

[国内症例]

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

[国内症例]

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

1.3 腫瘍量の急激な減少に伴い、腎不全、高カリウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症、高リン血症等の腫瘍崩壊症候群 (tumor lysis syndrome) があらわれ、本症候群に起因した急性腎障害による死亡例及び透析が必要となった患者が報告されている。血液中に大量の腫瘍細胞がある患者において、初回投与後 12~24 時間以内に高頻度に認められることから、急激に腫瘍量が減少した患者では、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。また、本剤を再投与した時の初

回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。[8.2、11.1.2 参照]

(解説)

腫瘍崩壊症候群(tumor lysis syndrome:TLS)の定義

治療により腫瘍細胞の急速な崩壊が起こる結果、大量の核酸、リン酸、カリウムが細胞内より血中に放出され、致命的な電解質異常及び尿酸やリン酸カルシウムの析出による重篤な腎不全が生じることをいう。

○発現時期

初回投与後 12 時間～24 時間以内に多くあらわれる。

○発現頻度

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

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

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

○危険因子

以下の患者では腫瘍崩壊症候群発症のリスクが高いため注意が必要である。

- ・末梢血液中の腫瘍細胞数が多い患者
- ・脱水、腎機能障害のある患者

○予防・対処法

- ・本剤投与開始後、必要に応じて定期的な尿量測定、血液中の尿酸濃度、クレアチニン濃度などの測定を行うこと。
- ・腫瘍崩壊症候群のリスクが高い患者では、必要に応じて適切な予防措置(水分負荷(補液)、利尿、高尿酸血症治療剤等の投与等)を行うこと。
- ・点滴中にあらわれた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置(高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察する。本剤の投与を再開する場合は、症状が完全に消失した後、中止時点の半分以下の注入速度にて患者の状態を十分に把握しながら投与を再開するが、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 月改訂)

https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1e41.pdf(2022/6/14 アクセス)

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

[外国症例]⁶⁰⁾

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

*クスマウル呼吸:アシドーシスの特徴とする深く速い呼吸

[外国症例]⁶⁰⁾

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

1.4 B型肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中又は治療終了後に、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全による死亡例が報告されている。[8.3、9.1.3、11.1.3 参照]

(解説)

B型肝炎ウイルス再活性化から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月に使用上の注意を改訂し注意喚起を行ったが、その後も2006年12月11日までにB型肝炎の再燃症例が18例報告され、そのうち劇症肝炎が9例、死亡例が8例報告されていたことから、B型肝炎ウイルスキャリアに対する更なる注意喚起を図ることとし、本項に追加した*。併せて、「VIII.5. 重要な基本的注意とその理由」の

項参照。

*:平成18年12月21日付 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知 第1221001号

○発現頻度

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

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

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

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

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

○症状

発熱、食欲不振、吐き気、全身倦怠感、黄疸、褐色尿

○観察項目

全身症状、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うこと。

○対処法

本剤の治療期間中及び治療終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行い、患者の状態に異常が認められた場合は、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

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

〔推定機序〕

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

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

(2)化学療法剤の休薬などにより免疫細胞機能が回復

(3)肝炎ウイルスに感染した肝細胞が回復した細胞障害性 T リンパ球により一斉に排除され、肝炎が発症

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

一方で、本剤は、抗体産生細胞である形質細胞に分化する B リンパ球を枯渇させるため、本剤投与により一時的に抗体産生能が消失する結果、B 型肝炎ウイルスが再増殖し、それが肝炎発症の要因となる可能性が否定できないとの報告がある⁶¹⁾。

B 型肝炎の再燃、劇症肝炎により死亡した症例の経過を示す。

[国内症例]

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

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

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

[国内症例]

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

| 項目 | 投与 16 日前 | 投与 1 日前 | 投与 27 日目 | 終了 11 日後 | 終了 75 日後 | 終了 94 日後 | 終了 95 日後 | 終了 98 日後 | 終了 101 日後 |
|---------------------|-------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| γ-GT (g/dL) | — | 3.8 | 4.2 | 3.9 | 4.6 | 4.0 | — | — | 3.6 |
| T-Bil(mg/dL) | — | 0.42 | — | — | — | — | — | — | — |
| AST(U) | — | 30 | 30 | 14 | 55 | 2,358 | 2,915 | 7,073 | 1,888 |
| ALT(U) | — | 114 | 81 | 41 | 136 | 3,106 | 3,343 | 5,151 | 3,150 |
| LDH(IU) | — | 175 | 189 | 154 | — | — | — | 2,072 | — |
| PT(%) | — | — | — | — | — | — | — | 20.5 | — |
| HBs 抗原 | (+) | — | — | — | — | — | — | — | — |
| HBs 抗体 | (-) | — | — | — | — | — | — | — | — |
| HBc 抗体 | (+) | — | — | — | — | — | — | — | — |
| HBe 抗原 | (-) | — | — | — | — | — | (-) | — | — |
| HBe 抗体 | (+) | — | — | — | — | — | (+) | — | — |
| HBV-DNA (LGE/mL) | 3.9 | — | — | — | — | — | >8.7 | — | — |

併用薬 ピラルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩、シクロホスファミド水和物、プレドニゾロン

1.5 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）等の皮膚粘膜症状があらわれ、死亡に至った例が報告されている。[11.1.5 参照]

(解説)

本剤の市販後(海外)の使用において、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、天疱瘡様症状、苔癬状皮膚炎、小水疱性皮膚炎等があらわれ、死亡に至った例が報告されている(国内初回承認時)。国内ではこれまでに致命的な皮膚粘膜障害(重症型薬疹)が 1 例報告されている。(2021 年 11 月 17 日現在)

○発現時期

これら皮膚粘膜症状が発現した時期に一定の傾向は認められていない。

○発現頻度

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

国内市販後の使用においては、本剤との因果関係が否定されない重篤な皮膚粘膜症状が報告されている。

○対処法

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

(参考)

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

(平成 29 年 6 月改訂)

<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1a21.pdf>(2022/6/14 アクセス)

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

(ライエル症候群、ライエル症候群型薬疹)(平成 29 年 6 月改訂)

<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1a25.pdf>(2022/6/14 アクセス)

1.6 間質性肺炎を合併する全身性強皮症患者で、本剤の投与後に間質性肺炎の増悪により死亡に至った例が報告されている。[2.2、9.1.9、11.1.9 参照]

(解説)

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

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

間質性肺炎急性増悪及び呼吸機能悪化により死亡した症例の経過を示す。

[国内症例]⁶²⁾

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

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

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

[国内症例]

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

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

併用薬 プレドニゾロン (8mg/日)、ミゾリビン

*:ミゾリビン、シクロスポリン 全身性強皮症に対して国内未承認

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

〈効能共通〉

2.1 本剤の成分又はマウスタンパク質由来製品に対する重篤な過敏症又はアナフィラキシーの既往歴のある患者 (解説)

医療用医薬品に一般的な注意事項として設定した。

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

[本剤の成分]

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

[マウスタンパク質由来製品]

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

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

〈全身性強皮症〉

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

(解説)

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

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8. 1 Infusion reaction があらわれることがあるので、バイタルサイン(血圧、脈拍、呼吸数等)のモニタリングや自覚症状の観察など、患者の状態を十分に観察すること。[1. 2、11. 1. 1 参照]

(解説)

○発現時期

本剤の初回投与中又は投与開始後 24 時間以内に多くあらわれる。

○発現頻度

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

また、「V. 4.用法及び用量に関連する注意」の項に「infusion reaction を軽減させるために、本剤投与の 30 分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。」と記載しているが、これらの前投与を行った患者におい

でも重篤な infusion reaction が発現した症例が報告されている。

○症状

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

○観察項目

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

○対処法

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

重篤な infusion reaction については、「VIII. 1. 警告内容とその理由 1. 2」の項参照。

8. 2 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[1. 3、11. 1. 2 参照]

(解説)

「VIII. 1. 警告内容とその理由 1. 3」の項参照。

8. 3 本剤の投与により、B 型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。本剤投与に先立って B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[1. 4、9. 1. 3、11. 1. 3 参照]

(解説)

2004 年 7 月に米国添付文書の改訂が行われ、B 型肝炎再燃に関する記載が【WARNINGS】欄に追加された。国内の市販後の使用においても、B 型肝炎が再燃する症例が報告されており、これらの症例について本剤との因果関係が否定できないことから、B 型肝炎ウイルスに感染している患者への投与についての注意喚起を図る項目を追加した(平成 16 年 11 月 4 日付 厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡)。

しかしながら、上記の注意喚起後も B 型肝炎ウイルスキャリアにおいて、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全により死亡に至った症例が報告されたことから、B 型肝炎ウイルスキャリアに対する注意事項の改訂を行い、より一層の注意喚起を図ることとした。また、本剤の投与開始前に HBs 抗原が陰性*1 であった患者においても、B 型肝炎ウイルス再活性化による劇症肝炎を発症して死亡に至った症例が報告されたことから、その旨を追記した(平成 18 年 12 月 21 日付 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知 第 1221001 号)。

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

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

<https://vhfj.or.jp/qab/>(2022/6/14 アクセス)

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*2を参考に、本剤投与開始前に必要なウイルスマーカー検査を行い感染の有無を確認し、あらかじめリスクを評価すること。その後、B 型肝炎ウイルスキャリアの患者および既往感染の患者(HBs 抗原が陰性で HBc 抗体又は HBs 抗体

が陽性)では、リスクに応じて抗ウイルス薬の予防投与あるいは定期的な HBV-DNA のモニタリングを行うなど適切に処置する必要がある。

*2: B 型肝炎治療ガイドライン(2021 年 5 月 第 3.4 版)
日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編

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

なお、本剤投与後に B 型肝炎が再燃し、肝不全により死に至った症例及び劇症肝炎により死に至った症例の経過は「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由 1. 4」の項参照。

[国内症例]

| 年齢 性別 | 原疾患 | 副作用 経過及び処置 | |
|----------|-----|---------------|---|
| | | 50代 女性 | 非ホジキン リンパ腫 組織型： Follicular mixed cell |

| 項目 | 投与 1日目 | 投与 14日目 | 終了 50日後 | 終了 178日後 | 終了 197日後 | 終了 198日後 | 終了 213日後 | 終了 245日後 |
|-------------------------|----------------|------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 総ビリルビン(mg/dL) | 0.3 | 0.2 | — | — | — | 2.0 | 0.9 | 0.4 |
| Al-P(U/I) | 232 | 218 | 226 | 336 | — | 604 | 430 | 382 |
| AST(GOT)(U) | 23 | 14 | 19 | 224 | 1,704 | 1,311 | 57 | 23 |
| ALT(GPT)(U) | 11 | 7 | 10 | 259 | 1,117 | 961 | 93 | 24 |
| LDH(U) | 320 | 320 | 330 | 524 | — | 730 | 493 | 371 |
| HBs 抗原(C.O.I) | 487.6 (S/N) | 812.4 | — | — | — | — | — | — |
| HBs 抗体(mIU/mL) | <5.0 | 13.5 | — | — | — | — | — | — |
| HBe 抗原(C.O.I) | 0.56 (S/N) | 0.1 | — | — | — | 0.2 | 0.2 | — |
| HBe 抗体(%) | 96.7 | >100 | — | — | — | >100 | >100 | — |
| HBV-DNA ポリメラーゼ (cpm) | — | — | 24 | — | — | 0 | — | — |
| HBV-DNA/TMA (LGE/mL) | <3.7 | <3.7 | <3.7 | — | — | 6.7 | — | <3.7 |

併用薬 ロキソプロフェンナトリウム、クロルフェニラミンマレイン酸塩

[国内症例]

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

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

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

8. 4 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。

[11. 1. 4 参照]

(解説)

○発現頻度

国内の臨床試験及び使用成績調査における有害事象発現状況は下表中のとおり。

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

| 試験 | 発現頻度 |
|---|---|
| Indolent NHL 寛解導入療法の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-2) | AST(GOT) 上昇:0.64% (1/157 例) ALT(GPT) 上昇:0.64% (1/157 例) |
| Aggressive NHL 寛解導入療法の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-3) | 血清総ビリルビン値上昇:0.64% (1/157 例) 肝胆道系障害:発現なし (2 試験の合算値、Grade3 以上のみ) |
| Indolent NHL 維持療法の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-6) | AST(GOT) 上昇:6.5% (4/62 例) ALT(GPT) 上昇:4.8% (3/62 例) 肝機能異常:1.6% (1/62 例) アルコール性肝疾患:1.6% (1/62 例) (すべて Grade3) |
| 未治療 NHL 90 分間投与の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-L7) | AST(GOT) 上昇:6.3% (2/32 例) ALT(GPT) 上昇:3.1% (1/32 例) (すべて Grade3 以上) |
| 国内市販後使用成績調査 (プロトコル No.:01NHL001、04NHL001) 製造販売後臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-5) | 肝胆道系障害 (B 型肝炎に由来する事象を含む): 0.98% (39/3,964 例) AST(GOT) 上昇:0.1% (4/3,964 例) ALT(GPT) 上昇:0.1% (4/3,964 例) (3 試験の合算値、重篤例のみ) |
| CLL の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-CL1) | ALT(GPT) 上昇:28.6% (2/7 例) AST(GOT) 上昇:14.3% (1/7 例) 血中ビリルビン増加:14.3% (1/7 例) (すべて Grade2 以下) |
| 小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する医師 主導試験 (試験番号:RCRNS-01) | ALT(GPT) 上昇:3.7% (2/54 例) (2 試験の合算値) |
| 小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する薬物 動態試験 (試験番号:RCRNS-02) | |
| 全身性強皮症の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8*) | ・第 1 クール 発現なし ・第 2 クール (本剤再投与) Grade3 胆管炎:3.8% (1/26 例) ・第 2 クール (第 1 クールプラセボ、第 2 クール本剤投与) 発現なし |
| 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の 国内臨床試験 (試験番号:KCTR-D006) | 肝機能異常:10.0% (2/20 例) ALT(GPT) 上昇:5.0% (1/20 例) γ-GTP 上昇:5.0% (1/20 例) (すべて Grade2 以下) |

| 試験 | 発現頻度 |
|--|------------------------------|
| 視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防に対する国内臨床試験(試験番号:RIN-1) | 発現なし |
| ABO 血液型不適合腎移植に関する一般臨床試験(試験番号:IDEC-C2B8-T1) | Grade3 総ビリルビン上昇:5%(1/20 例) |
| ABO 血液型不適合肝移植に関する国内後方視的調査 ¹⁾ | Grade4 総ビリルビン上昇:5.4%(2/37 例) |

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

○観察項目

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

○対処法

異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行う。(「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11. 1. 4」の項参照)

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

[国内症例]

| 年齢 性別 | 原疾患 | 副作用 | |
|------------|---|--|--|
| | | 経過及び処置 | |
| 60 代 男性 | 非ホジキン リンパ腫 組織型: Follicular large cell | 黄疸、肝障害、汎血球減少、下痢、低血圧 2年10ヵ月前 投与 1 日目 投与 8 日目 投与 10 日目 投与 15 日目 (最終投与日) 中止 2 日後 中止 3 日後 中止 4 日後 中止 6 日後 中止 7 日後 中止 8 日後 中止 14 日後 中止 16 日後 中止 18 日後 中止 35 日後 | 発症。 本剤投与30分前にリン酸デキサメタゾンナトリウム、クロルフェニラミンマレイン酸塩をpre-medication。 本剤2回目投与。1回目と同じpre-medication 施行。 イリノテカン塩酸塩 (d1-3)、カルボプラチン (d1) を投与。 本剤3回目投与。1回目と同じpre-medication 施行。 下痢発現。下痢に対し補液施行。 汎血球減少、低血圧発現。白血球減少に対し、レノグラステム、低血圧に対しドパミン塩酸塩、ドブタミン塩酸塩投与。 肝障害発現。肝障害に対しグルタチオン投与。 下痢軽快。 第 4 回目の投与は合併症の悪化のため中止した。 全身の黄疸が著明となる。 汎血球減少回復。 黄疸はほとんど認められなくなる。 低血圧軽快。 肝障害軽快。 |

| 項目 | 投与 1日目 | 投与 8日目 | 投与 15日目 | 中止 3日後 | 中止 4日後 | 中止 5日後 | 中止 7日後 | 中止 8日後 | 中止 18日後 | 中止 35日後 |
|----------------------|---|-----------|------------|-----------|-----------------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|
| 白血球($\times 10^3$) | 8.82 | 5.16 | 4.83 | 0.41 | 0.55 | 0.33 | | 0.99 | 4.79 | 6.75 |
| 好中球(%) | 79 | 71.6 | 85.1 | 10 | 15.5 | 28.2 | | 31.0 | 44.0 | 62.2 |
| 血色素(g/dL) | 9.5 | 10.4 | 11.5 | 10.0 | 6.5 | 8.3 | | 8.4 | 8.9 | 9.8 |
| 血小板($\times 10^4$) | 12.2 | 15.6 | 19.5 | 7.0 | 6.8 | 3.4 | | 2.2 | 3.9 | 16.7 |
| 総 Bil(mg/dL) | 0.8 | — | 0.5 | | 2.1 | | 4.2 | | 0.9 | |
| AST(GOT)(U) | 28 | 49 | 29 | | 13 | | 19 | | 57 | |
| ALT(GPT)(U) | 10 | 36 | — | | — | | 28 | | — | |
| Al-P(IU/L) | 218 | 362 | 376 | | 207 | | 248 | | 693 | |
| LDH(U) | 283 | 353 | 192 | | 93 | | 108 | | 136 | |
| 血圧 (最高/最低) | 110/72 | 102/65 | 100/70 | | 60/30→ 90/50 | | | | 100/60 | |
| 併用薬 | イリノテカン塩酸塩、カルボプラチン、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム、クロルフェニラミンマレイン酸塩 | | | | | | | | | |

8.5 血球減少があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。[9.1.5、11.1.6 参照]

(解説)

○発現頻度

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

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

| 試験 | 発現頻度 |
|---|--|
| Indolent NHL 寛解導入療法の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-2) | 白血球減少:12.1%(19/157例) 好中球減少:18.5%(29/157例) |
| Aggressive NHL 寛解導入療法の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-3) | 血小板減少:1.9%(3/157例) (2試験の合算値、Grade3以上のみ) |
| Indolent NHL 維持療法の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-6) | Grade3/4 白血球減少:82.3%(51/62例) Grade3/4 好中球減少:91.9%(57/62例) 全 Grade Tリンパ球減少: 寛解導入期 50.0%(3/6例)、維持療法期 75.9%(44/58例) 全 Grade ナチュラルキラー細胞数減少: 寛解導入期 16.7%(1/6例)、維持療法期 34.5%(20/58例) |
| 未治療 NHL 90分間投与の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-L7) | Grade3/4 白血球減少:82.3%(51/62例) Grade3/4 好中球減少:91.9%(57/62例) 血小板数減少:3.1%(1/32例) (すべて Grade3以上) |
| 国内市販後使用成績調査 (プロトコル No.:01NHL001、04NHL001) 製造販売後臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-5) | 汎血球減少:5.1%(202/3,964例) 白血球減少:6.3%(249/3,964例) 好中球減少:4.7%(186/3,964例) 血小板減少:1.8%(70/3,964例) (3試験の合算値、重篤例のみ) |

| 試験 | 発現頻度 |
|--|---|
| CLL の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-CL1) | 白血球数減少:85.7%(6/7 例) 好中球数減少:85.7%(6/7 例) 血小板数減少:28.6%(2/7 例) (すべて Grade3/4) |
| 小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する医師 主導治験(試験番号:RCRNS-01) | Grade3/4 好中球減少:11.1%(6/54 例) (2 試験の合算値) |
| 小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する薬物 動態試験(試験番号:RCRNS-02) | |
| 全身性強皮症の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8*) | ・第 1 クール Grade3 白血球数減少:3.6%(1/28 例) Grade3 好中球数減少:3.6%(1/28 例) ・第 2 クール 発現なし |
| 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の 国内臨床試験(試験番号:KCTR-D006) | 発現なし |
| 視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防に対する 国内臨床試験(試験番号:RIN-1) | Grade3 白血球数減少:5.3%(1/19 例) Grade3 好中球数減少:5.3%(1/19 例) |
| ABO 血液型不適合腎移植に関する一般臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-T1) | Grade3 白血球減少:15.0%(3/20 例) Grade3 以上 好中球減少:35.0%(7/20 例) Grade3 以上 血小板減少:5.0%(1/20 例) |
| ABO 血液型不適合肝移植に関する国内後方視的調査 1) | 白血球減少:5.4%(2/37 例) 好中球減少:5.4%(2/37 例) 血小板減少:13.5%(5/37 例) (すべて Grade3 以上) |

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

○観察項目

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

○対処法

異常が認められた場合には、本剤の休薬や支持療法等の適切な処置を行う。(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11. 1. 6」の項参照)

8. 6 本剤の治療中より末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了後も持続すること、また免疫グロブリンが減少した例が報告されていることなど、免疫抑制作用により細菌やウイルスによる感染症が生じる又は悪化する可能性がある。本剤によりニューモシチス肺炎発現のおそれがあるので、適切な予防措置を考慮すること。[9. 1. 4、11. 1. 7 参照]

(解説)

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

○発現頻度

国内の低悪性度又はろ胞性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫を対象とした臨床第 II 相試験お

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

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

また、ウイルス感染症についてのCCDSの改訂を受け、免疫抑制作用による感染症の悪化を本項に追記している(平成18年12月21日付 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知第1221001号)。

○発現機序

一般に生体は、好中球、マクロファージなどによる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。リツキサン投与によりBリンパ球の枯渇(場合により、これに伴う免疫グロブリン値の低下)が生じ、また、リツキサン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療法やプリン誘導體含有レジメンなどの癌化学療法剤の併用による骨髄抑制及び免疫抑制効果で感染症発現のリスクは高まるものと考えられる。

○観察項目

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

○予防法

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

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

*1:ANCA関連血管炎の診療ガイドライン2017(厚生労働省難治性疾患克服研究事業、2017年1月発行)

次に、国内の臨床第Ⅱ相試験における帯状疱疹発現例の経過を示す。

[国内症例]

| 年齢 性別 | 原疾患 | 副作用 | |
|-----------|---|-------------------------------------|--|
| | | 経過及び処置 | |
| 51歳 男性 | 非ホジキン リンパ腫 (follicular mixed) 病巣部位：腹 部リンパ節、 血液、骨髄 | 帯状疱疹(G3)、好中球減少(G2)、発熱、咽頭炎、血小板減少(G1) | |
| | | 投与開始 6週後～ | 約5週間PR(部分寛解)を維持 |
| | | 12週後 | 再燃 |
| | | 15週後 | 帯状疱疹を発症。被髪頭部の水疱で発症し、全身に広がり39.5℃の発熱を伴った。入院してアシクロビル(500mg×3/日)と抗VZV抗体価免疫グロブリン製剤(5g/本×2本)を投与。 |
| 17週後 | 帯状疱疹軽快 | | |
| 既往歴 | なし | | |

| | |
|-----------|--|
| 先行 治療歴 | LSG-4 : |
| | VEPA-B (シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩、ドキシソルビシン塩酸塩、プレオマイシン、プレドニゾロン) |
| | M-FEPA (メトトレキサート、ホリナートカルシウム、ビンデシン硫酸塩、シクロホスファミド水和物、ドキシソルビシン塩酸塩、プレドニゾロン) |
| | VEPP-B (ビンクリスチン硫酸塩、エトポシド、ドキシソルビシン塩酸塩、プロカルバジン塩酸塩、プレドニゾロン) |
| | C-MOPP (シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩、プロカルバジン塩酸塩、プレドニゾロン) |
| | シクロホスファミド水和物、ビンデシン硫酸塩、プレドニゾロン |

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

(解説)

○発現時期

国内において消化管穿孔・閉塞と考えられる重篤な副作用を 107 例 111 件集積しており、発現事象の内訳と発現時期中央値は、以下のとおりであった(2021年11月17日現在)。

| 内訳 | 症例数*1 | リツキサン投与開始からの発現時期*2 | |
|-------|-------|--------------------|-----------|
| | | 中央値 (日) | 範囲 |
| 消化管穿孔 | 79 | 11 | 1日～約9ヵ月 |
| 腸閉塞 | 7 | 13.5 | 7日～20日 |
| イレウス | 11 | 42 | 投与当日～179日 |
| 消化管狭窄 | 11 | 60.8 | 12日～約10ヵ月 |

*1: 重複発現例が存在するため、各事象の和は 107 例と一致していない。

*2: リツキサン投与開始から発現までの期間(発現時期が判明している 59 例のデータ)

○発現頻度

国内の臨床試験及び使用成績調査における有害事象発現状況は下表中のとおり。

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

| 試験 | 発現頻度(重篤) |
|--|--|
| Indolent NHL 寛解導入療法の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-2) | 発現なし |
| Aggressive NHL 寛解導入療法の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-3) | 発現なし |
| Indolent NHL 維持療法の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-6) | 発現なし |
| 未治療 NHL 90 分間投与の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-L7) | 発現なし |
| 国内市販後使用成績調査 (プロトコル No.:01NHL001, 04NHL001) 製造販売後臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-5) | 消化管穿孔:0.1%(4/3,964 例) 消化管閉塞:0.1%(3/3,964 例) (3 試験の合算値、重篤例のみ) |
| CLL の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-CL1) | 発現なし |
| 小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する医師 | 発現なし |

| 試験 | 発現頻度(重篤) |
|--|----------|
| 主導治験(試験番号:RCRNS-01) | |
| 小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する薬物動態試験(試験番号:RCRNS-02) | 発現なし |
| 全身性強皮症の国内臨床試験(試験番号:IDEC-C2B8) | 発現なし |
| 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の国内臨床試験(試験番号:KCTR-D006) | 発現なし |
| 視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防に対する国内臨床試験(試験番号:RIN-1) | 発現なし |
| ABO血液型不適合腎移植に関する一般臨床試験(試験番号:IDEC-C2B8-T1) | 発現なし |

○発現機序

消化管穿孔については、消化管壁にリンパ腫病巣のある症例に対し、本剤や化学療法剤等の薬物治療を行うと、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

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

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

国内の市販後の使用において報告された消化管穿孔を発現した症例の経過を示す。

[国内症例]

| 年齢 性別 | 原疾患 | 副作用 | |
|-----------|--|--|--|
| | | 経過及び処置 | |
| 60代 女性 | 非ホジキン リンパ腫 組織型： Diffuse large B-cell lymphoma | 消化管穿孔 | 臨床病期：IVA、Performance Status：3、投与前 LDH 値：正常値×1<、既往歴：無、合併症：無、アレルギー歴：無 |
| | | 投与7ヵ月前 投与1ヵ月前 投与9日前 投与1日目 投与8日目 (本剤投与終了) 終了4日後 | 非ホジキンリンパ腫発症、胃部に病変を認める。CHOP 療法を6コース施行(本剤投与2ヵ月前まで)。MEDOCH 療法1コース施行。寛解に至らず増悪、中枢神経再発を来した。 非ホジキンリンパ腫治療のため、プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム投与開始(20 mg/日) 本剤(500 mg)1回目投与。 本剤(500 mg)2回目投与。 腹部異和感、腹痛が発現。腹部 X 線検査の結果、free air (-)。ペントゾシン投与にて一時腹痛軽減。プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム投与終了。 |

| | | |
|-----|--|--|
| | | 終了 5 日後 腹部エコーで穿孔の疑いがあり、腹部 CT を実施したところ回腸に消化管穿孔の所見を認めた。腹痛の訴えはあまりなかった。外科に転科し、緊急手術を施行。穿孔部位の手術標本にリンパ腫が認められた。 終了 22 日後 術後経過良好にて内科に転科。 |
| 併用薬 | プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、シメチジン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、ジアスターゼ配合剤、スクラルファート、メコバラミン、プロチゾラム、フルニトラゼパム | |

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

注意) 電子化された添付文書の「3.1 組成」の記載内容

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

(解説)

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

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

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

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

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

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

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

(解説)

海外にて、本剤の投与により過剰な血小板数増加を生じた症例が報告されている (本剤 2 回投与後に血小板数が

1,021×10⁹に増加)⁶³⁾。本剤の投与にあたっては、本剤の治療期間中及び治療終了後は血小板数を定期的に測定し、異常が認められた場合は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

〈免疫抑制状態下の B 細胞性リンパ増殖性疾患〉

8.10 本剤を使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書:リツキシマブ(遺伝子組換え)(免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患(成人))」等^{64), 65)}を熟読すること。

(解説)

免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患は公知申請によって承認された効能であり、企業で臨床試験を実施しておらず、国内での臨床試験データが限定されていることから、本剤を当該疾患に使用する際には、関連文献と併せて、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書」を熟読すること。なお、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書:リツキシマブ(遺伝子組換え)(免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患(成人)・(小児))」^{64), 65)}は次の URL で確認することができる。

(成人) <https://www.pmda.go.jp/files/000148755.pdf>(2022/6/14 アクセス)

(小児) <https://www.pmda.go.jp/files/000147814.pdf>(2022/6/14 アクセス)

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈効能共通〉

9.1.1 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

投与中又は投与直後に心電図、心エコー等によるモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
投与中又は投与後に不整脈、狭心症等を悪化又は再発させるおそれがある。[11.1.10 参照]

(解説)

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

9.1.2 肺浸潤、肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

投与中又は投与直後に気管支痙攣や低酸素血症を伴う急性の呼吸器障害があらわれ、肺機能を悪化させるおそれがある。[1.2、11.1.1 参照]

(解説)

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

9.1.3 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者

本剤の治療期間中及び治療終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性)で、本剤の投与により、B 型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。なお、HBs 抗体陽性患者に本剤を投与した後、HBs 抗体が陰性の急性 B 型肝炎を発症した例が報告されている。[1. 4、8. 3、11. 1. 3 参照]

(解説)

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

また、国内市販後の使用において、289 例に重篤な B 型肝炎ウイルス再活性化、肝炎、肝不全、劇症肝炎が発現した。このうち、併用の有無不明の 25 例を除く 264 例中 195 例が本剤とステロイドの併用症例であった(2021 年 11 月 17 日現在)。

なお、B 型肝炎ウイルスの再活性化については「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由 1. 4」の項参照。

[外国症例]⁶⁶⁾

| 年齢 性別 | 原疾患 | 副作用 | |
|------------|---|-----------------|--|
| | | 処置・経過 | |
| 69 歳 男性 | ろ胞性 リンパ腫 | 急性 B 型肝炎 | |
| | | 投与開始 | 本剤投与開始(週 1 回 4 回投与)。 Bulky disease(巨大腫瘍)のため、6 ヶ月後までプレドニゾン投与。 |
| | | 7 ヶ月後 | 黄疸発現、アミノトランスフェラーゼ上昇(1,230 μ /L)。HBs 抗原陽性、IgM 型 HBc 抗体検出(抗体価 > 200IU/mL)、血清 HBV-DNA 検出(1.29pg/mL)。HBs 抗体陰性。 |
| | | 13 ヶ月後 | B 型肝炎は回復。HBs 抗体陰性、HBs 抗原陽性。 |
| 既往歴 | HBs 抗体陽性、HBe 抗体陽性、HBs 抗原陰性。輸血歴なし。家族の HBs 抗原陰性。 | | |
| 先行治療歴 | シクロホスファミド水和物、エトポシド、ドキシソルビシン塩酸塩、プレドニゾン、インターフェロン α -2b(月 1 回 7 コース)、シタラビン大量療法(月 1 回 6 コース)(~本剤投与の前月) | | |

9.1.4 感染症(敗血症、肺炎、ウイルス感染等)を合併している患者

免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。[8. 6、11. 1. 7 参照]

(解説)

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

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

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

好中球減少及び血小板減少を増悪させ重篤化させるおそれがある。[8. 5、11. 1. 6 参照]

(解説)

「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11. 1. 6」の項参照。

9.1.6 薬物過敏症の既往歴のある患者

9.1.7 アレルギー素因のある患者

(解説)

グロブリン製剤や他タンパク質製剤に共通の注意事項。

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

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、イブリツモマブ チウキセタンの前投与〉

9.1.8 咽頭扁桃、口蓋扁桃部位に病巣のある患者

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

(解説)

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

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

[国内症例]

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

[国内症例]

| 年齢 性別 | 原疾患 | 副作用 | |
|-----------|--|---|--|
| | | 経過及び処置 | |
| 48歳 男性 | 非ホジキンリンパ腫 (follicular mixed) 病巣部位： 右頸部 1.0×1.0 cm, 1.0×1.0 cm, 1.5×1.2 cm (CT 診断) | 咽頭浮腫、高血糖 (G2)、頭痛、悪寒、発熱、血圧上昇、血圧下降 (G1) 投与開始 60分後 90分後 中断 1時間後 1日後 6日後 7日後 3ヵ月後 | 本剤投与開始 (注入速度 25mg/時) し、1時間後 100mg/時に注入速度を上昇。 100mg/時に注入速度を上昇。 発熱・悪寒・頭痛 (いずれも G1) とともに咽頭病巣部に水腫 (G1) を認めため注入速度を 25 mg/時に低下した。しかし、その水腫が更に増大 (G2) したため投与を一時中断した。 水腫がやや軽減したため、 <i>dl</i> -クロルフェニラミンマレイン酸塩 (5 mg/mL 1 アンプル静注) とデキサメタゾン (16 mg をデオキシリボヌクレアーゼ 1 vial、アドレナリン 2 mL とともに生理食塩液 50 mL で希釈して局所噴霧) による支持療法を行い、25 mg/時×1 時間で投与を開始、その後、100 mg/時間×1 時間→200 mg/時へと注入速度を上昇させ、規定の投与量の点滴静注を終了した。 咽頭水腫 (G1) は残存。デキサメタゾン 2.5 mg により寛解。 病巣は 88%減少 (触診) 第 2 回目の投与時、頭痛 (G1) 発現。 以降の投与は 100 mg/時で開始したが、副作用発現無し。 CR と判定され、その後完全寛解状態を維持。 |
| 既往歴 | アレルギー性鼻炎、膀胱ポリープ | | |
| 先行治療歴 | C-MOPP (シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩、プロカルバジン塩酸塩、プレドニゾロン) | | |

〈全身性強皮症〉

9.1.9 軽度及び中等度の間質性肺炎を合併する患者

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

(解説)

間質性肺炎を有する患者は間質性肺炎の増悪が懸念されるため、定期的に胸部 CT 検査や肺機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察する必要があることから設定した。(「Ⅲ. 1. 警告内容とその理由」、「Ⅲ. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照)

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

臨床試験では除外されている。[5.7、17.1.6 参照]

(解説)

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

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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

(解説)

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

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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

(解説)

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

*：多発性硬化症は、国内においては効能又は効果未承認の疾患である。

(7) 小児等

9.7 小児等

〈B 細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡、視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防、イブリツモマブ チウキセタンの前投与〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈免疫抑制状態下の B 細胞性リンパ増殖性疾患、ABO 血液型不適合腎移植・肝移植〉

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

〈難治性のネフローゼ症候群〉

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

(解説)

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

- ・CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫
- ・CD20 陽性の慢性リンパ性白血病

- ・多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
- ・慢性特発性血小板減少性紫斑病
- ・後天性血栓性血小板減少性紫斑病
- ・全身性強皮症
- ・難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡
- ・視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防
- ・インジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液及びイットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与前投与

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

また、ABO 血液型不適合腎移植・肝移植は、低出生体重児、新生児及び乳児に対する臨床試験は実施しておらず、安全性が確立していないことから設定した。

9.7.3 難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)に関しては、国内臨床試験において3歳未満の患者に対する使用経験がなく、安全性が確立していないことから設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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

(解説)

高齢者に対する一般的注意として設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|-------------------------------------|---|-------------------------------------|
| 生ワクチン 又は 弱毒生ワクチン | 接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。 | Bリンパ球傷害作用により発病するおそれがある。 |
| 不活化ワクチン | ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。 | Bリンパ球傷害作用によりワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。 |
| 免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等 | 発熱などの感染症(細菌及びウイルス等)に基づく症状が発現した場合は、適切な処置を行う。 | 過度の免疫抑制作用による感染症誘発の危険性がある。 |

| | | |
|-----------------------|----------------------|-------------------|
| 降圧剤 [11. 1. 13 参照] | 一過性の血圧下降があらわれることがある。 | 血圧下降を増強させるおそれがある。 |
|-----------------------|----------------------|-------------------|

(解説)

[生ワクチン又は弱毒生ワクチン]

本剤投与後の生ワクチン接種に関する安全性については検討されていない。

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

[不活化ワクチン]

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

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

*1: 関節リウマチは、国内においては効能又は効果未承認の疾患である。

*2: 自己免疫疾患には国内において効能又は効果未承認の疾患も含まれる。

[免疫抑制作用を有する薬剤(免疫抑制剤、副腎皮質ホルモン剤等)]

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

[降圧剤]

海外の臨床試験において降圧剤を使用中の患者に投与した際、一時的に血圧が 80/40mmHg まで低下した症例等が報告されている。また、国内の低悪性度又はろ胞性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫を対象とした臨床第Ⅱ相試験および国内の中・高悪性度非ホジキンリンパ腫を対象とした臨床第Ⅱ相試験においても 11.5%(157 例中 18 例)に血圧下降を認めていることから、このような患者に投与する場合には、患者の状態を十分に観察すること。(「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11. 1. 13」の項参照)

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 Infusion reaction(頻度不明)

本剤の投与中又は投与開始後 24 時間以内に多くあらわれる infusion reaction(症状:発熱、悪寒、悪心、頭痛、疼痛、そう痒、発疹、咳、虚脱感、血管浮腫等)が、投与患者の約 90%に報告されており、これらの症状は、通常軽微～中等度で、主に本剤の初回投与時にあらわれている。また、アナフィラキシー、肺障害、心障害等

の重篤な副作用(低血圧、血管浮腫、低酸素血症、気管支痙攣、肺炎(間質性肺炎、アレルギー性肺炎等を含む)、閉塞性細気管支炎、肺浸潤、急性呼吸促進症候群、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、7.8、8.1、9.1.2 参照]

(解説)

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

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

「V.4. 用法及び用量に関連する注意」の項に、「**infusion reaction** を軽減させるために、本剤投与の 30 分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。」と記載しているが、これらの前投与を行った患者においても重篤な **infusion reaction** が発現した症例が報告されている。したがって、投与後は患者の状態を十分に観察すること。

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

危険因子等については「VIII. 1. 警告内容とその理由 1.2」の項を参照。

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

11.1.2 腫瘍崩壊症候群(頻度不明)

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

(解説)

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

11.1.3 B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪(頻度不明)

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

(解説)

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

11.1.4 肝機能障害、黄疸(頻度不明)

AST 上昇(9.5%)、ALT 上昇(9.8%)、Al-P 上昇(3.8%)、総ビリルビン上昇(3.8%)等の肝機能検査値異常を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがある。[8.4 参照]

(解説)

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

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

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

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

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

11.1.5 皮膚粘膜症状(頻度不明)

皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)、天疱瘡様症状、苔癬状皮膚炎、小水疱性皮膚炎等があらわれ、死亡に至った例が報告されている。[1.5 参照]

(解説)

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

11.1.6 血球減少

汎血球減少(頻度不明)、白血球減少(45.6%)、好中球減少(43.9%)、無顆粒球症(頻度不明)、血小板減少(13.6%)があらわれることがあり、重篤な血球減少も報告されている。好中球減少については、本剤の最終投与から4週間以上経過して発現する例が報告されている。[8.5、9.1.5 参照]

(解説)

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

1) 血球減少

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

血液障害のグレード別の発現頻度及び最低値、回復までの日数*1

| 血液障害 | 発現例数 | グレード別 (JCOG 毒性判定基準) | | | | 最低値 中央値(範囲) | 最低値までの 期間 | 回復までの 期間*2 中央値(範囲) |
|-----------|------|------------------------|------|------|------|-------------------------------|-----------------|--------------------------|
| | | G1 | G2 | G3 | G4 | | | |
| 白血球 減少 | 例数 | 75 | 28 | 28 | 17 | 2,700/ μ L (900~3,900) | 14日 (1~266日) | 7日 (1~125日) |
| | % | 47.8 | 17.8 | 17.8 | 10.8 | | | |

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

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

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

[推定機序]

本剤は、リンパ球表面の CD20 抗原に対するモノクローナル抗体であり、理論的には CD20 陽性細胞しか傷害を受けないと考えられていたが、国内の低悪性度又はろ胞性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫を対象とした臨床第 II 相試験において、好中球や血小板の減少が観察された。

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

2) 汎血球減少

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

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

[国内症例]

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

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

3) 遅発性好中球減少

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

(平成 16 年 11 月 4 日付 厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡)

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

(参考)

本剤と遅発性好中球減少の発現機序については明確ではない。

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

「顆粒球、造血前駆(幹)細胞は CD20 が発現していないため、本剤による直接的な副作用とは考えにくい。本剤投与による B リンパ球傷害の回復期に新しい免疫系が出現し、好中球や造血前駆細胞を直接傷害する一過性の自己抗体の産生を引き起こす可能性も考えられる⁶⁷⁾。」

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

[国内症例]

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

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

臨床試験、市販後使用成績調査、製造販売後臨床試験における血球減少の発現状況は、「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 11. 1. 6」の項参照。

11. 1. 7 感染症(43.4%)

細菌、真菌、あるいはウイルスによる重篤な感染症(敗血症、肺炎等)があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。[8. 6、9. 1. 4 参照]

(解説)

従来、感染症については、重大な副作用の血球減少の項目において重篤な血球減少に合併する可能性のある症状として記載していたが、細菌、ウイルス、真菌感染による重篤な感染症が多く報告されていることから本項目を独立させ、感染症に対する一層の注意喚起を図ることとした(平成 21 年 1 月 9 日付 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知 第 0109001 号)。(「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8. 6」の項参照)

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

多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎患者を対象とした海外臨床試験(157 ページ参照)において、リツキシマブを投与された被験者の 62%で感染症が発現している。主な感染症は、上気道感染、尿路感染、帯状疱疹であった。グレード 3 以上の感染症は 7%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)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験においては、リツキシマブを投与された被験者の 90.7%で感染症の副作用が発現しており、主に上気道感染等が認められた(158~159 ページ参照)。このうちグレード 3 以上の感染症は 5 例であり、蜂巣炎(2 例)、胃腸炎(2 例)、歯肉感染(1 例)が認められた。

○発現時期

B 細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内の市販後の使用において、重篤な感染症(肝炎ウイルスを除く)は 987 例報告されている。987 例中 882 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。987 例のうち、発現日までの期間が算出できる 554 例における病原体感染原因別の発現時期を示す(2021 年 11 月 17 日現在)。

| 病原体 | 症例数*1 | 発現時期*2 | |
|--------|-------|--------|-------|
| | | 中央値(日) | 範囲 |
| ウイルス*3 | 216 | 96 | 1日~6年 |

| 病原体 | 症例数*1 | 発現時期*2 | |
|-------|-------|---------|-----------|
| | | 中央値 (日) | 範囲 |
| 細菌 | 138 | 64.5 | 4日～6年 |
| 真菌 | 77 | 86 | 8日～約4年半 |
| 原虫・藻類 | 5 | 240 | 31日～510日 |
| 不明 | 173 | 65 | 1日～約6年7ヵ月 |

* 1: 重複感染例が存在するため、各病原体の和は 554 例と一致していない。

* 2: リツキシマブ投与開始から発現までの期間(発現時期が判明している 554 例のデータ)

* 3: 肝炎ウイルスを除く。

○発現頻度

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

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

| 試験 | 発現頻度 | |
|---|---|---|
| Indolent NHL 寛解導入療法の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-2) | Grade3 感染症 1.3%(2/157 例) (2 試験の合算値) | 帯状疱疹:1 例 呼吸器感染症:1 例 |
| Aggressive NHL 寛解導入療法の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-3) | | |
| Indolent NHL 維持療法の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-6) | Grade3 感染症 9.7%(6/62 例) | 好中球減少性感染:2 例 膀胱炎、腎盂腎炎、口腔ヘルペス、 肺炎、播種性帯状疱疹、肺真菌 症:各 1 例 |
| | | Grade1/2 鼻咽頭炎 寛解導入期:17.7%(11/62 例) 維持療法期:51.7%(30/58 例) |
| 国内市販後使用成績調査 (プロトコル No.:01NHL001、04NHL001) 製造販売後臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-5) | 重篤な感染症 2.8%(111/3,964 例) ※ただし、B 型肝炎に由来する事象を含む (3 試験の合算値) | |
| CLL の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-CL1) | 鼻咽頭炎:28.6%(2/7 例) 咽頭炎:14.3%(1/7 例) (すべて Grade2 以下) | |
| 活動性 ANCA 関連血管炎を対象とした 海外臨床試験(試験番号:NCT00104299) | Grade3 以上感染症:15.2% | |
| 小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する 医師主導治験(試験番号:RCRNS-01) | Grade 3/4 感染症:12.9%(4/31 例) | |
| 小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する 薬物動態試験(試験番号:RCRNS-02) | Grade 3/4 感染症:4.3%(1/23 例) | |
| 全身性強皮症の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8*) | ・第 1 クール 発現なし ・第 2 クール(本剤再投与) 発現なし ・第 2 クール(第 1 クールプラセボ、第 2 クール本剤投与) Grade3 肺炎球菌性肺炎:2.2%(1/20 例) | |

| 試験 | 発現頻度 | |
|--|--|---|
| 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の国内臨床試験(試験番号:KCTR-D006) | Grade3 肺炎:5.0%(1/20 例) Grade3 細菌性関節炎:5.0%(1/20 例) | |
| 視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防に対する国内臨床試験(試験番号:RIN-1) | Grade3 爪感染:5.3%(1/19 例) | |
| ABO 血液型不適合腎移植に関する一般臨床試験(試験番号:IDEC-C2B8-T1) | Grade3 感染症 25.0%(5/20 例) | サイトメガロウイルス感染:2 例 鼻咽頭炎、尿路感染、帯状疱疹: 各 1 例 |
| ABO 血液型不適合肝移植に関する国内後方視的調査 ¹⁾ | 感染症による死亡 8.1%(3/37 例) | 細菌感染症:1 例 真菌感染症:1 例 C 型肝炎急性増悪(劇症肝炎):1 例 |
| | Grade3/4 細菌感染症 16.2%(6/37 例) | |

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

○発現機序

一般に生体は、好中球、マクロファージなどによる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。さらに、CHOP 療法やプリン誘導体含有レジメンなどの癌化学療法剤、長期間にわたるステロイドの投与及び免疫抑制剤の併用により、骨髄抑制や免疫抑制状態になり、感染症発現のリスクが高まると考えられる。

○観察項目

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

[国内症例]

| 年齢 性別 | 原疾患 | 副作用 経過及び処置 | |
|----------|-----|---------------|---|
| | | 40 代 男性 | 非ホジキン リンパ腫 組織型: Follicular mixed cell |

| | | 終了10日後 | 好中球減少、血小板減少に伴い敗血症発現。 抗生物質投与。好中球減少に対しレノグラステム投与、血小板減少に対し血小板輸血処置を行う。 | | | |
|-------------------------|----------------------------------|-----------|--|------------|------------|--|
| | | 終了14日後 | 敗血症軽快。 | | | |
| 項目 | 投与 21日目 | 終了 3日後 | 終了 10日後 | 終了 12日後 | 終了 14日後 | |
| 白血球 (×10 ³) | 6.08 | 6.01 | 0.64 | 0.91 | 6.3 | |
| 好中球 (%) | 60.0 | 70.8 | 2.0 | 0 | 44.0 | |
| 血色素 (g/dL) | 15.6 | 13.0 | 12.5 | 11.6 | 12.3 | |
| 血小板 (×10 ⁴) | 22.1 | 19.4 | 3.3 | 4.0 | 5.3 | |
| CRP (mg/dL) | 0.32 | 0.18 | 2.8 | 17.25 | 7.83 | |
| 併用薬 | エトポシド、スルピリン水和物、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム | | | | | |

[国内症例]

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

| 項目 | 投与 91日目 | 投与 98日目 | 投与 105日目 | 投与 終了日 | 終了 13日後 | 終了 14日後 | 終了 15日後 | 終了 18日後 |
|-------------------------|------------|------------|-------------|-----------|------------|------------|------------|------------|
| 体温 (°C) | 36.2 | 36.6 | 36.1 | — | 36.6 | — | — | — |
| 白血球 (×10 ³) | 5.8 | 5.4 | 5.4 | 3.9 | 1.5 | — | 3.0 | 7.9 |
| 好中球 (%) | 67.0 | — | 80.0 | 54.0 | 49.0 | — | — | — |
| 好酸球 (%) | 5.0 | — | 4.0 | 6.0 | 1.0 | — | — | — |
| 好塩基球 (%) | 0.0 | — | 0.0 | 0.0 | 1.0 | — | — | — |
| 単球 (%) | 18.0 | — | 5.0 | 20.0 | 19.0 | — | — | — |
| リンパ球 (%) | 10.0 | — | 11.0 | 19.0 | 28.0 | — | — | — |
| CRP (mg/dL) | 0.3 | 0.5 | 0.4 | 0.9 | 1.7 | — | 4.9 | 1.5 |
| IgG (mg/dL) | — | — | — | — | — | 1459 | — | — |
| IgA (mg/dL) | — | — | — | — | — | 306 | — | — |
| IgM (mg/dL) | — | — | — | — | — | 33 | — | — |

併用薬 | ビンクリスチン硫酸塩、ドキシソルピシン塩酸塩、シクロホスファミド水和物、プレドニゾロン

11.1.8 進行性多巣性白質脳症 (PML) (頻度不明)

本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(解説)

進行性多巣性白質脳症(PML: progressive multifocal leukoencephalopathy)は、健康人の 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。

2006年12月米国において「全身性エリテマトーデス*(SLE)患者2名にPMLが発症した」との注意喚起文書が配布され、それ以降も欧米では「血管炎」「関節リウマチ」患者におけるPML発症に関する注意喚起文が配布されている。これら欧米における自己免疫疾患患者でのPML発症例は、免疫抑制剤の投与も行われているが、本剤の免疫抑制作用によりJCウイルスが再活性化した可能性も考えられる。

国内の市販後においてもPML発症が報告されたため、欧米での注意喚起文書配布やCCDS、海外添付文書記載状況を踏まえ、重大な副作用に本項目を新設し、PMLについてより一層の注意喚起を行うこととした(平成21年1月9日付 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知 第0109001号)。

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

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

○発現頻度

国内の臨床試験、市販後使用成績調査、市販後臨床試験において、PMLの発現は確認されていない。

国内市販後の使用においては、B細胞性非ホジキンリンパ腫の適応を対象とした再審査期間中(2001年6月20日～2011年6月19日)に13例のPMLが報告され、その後の報告を含めると、本剤との関連が否定されないPMLは47例報告されている(2021年11月17日現在)。

○症状

初発症状は片麻痺、知能障害、視力障害、意識障害、言語障害、性格変化・行動異常、歩行痙攣、情動障害、顔面筋麻痺、頭痛、めまいなど大脳症状が中心であり、限局性の症状が徐々に拡大する。また、経過中にみられる主要症候は片麻痺又は四肢麻痺、知能低下、意識障害、顔面筋麻痺、嚥下障害、構音障害、尿失禁、失語、失認、半盲、痙攣、視神経萎縮、失行、Balint症候群、知覚障害、Gerstmann症候群、情動障害、小脳失調などである。

○診断

PMLの診断は、上記の臨床症状のほか、MRI又はCTによる画像診断、脳脊髄液からのPCRによるJCウイルスの検出が中心となる。

○対処法

上記臨床症状の発現に注意し、異常を認めた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、本剤の投与を速やかに中止し、適切な処置を行うこと。

国内での市販後の使用で発症したPML 2症例の経過を示す。

[国内症例]

| 年齢 性別 | 原疾患 | 副作用 | |
|-----------|--|---|---|
| | | 経過及び処置 | |
| 40代 女性 | 非ホジキン リンパ腫 組織型： Diffuse large B-cell lymphoma | 進行性多巣性白質脳症、ニューモシス肺炎 (本剤投与前) 投与約3ヵ月前 投与28日前 投与 7日前 投与 1日目 投与 13日目 投与 15日目 投与 28日目 投与 34日目 投与 36日目 投与 50日目 (投与終了日) 終了 5日後 終了 24日後 終了 30日後 終了 38日後 終了 48日後 終了 82日後 終了 83日後 終了112日後 終了114日後 | 節外病変：左腸骨、Bulky disease 有り 非ホジキンリンパ腫と診断。 CHOP (ビンクリスチン硫酸塩、ドキソルビシン塩酸塩、シクロホスファミド水和物、プレドニゾロン) 療法 1 コース目施行。 CHOP 2 コース目施行。 本剤 (500mg) 1 回目投与。前投薬として α -クロロフェニラミンマレイン酸塩、アセトアミノフェンを投与。以後、本剤投与時同様の前投薬施行。 本剤 (500mg) 2 回目投与。以後、複視、ふらつき自覚。 CHOP 3 コース目施行。 本剤 (500mg) 3 回目投与。 本剤 (500mg) 4 回目投与。 CHOP 4 コース目施行。 本剤 (500mg) 5 回目投与。 CHOP 5 コース目施行。 熱発と徐々に増悪するふらつきのため、緊急入院。MRI 施行し、小脳・脳幹に病変を認める。ふらつきは、小脳失調であった。 当初は脳炎として対処したが、急激に呼吸状態悪化し、CT及び気管支鏡検査 (BAL) でカリニ肺炎と診断。カリニ肺炎が発熱の原因であった。スルファメトキサゾール・トリメトプリム投与開始したが、人工呼吸管理にまで至った。 治療奏効し、呼吸器より離脱。 スルファメトキサゾール・トリメトプリム治療終了後、CTでも活動性の病変認めず、カリニ肺炎治癒と判断。 カリニ肺炎改善後も小脳失調だけでなく、右反回神経麻痺、顔面神経麻痺、球麻痺、錐体路障害が進行。MRI では脱髄所見で、進行性多巣性白質脳症 (PML) 疑い。髄液からJCウイルスが検出され、PMLと診断した。 シタラビン 2mg/kg を5日間開始。しかし、PMLの進行止まらず、神経症状は進行。球麻痺進行から誤嚥性肺炎くりかえす。 肺炎が落ち着いたのをみて、シタラビン 20mg 髄注施行。進行治まらず、呼吸状態悪化し、死亡。 |

| 項目 | 投与 39 日前 | 投与 1 日前 | 投与 28 日目 | 投与 34 日目 | 投与 50 日目 | 終了 24 日後 | 終了 30 日後 | 終了 48 日後 | 終了 82 日後 | 終了 91 日後 |
|-------------------------|-------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 白血球 (×10 ³) | 7.3 | 6.4 | 3.8 | 7.0 | 1.9 | 9.2 | 9.9 | 5.1 | 3.3 | 2.2 |
| 好中球 (%) | 89.0 | 95.0 | 85.0 | 86.0 | 67.0 | 91.0 | — | 81.0 | 70.0 | 60.0 |
| リンパ球 (%) | 5.0 | 5.0 | 9.0 | 5.0 | 18.0 | 5.0 | — | 7.0 | 18.0 | 23.0 |
| 血小板 (×10 ⁴) | 38.2 | 42.4 | 33.6 | 40.9 | 30.0 | 37.5 | 41.2 | 28.8 | 34.0 | 15.4 |
| CRP (mg/dL) | 1.7 | <0.1 | 1.3 | 1.6 | 1.7 | 16.5 | 23.4 | 0.1 | <0.1 | 0.2 |

併用薬: ビンクリスチン硫酸塩、ドキシソルビシン塩酸塩、シクロホスファミド水和物、プレドニゾロン、オキセサゼイン、ラニチジン塩酸塩、d-クロロフェニラミンマレイン酸塩、アセトアミノフェン

[国内症例]

| 年齢 性別 | 原疾患 | 副作用 | |
|------------|---|--|---|
| | | 経過及び処置 | |
| 70 代 男性 | 非ホジキン リンパ腫 組織型： Follicular mix | 進行性多巣性白質脳症 投与4年2ヵ月前 投与3年8ヵ月前 投与3年2ヵ月前 投与 1 日目 投与 23 日目 投与 51 日目 投与 115 日目 (投与終了日) 終了 5ヵ月後 終了 6ヵ月後 終了 8ヵ月後 終了 9ヵ月後 終了 10ヵ月後 | 非ホジキンリンパ腫と診断。 CHOP (ビンクリスチン硫酸塩、ドキシソルビシン塩酸塩、シクロホスファミド水和物、プレドニゾロン) 療法 8コース施行。 非ホジキンリンパ腫再発。 本剤 (600mg) + FND (リン酸フルダラビン、ミトキサントロン塩酸塩、リン酸デキサメタゾンナトリウム) 療法 1コース目施行。 本剤 (600mg) + FND療法 2 コース目施行。 本剤 (600mg) + FND療法 3 コース目施行。 本剤 (600mg) + COP (シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩、プレドニゾロン) 療法施行。 構音障害出現。 呂律障害、失語、右半身麻痺出現。MRI実施 (所見：左頭頂葉にT1 Low、T2 High areaを認める)。進行性多巣性白質脳症と診断。 症状進行 (症状：片麻痺、知能低下、意識障害、嚥下障害、構音障害、尿失禁、失語、失認)。髄液所見正常。MRIにて、左頭頂葉～右頭頂葉にびまん性T2 High areaの広がりあり、造影CTにて同部位は造影されず。 脳脊髄液PCRにて、JCウイルス陽性。 腰椎穿刺：髄液所見なし。意識混濁し、高熱続く。 呼吸不全にて死亡。 |
| 併用薬 | リン酸フルダラビン、ミトキサントロン塩酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩、プレドニゾロン | | |

11.1.9 間質性肺炎 (頻度不明)

(解説)

国内の市販後調査において、間質性肺炎を発現した症例が報告されている。これらの症例は、基礎疾患や併用薬剤の影響が考えられるものの、本剤との因果関係が否定できないことから、また発現時期が必ずしも本剤の初回投与後だけでなく、本剤の 2 回目以降にも間質性肺炎が発現した症例が報告されていることから、infusion reaction とは区別して注意喚起を行うため、「重大な副作用」の項に「間質性肺炎」の項を追加した。(平成 14 年 10 月 30 日付 厚生労働省医薬局安全対策課長通知 第 1030001 号)

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

○発現頻度

国内の臨床試験及び使用成績調査における間質性肺炎の有害事象発現状況は下表中のとおり。

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

| 試験 | 発現頻度(重篤) |
|---|---------------------------------------|
| Indolent NHL 寛解導入療法の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-2) | 発現なし |
| Aggressive NHL 寛解導入療法の国内臨床試験 (試験番号 IDEC-C2B8-3) | 発現なし |
| Indolent NHL 維持療法の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-6) | 発現なし |
| 未治療 NHL 90 分間投与の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-L7) | 発現なし |
| 国内市販後使用成績調査 (プロトコル No.:01NHL001、04NHL001) 製造販売後臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-5) | 0.5% (21/3,964 例) (3 試験の合算値、重篤例のみ) |
| CLL の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-CL1) | 発現なし |
| 小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する医師 主導試験(試験番号:RCRNS-01) | 発現なし |
| 小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する薬物 動態試験(試験番号:RCRNS-02) | 発現なし |
| 全身性強皮症の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8) | 発現なし |
| 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の 国内臨床試験(試験番号:KCTR-D006) | 発現なし |
| 視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防に対する国 内臨床試験(試験番号:RIN-1) | 発現なし |
| ABO 血液型不適合腎移植に関する一般臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-T1) | 発現なし |

○対処法

異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

国内の市販後の使用において報告された間質性肺炎を発現した症例の経過を示す。

[国内症例]

| 年齢 性別 | 原疾患 | 副作用 | |
|-----------|---|---|--|
| | | 経過及び処置 | |
| 30代 女性 | 非ホジキン リンパ腫 組織型：Small lymphocytic | <p>間質性肺炎</p> <p>6年6カ月前 1カ月前 18日前</p> <p>発症。 胸部X線、CT所見で縦隔リンパ節腫大、胸水貯留を確認。 CHOP療法施行（シクロホスファミド水和物1g/d 1、ドキシソルビシン塩酸塩70mg/d 1、ビンクリスチン硫酸塩2mg/d 1、プレドニゾロン70 mg/d 1-5）。</p> <p>投与1日目 3時間後 12時間後</p> <p>本剤投与30分前にイブuproフェン、クロルフェニラミンマレイン酸塩をpre-medication。本剤（520mg）1コース目投与。 咽頭浮腫発現。投与速度を減速し、同日回復。 発熱、悪寒発現。スルピリン水和物処置にて、悪寒は回復。</p> <p>投与2日目 投与3日目 投与22日目</p> <p>発熱回復。 CHOP療法施行（2コース目）。 本剤投与30分前にイブuproフェン、クロルフェニラミンマレイン酸塩をpre-medication。本剤（520mg）2コース目投与。</p> <p>投与25日目 投与61日目 (投与中止日)</p> <p>CHOP療法施行（3コース目）。 本剤投与30分前にイブuproフェン、クロルフェニラミンマレイン酸塩をpre-medication。本剤（520mg）3コース目投与。</p> <p>中止2日後 中止18日後</p> <p>CHOP療法施行（4コース目）。 間質性肺炎発現（症状：乾性咳嗽、息切れ、捻髪音）。 PaO₂：52.5mmHg、水痘（播種性）発現（所見：全身に水疱を伴う皮疹が発現）。</p> <p>中止19日後</p> <p>胸部X線、CT像より間質性肺炎と診断（所見：全肺野に広範なスリガラス様陰影）。 間質性肺炎、水痘に対しメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム1g 3d、アシクロビル1.5g-750mg 8dを処置。</p> <p>中止20日後 中止21日後 中止26日後 中止27日後 中止31日後</p> <p>PaO₂：37.5mmHg。 喀痰よりherpes zoster ウイルスDNAをPCR法にて検出。 SaO₂：98%。 水痘回復。 間質性肺炎回復。 胸部X線所見：軽度のスリガラス影のみ残存。 胸部CT所見：スリガラス影は著明に改善。中葉4区を中心に軽度のスリガラス影が残存。</p> | |
| 併用薬 | シクロホスファミド水和物、ドキシソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩、プレドニゾロン、イブuproフェン、クロルフェニラミンマレイン酸塩 | | |

11.1.10 心障害(11.5%)

心室性あるいは心房性の不整脈、狭心症、心筋梗塞が報告されている。[9.1.1 参照]

(解説)

海外の市販後の使用において、本剤の投与により不整脈、狭心症等の心機能障害が悪化もしくは再発した症例が報告されている。

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

これらの症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

○発現頻度

国内の臨床試験及び使用成績調査における心障害の有害事象発現状況は下表中のとおり。

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

| 試験 | 発現頻度 |
|---|---|
| Indolent NHL 寛解導入療法の国内臨床試験 (試験番号: IDEC-C2B8-2) | 発現なし |
| Aggressive NHL 寛解導入療法の国内臨床試験 (試験番号: IDEC-C2B8-3) | 発現なし |
| Indolent NHL 維持療法の国内臨床試験 (試験番号: IDEC-C2B8-6) | Grade3 狭心症: 1.6% (1/62 例) |
| 未治療 NHL 90 分間投与の国内臨床試験 (試験番号: IDEC-C2B8-L7) | Grade1 上室性不整脈: 3.1% (1/32 例) |
| 国内市販後使用成績調査 (プロトコル No.: 01NHL001、04NHL001) 製造販売後臨床試験 (試験番号: IDEC-C2B8-5) | 心臓障害: 1.1% (42/3,964 例) (3 試験の合算値、重篤例のみ) |
| CLL の国内臨床試験 (試験番号: IDEC-C2B8-CL1) | 発現なし |
| 小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する医師 主導試験(試験番号: RCRNS-01) | 発現なし |
| 小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する薬物 動態試験(試験番号: RCRNS-02) | 発現なし |
| 全身性強皮症の国内臨床試験 (試験番号: IDEC-C2B8) | Grade3 以上の発現なし |
| 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の 国内臨床試験(試験番号: KCTR-D006) | 発現なし |
| 視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防に対する 国内臨床試験(試験番号: RIN-1) | 発現なし |
| ABO 血液型不適合腎移植に関する一般臨床試験 (試験番号: IDEC-C2B8-T1) | 発現なし |

海外の市販後の使用において報告された心障害を発現した症例の経過を示す。

[外国症例]⁶⁸⁾

| 年齢 性別 | 原疾患 [合併症] | 副作用 | |
|------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---|
| | | 経過及び処置 | |
| 63 歳 男性 | ろ胞性 リンパ腫 [高血圧、高コレス テロール血症、アテ | 心筋梗塞 投与開始 ～30 分後 (不明) | 本剤投与開始 狭心痛発現。ニトログリセリン投与、症状消失。 本剤投与終了。バイタルサイン安定。 |

| | | | |
|-----|---------------------|-----|--------------------------------------|
| | ローム性動脈硬化性 心血管疾患] | 5日後 | 心筋梗塞のため入院。 右冠動脈閉塞を確認。冠動脈バイパス手術実施。 |
| 既往歴 | 心筋梗塞（本剤投与4ヵ月前） | | |

11.1.11 腎障害(頻度不明)

血清クレアチニン上昇(1.0%)、BUN 上昇(2.6%)等の腎障害があらわれることがあり、透析を必要とする腎障害が報告されている。尿量減少、血清クレアチニンや BUN の上昇が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(解説)

海外の市販後の使用において、透析を必要とする重篤な腎障害が報告され、死亡に至った例がある。特に腫瘍崩壊症候群が発現した患者、末梢血液中に腫瘍があるなど腫瘍量の多い患者及びシスプラチンと併用した患者において報告されている。

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

○予防・対処法

本剤投与後は血清中電解質(Na、K、Cl、P、Ca 等)、腎機能検査(BUN、クレアチニン、尿酸)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

○発現頻度

国内の臨床試験及び使用成績調査における腎障害の有害事象発現状況は下表中のとおり。

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

| 試験 | 発現頻度(重篤) |
|---|---|
| Indolent NHL 寛解導入療法の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-2) | Grade3 以上の発現なし |
| Aggressive NHL 寛解導入療法の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-3) | Grade3 以上の発現なし |
| Indolent NHL 維持療法の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-6) | Grade3 以上の発現なし |
| 未治療 NHL 90 分間投与の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-L7) | 発現なし |
| 国内市販後使用成績調査 (プロトコル No.:01NHL001、04NHL001) 製造販売後臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-5) | 腎および尿路障害:0.5%(20/3,964 例) ※ただし、腫瘍崩壊症候群に由来する事象を含む (3 試験の合算値、重篤例のみ) |
| CLL の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-CL1) | Grade3 以上の発現なし |
| 小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する医師 主導試験(試験番号:RCRNS-01) | Grade3 以上の発現なし |
| 小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する薬物 動態試験(試験番号:RCRNS-02) | Grade3 以上の発現なし |
| 全身性強皮症の国内臨床試験 | ・第1クール Grade4 腎機能障害:3.6%(1/28 例) |

| 試験 | 発現頻度(重篤) |
|--|--|
| (試験番号:IDEC-C2B8*) | ・第2クール 発現なし |
| 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の 国内臨床試験(試験番号:KCTR-D006) | Grade3 以上発現なし |
| 視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防に対する 国内臨床試験(試験番号:RIN-1) | 発現なし |
| ABO 血液型不適合腎移植に関する一般臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-T1) | Grade4 腎機能障害:5.0%(1/20 例) ※ドナーに由来する動脈硬化に起因し、本剤との関連は 否定されている。 |
| ABO 血液型不適合肝移植に関する国内後方視的調 査 ¹⁾ | Grade4 腎機能障害(急性腎不全):2.7%(1/37 例) 重篤 BUN 上昇:2.7%(1/37 例) |

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

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

11.1.12 消化管穿孔・閉塞(頻度不明)

異常が認められた場合は、直ちに X 線、CT 検査等を実施して出血部位、穿孔・閉塞所見の有無を確認し、適切な処置を行うこと。[8.7 参照]

(解説)

国内の市販後の使用において、胃、小腸、十二指腸等の消化管穿孔が報告されている。ほとんどが穿孔部位に原疾患病変を有していた症例であり、原疾患病変への治療効果に伴って認められた事象と考えられる。しかしながら、穿孔は意図しない事象であり、腹膜炎等重篤な経過をたどることが考えられることから、重大な副作用に追記して注意喚起することとした。

(平成18年12月21日付 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知 第1221001号)

また、国内市販後の使用において、消化管閉塞についても報告があるが、本剤との因果関係が強く疑われる症例はなかった。しかし海外添付文書(米国、カナダ、オーストラリア)に記載されていることから、追記して注意喚起することとした(2013年6月自主改訂)。

なお、自発報告又は海外において報告された頻度を算出できない副作用のため頻度不明とした。 (「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.7」の項参照)

11.1.13 血圧下降(6.4%)

一過性の血圧下降が発現することがある。[10.2 参照]

(解説)

海外の臨床試験において降圧剤を使用中の患者に投与した際、一時的に血圧が 80/40mmHg まで低下した症例などが報告されている。また、国内の低悪性度又はろ胞性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫を対象とした臨床第 II 相試験および国内の中・高悪性度非ホジキンリンパ腫を対象とした臨床第 II 相試験においても 157 例中 18 例(11.5%、グレード 1 が 17 例、グレード 2 が 1 例)に血圧下降を認めていることから設定した。このような患者に投与する場合には、患者の状態を十分に観察することとし、血圧下降が発現した場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

○発現頻度

国内の臨床試験及び使用成績調査における血圧下降の発現状況は下表中のとおり。

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

| 試験 | 発現頻度(重篤) |
|---|---------------------------------------|
| Indolent NHL 寛解導入療法の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-2) | Grade3 以上の発現なし |
| Aggressive NHL 寛解導入療法の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-3) | |
| Indolent NHL 維持療法の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-6 試験) | Grade3 以上の発現なし |
| 未治療 NHL 90 分間投与の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-L7) | 発現なし |
| 国内市販後使用成績調査 (プロトコル No.:01NHL001、04NHL001) 製造販売後臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-5) | 1.1% (45/3,964 例) (3 試験の合算値、重篤例のみ) |
| CLL の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-CL1) | Grade3 以上の発現なし |
| 小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する医師主導 治験(試験番号:RCRNS-01) | Grade3 以上の発現なし |
| 小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する薬物動態 試験(試験番号:RCRNS-02) | Grade3 以上の発現なし |
| 全身性強皮症の国内臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8) | 発現なし |
| 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の 国内臨床試験(試験番号:KCTR-D006) | 発現なし |
| 視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防に対する 国内臨床試験(試験番号:RIN-1) | 発現なし |
| ABO 血液型不適合腎移植に関する一般臨床試験 (試験番号:IDEC-C2B8-T1) | Grade3 血圧下降:5.0%(1/20 例) |
| ABO 血液型不適合肝移植に関する国内後方視的調査 ¹⁾ | Grade3/4 血圧下降:8.1%(3/37 例) |

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)

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

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

可逆性後白質脳症症候群が CCDS に追記されたことに加え、国内でも本剤との因果関係が否定できない症例が 2

例報告されたため、本項目に追記することとした。(平成 22 年 9 月 28 日付 厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡)

*:「頭痛、意識障害、けいれん、視力障害」を主徴とし、画像上、後頭葉白質を中心に病変がみられ、症状が著明に軽快・消失する症例について可逆性後白質脳症(RPL)と報告されたがその病態はまだ十分解明されておらず、その後、可逆性でない症例なども報告されている。(重篤副作用疾患別対応マニュアル(厚生労働省)「白質脳症」より抜粋)

○発現頻度

国内の臨床試験及び使用成績調査において、RPLS の発現は確認されていない。

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

○発現機序

急激な血圧上昇等の要因により、血液脳関門(Blood-Brain-Barrier:BBB)が破綻することによって、血管透過性が亢進し、蛋白や血漿成分が血管外に漏出して血管性浮腫、白質障害が引き起こされると推定されている。一方で、シクロスポリンやタクロリムスといった免疫抑制剤については、血管内皮細胞障害による血液脳関門の障害が白質病変の原因となっている可能性が考えられている⁶⁹⁾。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>(2022/6/14 アクセス)

国内の市販後の使用において報告された RPLS 発現例の経過を示す。

[国内症例]

| 年齢 性別 | 使用理由 [合併症] | 副作用 経過及び処置 | | | | | |
|------------|--------------------------------|---------------|--|--|----------|----------|----------|
| | | 60代 女性 | 非ホジキン リンパ腫 組織型： diffuse large B-cell lymphoma [便秘] | 可逆性後白質脳症症候群 投与前 非ホジキンリンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma、Anaplastic variant) 臨床病期：IV、P.S.：0、節外病変：皮膚、副腎、両腎、脾、胃。全身に病変あり。 既往歴：無、アレルギー歴：無 投与3カ月前 非ホジキンリンパ腫を発症。 投与日 非ホジキンリンパ腫に対して本剤 (500 mg) +COP 療法 (ビンクリスチン硫酸塩、シクロホスファミド水和物、プレドニゾン) 開始。 (投与終了日) 終了2日後 便秘発現。対症薬投与にて処置。 終了12日後 便秘回復。 終了16日後 夕食後より、急速に視野が狭くなってきたとの訴えあり。 終了17日後 明るさを識別できる程度の失明 (朝より) を確認。頭部 MRI にて両側後頭葉 T2 high/DWI high の病変確認、後頭葉虚血性変化等明らかな原疾患の浸潤を疑わせる所見なし。夕方よりオザグレルナトリウム注射液 (80mg×2/day) 投与開始。原疾患再燃によると考えられる高熱が発現。未明より右下肢の脱力感を自覚。頭部 CT にて後頭葉に両側性の低吸収域を確認、後頭葉虚血性変化等明らかな原疾患の浸潤を疑わせる所見なし。不全麻痺と診断。 終了18日後 頭部 MRI 再度実施。DWI high の領域は拡大、後頭葉虚血性変化等明らかな浸潤を疑わせる所見なし。MRA にて両側後大脳動脈の描出不良から血管攣縮が疑われた。 終了20日後 終了 17 日後より出現した高熱に対し、メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム 500mg 投与開始 (～終了 23 日後まで)。 終了21日後 右下肢の動きはやや改善するも、右側半側空間無視が出現。CT にて後頭葉～頭頂葉にかけて広がる浮腫を認めた為、夕方より濃グリセリン・果糖の配合製剤 300ml×2/day 投与開始。 終了22日後 CTにて脳浮腫改善を確認し、濃グリセリン・果糖の配合製剤 300ml×1/day に減量。 終了28日後 濃グリセリン・果糖の配合製剤投与中止。 終了29日後 皮質盲回復傾向、下肢不全麻痺軽快、半側空間無視軽快。 終了56日後 皮質盲部分軽快。 日付不明 | | | |
| 検査項目名 | | 単位 | 投与 2 日前 | 終了 16 日後 | 終了 19 日後 | 終了 34 日後 | 終了 37 日後 |
| 血圧 (最高/最低) | | mmHg | 104/62 | 142/68 | 140/72 | 118/60 | 134/66 |
| 併用薬 | ビンクリスチン硫酸塩、シクロホスファミド水和物、プレドニゾン | | | | | | |

[国内症例]

| 年齢 性別 | 原疾患 [合併症] | 副作用 経過及び処置 | |
|----------|---|---------------|--|
| | | 60代 女性 | 非ホジキン リンパ腫 組織型： diffuse large B-cell lymphoma [便秘] |
| 併用薬 | ビンクリスチン硫酸塩、ドキソルビシン塩酸塩、シクロホスファミド水和物、プレドニゾロン、アセトアミノフェン、セチリジン塩酸塩 | | |

*:PRES (Posterior reversible encephalopathy syndrome)はRPLSの別名。

2)脳神経障害

海外の市販後の使用において、失明、難聴等の視聴覚障害、感覚障害、顔面神経麻痺等の脳神経障害が報告されている。これらの脳神経症状が発現したのは投与開始翌日～投与終了後6ヵ月までであり、発現時期に一定の傾向は認められていない。

患者の状態を十分に観察し、異常を認めた場合は適切な処置を行うこと。

[外国症例]⁷⁰⁾

| 年齢 性別 | 原疾患 [合併症] | 副作用 経過及び処置 | |
|-----------|---|---------------|--|
| | | 58歳 男性 | Ⅱ型クリオ グロブリン 血症* [紫斑病、 関節痛] |
| 既往歴 | 不明 | | |
| 先行 治療歴 | インターフェロンα-2b (300万IU) 6ヵ月投与 (無効) シクロホスファミド水和物、プレドニゾロン、ダナゾール投与及び血漿交換 (無効) | | |

*:Ⅱ型クリオグロブリン血症は、国内においては効能又は効果未承認の疾患

(2) その他の副作用

以下の副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

| 11.2 その他の副作用 | | | |
|--------------|--|--|--------------------------------|
| | 5%以上 | 5%未満 | 頻度不明 |
| 呼吸器 | 咽喉頭炎 (28.9%)、鼻炎 (18.6%)、口腔咽頭不快感 (11.9%)、咳 | 呼吸障害、喘鳴、鼻出血 | |
| 循環器 | 血圧上昇 (13.6%)、頻脈、潮紅 | 動悸、血管拡張、徐脈、末梢性虚血 | |
| 消化器 | 悪心・嘔吐 (17.7%)、口内炎、腹痛、食欲不振、下痢 | 口内乾燥、便秘、しぶり腹 | |
| 過敏症 | 発熱 (35.3%)、そう痒 (15.8%)、悪寒 (15.5%)、発疹 (15.5%)、ほてり (11.2%) | 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 (29.6%)、倦怠感 (18.1%)、虚脱感 (17.4%)、頭痛 (15.8%)、多汗、浮腫 | 胸痛、体重増加、無力症 | |
| 精神神経系 | 異常感覚 | しびれ感、眩暈、不眠症 | |
| 血液・凝固 | 貧血 (20.3%) | 好酸球増多 | フィブリン分解産物 [FDP、Dダイマー] 増加、血小板増加 |
| 腎臓 | 電解質異常 | BUN上昇、クレアチニン上昇 | |
| 肝臓 | ALT上昇、AST上昇 | Al-P上昇、総ビリルビン上昇 | |
| その他 | CRP上昇 (17.6%)、LDH上昇 (10.6%) | 総蛋白減少、帯状疱疹、結膜炎、尿酸値上昇、皮脂欠乏性湿疹、投与部位反応 (疼痛、腫脹等)、アルブミン減少、しゃっくり、筋攣縮 | |

注) 副作用の頻度は、B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する国内臨床第Ⅱ相試験、慢性リンパ性白血病に対する国内臨床第Ⅱ相試験、難治性のネフローゼ症候群に対する国内臨床第Ⅲ相試験、全身性強皮症に対する国内臨床第Ⅱ相試験、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡に対する国内臨床第Ⅱ相試験、視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防に対する国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験、ABO 血液型不適合腎移植に対する一般臨床試験を基に集計した。

(解説)

国内で実施された低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫を対象とした臨床第Ⅱ相試験(4回投与)、中・高悪性度 B 細胞リンパ腫を対象とした臨床第Ⅱ相試験(8回投与)、低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者に、本剤と CHOP による寛解導入療法を施行した患者に本剤維持療法を施行した臨床第Ⅱ相試験、慢性リンパ性白血病を対象とした臨床第Ⅱ相試験、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(頻回再発型又はステロイド依存性)を対象とした臨床第Ⅲ相試験(医師主導治験)、全身性強皮症を対象とした臨床第Ⅱ相試験(医師主導治験)、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡を対象とした臨床第Ⅱ相試験(医師主導治験)、視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防に対する国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験(医師主導治験)及び ABO 血液型不適合腎移植時の抗体関連型拒絶反応抑制に対する一般臨床試験における副作用発現状況を合算し、記載した。また、国内市販後に報告された事象や海外にて報告されている事象は、頻度不明として記載した。

詳細は「副作用発現状況一覧表等」の項(133～179 ページ)参照。

◆副作用頻度一覧表等

<項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧>

以降に、各適応症を対象とした国内、及び海外臨床試験で認められた副作用及び臨床検査値異常につき記載した。

【対象疾患:CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫】

◆副作用発現状況一覧表 (国内臨床第Ⅱ相試験の合算※1)

◇副作用

| | |
|-----------|-------|
| 調査症例数 | 157 |
| 副作用の発現症例数 | 147 |
| 副作用の発現件数 | 623 |
| 副作用の発現率 | 93.6% |

◇臨床検査値異常

| | |
|---------------|-------|
| 調査症例数 | 157 |
| 臨床検査値異常の発現症例数 | 124 |
| 臨床検査値異常の発現件数 | 285 |
| 臨床検査値異常の発現率 | 79.0% |

| 副作用の種類 | 例数 (%) | 副作用の種類 | 例数 (%) | 臨床検査値異常 | 例数 (%) |
|-----------------|-----------|----------------|-----------|------------------|-----------|
| 感染症および寄生虫症 | 17 (10.8) | 胃腸障害 | 41 (26.1) | 血液検査値異常 | 95 (60.5) |
| 咽頭炎 | 9 (5.7) | 嘔気・悪心 | 17 (10.8) | 白血球減少 | 75 (47.8) |
| 帯状疱疹 | 3 (1.9) | 嘔吐 | 13 (8.3) | 好中球減少 | 72 (45.9) |
| 感冒症状 | 3 (1.9) | 口内乾燥 | 7 (4.5) | ヘモグロビン減少 | 18 (11.5) |
| 胃腸炎 | 1 (0.6) | 腹痛 | 5 (3.2) | 血小板減少 | 16 (10.2) |
| 単純ヘルペス (単純疱疹※2) | 1 (0.6) | 下痢 | 3 (1.9) | 血液生化学的検査値異常 | 58 (36.9) |
| 細菌感染 | 1 (0.6) | 腹部膨満 | 2 (1.3) | AST (GOT) 上昇 | 17 (10.8) |
| 感染 | 1 (0.6) | アフタ性口内炎 | 1 (0.6) | ALT (GPT) 上昇 | 12 (7.6) |
| 白癬 | 1 (0.6) | 口内炎 | 1 (0.6) | ALP 上昇 | 7 (4.5) |
| 免疫系障害 | 1 (0.6) | 歯肉炎 | 1 (0.6) | 総ビリルビン上昇 | 5 (3.2) |
| アナフィラキシー様反応 | 1 (0.6) | 胃もたれ感 | 1 (0.6) | クレアチニン上昇 | 2 (1.3) |
| 代謝および栄養障害 | 2 (1.3) | 胃不快感 (胃部不快感※2) | 1 (0.6) | BUN 上昇 | 7 (4.5) |
| 食欲不振 | 2 (1.3) | 直腸しぶり (しぶり腹※2) | 1 (0.6) | 高Ca血症 (n=155) *1 | 1 (0.6) |
| 神経系障害 | 41 (26.1) | 便秘 | 1 (0.6) | 低Ca血症 (n=155) *1 | 2 (1.3) |
| 頭痛 | 33 (21.0) | 脱出痔核 | 1 (0.6) | 低Na血症 | 3 (1.9) |
| 頭重感 | 4 (2.5) | 皮膚および皮下組織障害 | 61 (38.9) | 高血糖 (n=134) *2 | 5 (3.7) |
| めまい感 (眩量を含む) | 4 (2.5) | そう痒 | 34 (21.7) | 低血糖 (n=134) *2 | 2 (1.5) |
| 傾眠 (眠気を含む) | 4 (2.5) | 多汗 | 25 (15.9) | 尿酸値上昇 | 7 (4.5) |
| しびれ感 | 3 (1.9) | 発疹 | 22 (14.0) | LDH 上昇 (n=67) *3 | 7 (10.4) |
| 味覚異常 (味覚障害を含む) | 2 (1.3) | 蕁麻疹 | 5 (3.2) | CRP 上昇 (n=67) *3 | 14 (20.9) |
| 異臭感 | 1 (0.6) | 紅斑 (発赤を含む) | 3 (1.9) | 尿検査値異常 | 10 (6.4) |
| 異常感覚 | 1 (0.6) | 皮疹 | 3 (1.9) | 尿糖 | 3 (1.9) |
| 眼障害 | 1 (0.6) | 湿疹 | 1 (0.6) | 尿潜血 | 5 (3.2) |
| 結膜充血 | 1 (0.6) | 筋骨格系および結合組織障害 | 8 (5.1) | 尿蛋白 | 5 (3.2) |
| 耳および迷路障害 | 1 (0.6) | 関節痛 | 4 (2.5) | | |
| 耳管狭窄 | 1 (0.6) | 背部痛 | 3 (1.9) | | |
| 耳鳴 | 1 (0.6) | 肩こり | 1 (0.6) | | |
| 心臓障害 | 29 (18.5) | 筋痛 (筋肉痛※2) | 1 (0.6) | | |
| 頻脈 | 27 (17.2) | 腎および尿路障害 | 3 (1.9) | | |
| 動悸 (心悸亢進※2) | 2 (1.3) | 血尿 | 1 (0.6) | | |
| 不整脈 | 1 (0.6) | 排尿痛 | 1 (0.6) | | |
| 血管障害 | 64 (40.8) | 尿路結石 | 1 (0.6) | | |
| ほてり | 32 (20.4) | 全身障害および投与局所様態 | 12 (7.1) | | |
| 高血圧 (血圧上昇を含む) | 28 (17.8) | 発熱 | 10 (6.4) | | |
| 低血圧 (血圧低下を含む) | 18 (11.5) | 悪寒 | 54 (34.4) | | |
| 潮紅 (顔面潮紅を含む) | 6 (3.8) | 倦怠感 | 17 (10.8) | | |
| 血管拡張 | 3 (1.9) | 疼痛 | 17 (10.8) | | |
| 末梢性虚血 | 1 (0.6) | 虚脱感※2 | 15 (9.6) | | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障 | 30 (19.1) | 浮腫 | 7 (4.5) | | |
| 咳※2 (咳嗽を含む) | 9 (5.7) | 口渇 | 5 (3.2) | | |
| 咽頭異和感 | 6 (3.8) | 胸痛 | 3 (1.9) | | |
| 咽頭不快感 | 4 (2.5) | 不快感 | 2 (1.3) | | |
| 鼻炎 | 4 (2.5) | 胸部不快感 | 2 (1.3) | | |
| 鼻汁 | 3 (1.9) | 無力症 (脱力感を含む) | 2 (1.3) | | |
| 咽頭痛 | 2 (1.3) | 疲労 | 1 (0.6) | | |
| 鼻閉 | 2 (1.3) | インフルエンザ様症候群 | 1 (0.6) | | |
| 呼吸障害 | 2 (1.3) | 熱感および冷感 | 1 (0.6) | | |
| 咽頭浮腫 | 1 (0.6) | 臨床検査 | 2 (1.3) | | |
| 咽頭狭窄 | 1 (0.6) | 体重増加 | 1 (0.6) | | |
| 急性上気道炎 | 1 (0.6) | 胸部X線異常 | 1 (0.6) | | |
| 喘鳴 | 1 (0.6) | | | | |
| アレルギー性鼻炎 | 1 (0.6) | | | | |

*1: 2例は測定値なし

*2: 23例は測定値なし

*3: 低悪性度又はろ胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫を対象とした臨床第Ⅱ相試験(4回投与)では測定項目に含まれていない

※1: 低悪性度又はろ胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫を対象とした臨床第Ⅱ相試験(4回投与) (33~34ページ参照)、並びに中・高悪性度リンパ腫を対象とした追加臨床第Ⅱ相試験(8回投与) (34~36ページ参照)において発現した副作用につき、原則としてMedDRA (ver. 6.0) による読替えを行い集計した。

※2: 上記の例外として、「医薬品副作用用語集(1996年)」による副作用名で集計した。

◆副作用発現状況一覧表（対象：低悪性度又はろ胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫）

◇副作用

| | |
|-----------|-------|
| 調査症例数 | 90 |
| 副作用の発現症例数 | 88 |
| 副作用の発現件数 | 362 |
| 副作用の発現率 | 97.8% |

◇臨床検査値異常

| | |
|---------------|-------|
| 調査症例数 | 90 |
| 臨床検査値異常の発現症例数 | 77 |
| 臨床検査値異常の発現件数 | 172 |
| 臨床検査値異常の発現率 | 85.6% |

| 副作用の種類 | 例数 (%) | 副作用の種類 | 例数 (%) |
|------------|-----------|-------------|-----------|
| 皮膚・付属器障害 | 30 (33.3) | 呼吸器系障害 | 19 (21.1) |
| そう痒 | 25 (27.8) | 咽頭炎 | 9 (10.0) |
| 発疹 | 19 (21.1) | 咳 | 5 (5.6) |
| 蕁麻疹 | 3 (3.3) | 鼻炎 | 4 (4.4) |
| 筋・骨格系障害 | 2 (2.2) | 呼吸障害 | 2 (2.2) |
| 関節痛 | 2 (2.2) | 喘鳴 | 1 (1.1) |
| 筋肉痛 | 1 (1.1) | 一般的全身障害 | 78 (86.7) |
| 心・血管障害（一般） | 33 (36.7) | 発熱 | 60 (66.7) |
| 血圧上昇 | 26 (28.9) | 悪寒（戦慄含む） | 34 (37.8) |
| 血圧下降 | 11 (12.2) | 頭痛 | 21 (23.3) |
| 心拍数・心リズム障害 | 25 (27.8) | ほてり | 16 (17.8) |
| 頻脈 | 23 (25.6) | 多汗 | 15 (16.7) |
| 心悸亢進 | 2 (2.2) | 虚脱感 | 15 (16.7) |
| 不整脈 | 1 (1.1) | 疼痛 | 6 (6.7) |
| 血管（心臓外）障害 | 7 (7.8) | 浮腫 | 5 (5.6) |
| 潮紅（フラッシング） | 3 (3.3) | 倦怠感 | 3 (3.3) |
| 血管拡張 | 3 (3.3) | 胸痛 | 3 (3.3) |
| 末梢性虚血 | 1 (1.1) | 無力症 | 1 (1.1) |
| 中枢・末梢神経系障害 | 1 (1.1) | アフリキシー様反応 | 1 (1.1) |
| 眩暈 | 1 (1.1) | インフルエンザ様症候群 | 1 (1.1) |
| 異常感覚 | 1 (1.1) | 体重増加 | 1 (1.1) |
| 消化器系障害 | 24 (26.7) | 咽頭浮腫 | 1 (1.1) |
| 嘔吐 | 10 (11.1) | 抵抗機構障害 | 3 (3.3) |
| 悪心（嘔気） | 9 (10.0) | 帯状疱疹 | 1 (1.1) |
| 口内乾燥 | 7 (7.8) | 単純疱疹 | 1 (1.1) |
| 腹痛 | 4 (4.4) | 細菌感染 | 1 (1.1) |
| しぶり腹 | 1 (1.1) | | |
| 便秘 | 1 (1.1) | | |
| 下痢 | 1 (1.1) | | |

| 臨床検査値異常の種類 | 例数 (%) |
|--------------|-----------|
| 血液検査値異常 | 66 (73.3) |
| 白血球減少 | 50 (55.6) |
| 好中球減少 | 50 (55.6) |
| ヘモグロビン減少 | 18 (20.0) |
| 血小板減少 | 14 (15.6) |
| 血液生化学的検査値異常 | 24 (26.7) |
| AST (GOT) 上昇 | 10 (11.1) |
| ALT (GPT) 上昇 | 6 (6.7) |
| Al-P 上昇 | 3 (3.3) |
| 総ビリルビン上昇 | 3 (3.3) |
| クレアチニン上昇 | 1 (1.1) |
| BUN 上昇 | 4 (4.4) |
| 低Ca血症 | 1 (1.1) |
| 高血糖 (n=73) * | 3 (4.1) |
| 低血糖 (n=73) * | 1 (1.4) |
| 尿酸値上昇 | 3 (3.3) |
| 尿検査値異常 | 4 (4.4) |
| 尿糖 | 2 (2.2) |
| 尿潜血 | 2 (2.2) |
| 尿蛋白 | 1 (1.1) |

*:17例は測定値なし

※:国内臨床第Ⅱ相試験(低悪性度又はろ胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫を対象とした臨床第Ⅱ相試験:4回投与)で初回投与開始後から観察期間を終了するまでに発現した副作用及び臨床検査値異常について集計した。なお、同一症例に同一副作用が複数回再発した場合は1件とした。各副作用は、「医薬品副作用用語集(1996年)」に基づいて読み替えを行った。

【対象疾患:CD20 陽性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫】

◆本剤の国内市販開始時（2001 年 9 月）に実施した全例調査*1における副作用発現状況一覧表
（安全性評価対象：2,575 症例）

| 副作用の種類 | 例数 | (%) | 副作用の種類 | 例数 | (%) |
|--|-----|--------|------------------|-----|--------|
| 感染症および寄生虫症 | 101 | (3.92) | 赤血球無形成 | 1 | (0.04) |
| 毛包炎 | 1 | (0.04) | 凝血異常 | 1 | (0.04) |
| 細菌性肺炎 NOS | 1 | (0.04) | 播種性血管内凝固 | 7 | (0.27) |
| 大腸菌性敗血症 | 1 | (0.04) | 溶血性尿毒症症候群 | 1 | (0.04) |
| ブドウ球菌性敗血症 | 1 | (0.04) | リンパ節痛 | 2 | (0.08) |
| 気管支肺アスペルギルス症 | 1 | (0.04) | リンパ節症 | 5 | (0.19) |
| 真菌感染 NOS | 1 | (0.04) | 好酸球増加症 | 1 | (0.04) |
| 真菌性肺炎 NOS | 1 | (0.04) | 白血球減少症 NOS | 11 | (0.43) |
| ニューモシスチス肺炎 | 3 | (0.12) | 無顆粒球症 | 2 | (0.08) |
| 虫垂炎 | 1 | (0.04) | 好中球減少症 | 6 | (0.23) |
| 感染性小腸結腸炎 | 1 | (0.04) | 免疫系障害 | 5 | (0.19) |
| 感染 NOS | 19 | (0.74) | アナフィラキシー様反応 | 3 | (0.12) |
| 骨盤膿瘍 | 1 | (0.04) | 過敏症 NOS | 1 | (0.04) |
| 肺炎 NOS | 14 | (0.54) | 血清病 | 1 | (0.04) |
| 敗血症 NOS | 9 | (0.35) | 代謝および栄養障害 | 27 | (1.05) |
| 敗血症性ショック | 1 | (0.04) | 代謝性アシドーシス NOS | 1 | (0.04) |
| 尿路性敗血症 | 1 | (0.04) | 食欲不振 | 5 | (0.19) |
| 皮膚および皮下組織膿瘍 NOS | 1 | (0.04) | 高カルシウム血症 | 2 | (0.08) |
| 鼻咽頭炎 | 4 | (0.16) | 高リン酸塩血症 | 4 | (0.16) |
| 咽頭炎 | 4 | (0.16) | 高脂血症 NOS | 1 | (0.04) |
| 尿路感染 NOS | 2 | (0.08) | 高カリウム血症 | 8 | (0.31) |
| 肺結核 | 1 | (0.04) | 体液貯留 | 1 | (0.04) |
| 結核 NOS | 1 | (0.04) | 高血糖 NOS | 1 | (0.04) |
| サイトメガロウイルス感染 | 2 | (0.08) | 低アルブミン血症 | 1 | (0.04) |
| サイトメガロウイルス性肺炎 | 4 | (0.16) | 低蛋白血症 | 2 | (0.08) |
| サイトメガロウイルス血症 | 3 | (0.12) | 高尿酸血症 | 6 | (0.23) |
| 単純ヘルペス | 4 | (0.16) | 精神障害 | 2 | (0.08) |
| ヘルペスウイルス感染 NOS | 1 | (0.04) | 不眠症 | 2 | (0.08) |
| 帯状疱疹 | 15 | (0.58) | 神経系障害 | 157 | (6.10) |
| ヘルペス性角膜炎 | 1 | (0.04) | 一過性脳虚血発作 | 1 | (0.04) |
| 水痘 | 3 | (0.12) | 顔面麻痺 | 1 | (0.04) |
| ウイルス性肝炎 NOS | 1 | (0.04) | 嗅覚錯誤 | 1 | (0.04) |
| B 型肝炎 | 2 | (0.08) | 頭痛 | 130 | (5.05) |
| C 型肝炎 | 1 | (0.04) | 運動障害 NOS | 1 | (0.04) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む) | 3 | (0.12) | 両麻痺 | 1 | (0.04) |
| 腫瘍崩解症候群 | 2 | (0.08) | 振戦 | 1 | (0.04) |
| 癌疼痛 | 1 | (0.04) | 意識レベルの低下 | 1 | (0.04) |
| 血液およびリンパ系障害 | 146 | (5.67) | 傾眠 | 4 | (0.16) |
| 貧血 NOS | 67 | (2.60) | 味覚消失 | 1 | (0.04) |
| 再生不良性貧血 | 1 | (0.04) | 浮動性めまい | 4 | (0.16) |
| 骨髄抑制 | 2 | (0.08) | 味覚異常 | 3 | (0.12) |
| 汎血球減少症 | 44 | (1.71) | 感覚減退 | 13 | (0.50) |

| 副作用の種類 | 例数 | (%) | 副作用の種類 | 例数 | (%) |
|-----------------|-----|--------|----------------------|-----|---------|
| 口の錯感覚 | 1 | (0.04) | 高血圧 NOS | 2 | (0.08) |
| 痙攣 NOS | 1 | (0.04) | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 278 | (10.80) |
| 強直性痙攣 | 1 | (0.04) | 気管支炎 NOS | 1 | (0.04) |
| 健忘 | 1 | (0.04) | 喘息 NOS | 5 | (0.19) |
| 精神的機能障害 NOS | 1 | (0.04) | 気管支痙攣 NOS | 2 | (0.08) |
| 眼障害 | 28 | (1.09) | 閉塞性気道疾患 NOS | 1 | (0.04) |
| 流涙増加 | 2 | (0.08) | 急性好酸球性肺炎 | 1 | (0.04) |
| 眼痛 | 3 | (0.12) | 無気肺 | 1 | (0.04) |
| 結膜浮腫 | 1 | (0.04) | 間質性肺疾患 | 6 | (0.23) |
| 結膜充血 | 4 | (0.16) | 急性呼吸窮迫症候群 | 1 | (0.04) |
| 眼瞼紅斑 | 1 | (0.04) | 肺水腫 NOS | 1 | (0.04) |
| 眼瞼浮腫 | 9 | (0.35) | 胸膜炎 | 1 | (0.04) |
| 眼充血 | 1 | (0.04) | 胸水 | 2 | (0.08) |
| 眼そう痒症 | 3 | (0.12) | 肺塞栓症 | 1 | (0.04) |
| 眼瞼下垂 | 2 | (0.08) | 呼吸困難 | 48 | (1.86) |
| 眼の異常感 | 3 | (0.12) | 労作性呼吸困難 | 1 | (0.04) |
| 羞明 | 2 | (0.08) | 頻呼吸 | 1 | (0.04) |
| 結膜出血 | 1 | (0.04) | 低酸素症 | 25 | (0.97) |
| 耳および迷路障害 | 4 | (0.16) | 咳嗽 | 19 | (0.74) |
| 感音性難聴 | 1 | (0.04) | しゃっくり | 7 | (0.27) |
| 耳鳴 | 2 | (0.08) | 息詰まり感 | 4 | (0.16) |
| 回転性眩暈 | 1 | (0.04) | 咽喉乾燥 | 1 | (0.04) |
| 心臓障害 | 184 | (7.15) | 嗄声 | 4 | (0.16) |
| QT 延長症候群 | 1 | (0.04) | 咽喉頭疼痛 | 89 | (3.46) |
| 不整脈 NOS | 10 | (0.39) | 咽頭不快感 | 19 | (0.74) |
| 徐脈 NOS | 13 | (0.50) | 鼻漏 | 17 | (0.66) |
| 頻脈 NOS | 140 | (5.44) | くしゃみ | 9 | (0.35) |
| 心房細動 | 2 | (0.08) | 咽喉刺激感 | 10 | (0.39) |
| 心房粗動 | 1 | (0.04) | 上気道の炎症 | 3 | (0.12) |
| 洞性徐脈 | 1 | (0.04) | 呼吸不全 | 1 | (0.04) |
| 洞性頻脈 | 1 | (0.04) | 喉頭浮腫 | 4 | (0.16) |
| 上室性不整脈 NOS | 2 | (0.08) | 喘鳴 | 8 | (0.31) |
| 心停止 | 1 | (0.04) | 鼻道刺激感 | 2 | (0.08) |
| 心室性期外収縮 | 5 | (0.19) | 鼻閉 | 41 | (1.59) |
| 心室細動 | 1 | (0.04) | アレルギー性鼻炎 NOS | 1 | (0.04) |
| 心室性頻脈 | 2 | (0.08) | 鼻炎 NOS | 2 | (0.08) |
| チアノーゼ NOS | 1 | (0.04) | 口腔咽頭腫脹 | 1 | (0.04) |
| 動悸 | 8 | (0.31) | 咽頭浮腫 | 3 | (0.12) |
| 心不全 NOS | 1 | (0.04) | 咽頭紅斑 | 1 | (0.04) |
| 心嚢液貯留 | 1 | (0.04) | 胃腸障害 | 207 | (8.04) |
| 心膜炎 | 1 | (0.04) | 急性膵炎 | 1 | (0.04) |
| 血管障害 | 62 | (2.41) | 胃腸障害 NOS | 1 | (0.04) |
| ショック | 1 | (0.04) | 吐血 | 1 | (0.04) |
| 潮紅 | 51 | (1.98) | 腸炎 | 1 | (0.04) |
| 血管障害 NOS | 5 | (0.19) | 下痢 NOS | 18 | (0.70) |
| 蒼白 | 1 | (0.04) | 便秘 | 2 | (0.08) |
| 血管炎 NOS | 1 | (0.04) | 胃拡張 | 1 | (0.04) |
| 表在性静脈炎 | 1 | (0.04) | 麻痺性イレウス | 1 | (0.04) |

| 副作用の種類 | 例数 | (%) | 副作用の種類 | 例数 | (%) |
|--------------------|------------|----------------|----------------------|------------|----------------|
| 腸閉塞 NOS | 1 | (0.04) | 脱毛症 | 1 | (0.04) |
| 腹水 | 1 | (0.04) | 冷汗 | 3 | (0.12) |
| 腸雑音異常 | 1 | (0.04) | 寝汗 | 2 | (0.08) |
| 消化不良 | 1 | (0.04) | 多汗 | 11 | (0.43) |
| 消化管刺激症状 | 1 | (0.04) | 筋骨格系および結合組織障害 | 35 | (1.36) |
| 消化器不調 | 1 | (0.04) | 骨痛 | 1 | (0.04) |
| 変色便 | 1 | (0.04) | 顎痛 | 1 | (0.04) |
| 腹部膨満 | 4 | (0.16) | 関節痛 | 15 | (0.58) |
| 下腹部痛 | 6 | (0.23) | 関節硬直 | 1 | (0.04) |
| 腹痛 NOS | 12 | (0.47) | 背部痛 | 11 | (0.43) |
| 上腹部痛 | 6 | (0.23) | 四肢痛 | 3 | (0.12) |
| 腹部不快感 | 3 | (0.12) | 筋骨格硬直 | 2 | (0.08) |
| 胃不快感 | 4 | (0.16) | 局所腫脹 | 1 | (0.04) |
| 心窩部不快感 | 1 | (0.04) | 腫脹 NOS | 2 | (0.08) |
| 悪心 | 135 | (5.24) | 腎および尿路障害 | 23 | (0.89) |
| 嘔吐 NOS | 23 | (0.89) | 出血性膀胱炎 | 2 | (0.08) |
| 胃穿孔 | 1 | (0.04) | 膀胱炎 NOS | 2 | (0.08) |
| 胃潰瘍 | 1 | (0.04) | 高窒素血症 | 1 | (0.04) |
| 出血性胃潰瘍 | 1 | (0.04) | 腎障害 NOS | 1 | (0.04) |
| 消化管穿孔 NOS | 1 | (0.04) | 乏尿 | 1 | (0.04) |
| 口唇炎 | 2 | (0.08) | 急性腎不全 | 4 | (0.16) |
| 口腔内不快感 | 1 | (0.04) | 腎不全 NOS | 2 | (0.08) |
| 口内炎 | 4 | (0.16) | 腎機能障害 NOS | 9 | (0.35) |
| 腹膜炎 | 1 | (0.04) | 血尿 | 1 | (0.04) |
| 口内乾燥 | 3 | (0.12) | 尿閉 | 1 | (0.04) |
| 耳下腺腫大 | 1 | (0.04) | 生殖系および乳房障害 | 1 | (0.04) |
| 歯肉炎 | 1 | (0.04) | 陰茎障害 NOS | 1 | (0.04) |
| 肝胆道系障害 | 90 | (3.50) | 全身障害および投与局所様態 | 815 | (31.65) |
| 高ビリルビン血症 | 3 | (0.12) | 点滴部位痛 | 2 | (0.08) |
| 黄疸 NOS | 3 | (0.12) | 注射部位炎症 | 1 | (0.04) |
| 肝機能異常 NOS | 52 | (2.02) | 注射部位静脈炎 | 1 | (0.04) |
| 肝不全 | 3 | (0.12) | 注射部位腫脹 | 1 | (0.04) |
| 劇症肝炎 | 1 | (0.04) | 熱感 | 5 | (0.19) |
| 肝炎 NOS | 5 | (0.19) | 悪寒 | 341 | (13.24) |
| 肝障害 NOS | 25 | (0.97) | 発熱 | 689 | (26.76) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 356 | (13.83) | 疲労 | 1 | (0.04) |
| 顔面浮腫 | 5 | (0.19) | 倦怠感 | 94 | (3.65) |
| 蕁麻疹 NOS | 25 | (0.97) | 異常感 | 3 | (0.12) |
| 多形紅斑 | 1 | (0.04) | 多臓器不全 | 1 | (0.04) |
| 皮膚緊張 | 1 | (0.04) | 異物感 NOS | 1 | (0.04) |
| 湿疹 | 1 | (0.04) | 口渇 | 4 | (0.16) |
| 紅斑 | 22 | (0.85) | 浮腫 NOS | 14 | (0.54) |
| 剥脱性皮膚炎 NOS | 1 | (0.04) | 末梢性浮腫 | 3 | (0.12) |
| 皮膚落屑 NOS | 1 | (0.04) | 限局性浮腫 | 1 | (0.04) |
| 丘疹 | 1 | (0.04) | 胸部不快感 | 11 | (0.43) |
| そう痒症 | 274 | (10.64) | 胸痛 | 12 | (0.47) |
| そう痒性皮疹 | 3 | (0.12) | 疼痛 NOS | 3 | (0.12) |
| 発疹 NOS | 66 | (2.56) | 原因不明の死亡 | 1 | (0.04) |

| 副作用の種類 | 例数 | (%) | 副作用の種類 | 例数 | (%) |
|--------------------|------------|----------------|-----------------------|----------|---------------|
| 臨床検査 | 623 | (24.19) | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 40 | (1.55) |
| 血圧低下 | 148 | (5.75) | 血中ビリルビン増加 | 17 | (0.66) |
| 血圧上昇 | 37 | (1.44) | 血中コリンエステラーゼ減少 | 1 | (0.04) |
| 心拍数減少 | 1 | (0.04) | γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 3 | (0.12) |
| 心電図異常 NOS | 1 | (0.04) | 肝機能検査値異常 | 3 | (0.12) |
| 血中乳酸脱水素酵素異常 NOS | 2 | (0.08) | トランスアミナーゼ上昇 | 4 | (0.16) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 68 | (2.64) | 血中ビリルビン異常 | 1 | (0.04) |
| 血中アルカリフォスファターゼ減少 | 1 | (0.04) | C-反応性蛋白増加 | 95 | (3.69) |
| 血中アルカリフォスファターゼ増加 | 30 | (1.17) | 免疫グロブリン減少 | 2 | (0.08) |
| 血中アミラーゼ増加 | 2 | (0.08) | 血中コレステロール増加 | 1 | (0.04) |
| 血中フィブリノゲン減少 | 2 | (0.08) | 血中トリグリセリド増加 | 1 | (0.04) |
| フィブリン分解産物増加 | 1 | (0.04) | 血中ブドウ糖減少 | 3 | (0.12) |
| 血小板数異常 | 1 | (0.04) | 血中尿酸増加 | 9 | (0.35) |
| 血小板数減少 | 107 | (4.16) | 血中アルブミン減少 | 19 | (0.74) |
| 血小板数増加 | 3 | (0.12) | 総蛋白減少 | 41 | (1.59) |
| ヘモグロビン異常 | 1 | (0.04) | 血中クレアチニン増加 | 9 | (0.35) |
| ヘモグロビン減少 | 17 | (0.66) | 血中尿素減少 | 3 | (0.12) |
| 赤血球数異常 | 1 | (0.04) | 血中尿素増加 | 19 | (0.74) |
| 赤血球数減少 | 11 | (0.43) | 尿中ブドウ糖陽性 | 6 | (0.23) |
| 好酸球数減少 | 1 | (0.04) | 尿潜血陽性 | 10 | (0.39) |
| 顆粒球数減少 | 1 | (0.04) | 尿中蛋白陽性 | 4 | (0.16) |
| リンパ球形態 NOS 異常 | 1 | (0.04) | 尿量減少 | 2 | (0.08) |
| 単球数増加 | 1 | (0.04) | 喀痰増加 | 1 | (0.04) |
| 好中球数異常 NOS | 1 | (0.04) | 血中カルシウム減少 | 7 | (0.27) |
| 好中球数減少 | 62 | (2.41) | 血中カルシウム増加 | 1 | (0.04) |
| 好中球数増加 | 4 | (0.16) | 血中塩化物減少 | 3 | (0.12) |
| 白血球数減少 | 256 | (9.94) | 血中塩化物増加 | 3 | (0.12) |
| 白血球数増加 | 10 | (0.39) | 血中カリウム異常 NOS | 1 | (0.04) |
| 好塩基球百分率増加 | 5 | (0.19) | 血中カリウム減少 | 11 | (0.43) |
| 好酸球百分率減少 | 1 | (0.04) | 血中カリウム増加 | 1 | (0.04) |
| 好酸球百分率増加 | 23 | (0.89) | 血中ナトリウム異常 NOS | 1 | (0.04) |
| 好中球百分率減少 | 2 | (0.08) | 血中ナトリウム減少 | 7 | (0.27) |
| 好中球百分率増加 | 1 | (0.04) | 血中ナトリウム増加 | 1 | (0.04) |
| 単球百分率減少 | 1 | (0.04) | 血中リン減少 | 2 | (0.08) |
| 単球百分率増加 | 6 | (0.23) | 体温低下 | 1 | (0.04) |
| リンパ球百分率減少 | 18 | (0.70) | 体重増加 | 10 | (0.39) |
| リンパ球百分率増加 | 1 | (0.04) | 傷害、中毒および処置合併症 | 1 | (0.04) |
| 好中球百分率異常 | 1 | (0.04) | 硬膜下血腫 | 1 | (0.04) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 48 | (1.86) | | | |

*1: CD20 陽性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫を対象とし、本剤の国内市販開始時(2001年9月)から実施した全例調査で認められた副作用(リツキシマブとの因果関係が否定されなかった有害事象)を集計した。副作用名は MedDRA/J version6.0 の基本語(PT)にて表記した(網掛け部は器官別大分類(SOC))。

【対象疾患: 中・高悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者で、5～8 回の投与を予定している患者】

◆本剤の適応追加時に実施した使用成績調査*1における副作用発現状況一覧表
(安全性評価対象：1,137 症例)

| 副作用の種類 | 例数 | (%) | 副作用の種類 | 例数 | (%) |
|--|----|--------|------------------|----|--------|
| 感染症および寄生虫症 | 58 | (5.10) | 免疫系障害 | 1 | (0.09) |
| 蜂巣炎 | 3 | (0.26) | 低γグロブリン血症 | 1 | (0.09) |
| 壊疽 | 1 | (0.09) | 内分泌障害 | 1 | (0.09) |
| 細菌性腸炎 | 1 | (0.09) | 抗利尿ホルモン不適合分泌 | 1 | (0.09) |
| ブドウ球菌性肺炎 | 1 | (0.09) | 代謝および栄養障害 | 16 | (1.41) |
| アスペルギルス性肺炎 | 1 | (0.09) | 食欲不振 | 12 | (1.06) |
| カンジダ症 | 1 | (0.09) | 食欲減退 | 1 | (0.09) |
| 食道カンジダ症 | 1 | (0.09) | 悪液質 | 1 | (0.09) |
| 真菌血症 | 1 | (0.09) | 高脂血症 | 2 | (0.18) |
| 真菌感染 | 1 | (0.09) | 精神障害 | 6 | (0.53) |
| ニューモシスチス肺炎 | 1 | (0.09) | 落ち着きのなさ | 2 | (0.18) |
| 感染 | 8 | (0.70) | 摂食障害 | 1 | (0.09) |
| 気道感染 | 1 | (0.09) | 不眠症 | 3 | (0.26) |
| 気管支炎 | 1 | (0.09) | 神経系障害 | 52 | (4.57) |
| 肺炎 | 12 | (1.06) | 頭痛 | 26 | (2.29) |
| 敗血症 | 3 | (0.26) | 振戦 | 1 | (0.09) |
| 鼻咽頭炎 | 4 | (0.35) | 意識レベルの低下 | 1 | (0.09) |
| 咽頭炎 | 1 | (0.09) | 浮動性めまい | 5 | (0.44) |
| 膀胱炎 | 1 | (0.09) | 感覚鈍麻 | 17 | (1.50) |
| 肺結核 | 2 | (0.18) | 味覚異常 | 2 | (0.18) |
| サイトメガロウイルス感染 | 2 | (0.18) | 感覚障害 | 1 | (0.09) |
| サイトメガロウイルス性肺炎 | 1 | (0.09) | 末梢性ニューロパシー | 3 | (0.26) |
| ヘルペスウイルス感染 | 1 | (0.09) | 痙攣 | 2 | (0.18) |
| 帯状疱疹 | 13 | (1.14) | 眼障害 | 5 | (0.44) |
| 水痘 | 1 | (0.09) | 流涙増加 | 1 | (0.09) |
| B型肝炎 | 1 | (0.09) | 結膜浮腫 | 1 | (0.09) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む) | 1 | (0.09) | 結膜炎 | 1 | (0.09) |
| 芽球増加を伴う不応性貧血 | 1 | (0.09) | 眼瞼浮腫 | 1 | (0.09) |
| 血液およびリンパ系障害 | 82 | (7.21) | 瞼板腺炎 | 1 | (0.09) |
| 貧血 | 61 | (5.36) | 壊死性網膜炎 | 1 | (0.09) |
| 赤芽球癆 | 1 | (0.09) | 心臓障害 | 32 | (2.81) |
| 汎血球減少症 | 18 | (1.58) | 完全房室ブロック | 1 | (0.09) |
| 骨髄機能不全 | 1 | (0.09) | 不整脈 | 2 | (0.18) |
| 血小板減少症 | 2 | (0.18) | 徐脈 | 3 | (0.26) |
| 白血球減少症 | 2 | (0.18) | 頻脈 | 19 | (1.67) |
| 発熱性好中球減少症 | 1 | (0.09) | 心房細動 | 1 | (0.09) |

| 副作用の種類 | 例数 | (%) | 副作用の種類 | 例数 | (%) |
|----------------------|-----------|---------------|----------------------|------------|----------------|
| 洞性頻脈 | 1 | (0.09) | 十二指腸穿孔 | 1 | (0.09) |
| 心室性期外収縮 | 1 | (0.09) | 出血性胃潰瘍 | 1 | (0.09) |
| 心障害 | 1 | (0.09) | 腸管穿孔 | 1 | (0.09) |
| 動悸 | 3 | (0.26) | 口唇炎 | 1 | (0.09) |
| 左室不全 | 1 | (0.09) | 口の錯感覚 | 2 | (0.18) |
| 血管障害 | 8 | (0.70) | 口の感覚鈍麻 | 2 | (0.18) |
| ショック | 1 | (0.09) | 口内炎 | 8 | (0.70) |
| 深部静脈血栓症 | 1 | (0.09) | 歯周炎 | 1 | (0.09) |
| 潮紅 | 5 | (0.44) | 歯肉炎 | 1 | (0.09) |
| ほてり | 1 | (0.09) | 肝胆道系障害 | 37 | (3.25) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 72 | (6.33) | 急性胆囊炎 | 1 | (0.09) |
| 気管支痙攣 | 1 | (0.09) | 肝機能異常 | 26 | (2.29) |
| 喘鳴 | 2 | (0.18) | 肝障害 | 10 | (0.88) |
| 好酸球性肺炎 | 1 | (0.09) | 皮膚および皮下組織障害 | 113 | (9.94) |
| 間質性肺疾患 | 17 | (1.50) | 蕁麻疹 | 12 | (1.06) |
| 肺水腫 | 1 | (0.09) | 皮膚炎 | 1 | (0.09) |
| 胸膜炎 | 1 | (0.09) | 紅斑 | 7 | (0.62) |
| 乳び胸症 | 1 | (0.09) | 全身紅斑 | 1 | (0.09) |
| 呼吸困難 | 7 | (0.62) | 丘疹 | 1 | (0.09) |
| 低酸素症 | 3 | (0.26) | そう痒症 | 77 | (6.77) |
| 咳嗽 | 3 | (0.26) | そう痒性皮疹 | 3 | (0.26) |
| しゃっくり | 1 | (0.09) | 発疹 | 25 | (2.20) |
| 息詰まり感 | 1 | (0.09) | 結節性紅斑 | 2 | (0.18) |
| 咽喉頭疼痛 | 4 | (0.35) | 脱毛症 | 6 | (0.53) |
| 咽頭不快感 | 19 | (1.67) | 多汗症 | 2 | (0.18) |
| 鼻漏 | 3 | (0.26) | 筋骨格系および結合組織障害 | 2 | (0.18) |
| くしゃみ | 1 | (0.09) | 背部痛 | 1 | (0.09) |
| 咽喉刺激感 | 1 | (0.09) | 四肢痛 | 1 | (0.09) |
| 呼吸不全 | 1 | (0.09) | 腎および尿路障害 | 4 | (0.35) |
| 上気道性喘鳴 | 1 | (0.09) | 腎障害 | 1 | (0.09) |
| 鼻閉 | 7 | (0.62) | 腎機能障害 | 2 | (0.18) |
| アレルギー性鼻炎 | 1 | (0.09) | 蛋白尿 | 1 | (0.09) |
| 咽頭浮腫 | 1 | (0.09) | 排尿困難 | 1 | (0.09) |
| 扁桃肥大 | 1 | (0.09) | 全身障害および投与局所様態 | 211 | (18.56) |
| 咽頭紅斑 | 1 | (0.09) | 注射部位静脈炎 | 2 | (0.18) |
| 胃腸障害 | 88 | (7.74) | 注入に伴う反応 | 1 | (0.09) |
| 胃炎 | 1 | (0.09) | 悪寒 | 55 | (4.84) |
| 腸炎 | 1 | (0.09) | 発熱 | 178 | (15.66) |
| 下痢 | 6 | (0.53) | 疲労 | 2 | (0.18) |
| 便秘 | 20 | (1.76) | 倦怠感 | 23 | (2.02) |
| 十二指腸狭窄 | 1 | (0.09) | 胸部不快感 | 5 | (0.44) |
| 消化不良 | 1 | (0.09) | 異常感 | 2 | (0.18) |
| 腹部膨満 | 1 | (0.09) | 局所腫脹 | 1 | (0.09) |
| 腹痛 | 1 | (0.09) | 粘膜浮腫 | 1 | (0.09) |
| 上腹部痛 | 5 | (0.44) | 顔面浮腫 | 1 | (0.09) |
| 胃不快感 | 2 | (0.18) | 浮腫 | 1 | (0.09) |
| 悪心 | 28 | (2.46) | 末梢性浮腫 | 1 | (0.09) |
| 嘔吐 | 29 | (2.55) | 胸痛 | 1 | (0.09) |

| 副作用の種類 | 例数 | (%) | 副作用の種類 | 例数 | (%) |
|--------------------|------------|----------------|-----------------------|----|--------|
| 臨床検査 | 353 | (31.05) | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 27 | (2.37) |
| 血圧低下 | 27 | (2.37) | 血中ビリルビン増加 | 9 | (0.79) |
| 血圧上昇 | 7 | (0.62) | γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 9 | (0.79) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 21 | (1.85) | 肝機能検査値異常 | 2 | (0.18) |
| 血中アルカリフォスファターゼ増加 | 16 | (1.41) | 尿中ウロビリリン陽性 | 1 | (0.09) |
| 血中アミラーゼ増加 | 3 | (0.26) | 免疫グロブリン減少 | 1 | (0.09) |
| 血中フィブリノゲン増加 | 1 | (0.09) | 酸素飽和度低下 | 1 | (0.09) |
| プロトロンビン時間延長 | 1 | (0.09) | 血中ブドウ糖増加 | 2 | (0.18) |
| 血小板数減少 | 57 | (5.01) | 血中尿酸増加 | 1 | (0.09) |
| ヘモグロビン減少 | 61 | (5.36) | C型肝炎 RNA 陽性 | 2 | (0.18) |
| 赤血球数減少 | 10 | (0.88) | HBV-DNA 増加 | 1 | (0.09) |
| 好酸球数増加 | 4 | (0.35) | 血中アルブミン減少 | 4 | (0.35) |
| 顆粒球数減少 | 5 | (0.44) | C-反応性蛋白増加 | 15 | (1.32) |
| リンパ球数減少 | 1 | (0.09) | 総蛋白減少 | 8 | (0.70) |
| 好中球数減少 | 121 | (10.64) | 血中クレアチニン増加 | 12 | (1.06) |
| 白血球数減少 | 241 | (21.20) | 血中尿素増加 | 6 | (0.53) |
| 好酸球百分率減少 | 1 | (0.09) | 尿中ブドウ糖陽性 | 2 | (0.18) |
| 好酸球百分率増加 | 4 | (0.35) | 血中カルシウム減少 | 2 | (0.18) |
| 好中球百分率減少 | 1 | (0.09) | 血中クロール増加 | 3 | (0.26) |
| 好中球百分率増加 | 1 | (0.09) | 血中カリウム減少 | 22 | (1.93) |
| リンパ球百分率減少 | 2 | (0.18) | 血中カリウム増加 | 5 | (0.44) |
| 好中球百分率異常 | 1 | (0.09) | 血中ナトリウム異常 | 2 | (0.18) |
| 単球数異常 | 1 | (0.09) | 血中ナトリウム減少 | 5 | (0.44) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ異常 | 1 | (0.09) | 血中リン増加 | 1 | (0.09) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 41 | (3.61) | 体重増加 | 3 | (0.26) |

*1:2003年9月に追加承認となった「中・高悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者」及び「低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫で、5～8 回の投与を予定している患者」を対象として実施した使用成績調査で認められた副作用(リツキシマブとの因果関係が否定されなかった有害事象)を集計した。副作用名は MedDRA/J version9.0 の基本語 (PT) にて表記した(網掛け部は器官別大分類 (SOC))。

【対象疾患: CD20 陽性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫】

◆本剤の再投与を対象とした特別調査*1における副作用発現状況一覧表

(再投与時安全性評価対象: 200 症例)

| 副作用の種類 | 例数 | (%) | 副作用の種類 | 例数 | (%) |
|----------------------|----|-------|---------------------------|----|--------|
| 感染症および寄生虫症 | 9 | (4.5) | 肝炎 NOS | 2 | (1.0) |
| 帯状疱疹 | 3 | (1.5) | 肝障害 NOS | 2 | (1.0) |
| 鼻咽頭炎 | 1 | (0.5) | 肝不全 | 1 | (0.5) |
| 感染 NOS | 1 | (0.5) | 皮膚および皮下組織障害 | 13 | (6.5) |
| 好中球減少性感染 | 1 | (0.5) | そう痒症 | 6 | (3.0) |
| インフルエンザ | 1 | (0.5) | 発疹 NOS | 5 | (2.5) |
| 食道カンジダ症 | 1 | (0.5) | 蕁麻疹 NOS | 2 | (1.0) |
| 感染性表皮嚢胞 | 1 | (0.5) | 紅斑 | 1 | (0.5) |
| 血液およびリンパ系障害 | 11 | (5.5) | 顔面浮腫 | 1 | (0.5) |
| 貧血 NOS | 7 | (3.5) | 筋骨格系および結合組織障害 | 2 | (1.0) |
| 好中球減少症 | 2 | (1.0) | 関節痛 | 1 | (0.5) |
| 汎血球減少症 | 1 | (0.5) | 背部痛 | 1 | (0.5) |
| 播種性血管内凝固 | 1 | (0.5) | 腎および尿路障害 | 3 | (1.5) |
| 白血球減少症 NOS | 1 | (0.5) | 蛋白尿 | 2 | (1.0) |
| 免疫系障害 | 1 | (0.5) | 血尿 | 1 | (0.5) |
| 過敏症 NOS | 1 | (0.5) | 全身障害および投与局所様態 | 37 | (18.5) |
| 神経系障害 | 9 | (4.5) | 発熱 | 33 | (16.5) |
| 頭痛 | 8 | (4.0) | 悪寒 | 15 | (7.5) |
| 感覚減退 | 1 | (0.5) | 倦怠感 | 3 | (1.5) |
| 眼障害 | 2 | (1.0) | 胸部不快感 | 1 | (0.5) |
| 眼瞼浮腫 | 2 | (1.0) | 粘膜浮腫 NOS | 1 | (0.5) |
| 眼瞼紅斑 | 1 | (0.5) | 異常感 | 1 | (0.5) |
| 心臓障害 | 9 | (4.5) | 臨床検査 | 45 | (22.5) |
| 頻脈 NOS | 5 | (2.5) | 白血球数減少 | 23 | (11.5) |
| 不整脈 NOS | 1 | (0.5) | 血小板数減少 | 10 | (5.0) |
| 徐脈 NOS | 1 | (0.5) | 血圧低下 | 7 | (3.5) |
| 洞性徐脈 | 1 | (0.5) | ヘモグロビン減少 | 5 | (2.5) |
| 心房細動 | 1 | (0.5) | C-反応性蛋白増加 | 5 | (2.5) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 8 | (4.0) | 好中球数減少 | 3 | (1.5) |
| 咽喉頭疼痛 | 4 | (2.0) | アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増加 | 3 | (1.5) |
| 鼻閉 | 1 | (0.5) | 血中アルカリフォスファターゼ増加 | 3 | (1.5) |
| しゃっくり | 1 | (0.5) | 血中ブドウ糖増加 | 2 | (1.0) |
| 呼吸困難 | 1 | (0.5) | 好酸球数増加 | 2 | (1.0) |
| 咽喉乾燥 | 1 | (0.5) | 血中アルブミン減少 | 2 | (1.0) |
| 呼吸異常 NOS | 1 | (0.5) | 血圧上昇 | 1 | (0.5) |
| 胃腸障害 | 14 | (7.0) | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 | (0.5) |
| 嘔吐 NOS | 10 | (5.0) | 血中乳酸脱水素酵素増加 | 1 | (0.5) |
| 悪心 | 2 | (1.0) | 血中ビリルビン増加 | 1 | (0.5) |
| 口内乾燥 | 1 | (0.5) | リンパ球数減少 | 1 | (0.5) |
| 胃不快感 | 1 | (0.5) | 総蛋白減少 | 1 | (0.5) |
| 腹膜炎 | 1 | (0.5) | 白血球数増加 | 1 | (0.5) |
| 肝胆道系障害 | 9 | (4.5) | 好酸球百分率増加 | 1 | (0.5) |
| 肝機能異常 NOS | 4 | (2.0) | トランスアミナーゼ上昇 | 1 | (0.5) |
| 黄疸 NOS | 2 | (1.0) | | | |

*1: 本剤の国内市販開始時(2001年9月)より実施した全例調査に登録された症例の内、2003年3月31日までに、本剤の再投与が開始された症例を対象とし、後方視的に全例を調査した特別調査で認められた副作用(リツキシマブとの因果関係が否定されなかった有害事象)を集計した。副作用名は MedDRA/J version6.0 の基本語(PT)にて表記した(網掛け部は器官別大分類(SOC))。

【対象疾患: CD20 陽性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫】

◆本剤の適応追加時に実施した製造販売後臨床試験*1における副作用発現状況一覧表
(安全性評価対象: 52 症例)

<副作用発現状況(血液毒性)>

| 副作用の種類 | 例数 | (%) |
|--------------|-----------|----------------|
| 全血液毒性 | 30 | (57.69) |
| 白血球数減少 | 26 | (50.00) |
| 好中球数減少 | 19 | (36.54) |
| 血小板数減少 | 6 | (11.54) |
| ヘモグロビン減少 | 5 | (9.62) |
| 赤血球数減少 | 5 | (9.62) |
| 血小板数増加 | 2 | (3.85) |
| 白血球数増加 | 2 | (3.85) |
| 赤血球数増加 | 1 | (1.92) |

<副作用発現状況(一般生化学的検査・尿検査の異常値)>

| 副作用名 | 例数 | (%) | 副作用名 | 例数 | (%) |
|---------------------------|----|---------|--------------|----|--------|
| C-反応性蛋白増加 | 23 | (44.23) | 血中クロール増加 | 3 | (5.77) |
| 尿中血陽性*2 | 12 | (27.91) | 血中ビリルビン増加 | 2 | (3.85) |
| アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増加 | 10 | (19.23) | 血中尿素増加 | 2 | (3.85) |
| アラニンアミノ トランスフェラーゼ増加 | 8 | (15.38) | 血中ナトリウム増加 | 2 | (3.85) |
| 総蛋白減少 | 8 | (15.38) | 血中カリウム減少 | 2 | (3.85) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 8 | (15.38) | 尿中ウロビリルン陽性*2 | 1 | (2.32) |
| 血中乳酸脱水素酵素減少 | 1 | (1.92) | 尿中ブドウ糖陽性*2 | 1 | (2.32) |
| 血中ブドウ糖増加 | 7 | (13.46) | 血中尿酸減少 | 1 | (1.92) |
| 尿中蛋白陽性*2 | 5 | (11.63) | 血中クレアチニン増加 | 1 | (1.92) |
| 血中尿酸増加 | 5 | (9.61) | 血中ナトリウム減少 | 1 | (1.92) |
| 血中アルブミン減少 | 4 | (7.69) | 血中カルシウム減少 | 1 | (1.92) |
| 血中アルカリフォスファターゼ増加 | 4 | (7.69) | 血中ブドウ糖低下 | 1 | (1.92) |
| 血中カリウム増加 | 3 | (5.77) | 血中クロール減少 | 1 | (1.92) |

< 副作用発現状況（非血液毒性） >

| 副作用の種類 | 例数 | (%) | 副作用の種類 | 例数 | (%) |
|------------------------|----|---------|---------------------|----|---------|
| 感染症及び寄生虫症 | | | 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 | | |
| 鼻咽頭炎 | 8 | (15.38) | 口腔咽頭不快感 | 14 | (26.92) |
| 咽頭炎 | 1 | (1.92) | 鼻漏 | 10 | (19.23) |
| 帯状疱疹 | 1 | (1.92) | 咳嗽 | 6 | (11.54) |
| B型肝炎 | 1 | (1.92) | 口腔咽頭痛 | 5 | (9.62) |
| ウイルス性腸炎 | 1 | (1.92) | 鼻閉 | 4 | (7.69) |
| 肺炎 | 1 | (1.92) | 発声障害 | 3 | (5.77) |
| 気管支肺炎 | 1 | (1.92) | 湿性咳嗽 | 2 | (3.85) |
| ヘルペスウイルス感染 | 1 | (1.92) | 気管支痙攣 | 1 | (1.92) |
| 中耳炎 | 1 | (1.92) | 呼吸困難 | 1 | (1.92) |
| 手白癬 | 1 | (1.92) | くしゃみ | 1 | (1.92) |
| 蜂巣炎 | 1 | (1.92) | 胃腸障害 | | |
| 良性、悪性及び詳細不明の新生物 | | | 下痢 | 9 | (17.31) |
| 直腸S字結腸癌 | 1 | (1.92) | 悪心 | 7 | (13.46) |
| 血液及びリンパ系障害 | | | 嘔吐 | 6 | (11.54) |
| 発熱性好中球減少症 | 1 | (1.92) | 腹痛 | 5 | (9.62) |
| 免疫系障害 | | | 便秘 | 3 | (5.77) |
| 過敏症 | 1 | (1.92) | 腹部不快感 | 3 | (5.77) |
| 内分泌障害 | | | 口内炎 | 2 | (3.85) |
| 甲状腺機能低下症 | 1 | (1.92) | 急性睇炎 | 1 | (1.92) |
| 代謝及び栄養障害 | | | 消化不良 | 1 | (1.92) |
| 食欲不振 | 2 | (3.85) | 腸炎 | 1 | (1.92) |
| 精神障害 | | | 上腹部痛 | 1 | (1.92) |
| 不眠症 | 2 | (3.85) | 食道静脈瘤 | 1 | (1.92) |
| 神経系障害 | | | 腹水 | 1 | (1.92) |
| 頭痛 | 12 | (23.08) | 腹部膨満 | 1 | (1.92) |
| 感覚鈍麻 | 5 | (9.62) | 齲歯 | 1 | (1.92) |
| 浮動性めまい | 4 | (7.69) | 肝胆道系障害 | | |
| 味覚異常 | 1 | (1.92) | 肝硬変 | 1 | (1.92) |
| 眼障害 | | | 皮膚及び皮下組織障害 | | |
| 眼瞼浮腫 | 2 | (3.85) | 発疹 | 11 | (21.15) |
| 流涙増加 | 1 | (1.92) | そう痒症 | 11 | (21.15) |
| 眼瞼下垂 | 1 | (1.92) | 蕁麻疹 | 7 | (13.46) |
| 結膜出血 | 1 | (1.92) | 紅斑 | 6 | (11.54) |
| 耳及び迷路障害 | | | 多汗症 | 4 | (7.69) |
| 耳そう痒症 | 1 | (1.92) | 皮下出血 | 3 | (5.77) |
| 心臓障害 | | | 湿疹 | 3 | (5.77) |
| 頻脈 | 1 | (1.92) | 全身性そう痒症 | 1 | (1.92) |
| 血管障害 | | | 紅斑性皮疹 | 1 | (1.92) |
| ほてり | 3 | (5.77) | 手掌紅斑 | 1 | (1.92) |
| 潮紅 | 2 | (3.85) | 皮膚潰瘍 | 1 | (1.92) |

| 副作用の種類 | 例数 | (%) | 副作用の種類 | 例数 | (%) |
|---------------------|----|---------|-------------|----|---------|
| 皮下結節 | 1 | (1.92) | 末梢性浮腫 | 7 | (13.46) |
| 丘疹 | 1 | (1.92) | 倦怠感 | 6 | (11.54) |
| 後天性魚鱗癬 | 1 | (1.92) | 胸部不快感 | 5 | (9.62) |
| 冷汗 | 1 | (1.92) | 疲労 | 3 | (5.77) |
| 皮膚疼痛 | 1 | (1.92) | 浮腫 | 3 | (5.77) |
| 筋骨格系及び結合組織障害 | | | 口渇 | 2 | (3.85) |
| 四肢痛 | 3 | (5.77) | 異常感 | 2 | (3.85) |
| 背部痛 | 1 | (1.92) | 熱感 | 2 | (3.85) |
| 関節痛 | 1 | (1.92) | 圧痛 | 1 | (1.92) |
| 生殖系及び乳房障害 | | | 顔面浮腫 | 1 | (1.92) |
| 陰嚢腫脹 | 1 | (1.92) | 冷感 | 1 | (1.92) |
| 不規則月経 | 1 | (1.92) | 臨床検査 | | |
| 全身障害及び投与局所様態 | | | 血圧低下 | 3 | (5.77) |
| 発熱 | 27 | (51.92) | 体重減少 | 2 | (3.85) |
| 悪寒 | 11 | (21.15) | 血圧上昇 | 1 | (1.92) |

*1: 2003年9月に、CD20陽性の低悪性度又はろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫への本剤8回投与が追加承認された際、CD20陽性の低悪性度又はろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象に本剤8回投与における有効性、安全性を確認するために実施した製造販売後臨床試験で認められた副作用(リツキシマブとの因果関係が否定されなかった有害事象)を集計した。副作用名はMedDRA/J version12.0の基本語(PT)にて表記した(網掛け部は器官別大分類(SOC))。

*2: 製造販売後臨床試験では尿検査が任意で全例(52例)での検査は行われなかったため、尿検査実施例(43例)における発現頻度を算出した。

(参考)

【対象疾患:CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫】

◆米国の臨床試験において 5%以上の患者で発現した有害事象（本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した事象）の発現率

| | |
|---------------|-----|
| 調査症例数*1 | 356 |
| 有害事象の発現率 | 99% |
| G3-G4の有害事象発現率 | 57% |

| 有害事象の種類 | 発現率 (%) | G3-G4 (%) *2 | 有害事象の種類 | 発現率 (%) | G3-G4 (%) *2 |
|----------|---------|--------------|------------|---------|--------------|
| 一般的全身障害 | 86 | 10 | 代謝・栄養系障害 | 38 | 3 |
| 発熱 | 53 | 1 | 血管浮腫 | 11 | 1 |
| 悪寒/寒気 | 33 | 3 | 高血糖 | 9 | 1 |
| 感染 | 31 | 4 | 末梢性浮腫 | 8 | 0 |
| 虚脱/倦怠感 | 26 | 1 | LDH上昇 | 7 | 0 |
| 頭痛 | 19 | 1 | 筋・骨格系障害 | 26 | 3 |
| 腹部痛 | 14 | 1 | 筋肉痛 | 10 | 1 |
| 疼痛 | 12 | 1 | 関節痛 | 10 | 1 |
| 背部痛 | 10 | 1 | 中枢・末梢神経系障害 | 32 | 1 |
| 咽頭刺激感 | 9 | 0 | 眩暈 | 10 | 1 |
| 潮紅 | 5 | 0 | 不安 | 5 | 1 |
| 心・血管系 | 25 | 3 | 呼吸器系障害 | 38 | 4 |
| 低血圧 | 10 | 1 | 咳の増加 | 13 | 1 |
| 高血圧 | 6 | 1 | 鼻炎 | 12 | 1 |
| 消化器系障害 | 37 | 2 | 気管支痙攣 | 8 | 1 |
| 悪心 | 23 | 1 | 呼吸困難 | 7 | 1 |
| 嘔吐 | 10 | 1 | 副鼻腔炎 | 6 | 0 |
| 下痢 | 10 | 1 | 皮膚・付属器障害 | 44 | 2 |
| 血液・リンパ組織 | 67 | 48 | 寝汗 | 15 | 1 |
| リンパ球減少 | 48 | 40 | 発疹 | 15 | 1 |
| 白血球減少 | 14 | 4 | そう痒 | 14 | 1 |
| 好中球減少 | 14 | 6 | 蕁麻疹 | 8 | 1 |
| 血小板減少 | 12 | 2 | | | |
| 貧血 | 8 | 3 | | | |

*1: 米国における臨床試験にてリツキシマブ単剤での治療を受けた 356 例の患者のデータに基づく。⁵⁹⁾多くの患者は、375mg/m²を週 1 回計 4 回投与されているが、以下のような患者も含まれる。

bulky disease(病巣の大きさ 10cm 以上)を持つ患者 39 例

リツキシマブによる治療を複数コース受けた患者 60 例

375mg/m²以外の用量(単回投与、最大 500mg/m²)で投与した患者 25 例

*2: 重篤度の評価(G3-G4)は National Cancer Institute Common Toxicity Criteria にて定義されている。

本剤の維持療法に関する臨床試験結果

【対象疾患:CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫】

◆副作用発現状況一覧表 (国内臨床第Ⅱ相試験*)

◇副作用

| | | |
|--------|-----------|-------|
| 寛解導入療法 | 調査症例数 | 62 |
| | 副作用の発現症例数 | 61 |
| | 副作用の発現件数 | 573 |
| | 副作用の発現率 | 98.4% |

| | | |
|------|-----------|-------|
| 維持療法 | 調査症例数 | 58 |
| | 副作用の発現症例数 | 50 |
| | 副作用の発現件数 | 243 |
| | 副作用の発現率 | 86.2% |

| 副作用の種類 | 治験 期間中*1 | 寛解 導入中*2 | 維持 療法中*3 | 観察 期間中*4 |
|--------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | 例数 (%) | | | |
| 胃腸障害 | | | | |
| 悪心 | 31 (50) | 29 (47) | 4 (7) | 0 |
| 口内炎 | 25 (40) | 21 (34) | 9 (16) | 1 (2) |
| 嘔吐 | 17 (27) | 16 (26) | 5 (9) | 0 |
| 上腹部痛 | 13 (21) | 11 (18) | 1 (2) | 1 (2) |
| 下痢 | 12 (19) | 9 (15) | 3 (5) | 0 |
| 便秘 | 9 (15) | 6 (10) | 4 (7) | 0 |
| 腹痛 | 9 (15) | 5 (8) | 4 (7) | 0 |
| 腹部不快感 | 8 (13) | 5 (8) | 4 (7) | 0 |
| 腹部膨満 | 5 (8) | 5 (8) | 0 | 0 |
| 齲歯 | 4 (6) | 1 (2) | 2 (3) | 1 (2) |
| 歯痛 | 3 (5) | 2 (3) | 1 (2) | 2 (4) |
| アフタ性口内炎 | 3 (5) | 3 (5) | 0 | 0 |
| 下腹部痛 | 3 (5) | 3 (5) | 0 | 0 |
| 唾液腺障害 | 3 (5) | 3 (5) | 1 (2) | 0 |
| 口唇炎 | 2 (3) | 2 (3) | 0 | 0 |
| 舌苔 | 2 (3) | 2 (3) | 0 | 0 |
| 大腸ポリープ | 2 (3) | 0 | 2 (3) | 0 |
| 炎症性腸疾患 | 1 (2) | 0 | 0 | 1 (2) |
| 痔瘻 | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 0 |
| 唾液変性 | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 0 |
| 腸炎 | 1 (2) | 0 | 1 (2) | 0 |
| 胃炎 | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 0 |
| 鼓腸 | 1 (2) | 0 | 1 (2) | 0 |
| 口の感覚鈍麻 | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 0 |
| 口の錯感覚 | 1 (2) | 0 | 1 (2) | 0 |
| 歯肉びらん | 1 (2) | 0 | 1 (2) | 0 |
| 消化不良 | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 0 |
| 心窩部不快感 | 1 (2) | 0 | 1 (2) | 0 |
| 舌炎 | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 0 |
| 舌痛 | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 0 |
| 嚥下障害 | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 0 |
| 肛門周囲痛 | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | |
| 倦怠感 | 29 (47) | 27 (44) | 10 (17) | 0 |
| 発熱 | 22 (35) | 20 (32) | 5 (9) | 0 |
| 低体温 | 9 (15) | 4 (6) | 6 (10) | 0 |
| 浮腫 | 9 (15) | 8 (13) | 2 (3) | 0 |
| 悪寒 | 7 (11) | 6 (10) | 2 (3) | 0 |
| 熱感 | 6 (10) | 6 (10) | 1 (2) | 0 |
| 注射部位疼痛 | 5 (8) | 1 (2) | 4 (7) | 0 |
| 疲労 | 5 (8) | 4 (6) | 1 (2) | 0 |
| 末梢性浮腫 | 4 (6) | 3 (5) | 1 (2) | 0 |
| 疼痛 | 4 (6) | 4 (6) | 0 | 0 |
| 顔面浮腫 | 3 (5) | 2 (3) | 1 (2) | 0 |
| 胸痛 | 3 (5) | 3 (5) | 0 | 0 |
| 胸部不快感 | 3 (5) | 3 (5) | 0 | 0 |
| 異常感 | 2 (3) | 2 (3) | 0 | 0 |
| 口渇 | 2 (3) | 1 (2) | 1 (2) | 0 |
| 注射部位腫脹 | 2 (3) | 0 | 2 (3) | 0 |
| 注射部位紅斑 | 2 (3) | 0 | 2 (3) | 0 |
| 圧痛 | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 0 |

| 副作用の種類 | 治験 期間中*1 | 寛解 導入中*2 | 維持 療法中*3 | 観察 期間中*4 |
|----------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | 例数 (%) | | | |
| 顔面痛 | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 0 |
| 硬結 | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 0 |
| 無力症 | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 0 |
| 腋窩痛 | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | | | | |
| 蜂巣炎 | 2 (3) | 2 (3) | 1 (2) | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 32 (52) | 10 (16) | 28 (48) | 10 (20) |
| 帯状疱疹 | 7 (11) | 2 (3) | 3 (5) | 2 (4) |
| 膀胱炎 | 6 (10) | 3 (5) | 5 (9) | 1 (2) |
| 好中球減少性感染 | 5 (8) | 5 (8) | 0 | 0 |
| 口腔ヘルペス | 4 (6) | 2 (3) | 2 (3) | 0 |
| インフルエンザ | 4 (6) | 1 (2) | 1 (2) | 2 (4) |
| 鼻炎 | 3 (5) | 2 (3) | 1 (2) | 0 |
| 咽頭炎 | 3 (5) | 1 (2) | 1 (2) | 1 (2) |
| 肺炎 | 2 (3) | 1 (2) | 1 (2) | 1 (2) |
| 感染 | 2 (3) | 1 (2) | 1 (2) | 0 |
| 皮膚感染 | 2 (3) | 2 (3) | 0 | 0 |
| 胃腸炎 | 2 (3) | 0 | 2 (3) | 0 |
| 足部白癬 | 2 (3) | 1 (2) | 1 (2) | 0 |
| 播種性帯状疱疹 | 1 (2) | 0 | 1 (2) | 0 |
| 肺真菌症 | 1 (2) | 0 | 1 (2) | 0 |
| ウイルス感染 | 1 (2) | 0 | 1 (2) | 0 |
| ウイルス性胃腸炎 | 1 (2) | 0 | 0 | 1 (2) |
| ウイルス性肺炎 | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 0 |
| せつ | 1 (2) | 0 | 1 (2) | 0 |
| 気管支炎 | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 0 |
| 気管支肺炎 | 1 (2) | 0 | 0 | 1 (2) |
| 口腔カンジダ症 | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 0 |
| 細菌性腸炎 | 1 (2) | 0 | 0 | 1 (2) |
| 歯冠周囲炎 | 1 (2) | 0 | 1 (2) | 0 |
| 中耳炎 | 1 (2) | 0 | 1 (2) | 0 |
| 爪囲炎 | 1 (2) | 0 | 1 (2) | 0 |
| 尿路感染 | 1 (2) | 0 | 1 (2) | 0 |
| 毛包炎 | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 0 |
| 細菌性角膜炎 | 1 (2) | 0 | 1 (2) | 0 |
| 歯肉炎 | 1 (2) | 0 | 1 (2) | 0 |
| 上気道感染 | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 0 |
| 単純ヘルペス | 1 (2) | 0 | 1 (2) | 0 |
| 肝胆道系障害 | | | | |
| 肝機能異常 | 2 (3) | 1 (2) | 1 (2) | 0 |
| 肝障害 | 1 (2) | 0 | 1 (2) | 0 |
| 眼障害 | | | | |
| 眼そう痒症 | 2 (3) | 2 (3) | 0 | 0 |
| 眼の異常感 | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 0 |
| 眼充血 | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 0 |
| 眼輪そう痒感 | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 0 |
| 眼瞼痛 | 1 (2) | 0 | 1 (2) | 0 |
| 眼瞼浮腫 | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 0 |
| 結膜炎 | 1 (2) | 0 | 1 (2) | 0 |
| 霧視 | 1 (2) | 0 | 1 (2) | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | | |
| 背部痛 | 9 (15) | 7 (11) | 2 (3) | 1 (2) |

(前ページより続き)

| 副作用の種類 | 治験 期間中*1 | 寛解 導入中*2 | 維持 療法中*3 | 観察 期間中*4 |
|---------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | 例数 (%) | | | |
| 関節痛 | 7 (11) | 5 (8) | 2 (3) | 0 |
| 筋骨格硬直 | 3 (5) | 1 (2) | 0 | 2 (4) |
| 筋骨格痛 | 3 (5) | 1 (2) | 2 (3) | 0 |
| 関節周囲炎 | 2 (3) | 0 | 2 (3) | 0 |
| 四肢痛 | 2 (3) | 1 (2) | 1 (2) | 0 |
| 脊柱管狭窄症 | 1 (2) | 0 | 0 | 1 (2) |
| 顎関節症候群 | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 0 |
| 関節障害 | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 0 |
| 筋骨格系胸痛 | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 0 |
| 筋肉痛 | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 0 |
| 変形性関節症 | 1 (2) | 0 | 1 (2) | 0 |
| 単径部痛 | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | | | | |
| 発熱性好中球減少症 | 13 (21) | 13 (21) | 0 | 0 |
| リンパ節痛 | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 0 |
| 血管障害 | | | | |
| 高血圧 | 8 (13) | 5 (8) | 4 (7) | 0 |
| 潮紅 | 6 (10) | 6 (10) | 1 (2) | 0 |
| 低血圧 | 6 (10) | 4 (6) | 3 (5) | 0 |
| 静脈炎 | 4 (6) | 2 (3) | 2 (3) | 0 |
| 血管痛 | 3 (5) | 3 (5) | 0 | 0 |
| 末梢冷感 | 3 (5) | 3 (5) | 0 | 0 |
| ほてり | 2 (3) | 2 (3) | 0 | 0 |
| 深部静脈血栓症 | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 0 |
| 大動脈炎 | 1 (2) | 0 | 1 (2) | 0 |
| リンパ管拡張症 | 1 (2) | 0 | 0 | 1 (2) |
| リンパ管障害 | 1 (2) | 0 | 0 | 1 (2) |
| 血管障害 | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | | |
| 口腔咽頭不快感 | 19 (31) | 17 (27) | 5 (9) | 0 |
| 口腔咽頭痛 | 13 (21) | 9 (15) | 4 (7) | 0 |
| 鼻漏 | 13 (21) | 12 (19) | 2 (3) | 0 |
| 咳嗽 | 11 (18) | 9 (15) | 1 (2) | 1 (2) |
| 上気道の炎症 | 3 (5) | 0 | 2 (3) | 2 (4) |
| しゃっくり | 3 (5) | 3 (5) | 0 | 0 |
| 呼吸困難 | 2 (3) | 1 (2) | 1 (2) | 0 |
| 湿性咳嗽 | 2 (3) | 2 (3) | 0 | 0 |
| 発声障害 | 2 (3) | 2 (3) | 0 | 0 |
| 鼻閉 | 2 (3) | 2 (3) | 0 | 0 |
| 低酸素症 | 2 (3) | 2 (3) | 0 | 0 |
| 喘息 | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 0 |
| 咽頭紅斑 | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 0 |
| 鼻部不快感 | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 0 |
| 耳および迷路障害 | | | | |
| 耳不快感 | 2 (3) | 2 (3) | 0 | 0 |
| 耳鳴 | 2 (3) | 1 (2) | 2 (3) | 0 |
| 耳そう痒症 | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 0 |
| 耳痛 | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 0 |
| 難聴 | 1 (2) | 0 | 1 (2) | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | | | | |
| 注入に伴う反応 | 7 (11) | 7 (11) | 1 (2) | 0 |
| 心臓障害 | | | | |
| 動悸 | 5 (8) | 4 (6) | 1 (2) | 0 |
| 頻脈 | 2 (3) | 2 (3) | 0 | 0 |
| 狭心症 | 1 (2) | 0 | 1 (2) | 0 |

| 副作用の種類 | 治験 期間中*1 | 寛解 導入中*2 | 維持 療法中*3 | 観察 期間中*4 |
|-----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | 例数 (%) | | | |
| 徐脈 | 1 (2) | 1 (2) | 1 (2) | 0 |
| 上室性期外収縮 | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 0 |
| 心室性期外収縮 | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 0 |
| 神経系障害 | | | | |
| 味覚異常 | 23 (37) | 22 (35) | 2 (3) | 0 |
| 頭痛 | 18 (29) | 15 (24) | 5 (9) | 0 |
| 感覚鈍麻 | 13 (21) | 9 (15) | 6 (10) | 0 |
| 浮動性めまい | 6 (10) | 2 (3) | 4 (7) | 0 |
| ヘルペス 後神経痛 | 1 (2) | 0 | 0 | 1 (2) |
| 錯感覚 | 1 (2) | 0 | 1 (2) | 0 |
| 体位性めまい | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 0 |
| 頭部不快感 | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 0 |
| 腎および尿路障害 | | | | |
| 出血性膀胱炎 | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 0 |
| 水腎症 | 1 (2) | 0 | 1 (2) | 0 |
| 頻尿 | 1 (2) | 0 | 1 (2) | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | | | | |
| 不正子宮出血 | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 0 |
| 精神障害 | | | | |
| 気分動揺 | 5 (8) | 5 (8) | 2 (3) | 0 |
| 不眠症 | 3 (5) | 3 (5) | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | | | | |
| 食欲減退 | 26 (42) | 25 (40) | 2 (3) | 0 |
| 高脂血症 | 1 (2) | 0 | 1 (2) | 0 |
| 内分泌障害 | | | | |
| 甲状腺機能低下症 | 1 (2) | 0 | 1 (2) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | | |
| 発疹 | 14 (23) | 10 (16) | 5 (9) | 0 |
| そう痒症 | 12 (19) | 10 (16) | 2 (3) | 0 |
| 紅斑 | 9 (15) | 7 (11) | 1 (2) | 1 (2) |
| 湿疹 | 8 (13) | 4 (6) | 3 (5) | 2 (4) |
| 脱毛症 | 6 (10) | 6 (10) | 0 | 0 |
| 蕁麻疹 | 6 (10) | 6 (10) | 0 | 0 |
| 爪の障害 | 6 (10) | 4 (6) | 3 (5) | 0 |
| 色素沈着障害 | 6 (10) | 5 (8) | 2 (3) | 0 |
| 多汗症 | 6 (10) | 5 (8) | 1 (2) | 0 |
| 脂漏性皮膚炎 | 3 (5) | 0 | 3 (5) | 0 |
| 貨幣状湿疹 | 2 (3) | 0 | 2 (3) | 0 |
| 中毒性皮疹 | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 0 |
| 皮脂欠乏性湿疹 | 1 (2) | 0 | 1 (2) | 0 |
| 皮膚剥脱 | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 0 |
| そう痒性皮疹 | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 0 |
| 異汗性湿疹 | 1 (2) | 0 | 1 (2) | 0 |
| 汗疹 | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 0 |
| 丘疹 | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 0 |
| 接触性皮膚炎 | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 0 |
| 爪色素沈着 | 1 (2) | 0 | 1 (2) | 0 |
| 皮脂欠乏症 | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 0 |
| 皮膚乾燥 | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 0 |
| 良性、悪性及び詳細不明の新生物 | | | | |
| 肺腺癌 | 1 (2) | 0 | 0 | 1 (2) |
| 臨床検査 | | | | |
| 体重増加 | 4 (6) | 1 (2) | 3 (5) | 0 |
| 体重減少 | 2 (3) | 2 (3) | 0 | 0 |

※:未治療の低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象として、R-CHOP レジメンによる寛解導入療法を実施し、寛解導入療法により効果が認められた患者に本剤維持療法 (375mg/m²を8週間隔で最大12回投与)を実施した国内臨床試験において発現した副作用につき、原則として MedDRA (ver.16.1)による読替えを行い集計した。(網掛け部は器官別大分類(SOC))。

*1: 治験期間中: 初回投与日～最終観察日

*2: 寛解導入中: 初回投与日～維持療法開始前日

*3: 維持療法中: 維持療法開始日～観察期間開始前日

*4: 観察期間中: 観察期間開始日～最終観察日

◆臨床検査値異常発現状況一覧表（国内臨床第Ⅱ相試験*）

| | | | | | |
|--------|---------------|------|------|---------------|-------|
| 寛解導入療法 | 調査症例数 | 62 | 維持療法 | 調査症例数 | 58 |
| | 臨床検査値異常の発現症例数 | 62 | | 臨床検査値異常の発現症例数 | 56 |
| | 臨床検査値異常の発現件数 | 467 | | 臨床検査値異常の発現件数 | 417 |
| | 臨床検査値異常の発現率 | 100% | | 臨床検査値異常の発現率 | 96.6% |

| 臨床検査値異常 | 治療期間中*1 | | 寛解導入中*2 | | 維持療法中*3 | | 観察期間中*4 | |
|-----------------------|---------|----------|---------|----------|---------|----------|---------|---------|
| | n | 例数 (%) | n | 例数 (%) | n | 例数 (%) | n | 例数 (%) |
| Bリンパ球数減少 (CD19) | 61 | 61(100) | 6 | 6(100) | 58 | 56(96.5) | 51 | 1(2.0) |
| Bリンパ球数減少 (CD20) | 61 | 61(100) | 6 | 6(100) | 58 | 56(96.6) | 51 | 0 |
| 白血球数減少 | 62 | 62(100) | 62 | 62(100) | 58 | 37(63.8) | 51 | 6(11.8) |
| 好中球数減少 | 62 | 60(96.8) | 62 | 59(95.2) | 58 | 34(58.6) | 51 | 8(15.7) |
| ヘモグロビン減少 | 62 | 57(91.9) | 62 | 56(90.3) | 58 | 3(5.2) | 51 | 1(2.0) |
| 赤血球数減少 | 62 | 52(83.9) | 62 | 52(83.9) | 58 | 2(3.4) | 51 | 0 |
| 血中免疫グロブリン G 減少 | 61 | 44(72.1) | 39 | 27(69.2) | 58 | 27(46.6) | 51 | 9(17.6) |
| Tリンパ球数減少 | 61 | 40(65.6) | 6 | 3(50.0) | 58 | 37(63.8) | 51 | 5(9.8) |
| CD4リンパ球減少 | 61 | 36(59.0) | 6 | 3(50.0) | 58 | 31(53.4) | 51 | 5(9.8) |
| 血中免疫グロブリン A 減少 | 61 | 34(55.7) | 38 | 17(44.7) | 58 | 26(44.8) | 51 | 2(3.9) |
| 血中免疫グロブリン M 減少 | 61 | 33(54.1) | 38 | 21(55.3) | 58 | 18(31.0) | 51 | 3(5.9) |
| 血小板数減少 | 62 | 29(46.8) | 62 | 29(46.8) | 58 | 5(8.6) | 51 | 1(2.0) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 62 | 27(43.5) | 62 | 18(29.0) | 58 | 12(20.7) | 51 | 0 |
| CD8リンパ球減少 | 61 | 25(41.0) | 6 | 2(33.3) | 58 | 24(41.4) | 51 | 4(7.8) |
| C-反応性蛋白増加 | 62 | 19(30.6) | 62 | 17(27.4) | 58 | 3(5.2) | 51 | 0 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 62 | 17(27.4) | 62 | 16(25.8) | 58 | 3(5.2) | 51 | 0 |
| 総蛋白減少 | 62 | 17(27.4) | 62 | 13(21.0) | 58 | 6(10.3) | 51 | 2(3.9) |
| ナチュラルキラー細胞数減少 | 61 | 15(24.6) | 6 | 0 | 58 | 15(25.9) | 51 | 1(2.0) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 62 | 14(22.6) | 62 | 12(19.4) | 58 | 5(8.6) | 51 | 0 |
| 血中アルカリフォスファターゼ増加 | 62 | 9(14.5) | 62 | 7(11.3) | 58 | 3(5.2) | 51 | 2(3.9) |
| 血中ビリルビン増加 | 62 | 8(12.9) | 62 | 8(12.9) | 58 | 2(3.4) | 51 | 1(2.0) |
| 血中アルブミン減少 | 62 | 6(9.7) | 62 | 6(9.7) | 58 | 0 | 51 | 0 |
| 血中ナトリウム減少 | 62 | 4(6.5) | 62 | 2(3.2) | 58 | 2(3.4) | 51 | 0 |
| 血中ブドウ糖増加 | 62 | 4(6.5) | 62 | 4(6.5) | 58 | 0 | 51 | 0 |
| 尿中血陽性 | 48 | 3(6.3) | 42 | 2(4.8) | 39 | 2(5.1) | 34 | 0 |
| 尿中蛋白陽性 | 48 | 3(6.3) | 42 | 2(4.8) | 39 | 1(2.6) | 34 | 0 |
| ナチュラルキラー細胞数増加 | 61 | 3(4.9) | 6 | 0 | 58 | 3(5.2) | 51 | 1(2.0) |
| 血中尿素増加 | 62 | 3(4.8) | 62 | 3(4.8) | 58 | 0 | 51 | 0 |
| B2ミクログロブリン増加 | 61 | 2(3.3) | 31 | 1(3.2) | 58 | 1(1.7) | 51 | 0 |
| 血小板数増加 | 62 | 2(3.2) | 62 | 2(3.2) | 58 | 0 | 51 | 0 |
| 血中カリウム増加 | 62 | 2(3.2) | 62 | 0 | 58 | 1(1.7) | 51 | 1(2.0) |
| 血中カルシウム減少 | 62 | 2(3.2) | 62 | 1(1.6) | 58 | 1(1.7) | 51 | 0 |
| 血中クレアチニン増加 | 62 | 2(3.2) | 62 | 2(3.2) | 58 | 0 | 51 | 0 |
| 血中クロール減少 | 62 | 2(3.2) | 62 | 2(3.2) | 58 | 0 | 51 | 0 |
| 好中球数増加 | 62 | 2(3.2) | 62 | 2(3.2) | 58 | 0 | 51 | 0 |
| CD8リンパ球増加 | 61 | 1(1.6) | 6 | 0 | 58 | 1(1.7) | 51 | 0 |
| リンパ球形態異常（異常細胞数） | 62 | 1(1.6) | 62 | 1(1.6) | 58 | 0 | 51 | 0 |
| 血中アルブミン増加 | 62 | 1(1.6) | 62 | 1(1.6) | 58 | 0 | 51 | 0 |
| 血中カリウム減少 | 62 | 1(1.6) | 62 | 1(1.6) | 58 | 0 | 51 | 0 |
| 高尿酸血症 | 62 | 1(1.6) | 62 | 1(1.6) | 58 | 0 | 51 | 0 |

*：未治療の低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象として、R-CHOPレジメンによる寛解導入療法を実施し、寛解導入療法により効果が認められた患者に本剤維持療法(375mg/m²を8週間隔で最大12回投与)を実施した国内臨床試験において発現した副作用につき、原則としてMedDRA(ver.16.1)による読替えを行い集計した。

*1: 治験期間中: 初回投与日～最終観察日

*2: 寛解導入中: 初回投与日～維持療法開始前日

*3: 維持療法中: 維持療法開始日～観察期間開始前日

*4: 観察期間中: 観察期間開始日～最終観察日

本剤の 90 分間投与に関する臨床試験結果

【対象疾患:CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫】

◆副作用・臨床検査値異常発現状況一覧表（国内臨床第Ⅱ相試験*）

◇副作用

| | |
|-----------|-------|
| 調査症例数 | 32 |
| 副作用の発現症例数 | 29 |
| 副作用の発現件数 | 281 |
| 副作用の発現率 | 90.6% |

◇臨床検査値異常

| | |
|---------------|-------|
| 調査症例数 | 32 |
| 臨床検査値異常の発現症例数 | 26 |
| 臨床検査値異常の発現件数 | 193 |
| 臨床検査値異常の発現率 | 81.3% |

| 副作用の種類 | 例数 (%) | 副作用の種類 | 例数 (%) | 副作用の種類 | 例数 (%) |
|-------------------|----------|---------------|----------|-----------------------|-----------|
| 胃腸障害 | | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | 臨床検査 | |
| 悪心 | 3(9.4%) | 口腔咽頭不快感 | 3(9.4%) | 好中球数減少 | 25(78.1%) |
| 腸炎 | 1(3.1%) | 鼻閉 | 2(6.3%) | 白血球数減少 | 22(68.8%) |
| 胃炎 | 1(3.1%) | しゃっくり | 1(3.1%) | リンパ球数減少 | 8(25.0%) |
| 口唇そう痒症 | 1(3.1%) | 喉頭痛 | 1(3.1%) | CD4リンパ球減少 | 4(12.5%) |
| 口唇腫脹 | 1(3.1%) | 咳嗽 | 1(3.1%) | ヘモグロビン減少 | 1(3.1%) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | 呼吸困難 | 1(3.1%) | 血小板数減少 | 1(3.1%) |
| 倦怠感 | 3(9.4%) | 鼻漏 | 1(3.1%) | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1(3.1%) |
| 発熱 | 2(6.3%) | 心臓障害 | | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1(3.1%) |
| 低体温 | 1(3.1%) | 上室性不整脈 | 1(3.1%) | 血中ビリルビン増加 | 1(3.1%) |
| 浮腫 | 1(3.1%) | 神経系障害 | | | |
| 口渇 | 1(3.1%) | 頭痛 | 2(6.3%) | | |
| 感染症および寄生虫症 | | 代謝および栄養障害 | | | |
| 上咽頭炎 | 2(6.3%) | 食欲減退 | 3(9.4%) | | |
| カポジ水痘様発疹 | 1(3.1%) | 脱水 | 1(3.1%) | | |
| 上気道感染 | 1(3.1%) | 皮膚および皮下組織障害 | | | |
| 蜂巣炎 | 1(3.1%) | そう痒症 | 5(15.6%) | | |
| 膀胱炎 | 1(3.1%) | 紅斑 | 2(6.3%) | | |
| 带状疱疹 | 1(3.1%) | 発疹 | 2(6.3%) | | |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | 斑状丘疹状皮疹 | 1(3.1%) | | |
| 筋力低下 | 1(3.1%) | | | | |
| 血液およびリンパ系障害 | | | | | |
| 発熱性好中球減少症 | 5(15.6%) | | | | |
| 貧血 | 1(3.1%) | | | | |
| 血管障害 | | | | | |
| 高血圧 | 5(15.6%) | | | | |
| 潮紅 | 2(6.3%) | | | | |
| ほてり | 1(3.1%) | | | | |
| 血管炎 | 1(3.1%) | | | | |
| 血管痛 | 1(3.1%) | | | | |

*: 未治療の B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象として、R-CHOP レジメンにて第 1 サイクルでは本剤の高濃度投与(4mg/mL)を行い第 2 サイクル目以降で 90 分間投与を実施した国内臨床試験において発現した副作用につき、原則として MedDRA (ver. 20.1) による読替えを行い集計した。

薬物有害反応は IDEC-C2B8 との因果関係が否定できない有害事象。

(参考)

◆無治療観察群と本剤維持療法群の安全性比較

[PRIMA 試験]

PRIMA 試験の維持療法期において発現率に 10%以上の差があった有害事象 (全グレード) *

| 有害事象名 (MedDRA/J ver12.0) | 本剤維持療法群 (n = 501) | | 無治療観察群 (n = 508) | | 発現率の差 |
|-----------------------------|----------------------|---------------------|---------------------|-------|-------|
| | 例数 | 発現率 | 例数 | 発現率 | |
| 肺障害 | 124 | <u>24.8%</u> | 58 | 11.4% | 13.4% |
| 感染 | 192 | <u>38.3%</u> | 127 | 25.0% | 13.3% |
| ヘモグロビン減少 | 136 | <u>27.1%</u> | 72 | 14.2% | 12.9% |
| 白血球数減少 | 201 | <u>40.1%</u> | 140 | 27.6% | 12.5% |
| 好中球数減少 | 150 | <u>29.9%</u> | 93 | 18.3% | 11.6% |
| 胃腸障害 | 165 | <u>32.9%</u> | 115 | 22.6% | 10.3% |
| 全身症状 | 203 | <u>40.5%</u> | 155 | 30.5% | 10.0% |

*: 下線、太字は発現率が高い群

[EORTC20981試験]

EORTC20981 試験の維持療法期において発現率に 5%以上の差があった有害事象 (全グレード) *

| 有害事象名 (MedDRA/J ver8.0) | 本剤維持療法群 (n = 166) | | 無治療観察群 (n = 166) | | 発現率の差 |
|----------------------------|----------------------|---------------------|---------------------|-------|-------|
| | 例数 | 発現率 | 例数 | 発現率 | |
| 好中球減少症 | 39 | <u>23.5%</u> | 20 | 12.0% | 11.5% |
| 白血球減少症 | 48 | <u>28.9%</u> | 35 | 21.1% | 7.8% |
| 口内炎 | 13 | <u>7.8%</u> | 1 | 0.6% | 7.2% |
| 過敏症 | 12 | <u>7.2%</u> | 1 | 0.6% | 6.6% |
| 四肢痛 | 11 | <u>6.6%</u> | 2 | 1.2% | 5.4% |
| 上気道感染 | 12 | <u>7.2%</u> | 3 | 1.8% | 5.4% |

*: 下線、太字は発現率が高い群

EORTC20981 試験の維持療法期において発現率に 5%以上の差があった有害事象 (グレード 3 以上) *

| 有害事象名 (MedDRA/J ver8.0) | 本剤維持療法群 (n = 166) | | 無治療観察群 (n = 166) | | 発現率の差 |
|----------------------------|----------------------|---------------------|---------------------|------|-------|
| | 例数 | 発現率 | 例数 | 発現率 | |
| 好中球減少症 | 17 | <u>10.2%</u> | 7 | 4.2% | 6.0% |

*: 下線、太字は発現率が高い群

◆寛解導入療法期と維持療法期の安全性比較

本剤の寛解導入療法(1 週間間隔で最大 8 回)と比較して、維持療法期に発現頻度が高い傾向を認めた副作用は以下のとおりである。

血球減少(白血球減少、好中球減少、血小板減少)について、既承認用法・用量での試験結果と比較して、本剤維持療法における発現頻度が高い傾向であった。国内臨床第Ⅱ相試験(IDEC-C2B8-6 試験)では、全グレードの T リンパ球減少、ナチュラルキラー細胞数減少の発現率が、寛解導入期においてそれぞれ 50.0%、16.7%、維持療法期において 75.9%、34.5%であり、維持療法期で高い発現率を認めた。

また、感染症について、本剤維持療法群で発現頻度が高い傾向が認められた。国内臨床第Ⅱ相試験では、グレード 1-2 の鼻咽頭炎の発現率が、寛解導入期 17.7%に対して維持療法期 51.7%であり、維持療法期で高い発現率を

認めた。

寛解導入療法 1 週間間隔で最大 8 回の投与方法と維持療法の安全性比較

| 副作用 | 寛解導入療法*1 での 発現頻度 | 維持療法*2 での発現頻度 | 維持療法での発現頻度 (グレード 3 以上) |
|-------|-------------------------------------|--|--|
| | C2B8-2 試験 C2B8-3 試験 C2B8-5 試験 | C2B8-6 試験 PRIMA 試験 EORTC20981 試験 | C2B8-6 試験 PRIMA 試験 EORTC20981 試験 |
| 白血球減少 | 55.6% | 70.7% | 5.2% |
| | 53.7% | 40.1% | 4.6% |
| | 57.7% | 28.9% | 4.8% |
| 好中球減少 | 22.2% | 58.6% | 17.2% |
| | 23.9% | 29.9% | 11.2% |
| | 5.8% | 23.5% | 10.2% |
| 血小板減少 | 15.6% | 17.2% | — |
| | 10.4% | 16.4% | 0.6% |
| | 28.8% | 11.4% | 0.6% |
| 感染症 | 12.2% | 72.4% | 5.2% |
| | 9.0% | 41.7% | 4.6% |
| | 55.8% | 43.4% | 10.2% |

*1: 寛解導入療法には、以下の 3 試験が含まれる。

- ①「再発・再燃又は治療抵抗性 indolent B 細胞性リンパ腫患者を対象とした IDEC-C2B8 単剤の反復 4 回投与による臨床第 II 相試験 (試験番号: IDEC-C2B8-2)」
- ②「再発・治療抵抗性の aggressive B 細胞性リンパ腫患者を対象とした IDEC-C2B8 単剤の臨床第 II 相試験 (試験番号: IDEC-C2B8-3)」
- ③「再発・再燃又は治療抵抗性 indolent B 細胞性リンパ腫患者を対象とした IDEC-C2B8 単剤の市販後臨床試験 (試験番号: IDEC-C2B8-5)」

*2: 維持療法には、国内で実施された維持療法に関する臨床第 II 相試験 (試験番号: IDEC-C2B8-6)、海外で実施された PRIMA 試験および EORTC20981 試験の 3 試験が含まれる。

◆海外臨床試験 (PRIMA) との安全性比較

以下に、PRIMA 試験と国内臨床第 II 相試験で発現率に 10%以上の差異を認めたグレード 3 以上の有害事象を示した。

[寛解導入期]

国内臨床第 II 相試験 (IDEC-C2B8-6 試験) 及び PRIMA 試験寛解導入期間で 10%以上差異を認めた有害事象 (グレード 3 以上) *1

| 器官区分・事象名 (MedDRA/J ver16.1) | IDEC-C2B8-6 試験*1 R-CHOP 群 (n = 62) | | PRIMA 試験*2 R-CHOP 群 (n = 881) | |
|--------------------------------|---------------------------------------|-------|----------------------------------|-------|
| | 発現例数 | 発現率 | 発現例数 | 発現率 |
| 全有害事象 | 56 | 90.3% | 725 | 82.3% |
| 臨床検査 | | | | |
| 白血球数減少 | 51 | 82.3% | 486 | 55.2% |
| 好中球数減少 | 56 | 90.3% | 628 | 71.3% |

*1: PRIMA 試験との比較を行うため、第 1 サイクルの本剤投与日以降から維持療法開始前までに発現した有害事象を集計した。

*2: PRIMA 試験では安全性情報の記録に毒性チェックリストと有害事象様式が使用された。毒性チェックリストは寛解導入最終投与から 28 日目までの有害事象の記録に使用され、有害事象様式により寛解導入療法最終投与から 30 日目までの重篤な有害事象が報告された。なお、寛解期間中、グレード 3 の血液学的毒性、8 日未満の入院を要するグレード 4 の悪心又は嘔吐、及びグレード 4 の脱毛については重篤な有害事象として報告する必要はなく、有害事象様式により報告されていない。上記結果は毒性チェックリスト及び有害事象様式により報告された事象を併せて集計した。

〔維持療法期〕

IDEC-C2B8-6 試験及び PRIMA 試験の維持療法期間で 10%以上の差を認めた有害事象（グレード 3 以上）*

| 器官区分・事象名 (MedDRA/J ver16.1) | IDEC-C2B8-6 試験 (n = 58) | | PRIMA 試験 (n = 501) | |
|--------------------------------|----------------------------|-------|-----------------------|-------|
| | 発現例数 | 発現率 | 発現例数 | 発現率 |
| 全有害事象 | 17 | 29.3% | 162 | 32.3% |
| 臨床検査 | | | | |
| CD4 リンパ球減少 | 7 | 12.1% | 0 | 0% |

◆90 分間投与における安全性

海外臨床試験 (RATE 試験)

RATE 試験で 90 分間投与を実施した第 2 サイクル以降に発現した有害事象の発現例数と発現割合

| 有害事象の種類 | R-CHOP (n=250) | R-CVP (n=113) | Total (n=363) |
|-------------------|-------------------|------------------|------------------|
| 全有害事象 | 247 (98.8%) | 111 (98.2%) | 358 (98.6%) |
| 血液及びリンパ系障害 | | | |
| 全事象 | 124 (49.6%) | 37 (32.7%) | 161 (44.4%) |
| 好中球減少 | 76 (30.4%) | 20 (17.7%) | 96 (26.4%) |
| 発熱性好中球減少症 | 23 (9.2%) | 1 (0.9%) | 24 (6.6%) |
| 貧血 | 60 (24.0%) | 18 (15.9%) | 78 (21.5%) |
| 血小板減少 | 35 (14.0%) | 3 (2.7%) | 38 (10.5%) |
| 白血球減少 | 19 (7.6%) | 3 (2.7%) | 22 (6.1%) |
| 胃腸障害 | | | |
| 全事象 | 176 (70.4%) | 76 (67.3%) | 252 (69.4%) |
| 悪心 | 93 (37.2%) | 22 (19.5%) | 115 (31.7%) |
| 嘔吐 | 31 (12.4%) | 5 (4.4%) | 36 (9.9%) |
| 便秘 | 61 (24.4%) | 17 (15.0%) | 78 (21.5%) |
| 下痢 | 45 (18.0%) | 24 (21.2%) | 69 (19.0%) |
| 腹痛 | 13 (5.2%) | 6 (5.3%) | 19 (5.2%) |
| 口渇 | 25 (10.0%) | 2 (1.8%) | 27 (7.4%) |
| 消化不良 | 16 (6.4%) | 9 (8.0%) | 25 (6.9%) |
| 口内炎 | 16 (6.4%) | 5 (4.4%) | 21 (5.8%) |
| 一般・全身症状および投与部位の状態 | | | |
| 全事象 | 166 (66.4%) | 56 (49.6%) | 222 (61.2%) |
| 疲労 | 103 (41.2%) | 38 (33.6%) | 141 (38.8%) |
| 無力症 | 20 (8.0%) | 8 (7.1%) | 28 (7.7%) |
| 疼痛 | 15 (6.0%) | 6 (5.3%) | 21 (5.8%) |
| 発熱 | 33 (13.2%) | 8 (7.1%) | 41 (11.3%) |
| 末梢性浮腫 | 21 (8.4%) | 12 (10.6%) | 33 (9.1%) |
| 粘膜炎 | 21 (8.4%) | 4 (3.5%) | 25 (6.9%) |
| 感染症および寄生虫症 | | | |
| 全事象 | 105 (42.0%) | 42 (37.2%) | 147 (40.5%) |
| 上気道感染 | 20 (8.0%) | 5 (4.4%) | 25 (6.9%) |
| 臨床検査 | 46 (18.4%) | 15 (13.3%) | 61 (16.8%) |
| 体重減少 | 16 (6.4%) | 7 (6.2%) | 23 (6.3%) |
| 代謝障害 | | | |
| 全事象 | 80 (32.0%) | 23 (20.4%) | 103 (28.4%) |
| 食欲減退 | 36 (14.4%) | 5 (4.4%) | 41 (11.3%) |
| 脱水症 | 26 (10.4%) | 4 (3.5%) | 30 (8.3%) |
| 低カリウム血症 | 17 (6.8%) | 3 (2.7%) | 20 (5.5%) |

| 有害事象の種類 | R-CHOP (n=250) | R-CVP (n=113) | Total (n=363) |
|---------------|-------------------|------------------|------------------|
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | |
| 全事象 | 92 (36.8%) | 46 (40.7%) | 138 (38.0%) |
| 背部痛 | 20 (8.0%) | 14 (12.4%) | 34 (9.4%) |
| 四肢痛 | 12 (4.8%) | 8 (7.1%) | 20 (5.5%) |
| 関節痛 | 20 (8.0%) | 11 (9.7%) | 31 (8.5%) |
| 骨痛 | 17 (6.8%) | 7 (6.2%) | 24 (6.6%) |
| 筋痙攣 | 13 (5.2%) | 9 (8.0%) | 22 (6.1%) |
| 神経系障害 | | | |
| 全事象 | 150 (60.0%) | 71 (62.8%) | 221 (60.9%) |
| 末梢性ニューロパチー | 61 (24.4%) | 27 (23.9%) | 88 (24.2%) |
| 末梢感覚神経障害 | 21 (8.4%) | 12 (10.6%) | 33 (9.1%) |
| 味覚障害 | 34 (13.6%) | 7 (6.2%) | 41 (11.3%) |
| 頭痛 | 26 (10.4%) | 25 (22.1%) | 51 (14.0%) |
| めまい | 29 (11.6%) | 14 (12.4%) | 43 (11.8%) |
| 異常感覚 | 18 (7.2%) | 7 (6.2%) | 25 (6.9%) |
| 精神疾患 | | | |
| 全事象 | 65 (26.0%) | 29 (25.7%) | 94 (25.9%) |
| 不眠症 | 40 (16.0%) | 20 (17.7%) | 60 (16.5%) |
| 不安神経症 | 19 (7.6%) | 6 (5.3%) | 25 (6.9%) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | |
| 全事象 | 100 (40.0%) | 49 (43.4%) | 149 (41.0%) |
| 咳 | 36 (14.4%) | 17 (15.0%) | 53 (14.6%) |
| 咽頭痛 | 13 (5.2%) | 9 (8.0%) | 22 (6.1%) |
| 呼吸困難 | 28 (11.2%) | 10 (8.8%) | 38 (10.5%) |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | |
| 全事象 | 134 (53.6%) | 47 (41.6%) | 181 (49.9%) |
| 脱毛症 | 93 (37.2%) | 20 (17.7%) | 113 (31.1%) |
| 発疹 | 16 (6.4%) | 10 (8.8%) | 26 (7.2%) |

【対象疾患: CD20 陽性の慢性リンパ性白血病】

◆副作用発現状況一覧表 (国内臨床第Ⅱ相試験*1)

◇副作用*2,3

| | |
|-----------|------|
| 調査症例数 | 7 |
| 副作用の発現症例数 | 7 |
| 副作用の発現件数 | 75 |
| 副作用の発現率 | 100% |

◇臨床検査値異常*2,3

| | |
|---------------|------|
| 調査症例数 | 7 |
| 臨床検査値異常の発現症例数 | 4 |
| 臨床検査値異常の発現件数 | 116 |
| 臨床検査値異常の発現率 | 100% |

| 副作用の種類 | 例数(%) | 副作用の種類 | 例数(%) |
|-------------------|----------|-------------------|--------------|
| 胃腸障害 | 6 (85.7) | 神経系障害 | 1 (14.3) |
| 悪心 | 6 (85.7) | 浮動性めまい | 1 (14.3) |
| 嘔吐 | 3 (42.9) | 代謝および栄養障害 | 1 (14.3) |
| 便秘 | 2 (28.6) | 食欲減退 | 1 (14.3) |
| 出血性食道炎 | 1 (14.3) | 皮膚および皮下組織障害 | 3 (42.9) |
| 下痢 | 1 (14.3) | 斑状丘疹状皮疹 | 2 (28.6) |
| 口内炎 | 1 (14.3) | そう痒症 | 1 (14.3) |
| 腹痛 | 1 (14.3) | 湿疹 | 1 (14.3) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 3 (42.9) | 臨床検査 | 2 (28.6) |
| 発熱 | 3 (42.9) | 体重減少 | 2 (28.6) |
| 限局性浮腫 | 1 (14.3) | 臨床検査値異常の種類 | 例数(%) |
| 悪寒 | 1 (14.3) | 好中球数減少 | 6 (85.7) |
| 胸部不快感 | 1 (14.3) | 白血球数減少 | 6 (85.7) |
| 口渇 | 1 (14.3) | CD4 リンパ球減少 | 6 (85.7) |
| 感染症および寄生虫症 | 3 (42.9) | 血小板数減少 | 6 (85.7) |
| 鼻咽頭炎 | 2 (28.6) | ヘモグロビン減少 | 5 (71.4) |
| 咽頭炎 | 1 (14.3) | 赤血球数減少 | 3 (42.9) |
| 眼障害 | 1 (14.3) | 血中ビリルビン増加 | 1 (14.3) |
| 眼瞼浮腫 | 1 (14.3) | 血中カリウム減少 | 1 (14.3) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (14.3) | 血中カルシウム減少 | 1 (14.3) |
| 末梢関節炎 | 1 (14.3) | 血中乳酸脱水素酵素増加 | 1 (14.3) |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (14.3) | | |
| 発熱性好中球減少症 | 1 (14.3) | | |
| 貧血 | 1 (14.3) | | |
| 血管障害 | 2 (28.6) | | |
| 低血圧 | 2 (28.6) | | |
| 高血圧 | 1 (14.3) | | |
| ほてり | 1 (14.3) | | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 3 (42.9) | | |
| 低酸素症 | 2 (28.6) | | |
| 睡眠時無呼吸症候群 | 1 (14.3) | | |
| くしゃみ | 1 (14.3) | | |
| 胸水 | 1 (14.3) | | |
| 呼吸困難 | 1 (14.3) | | |
| 心臓障害 | 1 (14.3) | | |
| 洞結節機能不全 | 1 (14.3) | | |

*1: 未治療 CD20 陽性慢性リンパ性白血病患者を対象とした、IDEC-C2B8 とフルダラビンリン酸エステル及びシクロホスファミド水和物の併用療法 (FCR 療法) による臨床第Ⅱ相試験 (試験番号: IDEC-C2B8-CL1)

*2: 副作用、臨床検査値異常は、MedDRA(ver.19.1)基本語 (PT) による読替えを行い集計した (網掛け部は器官別大分類 (SOC))。

*3: 本剤との因果関係に限らず、FCR 療法で発現した副作用を集計した。

◆インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液及びイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液投与の前投与としてリツキシマブの投与を行った臨床試験*1における副作用発現状況一覧表

| | |
|-----------|-------|
| 調査症例数 | 55例 |
| 副作用の発現症例数 | 51例 |
| 副作用の発現件数 | 440件 |
| 副作用発現率 | 92.7% |

| 副作用の種類*2 | 例数 | (%) |
|---------------|----|---------|
| 感染症および寄生虫症 | 11 | (20.0%) |
| 鼻咽喉頭炎 | 4 | (7.3%) |
| 膀胱炎 | 2 | (3.6%) |
| 単純ヘルペス | 2 | (3.6%) |
| 带状疱疹 | 2 | (3.6%) |
| 慢性気管支炎 | 1 | (1.8%) |
| 感染 | 1 | (1.8%) |
| 咽喉頭炎 | 1 | (1.8%) |
| 肺炎 | 1 | (1.8%) |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 | (1.8%) |
| 発熱性好中球減少症 | 1 | (1.8%) |
| 代謝および栄養障害 | 13 | (23.6%) |
| 食欲不振 | 6 | (10.9%) |
| 低アルブミン血症 | 4 | (7.3%) |
| 高Ca血症 | 2 | (3.6%) |
| 高K血症 | 1 | (1.8%) |
| 高リン酸塩血症 | 1 | (1.8%) |
| 低Na血症 | 1 | (1.8%) |
| 精神障害 | 3 | (5.5%) |
| 不眠症 | 3 | (5.5%) |
| 神経系障害 | 13 | (23.6%) |
| 頭痛 | 9 | (16.4%) |
| 浮動性めまい | 3 | (5.5%) |
| 傾眠 | 2 | (3.6%) |
| 顔面神経麻痺 | 1 | (1.8%) |
| 眼障害 | 2 | (3.6%) |
| アレルギー性結膜炎 | 1 | (1.8%) |
| 眼の障害 | 1 | (1.8%) |
| 耳および迷路障害 | 1 | (1.8%) |
| 感音性難聴 | 1 | (1.8%) |
| 心臓障害 | 2 | (3.6%) |
| 動悸 | 1 | (1.8%) |
| 心室性期外収縮 | 1 | (1.8%) |
| 血管障害 | 8 | (14.5%) |
| 潮紅 | 3 | (5.5%) |
| ほてり | 2 | (3.6%) |
| 高血圧 | 2 | (3.6%) |
| 末梢冷感 | 1 | (1.8%) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 21 | (38.2%) |
| 咽喉不快感 | 7 | (12.7%) |
| 咳嗽 | 4 | (7.3%) |
| 咽喉頭疼痛 | 4 | (7.3%) |
| 呼吸困難 | 3 | (5.5%) |
| 鼻出血 | 3 | (5.5%) |
| 上気道の炎症 | 3 | (5.5%) |
| 鼻閉 | 2 | (3.6%) |

| 副作用の種類*2 | 例数 | (%) |
|---------------|----|---------|
| アレルギー性鼻炎 | 2 | (3.6%) |
| 息詰まり感 | 1 | (1.8%) |
| 胃腸障害 | 23 | (41.8%) |
| 便秘 | 9 | (16.4%) |
| 下痢 | 5 | (9.1%) |
| 悪心 | 4 | (7.3%) |
| 口内炎 | 4 | (7.3%) |
| 胃不快感 | 3 | (5.5%) |
| 腹痛 | 2 | (3.6%) |
| 消化不良 | 2 | (3.6%) |
| 上腹部痛 | 1 | (1.8%) |
| 鼓腸 | 1 | (1.8%) |
| 胃炎 | 1 | (1.8%) |
| 萎縮性胃炎 | 1 | (1.8%) |
| 歯肉痛 | 1 | (1.8%) |
| 痔出血 | 1 | (1.8%) |
| 痔核 | 1 | (1.8%) |
| 肛門周囲痛 | 1 | (1.8%) |
| 逆流性食道炎 | 1 | (1.8%) |
| 嘔吐 | 1 | (1.8%) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 22 | (40.0%) |
| 蕁麻疹 | 7 | (12.7%) |
| 皮下出血 | 3 | (5.5%) |
| 発疹 | 3 | (5.5%) |
| アレルギー性皮膚炎 | 2 | (3.6%) |
| 多汗症 | 2 | (3.6%) |
| 点状出血 | 2 | (3.6%) |
| 接触性皮膚炎 | 1 | (1.8%) |
| 皮膚乾燥 | 1 | (1.8%) |
| 色素沈着障害 | 1 | (1.8%) |
| そう痒症 | 1 | (1.8%) |
| 皮膚剥脱 | 1 | (1.8%) |
| 皮膚病変 | 1 | (1.8%) |
| 限局性蕁麻疹 | 1 | (1.8%) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 2 | (3.6%) |
| 関節痛 | 1 | (1.8%) |
| 筋痛 | 1 | (1.8%) |
| 腎および尿路障害 | 3 | (5.5%) |
| 血尿 | 3 | (5.5%) |
| 全身障害および投与局所様態 | 27 | (49.1%) |
| 発熱 | 11 | (20.0%) |
| 倦怠感 | 10 | (18.2%) |
| 悪寒 | 4 | (7.3%) |
| 疲労 | 4 | (7.3%) |
| 熱感 | 3 | (5.5%) |
| 胸部不快感 | 1 | (1.8%) |

| 副作用の種類*2 | 例数 | (%) |
|-------------|----|---------|
| 胸痛 | 1 | (1.8%) |
| 注入に関連した反応 | 1 | (1.8%) |
| 口渇 | 1 | (1.8%) |
| 臨床検査 | 42 | (76.4%) |
| リンパ球数減少 | 37 | (67.3%) |
| 白血球数減少 | 33 | (60.0%) |
| 血小板数減少 | 30 | (54.5%) |
| 好中球数減少 | 29 | (52.7%) |
| ヘモグロビン減少 | 23 | (41.8%) |
| ヘマトクリット減少 | 20 | (36.4%) |
| 赤血球数減少 | 18 | (32.7%) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 12 | (21.8%) |

| 副作用の種類*2 | 例数 | (%) |
|--------------|----|---------|
| ALT (GPT) 上昇 | 7 | (12.7%) |
| 血中ビリルビン増加 | 7 | (12.7%) |
| AST (GOT) 上昇 | 6 | (10.9%) |
| 尿中血陽性 | 6 | (10.9%) |
| Al-P 上昇 | 4 | (7.3%) |
| 総蛋白減少 | 4 | (7.3%) |
| 血中クレアチニン増加 | 3 | (5.5%) |
| 血中アルブミン減少 | 1 | (1.8%) |
| 血中免疫グロブリンM減少 | 1 | (1.8%) |
| 血中尿素増加 | 1 | (1.8%) |
| 血中尿酸増加 | 1 | (1.8%) |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 1 | (1.8%) |

*1: 国内の臨床第 I 相試験及び第 II 相試験で認められた副作用(リツキシマブとの因果関係が否定されなかった有害事象)を合算した。

*2: 副作用名は MedDRA/J version8.1 の基本語(PT)にて表記した(網掛け部は器官別大分類(SOC))。

【対象疾患:多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎】

◆多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎患者を対象とした海外臨床試験（シクロホスファミド水和物を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験：RAVE 試験*1）で、10%以上の高頻度で発現した有害事象

| 有害事象 | リツキシマブ n=99 | シクロホスファミド n=98 |
|------------------------------------|--|--------------------------------------|
| 感染症および寄生虫症 感染症*2) | 61 (61.6%) | 46 (46.9%) |
| 胃腸障害 悪心 下痢 | 18 (18.2%) 17 (17.2%) | 20 (20.4%) 12 (12.2%) |
| 神経系障害 頭痛 | 17 (17.2%) | 19 (19.4%) |
| 筋骨格系および結合組織障害 筋痙攣 関節痛 | 17 (17.2%) 13 (13.1%) | 15 (15.3%) 9 (9.2%) |
| 血液およびリンパ系障害 貧血 白血球減少症 | 16 (16.2%) 10 (10.1%) | 20 (20.4%) 26 (26.5%) |
| 一般全身障害および投与部位症状 末梢性浮腫 疲労 | 16 (16.2%) 13 (13.1%) | 6 (6.1%) 21 (21.4%) |
| 精神障害 不眠症 | 14 (14.1%) | 12 (12.2%) |
| 臨床検査 ALT 増加 | 13 (13.1%) | 15 (15.3%) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 咳嗽 鼻出血 呼吸困難 | 13 (13.1%) 11 (11.1%) 10 (10.1%) | 11 (11.2%) 6 (6.1%) 11 (11.2%) |
| 血管系障害 高血圧 | 12 (12.1%) | 5 (5.1%) |
| 免疫系障害 輸注関連反応*3) | 12 (12.1%) | 11 (11.2%) |
| 皮膚および皮下組織障害 発疹 | 10 (10.1%) | 17 (17.3%) |

*1:試験デザイン上、最良の医学的判断によるクロスオーバー及び治療が許可されていた。各群の 13 例が試験期間の 6 ヶ月中に第 2 治療を受けた。

*2:リツキシマブ群で最も多かった感染症は上気道感染、尿路感染、带状疱疹であった。

*3:リツキシマブ群で最も報告が多かった有害事象名はサイトカイン放出症候群、潮紅、咽喉刺激感、振戦であった。

なお、多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎に関する国内での臨床試験データはない。

【対象疾患:難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)】

◆小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(頻回再発型又はステロイド依存性)を対象として国内で行われた臨床試験*における副作用発現状況一覧表
(安全性評価対象:54例)

| 副作用の種類 | 例数 (%) | 副作用の種類 | 例数 (%) | 副作用の種類 | 例数 (%) |
|-------------------|-----------|---------------|-----------|---------------|----------|
| 胃腸障害 | | 急性扁桃炎 | 1 (1.9) | 咳嗽 | 5 (9.3) |
| 下痢 | 5 (9.3) | 口腔ヘルペス | 1 (1.9) | 喘息 | 3 (5.6) |
| 口内炎 | 5 (9.3) | 歯肉感染 | 1 (1.9) | 口腔咽頭痛 | 2 (3.7) |
| 口唇炎 | 4 (7.4) | 単純ヘルペス | 1 (1.9) | 鼻出血 | 2 (3.7) |
| 腹痛 | 4 (7.4) | 尿道炎 | 1 (1.9) | くしゃみ | 1 (1.9) |
| 嘔吐 | 4 (7.4) | 肺炎 | 1 (1.9) | 呼吸障害 | 1 (1.9) |
| 悪心 | 3 (5.6) | 皮膚真菌感染 | 1 (1.9) | 睡眠時無呼吸症候群 | 1 (1.9) |
| 胃炎 | 2 (3.7) | 慢性副鼻腔炎 | 1 (1.9) | 低酸素症 | 1 (1.9) |
| 歯肉炎 | 2 (3.7) | 毛包炎 | 1 (1.9) | 鼻漏 | 1 (1.9) |
| 便秘 | 2 (3.7) | 扁桃炎 | 1 (1.9) | 傷害、中毒および処置合併症 | |
| 逆流性食道炎 | 1 (1.9) | 膀胱炎 | 1 (1.9) | 節足動物刺傷 | 5 (9.3) |
| 口腔内痛 | 1 (1.9) | 肝胆道系障害 | | 擦過傷 | 3 (5.6) |
| 歯肉腫脹 | 1 (1.9) | 胆嚢ポリープ | 1 (1.9) | 軟部組織損傷 | 3 (5.6) |
| 上腹部痛 | 1 (1.9) | 眼障害 | | 関節捻挫 | 2 (3.7) |
| 腸炎 | 1 (1.9) | 結膜炎 | 10 (18.5) | 手骨折 | 1 (1.9) |
| 一般・全身症状および投与部位の状況 | | アレルギー性結膜炎 | 3 (5.6) | 爪裂離 | 1 (1.9) |
| 発熱 | 9 (16.7) | 眼充血 | 1 (1.9) | 動物咬傷 | 1 (1.9) |
| 倦怠感 | 3 (5.6) | 眼瞼浮腫 | 1 (1.9) | 心臓障害 | |
| 熱感 | 3 (5.6) | 結膜充血 | 1 (1.9) | 頻脈 | 4 (7.4) |
| 顔面痛 | 2 (3.7) | 水晶体混濁 | 1 (1.9) | 動悸 | 1 (1.9) |
| 低体温 | 2 (3.7) | 網膜静脈閉塞 | 1 (1.9) | 神経系障害 | |
| 胸部不快感 | 1 (1.9) | 緑内障 | 1 (1.9) | 頭痛 | 6 (11.1) |
| 末梢性浮腫 | 1 (1.9) | 瞼板腺炎 | 1 (1.9) | 感覚障害 | 1 (1.9) |
| 感染症及び寄生虫症 | | 霰粒腫 | 1 (1.9) | 感覚鈍麻 | 1 (1.9) |
| 上気道感染 | 32 (59.3) | 筋骨格系および結合組織障害 | | 頭部不快感 | 1 (1.9) |
| 鼻咽頭炎 | 15 (27.8) | 関節痛 | 4 (7.4) | 味覚異常 | 1 (1.9) |
| 胃腸炎 | 14 (25.9) | 背部痛 | 3 (5.6) | 腎および尿路障害 | |
| 咽頭炎 | 9 (16.7) | 四肢痛 | 2 (3.7) | 血尿 | 1 (1.9) |
| インフルエンザ | 8 (14.8) | 関節炎 | 1 (1.9) | 出血性膀胱炎 | 1 (1.9) |
| 麦粒腫 | 7 (13.0) | 関節可動域低下 | 1 (1.9) | 生食系および乳房障害 | |
| 膿痂疹 | 6 (11.1) | 筋肉痛 | 1 (1.9) | 女性化乳房 | 1 (1.9) |
| 気管支炎 | 4 (7.4) | 筋膜炎 | 1 (1.9) | 精神障害 | |
| 爪囲炎 | 4 (7.4) | 頸部痛 | 1 (1.9) | チック | 1 (1.9) |
| H1N1 インフルエンザ | 3 (5.6) | 脊椎すべり症 | 1 (1.9) | 代謝および栄養障害 | |
| 外耳炎 | 3 (5.6) | 血液およびリンパ系障害 | | 高尿酸血症 | 8 (14.8) |
| 中耳炎 | 3 (5.6) | リンパ節炎 | 1 (1.9) | 眼球乾燥 | 1 (1.9) |
| 伝染性軟属腫 | 3 (5.6) | 血管障害 | | 耐糖能障害 | 1 (1.9) |
| 急性中耳炎 | 2 (3.7) | 高血圧 | 12 (22.2) | 中心性肥満 | 1 (1.9) |
| 口腔カンジダ症 | 2 (3.7) | 潮紅 | 5 (9.3) | 低蛋白血症 | 1 (1.9) |
| 帯状疱疹 | 2 (3.7) | ほてり | 2 (3.7) | 糖尿病 | 1 (1.9) |
| 鼻炎 | 2 (3.7) | 呼吸器・胸郭および縦隔障害 | | 内分泌障害 | |
| 蜂巣炎 | 2 (3.7) | 呼吸困難 | 8 (14.8) | クッシング様 | 3 (5.6) |
| 外陰部炎 | 1 (1.9) | 口腔咽頭不快感 | 6 (11.1) | 副腎機能不全 | 1 (1.9) |

(前ページより続き)

| 副作用の種類 | 例数 (%) | 副作用の種類 | 例数 (%) | 副作用の種類 | 例数 (%) |
|-------------|-----------|------------------|-----------|----------------|---------|
| 皮膚および皮下組織障害 | | 脂漏性皮膚炎 | 1 (1.9) | 体重増加 | 5 (9.3) |
| 湿疹 | 10 (18.5) | 手掌紅斑 | 1 (1.9) | 血小板数減少 | 4 (7.4) |
| そう痒症 | 6 (11.1) | 色素沈着障害 | 1 (1.9) | 白血球数増加 | 4 (7.4) |
| 皮脂欠乏性湿疹 | 6 (11.1) | 爪の障害 | 1 (1.9) | 血中カリウム増加 | 2 (3.7) |
| ざ瘡 | 5 (9.3) | 皮膚線条 | 1 (1.9) | ヘモグロビン減少 | 1 (1.9) |
| アトピー性皮膚炎 | 5 (9.3) | 皮膚嚢腫 | 1 (1.9) | ヘモグロビン増加 | 1 (1.9) |
| 発疹 | 5 (9.3) | 皮膚反応 | 1 (1.9) | 眼圧上昇 | 1 (1.9) |
| 皮膚乾燥 | 5 (9.3) | 免疫系障害 | | 血小板数増加 | 1 (1.9) |
| 脱毛症 | 4 (7.4) | 季節性アレルギー | 4 (7.4) | 血中カリウム減少 | 1 (1.9) |
| 蕁麻疹 | 4 (7.4) | 良性・悪性および詳細不明の新生物 | | 血中 CPK 増加 | 1 (1.9) |
| 紅色汗疹 | 3 (5.6) | 皮膚乳頭腫 | 1 (1.9) | 血中ビリルビン増加 | 1 (1.9) |
| 接触性皮膚炎 | 2 (3.7) | 臨床検査値異常 | | 血中リン減少 | 1 (1.9) |
| 多汗症 | 2 (3.7) | C-反応性蛋白増加 | 22 (40.7) | 血中尿素増加 | 1 (1.9) |
| 嵌入爪 | 2 (3.7) | ALT 増加 | 14 (25.9) | 血中免疫グロブリン A 減少 | 1 (1.9) |
| ばら色靴擦疹 | 1 (1.9) | 好酸球数増加 | 11 (20.4) | 血中免疫グロブリン G 増加 | 1 (1.9) |
| ひび・あかぎれ | 1 (1.9) | 好中球数減少 | 9 (16.7) | 血中免疫グロブリン M 減少 | 1 (1.9) |
| 眼瞼炎 | 1 (1.9) | 白血球数減少 | 9 (16.7) | 心電図異常 | 1 (1.9) |
| 紅斑 | 1 (1.9) | AST 増加 | 5 (9.3) | | |

*: 国内臨床第Ⅲ相試験(多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験)及びリツキシマブの薬物動態試験で認められた副作用(リツキシマブとの因果関係が否定されなかった有害事象)を合算した。副作用名は MedDRA/J version14.0 の基本語(PT)にて表記した(網掛け部は器官別大分類(SOC))。

【対象疾患：全身性強皮症】

◆国内臨床第Ⅱ相試験における副作用発現状況一覧表

全身性強皮症を対象にした国内臨床第Ⅱ相試験は第1クール(二重盲検:本剤又はプラセボを投与)及び第2クール(非盲検:本剤投与)から構成され、第1クールを完了し安全性上の懸念事項がない患者は第2クールに移行可能とした。

◇第1クール(投与24週後まで)*

| 副作用の種類 | リツキシマブ群(n=28) | | | | | プラセボ投与群(n=26) | | | | |
|------------|---------------|------------|--------------|---|---|---------------|-------------|-------------|---|---|
| | 合計 | Grade | | | | 合計 | Grade | | | |
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | 発現例数(%) | | | | | | | | | |
| 感染症および寄生虫症 | | | | | | | | | | |
| 膀胱炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.8) | 0 | 1 (3.8) | 0 | 0 |
| せつ | 1 (3.6) | 0 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸炎 | 1 (3.6) | 0 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 帯状疱疹 | 1 (3.6) | 0 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 上咽頭炎 | 11 (39.3) | 1 (3.6) | 10 (35.7) | 0 | 0 | 10 (38.5) | 4 (15.4) | 6 (23.1) | 0 | 0 |
| 爪囲炎 | 1 (3.6) | 0 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 2 (7.7) | 0 | 2 (7.7) | 0 | 0 |
| 腎盂腎炎 | 1 (3.6) | 0 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 副鼻腔炎 | 1 (3.6) | 0 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| | リツキンマブ群(n=28) | | | | | プラセボ投与群(n=26) | | | | |
|--------------------------------|---------------|------------|------------|------------|---|---------------|------------|------------|------------|---|
| | 合計 | Grade | | | | 合計 | Grade | | | |
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 副作用の種類 | 発現例数(%) | | | | | | | | | |
| 外陰部腔カンジダ症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.8) | 0 | 1 (3.8) | 0 | 0 |
| 四肢膿瘍 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.8) | 0 | 1 (3.8) | 0 | 0 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | | | | | | | | | | |
| 皮膚乳頭腫 | 1 (3.6) | 0 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | | | | | | | | | | |
| 貧血 | 1 (3.6) | 0 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 2 (7.7) | 1 (3.8) | 1 (3.8) | 0 | 0 |
| リンパ節症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.8) | 1 (3.8) | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | | | | | | | | | | |
| 腹痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.8) | 1 (3.8) | 0 | 0 | 0 |
| 口角口唇炎 | 1 (3.6) | 0 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 下痢 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.8) | 1 (3.8) | 0 | 0 | 0 |
| 口内炎 | 1 (3.6) | 0 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | | | | | | | |
| 倦怠感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.8) | 1 (3.8) | 0 | 0 | 0 |
| 臨床検査 | | | | | | | | | | |
| 血中免疫グロブリンA減少 | 1 (3.6) | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| C-反応性蛋白増加 | 3 (10.7) | 2 (7.1) | 1 (3.6) | 0 | 0 | 2 (7.7) | 2 (7.7) | 0 | 0 | 0 |
| リンパ球数減少 | 2 (7.1) | 0 | 1 (3.6) | 1 (3.6) | 0 | 1 (3.8) | 0 | 1 (3.8) | 0 | 0 |
| 好中球数減少 | 3 (10.7) | 0 | 2 (7.1) | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 白血球数減少 | 3 (10.7) | 0 | 2 (7.1) | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肝酵素上昇 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (7.7) | 0 | 1 (3.8) | 1 (3.8) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | | | | | | | | |
| 接触皮膚炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.8) | 1 (3.8) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚潰瘍 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.8) | 0 | 1 (3.8) | 0 | 0 |

副作用名は MedDRA/J version 22.0 の基本語 (PT) にて表記した (網掛け部は器官別大分類 (SOC))。

期間中に複数回発現した事象については、最大 Grade でカウントした。

* : 第 1 クールの用法・用量は本剤 375 mg/m² 又はプラセボを 1 週間間隔で 4 回点滴静脈内投与することと設定した。

◇第2クール(投与24週後から投与48週後まで)*

| | リツキシマブ群(n=26) (第1、2クール本剤投与) | | | | | プラセボ投与群(n=20) (第1クールプラセボ、第2クール本剤投与) | | | | |
|-------------------|--------------------------------|-------------|-------------|---|---|--|------------|-------------|------------|---|
| | 合計 | Grade | | | | 合計 | Grade | | | |
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 副作用の種類 | 副作用発現例数(%) | | | | | | | | | |
| 感染症および寄生虫症 | | | | | | | | | | |
| 蜂巣炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 1 (5.0) | 0 | 0 |
| 胃腸炎 | 1 (3.8) | 0 | 1 (3.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 帯状疱疹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 1 (5.0) | 0 | 0 |
| 上咽頭炎 | 11 (42.3) | 3 (11.5) | 8 (30.8) | 0 | 0 | 8 (40.0) | 0 | 8 (40.0) | 0 | 0 |
| 爪囲炎 | 1 (3.8) | 0 | 1 (3.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肺炎球菌性肺炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 |
| 四肢膿瘍 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 1 (5.0) | 0 | 0 |
| 感染性皮膚嚢腫 | 1 (3.8) | 0 | 1 (3.8) | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 1 (5.0) | 0 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | | | | | | | |
| 倦怠感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 1 (5.0) | 0 | 0 |
| 発熱 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (5.0) | 0 | 0 | 0 |
| 臨床検査 | | | | | | | | | | |
| 血中免疫グロブリンG減少 | 1 (3.8) | 1 (3.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| C-反応性蛋白増加 | 1 (3.8) | 0 | 1 (3.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血小板減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (5.0) | 0 | 0 | 0 |
| 白血球数減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 1 (5.0) | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | | | | | | | | |
| ご瘡 | 1 (3.8) | 0 | 1 (3.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 多汗症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 |

副作用名は MedDRA/J version 22.0 の基本語 (PT) にて表記した (網掛け部は器官別大分類 (SOC))。

期間中に複数回発現した事象については、最大 Grade でカウントした。

*: 第2クールの用法・用量は両群ともに本剤 375 mg/m²を1週間間隔で4回点滴静脈内投与することと設定した。

【対象疾患：難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡】

◆国内臨床第Ⅱ相試験における副作用発現状況一覧表

◇副作用一覧

n=20

| 副作用の種類 | 例数 | (%) | 副作用の種類 | 例数 | (%) |
|-------------------|----|-------|--------------------|----|--------|
| 心障害 | 1 | (5.0) | 傷害、中毒および処置合併症 | 1 | (5.0) |
| 動悸 | 1 | (5.0) | 注入に伴う反応 | 1 | (5.0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 | (5.0) | 臨床検査 | 2 | (10.0) |
| 発熱 | 1 | (5.0) | γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 | (5.0) |
| 免疫系障害 | 1 | (5.0) | 免疫グロブリン減少 | 1 | (5.0) |
| 低γグロブリン血症 | 1 | (5.0) | | | |
| 感染症および寄生虫症 | 1 | (5.0) | | | |
| 肺炎 | 1 | (5.0) | | | |

副作用名は MedDRA/J version 22.0 の基本語 (PT) にて表記した (網掛け部は器官別大分類 (SOC))。

◆海外臨床第Ⅲ相試験における副作用発現状況一覧表

◇副作用一覧

| 副作用の種類 | リツキシマブ群 (n=67) | | MMF群 (n=68) | |
|-------------------|-------------------|------|----------------|------|
| | 例数 | % | 例数 | % |
| 血液およびリンパ系障害 | 7 | 10.4 | 2 | 2.9 |
| 白血球増加症 | 1 | 1.5 | 0 | 0 |
| 白血球減少症 | 1 | 1.5 | 0 | 0 |
| 単球減少症 | 1 | 1.5 | 0 | 0 |
| 好中球減少症 | 1 | 1.5 | 0 | 0 |
| 血小板減少症 | 0 | 0 | 1 | 1.5 |
| 心臓障害 | 0 | 0 | 1 | 1.5 |
| 心血管障害 | 0 | 0 | 1 | 1.5 |
| 眼障害 | 0 | 0 | 2 | 2.9 |
| 霧視 | 0 | 0 | 1 | 1.5 |
| 視力障害 | 0 | 0 | 1 | 1.5 |
| 胃腸障害 | 4 | 6.0 | 9 | 13.2 |
| 下痢 | 1 | 1.5 | 4 | 5.9 |
| 悪心 | 2 | 3.0 | 2 | 2.9 |
| 腹痛 | 2 | 3.0 | 1 | 1.5 |
| 便秘 | 0 | 0 | 2 | 2.9 |
| 腹部不快感 | 0 | 0 | 1 | 1.5 |
| 上腹部痛 | 0 | 0 | 1 | 1.5 |
| 裂肛 | 0 | 0 | 1 | 1.5 |
| 消化不良 | 0 | 0 | 1 | 1.5 |
| 嘔吐 | 1 | 1.5 | 0 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 4 | 6.0 | 8 | 11.8 |
| 疲労 | 3 | 4.5 | 1 | 1.5 |
| 無力症 | 1 | 1.5 | 2 | 2.9 |
| 末梢性浮腫 | 0 | 0 | 3 | 4.4 |
| 悪寒 | 0 | 0 | 1 | 1.5 |
| インフルエンザ様疾患 | 0 | 0 | 1 | 1.5 |
| 末梢腫脹 | 0 | 0 | 1 | 1.5 |
| 肝胆道系障害 | 0 | 0 | 1 | 1.5 |
| 肝炎 | 0 | 0 | 1 | 1.5 |
| 感染症および寄生虫症 | 10 | 14.9 | 11 | 16.2 |
| 上気道感染 | 3 | 4.5 | 1 | 1.5 |
| 帯状疱疹 | 2 | 3.0 | 1 | 1.5 |
| 口腔カンジダ症 | 1 | 1.5 | 2 | 2.9 |
| インフルエンザ | 1 | 1.5 | 1 | 1.5 |

| 副作用の種類 | リツキシマブ群 (n=67) | | MMF群 (n=68) | |
|---------------|-------------------|------|----------------|-----|
| | 例数 | % | 例数 | % |
| 肺炎 | 1 | 1.5 | 1 | 1.5 |
| 鼻炎 | 0 | 0 | 2 | 2.9 |
| 感染性滑液包炎 | 1 | 1.5 | 0 | 0 |
| 蜂巣炎 | 1 | 1.5 | 0 | 0 |
| 膀胱炎 | 0 | 0 | 1 | 1.5 |
| 毛包炎 | 1 | 1.5 | 0 | 0 |
| 口腔ヘルペス | 0 | 0 | 1 | 1.5 |
| 咽頭炎 | 0 | 0 | 1 | 1.5 |
| ヘルペス性直腸炎 | 0 | 0 | 1 | 1.5 |
| 気道感染 | 0 | 0 | 1 | 1.5 |
| 皮膚細菌感染 | 0 | 0 | 1 | 1.5 |
| 皮膚カンジダ | 1 | 1.5 | 0 | 0 |
| 尿路感染 | 0 | 0 | 1 | 1.5 |
| ウイルス性上気道感染 | 1 | 1.5 | 0 | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 14 | 20.9 | 5 | 7.4 |
| 注入に伴う反応 | 14 | 20.9 | 4 | 5.9 |
| サンバーン | 0 | 0 | 1 | 1.5 |
| 臨床検査 | 1 | 1.5 | 3 | 4.4 |
| トランスアミナーゼ上昇 | 0 | 0 | 2 | 2.9 |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 0 | 0 | 1 | 1.5 |
| 肝酵素上昇 | 1 | 1.5 | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 4 | 6.0 | 2 | 2.9 |
| 高アミラーゼ血症 | 0 | 0 | 2 | 2.9 |
| 高カリウム血症 | 2 | 3.0 | 0 | 0 |
| 食欲減退 | 1 | 1.5 | 0 | 0 |
| 高血糖 | 1 | 1.5 | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 | 1.5 | 3 | 4.4 |
| 関節痛 | 1 | 1.5 | 1 | 1.5 |
| 筋痙縮 | 1 | 1.5 | 1 | 1.5 |
| 筋肉痛 | 1 | 1.5 | 0 | 0 |
| 顎痛 | 0 | 0 | 1 | 1.5 |
| 神経系障害 | 5 | 7.5 | 5 | 7.4 |
| 頭痛 | 4 | 6.0 | 0 | 0 |
| 浮動性めまい | 1 | 1.5 | 1 | 1.5 |
| 感覚鈍麻 | 0 | 0 | 2 | 2.9 |
| 記憶障害 | 0 | 0 | 1 | 1.5 |

| 副作用の種類 | リツキシマブ群 (n=67) | | MMF群 (n=68) | |
|---------------|-------------------|-----|----------------|-----|
| | 例数 | % | 例数 | % |
| 片頭痛 | 0 | 0 | 1 | 1.5 |
| 失神 | 1 | 1.5 | 0 | 0 |
| 精神障害 | 2 | 3.0 | 3 | 4.4 |
| 不眠症 | 0 | 0 | 2 | 2.9 |
| 睡眠障害 | 2 | 3.0 | 0 | 0 |
| うつ病 | 0 | 0 | 1 | 1.5 |
| 腎および尿路障害 | 0 | 0 | 1 | 1.5 |
| 尿閉 | 0 | 0 | 1 | 1.5 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 | 1.5 | 3 | 4.4 |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 0 | 0 | 1 | 1.5 |
| 咳嗽 | 0 | 0 | 1 | 1.5 |

| 副作用の種類 | リツキシマブ群 (n=67) | | MMF群 (n=68) | |
|-------------|-------------------|-----|----------------|-----|
| | 例数 | % | 例数 | % |
| 労作性呼吸困難 | 0 | 0 | 1 | 1.5 |
| 鼻中隔穿孔 | 1 | 1.5 | 0 | 0 |
| 肺うっ血 | 0 | 0 | 1 | 1.5 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 | 0.0 | 5 | 7.4 |
| 脱毛症 | 0 | 0 | 3 | 4.4 |
| 皮膚炎 | 0 | 0 | 1 | 1.5 |
| 老人性紫斑 | 0 | 0 | 1 | 1.5 |
| 皮膚潰瘍 | 0 | 0 | 1 | 1.5 |
| 血管障害 | 1 | 1.5 | 0 | 0 |
| 低血圧 | 1 | 1.5 | 0 | 0 |

副作用、臨床検査値異常は、MedDRA(ver.21.1)基本語(PT)による読替えを行い集計した(網掛け部は器官別大分類(SOC))。

【視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防】

◆国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験における副作用発現状況一覧表

◇副作用一覧

| 副作用の種類 | リツキシマブ群 (n=19) | | プラセボ群 (n=19) | |
|--------------------------------|-------------------|------|-----------------|------|
| | 例数 | % | 例数 | % |
| 感染症および寄生虫症 | 10 | 52.6 | 8 | 42.1 |
| インフルエンザ | 0 | 0 | 1 | 5.3 |
| トリコモナス外陰膺炎 | 1 | 5.3 | 0 | 0 |
| マラセチア感染 | 0 | 0 | 1 | 5.3 |
| 胃腸炎 | 0 | 0 | 1 | 5.3 |
| 咽頭炎 | 2 | 10.5 | 0 | 0 |
| 外陰部膺カンジダ症 | 0 | 0 | 1 | 5.3 |
| 気管支炎 | 0 | 0 | 2 | 10.5 |
| 結膜炎 | 2 | 10.5 | 0 | 0 |
| 歯肉炎 | 1 | 5.3 | 0 | 0 |
| 上咽頭炎 | 5 | 26.3 | 4 | 21.1 |
| 足部白癬 | 1 | 5.3 | 0 | 0 |
| 爪の皮膚糸状菌症 | 1 | 5.3 | 1 | 5.3 |
| 爪感染 | 1 | 5.3 | 0 | 0 |
| 尿路感染 | 1 | 5.3 | 0 | 0 |
| 肺炎 | 0 | 0 | 1 | 5.3 |
| 副鼻腔炎 | 1 | 5.3 | 0 | 0 |
| 蜂巣炎 | 2 | 10.5 | 0 | 0 |
| 癩風 | 0 | 0 | 1 | 5.3 |
| 膀胱炎 | 2 | 10.5 | 1 | 5.3 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む) | 1 | 5.3 | 0 | 0 |
| 子宮癌 | 1 | 5.3 | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 3 | 15.8 | 0 | 0 |
| 食欲減退 | 1 | 5.3 | 0 | 0 |
| 低ナトリウム血症 | 1 | 5.3 | 0 | 0 |
| 低血糖 | 1 | 5.3 | 0 | 0 |
| 精神障害 | 0 | 0 | 1 | 5.3 |
| 不眠症 | 0 | 0 | 1 | 5.3 |
| 神経系障害 | 4 | 21.1 | 1 | 5.3 |
| 下肢静止不能症候群 | 1 | 5.3 | 0 | 0 |
| 頭痛 | 2 | 10.5 | 1 | 5.3 |

| 副作用の種類 | リツキシマブ群 (n=19) | | プラセボ群 (n=19) | |
|---------------|-------------------|------|-----------------|------|
| | 例数 | % | 例数 | % |
| 味覚異常 | 1 | 5.3 | 0 | 0 |
| 眼障害 | 3 | 15.8 | 0 | 0 |
| 眼脂 | 1 | 5.3 | 0 | 0 |
| 結膜充血 | 1 | 5.3 | 0 | 0 |
| 結膜出血 | 1 | 5.3 | 0 | 0 |
| 緑内障 | 1 | 5.3 | 0 | 0 |
| 血管障害 | 1 | 5.3 | 1 | 5.3 |
| 高血圧 | 0 | 0 | 1 | 5.3 |
| 潮紅 | 1 | 5.3 | 0 | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 | 10.5 | 1 | 5.3 |
| 喉頭不快感 | 0 | 0 | 1 | 5.3 |
| 上気道の炎症 | 2 | 10.5 | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 3 | 15.8 | 5 | 26.3 |
| 悪心 | 1 | 5.3 | 0 | 0 |
| 下痢 | 1 | 5.3 | 4 | 21.1 |
| 口内炎 | 0 | 0 | 2 | 10.5 |
| 嘔吐 | 1 | 5.3 | 0 | 0 |
| 肝胆道系障害 | 0 | 0 | 1 | 5.3 |
| 肝機能異常 | 0 | 0 | 1 | 5.3 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 4 | 21.1 | 2 | 10.5 |
| そう痒症 | 1 | 5.3 | 0 | 0 |
| 円形脱毛症 | 0 | 0 | 1 | 5.3 |
| 紅斑 | 1 | 5.3 | 0 | 0 |
| 湿疹 | 1 | 5.3 | 0 | 0 |
| 脱毛症 | 1 | 5.3 | 0 | 0 |
| 発疹 | 1 | 5.3 | 0 | 0 |
| 皮膚炎 | 0 | 0 | 1 | 5.3 |
| 皮膚乾燥 | 1 | 5.3 | 0 | 0 |
| 皮膚囊腫 | 1 | 5.3 | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 3 | 15.8 | 0 | 0 |
| 関節炎 | 1 | 5.3 | 0 | 0 |

| 副作用の種類 | リツキシマブ群 (n=19) | | プラセボ群 (n=19) | |
|-----------------------|-------------------|------|-----------------|-----|
| | 例数 | % | 例数 | % |
| 関節周囲炎 | 1 | 5.3 | 0 | 0 |
| 筋痙縮 | 1 | 5.3 | 0 | 0 |
| 腎および尿路障害 | 1 | 5.3 | 0 | 0 |
| 膀胱結石 | 1 | 5.3 | 0 | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 1 | 5.3 | 0 | 0 |
| 腫びらん | 1 | 5.3 | 0 | 0 |
| 先天性、家族性および 遺伝性障害 | 0 | 0 | 1 | 5.3 |
| 色覚異常 | 0 | 0 | 1 | 5.3 |
| 一般・全身障害および 投与部位の状態 | 2 | 10.5 | 1 | 5.3 |
| 倦怠感 | 1 | 5.3 | 0 | 0 |
| 発熱 | 2 | 10.5 | 0 | 0 |

| 副作用の種類 | リツキシマブ群 (n=19) | | プラセボ群 (n=19) | |
|----------------------|-------------------|------|-----------------|------|
| | 例数 | % | 例数 | % |
| 疲労 | 0 | 0 | 1 | 5.3 |
| 臨床検査 | 2 | 10.5 | 3 | 15.8 |
| リンパ球数減少 | 2 | 10.5 | 1 | 5.3 |
| 血圧低下 | 0 | 0 | 1 | 5.3 |
| 血中クレアチン ホスホキナーゼ異常 | 0 | 0 | 1 | 5.3 |
| 好中球数減少 | 1 | 5.3 | 0 | 0 |
| 白血球数減少 | 1 | 5.3 | 0 | 0 |
| 傷害、中毒および処置合 併症 | 7 | 36.8 | 0 | 0 |
| 注入に伴う反応 | 7 | 36.8 | 0 | 0 |

副作用、臨床検査値異常は、MedDRA(ver.21.1)基本語(PT)による読替えを行い集計した(網掛け部は器官別大分類(SOC))。

【対象疾患: ABO 血液型不適合腎移植・肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制】

◆ ABO 血液型不適合腎移植時の抗体関連型拒絶反応抑制に関するリツキシマブの一般臨床試験における副作用及び臨床検査値異常の発現頻度

◇ 副作用

| 事象名 | 本剤投与前 (n=20) | 本剤初回投与から 移植前 (n=20) | 移植後から移植 12 週後まで (n=18) | 移植後 12 週後以降 (n=18) |
|--------------------------|-----------------|------------------------|---------------------------|-----------------------|
| | 例数 (%) | | | |
| 感染症及び寄生虫症 | | | | |
| サイトメガロウイルス感染 | 0 | 0 | 3 (17) | 2 (11) |
| サイトメガロウイルス血症 | 0 | 0 | 3 (17) | 0 |
| 尿路感染 | 0 | 0 | 1 (6) | 2 (11) |
| 帯状疱疹 | 0 | 0 | 2 (11) | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 0 | 0 | 0 | 2 (11) |
| 毛包炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (6) |
| 咽頭炎 | 0 | 0 | 1 (6) | 0 |
| 手足口病 | 0 | 0 | 0 | 1 (6) |
| 咽頭炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (6) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | |
| 発熱 | 0 | 8 (40) | 1 (6) | 0 |
| 悪寒 | 0 | 3 (15) | 0 | 0 |
| 倦怠感 | 0 | 2 (10) | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | | | | |
| 嘔吐 | 0 | 2 (10) | 0 | 0 |
| 十二指腸潰瘍 | 0 | 1 (5) | 0 | 0 |
| 小腸出血 | 0 | 1 (5) | 0 | 0 |
| 大腸潰瘍 | 0 | 0 | 0 | 1 (6) |
| 腹部不快感 | 0 | 0 | 1 (6) | 0 |
| 悪心 | 0 | 1 (5) | 0 | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | | |
| 上気道の炎症 | 0 | 0 | 1 (6) | 1 (6) |
| 口腔咽頭不快感 | 0 | 2 (10) | 0 | 0 |
| 呼吸困難 | 0 | 1 (5) | 0 | 0 |
| 神経系障害 | | | | |
| 頭痛 | 0 | 1 (5) | 0 | 0 |
| 感覚鈍麻 | 0 | 1 (5) | 0 | 0 |
| ジストニー | 0 | 0 | 1 (6) | 0 |

| 事象名 | 本剤投与前 (n=20) | 本剤初回投与から 移植前 (n=20) | 移植後から移植 12 週後まで (n=18) | 移植後 12 週後以降 (n=18) |
|-------------|-----------------|------------------------|---------------------------|-----------------------|
| | 例数 (%) | | | |
| ヘルペス後神経痛 | 0 | 0 | 1 (6) | 0 |
| 心臓障害 | | | | |
| 頻脈 | 0 | 1 (5) | 0 | 0 |
| 徐脈 | 0 | 1 (5) | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | | | | |
| 食欲減退 | 0 | 1 (5) | 0 | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | | | | |
| 貧血 | 1 (5) | 0 | 0 | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | | | | |
| 精巣上体炎 | 0 | 0 | 1 (6) | 0 |
| 免疫系障害 | | | | |
| 過敏症 | 0 | 1 (5) | 0 | 0 |
| 血管障害 | | | | |
| ほてり | 0 | 0 | 1 (6) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | | |
| 脱毛症 | 0 | 0 | 0 | 1 (6) |

・「有害事象共通用語規準 ver.4.0. 日本語訳 JCOG 版」を用いて判定。

・網掛け部は器官別大分類(SOC)

【臨床検査値異常（本剤と関連あり）】

例数 (%)

| 事象名 | 本剤投与前 (n=20) | 本剤初回投与から 移植前 (n=20) | 移植後から移植 12 週後まで (n=18) | 移植後 12 週後 以降 (n=18) |
|----------------|-----------------|------------------------|---------------------------|------------------------|
| 血中免疫グロブリン G 減少 | 0 | 14 (70) | 11 (61) | 3 (17) |
| 血中免疫グロブリン M 減少 | 0 | 15 (75) | 9 (50) | 2 (11) |
| 血中免疫グロブリン A 減少 | 0 | 11 (55) | 3 (17) | 1 (6) |
| 白血球数減少 | 0 | 2 (10) | 4 (22) | 9 (50) |
| 好中球数減少 | 0 | 0 | 3 (17) | 6 (33) |
| 血圧上昇 | 0 | 3 (15) | 0 | 0 |
| 尿中蛋白陽性 | 0 | 0 | 1 (6) | 0 |
| ヘマトクリット減少 | 0 | 1 (5) | 0 | 0 |
| ヘモグロビン減少 | 0 | 1 (5) | 0 | 0 |
| 赤血球数減少 | 0 | 1 (5) | 0 | 0 |
| ヘマトクリット増加 | 0 | 0 | 0 | 1 (6) |
| 赤血球数増加 | 0 | 0 | 0 | 1 (6) |
| 血圧低下 | 0 | 1 (5) | 0 | 0 |

・「有害事象共通用語規準 ver.4.0. 日本語訳 JCOG 版」を用いて判定。

【対象疾患:CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫】

臨床第Ⅱ相試験の初回投与症例に発現した非血液毒性 (4 回投与)

n=90

| 器官分類 | 症 状 | グレード1 | | グレード2 | | グレード3 | | 合計 | |
|-------------------|-------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | | 発現数 (例) | 発現率 (%) | 発現数 (例) | 発現率 (%) | 発現数 (例) | 発現率 (%) | 発現数 (例) | 発現率 (%) |
| 何らかの非血液毒性を発現した被験者 | | 49 | 54.4 | 35 | 38.9 | 4 | 4.4 | 88 | 97.8 |
| 一般全身障害 | 発熱 | 39 | 43.3 | 21 | 23.3 | 0 | 0.0 | 60 | 66.7 |
| | 悪寒 (※戦慄を含む) | 21 | 23.3 | 12 | 13.3 | 1 | 1.1 | 34 | 37.8 |
| | 頭痛 | 18 | 20.0 | 3 | 3.3 | 0 | 0.0 | 21 | 23.3 |
| | ほてり | 15 | 16.7 | 1 | 1.1 | 0 | 0.0 | 16 | 17.8 |
| | 多汗 | 11 | 12.2 | 3 | 3.3 | 1 | 1.1 | 15 | 16.7 |
| | 虚脱感 | 11 | 12.2 | 3 | 3.3 | 1 | 1.1 | 15 | 16.7 |
| | 疼痛 | 4 | 4.4 | 1 | 1.1 | 1 | 1.1 | 6 | 6.7 |
| | 浮腫 | 4 | 4.4 | 1 | 1.1 | 0 | 0.0 | 5 | 5.6 |
| | 倦怠感 | 3 | 3.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 3 | 3.3 |
| | 胸痛 | 3 | 3.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 3 | 3.3 |
| | 無力症 | 1 | 1.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 |
| | アナフィラキシー様反応 | 1 | 1.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 |
| | インフルエンザ様症候群 | 1 | 1.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 |
| | 体重増加 | 1 | 1.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 |
| 咽頭浮腫 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 | |
| 心・血管障害 (一般) | 血圧上昇 | 25 | 27.8 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 | 26 | 28.9 |
| | 血圧下降 | 10 | 11.1 | 1 | 1.1 | 0 | 0.0 | 11 | 12.2 |
| 心拍数・心リズム障害 | 頻脈 | 22 | 24.4 | 1 | 1.1 | 0 | 0.0 | 23 | 25.6 |
| | 心悸亢進 | 2 | 2.2 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 2.2 |
| | 不整脈 | 1 | 1.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 |
| 血管 (心臓外) 障害 | 潮紅 (フラッシング) | 3 | 3.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 3 | 3.3 |
| | 血管拡張 | 3 | 3.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 3 | 3.3 |
| | 末梢性虚血 | 1 | 1.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 |
| 中枢・末梢神経系障害 | 眩暈 | 1 | 1.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 |
| | 異常感覚 | 1 | 1.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 |
| 消化器系障害 | 嘔吐 | 0 | 0.0 | 10 | 11.1 | 0 | 0.0 | 10 | 11.1 |
| | 悪心 (嘔気) | 9 | 10.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 9 | 10.0 |
| | 口内乾燥 | 6 | 6.7 | 1 | 1.1 | 0 | 0.0 | 7 | 7.8 |
| | 腹痛 | 3 | 3.3 | 1 | 1.1 | 0 | 0.0 | 4 | 4.4 |
| | しぶり腹 | 1 | 1.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 |
| | 便秘 | 1 | 1.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 |
| 呼吸器系障害 | 下痢 | 1 | 1.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 |
| | 咽頭炎 | 9 | 10.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 9 | 10.0 |
| | 咳 | 5 | 5.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 5 | 5.6 |
| | 鼻炎 | 3 | 3.3 | 1 | 1.1 | 0 | 0.0 | 4 | 4.4 |
| | 呼吸障害 | 0 | 0.0 | 2 | 2.2 | 0 | 0.0 | 2 | 2.2 |
| | 喘鳴 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 |
| 筋・骨格系障害 | 関節痛 | 2 | 2.2 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 2.2 |
| | 筋肉痛 | 1 | 1.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 |
| 抵抗機構障害 | 帯状疱疹 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 | 1 | 1.1 |
| | 単純疱疹 | 1 | 1.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 |
| | 細菌感染 | 1 | 1.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 |
| 皮膚・皮膚付属器障害 | そう痒 | 20 | 22.2 | 5 | 5.6 | 0 | 0.0 | 25 | 27.8 |
| | 発疹 | 12 | 13.3 | 6 | 6.7 | 1 | 1.1 | 19 | 21.1 |
| | 蕁麻疹 | 1 | 1.1 | 2 | 2.2 | 0 | 0.0 | 3 | 3.3 |

第1回目の投与時から初期観察期間 (必須観察期間) を終了するまでの間に発現した非血液毒性を集計した。
各被験者について、症状別にもっとも高いグレードで集計した。なお、グレード4の非血液毒性は発現しなかった。
各副作用は、「医薬品副作用用語集 (1996年)」に基づいて読み替えを行った。

【対象疾患:CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫】

追加臨床第Ⅱ相試験の初回症例に発現した非血液毒性① (8回投与)

n=67

| 器官分類 | 症 状 | グレード1 | | グレード2 | | グレード3 | | 合計 | |
|-------------------|----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | | 発現数 (例) | 発現率 (%) | 発現数 (例) | 発現率 (%) | 発現数 (例) | 発現率 (%) | 発現数 (例) | 発現率 (%) |
| 何らかの非血液毒性を発現した被験者 | | 31 | 46.3 | 27 | 40.3 | 1 | 1.5 | 59 | 88.1 |
| 全身 | 発熱 | 18 | 26.9 | 23 | 34.3 | 0 | 0.0 | 41 | 61.2 |
| | 悪寒 | 17 | 25.4 | 3 | 4.5 | 0 | 0.0 | 20 | 29.9 |
| | ほてり | 16 | 23.9 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 16 | 23.9 |
| | 倦怠感 | 13 | 19.4 | 1 | 1.5 | 0 | 0.0 | 14 | 20.9 |
| | 頭痛 | 10 | 14.9 | 2 | 3.0 | 0 | 0.0 | 12 | 17.9 |
| | 疼痛 | 9 | 13.4 | 2 | 3.0 | 0 | 0.0 | 11 | 16.4 |
| | 口渇 | 5 | 7.5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 5 | 7.5 |
| | 頭重感 | 4 | 6.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 4 | 6.0 |
| | しびれ感 | 2 | 3.0 | 1 | 1.5 | 0 | 0.0 | 3 | 4.5 |
| | 感冒症状 | 3 | 4.5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 3 | 4.5 |
| | 顔面潮紅 | 3 | 4.5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 3 | 4.5 |
| | 背部痛 | 3 | 4.5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 3 | 4.5 |
| | 不快感 | 2 | 3.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 3.0 |
| | 眠気 | 2 | 3.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 3.0 |
| | アレルギー性鼻炎 | 1 | 1.5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.5 |
| | 感染 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.5 | 1 | 1.5 |
| | 脱力感 | 1 | 1.5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.5 |
| | 熱感および冷感 | 1 | 1.5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.5 |
| | 疲労 | 1 | 1.5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.5 |
| 腹痛 | 1 | 1.5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.5 | |
| 心血管系 | 低血圧 | 7 | 10.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 7 | 10.4 |
| | 頻脈 | 4 | 6.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 4 | 6.0 |
| | 高血圧 | 2 | 3.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 3.0 |
| 呼吸器系 | 咽頭異和感 | 6 | 9.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 6 | 9.0 |
| | 咽頭不快感 | 4 | 6.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 4 | 6.0 |
| | 咳嗽 | 4 | 6.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 4 | 6.0 |
| | 鼻汁 | 3 | 4.5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 3 | 4.5 |
| | 咽頭痛 | 2 | 3.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 3.0 |
| | 胸部不快感 | 2 | 3.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 3.0 |
| | 鼻閉 | 2 | 3.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 3.0 |
| | 咽頭狭窄 | 1 | 1.5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.5 |
| | 急性上気道炎 | 0 | 0.0 | 1 | 1.5 | 0 | 0.0 | 1 | 1.5 |
| 消化器系 | 嘔気・悪心 | 8 | 11.9 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 8 | 11.9 |
| | 嘔吐 | 0 | 0.0 | 3 | 4.5 | 0 | 0.0 | 3 | 4.5 |
| | 下痢 | 0 | 0.0 | 2 | 3.0 | 0 | 0.0 | 2 | 3.0 |
| | 食欲不振 | 2 | 3.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 3.0 |
| | 腹部膨満 | 2 | 3.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 3.0 |
| | アフタ性口内炎 | 1 | 1.5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.5 |
| | 胃もたれ感 | 1 | 1.5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.5 |
| | 胃腸炎 | 1 | 1.5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.5 |
| | 胃部不快感 | 1 | 1.5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.5 |
| | 口内炎 | 1 | 1.5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.5 |
| | 歯肉炎 | 1 | 1.5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.5 |
| | 脱出痔核 | 1 | 1.5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.5 |
| 代謝・栄養障害 | 浮腫 | 2 | 3.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 3.0 |

第1回目の投与時から初期観察期間(必須観察期間)を終了するまでの間に発現した非血液毒性を集計した。

各被験者について、症状別にもっとも高いグレードで集計した。なお、グレード4の非血液毒性は発現しなかった。

各副作用は、「MedDRA (Ver. 4)」に基づいて読み替えを行った。

【対象疾患:CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫】

追加臨床第Ⅱ相試験の初回症例に発現した非血液毒性②（8回投与）

n=67

| 器官分類 | 症 状 | グレード1 | | グレード2 | | グレード3 | | 合計 | |
|----------|--------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | | 発現数 (例) | 発現率 (%) | 発現数 (例) | 発現率 (%) | 発現数 (例) | 発現率 (%) | 発現数 (例) | 発現率 (%) |
| 筋・骨格系 | 関節痛 | 2 | 3.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 3.0 |
| | 肩こり | 1 | 1.5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.5 |
| 神経系 | めまい感 | 3 | 4.5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 3 | 4.5 |
| | 傾眠 | 2 | 3.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 3.0 |
| | 異臭感 | 1 | 1.5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.5 |
| | 味覚異常 | 1 | 1.5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.5 |
| | 味覚障害 | 1 | 1.5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.5 |
| 泌尿器系 | 血尿 | 1 | 1.5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.5 |
| | 排尿痛 | 1 | 1.5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.5 |
| | 尿路結石 | 0 | 0.0 | 1 | 1.5 | 0 | 0.0 | 1 | 1.5 |
| 皮膚・皮膚附属器 | 多汗 | 8 | 11.9 | 2 | 3.0 | 0 | 0.0 | 10 | 14.9 |
| | そう痒 | 9 | 13.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 9 | 13.4 |
| | 発疹 | 3 | 4.5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 3 | 4.5 |
| | 皮疹 | 2 | 3.0 | 1 | 1.5 | 0 | 0.0 | 3 | 4.5 |
| | 帯状疱疹 | 0 | 0.0 | 2 | 3.0 | 0 | 0.0 | 2 | 3.0 |
| | 発赤 | 2 | 3.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 3.0 |
| | 蕁麻疹 | 1 | 1.5 | 1 | 1.5 | 0 | 0.0 | 2 | 3.0 |
| | 紅斑 | 1 | 1.5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.5 |
| | 湿疹 | 0 | 0.0 | 1 | 1.5 | 0 | 0.0 | 1 | 1.5 |
| | 白癬 | 1 | 1.5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.5 |
| 特殊感覚器 | 結膜充血 | 1 | 1.5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.5 |
| | 耳管狭窄 | 1 | 1.5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.5 |
| | 耳鳴 | 1 | 1.5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.5 |
| 臨床検査異常 | 胸部X線異常 | 1 | 1.5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.5 |

第1回目の投与時から初期観察期間(必須観察期間)を終了するまでの間に発現した非血液毒性を集計した。

各被験者について、症状別にもっとも高いグレードで集計した。なお、グレード4の非血液毒性は発現しなかった。

各副作用は、「MedDRA (Ver. 4)」に基づいて読み替えを行った。

【対象疾患:難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)】

臨床第Ⅲ相試験 (RCRNS-01 試験) の器官別の副作用の発現例数及び発現割合 (ランダム化終了後に登録された7例を含む)

| 副作用例数 (割合) | 本剤投与群 | | | | | プラセボ群 | | | | |
|-----------------------|--------------|---------------|--------------|---|---------------|--------------|---------------|---|---|---------------|
| | Grade | | | | | Grade | | | | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 合計 | 1 | 2 | 3 | 4 | 合計 |
| 症例数 | 31例 | | | | | 24例 | | | | |
| 胃腸障害 | 5 (16.1%) | 8 (25.8%) | 1 (3.2%) | 0 | 14 (45.2%) | 1 (4.2%) | 9 (37.5%) | 0 | 0 | 10 (41.7%) |
| 一般・全身障害および 投与部位の状態 | 5 (16.1%) | 5 (16.1%) | 0 | 0 | 10 (32.3%) | 5 (20.8%) | 2 (8.3%) | 0 | 0 | 7 (29.2%) |
| 感染症および寄生虫症 | 0 | 24 (77.4%) | 4 (12.9%) | 0 | 28 (90.3%) | 3 (12.5%) | 16 (66.7%) | 0 | 0 | 19 (79.2%) |
| 眼障害 | 2 (6.5%) | 7 (22.6%) | 0 | 0 | 9 (29.0%) | 2 (8.3%) | 4 (16.7%) | 0 | 0 | 6 (25.0%) |
| 筋骨格系および 結合組織障害 | 2 (6.5%) | 5 (16.1%) | 0 | 0 | 7 (22.6%) | 5 (20.8%) | 2 (8.3%) | 0 | 0 | 7 (29.2%) |
| 血管障害 | 5 (16.1%) | 4 (12.9%) | 1 (3.2%) | 0 | 10 (32.3%) | 8 (33.3%) | 2 (8.3%) | 0 | 0 | 10 (41.7%) |

| 副作用例数 (割合) | 本剤投与群 | | | | | プラセボ群 | | | | |
|--------------------|---------------|---------------|-------------|---|---------------|--------------|--------------|---|---|---------------|
| | Grade | | | | | Grade | | | | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 合計 | 1 | 2 | 3 | 4 | 合計 |
| 呼吸器, 胸郭および 縦隔障害 | 10 (32.3%) | 4 (12.9%) | 1 (3.2%) | 0 | 15 (48.4%) | 0 | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 1 (4.2%) |
| 耳および迷路障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 1 (4.2%) |
| 傷害, 中毒および 処置合併症 | 1 (3.2%) | 7 (22.6%) | 0 | 0 | 8 (25.8%) | 0 | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 1 (4.2%) |
| 心臓障害 | 2 (6.5%) | 0 | 0 | 0 | 2 (6.5%) | 5 (20.8%) | 0 | 0 | 0 | 5 (20.8%) |
| 神経系障害 | 2 (6.5%) | 2 (6.5%) | 0 | 0 | 4 (12.9%) | 3 (12.5%) | 2 (8.3%) | 0 | 0 | 5 (20.8%) |
| 腎および尿路障害 | 0 | 0 | 1 (3.2%) | 0 | 1 (3.2%) | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2%) |
| 代謝および栄養障害 | 3 (9.7%) | 3 (9.7%) | 1 (3.2%) | 0 | 7 (22.6%) | 5 (20.8%) | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 6 (25.0%) |
| 内分泌障害 | 3 (9.7%) | 0 | 1 (3.2%) | 0 | 4 (12.9%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚および 皮下組織障害 | 3 (9.7%) | 16 (51.6%) | 1 (3.2%) | 0 | 20 (64.5%) | 6 (25.0%) | 5 (20.8%) | 0 | 0 | 11 (45.8%) |
| 免疫系障害 | 0 | 3 (9.7%) | 0 | 0 | 3 (9.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

【対象疾患: 難治性のネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)】

臨床第Ⅲ相試験 (RCRNS-01 試験) の感染症及び寄生虫症の副作用

| 副作用例数 (割合) | 本剤投与群 | | | | | プラセボ群 | | | | |
|---------------|-------------|---------------|--------------|---|---------------|--------------|---------------|---|---|---------------|
| | Grade | | | | | Grade | | | | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 合計 | 1 | 2 | 3 | 4 | 合計 |
| 安全性解析対象集団 | 24 例 | | | | | 24 例 | | | | |
| 計 | 0 | 19 (79.2%) | 3 (12.5%) | 0 | 22 (91.7%) | 3 (12.5%) | 16 (66.7%) | 0 | 0 | 19 (79.2%) |
| H1N1 インフルエンザ | 0 | 2 (8.3%) | 0 | 0 | 2 (8.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| せつ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2%) |
| インフルエンザ | 0 | 3 (12.5%) | 0 | 0 | 3 (12.5%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸炎 | 2 (8.3%) | 3 (12.5%) | 1 (4.2%) | 0 | 6 (25.0%) | 0 | 3 (12.5%) | 0 | 0 | 3 (12.5%) |
| 咽頭炎 | 0 | 4 (16.7%) | 0 | 0 | 4 (16.7%) | 0 | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 1 (4.2%) |
| 外陰部炎 | 0 | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 外耳炎 | 0 | 2 (8.3%) | 0 | 0 | 2 (8.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 気管支炎 | 0 | 2 (8.3%) | 0 | 0 | 2 (8.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 急性中耳炎 | 0 | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 急性扁桃炎 | 0 | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口腔カンジダ症 | 0 | 2 (8.3%) | 0 | 0 | 2 (8.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉感染 | 0 | 0 | 1 (4.2%) | 0 | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 上気道感染 | 0 | 15 (62.5%) | 0 | 0 | 15 (62.5%) | 3 (12.5%) | 9 (37.5%) | 0 | 0 | 12 (50.0%) |
| 水痘 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 1 (4.2%) |

| 副作用例数 (割合) | 本剤投与群 | | | | | プラセボ群 | | | | |
|---------------|-------------|--------------|-------------|---|--------------|-------------|--------------|---|---|--------------|
| | Grade | | | | | Grade | | | | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 合計 | 1 | 2 | 3 | 4 | 合計 |
| 安全性解析対象集団 | 24例 | | | | | 24例 | | | | |
| 帯状疱疹 | 0 | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 1 (4.2%) | 0 | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 1 (4.2%) |
| 蓄膿 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 1 (4.2%) |
| 中耳炎 | 0 | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 爪囲炎 | 0 | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 爪感染 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 1 (4.2%) |
| 伝染性軟属腫 | 0 | 2 (8.3%) | 0 | 0 | 2 (8.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 膿痂疹 | 0 | 3 (12.5%) | 0 | 0 | 3 (12.5%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 麦粒腫 | 0 | 3 (12.5%) | 0 | 0 | 3 (12.5%) | 0 | 4 (16.7%) | 0 | 0 | 4 (16.7%) |
| 鼻咽頭炎 | 2 (8.3%) | 4 (16.7%) | 0 | 0 | 6 (25.0%) | 2 (8.3%) | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 3 (12.5%) |
| 鼻炎 | 0 | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 1 (4.2%) | 0 | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 1 (4.2%) |
| 蜂巣炎 | 0 | 0 | 1 (4.2%) | 0 | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 慢性副鼻腔炎 | 0 | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 毛包炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 1 (4.2%) |
| 膀胱炎 | 0 | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

【対象疾患:CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫】

臨床第 II 相試験の初回投与症例に発現した血液毒性 (4 回投与)

n=90

| 血液毒性 | 発現*1 例数 | グレード(JCOG毒性判定基準) | | | | 発現までの日数*2 | | 回復までの日数*3 | | |
|----------|------------|------------------|-------|-------|-------|-----------|-------|------------------|------|------------------|
| | | G1 | G2 | G3 | G4 | 中央値 | 範囲 | 中央値 | 範囲 | |
| 全血液毒性*4 | 例数 | 66 | 14 | 29 | 17 | 6 | - | - | - | - |
| | 発現率 | 73.3% | 15.6% | 32.2% | 18.9% | 6.7% | | | | |
| 白血球減少 | 例数 | 50 | 17 | 19 | 13 | 1 | 12.5日 | 1~266日 (n=50) | 13日 | 3~125日 (n=45) |
| | 発現率 | 55.6% | 18.9% | 21.1% | 14.4% | 1.1% | | | | |
| 好中球減少 | 例数 | 50 | 19 | 13 | 13 | 5 | 29.5日 | 1~266日 (n=50) | 14日 | 3~154日 (n=47) |
| | 発現率 | 55.6% | 21.1% | 14.4% | 14.4% | 5.6% | | | | |
| ヘモグロビン減少 | 例数 | 18 | 9 | 9 | 0 | - | 20日 | 1~178日 (n=18) | 7日 | 2~63日 (n=15) |
| | 発現率 | 20.0% | 10.0% | 10.0% | 0.0% | - | | | | |
| 血小板減少 | 例数 | 14 | 2 | 9 | 2 | 1 | 2日 | 0~201日 (n=14) | 5.5日 | 2~42日 (n=10) |
| | 発現率 | 15.6% | 2.2% | 10.0% | 2.2% | 1.1% | | | | |

*1: Japan Clinical Oncology Groupの毒性判定基準により、同一グレード内での変動は「なし」とした。

*2: 治験薬投与開始日より起算して最低値(nadir)に到達するまでの日数とした。

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

*4: 白血球減少、好中球減少、ヘモグロビン減少、血小板減少の何れか1症状以上発現した症例につきその最高グレードで集計した。

【対象疾患:CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫】

臨床第Ⅱ相試験の初回投与症例に発現した血液毒性 (8 回投与)

n=67

| 血液毒性 | 発現* ¹ 例数 | グレード (JCOG 毒性判定基準) | | | | 発現までの日数* ² | | 回復までの日数* ³ | | |
|---------------------|------------------------|--------------------|-------|-------|-------|-----------------------|-----|-----------------------|----|-----------------|
| | | G1 | G2 | G3 | G4 | 中央値 | 範囲 | 中央値 | 範囲 | |
| 全血液毒性* ⁴ | 例数 | 29 | 9 | 9 | 7 | 4 | — | — | — | — |
| | 発現率 | 43.3% | 13.4% | 13.4% | 10.4% | 6.0% | | | | |
| | | | | 16.4% | | | | | | |
| 白血球減少 | 例数 | 25 | 11 | 9 | 4 | 1 | 35日 | 2~148日 (n=25) | 6日 | 1~77日 (n=22) |
| | 発現率 | 37.3% | 16.4% | 13.4% | 6.0% | 1.5% | | | | |
| | | | | 7.5% | | | | | | |
| 好中球減少 | 例数 | 22 | 6 | 5 | 7 | 4 | 39日 | 2~148日 (n=22) | 5日 | 1~35日 (n=22) |
| | 発現率 | 32.8% | 9.0% | 7.5% | 10.4% | 6.0% | | | | |
| | | | | 16.4% | | | | | | |
| ヘモグロビン減少 | 例数 | 0 | — | — | — | — | — | — | — | — |
| | 発現率 | — | — | — | — | — | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| 血小板減少 | 例数 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 33日 | 31~35日 (n=2) | 7日 | 7~7日 (n=2) |
| | 発現率 | 3.0% | 3.0% | 0.0% | 0.0% | 0.0% | | | | |
| | | | | 0.0% | | | | | | |

*1: Japan Clinical Oncology Groupの毒性判定基準により、同一グレード内での変動は「なし」とした。

*2: 治験薬投与開始日より起算して最低値(nadir)に到達するまでの日数とした。

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

*4: 白血球減少、好中球減少、ヘモグロビン減少、血小板減少の何れか1症状以上発現した症例につきその最高グレードで集計した。

【対象疾患:CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫】

臨床第Ⅱ相試験の初回投与症例に発現した血液生化学的検査値異常 (4 回投与)

n=90

| 検査項目*1 | 発現*2 例数 | グレード (JCOG毒性判定基準) | | | | JCOG基準外の項目 高 (異常) 値 | | |
|-----------------------------|------------|-------------------|------|------|------|------------------------|------|------|
| | | G1 | G2 | G3 | G4 | | | |
| AST (GOT) 上昇*3 | 例数 | 10 | 8 | 2 | 0 | 0 | | |
| | 発現率 | 11.1% | 8.9% | 2.2% | 0.0% | 0.0% | | |
| ALT (GPT) 上昇 | 例数 | 6 | 4 | 2 | 0 | 0 | | |
| | 発現率 | 6.7% | 4.4% | 2.2% | 0.0% | 0.0% | | |
| Al-P上昇 | 例数 | 3 | 3 | 0 | 0 | 0 | | |
| | 発現率 | 3.3% | 3.3% | 0.0% | 0.0% | 0.0% | | |
| 総ビリルビン上昇 | 例数 | 3 | — | 3 | 0 | 0 | | |
| | 発現率 | 3.3% | — | 3.3% | 0.0% | 0.0% | | |
| クレアチニン上昇 | 例数 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | | |
| | 発現率 | 1.1% | 0.0% | 1.1% | 0.0% | 0.0% | | |
| BUN上昇 | 例数 | 4 | | | | | | 4 |
| | 発現率 | 4.4% | | | | | | 4.4% |
| 低Ca血症 | 例数 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | | |
| | 発現率 | 1.1% | 1.1% | 0.0% | 0.0% | 0.0% | | |
| 高血糖*3 n=73 (測定値なし17例) | 例数 | 3 | 0 | 3 | 0 | 0 | | |
| | 発現率 | 4.1% | 0.0% | 4.1% | 0.0% | 0.0% | | |
| 低血糖*4 n=73 (測定値なし17例) | 例数 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | | |
| | 発現率 | 1.4% | 0.0% | 0.0% | 1.4% | 0.0% | | |
| 尿酸値上昇 | 例数 | 3 | | | | | 3 | |
| | 発現率 | 3.3% | | | | | 3.3% | |

*1: 関連性ありと判定されたもの及び関連性が否定されなかったもの(関連性不明)を集計した。

—担当医が関連性なしと判定していても、治験依頼者が関連性を否定し得ないと判断したものは関連あり又は不明とした。

*2: Japan Clinical Oncology Group (JCOG)の毒性判定基準により、同一グレード内での変動は、異常なしとした。

—JCOGの毒性判定基準に採用されていない項目については、値が施設正常値範囲内であれば、異常なしとした。

*3: AST (GOT) 上昇と高血糖の各1例は初回投与時には関連ある異常を認めなかったが、再投与時に認めた。

—AST (GOT) 上昇の症例は初回登録時に異常無く、再投与登録時に関連性の有りの異常値を認めた。

—高血糖の症例は初回登録時に関連ある異常値を認めず、再投与登録時に関連性不明の異常値を認めた。

*4: グレード3の低血糖を示した症例については、その前後の測定値は正常範囲内にあった。

【対象疾患:CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫】

追加臨床第Ⅱ相試験の初回投与症例に発現した血液生化学的検査値異常 (8 回投与)

n=67

| 検査項目 | n*1 | 発現*2 例数 | JCOG毒性判定基準 | | | | |
|-----------------|-----|------------|------------|---------|---------|---------|------|
| | | | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | |
| 血清ALT (GPT) 値上昇 | 67 | 例数 | 6 | 5 | 0 | 0 | 1 |
| | | 発現率 | 9.0% | 7.5% | 0.0% | 0.0% | 1.5% |
| 血清AST (GOT) 値上昇 | 67 | 例数 | 7 | 6 | 0 | 0 | 1 |
| | | 発現率 | 10.4% | 9.0% | 0.0% | 0.0% | 1.5% |
| 血清Al-P値上昇 | 67 | 例数 | 4 | 4 | 0 | 0 | 0 |
| | | 発現率 | 6.0% | 6.0% | 0.0% | 0.0% | 0.0% |

| 検査項目 | n*1 | | 発現*2 例数 | JCOG毒性判定基準 | | | |
|-------------|-----|-----|------------|------------|---------|---------|---------|
| | | | | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 |
| 血清総ビリルビン値上昇 | 67 | 例数 | 2 | — | 1 | 1 | 0 |
| | | 発現率 | 3.0% | — | 1.5% | 1.5% | 0.0% |
| | | | | | | | 1.5% |
| 血清クレアチニン値上昇 | 67 | 例数 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 発現率 | 1.5% | 1.5% | 0.0% | 0.0% | 0.0% |
| | | | | | | | 0.0% |
| 高Ca血症 | 65 | 例数 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 発現率 | 1.5% | 1.5% | 0.0% | 0.0% | 0.0% |
| | | | | | | | 0.0% |
| 低Ca血症 | 65 | 例数 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 発現率 | 1.5% | 1.5% | 0.0% | 0.0% | 0.0% |
| | | | | | | | 0.0% |
| 低Na血症 | 67 | 例数 | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 |
| | | 発現率 | 4.5% | 3.0% | 1.5% | 0.0% | 0.0% |
| | | | | | | | 0.0% |
| 低K血症 | 67 | 例数 | 0 | — | — | — | — |
| | | 発現率 | — | — | — | — | — |
| | | | | | | | — |
| 高血糖 | 61 | 例数 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| | | 発現率 | 3.3% | 0.0% | 3.3% | 0.0% | 0.0% |
| | | | | | | | 0.0% |
| 低血糖 | 61 | 例数 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 発現率 | 1.6% | 0.0% | 1.6% | 0.0% | 0.0% |
| | | | | | | | 0.0% |

| 検査項目 | n | | 低値又は 異常なし*3 | 副作用の重篤度分類基準 | | | |
|----------|----|-----|----------------|-------------|------|------|------|
| | | | | 高値 | G1 | G2 | G3 |
| LDH値上昇 | 67 | 例数 | 7 | 3 | 4 | 0 | 0 |
| | | 発現率 | 10.4% | 4.5% | 6.0% | 0.0% | 0.0% |
| | | | | | | | 0.0% |
| 血清BUN値上昇 | 67 | 例数 | 3 | 0 | 0 | 3 | 0 |
| | | 発現率 | 4.5% | 0.0% | 0.0% | 4.5% | 0.0% |
| | | | | | | | 4.5% |

| 検査項目 | n | | 低値又は 異常なし ^o | 文献に基づいて定めた基準 | | | |
|--------|----|-----|---------------------------|--------------|-------|------|---|
| | | | | 程度A | 程度B | 程度C | |
| 尿酸値上昇 | 66 | 例数 | 4 | 3 | 1 | 0 | |
| | | 発現率 | 6.1% | 4.5% | 1.5% | 0.0% | |
| CRP値上昇 | 67 | 例数 | 14 | 2 | 9 | 3 | |
| | | 発現率 | 20.9% | 3.0% | 13.4% | 4.5% | |
| | | | | | | | — |

*1：評価可能例数(評価対象 67 例のうちから検査値が欠損した例数を除いた症例数)

*2：Japan Clinical Oncology Group (JCOG)の毒性判定基準における同一グレード内での変動及び治験薬に関連しない異常値は「異常なし」として集計した。

*3：LDH、BUN、尿酸及びCRP値は、医療機関正常値範囲の下限を下回っても臨床上問題とならないことより、「異常なし」に含めて集計した。また、治験薬に関連しない異常値も「異常なし」として集計した。

【対象疾患:難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)】

臨床第Ⅲ相試験 (RCRNS-01 試験) の臨床検査値異常の副作用

| 副作用例数 (割合) | 本剤投与群 | | | | | プラセボ群 | | | | |
|---------------|--------------|--------------|--------------|-------------|---------------|--------------|--------------|--------------|---|---------------|
| | Grade | | | | | Grade | | | | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 合計 | 1 | 2 | 3 | 4 | 合計 |
| 安全性解析対象集団 | 24例 | | | | | 24例 | | | | |
| 計 | 7 (29.2%) | 6 (25.0%) | 6 (25.0%) | 2 (8.3%) | 21 (87.5%) | 5 (20.8%) | 7 (29.2%) | 6 (25.0%) | 0 | 18 (75.0%) |
| CRP 増加 | 6 (25.0%) | 5 (20.8%) | 0 | 0 | 11 (45.8%) | 6 (25.0%) | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 7 (29.2%) |
| AST 増加 | 2 (8.3%) | 0 | 0 | 0 | 2 (8.3%) | 1 (4.2%) | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 2 (8.3%) |
| ALT 増加 | 3 (12.5%) | 2 (8.3%) | 1 (4.2%) | 0 | 6 (25.0%) | 3 (12.5%) | 2 (8.3%) | 1 (4.2%) | 0 | 6 (25.0%) |
| ヘモグロビン減少 | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| リンパ球数減少 | 0 | 6 (25.0%) | 3 (12.5%) | 0 | 9 (37.5%) | 1 (4.2%) | 5 (20.8%) | 4 (16.7%) | 0 | 10 (41.7%) |
| 血小板数減少 | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血小板数増加 | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中アミラーゼ増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2%) |
| 血中カリウム減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2%) |
| 血中カリウム増加 | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中CPK 増加 | 0 | 0 | 1 (4.2%) | 0 | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中リン減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2%) | 0 | 1 (4.2%) | 0 | 2 (8.3%) |
| 血中リン増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (8.3%) | 0 | 0 | 0 | 2 (8.3%) |
| 血中尿素減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2%) |
| 血中尿素増加 | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中IgA 減少 | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中IgM 減少 | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

【対象疾患:CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫】

臨床第Ⅱ相試験の再投与症例に発現した非血液毒性 (4 回投与)

n=16

| 器官分類 | 症状 | グレード1 | | グレード2 | | 合計 | |
|-------------------|-------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | | 発現数 (例) | 発現率 (%) | 発現数 (例) | 発現率 (%) | 発現数 (例) | 発現率 (%) |
| 何らかの非血液毒性を発現した被験者 | | 8 | 50.0 | 5 | 31.3 | 13 | 81.3 |
| 一般全身障害 | 発熱 | 4 | 25.0 | 4 | 25.0 | 8 | 50.0 |
| | 悪寒 | 1 | 6.3 | 1 | 6.3 | 2 | 12.5 |
| | ほてり | 1 | 6.3 | 0 | 0.0 | 1 | 6.3 |
| | 頸部異和感 | 1 | 6.3 | 0 | 0.0 | 1 | 6.3 |
| 心・血管障害 (一般) | 血圧上昇 | 6 | 37.5 | 0 | 0.0 | 6 | 37.5 |
| 心拍数・心リズム障害 | 頻脈 | 2 | 12.5 | 0 | 0.0 | 2 | 12.5 |
| 呼吸器系障害 | 咽頭炎 | 1 | 6.3 | 0 | 0.0 | 1 | 6.3 |
| | 鼻炎 | 1 | 6.3 | 0 | 0.0 | 1 | 6.3 |

| 器官分類 | 症状 | グレード1 | | グレード2 | | 合計 | |
|------------|-----|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | | 発現数 (例) | 発現率 (%) | 発現数 (例) | 発現率 (%) | 発現数 (例) | 発現率 (%) |
| 皮膚・皮膚付属器障害 | そう痒 | 6 | 37.5 | 1 | 6.3 | 7 | 43.8 |
| | 発疹 | 3 | 18.8 | 1 | 6.3 | 4 | 25.0 |
| | 蕁麻疹 | 1 | 6.3 | 0 | 0.0 | 1 | 6.3 |

再投与時の初回投与から初期観察期間(必須観察期間)を終了するまでの間に発現した非血液毒性を集計した。

各被験者について、症状別に最も高いグレードで集計した。

再投与例においては、グレード3以上の非血液毒性は発現しなかった。

各副作用は、「医薬品副作用用語集(1996年)」に基づいて読み替えを行った。

【対象疾患:CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫】

追加臨床第Ⅱ相試験の再投与症例に発現した非血液毒性 (8 回投与)

n=3

| 器官分類 | 症状 | グレード1 | | グレード2 | | 合計 | |
|-------------------|-----|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | | 発現数 (例) | 発現率 (%) | 発現数 (例) | 発現率 (%) | 発現数 (例) | 発現率 (%) |
| 何らかの非血液毒性を発現した被験者 | | 1 | 33.3 | 1 | 33.3 | 2 | 66.7 |
| 全身 | 発熱 | 0 | 0.0 | 1 | 33.3 | 1 | 33.3 |
| | 倦怠感 | 1 | 33.3 | 0 | 0.0 | 1 | 33.3 |
| | 頭痛 | 1 | 33.3 | 0 | 0.0 | 1 | 33.3 |
| | 疼痛 | 1 | 33.3 | 0 | 0.0 | 1 | 33.3 |
| 皮膚・皮膚付属器 | 発赤 | 1 | 33.3 | 0 | 0.0 | 1 | 33.3 |

再投与時の初回投与から初期観察期間(必須観察期間)を終了するまでの間に発現した非血液毒性を集計した。

各被験者について、症状別に最も高いグレードで集計した。

再投与例においては、グレード3以上の非血液毒性は発現しなかった。

各副作用は、「MedDRA(Ver. 4)」に基づいて読み替えを行った。

【対象疾患:CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫】

臨床第Ⅱ相試験の再投与症例に発現した血液毒性 (4 回投与)

n=16

| 血液毒性 | 発現*1 例数 | グレード (JCOG 毒性判定基準) | | | | 発現までの日数*2 | | 回復までの日数*3 | | |
|----------|------------|--------------------|-------|-------|-------|-----------|------|------------------|------|-----------------|
| | | G1 | G2 | G3 | G4 | 中央値 | 範囲 | 中央値 | 範囲 | |
| 全血液毒性*4 | 例数 | 13 | 4 | 7 | 2 | 0 | - | - | - | - |
| | 発現率 | 81.3% | 25.0% | 43.8% | 12.5% | 0.0% | | | | |
| 白血球減少 | 例数 | 11 | 6 | 4 | 1 | 0 | 14日 | 2~147日 (n=11) | 32日 | 3~175日 (n=9) |
| | 発現率 | 68.8% | 37.5% | 25.0% | 6.3% | 0.0% | | | | |
| 好中球減少 | 例数 | 11 | 6 | 4 | 1 | 0 | 46日 | 2~185日 (n=11) | 28日 | 5~147日 (n=9) |
| | 発現率 | 68.8% | 37.5% | 25.0% | 6.3% | 0.0% | | | | |
| ヘモグロビン減少 | 例数 | 2 | 0 | 1 | 1 | - | 17日 | 7~27日 (n=2) | 7日 | 7日 (n=1) |
| | 発現率 | 12.5% | 0.0% | 6.3% | 6.3% | - | | | | |
| 血小板減少 | 例数 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 185日 | - | 不明*5 | - |
| | 発現率 | 6.3% | 0.0% | 6.3% | 0.0% | 0.0% | | | | |

*1: Japan Clinical Oncology Group の毒性判定基準により、同一グレード内での変動は「なし」とした。

*2: 治験薬投与開始日より起算して最低値(nadir)に到達するまでの日数とした。

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

*4: 白血球減少、好中球減少、ヘモグロビン減少、血小板減少の何れか1症状以上発現した症例につきその最高グレードで集計した。

*5: グレード2の状態が持続した。

※ リツキシマブの再投与を受けた患者は13名であったが、このうち3名の患者に再々投与を行った。

従って、nの値は延べ投与患者数である16となっている。

【対象疾患:CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫】

追加臨床第Ⅱ相試験の再投与症例に発現した血液毒性 (8 回投与)

n=3

| 血液毒性 | 発現*1 例数 | グレード (JCOG毒性判定基準) | | | | 発現までの日数*2 | | 回復までの日数*3 | | |
|----------|------------|-------------------|------|------|-------|-----------|-------|-----------------|-------|----------------|
| | | G1 | G2 | G3 | G4 | 中央値 | 範囲 | 中央値 | 範囲 | |
| 全血液毒性*4 | 例数 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | - | - | - | - |
| | 発現率 | 66.7% | 0.0% | 0.0% | 0.0% | 66.7% | | | | |
| 白血球減少 | 例数 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 38.5日 | 31~46日 (n=2) | 11.5日 | 9~14日 (n=2) |
| | 発現率 | 66.7% | 0.0% | 0.0% | 66.7% | 0.0% | | | | |
| 好中球減少 | 例数 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 45.5日 | 38~53日 (n=2) | 3.5日 | 3~4日 (n=2) |
| | 発現率 | 66.7% | 0.0% | 0.0% | 0.0% | 66.7% | | | | |
| ヘモグロビン減少 | 例数 | 0 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | 発現率 | - | - | - | - | - | | | | |
| 血小板減少 | 例数 | 0 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | 発現率 | - | - | - | - | - | | | | |

*1 : Japan Clinical Oncology Group の毒性判定基準により、同一グレード内での変動は「なし」とした。

*2 : 治験薬投与開始日より起算して最低値(nadir)に到達するまでの日数とした。

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

*4 : 白血球減少、好中球減少、ヘモグロビン減少、血小板減少の何れか 1 症状以上発現した症例につきその最高グレードで集計した。

【対象疾患:CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫】

臨床第Ⅱ相試験の初回投与症例で発現した非血液毒性の被験者背景因子の層別 (4 回投与)

n=90

| 背景因子 | 層 | | 非血液毒性*1 | | 発熱 | | 悪寒 | | 発疹 | | そう痒 | |
|---------------------------|---------------|-----|-------------|------------|-------------|----------|-------------|----------|-------------|----------|-------------|----------|
| | | | グレード 2以上 | 検定*2 P値 | グレード 2以上 | 検定 P値 | グレード 2以上 | 検定 P値 | グレード 2以上 | 検定 P値 | グレード 2以上 | 検定 P値 |
| 年齢 | 60歳未満 n=64 | 件数 | 28 | p=1.000 | 13 | p=0.288 | 8 | p=0.510 | 4 | p=0.407 | 3 | p=0.624 |
| | | 発現率 | 43.8 | | 20.3 | | 12.5 | | 6.3 | | 4.7 | |
| | 60歳以上 n=26 | 件数 | 11 | | 8 | | 5 | | 3 | | 2 | |
| | | 発現率 | 42.3 | | 30.8 | | 19.2 | | 11.5 | | 7.7 | |
| 性別 | 男性 n=50 | 件数 | 22 | p=1.000 | 12 | p=1.000 | 9 | p=0.371 | 4 | p=1.000 | 3 | p=1.000 |
| | | 発現率 | 44.0 | | 24.0 | | 18.0 | | 8.0 | | 6.0 | |
| | 女性 n=40 | 件数 | 17 | | 9 | | 4 | | 3 | | 2 | |
| | | 発現率 | 42.5 | | 22.5 | | 10.0 | | 7.5 | | 5.0 | |
| 全身状態 (ECOG基準) | 0 n=64 | 件数 | 26 | p=0.485 | 14 | p=0.595 | 7 | p=0.186 | 6 | p=0.668 | 3 | p=0.624 |
| | | 発現率 | 40.6 | | 21.9 | | 10.9 | | 9.4 | | 4.7 | |
| | 1~2 n=26 | 件数 | 13 | | 7 | | 6 | | 1 | | 2 | |
| | | 発現率 | 50.0 | | 26.9 | | 23.1 | | 3.8 | | 7.7 | |
| 臨床病期 | Ⅱ、Ⅲ n=36 | 件数 | 16 | p=1.000 | 8 | p=1.000 | 2 | p=0.067 | 3 | p=1.000 | 2 | p=1.000 |
| | | 発現率 | 44.5 | | 22.2 | | 5.6 | | 8.3 | | 5.6 | |
| | Ⅳ n=54 | 件数 | 23 | | 13 | | 11 | | 4 | | 3 | |
| | | 発現率 | 42.6 | | 24.1 | | 20.4 | | 7.4 | | 5.6 | |
| B-症状 (Ann Arbor 分類) | 無 n=78 | 件数 | 33 | p=0.757 | 17 | p=0.464 | 9 | p=0.068 | 6 | p=1.000 | 4 | p=0.520 |
| | | 発現率 | 42.3 | | 21.8 | | 11.5 | | 7.7 | | 5.1 | |
| | 有 n=12 | 件数 | 6 | | 4 | | 4 | | 1 | | 1 | |
| | | 発現率 | 50.0 | | 33.3 | | 33.3 | | 8.3 | | 8.3 | |
| 組織型 (REAL分類) *4 | MCL*3 n=17 | 件数 | 9 | p=0.418 | 5 | p=0.515 | 3 | p=0.449 | 2 | p=0.621 | 2 | p=0.255 |
| | | 発現率 | 52.9 | | 29.4 | | 17.6 | | 11.8 | | 11.8 | |
| | MCL以外 n=69 | 件数 | 28 | | 14 | | 8 | | 5 | | 3 | |
| | | 発現率 | 40.6 | | 20.3 | | 11.6 | | 7.2 | | 4.3 | |

| 背景因子 | 層 | | 非血液毒性*1 | | 発熱 | | 悪寒 | | 発疹 | | そう痒 | |
|-------|--------------|-----|-------------|------------------------|-------------|----------------------|-------------|----------------------|-------------|----------|-------------|----------|
| | | | グレード 2以上 | 検定*2 P値 | グレード 2以上 | 検定 P値 | グレード 2以上 | 検定 P値 | グレード 2以上 | 検定 P値 | グレード 2以上 | 検定 P値 |
| LDH | 正常範囲 n=65 | 件数 | 25 | p=0.158 | 10 | p=0.010# (p<0.05) | 7 | p=0.177 | 6 | p=0.668 | 5 | p=0.317 |
| | | 発現率 | 38.5 | | 15.4 | | 10.8 | | 9.2 | | 7.7 | |
| | 高値 n=25 | 件数 | 14 | | 11 | | 6 | | 1 | | 0 | |
| | | 発現率 | 56.0 | | 44.0 | | 24.0 | | 4.0 | | 0.0 | |
| 節外病巣数 | 0~1 n=70 | 件数 | 23 | p=0.0002# (p<0.001) | 14 | p=0.229 | 7 | p=0.035# (p<0.05) | 5 | p=0.649 | 3 | p=0.307 |
| | | 発現率 | 32.9 | | 20.0 | | 10.0 | | 7.1 | | 4.3 | |
| | 2以上 n=20 | 件数 | 16 | | 7 | | 6 | | 2 | | 2 | |
| | | 発現率 | 80.0 | | 35.0 | | 30.0 | | 10.0 | | 10.0 | |
| 骨髓浸潤 | 無 n=60 | 件数 | 21 | p=0.041# (p<0.05) | 13 | p=0.606 | 6 | p=0.115 | 4 | p=0.682 | 3 | p=1.000 |
| | | 発現率 | 35.0 | | 21.7 | | 10.0 | | 6.7 | | 5.0 | |
| | 有 n=30 | 件数 | 18 | | 8 | | 7 | | 3 | | 2 | |
| | | 発現率 | 60.0 | | 26.7 | | 23.3 | | 10.0 | | 6.7 | |

*1：発現した非血液毒性の中で最も高いグレードで集計したもの。

*2：検定：Fisherの直接確率検定法(有意水準 P<0.05、両側) #有意差有り

*3：MCL:mantle cell lymphoma(マントル細胞リンパ腫)

*4：病理中央診断結果による区分け(病理中央診断用標本が提出されなかった4例は除外)

【対象疾患:CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫】

臨床第Ⅱ相試験の初回投与症例で発現した血液毒性の被験者背景因子の層別 (4 回投与)

n=90

| 背景因子 | 層 | | 全血液毒性*1 | | 血小板減少 | | 白血球減少 | | 好中球減少 | |
|-----------------------|---------------|-----|-------------|----------------------|-------------|----------------------|-------------|----------------------|-------------|----------------------|
| | | | グレード3 以上 | 検定*2 P値 | グレード3 以上 | 検定 P値 | グレード3 以上 | 検定 P値 | グレード3 以上 | 検定 P値 |
| 年齢 | 60歳未満 n=64 | 件数 | 16 | p=1.000 | 2 | p=1.000 | 9 | p=0.536 | 12 | p=0.772 |
| | | 発現率 | 25.0 | | 3.1 | | 14.1 | | 18.8 | |
| | 60歳以上 n=26 | 件数 | 7 | | 1 | | 5 | | 6 | |
| | | 発現率 | 26.9 | | 3.8 | | 19.2 | | 23.1 | |
| 性別 | 男性 n=50 | 件数 | 8 | p=0.028# (p<0.05) | 3 | p=0.251 | 4 | p=0.040# (p<0.05) | 4 | p=0.003# (p<0.01) |
| | | 発現率 | 16.0 | | 6.0 | | 8.0 | | 8.0 | |
| | 女性 n=40 | 件数 | 15 | | 0 | | 10 | | 14 | |
| | | 発現率 | 37.5 | | 0.0 | | 25.0 | | 35.0 | |
| 全身状態 (ECOG基準) | 0 n=64 | 件数 | 14 | p=0.286 | 0 | p=0.022# (p<0.05) | 7 | p=0.104 | 13 | p=1.000 |
| | | 発現率 | 21.9 | | 0.0 | | 10.9 | | 20.3 | |
| | 1~2 n=26 | 件数 | 9 | | 3 | | 7 | | 5 | |
| | | 発現率 | 34.6 | | 11.5 | | 26.9 | | 19.2 | |
| 組織型 (REAL分類) *4 | MCL*3 n=17 | 件数 | 5 | p=0.767 | 2 | p=0.098 | 3 | p=1.000 | 3 | p=1.000 |
| | | 発現率 | 29.4 | | 11.8 | | 17.6 | | 17.6 | |
| | MCL以外 n=69 | 件数 | 18 | | 1 | | 1 | | 15 | |
| | | 発現率 | 26.1 | | 1.4 | | 15.9 | | 21.7 | |
| B-症状 (Ann Arbor分類) | 無 n=78 | 件数 | 19 | p=0.494 | 2 | p=0.352 | 10 | p=0.088 | 16 | p=1.000 |
| | | 発現率 | 24.4 | | 2.6 | | 12.8 | | 20.5 | |
| | 有 n=12 | 件数 | 4 | | 1 | | 4 | | 2 | |
| | | 発現率 | 33.3 | | 8.3 | | 33.3 | | 16.7 | |
| LDH | 正常範囲 n=65 | 件数 | 14 | p=0.183 | 0 | p=0.020# (p<0.05) | 6 | p=0.019# (p<0.05) | 14 | p=0.770 |
| | | 発現率 | 21.5 | | 0.0 | | 9.2 | | 21.5 | |
| | 高値 n=25 | 件数 | 9 | | 3 | | 8 | | 4 | |
| | | 発現率 | 36.0 | | 12.0 | | 32.0 | | 16.0 | |
| 節外病巣数 | 0~1 n=70 | 件数 | 18 | p=1.000 | 2 | p=0.534 | 12 | p=0.727 | 14 | p=1.000 |
| | | 発現率 | 25.7 | | 2.9 | | 17.1 | | 20.0 | |
| | 2以上 n=20 | 件数 | 5 | | 1 | | 2 | | 4 | |
| | | 発現率 | 25.0 | | 5.0 | | 10.0 | | 20.0 | |

| 背景因子 | 層 | | 全血液毒性*1 | | 血小板減少 | | 白血球減少 | | 好中球減少 | |
|------------|--------------|-----|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | | | グレード3以上 | 検定*2 P値 | グレード3以上 | 検定 P値 | グレード3以上 | 検定 P値 | グレード3以上 | 検定 P値 |
| 骨髄浸潤 | 無 n=60 | 件数 | 12 | p=0.124 | 2 | p=1.000 | 8 | p=0.538 | 9 | p=0.103 |
| | | 発現率 | 20.0 | | 3.3 | | 13.3 | | 15.0 | |
| | 有 n=30 | 件数 | 11 | | 1 | | 6 | | 9 | |
| | | 発現率 | 36.7 | | 3.3 | | 20.0 | | 30.0 | |
| 化学療法による前治療 | 1~2回 n=48 | 件数 | 9 | p=0.148 | 1 | p=0.597 | 5 | p=0.243 | 8 | p=0.438 |
| | | 発現率 | 18.8 | | 2.1 | | 10.4 | | 16.7 | |
| | 3回以上 n=42 | 件数 | 14 | | 2 | | 9 | | 10 | |
| | | 発現率 | 33.3 | | 4.8 | | 21.4 | | 23.8 | |

*1: 発現した血液毒性の中で最も高いグレードで集計したもの

*2: 検定: Fisherの直接確率検定法(有意水準 P<0.05、両側) #: 有意差有り

*3: MCL: mantle cell lymphoma (マントル細胞リンパ腫)

*4: 病理中央診断結果による区分け(病理中央診断用標本が提出されなかった4例は除外)

【対象疾患: CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫】

追加臨床 II 相試験の初回投与症例で発現した非血液毒性の被験者背景因子の層別 (8 回投与)

n=67

| 背景因子*1 | 層 | 区分 | Grade | | | | | 合計 | Grade 1 以下 | Grade 2 以上 | 検定方法及びP値*2 |
|----------------------|------------------|---------|-------|------|------|-----|-----|------|---------------|---------------|------------------------------|
| | | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | | | | |
| 全非血液毒性 | | | | | | | | | | | |
| 前治療の regimen 数 | 1 regimen | 例数 | 2 | 15 | 5 | 0 | 0 | 22 | 17 | 5 | Fisher P=0.036 (P<0.05) |
| | | 発現率 (%) | 9.1 | 68.2 | 22.7 | 0.0 | 0.0 | 32.8 | 77.3 | 22.7 | |
| | 2又は3 regimens | 例数 | 7 | 15 | 22 | 1 | 0 | 45 | 22 | 23 | Wilcoxon P=0.169 |
| | | 発現率 (%) | 15.6 | 33.3 | 48.9 | 2.2 | 0.0 | 67.2 | 48.9 | 51.1 | |
| 発熱 (有意差を認めた背景因子なし) | | | | | | | | | | | |
| 悪寒 | | | | | | | | | | | |
| 骨髄病変 | 有 | 例数 | 7 | 5 | 3 | 0 | 0 | 15 | 12 | 3 | Fisher P=0.010 (P<0.05) |
| | | 発現率 (%) | 46.7 | 33.3 | 20.0 | 0.0 | 0.0 | 22.4 | 80.0 | 20.0 | |
| | 無 | 例数 | 40 | 12 | 0 | 0 | 0 | 52 | 52 | 0 | Wilcoxon P=0.011 (P<0.05) |
| | | 発現率 (%) | 76.9 | 23.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 77.6 | 100.0 | 0.0 | |
| ほてり | | | | | | | | | | | |
| 前治療の regimen 数 | 1 regimen | 例数 | 13 | 9 | 0 | 0 | 0 | 22 | 22 | 0 | Wilcoxon P=0.024 (P<0.05) |
| | | 発現率 (%) | 59.1 | 40.9 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 32.8 | 100.0 | 0.0 | |
| | 2又は3 regimens | 例数 | 38 | 7 | 0 | 0 | 0 | 45 | 45 | 0 | |
| | | 発現率 (%) | 15.6 | 33.3 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 67.2 | 100.0 | 0.0 | |
| 倦怠感 | | | | | | | | | | | |
| 前治療への反応 | 奏功 | 例数 | 36 | 5 | 0 | 0 | 0 | 41 | 41 | 0 | Fisher P=0.388 |
| | | 発現率 (%) | 87.8 | 12.2 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 61.2 | 100.0 | 0.0 | |
| | 無効 | 例数 | 17 | 8 | 1 | 0 | 0 | 26 | 25 | 1 | Wilcoxon P=0.027 (P<0.05) |
| | | 発現率 (%) | 65.4 | 30.8 | 3.8 | 0.0 | 0.0 | 38.8 | 96.2 | 3.8 | |
| 頭痛 | | | | | | | | | | | |
| B症状 (Ann Arbor分類) | 有 | 例数 | 10 | 5 | 1 | 0 | 0 | 16 | 15 | 1 | Fisher P=0.423 |
| | | 発現率 (%) | 62.5 | 31.3 | 6.3 | 0.0 | 0.0 | 23.9 | 93.8 | 6.3 | |
| | 無 | 例数 | 45 | 5 | 1 | 0 | 0 | 51 | 50 | 1 | Wilcoxon P=0.021 (P<0.05) |
| | | 発現率 (%) | 88.2 | 9.8 | 2.0 | 0.0 | 0.0 | 76.1 | 98.0 | 2.0 | |
| 疼痛 | | | | | | | | | | | |
| B症状 (Ann Arbor分類) | 有 | 例数 | 10 | 4 | 2 | 0 | 0 | 16 | 14 | 2 | Fisher P=0.054 |
| | | 発現率 (%) | 62.5 | 25 | 12.5 | 0.0 | 0.0 | 23.9 | 87.5 | 12.5 | |
| | 無 | 例数 | 46 | 5 | 0 | 0 | 0 | 51 | 51 | 0 | Wilcoxon P=0.007 (P<0.05) |
| | | 発現率 (%) | 90.2 | 9.8 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 76.1 | 100.0 | 0.0 | |

| 背景因子*1 | 層 | 区分 | Grade | | | | | 合計 | Grade 1 以下 | Grade 2 以上 | 検定方法及びP値*2 |
|--------|-------|---------|-------|------|------|-----|-----|------|---------------|---------------|----------------------------|
| | | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | | | | |
| IPI | L又はLI | 例数 | 46 | 9 | 0 | 0 | 0 | 55 | 55 | 0 | Fisher P=0.030 (P=0.05) |
| | | 発現率 (%) | 83.6 | 16.4 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 82.1 | 100.0 | 0.0 | |
| | HI又はH | 例数 | 10 | 0 | 2 | 0 | 0 | 12 | 10 | 2 | Wilcoxon P=0.809 |
| | | 発現率 (%) | 83.3 | 0.0 | 16.7 | 0.0 | 0.0 | 17.9 | 83.3 | 16.7 | |

*1 : 年齢、性別、全身状態(P.S.)、病理組織型、B 症状、LDH、節外病変、骨髄病変、腫瘍径、前治療への反応、再発回数、前治療の regimen 数、International Prognostic Index につき解析し、有意差(P<0.05)の認められた背景因子を記載した。

*2 : Fisher, Fisher の直接確率計算法; Wilcoxon, Wilcoxon の順位和検定(有意水準はいずれも P<0.05)

【対象疾患: CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫】

追加臨床第Ⅱ相試験の初回投与で発現した血液毒性の被験者背景因子の層別 (8 回投与)

n=67

| 背景因子*1 | 層 | 区分 | Grade | | | | | 合計 | Grade 1 以下 | Grade 2 以上 | 検定方法及びP値*2 |
|--------------------------|----|---------|-------|------|------|------|------|------|---------------|---------------|------------------------------|
| | | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | | | | |
| 全血液毒性 | | | | | | | | | | | |
| LDH | 正常 | 例数 | 11 | 5 | 2 | 5 | 3 | 26 | 18 | 8 | Fisher P=0.018 (P<0.05) |
| | | 発現率 (%) | 42.3 | 19.2 | 7.7 | 19.2 | 11.5 | 38.8 | 69.2 | 30.8 | |
| | 高値 | 例数 | 27 | 4 | 7 | 2 | 1 | 41 | 38 | 3 | Wilcoxon P=0.038 (P<0.05) |
| | | 発現率 (%) | 65.9 | 9.8 | 17.1 | 4.9 | 2.4 | 61.2 | 92.7 | 7.3 | |
| 白血球減少 | | | | | | | | | | | |
| LDH | 正常 | 例数 | 12 | 7 | 4 | 2 | 1 | 26 | 23 | 3 | Fisher P=0.369 |
| | | 発現率 (%) | 46.2 | 26.9 | 15.4 | 7.7 | 3.8 | 38.8 | 88.5 | 11.5 | |
| | 高値 | 例数 | 30 | 4 | 5 | 2 | 0 | 41 | 39 | 2 | Wilcoxon P=0.041 (P<0.05) |
| | | 発現率 (%) | 73.2 | 9.8 | 12.2 | 4.9 | 0.0 | 61.2 | 95.1 | 4.9 | |
| 好中球減少 | | | | | | | | | | | |
| LDH | 正常 | 例数 | 13 | 3 | 2 | 5 | 3 | 26 | 18 | 8 | Fisher P=0.018 (P<0.05) |
| | | 発現率 (%) | 50 | 11.5 | 7.7 | 19.2 | 11.5 | 38.8 | 69.2 | 30.8 | |
| | 高値 | 例数 | 32 | 3 | 3 | 2 | 1 | 41 | 38 | 3 | Wilcoxon P=0.011 (P<0.05) |
| | | 発現率 (%) | 78 | 7.3 | 7.3 | 4.9 | 2.4 | 61.2 | 92.7 | 7.3 | |
| ヘモグロビン減少 (有意差を認めた背景因子なし) | | | | | | | | | | | |
| 血小板減少 (有意差を認めた背景因子なし) | | | | | | | | | | | |

*1 : 年齢、性別、全身状態(P.S.)、病理組織型、B 症状、LDH、節外病変、骨髄病変、腫瘍径、前治療への反応、再発回数、前治療の regimen 数、International Prognostic Index につき解析し、有意差の認められた背景因子を記載した。

*2 : Fisher, Fisher の直接確率計算法; Wilcoxon, Wilcoxon の順位和検定(有意水準はいずれも P<0.05)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

(「V. 5. (2) 臨床薬理試験」の項参照)

11. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 タンパク質溶液であるために、わずかに半透明の微粒子がみられることがあるが、これにより本剤の薬効は影響を受けない。なお、これ以外の外観上の異常を認めた場合には使用しないこと。

14.1.2 希釈液として生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液以外は使用しないこと。

14.1.3 抗体が凝集するおそれがあるので、希釈時及び希釈後に泡立つような激しい振動を加えないこと。

14.1.4 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

他剤との混注はしないこと。

(解説)

14.1.1 希釈後の溶液は、投与前に微粒子や変色がないことを確認すること。

14.1.2 他の希釈液の使用経験がなく、また pH の変動により不安定となるため、他の希釈液を使用しないこと。

14.1.3 一般に抗体製剤は凝集しやすいため、激しい振動を加えないこと。

14.1.4 本剤は防腐剤を含まないため、希釈後は速やかに使用すること。

14.2 他の薬剤と混合した場合、製剤の安定性及び安全性に問題が生じる可能性がある。本剤の点滴静注に際しては、希釈液中への他剤の混合、同時注射は行わないこと。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

〈効能共通〉

15.1.1 本剤が投与された患者ではヒト抗キメラ抗体を生じることがあり、これらの患者に再投与された場合は、アレルギー、過敏反応等が発現するおそれがある。臨床試験での本剤に対するヒト抗キメラ抗体の検出例数は以下のとおりであった。

(1) 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^{13)・16)}。

(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)

海外臨床試験において測定された 356 例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は 4 例に検出された⁷¹⁾。

(3) 日本人の CD20 陽性の慢性リンパ性白血病患者における成績

国内臨床第 II 相試験において測定された 7 例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった⁷²⁾。

(4) 日本人の難治性ネフローゼ症候群患者における成績

国内臨床試験において測定された 54 例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は 7 例に検出された⁷³⁾。

(5) 全身性強皮症患者における成績

国内臨床試験において測定された 48 例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は 9 例に検出された⁷⁴⁾。

(6) 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡における成績

国内臨床試験において測定された 20 例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は 5 例に検出された⁷⁵⁾。

(7) 日本人の視神経脊髄炎スペクトラム障害患者における成績

国内臨床試験において測定された 19 例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は 1 例に検出された⁷⁶⁾。

(8) ABO 血液型不適合腎移植患者における成績

国内臨床試験において測定された 20 例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった⁷⁷⁾

〈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⁷⁸⁾。[8.9 参照]

(解説)

15.1.1 本剤は異種タンパク質であり、投与によりヒト抗キメラ抗体(human anti-chimeric antibody:HACA)が産生されるおそれがある。

国内の B 細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした臨床第 I 相試験及び第 II 相試験において測定された 140 症例中 4 例(2.9%)^{13)・16)}に、また米国の臨床試験では、356 例中 4 例(1.1%)に HACA が検出されている⁷¹⁾。また、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本剤が投与された 54 例中 7 例(13.0%)に HACA が検出されている⁷³⁾。国内の全身性強皮症を対象とした臨床第 II 相試験において測定された 48 例中 9 例(18.8%)に HACA が検出されている⁷⁴⁾。国内の難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡を対象とした臨床第 II 相試験において測定された 20 例中 5 例(25.0%)に HACA が検出されている⁷⁵⁾。国内の視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防に対する臨床第 II/III 相試験において測定された 19 例中 1 例(5.3%)に HACA が検出されている⁷⁶⁾。これらの症例のうち、国内 3 例、米国 2 例に再投与が行われているが、アレルギー反応及び過敏反応は報告されていない。しかし HACA が産生された患者では、リツキシマブ製剤や他のマウスタンパク質由来製品等の異種タンパク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、慢性リンパ性白血病患者を対象とした国内臨床試験、および 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^{72)・77)}。

15.1.2 海外において、慢性特発性血小板減少性紫斑病の患者への本剤を投与した後に血小板数が増加し、血栓塞栓症が認められたとの報告がある⁷⁸⁾。本剤の投与にあたっては、本剤の治療期間中及び治療終了後においても血小板数を定期的に測定し、異常が認められた場合は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
(「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.9」の項参照)

海外において報告された血栓塞栓症の症例経過を示す。

[外国症例]

| 年齢 性別 | 原疾患 [合併症] | 副作用 | |
|------------|---|--------|---|
| | | 経過及び処置 | |
| 60 歳 男性 | 特発性血小板減少性紫斑病 [ステロイド ミオパチー、 病的肥満] | 投与前 | 本剤投与の 3 ヶ月前に診断。 ステロイド及び免疫グロブリン大量静注療法による治療を行うも抵抗性を示した。 血小板数： $4 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 。 |
| | | 投与開始 | 本剤投与開始 (375 mg/m ² を 1 週間間隔で 4 回投与) |
| | | (不明) | 本剤初回投与後に血小板数の増加 (詳細不明) を認めた。 |
| | | (不明) | 本剤の 4 回投与終了。 |
| | | (不明) | 深部静脈血栓症および肺塞栓症を発現。転帰は不明。 |

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照。

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

サルにおける単回静脈内投与毒性試験⁷⁹⁾

CD20 抗原が発現しているカニクイザルを用いた単回静脈内投与毒性試験を実施した(10、30、100mg/kg、各群雌雄各 1 匹)。その結果、10mg/kg 以上で血液中のリンパ球比率の低下又は低下傾向、分葉核好中球比率の上昇又は上昇傾向、30mg/kg 以上で血小板数の減少傾向が投与 1 日目に認められた(投与 7 日目又は 14 日目には回復傾向)。100mg/kg の雄で投与 2 日目に嘔吐が発現した。これ以外の異常所見は認められなかった。以上の結果から、概略の致死量は 100mg/kg 以上と推定された。

(2) 反復投与毒性試験

1) サルにおける週 1 回 4 週間反復静脈内投与毒性試験⁸⁰⁾

カニクイザルを用いて週 1 回 4 週間反復静脈内投与毒性試験を実施した(0、0.25、2.1、16.8mg/kg 週 1 回計 4 回、各群雌雄各 1 匹、16.8mg/kg 群のみ雌雄各 2 匹)。その結果、全例で血液中の総リンパ球数の減少、鼠径部リンパ節の免疫組織学的検査を実施した 2.1mg/kg 以上でリンパ節中の Bリンパ球数の減少が認められた(2 週間の休薬により、血中の総リンパ球数の減少は回復又は回復傾向を認めた)。以上の所見は本剤の薬理作用に起因する変化であり、これ以外の異常所見は認められなかった。以上の結果から、無毒性量は 16.8mg/kg 以上と推定された。

2) サルにおける週 1 回 4 週間又は 8 週間反復静脈内投与毒性試験⁸⁰⁾

カニクイザルを用いて週 1 回 4 週間又は 8 週間反復静脈内投与毒性試験を実施した(0、20mg/kg 週 1 回計 4 回又は 8 回、0mg/kg 群は雌雄各 1 匹、20mg/kg 群は雌雄各 3 匹)。その結果、20mg/kg 投与群の全例で血液中 Bリンパ球数の減少、4 回投与群(雄 2 匹、雌 1 匹)及び 8 回投与群(雄 2 匹、雌 3 匹)で下顎リンパ節中の Bリンパ球数の減少、4 回投与群(雄 2 匹、雌 1 匹)及び 8 回投与群(雄 2 匹、雌 2 匹)で大腿骨骨髓中の Bリンパ球の減少が認められた。剖検で、20mg/kg 4 回投与群(雄 1 匹、雌 1 匹)及び 8 回投与群(雌 1 匹)で脾臓萎縮、8 回投与群(雄 1 匹、雌 2 匹)で白脾髄の消失が認められた。病理組織学的検査で、20mg/kg 4 回投与群(雄 1 匹、雌 2 匹)及び 8 回投与群(雄 2 匹、雌 1 匹)でリンパ球の萎縮、4 回投与群(雄 2 匹、雌 1 匹)及び 8 回投与群(雄 3 匹、雌 3 匹)で白脾髄の萎縮が認められた。免疫組織学的検査で、20mg/kg 4 回投与群(雄 2 匹、雌 1 匹)及び 8 回投与群(雄 2 匹、雌 2 匹)でリンパ節中 CD20 陽性 Bリンパ球の減少、8 回投与群(雄 2 匹、雌 2 匹)で脾臓

CD20 陽性 Bリンパ球の減少を認めた。20mg/kg 4回投与群(雌 1 匹)及び 8回投与群(雌 2 匹)で投与より 15～30 分後に嘔吐が散見された。以上の所見は本剤の薬理作用に起因する変化であり、これ以外の異常所見は認められなかった。なお、20mg/kg 4回投与群(雄 1 匹、雌 2 匹)及び 8回投与群(雄 1 匹、雌 1 匹)では、本剤に対する抗体(サル抗リツキシマブ抗体)が出現し、これに伴う B リンパ球数の回復を認めた。以上の結果から、無毒性量は 20mg/kg 以上と推定された。

(3) 遺伝毒性試験

本剤は、本質的にタンパク製剤であり、細胞膜を通過し DNA 又は他の染色体成分に直接作用しないと考えられることから、変異原性試験は実施していない。

(4) がん原性試験

本剤は、化学構造及び薬理作用から、がん原性は予測されないことから、がん原性試験は実施していない。

(5) 生殖発生毒性試験⁸¹⁾

妊娠カニクイザルにおける胚・胎児期の発生毒性試験を実施した。妊娠初期(器官形成期; 妊娠 20～50 日目)のカニクイザルを用い、妊娠 20、21、22 日目にそれぞれリツキシマブ 15、37.5、75mg/kg/day を静脈内投与、その後は週 1 回、妊娠 29、36、43、50 日目に 20、50 又は 100mg/kg の維持用量を投与した。週 1 回 100mg/kg の投与はヒトに 2g 投与した場合の 80%暴露に相当する(AUC に基づく)。リツキシマブはサルの胎盤を通過し、胎児に対する催奇形性は認められなかったが、リンパ系組織における B 細胞の減少が認められた。

次に、カニクイザルの出産前後における生殖毒性試験を実施し、子宮内でのリツキシマブ暴露が胎児の発生に及ぼす影響を、B 細胞数及び免疫機能の回復も含めて検討した。妊娠カニクイザルの 3 群に 0、15、75mg/kg いずれかの負荷用量のリツキシマブを 3 日間連続投与し、続いて週 1 回、各 0、20、100mg/kg を維持投与した。各群、妊娠 20 日目～分娩 78 日目、妊娠 76 日目～134 日目、妊娠 132 日目～分娩 28 日目まで投与を継続した。その結果投与の時期に関わらず、リツキシマブの投与を受けた母胎からの出生児では、B 細胞の減少及び免疫抑制が認められたが、いずれも 6 ヶ月以内に正常に回復した。

(6) 局所刺激性試験⁸⁰⁾

サルを用いた週 1 回 8 回反復静脈内投与毒性試験において、投与部位に本剤の局所刺激性(血管刺激性)を示唆する病理学的検査所見は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 依存性

本剤は、サルを用いた反復投与毒性試験において、中枢神経作用を示唆する所見は認められなかったことから、依存性試験は実施していない。

2) 抗原性

本剤の構造の大部分はヒト由来タンパクであることから、動物に対しては異種タンパクとなり、ヒトに対する抗原性を評価することが適切ではないことから、抗原性試験は実施していない。

3)発熱性⁸²⁾

ウサギを用いた単回静脈内投与発熱性試験において、本剤の発熱性は認められなかった。

4)造血前駆細胞への影響⁸³⁾

ヒト造血前駆細胞浮遊液 1 mL(細胞数として 1×10^7 個)中に、①培養液のみ、②リツキシマブ 20 μ g、③補体又は④補体+リツキシマブ 20 μ gを加え、コロニー形成能及び CD34 陽性細胞(造血幹細胞)に対する影響を検討した。その結果、CFU-GM、BFU-E、CFU-GEMM のいずれのコロニー形成数も影響を受けず、また、CD34 陽性細胞の構成比にも変化は認められなかった。

CFU-GM: Colony-Forming Unit-Granulocyte-Macrophage

BFU-E: Burst-Forming Unit-Erythroid

CFU-GEMM: Colony-Forming Unit-Granulocyte Erythroid-Macrophage-Megakaryocyte

5)ヒト正常組織との交叉反応性⁸⁴⁾

成人ヒト正常組織の凍結切片との交叉反応性を調べた結果、本剤が反応性を示したのは、リンパ節、骨髄、末梢血細胞、扁桃、脾臓のみで、これ以外の非リンパ系組織とは反応しなかった。

表. リツキシマブとヒト正常組織との交叉反応性

| 組 織 | 試験 1 | | 試験 2 | | 試験 3 | | 試験 4 | |
|--|------|--------|------|--------|------|--------|------|--------|
| | 反応率 | 染色強度 | 反応率 | 染色強度 | 反応率 | 染色強度 | 反応率 | 染色強度 |
| リンパ系 | | | | | | | | |
| リンパ節 | 3/3 | 2+~3+ | 3/3 | 1+~2+F | 3/3 | 1+~2+F | 3/3 | 1+F |
| 脾 臓 | 3/3 | 2+~3+ | 2/3 | 1+~3+F | 2/3 | 1+~3+F | 3/3 | 1+F |
| 扁 桃 | 2/2 | 3+ | 3/3 | 2+~3+ | 3/3 | 2+~3+ | 3/3 | 1+~2+F |
| 胸 腺 | 0/1 | 0 | ND | ND | ND | ND | 0/3 | 0 |
| 血液系 | | | | | | | | |
| 骨 髄 | 2/2 | 1+~3+ | 0/3 | 0 | 0/3 | 0 | 0/3 | 0 |
| 末梢血細胞 | 3/3 | 2+ | 0/3 | 0 | 0/3 | 0 | 0/3 | 0 |
| 大 腸 | 2/3 | 1+~2+F | 0/3 | 0 | 0/3 | 0 | 0/3 | 0 |
| (以下の組織は反応性を示さなかった) | | | | | | | | |
| 臓 器 : | | | | | | | | |
| 心、肺(気管支細胞、肺胞細胞)、肝(実質細胞、胆管、クッパー細胞)、腎(糸球体、尿細管、集合管)、膀胱、胃、食道(扁平上皮、腺)、小腸、大腸、耳下腺 | | | | | | | | |
| 内分泌系 : | | | | | | | | |
| 膵(内分泌細胞、外分泌細胞、導管)、甲状腺、上皮小体、副腎(皮質、髄質)、脳下垂体 | | | | | | | | |
| 神経系 : | | | | | | | | |
| 小脳(神経網、神経細胞)、大脳皮質(神経網、神経細胞)、脊髄(神経網、神経細胞) | | | | | | | | |
| 筋肉系 : | | | | | | | | |
| 骨格筋 | | | | | | | | |
| 生殖器系 : | | | | | | | | |
| 子宮(子宮内膜、子宮筋層、間質細胞、子宮頸管、子宮頸腔部)、卵巣、精巣(生殖細胞、間質細胞)、前立腺 | | | | | | | | |
| その他 : | | | | | | | | |
| 皮膚(上皮、付属器)、乳房(腺房、乳管)、眼 | | | | | | | | |

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤:生物由来製品

処方箋医薬品^{注)}

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分:該当しない

2. 有効期間

36 箇月 (バイアルラベル及び外箱に表示の使用期限内に使用すること)

3. 包装状態での貯法

凍結を避け冷所(2～8℃)に保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

調剤時の注意点としてバイアルのラベル及び天面のシールの色が含量により以下のように異なる。

リツキサン点滴静注 100mg 緑色

リツキサン点滴静注 500mg 青色

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド:有り

くすりのしおり:有り

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

1997 年 11 月 26 日 (米国)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準収載年月日, 販売開始年月日

| 履歴 | 製造販売承認 年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載 年月日 | 販売開始 年月日 |
|--------------------------|-----------------|---------------|-----------------|-----------------|
| 販売名変更 リツキサン点滴静注 100mg | 2018 年 2 月 2 日 | 23000AMX00185 | 2018 年 6 月 15 日 | 2018 年 6 月 15 日 |
| 販売名変更 リツキサン点滴静注 500mg | 2018 年 2 月 2 日 | 23000AMX00186 | 2018 年 6 月 15 日 | 2018 年 6 月 15 日 |
| 旧販売名 リツキサン注 10mg/mL | 2001 年 6 月 20 日 | 21300AMY00273 | 2001 年 8 月 31 日 | 2001 年 9 月 4 日 |

9. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

| 年月日 | 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 | 内容 |
|------------|----------------------|---|
| 2003年9月19日 | 効能又は効果追加 | CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫 |
| | 用法及び用量変更 | 〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉 通常成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m ² を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。 |
| 2008年1月25日 | 効能又は効果追加 | インジウム(¹¹¹ In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液及びイットリウム(⁹⁰ Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与の前投与 |
| | 用法及び用量追加 | 〈イブリツモマブ チウキセタンの前投与〉 通常成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として250mg/m ² を1回、点滴静注する。 |
| 2013年6月14日 | 効能又は効果追加 | ・免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患 ・多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 |
| | 用法及び用量追加 | 〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉 通常、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m ² を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。 〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎〉 通常成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m ² を1週間間隔で4回点滴静注する。 |
| 2014年8月29日 | 効能又は効果追加 | 難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合) |
| | 用法及び用量追加 | 〈難治性のネフローゼ症候群〉 通常、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m ² を1週間間隔で4回点滴静注する。ただし、1回あたりの最大投与量は500mgまでとする。 |
| 2015年5月26日 | 用法及び用量追加 | 〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1サイクルあたり1回投与する。 維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m ² を点滴静注する。投与間隔は8週間を目安とし、最大投与回数は12回とする。 |
| 2016年2月29日 | 効能又は効果追加 | 下記のABO血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制腎移植、肝移植 |
| | 用法及び用量追加 | 〈ABO血液型不適合腎移植・肝移植〉 通常、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m ² を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。 |
| 2017年6月26日 | 効能又は効果追加 | 慢性特発性血小板減少性紫斑病 |
| | 用法及び用量追加 | 〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉 通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m ² を1週間間隔で4回点滴静注する。 |
| 2019年3月26日 | 効能又は効果追加 | CD20陽性の慢性リンパ性白血病 |
| | 用法及び用量追加 | 〈慢性リンパ性白血病〉 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として初回に1回量375mg/m ² 、2回目以降は1回量500mg/m ² を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルに合わせて、1サイクルあたり1回点滴静注する。最大投与回数は6回とする。 |
| 2020年2月21日 | 効能又は効果追加 | 後天性血栓性血小板減少性紫斑病 |
| | 用法及び用量追加 | 〈後天性血栓性血小板減少性紫斑病〉 通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m ² を1週間間隔で4回点滴静注する。 |

| 年月日 | 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 | 内容 |
|-------------|----------------------|---|
| 2020年12月25日 | 用法及び用量追加 | <p>〈効能共通〉 用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて1~4mg/mLに希釈調製し使用する。 〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉(2回目以降の投与) 臨床的に重篤な心疾患がなく、初回投与時に発現した副作用が軽微であり、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/μL未満である場合、90分間で投与(最初の30分で投与量の20%を投与し、その後60分で投与量の80%を投与)することができる。</p> |
| 2021年9月27日 | 効能又は効果追加 | 全身性強皮症 |
| | 用法及び用量追加 | <p>〈全身性強皮症〉 通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。</p> |
| 2021年12月24日 | 効能又は効果追加 | 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡 |
| | 用法及び用量追加 | <p>〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉 通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量1,000mg/bodyを2週間間隔で2回点滴静注する。</p> |
| 2022年6月20日 | 効能又は効果追加 | 視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防 |
| | 用法及び用量追加 | <p>〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉 通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。その後、初回投与から6ヵ月毎に1回量1,000mg/body(固定用量)を2週間間隔で2回点滴静注する。</p> |

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

(1) CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫

(2) インジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液及びイットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与前投与

(1)、(2) 再審査結果通知年月日:2021年6月9日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号(承認拒否事由)イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

(1) CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫(希少疾病用医薬品)

2001年6月20日~2011年6月19日(10年間)

(2) インジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液及びイットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与前投与(希少疾病用医薬品)

2008年1月25日~2011年6月19日(残余期間)

(3) 難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)(希少疾病用医薬品)

2014年8月29日~2024年8月28日(10年間)

(4) ABO血液型不適合腎移植・肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制(希少疾病用医薬品)

2016年2月29日~2026年2月28日(10年間)

(5) CD20陽性の慢性リンパ性白血病(希少疾病用医薬品)

2019年3月26日～2029年3月25日(10年間)

(6) 全身性強皮症(希少疾病用医薬品)

2021年9月27日～2031年9月26日(10年間)

(7) 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡(希少疾病用医薬品)

2021年12月24日～2031年12月23日(10年間)

(8) 視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防(希少疾病用医薬品)

2022年6月20日～2032年6月19日(10年間)

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等(平成18年厚生労働省告示第107号)の一部を改訂した平成20年厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

| 販売名 | 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード | 個別医薬品コード(YJコード) | HOT(9桁)番号 | レセプト電算コード |
|----------------|-------------------|-----------------|-----------|-----------|
| リツキサン点滴静注100mg | 4291407A1035 | 4291407A1035 | 114336202 | 621433602 |
| リツキサン点滴静注500mg | 4291407A2031 | 4291407A2031 | 114337902 | 621433702 |

14. 保険給付上の注意

① 保険適用上の取扱い

ア 本剤は、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、ネフローゼ症候群、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症、天疱瘡及び視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の治療、並びに腎移植あるいは肝移植に対して十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。

イ 本剤投与の適応となる造血器腫瘍の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師により行うこと。

② 診療報酬請求上の取扱い

CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫、CD20陽性の慢性リンパ性白血病及び免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合は、診療報酬明細書の摘要欄に、CD20陽性を確認した検査の実施年月日について記載すること。

なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては、必ず実施年月日を記載すること。

③本剤を「視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防」に用いる場合は、効能又は効果に関連する注意において、「視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の患者に使用すること。」及び「本剤は、抗アクアポリン4抗体陽性の患者に投与すること。」とされているので、抗アクアポリン4抗体陽性で、視神経脊髄炎スペクトラム障害の確定診断が行われた場合にのみ投与すること。

(以上、①③「令和4年6月20日付 厚生労働省保険局医療課長通知 保医発0620第2号」、②「平成31年3月

26 日付 厚生労働省保険局医療課長通知 保医発 0326 第 1 号」)

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 江川ら. : 移植.2015;50:62-77.
- 2) リツキンマブ製剤の開発安定性試験結果(全薬工業社内資料)
- 3) Salles G, et al. : Lancet. 2011;377:42-51. (PMID: 21176949)
- 4) van Oers MHJ, et al. : J Clin Oncol. 2010;28:2853-2858. (PMID: 20439641)
- 5) Hallek M, et al. : Lancet. 2010;376:1164-1174. (PMID: 20888994)
- 6) Tadeusz R, et al. : J Clin Oncol. 2010;28:1756-1765. (PMID: 20194844)
- 7) McLaughlin P, et al. : J Clin Oncol. 1998;16:2825-2833. (PMID: 9704735)
- 8) Huhn D, et al. : Blood. 2001;98:1326-1331. (PMID: 11520778)
- 9) O'Brien SM, et al. : J Clin Oncol. 2001;19:2165-2170. (PMID: 11304768)
- 10) Habermann TM, et al. : J Clin Oncol. 2006;24:3121-3127. (PMID: 16754935)
- 11) Maloney DG, et al. : Blood. 1994;84:2457-2466. (PMID: 7522629)
- 12) Maloney DG, et al. : J Clin Oncol. 1997;15:3266-3274. (PMID: 9336364)
- 13) Tobinai K, et al. : Ann. Oncol. 1998;9:527-534. (PMID: 9653494)
- 14) Igarashi T, et al. : Ann. Oncol. 2002;13:928-943. (PMID: 12123339)
- 15) 「IDEC-C2B8 CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫国内及び海外臨床試験の概要」(社内資料)
- 16) Igarashi T, et al. : Int. J. Hematol. 2001;73:213-221. (PMID: 11372734)
- 17) 「IDEC-C2B8未治療CD20陽性のろ胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法の海外臨床試験の概要」(社内資料)
- 18) 「IDEC-C2B8再発又は難治性のろ胞性非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用の海外臨床試験の概要」(社内資料)
- 19) 「IDEC-C2B8 CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験及び海外臨床試験の概要」(承認年月日:2019年3月26日、CTD 2.5.4.3)
- 20) 「IDEC-C2B8未治療CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験の概要」(社内資料)
- 21) 「IDEC-C2B8未治療CD20陽性の慢性リンパ性白血病海外臨床試験の概要」(社内資料)
- 22) 「IDEC-C2B8再発又は難治性のCD20陽性の慢性リンパ性白血病海外臨床試験の概要」(社内資料)
- 23) Stone JH, et al. : N. Engl. J. Med. 2010;363:221-232. (PMID: 20647199)
- 24) Jones RB, et al. : N. Engl. J. Med. 2010;363:211-220. (PMID: 20647198)
- 25) 「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)国内臨床試験の概要」(承認年月日:2014年8月29日、CTD 2.5.4.3.4)
- 26) 「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)国内臨床試験(RCRNS-01試験:中間解析)の概要」(社内資料)
- 27) 「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)国内臨床試験の概要」(承認年月日:2014年8月29日、CTD 2.7.4.2.1)
- 28) 「IDEC-C2B8 全身性強皮症国内臨床試験の概要」(社内資料)
- 29) 「IDEC-C2B8 全身性強皮症国内臨床試験の概要」(承認年月日:2021年9月27日、CTD 2.5.5.2.2)

- 30)「IDEC-C2B8 全身性強皮症国内臨床試験の概要」(承認年月日:2021年9月27日、CTD 2.5.5.3.1)
- 31)「IDEC-C2B8 難治性天疱瘡(腫瘍随伴性天疱瘡を除く)国内臨床試験の概要」(承認年月日:2021年12月24日、CTD 2.7.3.3.2.2)
- 32)「IDEC-C2B8 難治性天疱瘡(腫瘍随伴性天疱瘡を除く)国内臨床試験の概要」(承認年月日:2021年12月24日、CTD 2.7.4.2.1.1)
- 33)「IDEC-C2B8 尋常性天疱瘡海外臨床試験の概要」(承認年月日:2021年12月24日、CTD 2.7.3.3.2.1)
- 34)「IDEC-C2B8 尋常性天疱瘡海外臨床試験の概要」(承認年月日:2021年12月24日、CTD 2.7.4.2.1.1)
- 35)「IDEC-C2B8 視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防国内臨床試験の概要」(CTD2.7.3.3.2)
- 36)「IDEC-C2B8 視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防国内臨床試験の概要」(社内資料)
- 37)「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」(承認年月日:2016年2月29日、CTD 2.7.3.2.1)
- 38)「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」(承認年月日:2016年2月29日、CTD 2.7.4.2.1)
- 39)「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」(承認年月日:2016年2月29日、CTD 2.7.4.3.1)
- 40)「マウス抗体 IDEC-2B8 のヒト CD20 に対する結合特異性」(社内資料)
- 41)Reff ME, et al. : Blood. 1994;83:435-445. (PMID: 7506951)
- 42)「マウス-ヒトキメラ抗体IDEC-C2B8のヒト末梢血中Bリンパ球及びヒト原発性Bリンパ腫細胞に対する結合特異性」(社内資料)
- 43)「CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫におけるIDEC-C2B8薬物動態」(社内資料)
- 44)「CD20陽性の慢性リンパ性白血病におけるIDEC-C2B8薬物動態」(承認年月日:2019年3月26日、CTD 2.7.2.2)
- 45)「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)国内臨床試験の概要」(承認年月日:2014年8月29日、CTD 2.7.2.2.2.1)
- 46)「IDEC-C2B8 全身性強皮症国内臨床試験の概要」(承認年月日:2021年9月27日、CTD 2.7.2.2.1)
- 47)「IDEC-C2B8 難治性天疱瘡(腫瘍随伴性天疱瘡を除く)国内臨床試験の概要」(承認年月日:2021年12月24日、CTD 2.7.2.2.2)
- 48)「ABO 血液型不適合腎移植における IDEC-C2B8 薬物動態」(承認年月日:2016年2月29日、CTD 2.5.3.2)
- 49)「IDEC-C2B8単回投与時の薬物動態と腫瘍移行性」(承認年月日:2001年6月20日、申請資料概要へ。吸収、分布、代謝、排泄)
- 50)Harjunpaa A, et al. : Leuk Lymphoma. 2001;42:731-738. (PMID: 11697503)
- 51)Bragnes Y,et al.:Rheumatology 2017;56:1047-1048. (PMID: 28339781)
- 52)Krysko KM,et al.:Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2020;7(1):e637. (PMID:31719115)
- 53)Wiseman GA, et al. : Eur J Nucl Med. 2000;27:766-777. (PMID: 10952488)
- 54)申請資料概要(承認日:2001年06月20日)へ。吸収、分布、代謝、排泄 3. ヒトにおける成績 (2)高齢者での薬物動態
- 55)申請資料概要(承認日:2001年06月20日)へ。吸収、分布、代謝、排泄 3. ヒトにおける成績 (3)肝機能低下症例での薬物動態
- 56)申請資料概要(承認日:2001年06月20日)へ。吸収、分布、代謝、排泄 3. ヒトにおける成績 (4)腎機能低下症例での薬物動態

- 57)Lim LC, et al. : J Clin Oncol. 1999;17:1962-1963. (PMID: 10561242)
- 58)Byrd JC, et al. : J Clin Oncol. 1999;17:791-795. (PMID: 10071268)
- 59)Winkler U, et al. : Blood. 1999;94:2217-2224. (PMID: 10498591)
- 60)Yang H, et al. : Am J Hematol. 1999;62:247-250. (PMID: 10589082)
- 61)Tsutsumi Y, et al. : Leuk Lymphoma. 2004;45:627-629. (PMID: 15160930)
- 62)K Nakamura, et al. : Scand J Rheumatol. 2016;45(3):249-50. (PMID: 26727543)
- 63)Giagounidis AAN, et al. : Eur J Haematol. 2002;69:95-100. (PMID: 12366712)
- 64)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))
- 65)医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書:リツキシマブ(遺伝子組換え)(免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患(小児))
- 66)Dervite I, et al. : N Engl J Med. 2001;344:68-69. (PMID: 11187122)
- 67)Voog E, et al. : N Engl J Med. 2003;348:2691-2694. (PMID: 12826650)
- 68)Maloney DG, et al. : Blood. 1997;90:2188-2195. (PMID: 9310469)
- 69)Hinchey J, et al. : N Engl J Med. 1996;334:494-500. (PMID: 8559202)
- 70)Zaja F, et al. : Haematologica. 1999;84:1157-1158. (PMID: 10586221)
- 71)米国添付文書 2001
- 72)「IDEC-C2B8 CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験及び海外臨床試験の概要」(承認年月日:2019年3月26日、CTD 2.5.3.3.2)
- 73)「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)国内臨床試験の概要」(承認年月日:2014年8月29日、CTD 2.5.3.3.2)
- 74)「IDEC-C2B8 全身性強皮症国内臨床試験の概要」(承認年月日:2021年9月27日、CTD 2.7.2.2.3)
- 75)「IDEC-C2B8 難治性天疱瘡(腫瘍随伴性天疱瘡を除く)国内臨床試験の概要」(承認年月日:2021年12月24日、CTD 2.5.3.3.2)
- 76)「IDEC-C2B8視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防国内臨床試験の概要」(CTD 2.5.3.3.3)
- 77)「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」(承認年月日:2016年2月29日、CTD 2.5.3.3.2)
- 78)Alasfoor K, et al. : Ann. Hematol. 2009;88:239-243. (PMID: 18704420)
- 79)梅村建夫他 薬理と治療 1999;27:1063-1069.
- 80)IDEC-C2B8 のサル反復投与毒性試験(全薬工業社内資料)
- 81)Rituxan 米国添付文書: 2008
- 82)IDEC-C2B8 のウサギにおける発熱性試験(全薬工業社内資料)
- 83)IDEC-C2B8 のヒト造血幹細胞への影響(全薬工業社内資料)
- 84)「ヒト正常組織との交叉反応性試験」(承認年月日:2001年6月20日、申請資料概要ニ. 毒性)

2. その他の参考文献

(胎盤・胎児への移行性/乳汁への移行/代謝)

- 1)Waldmann TA, et al. : Prog Allergy 1969;13:1-110. (PMID: 4186070)
- 2)合屋長英他 日本臨床 1971;29:203-212. (PMID: 4102169)

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

(2022年6月現在)

| 国名 | 販売名 | 会社名 | 発売年 | 剤形 | 含量 | 効能又は効果 | 用法及び用量 |
|----|---------|--------------------------|------|-----|----------------------------|---|---|
| 米国 | Rituxan | Biogen Idec Genentech | 1997 | 注射剤 | 100 mg/バイアル 500 mg/バイアル | 再発又は難治性の低悪性度又はろ胞性で CD20 陽性の B 細胞非ホジキンリンパ腫に対する単独投与 | 推奨量 375 mg/m ² を週 1 回×4 回又は 8 回投与する。 |
| | | | | | | 再発又は難治性の低悪性度又はろ胞性で CD20 陽性の B 細胞非ホジキンリンパ腫に対する再投与 | 前回のリツキサンによる治療が奏効した後に腫瘍が増悪した患者には、推奨量 375 mg/m ² を週 1 回×4 回投与する。 |
| | | | | | | 未治療のろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する、初回化学療法との併用投与及びリツキサン併用化学療法で完全奏効又は部分奏効した患者に対する維持療法 | 推奨量 375 mg/m ² を、化学療法の各サイクルの第 1 日目に投与。これを 8 回まで行う。完全奏効又は部分奏効した患者に対しては、その 8 週後よりリツキサン単剤 375 mg/m ² による維持療法を開始し、8 週毎に 12 回繰り返す。 |
| | | | | | | 非進行期 (安定状態を含む) の低悪性度、CD20 陽性、B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する初回 CVP 療法後の単独投与 | 6~8 サイクルの CVP レジメン完了後、6 ヶ月毎に推奨量 375 mg/m ² を週 1 回 4 週投与する。最大投与回数は 16 回とする。 |
| | | | | | | 未治療の CD20 陽性びまん性大細胞型 B 細胞性、非ホジキンリンパ腫に対する、CHOP 又は他のアントラサイクリン系薬剤を含む化学療法レジメンとの併用 | 化学療法の各サイクルの 1 日目に推奨量 375 mg/m ² を 8 回まで投与する。 |
| | | | | | | 小児 (6 ヶ月齢以上) の未治療の進行性、CD20 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL)、バーキットリンパ腫 (BL)、バーキット様リンパ腫 (BLL) 又は成熟 B 細胞性急性白血病 (B-AL) に対する化学療法との併用 | 全身性の Lymphome Malin B (LMB) 化学療法と併用して投与される。寛解導入 1 及び 2 (COPDAM1) 及び COPDAM2) の期間に各 2 回、地固めコース 1 及び 2 (CYM/CYVE) の期間に各 1 回投与され、合計 6 回投与する。 |
| | | | | | | 未治療及び既治療の CD20 陽性慢性リンパ性白血病に対するフルダラビン及びシクロホスファミド (FC) との併用 | FC レジメン開始前日に推奨量 375 mg/m ² を投与し、その後の 2~6 サイクルは各サイクルの 1 日目に 500 mg/m ² を投与する (28 日間隔)。 |
| | | | | | | 1 剤以上の TNF 拮抗剤の効果が不十分であった中等度~重度の活動性関節リウマチを有する成人患者に対する、メトトレキサートとの併用 | 推奨量 1,000 mg を 2 週間間隔で 2 回投与する。Infusion reaction の症状を軽減するため、本剤投与の 30 分前にメチルプレドニゾン換算 100 mg のグルココルチコイドを静注する。 本剤による追加治療は 24 週毎又は臨床症状を評価して行うが、最低 16 週の間隔を保つこと。 本剤はメトトレキサートと併用する。 |

| 国名 | 販売名 | 会社名 | 発売年 | 剤形 | 含量 | 効能又は効果 | 用法及び用量 |
|----|-----|-----|-----|----|----|---|---|
| | | | | | | 活動性多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎成人患者に対するグルココルチコイドとの併用 | <p>375 mg/m²を週1回×4回投与する。</p> <p>成人にはメチルプレドニゾンとして1回1000mgのグルココルチコイドを3日間静注又は点滴静注する。小児にはメチルプレドニゾンとして1日30mg/kgを静注又は点滴静注する。なお、(症状や患者の反応に応じて適宜増減するが)1日1000mgを超えないこと。その後プレドニゾンを経口投与する。本剤投与期間中及び投与終了後も継続投与しても良い。</p> <p>寛解導入療法で疾病コントロール達成後の継続治療の場合、成人には500mg、小児には250mgを2週間間隔で2回本剤を投与し、以降臨床評価に基づき、成人には500mg、小児には250mgを6ヶ月毎に投与する。</p> <p>活動性疾患に対する導入療法において本剤が投与された場合には、本剤投与継続治療は寛解導入療法終了後から24週間以内又は臨床評価に基づき行うことができるが、導入療法終了後から16週間以内に行ってはならない。</p> |
| | | | | | | — | <p>Indium-¹¹¹- (In-¹¹¹-) Zevalin 及び Yttrium-⁹⁰- (Y-⁹⁰-) Zevalin 投与前4時間以内に、推奨量 250 mg/m²を投与する。</p> |
| | | | | | | 中等症・重症の成人尋常性天疱瘡に対する投与 | <p>副腎皮質ホルモン剤の漸減コースとの組み合わせで1,000mgを2週間間隔で2回投与する。</p> <p>・維持療法の場合 12ヵ月後及びその後6ヵ月毎に、又は臨床評価に基づき、500mgを投与する。</p> <p>・再発時投与の場合 再発時に1,000mgを投与する。臨床評価に基づき、副腎皮質ホルモン剤の再開又は増量を考慮すること。</p> <p>2回目以降の投与は前回の投与から16週間後以降に投与する。</p> |

~~~~~の効能又は効果、用法及び用量については、日本での承認事項と異なる。

国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は「V. 1. 効能又は効果」「V. 3. 用法及び用量」参照。

| 国名                                                                                                                           | 販売名                                                                                                                | 会社名                     | 発売年  | 剤形  | 含量                         | 効能又は効果                                                                                                                                                               | 用法及び用量                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------|-----|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 英国<br>仏国<br>独国                                                                                                               | MabThera                                                                                                           | F.Hoffmann-<br>La Roche | 1998 | 注射剤 | 100 mg/バイアル<br>500 mg/バイアル | 化学療法抵抗性又は化学療法後<br>2 回以上再発のステージ III-<br>IV の成人の胞性リンパ腫                                                                                                                 | 推奨量 375 mg/m <sup>2</sup> を週 1 回×4<br>回投与する。                                                                                                           |
|                                                                                                                              |                                                                                                                    |                         |      |     |                            | 未治療のステージ III-IV の成<br>人胞性リンパ腫（化学療法と<br>併用）                                                                                                                           | 推奨量 375 mg/m <sup>2</sup> を、化学療<br>法の各サイクルの第 1 日目、<br>化学療法レジメン中の副腎皮<br>質ホルモン剤静注後に投与<br>21 日を 1 サイクルとして 8 サイ<br>クル行う。                                   |
|                                                                                                                              |                                                                                                                    |                         |      |     |                            | 再治療                                                                                                                                                                  | 前回の本剤治療が奏効した後<br>に腫瘍が増悪した患者には、<br>推奨量 375 mg/m <sup>2</sup> を週 1 回×4<br>回投与する。                                                                         |
|                                                                                                                              |                                                                                                                    |                         |      |     |                            | <u>寛解導入治療に奏効した再発又<br/>は治療抵抗性の胞性非ホジキ<br/>ンリンパ腫患者に対する維持投<br/>与</u>                                                                                                     | <u>推奨量 375 mg/m<sup>2</sup> を 3 ヶ月間<br/>隔で疾患の増悪を認めるまで<br/>又は最大 2 年間投与する。</u>                                                                           |
|                                                                                                                              |                                                                                                                    |                         |      |     |                            | 寛解導入治療に奏効した胞性<br>非ホジキンリンパ腫患者に対す<br>る維持投与                                                                                                                             | 寛解導入療法で完全奏効又は<br>部分奏効した患者に対し、本<br>剤投与完了の 8 週後より、推<br>奨量 375 mg/m <sup>2</sup> を 8 週間隔で<br>最大 12 回（2 年間）投与す<br>る。                                       |
|                                                                                                                              |                                                                                                                    |                         |      |     |                            | 成人の CD20 陽性のびまん性大<br>細胞型 B 細胞リンパ腫（CHOP<br>療法と併用）                                                                                                                     | 推奨量 375 mg/m <sup>2</sup> を、CHOP<br>療法の各サイクルの第 1 日<br>目、CHOP 中の副腎皮質ホル<br>モン剤静注後に投与する。                                                                  |
|                                                                                                                              |                                                                                                                    |                         |      |     |                            | <u>小児（生後 6 ヶ月以上 18 歳未<br/>満）の未治療の進行期 CD20 陽<br/>性びまん性大細胞型 B 細胞リン<br/>パ腫（DLBCL）、バーキットリ<br/>ンパ腫（BL）／バーキット白<br/>血病（成熟型 B 細胞性急性白血<br/>病）（BAL）またはバーキット<br/>様リンパ腫（BLL）</u> | <u>推奨量 375mg/m<sup>2</sup> を LMB 療<br/>法の 2 コースの寛解導入療法<br/>の間に 2 回ずつ、2 コースの<br/>強化療法の間に 1 回ずつ投与<br/>する。</u>                                            |
|                                                                                                                              |                                                                                                                    |                         |      |     |                            | 未治療及び再発又は治療抵抗性<br>の成人慢性リンパ性白血病に対<br>して化学療法と併用する                                                                                                                      | 化学療法の第 1 サイクルでは<br>推奨量 375 mg/m <sup>2</sup> を化学療法<br>の 1 日前に、また化学療法の<br>第 2 サイクル以降は化学療法<br>の 1 日目に推奨量 500 mg/m <sup>2</sup><br>を投与し、計 6 サイクル施行<br>する。 |
| <u>1 剤以上の TNF 阻害剤治療を<br/>含む疾患修飾性抗リウマチ薬<br/>（DMARD）で効果不十分な又<br/>は忍容性がない重症の活動性関<br/>節リウマチを有する成人に対<br/>し、メトトレキサートと併用す<br/>る</u> | <u>推奨量 1,000 mg を 2 週間間<br/>隔で 2 回投与する。2 回投与<br/>後に疾患活動性の残存を認め<br/>た場合は、前回の投与を起点<br/>として 24 週後に判断し再投与<br/>を行う。</u> |                         |      |     |                            |                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                        |

| 国名 | 販売名 | 会社名 | 発売年 | 剤形 | 含量 | 効能又は効果                                                               | 用法及び用量                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----|-----|-----|-----|----|----|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |     |     |     |    |    | 成人および小児（2歳以上18歳未満）の重症、活動性肉芽腫性多発血管炎及び顕微鏡的多発血管炎の寛解導入のため、グルココルチコイドと併用する | 推奨量 375 mg/m <sup>2</sup> を週 1回×4回を投与する<br><成人の場合><br>本剤投与に先立ちメチルプレドニゾロン1,000 mg/日を3日間静注する。引き続き本剤投与中及び投与後にプレドニゾン1 mg/kg/日（80 mg/日を超えてはならない）を連日経口投与し、臨床上の必要性を考慮しつつ、速やかに投与量を漸減する。<br><小児の場合><br>メチルプレドニゾロンを30mg/kg/日（1g/日を超えてはならない）を3日間静注する。引き続き本剤投与中及び投与後にプレドニゾン 1 mg/kg/日（60 mg/日を超えてはならない）を連日経口投与し、臨床上の必要性を考慮しつつ、速やかに投与量を漸減する。 |
|    |     |     |     |    |    | 再発又は難治性の低悪性度又はろ胞性でCD20陽性のB細胞非ホジキンリンパ腫                                | 推奨量 375 mg/m <sup>2</sup> を週 1回×4回投与する。                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|    |     |     |     |    |    | 中等症・重症の尋常性天疱瘡に対する投与                                                  | 副腎皮質ホルモン剤の漸減コースとの組み合わせで1,000 mgを2週間間隔で2回投与する。<br>・維持療法の場合<br>12ヵ月後、18ヵ月後に500 mgを投与し、その後臨床評価に基づき6ヵ月毎に500mgを投与する。<br>・再発時投与の場合<br>再発時に1,000 mgを投与する。臨床評価に基づき、副腎皮質ホルモン剤の再開又は増量を考慮すること。<br>2回目以降の投与は前回の投与から16週間後以降に投与する。                                                                                                            |

.....の効能又は効果、用法及び用量については、日本での承認事項と異なる。

国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は「V. 1. 効能又は効果」「V. 3. 用法及び用量」参照。

| 国名  | 販売名     | 会社名                 | 発売年  | 剤形  | 含量                         | 効能又は効果                                                             | 用法及び用量                                                                                                  |
|-----|---------|---------------------|------|-----|----------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| カナダ | Rituxan | F.Hoffmann-La Roche | 2000 | 注射剤 | 100 mg/バイアル<br>500 mg/バイアル | 未治療のステージ III-IV の胞性リンパ腫 (CVP 療法と併用)                                | CVP レジメンの各サイクルの第 1 日目に推奨量 375 mg/m <sup>2</sup> を投与する。21 日を 1 サイクルとして 8 サイクル繰り返す。                       |
|     |         |                     |      |     |                            | CD20 陽性びまん性大細胞型 B 細胞性、非ホジキンリンパ腫に対する、CHOP 療法レジメンとの併用                | CHOP レジメンの各サイクルの第 1 日目に推奨量 375 mg/m <sup>2</sup> を投与する。                                                 |
|     |         |                     |      |     |                            | CHOP療法又はCHOP療法と本剤との併用による寛解導入治療に奏効した再発又は治療抵抗性の胞性非ホジキンリンパ腫患者に対する維持投与 | 推奨量 375 mg/m <sup>2</sup> を 3 カ月間隔で疾患の増悪を認めるまで又は最大 2 年間投与する。                                            |
|     |         |                     |      |     |                            | 寛解導入治療に奏効した未治療、進行期、高腫瘍量の胞性非ホジキンリンパ腫患者に対する維持投与                      | 寛解導入療法で完全相克又は部分奏効した患者に対し、本剤投与完了の 8 週間後より、推奨量 375 mg/m <sup>2</sup> を 8 週間隔で最大 12 回 (2 年間) 投与する。         |
|     |         |                     |      |     |                            | 既治療又は未治療の B 細胞性慢性リンパ性白血病に対するフルダラビン及びシクロホスファミドとの併用                  | 化学療法の第 1 サイクル目は 375 mg/m <sup>2</sup> を、第 2 サイクル以降は 500 mg/m <sup>2</sup> を各サイクルの第 1 日目に投与し、6 サイクル繰り返す。 |
|     |         |                     |      |     |                            | 1 剤以上の TNF 阻害剤による治療で効果が不十分若しくは不耐容の中等度から重度の成人活動性関節リウマチ              | 推奨量 1,000 mg を 2 週間隔で 2 回投与する。その後疾患活動性の悪化を 24 週間かけて評価し、再投与の必要性を判断する。                                    |
|     |         |                     |      |     |                            | 重症の成人活動性多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎患者に対するグルココルチコイドとの併用                   | 推奨量 375 mg/m <sup>2</sup> を週 1 回×4 回投与する。                                                               |

の効能又は効果、用法及び用量については、日本での承認事項と異なる。

国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は「V. 1. 効能又は効果」「V. 3. 用法及び用量」参照。

## 2. 海外における臨床支援情報

[妊婦に関する海外情報 (FDA, オーストラリア分類)]

本邦における使用上の注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA (米国添付文書)、オーストラリア分類とは異なる。

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### 9.5 妊婦

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

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤は母乳中に移行することが報告されている<sup>41)</sup>。

○FDA(米国添付文書の記載)

## **8.1 Pregnancy**

### Risk Summary

Based on human data, RITUXAN can cause adverse developmental outcomes including B-cell lymphocytopenia in infants exposed to RITUXAN in-utero (see Clinical Considerations). In animal reproduction studies, intravenous administration of rituximab to pregnant cynomolgus monkeys during the period of organogenesis caused lymphoid B-cell depletion in the newborn offspring at doses resulting in 80% of the exposure (based on AUC) of those achieved following a dose of 2 grams in humans. Advise pregnant women of the risk to a fetus.

Adverse outcomes in pregnancy occur regardless of the health of the mother or the use of medications. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. The estimated background risk in the U.S. general population of major birth defects is 2%-4% and of miscarriage is 15%-20% of clinically recognized pregnancies.

### Clinical Considerations

#### *Fetal/Neonatal Adverse Reactions*

Observe newborns and infants for signs of infection and manage accordingly.

### Data

#### *Human data*

Postmarketing data indicate that B-cell lymphocytopenia generally lasting less than six months can occur in infants exposed to rituximab in-utero. Rituximab was detected postnatally in the serum of infants exposed in-utero.

#### *Animal Data*

An embryo-fetal developmental toxicity study was performed on pregnant cynomolgus monkeys. Pregnant animals received rituximab via the intravenous route during early gestation (organogenesis period; post coitum days 20 through 50). Rituximab was administered as loading doses on post coitum (PC) Days 20, 21 and 22, at 15, 37.5 or 75 mg/kg/day, and then weekly on PC Days 29, 36, 43 and 50, at 20, 50 or 100 mg/kg/week. The 100 mg/kg/week dose resulted in 80% of the exposure (based on AUC) of those achieved following a dose of 2 grams in humans. Rituximab crosses the monkey placenta. Exposed offspring did not exhibit any teratogenic effects but did have decreased lymphoid tissue B cells.

A subsequent pre-and postnatal reproductive toxicity study in cynomolgus monkeys was completed to assess developmental effects including the recovery of B cells and immune function in infants exposed to rituximab in utero. Animals were treated with a loading dose of 0, 15, or 75 mg/kg every day for 3 days, followed by weekly dosing with 0, 20, or 100 mg/kg dose. Subsets of pregnant females were treated from PC Day 20 through postpartum Day 78, PC Day 76 through PC Day 134, and from PC Day 132 through delivery and postpartum Day 28. Regardless of the timing of treatment, decreased B cells and immunosuppression were noted in the offspring of rituximab treated pregnant animals. The B-cell counts returned to normal levels, and immunologic function was restored within 6 months postpartum.

## 8.2 Lactation

There are limited data on the presence of rituximab in human milk and the effect on the breastfed child, and there are no data on the effect on milk production. Rituximab is detected in the milk of lactating cynomolgus monkeys, and maternal IgG is present in human breast milk. Rituximab has also been reported to be excreted at low concentrations in human breast milk. Given that the clinical significance of this finding for children is not known, advise women not to breastfeed during treatment with RITUXAN and for 6 months after the last dose due to the potential of serious adverse reactions in the breastfed children.

## 8.3 Females and Males of Reproductive Potential

RITUXAN can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

### Pregnancy Testing

Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating RITUXAN.

### Contraception

#### *Females*

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with RITUXAN and for 12 months after the last dose. (2022年6月現在)

○オーストラリア分類(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

C

Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details. (2022年6月現在)

[小児等に関する記載]

本邦における使用上の注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び欧州の SPC とは異なる。

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### 9.7 小児等

〈B 細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡、視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防、イブリツモマブ チウキセタンの前投与〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈免疫抑制状態下の B 細胞性リンパ増殖性疾患、ABO 血液型不適合腎移植・肝移植〉

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

〈難治性のネフローゼ症候群〉

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

| 出典                    | 記載内容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 米国の添付文書<br>(2021年12月) | <p><u>Granulomatosis with Polyangiitis (GPA) (Wegener's Granulomatosis) and Microscopic Polyangiitis (MPA)</u></p> <p>RITUXAN is indicated for the treatment of GPA and MPA in pediatric patients 2 years of age and older with GPA and MPA. RITUXAN is not indicated in pediatric patients less than 2 years of age with GPA or MPA.</p> <p>The use of RITUXAN for the treatment of pediatric patients with GPA and MPA 6 years of age and older is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of RITUXAN in adults with GPA and MPA; a trial in pediatric patients 6 years of age and older with active GPA and MPA; and population pharmacokinetic (PK) analyses showing similar drug exposure levels in adults and pediatric patients 6 years to 17 years of age. The use of RITUXAN for the treatment of pediatric patients with GPA and MPA ages 2 to less than 6 years of age is supported by PK modeling in patients 2 years of age and older and safety data from pediatric patients less than 6 years of age treated with rituximab.</p> <p>The pediatric trial was a multicenter, open-label, single arm study (GPA/MPA Study 4) to evaluate the safety, PK and exploratory efficacy of RITUXAN or non-U.S.-licensed rituximab in 25 pediatric patients (6 patients 6 years to less than 12 years of age and 19 patients 12 years to 17 years of age) with active GPA and MPA over a 6-month remission induction phase and minimum 12-month follow-up phase, up to 54 months [see <i>Adverse Reactions (6.3)</i>, <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i>, and <i>Clinical Studies (14.7)</i>].</p> <p><u>Mature B-Cell NHL/B-AL</u></p> <p>The safety and effectiveness of RITUXAN in combination with chemotherapy for the treatment of previously untreated, advanced stage, CD20-positive DLBCL/BL/BLL/B-AL have been established in pediatric patients aged 6 months and older. Use of RITUXAN for this indication is supported by evidence from an adequate and well-controlled study in pediatric patients aged 1 year and older on the basis that the course of advanced disease is expected to be similar between pediatric patients aged 6 months to less than 1 year to that of pediatric patients aged 1 year and older to allow extrapolation of data to younger pediatric patients and use pharmacokinetic modeling [see <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i>, <i>Clinical Studies (14.2)</i>]. Patients younger than 3 years had a higher incidence of infections compared to patients 3 years and older [see <i>Adverse Reactions (6.1)</i>].</p> <p>The safety and effectiveness of RITUXAN in combination with chemotherapy for previously untreated, advanced stage, CD20-positive DLBCL/BL/BLL/B-AL have not been established in pediatric patients less than 6 months of age.</p> <p>The safety and effectiveness of RITUXAN have not been established in pediatric patients with CLL.</p> <p><u>Rheumatoid Arthritis and Pemphigus Vulgaris</u></p> <p>The safety and effectiveness of RITUXAN have not been established in pediatric patients with PV or RA.</p> <p>RITUXAN was not studied in pediatric patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis (PJIA) due to concerns regarding the potential for prolonged immunosuppression as a result of B-cell depletion in the developing juvenile immune system</p> |
| 欧州のSPC<br>(2021年9月)   | <p><u>Non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia</u><br/>           Paediatric population</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|  |                                                                                                              |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | Only limited data are available for patients under 3 years of age. See section 5.1 for further information.. |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### XⅢ. 備考

#### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

##### (1) 粉碎

該当しない

##### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

#### 2. その他の関連資料

〈追加のリスク最小化活動として作成されている資材〉

- ・適正使用ガイド ネフローゼ症候群
- ・適正使用ガイド ABO 血液型不適合移植（腎移植・肝移植）
- ・適正使用ガイド 全身性強皮症
- ・適正使用ガイド 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡

全薬工業株式会社ホームページ参照 <https://www.zenyaku.co.jp/iyaku/>

