

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

貯法: 凍結を避け冷所 (2~8℃) に保存

使用期限: 瓶ラベル及び外箱に表示の

使用期限内に使用すること

*抗CD20モノクローナル抗体

リツキサン[®] 注10mg/mL

Rituxan[®] Injection

リツキシマブ (遺伝子組換え) 製剤

日本標準商品分類番号

874291

承認番号: 21300AMY00273000

薬価収載: 2001年 8月

販売開始: 2001年 9月

効能追加: 2014年 8月

国際誕生: 1997年12月

【警告】

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、造血管腫瘍、自己免疫疾患及びネフローゼ症候群の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

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様症状、肺障害、心障害等の重篤な副作用 (低酸素血症、肺浸潤、急性呼吸促進症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等) 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 (「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。

(1) 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

(2) 脾腫を伴う患者

(3) 心機能、肺機能障害を有する患者

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AI-P血症等の腫瘍崩壊症候群 (tumor lysis syndrome) があらわれ、本症候群に起因した急性腎不全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 (「重大な副作用」の項参照)。

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 (「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。

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 (「重大な副作用」の項参照)。

6. ゼヴァリン イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セット及びゼヴァリン インジウム (¹¹¹In) 静注用セットの前投薬として本剤を用いる場合には、ゼヴァリン イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セット及びゼヴァリン インジウム (¹¹¹In) 静注用セットの添付文書についても熟読すること。

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

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

***【組成・性状】**

販売名	リツキサン注 10mg/mL	
成分・含量 (1瓶中)	10mL	50mL
有効成分 リツキシマブ (遺伝子組換え) [†]	100mg	500mg
添加物		
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
性状	無色~淡黄色の澄明又はわずかに白濁した液	
pH	6.5 ± 0.3	
浸透圧比	約1 (生理食塩液に対して)	

[†] 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。

****【効能・効果】**

- CD20 陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫
- 免疫抑制状態下のCD20 陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患
- ヴェゲナ肉芽腫症、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)
- 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

* CD: cluster of differentiation

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 本剤投与の適応となる造血管腫瘍の診断は、病理診断に十分な経験をもつ医師又は施設により行うこと。
- CD20 陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫、免疫抑制状態下のCD20 陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合は、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。
- ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎については、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に用いる場合は、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¹⁾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。

****【用法・用量】**

- <CD20 陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合>
通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) 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。
<免疫抑制状態下のCD20 陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合>
通常、リツキシマブ (遺伝子組換え) として1回量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。
<ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に用いる場合>
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回あたりの最大投与量は500mgまでとする。

<インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液及びイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液投与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。

2. 本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて10倍に希釈調製し使用する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- * 1. 本剤投与時に頻発してあらわれる infusion reaction (発熱、悪寒、頭痛等) 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。
- * 2. 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。
- ** 3. ネフローゼ症候群において小児に用いる場合、初回投与時の注入速度は、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。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/時まで上げて開始できるが、患者の状態により適宜減速すること (【臨床成績】の項参照)。
- ** 4. 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。
- ** 5. 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 (【臨床成績】の項参照)。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 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。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。]
- (2) 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 (【重大な副作用】の項参照)。]
- (3) 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 (【重大な副作用】の項参照)。]
- (4) 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 (【重大な副作用】の項参照)。]
- (5) 降圧剤による治療中の患者 [本剤投与中に一過性の血圧下降があらわれることがある。]
- (6) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (7) アレルギー素因のある患者

** 2. 重要な基本的注意

- (1) 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 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) が約90%の患者において報告されている。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。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は適切な処置 (解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤等の投与) 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 (【重大な副作用】の項参照)。
- (2) 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ので、患者の状態を十分に観察すること。

(3) 不整脈や狭心症等の心機能障害を合併する患者又はその既往歴のある患者に投与する場合は、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 (【重大な副作用】の項参照)。

* (4) B型肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の投与により、劇症肝炎又は肝炎が増悪することがある。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。また、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患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は投与を中止し、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、投与開始前にHBs抗原陰性の患者において、B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎を発症し、死亡に至った症例が報告されている (【重大な副作用】の項参照)。

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

(6) 咽頭扁桃、口蓋扁桃部位に病巣のある患者で、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。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。

(7) 現在迄に、本剤の投与により伝達性海绵状脳症 (TSE) を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。

** (8) 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²⁾³⁾) を熟読すること。

** 3. 相互作用

**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。	本剤の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。

** 4. 副作用

** (1) 副作用の概要

* 1) 国内臨床試験成績 (CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫承認時)

安全性評価症例157例中、副作用は93.6%に認められ、主な副作用は発熱(64.3%)、悪寒(34.4%)、そう痒(21.7%)、頭痛(21.0%)、ほてり(20.4%)、血圧上昇(17.8%)、頻脈(17.2%)、多汗(15.9%)、

発疹(14.0%)等であった。臨床検査値異常は白血球減少(47.8%, 2,000/ μ L未満の白血球減少12.1%)、好中球減少(45.9%, 1,000/ μ L未満の好中球減少18.5%)、血小板減少(10.2%, 5万/ μ L未満の血小板減少1.9%)、AST(GOT)上昇(10.8%)等であった(血液障害については【臨床成績】の項参照)。

***2) 国外臨床試験成績 (CD20 陽性のB 細胞性非ホジキンリンパ腫承認時)**

安全性評価症例 356 例中、主な有害事象 (本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した事象) は発熱(53%)、悪寒(33%)、感染症(31%)、虚脱/倦怠感(26%)、悪心(23%)、頭痛(19%)、発疹(15%)、寝汗(15%)等であり、臨床検査値異常は白血球減少(14%, 2,000/ μ L未満の白血球減少4%)、好中球減少(14%, 1,000/ μ L未満の好中球減少6%)、血小板減少(12%, 5万/ μ L未満の血小板減少2%)等であった。

****3) 国内臨床試験成績 (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) 承認時)**

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(90.7%)、結膜炎(22.2%)、血圧上昇(22.2%)、湿疹(18.5%)、発熱(16.7%)、呼吸困難(14.8%)、尿酸値上昇(14.8%)、皮脂欠乏性湿疹(11.1%)、頭痛(11.1%)、そう痒(11.1%)、口腔咽頭不快感(11.1%)等であり、臨床検査値異常は、CRP上昇(40.7%)、ALT(GPT)上昇(25.9%)、好酸球増多(20.4%)、好中球減少(16.7%、1,000/ μ L未満の好中球減少11.1%)、白血球減少(16.7%、2,000/ μ L未満の白血球減少0%)であった。

**** (2) 重大な副作用**

1) アナフィラキシー様症状、肺障害、心障害 (頻度不明^注): 低血圧、血管浮腫、低酸素血症、気管支痙攣、肺炎 (間質性肺炎、アレルギー性肺炎等を含む)、閉塞性細気管支炎、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等が infusion reaction の症状としてあらわれることがある (【警告】欄参照)。

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。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。

2) 腫瘍崩壊症候群 (頻度不明^注): 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。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。

3) B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪 (頻度不明^注): B型肝炎ウイルス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るので、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患者の状態を十分に観察すること (「重要な基本的注意」の項参照)。

4) 肝機能障害、黄疸 (0.1~5%未満): AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、総ビリルビン等の肝機能検査値の上昇を伴う肝機能障害や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。異常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。

5) 皮膚粘膜症状 (頻度不明^注): 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。これらの症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

**6) 汎血球減少 (頻度不明^注)、白血球減少 (5~10%未満)、好中球減少 (10%以上)、無顆粒球症 (頻度不明^注)、血小板減少 (5%未満): 重篤な血球減少があらわれることがあり、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し、異常が認められた場合は休薬等の適切な処置を行うこと。

7) 感染症 (頻度不明^注): 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し、異常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。

8) 進行性多巣性白質脳症 (PML) (頻度不明^注): 進行性多巣性白質脳症 (PML) 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。

9) 間質性肺炎 (頻度不明^注): 間質性肺炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

10) 心障害 (頻度不明^注): 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。これらの症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11) 腎障害 (頻度不明^注): 透析を必要とする腎障害が報告されていることから、患者の状態を十分に観察し、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。

**12) 消化管穿孔・閉塞 (頻度不明^注): 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い、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。

13) 血圧下降 (頻度不明^注): 一過性の血圧下降が発現することがあるので、このような症状があらわれた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

14) 可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状 (頻度不明^注): 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か月までの間に、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。患者の状態を十分に観察し、このような症状があらわれた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

**** (3) 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。

(頻度不明は※)

	5%以上又は頻度不明 ^注	5%未満
** 呼吸器	咽頭炎(17.1%)、鼻炎(13.3%)、口腔咽頭不快感、咳、呼吸障害	喘鳴、鼻出血
** 循環器	血圧上昇(19.0%)、頻脈(14.7%)、潮紅、徐脈※	動悸、血管拡張、末梢性虚血
** 消化器	悪心・嘔吐(15.2%)、口内乾燥、腹痛	下痢、便秘、食欲不振、しぶり腹
** 過敏症	発熱(52.1%)、悪寒(25.6%)、そう痒(19.0%)、発疹(18.0%)、ほてり(17.5%)、血清病※	蕁麻疹、関節痛、筋肉痛、インフルエンザ様症候群
** 全身状態	疼痛(33.6%)、頭痛(19.9%)、倦怠感(17.5%)、虚脱感(17.1%)、多汗(12.8%)	浮腫、体重増加、胸痛、無力症
* 精神神経系	不眠症※	異常感覚、眩暈、しびれ感
** 血液・凝固	貧血、好酸球増多、フィブリン分解産物[FDP、Dダイマー]増加※	

	5%以上又は頻度不明 ^(注)	5%未満
腎臓		電解質異常, BUN上昇, クレアチニン上昇
** 肝臓	ALT(GPT)上昇(12.3%), AST(GOT)上昇(10.4%)	Al-P上昇, 総ビリルビン上昇
** その他	CRP上昇(17.1%), 尿酸値上昇, 結膜炎, 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*	LDH上昇, 皮脂欠乏性湿疹, 帯状疱疹, 総蛋白減少

(注): 自発報告又は国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。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合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。[本剤を用いた動物での生殖・催奇形性試験は実施されていないが、ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られている。]
- (2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。]

** 7. 小児等への投与

- * (1) CD20 陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫、ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、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: 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]
- * (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: 低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない。[使用経験が少ない。]
- ** (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): 低出生体重児、新生児、乳児及び3歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

8. 適用上の注意

調製時:

- (1) 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。
- (2) 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。
- (3) 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。

投与时:

- (1) 本剤の投与は点滴静注のみとし、急速静注、静脈内大量投与はしないこと。
- (2) 他剤との混注はしないこと。
- (3) 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。

9. その他の注意

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 (【臨床成績】の項参照)。

** 【薬物動態】

- ** (1) 血中動態<CD20 陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者の成績>⁴⁾
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週及び8週投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった。

投与量 (mg/m ²)	Cmax (μg/mL)	T _{1/2} (hrs)	平均滞留時間 (hrs)	AUC (μg·hr/mL)
375 × 4 週	194.3 ± 58.3	387.8 ± 188.7	517 ± 248	118,237 ± 53,412

Mean ± SD (n=8)

投与量 (mg/m ²)	Cmax (μg/mL)	T _{1/2} (hrs)	平均滞留時間 (hrs)	AUC (μg·hr/mL)
375 × 8 週	445.2 ± 103.0	393.6 ± 185.2	568 ± 267	502,147 ± 174,273

Mean ± SD (n=15)

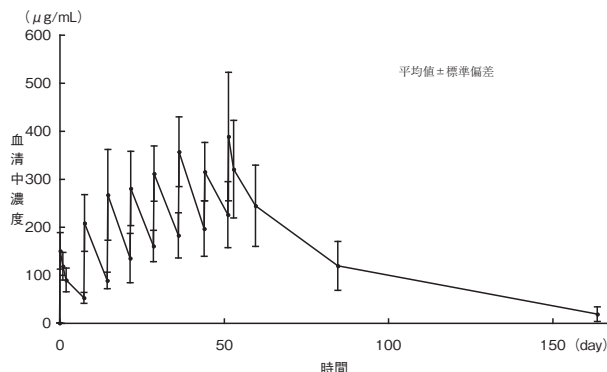


図. 週1回8回反復投与時の血清中濃度 (n=15)

** (2) 腫瘍への移行<外国人における成績 (参考)>⁵⁾

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

** (3) 血中動態<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) 患者の成績>⁶⁾

国内の臨床試験において、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ーは以下のとおりであった。

投与量	Cmax (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)

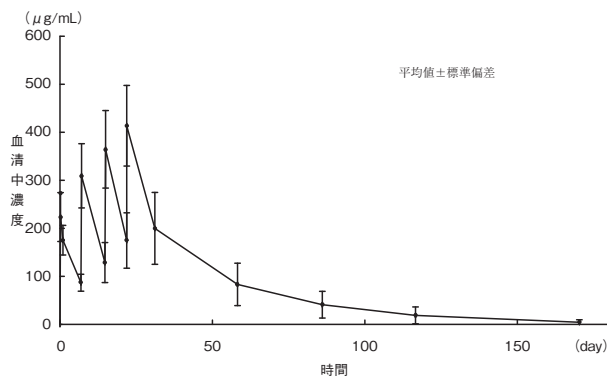


図. 週1回4回反復投与時の血清中濃度 (n=23)

** 【臨床成績】

** (1) CD20 陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫^{7) 8)}

国内で実施された、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相試験と、中・高悪性度非ホジキンリンパ腫に本剤1回量375mg/m²を1週間間隔で8回投与した臨床第II相試験での有効性及び安全性 (血液障害のみを示す) は以下のとおりであった。

1) 有効性

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 (189~337日)
マンテル細胞 リンパ腫	13	0	6	46% (19~75%)	111日 (50~146日)
中・高悪性度 リンパ腫*	57	7	14	37% (24~51%)	54日 (35~111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)

※：マンテル細胞リンパ腫5例を含む。

2) 安全性 (血液障害)

副作用名	発現頻度	最低値(μL) 中央値(範囲)	最低値までの期間 中央値(範囲)	回復までの期間 中央値(範囲)
白血球減少	47.8%	2,700 (900~3,900)	14日 (1~266日)	7日 (1~125日)
好中球減少	45.9%	1,260 (10~1,980)	32.5日 (1~266日)	10日 (1~154日)
血小板減少	10.2%	6.9万 (2万~9.9万)	2.5日 (0~201日)	6日 (2~42日)
ヘモグロビン減少	11.5%	9.95* (9.0~10.9)	20日 (1~178日)	7日 (2~63日)

※：「ヘモグロビン減少」での単位は(g/dL) n = 157

** (2) CD20 陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に対する再投与時の有効性と安全性^{8) 9)}

国内で実施された、CD20 陽性非ホジキンリンパ腫を対象とした臨床第Ⅱ相試験において、本剤が再投与された症例の有効性及び安全性は以下のとおりであった。

*1) 有効性

	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*	13	0	5	38% (14~68%)	152日 (124~230日)

※：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 奏効率：部分寛解以上
また、国内で実施された、中・高悪性度非ホジキンリンパ腫を対象とした臨床第Ⅱ相試験における再投与症例(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。

**2) 安全性

国内で実施されたCD20 陽性非ホジキンリンパ腫を対象とした臨床第Ⅱ相試験において再投与された19例中、主な副作用は発熱(47.4%)、そう痒(36.8%)、血圧上昇(31.6%)、発疹(21.1%)、悪寒(10.5%)、頻脈(10.5%)等であった。臨床検査値異常は白血球減少(68.4%)、2,000/μL未満の白血球減少15.8%)、好中球減少(68.4%)、1,000/μL未満の好中球減少15.8%)等であった。

** (3) ヴェゲナ肉芽腫症又は顕微鏡的多発血管炎¹⁰⁾

ヴェゲナ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*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*とシクロホスファミドの併用療法」(シクロホスファミド群)との非劣性第Ⅲ相試験における有効性は以下のとおりであった。

※：静注メチルプレドニゾロン(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)を連日投与し、寛解例においては適宜減量することと設定された。

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

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

※※：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。

** (4) 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)¹¹⁾

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*した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験での有効性(中間解析時)は以下のとおりであった。

※：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。

	リツキシマブ群 (21例)	プラセボ群 (21例)
無再発期間* (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 (log-rank検定)	p=0.00015	

intent to treat解析

※：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。

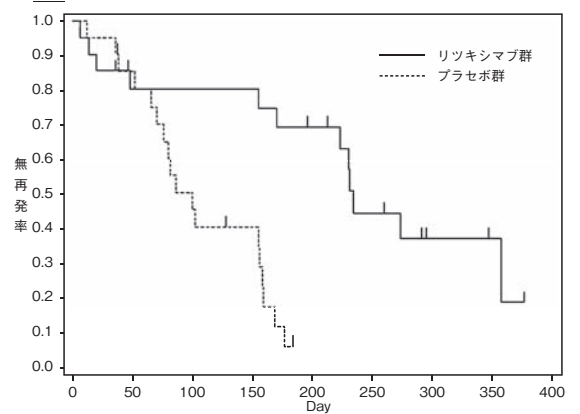


図. 無再発期間(リツキシマブ群21例、プラセボ群21例)

** (5) 免疫抑制状態下のCD20 陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患、ヴェゲナ肉芽腫症又は顕微鏡的多発血管炎、及び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)に対する再投与

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。

** (6) ヒト抗キメラ抗体の生成

**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^{7-9) 12)}

国内の臨床第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験において測定された140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。

**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)¹³⁾

国外臨床試験において測定された356例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は4例に検出された。

**3) 日本人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)患者における成績¹¹⁾

国内臨床試験で本剤が投与された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。

****【薬効薬理】** ^{14) 15)}

(1) 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（リントタンパク質）であり、Bリンパ球以外の細胞には発現していない。

(2) 薬理作用

1) *in vitro* CD20 抗原特異的結合作用

IDEC-C2B8（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CD20モノクローナル抗体）は、既存の抗CD20抗体であるB1のヒトCD20抗原に対する結合を濃度依存的に阻害し、そのIC₅₀（50%阻害濃度）値はB1、Leu16（抗ヒトCD20抗体）の1/2～1/3と、ヒトCD20抗原に対して強い抗原特異的結合能を示した。この強い抗原特異的結合能は、本剤（マウス-ヒトキメラ型抗体）でも維持されていた。

2) *in vitro* Bリンパ球特異的結合作用

本剤は、ヒト末梢血Bリンパ球やヒト低悪性度Bリンパ腫細胞と特異的に結合し、他の免疫系細胞とは反応しなかった。

3) *in vivo* Bリンパ球傷害作用

カニクイザルに週1回4週間及び4日間連日静注投与した結果、末梢血液、骨髄及びリンパ節中のBリンパ球は著明に減少した。なお、Tリンパ球には変化を認めなかった。

4) ヒト正常組織との交叉反応性

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。

(3) 作用機序

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

本剤はヒト補体の存在下、2.2 μ g/mLの濃度でSB細胞（ヒト由来CD20陽性細胞）の50%を溶解したが、HSB細胞（ヒト由来CD20陰性細胞）は溶解せず、CD20抗原を有する細胞に対して補体依存性細胞傷害作用を有することが確認された。

また、ヒト補体存在下、造血幹細胞（CD34陽性細胞）のコロニー形成能に影響しなかった。

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

本剤はヒトエフェクター細胞の存在下、3.9 μ g/mLの濃度でSB細胞の50%を溶解したが、HSB細胞は溶解せず、CD20抗原を有する細胞に対して抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用を有することが確認された。

***【有効成分に関する理化学的知見】**

一般名：リツキシマブ（遺伝子組換え）

Rituximab (Genetical Recombination) (JAN)

本質：ヒトBリンパ球表面に存在する分化抗原CD20（リントタンパク質）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(IgG1 κ)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。

分子量：144,510 Da (daltons)

****【承認条件】**

**** (1) CD20 陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫**

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

**** (2) 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。

【包装】

リツキシマブ注 10mg/mL：10mL 瓶×1, 50mL 瓶×1

****【主要文献】**

- **1) 日本小児腎臓病学会編 小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2013
- **2) 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））
- **3) 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））
- **4) 「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）
- 5) 「IDEC-C2B8単回投与時の薬物動態と腫瘍移行性」（社内資料）
- **6) 「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）におけるIDEC-C2B8薬物動態」（社内資料）
- 7) Igarashi T, et al. : Ann. Oncol. **13** : 928 (2002)
- **8) 「IDEC-C2B8 CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫国内臨床試験の概要」（社内資料）
- 9) Igarashi T, et al. : Int. J. Hematol. **73** : 213 (2001)
- *10) Stone J. et al. : N. Engl. J. Med. **363** : 221 (2010)
- **11) 「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」（社内資料）
- 12) Tobinai K, et al. : Ann. Oncol. **9** : 527 (1998)
- 13) 米国添付文書 2001
- 14) Reff ME, et al. : Blood **83** : 435 (1994)
- 15) 「ヒト正常組織との交叉反応性試験」（社内資料）

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。
全薬工業株式会社 医薬情報部 営業学術課
〒112-8650 東京都文京区大塚 5-6-15
TEL 03-3946-1119
FAX 03-3946-1103

【製造販売元】

