

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[®]点滴静注 100mg

リツキサ[®]点滴静注 500mg

Rituxan[®] Intravenous Infusion

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

効能又は効果
追加

1. 警告

- 1.1 本剤の投与は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、適応疾患の治療又は臓器移植に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- 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
- 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]
- 1.4 B型肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中又は治療終了後に、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全による死亡例が報告されている。[8.3、9.1.3、11.1.3 参照]
- 1.5 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)等の皮膚粘膜症状があらわれ、死亡に至った例が報告されている。[11.1.5 参照]
- 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]

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

〈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]



1. 開発の経緯	3
2. 特徴(特性)	5
3. 製品情報	9
4. 臨床成績	23
〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉	
①-1 国内臨床第Ⅱ相試験 (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対する 4回投与)	23
①-2 再投与	30
②-1 国内臨床第Ⅱ相試験(中・高悪性度非ホジキンリンパ腫に対する8回投与)	32
②-2 再投与	39
③国内臨床第Ⅱ相試験 (未治療の非ホジキンリンパ腫(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 対するリツキシマブ90分間投与)	40
④国内臨床第Ⅱ相試験 (未治療の低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法)	45
⑤海外臨床第Ⅲ相試験 (PRIMA試験：未治療のろ胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法)	52
⑥海外臨床第Ⅲ相試験 (EORTC20981試験：再発又は難治性のろ胞性非ホジキンリンパ腫に対する 維持療法)	60
〈慢性リンパ性白血病〉	
⑦国内臨床第Ⅱ相試験 (未治療CD20陽性の慢性リンパ性白血病に対するFCRLレジメン)	66
⑧海外臨床第Ⅲ相試験 (CLL8試験：未治療CD20陽性の慢性リンパ性白血病に対するFCRLレジメンと FCLレジメンの比較)	68
⑨海外臨床第Ⅲ相試験 (REACH試験：再発又は難治性のCD20陽性慢性リンパ性白血病に対する FCRLレジメンとFCLレジメンの比較)	73
〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎〉	
⑩海外臨床第Ⅲ相試験(多発血管炎性肉芽腫症又は顕微鏡的多発血管炎)	78
〈既存治療で効果不十分なループス腎炎〉	
⑪国内使用実態調査(ループス腎炎)	83
〈難治性のネフローゼ症候群〉	
⑫国内臨床第Ⅲ相試験 (小児期発症の難治性ネフローゼ症候群[頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す 場合])	89
⑬国内薬物動態試験 (小児期発症の難治性ネフローゼ症候群[頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す 場合])	94
〈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〉	
⑭国内臨床第Ⅲ相試験(慢性特発性血小板減少性紫斑病)	98
⑮国内臨床第Ⅱ相試験(後天性血栓性血小板減少性紫斑病)	100
〈全身性強皮症〉	
⑯国内臨床第Ⅱ相試験(全身性強皮症)	102

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉	
⑰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) ……………	112
⑱海外臨床第Ⅲ相試験(PEMPHIX試験：中等症から重症の尋常性天疱瘡) ……………	118
〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉	
⑲国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験(視神経脊髄炎又は視神経脊髄炎スペクトラム障害) ……	131
〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制〉	
⑳国内一般臨床試験(ABO血液型不適合生体腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制) ……………	137
㉑国内臨床第Ⅲ相試験(DSA陽性・抗HLA抗体陽性の生体腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制) ……………	142
㉒国内使用実態調査(ABO血液型不適合生体肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制) ……………	153
〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の治療〉	
㉓国内臨床第Ⅲ相試験(腎移植後における抗体関連型拒絶反応の治療) ……………	158
〈安全性〉	
㉔副作用 ……………	168
5. 薬物動態 ……………	192
①血中濃度 ……………	192
②分布 ……………	199
③代謝 ……………	201
④排泄 ……………	201
6. 薬効薬理 ……………	202
①作用機序 ……………	202
②非臨床試験 ……………	203
7. 安全性薬理試験及び毒性試験 ……………	207
①安全性薬理試験 ……………	207
②毒性試験 ……………	207
8. 有効成分に関する理化学的知見 ……………	208
9. 製剤学的事項 ……………	208
10. 取扱い上の注意 ……………	208
11. 包装 ……………	208
12. 関連情報 ……………	209
①承認番号、承認年月、効能又は効果追加承認年月、薬価基準収載年月、販売開始年月 ……………	209
②再審査期間満了年月又は再審査結果公表年月 ……………	209
③承認条件 ……………	210
13. 主要文献 ……………	211
14. 製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む) ……………	213

1. 開発の経緯

リツキサン®点滴静注 100mg及び500mg [リツキシマブ(遺伝子組換え)]はアメリカの IDEC Pharmaceuticals Corporation (IDEC社：現 Biogen Inc.)で創薬されたマウスーヒトキメラ型モノクローナル抗体です。ヒトB細胞表面に発現するCD20抗原*に結合し、補体依存性細胞傷害作用、抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用により効果を示します。

アメリカではIDEC社とGenentech, Inc. (Genentech社)により共同開発され、悪性リンパ腫治療薬としては世界初のモノクローナル抗体として、1997年11月に承認され、スイス、EU等世界およそ140ヵ国(2021年11月現在)で承認されています。

日本では全薬工業株式会社が1996年より開発を進め、1998年11月には希少疾病用医薬品に指定され、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ならびにマントル細胞リンパ腫」に対して承認されました。

また、2003年9月には「CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫」に「効能又は効果」が変更となり、2015年5月には国内外の臨床試験の結果に基づき、CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫を対象に寛解後の維持療法を目的とした、「用法及び用量」の変更が承認されています。

その他の疾患に対しては、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」の効能が追加されました。

2013年6月には「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」について公知申請にて承認されました。

その後、「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)」について、公益財団法人日本医師会治験促進センターの平成19年度治験推進研究事業研究により、多施設共同の医師主導治験が進められ、2014年8月に承認されました。

さらに、2016年2月には「ABO血液型不適合移植(腎移植、肝移植)における抗体関連型拒絶反応の抑制」について承認され、2017年6月には「慢性特発性血小板減少性紫斑病」についても公知申請にて承認されました。

2019年3月には「CD20陽性の慢性リンパ性白血病」の「効能又は効果」が承認されました。

2020年2月には「後天性血栓性血小板減少性紫斑病」についても公知申請にて承認されました。

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ました。

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の再審査結果を得ました。

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」が追加承認されました。

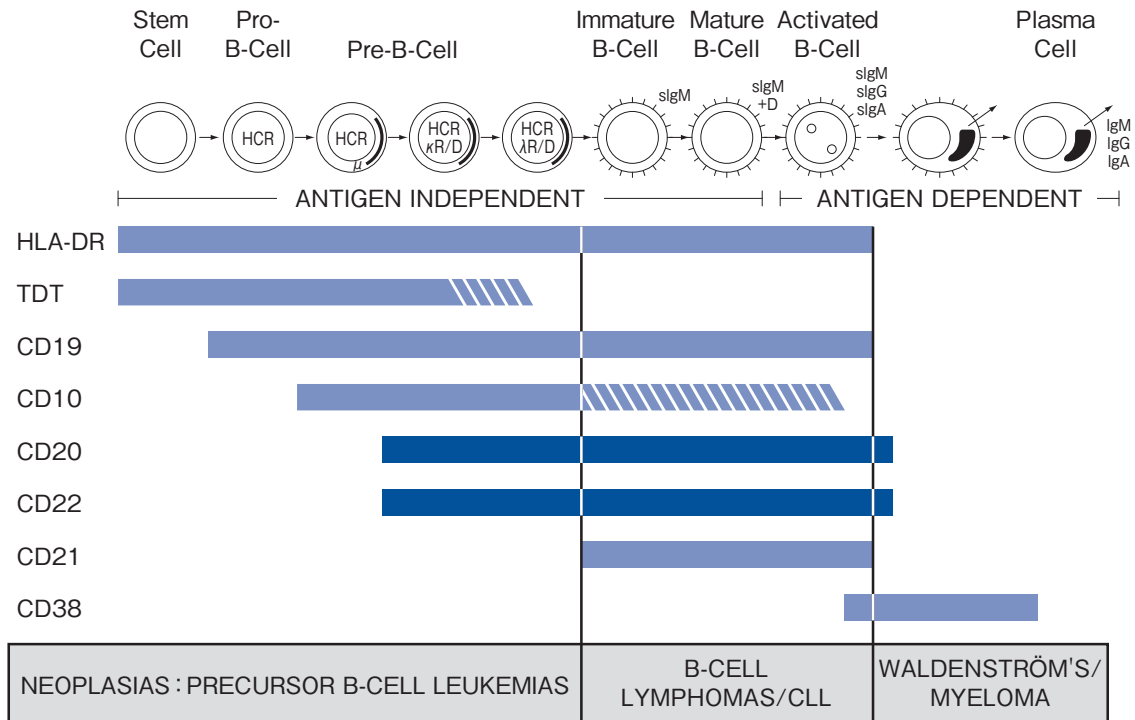
2021年12月には、「難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡」について、国内臨床第Ⅱ相試験及び海外臨床第Ⅲ相試験の結果に基づき「効能又は効果」、「用法及び用量」が追加承認されました。

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」が追加承認されました。

2023年8月には、「既存治療で効果不十分なループス腎炎」について公知申請にて承認されました。

2023年12月には、「臓器移植(腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植)時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療」について国内臨床第Ⅲ相試験(腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療)、国内特定臨床研究、国内使用実態調査の結果に基づき「効能又は効果」が追加承認されました。

*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。



Devita V, Hellman S, Rosenberg SA編著
 「Cancer Principles and Practice of Oncology」(4th ed Philadelphia. J. B. Lippincott Co. p.1868, 1993)

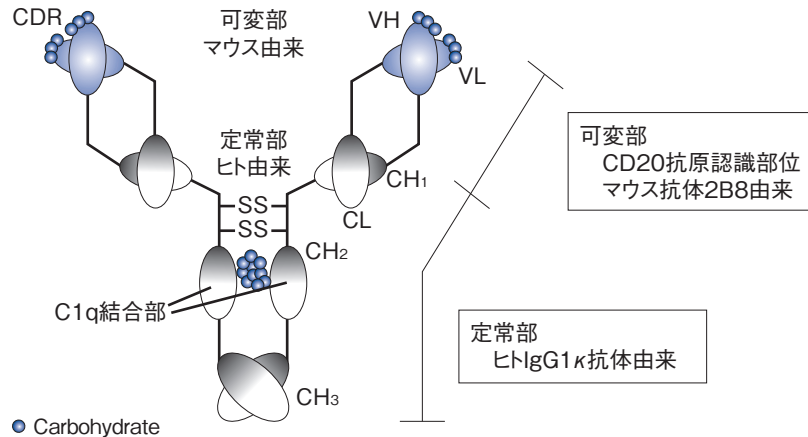
インジウム(¹¹¹In)イブリティモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液(ゼヴァリン インジウム(¹¹¹In)静注用セット)及びイットリウム(⁹⁰Y)イブリティモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液(ゼヴァリン イットリウム(⁹⁰Y)静注用セット)につきましては、各製品の電子化された添付文書をご参照ください。

2. 特徴(特性)

1. 造血器腫瘍*1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す。

*1 CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫

■リツキシマブ構造模式図



2. 補体依存性細胞傷害作用(CDC*2)、抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用(ADCC*3)によりBリンパ球を傷害しました(*in vitro*)。(P202~203参照)

*2 complement-dependent cytotoxicity *3 antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity

3. CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に対して単独及び他の抗悪性腫瘍剤との併用投与で効果が認められました。(P23~39、P45~65参照)

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

<B細胞性非ホジキンリンパ腫>

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]

4. 未治療のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対して、R-CHOPレジメンによる寛解導入療法(90分間投与)の実行性が認められました。(P40~44参照)

5. 低悪性度のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に対し、維持療法による効果が認められ、海外臨床第Ⅲ相試験(PRIMA試験、EORTC20981試験)では対照群に対する優越性が検証されました。(P45~65参照)

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

<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。

6. CD20陽性の慢性リンパ性白血病に対して他の抗悪性腫瘍剤との併用投与で効果が認められ、海外臨床第Ⅲ相試験(CLL8試験、REACH試験)では対照群に対する優越性が検証されました。(P66~77参照)

7. 多発血管炎性肉芽腫症又は顕微鏡的多発血管炎に対して、大量副腎皮質ホルモン剤との併用療法で効果が認められ、対照群に対する非劣性が検証されました。(P78～82参照)

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

<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。

8. 既存治療で効果不十分なループス腎炎*⁴に対して効果が認められました。(P83～88参照)

*4 国内使用実態調査(ループス腎炎)には一部承認外の効能又は効果(既存薬剤で効果不十分を未確認)、一部承認外の用法及び用量(高用量投与・投与間隔延長)で本剤を使用した症例が含まれる。また、一部、ループス腎炎に対して国内未承認の免疫抑制剤(ヒドロキシクロロキン硫酸塩、タクロリムス水和物、アザチオプリン、シクロスポリン、メトトレキサート)を併用した症例が含まれる。

6. 用法及び用量(抜粋)

<既存治療で効果不十分なループス腎炎>

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

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

<既存治療で効果不十分なループス腎炎>

- 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。

- 7.9 原則として副腎皮質ステロイド剤を併用すること。

9. 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)に対して効果が認められ、国内臨床第Ⅲ相試験では対照群に対する優越性が検証されました。(P89～97参照)

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

<難治性のネフローゼ症候群>

- 5.5 小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症しステロイド感受性を示す患者で、既存治療(ステロイド、免疫抑制剤等)では寛解が維持できない患者に限ること。また、診療ガイドライン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。

10. 慢性特発性血小板減少性紫斑病に対して効果が認められました。(P98～99参照)

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

<慢性特発性血小板減少性紫斑病>

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

11. 後天性血栓性血小板減少性紫斑病に対して効果が認められました。(P100～101参照)

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

<後天性血栓性血小板減少性紫斑病>

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

12. 全身性強皮症に対して効果が認められました。(P102～111参照)

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

<全身性強皮症>

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

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

13. 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡に対して効果が認められ、海外臨床第Ⅲ相試験 (PEMPHIX試験)^{*5}では対照群に対する優越性が検証されました。(P112~130参照)

*5 本試験で投与されているミコフェノール酸 モフェチル、経口プレドニゾンは国内未承認

5. 効能又は効果に関連する注意 (抜粋)

<難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡>

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

7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

<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。

14. 視神経脊髄炎スペクトラム障害 (視神経脊髄炎を含む)の再発予防に対して効果が認められ、対照群に対する優越性が検証されました。(P131~136参照)

5. 効能又は効果に関連する注意 (抜粋)

<視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防>

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

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

5.12 本剤は、抗アクアポリン4抗体陽性の患者に投与すること。

15. 臓器移植 (腎移植^{15,16,47)}、肝移植^{46,74,75,76,77,78)}、心移植^{74,79)}、肺移植^{74,80)}、膵移植^{74,81)}、小腸移植⁸²⁾時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療に対して効能又は効果を有します。(P10参照)

本総合製品情報概要では国内一般臨床試験 (ABO血液型不適合生体腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制)、国内臨床第Ⅲ相試験 (DSA陽性・抗HLA抗体陽性の生体腎移植患者に対する抗体関連型拒絶反応の抑制)、国内使用実態調査 (ABO血液型不適合生体肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制)^{*6}、国内臨床第Ⅲ相試験 (腎移植後に発現した抗体関連型拒絶反応の治療)を紹介し、(P137~167参照)

上記4試験及びそれ以外の国内特定臨床研究、国内使用実態調査は適正使用ガイドをご参照ください。

*6 国内使用実態調査 (ABO血液型不適合生体肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制)には一部承認外の用法及び用量 (低用量・高用量投与)で本剤を使用した症例が含まれる。

4. 効能又は効果 (抜粋)

○下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の抑制

腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植

○下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療

腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植

6. 用法及び用量 (抜粋)

<臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療>

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

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

<臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制>

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

- ・腎移植の場合は、移植術2週間以上前及び1日前に2回点滴静注する。
- ・肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の場合は、移植術2週間以上前に1回点滴静注する。1回投与で抗体価又はB細胞数の減少が不十分な場合には、さらに1回追加投与する。

<臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の治療>

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

- ・1回点滴静注する。1回投与で抗体価又はB細胞数の減少が不十分な場合には、さらに1回追加投与する。

16. 重大な副作用として、infusion reaction、腫瘍崩壊症候群、B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪、肝機能障害、黄疸、皮膚粘膜症状、血球減少、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ます。

その他の主な副作用(5%以上で発現)は、咽喉頭炎(26.5%)、鼻炎(16.6%)、口腔咽頭不快感(12.1%)、咳、血圧上昇(12.5%)、頻脈、潮紅、悪心・嘔吐(16.3%)、口内炎、腹痛、食欲不振、下痢、発熱(31.8%)、そう痒(14.6%)、発疹(14.2%)、悪寒(13.8%)、ほてり(10.0%)、疼痛(26.8%)、倦怠感(16.6%)、虚脱感(15.9%)、頭痛(14.4%)、多汗、浮腫、貧血(18.7%)、電解質異常、ALT上昇、AST上昇、CRP上昇(14.4%)、LDH上昇でした。

電子化された添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

3. 製品情報

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」の改訂に十分ご注意ください。

1. 警告

- 1.1 本剤の投与は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、適応疾患の治療又は臓器移植に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- 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他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
- 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]
- 1.4 B型肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中又は治療終了後に、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全による死亡例が報告されている。[8.3、9.1.3、11.1.3 参照]
- 1.5 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)等の皮膚粘膜症状があらわれ、死亡に至った例が報告されている。[11.1.5 参照]
- 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]

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
- 〈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]

3. 組成・性状

3.1 組成

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
成分・ 含量	有効成分	リツキシマブ (遺伝子組換え) ^{注)}	100mg
	添加剤	ポリソルベート80 塩化ナトリウム	7mg 90mg
		クエン酸ナトリウム、pH調整剤	

注)本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。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。

3.2 製剤の性状

販売名	リツキサン点滴静注 100mg	リツキサン点滴静注 500mg
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)	

*4. 効能又は効果

- CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫
- CD20陽性の慢性リンパ性白血病
- 免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患
- 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
- 既存治療で効果不十分なループス腎炎
- 難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)
- 慢性特発性血小板減少性紫斑病
- 後天性血栓性血小板減少性紫斑病
- 全身性強皮症
- 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡
- 視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防
- 下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植
- 下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植
- インジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液及びイットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与の前投与

5. 効能又は効果に関連する注意

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

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

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

<多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎>

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

<既存治療で効果不十分なループス腎炎>

5.4 既存治療(ステロイド、免疫抑制剤等)で十分な効果が得られない患者に対して本剤の投与を考慮すること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

<難治性のネフローゼ症候群>

5.5 小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症しステロイド感受性を示す患者で、既存治療(ステロイド、免疫抑制剤等)では寛解が維持できない患者に限ること。また、診療ガイドライン²⁾等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。なお、成人期に発症したネフローゼ症候群の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。

<慢性特発性血小板減少性紫斑病>

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

<後天性血栓性血小板減少性紫斑病>

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

<全身性強皮症>

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

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

<難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡>

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

<視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防>

5.11 本剤は、視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)³⁾の患者に使用すること。

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

5.12 本剤は、抗アクアポリン4抗体陽性の患者に投与すること。

<臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療>

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

*6. 用法及び用量

＜B細胞性非ホジキンリンパ腫＞

通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)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。

＜既存治療で効果不十分なループス腎炎＞

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

＜難治性のネフローゼ症候群＞

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

＜難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡＞

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

＜視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防＞

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

＜臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療＞

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

＜イブリツモマブ チウキセタンの前投与＞

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

＜効能共通＞

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

7. 用法及び用量に関連する注意

＜効能共通＞

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

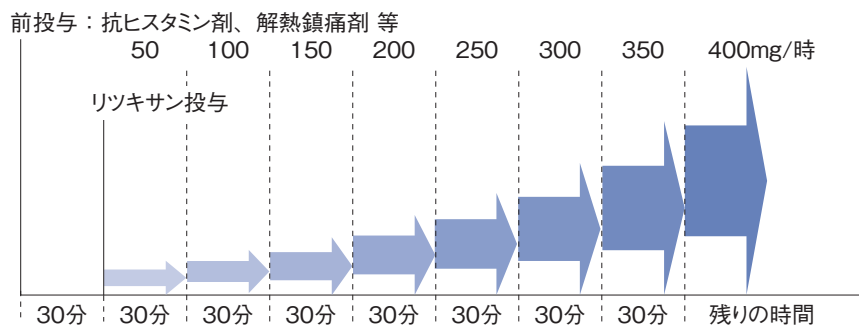
7.2 注入速度に関連して血圧下降、気管支痙攣、血管浮腫等の症状が発現するので本剤の注入速度を守り、注入速度を上げる際は特に注意すること。症状が発現した場合は注入速度を緩めるかもしくは中止する。重篤な症状の場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。また、投与を再開する場合は症状が完全に消失した後、中止時点の半分以下の注入速度で投与を開始する。[1.2、11.1.1 参照]

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

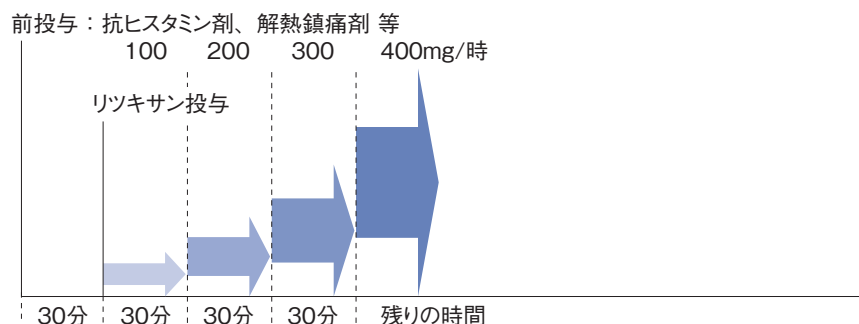
効能又は効果	投与時期	注入速度
・ B細胞性非ホジキンリンパ腫	初回投与	最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
	2回目以降	下記のいずれかに該当する場合は、当該注入速度を選択することができる。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。 ・ 臨床的に重篤な心疾患がなく、初回投与時に発現した副作用が軽微であり、かつ投与前の末梢血リンパ球数が 5,000/μL未満である場合、90分間で投与（最初の30分で投与量の20%を投与し、その後60分で投与量の80%を投与）することができる。
<ul style="list-style-type: none"> ・ 慢性リンパ性白血病 ・ 免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患 ・ 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 ・ 既存治療で効果不十分なループス腎炎 ・ 難治性のネフローゼ症候群（小児以外に用いる場合） ・ 慢性特発性血小板減少性紫斑病 ・ 後天性血栓性血小板減少性紫斑病 ・ 全身性強皮症 ・ 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡 ・ イブリツモマブ チウキセタンの前投与 	初回投与	最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
	2回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
・ 視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防	初回投与	最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
	2回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。 なお、初回投与から6ヵ月目以降の投与の場合、6ヵ月毎に1回目の投与は「初回投与」の注入速度に従って投与すること。
<ul style="list-style-type: none"> ・ 難治性のネフローゼ症候群（小児に用いる場合） [17.1.5 参照] ・ 臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療 	初回投与	最初の1時間は25mg/時とし、患者の状態を十分に観察しながら、次の1時間は100mg/時、その後は最大200mg/時までを目安とすること。
	2回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始できる。

初回投与速度
50mg/時で
開始する場合

・初回投与時

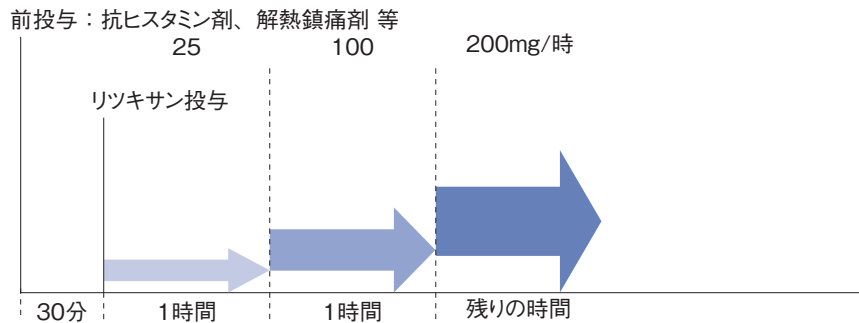


・2回目以降の投与

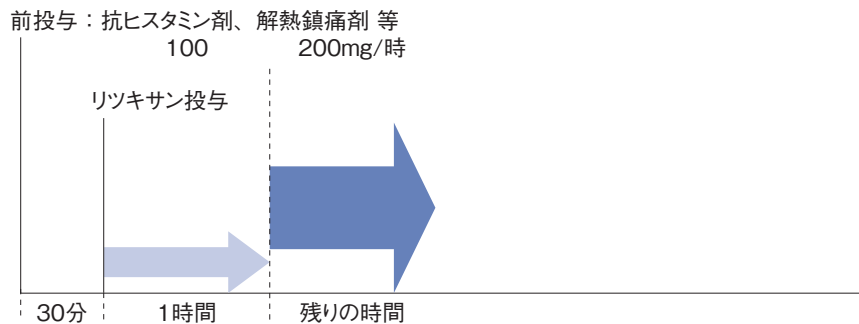


初回投与速度
25mg/時で
開始する場合

・初回投与時



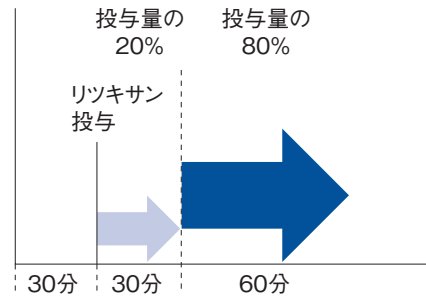
・2回目以降の投与



90分間投与を
実施する場合

- ・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
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 $5,000/\mu\text{L}$ 未満である場合は、90分間投与が選択可能です。

前投与：抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤 等



＜免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、既存治療で効果不十分なループス腎炎、難治性のネフローゼ症候群、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡＞

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

＜B細胞性非ホジキンリンパ腫＞

7.5 維持療法に用いる場合は、臨床試験に組み入れられた患者の組織型等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考に本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.2 参照]

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

7.7 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、臨床試験において検討された本剤の投与間隔、投与時期等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。[17.1.2 参照]

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

＜既存治療で効果不十分なループス腎炎＞

7.9 原則として副腎皮質ステロイド剤を併用すること。

＜視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防＞

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

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

＜臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制＞

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

- ・腎移植の場合は、移植術2週間以上前及び1日前に2回点滴静注する。
- ・肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の場合は、移植術2週間以上前に1回点滴静注する。1回投与で抗体価又はB細胞数の減少が不十分な場合には、さらに1回追加投与する。

＜臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の治療＞

*7.13 本剤の投与量及び投与回数は、患者の状態に応じ、適宜調節すること。投与回数については、下記を目安とする。

- ・1回点滴静注する。1回投与で抗体価又はB細胞数の減少が不十分な場合には、さらに1回追加投与する。

8. 重要な基本的注意

<効能共通>

- 8.1 Infusion reactionがあらわれることがあるので、バイタルサイン(血圧、脈拍、呼吸数等)のモニタリングや自覚症状の観察など、患者の状態を十分に観察すること。[1.2、11.1.1 参照]
- 8.2 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[1.3、11.1.2 参照]
- 8.3 本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。本剤投与に先立ってB型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[1.4、9.1.3、11.1.3 参照]
- 8.4 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4 参照]
- 8.5 血球減少があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。[9.1.5、11.1.6 参照]
- 8.6 本剤の治療中より末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了後も持続すること、また免疫グロブリンが減少した例が報告されていることなど、免疫抑制作用により細菌やウイルスによる感染症が生じる又は悪化する可能性がある。本剤によりニューモシスチス肺炎発現のおそれがあるので、適切な予防措置を考慮すること。[9.1.4、11.1.7 参照]
- 8.7 消化管穿孔・閉塞があらわれることがあるので、初期症状としての腹痛、腹部膨満感、下血、吐血、貧血等の観察を十分に行うこと。[11.1.12 参照]
- 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。

<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]

<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²⁾ ³⁾)を熟読すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

<効能共通>

9.1.1 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

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

9.1.2 肺浸潤、肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

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

9.1.3 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者

本剤の治療期間中及び治療終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)で、本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。なお、HBs抗体陽性患者に本剤を投与した後、HBs抗体が陰性の急性B型肝炎を発症した例が報告されている。[1.4、8.3、11.1.3 参照]

9.1.4 感染症(敗血症、肺炎、ウイルス感染等)を合併している患者

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

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

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

9.1.6 薬物過敏症の既往歴のある患者

9.1.7 アレルギー素因のある患者

<B細胞性非ホジキンリンパ腫、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。

<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]

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。[5.8、17.1.6 参照]

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⁴⁾。

*9.7 小児等

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

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

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

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

<難治性のネフローゼ症候群>

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

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。

10. 相互作用

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。

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。

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]

11.1.2 腫瘍崩壊症候群(頻度不明)

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

11.1.3 B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪(頻度不明)

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

*11.1.4 肝機能障害、黄疸(頻度不明)

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

11.1.5 皮膚粘膜症状(頻度不明)

皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、天疱瘡様症状、苔癬状皮膚炎、小水疱性皮膚炎等があらわれ、死亡に至った例が報告されている。[1.5 参照]

*11.1.6 血球減少

汎血球減少(頻度不明)、白血球減少(41.6%)、好中球減少(39.7%)、無顆粒球症(頻度不明)、血小板減少(12.3%)があらわれることがあり、重篤な血球減少も報告されている。好中球減

少については、本剤の最終投与から4週間以上経過して発現する例が報告されている。[8.5、9.1.5 参照]

*** 11.1.7 感染症 (43.1%)**

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

11.1.8 進行性多巣性白質脳症 (PML) (頻度不明)

本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.9 間質性肺炎 (頻度不明)

*** 11.1.10 心障害 (10.2%)**

心室性あるいは心房性の不整脈、狭心症、心筋梗塞が報告されている。[9.1.1 参照]

*** 11.1.11 腎障害 (頻度不明)**

血清クレアチニン上昇(0.8%)、BUN上昇(2.3%)等の腎障害があらわれることがあり、透析を必要とする腎障害が報告されている。尿量減少、血清クレアチニンやBUNの上昇が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.12 消化管穿孔・閉塞 (頻度不明)

異常が認められた場合は、直ちにX線、CT検査等を実施して出血部位、穿孔・閉塞所見の有無を確認し、適切な処置を行うこと。[8.7 参照]

*** 11.1.13 血圧下降 (6.2%)**

一過性の血圧下降が発現することがある。[10.2 参照]

11.1.14 可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状 (頻度不明)

可逆性後白質脳症症候群(症状：痙攣発作、頭痛、精神症状、視覚障害、高血圧等)があらわれることがある。また、本剤の治療終了後6ヵ月までの間に、失明、難聴等の視聴覚障害、感覚障害、顔面神経麻痺等の脳神経障害が報告されている。

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
* 呼吸器	咽喉頭炎(26.5%)、鼻炎(16.6%)、口腔咽喉不快感(12.1%)、咳	呼吸障害、喘鳴、鼻出血	
* 循環器	血圧上昇(12.5%)、頻脈、潮紅	動悸、血管拡張、徐脈、末梢性虚血	
* 消化器	悪心・嘔吐(16.3%)、口内炎、腹痛、食欲不振、下痢	口内乾燥、便秘、しぶり腹	
* 過敏症	発熱(31.8%)、そう痒(14.6%)、発疹(14.2%)、悪寒(13.8%)、ほてり(10.0%)	関節痛、蕁麻疹、筋肉痛、インフルエンザ様症候群	血清病
* 全身状態	疼痛(26.8%)、倦怠感(16.6%)、虚脱感(15.9%)、頭痛(14.4%)、多汗、浮腫	胸痛、体重増加、無力症	
* 精神神経系		異常感覚、しびれ感、眩暈、不眠症	
* 血液・凝固	貧血(18.7%)	好酸球増多	フィブリン分解産物[FDP、Dダイマー]増加、血小板増加
腎臓	電解質異常	BUN上昇、クレアチニン上昇	
肝臓	ALT上昇、AST上昇	Al-P上昇、総ビリルビン上昇	
* その他	CRP上昇(14.4%)、LDH上昇	帯状疱疹、結膜炎、総蛋白減少、尿酸値上昇、皮脂欠乏性湿疹、投与部位反応(疼痛、腫脹等)、アルブミン減少、しゃっくり、筋攣縮	

注)副作用の頻度は、B細胞性非ホジキンリンパ腫に対する国内臨床第Ⅱ相試験、慢性リンパ性白血病に対する国内臨床第Ⅱ相試験、難治性のネフローゼ症候群に対する国内臨床第Ⅲ相試験、全身性強皮症に対する国内臨床第Ⅱ相試験、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡に対する国内臨床第Ⅱ相試験、視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防に対する国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験、ABO血液型不適合腎移植に対する一般臨床試験、腎移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制に対する国内臨床第Ⅲ相試験、腎移植時の抗体関連型拒絶反応の治療に対する国内臨床第Ⅲ相試験を基に集計した。

14. 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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

<効能共通>

- * 15.1.1 本剤が投与された患者ではヒト抗キメラ抗体を生じることがあり、これらの患者に再投与された場合は、アレルギー、過敏反応等が発現するおそれがある。

臨床試験での本剤に対するヒト抗キメラ抗体の検出例数は以下のとおりであった。

(1) CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者における成績

国内臨床第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験において測定された140例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は4例に検出された⁵⁾⁻⁸⁾。

(2) CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者における成績 (参考)

海外臨床試験において測定された356例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は4例に検出された⁹⁾ (外国人データ)。

(3) CD20陽性の慢性リンパ性白血病患者における成績

国内臨床第Ⅱ相試験において測定された7例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった¹⁰⁾。

(4) 難治性ネフローゼ症候群患者における成績

国内臨床試験において測定された54例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は7例に検出された¹¹⁾。

(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¹²⁾。

(6) 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者における成績

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5例に検出された¹³⁾。

(7) 視神経脊髄炎スペクトラム障害患者における成績

国内臨床試験において測定された19例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は1例に検出された¹⁴⁾。

(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¹⁵⁾。

(9) 腎移植患者に対する抗体関連型拒絶反応の抑制における成績

国内臨床試験において測定された24例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった¹⁶⁾。

<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¹⁷⁾。[8.9 参照]

* 2023年12月改訂(第10版)電子化された添付文書に基づく

4. 臨床成績

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等についてはP9～22をご参照ください。

**1 -1 国内臨床第Ⅱ相試験(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対する4回投与)^{5),6)}**

5) 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 (全薬工業株式会社社内資料) (承認時評価資料)
6) Igarashi T et al. : Ann. Oncol. 13 (6) : 928-943, 2002

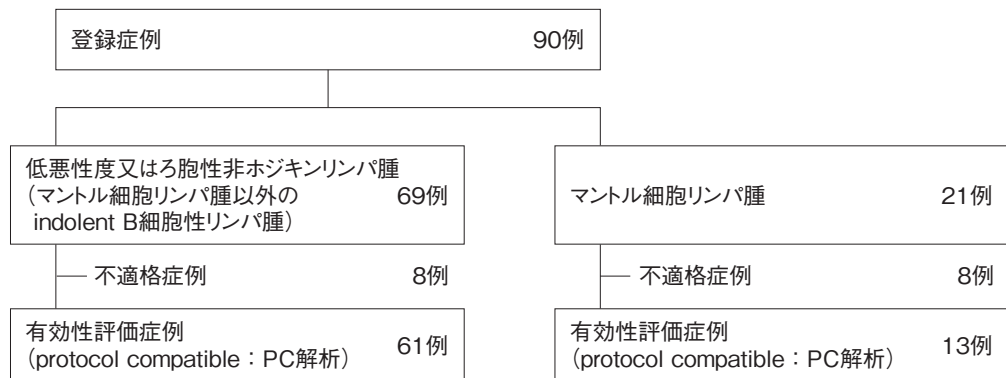
本研究のデータ収集、統計分析及び薬理学的分析において全薬工業株式会社の支援を受けた。

(1) 目的

CD20陽性の低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫にリツキシマブ1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注した際の有効性及び安全性を評価する。

(2) 対象患者

病理組織型がWorking Formulation分類のA～E型、又はREAL分類のⅡ. peripheral B-cell neoplasmsの1～6型に属する再発・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



〈参考〉 Working Formulation (WF) 分類及びREAL分類における該当組織型

Working Formulation (WF) 分類における下記の組織型を示すB細胞性リンパ腫

- A型 Small lymphocytic
- B型 Follicular, predominantly small cleaved cell
- C型 Follicular, mixed, small cleaved and large cell
- D型 Follicular, predominantly large cell
- E型 Diffuse, small cleaved cell

REAL分類のⅡ. peripheral B-cell neoplasmsにおける下記の組織型

- 1型 B-cell chronic lymphocytic leukemia/prolymphocytic leukemia*/small lymphocytic lymphoma
- 2型 Lymphoplasmacytoid lymphoma / immunocytoma
- 3型 Mantle cell lymphoma
- 4型 Follicle center lymphoma, follicular
 - Provisional cytologic grades : I (small cell), II (mixed small and large cell), III (large cell)
 - Provisional subtype : diffuse, predominantly small cell type
- 5型 Marginal zone B-cell lymphoma Extranodal (MALT-type +/- monocytoid B cells)
 - Provisional subtype : Nodal (+/- monocytoid B cells)
- 6型 Provisional entity : Splenic marginal zone lymphoma (+/- villous lymphocytes)

* リツキサンの適応外の疾患です。

4. 効能又は効果(抜粋)
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

■患者背景

例数

		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	
PC解析症例数		61例	13例	
年齢(歳)	中央値(範囲)	51(21~74)	56(42~73)	
性別	男性/女性	29/32	11/2	
全身状態 (ECOG基準)	0	47	7	
	1	11	6	
	2	3	0	
組織型* (REAL分類)	Follicular, small cell	14	—	
	Follicular, mixed	36	—	
	Follicular, large cell	6	—	
	Lymphoplasmacytoid	1	—	
	Marginal zone lymphoma	4	—	
	Mantle cell lymphoma	—	13	
臨床病期 (Ann Arbor分類)	Ⅱ期	8	0	
	Ⅲ期	21	3	
	Ⅳ期	32	10	
B症状 (Ann Arbor分類)	有	7	2	
	無	54	11	
病巣部位 (評価対象部位)	リンパ節のみ	30	5	
	リンパ節外	肺	3	—
		肝	6	1
		脾	6	2
		消化管	0	4
		骨髄	18	6
		血液(白血化)	4	2
		その他の部位	7	1
	リンパ節外病巣≥2病巣	11	4	
	腫瘍径	5cm以上	15	0
5cm未満		46	13	
LDH	正常範囲内	47	11	
	高値	14	2	
International Prognostic Index	Low	32	3	
	Low-Intermediate	24	8	
	High-Intermediate	5	2	
	High	0	0	

* 病理中央診断結果に基づいて記載

(3) 投与方法

リツキシマブ：1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注

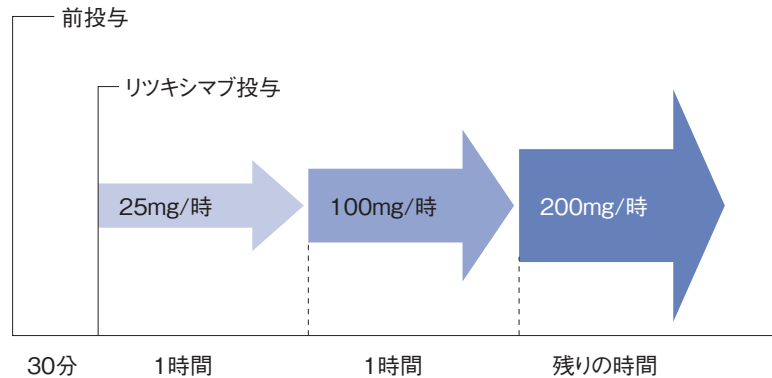
生理食塩液で10倍に希釈し、最初の1時間は25mg/時の速度で点滴静注を開始し、次の1時間は100mg/時に上げ、最終的に200mg/時まで上昇させた。

前投与 (Premedication)：

発熱、悪寒、頭痛等の症状の出現を軽減させるため、リツキシマブの点滴静注開始30分前に、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を経口投与した。

抗ヒスタミン剤：*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩 2mg

解熱鎮痛剤：イブプロフェン 200mg



(4) 評価項目

主要評価項目：奏効率

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

(5) 解析計画

マントル細胞リンパ腫以外のindolent B細胞性リンパ腫について閾値奏効率を20%に定め、期待奏効率を40%とした。

全奏効率の95%信頼区間は二項分布に従って算出した。

4. 効能又は効果 (抜粋)

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

(6) 有効性

1) 奏効率[主要評価項目]

『再発・再燃低悪性度又はろ胞性悪性リンパ腫に対する抗腫瘍効果判定基準』¹⁸⁾により判定した奏効率(部分寛解以上)は、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以外のindolent B細胞性リンパ腫)で61%(37/61例)、マンテル細胞リンパ腫で46%(6/13例)であった。

■ 奏効率

組織型*1 (REAL分類)	適格 症例数	症例数					奏効率*2 (95%信頼区間)
		完全寛解 CR	部分寛解 PR	不変 SD	進行 PD	判定 不能	
低悪性度又は ろ胞性非ホジキンリンパ腫	61	14	23	22	1	1	61% (47~73%)
マンテル細胞リンパ腫	13	0	6	6	1	0	46% (19~75%)

*1 病理中央診断結果に基づいて記載

*2 部分寛解以上

再発・再燃低悪性度又はろ胞性悪性リンパ腫に対する抗腫瘍効果判定基準¹⁸⁾
(Criteria for Evaluation of Responses in Relapsed Low-grade or Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma)

腫瘍縮小効果	完全寛解 CR Complete Response	下記の状態が28日以上継続した場合 1. 触診で病巣を触知せず、CT-Scanで認められるリンパ節が1cm×1cm以下の状態 2. 新病巣が出現しない状態 3. 二次病変が消失しており、全身の状態が増悪していない状態 4. 骨髄に腫瘍細胞を認めない状態 5. 肝臓・脾臓に腫瘍による異常を認めない状態
	部分寛解 PR Partial Response	下記の状態が28日以上継続した場合 1. 全ての計測可能病変の二方向計測による積和が投与前値に比べて50%以上縮小している状態 2. 新病変の出現を認めない状態 3. 他の評価可能病変の増悪を認めない状態
	不変 SD Stable Disease	下記の状態が28日以上継続した場合 1. 全ての計測可能病変の二方向計測による積和が投与前値に比べて50%未満の縮小又は最大縮小値(縮小しない場合は投与前値)に比べて50%未満の増大を維持している状態 2. 新病変の出現を認めない状態
	進行 PD Progressive Disease	1. 全ての計測可能病変の二方向計測による積和が、最大縮小値(縮小しない場合は投与前値)に比べて50%以上増大した場合 2. 新病巣が出現した場合や、当該腫瘍が直接の原因となり死亡した場合
	無増悪生存期間 (PFS: progression-free survival)	全適格症例につき投与開始日から起算して最初に再発又は再燃を認めた日又は悪性リンパ腫により死亡した日まで

注) 二方向計測による積和は、長径と同一平面上でそれに垂直に交わる最大径との積とする。また、計測可能病変が1病巣しかない患者の場合には、長径が2cm以上であることが必要である。

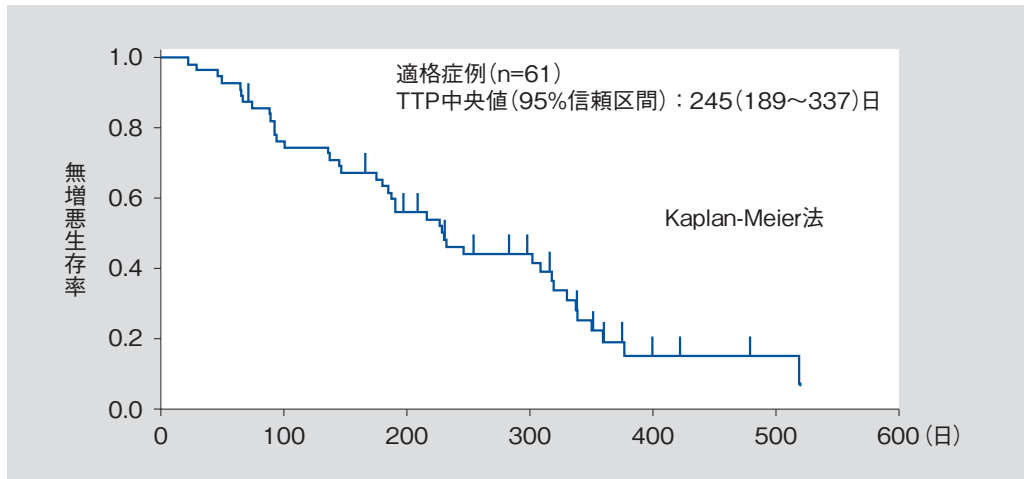
2) TTP(time to progression : 無増悪期間)* [副次評価項目]

■低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫

対象	症例数	中央値 (95%信頼区間)
適格症例	61例	245日 (189~337日)

* TTP : time to progression (無増悪期間)

投与開始日から起算して腫瘍の増殖を認めた日又は他治療に移行した日までの期間

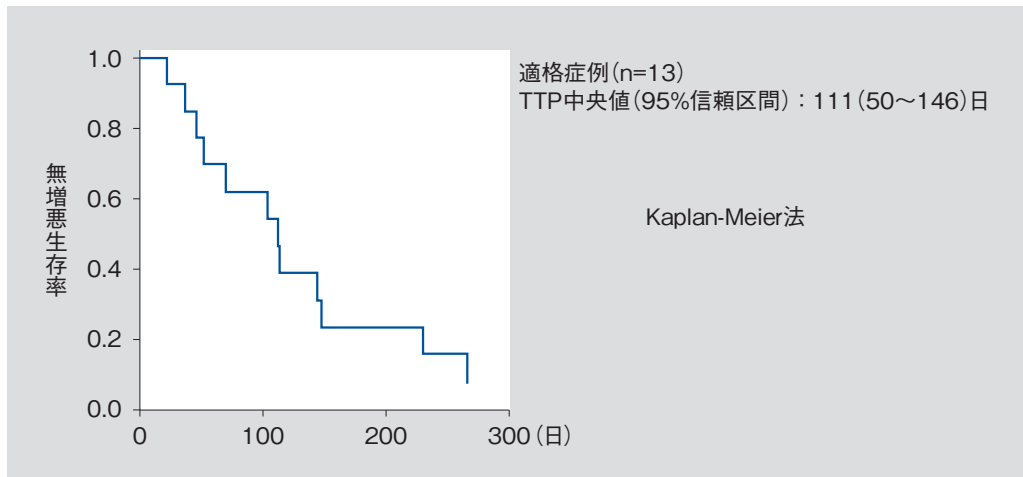


4. 効能又は効果(抜粋)

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

■マントル細胞リンパ腫

対象	症例数	中央値 (95%信頼区間)
適格症例	13例	111日 (50~146日)



(7) 有害事象 [副次評価項目]

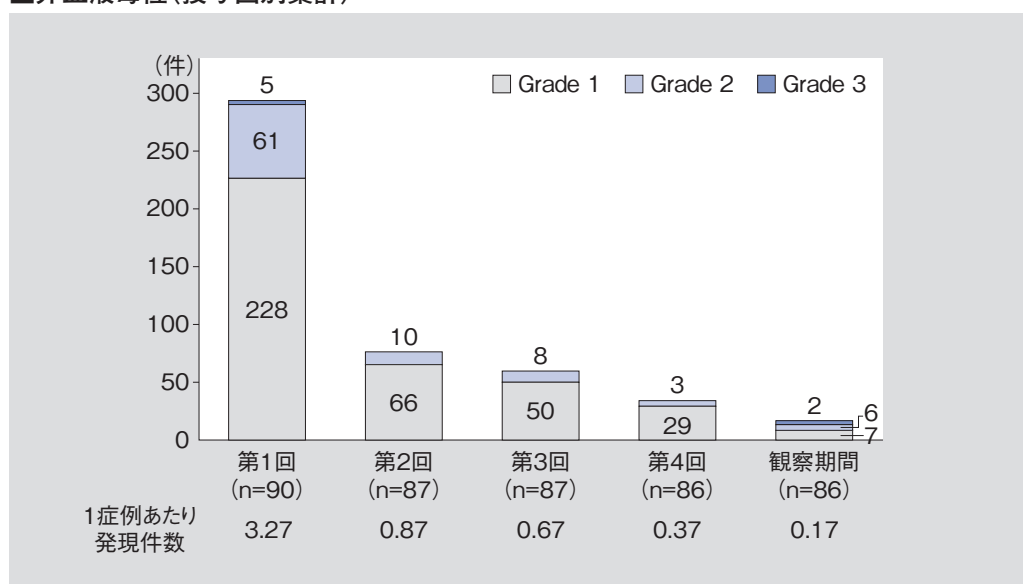
JCOG毒性判定基準 (Japan Clinical Oncology Group Toxicity Criteria) に従って判定した。

1) 非血液毒性 (安全性評価対象症例数: 90例)

90例中88例 (97.8%) に何らかの非血液毒性が発現した。

発現率が10%を超えた事象は、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%)、多汗15例 (16.7%)、虚脱感15例 (16.7%)、血圧下降11例 (12.2%)、嘔吐10例 (11.1%)、悪心 (嘔気) 9例 (10.0%)、咽頭炎9例 (10.0%) であった。

■非血液毒性 (投与回別集計)



2) 血液毒性 (安全性評価対象症例数：90例)

90例中66例(73.3%)に血液毒性が認められた。白血球減少、好中球減少、ヘモグロビン減少及び血小板減少は、それぞれ55.6%、55.6%、20.0%及び15.6%であった。

Grade 3以上の血液毒性を認めた症例は23例(25.6%)であり、白血球減少14例(15.6%)、好中球減少18例(20.0%)、血小板減少3例(3.3%)であった。

Grade 4の高度な血液毒性は6例(6.7%)に認められ、好中球減少が5例(5.6%)、白血球減少と血小板減少が各1例(1.1%)であった(1例はGrade 4の白血球減少と好中球減少を重複発現)。

■血液毒性

登録症例 (n=90)

血液毒性	発現率	最低値(/ μ L) 中央値(範囲)	最低値までの期間*1 中央値(範囲)	回復までの期間*2 中央値(範囲)
白血球減少	55.6%	2,510 (900~3,900)	12.5日 (1~266日)	13日 (3~125日)
好中球減少	55.6%	1,370 (250~1,980)	29.5日 (1~266日)	14日 (3~154日)
血小板減少	15.6%	6.75万 (2万~9.9万)	2日 (0~201日)	5.5日 (2~42日)
ヘモグロビン減少	20.0%	9.95*3 (9.0~10.9)	20日 (1~178日)	7日 (2~63日)

*1 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。

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

*3 「ヘモグロビン減少」での単位は(g/dL)

■重篤な副作用

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

* 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。

4. 効能又は効果(抜粋)

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

1 -2 再投与^{6),7)}

- 6) 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 (全薬工業株式会社社内資料) (承認時評価資料)
7) Igarashi T et al. : Int. J. Hematol. 73 (2) : 213-221, 2001
本研究のデータ収集分析及び分析において全薬工業株式会社の支援を受けた。

(1) 目的

リツキシマブ投与にて完全寛解又は部分寛解が得られた後に再発した低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫にリツキシマブ1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注した際の有効性及び安全性を評価する。

(2) 対象患者

国内臨床第Ⅱ相試験にて週1回反復4週間投与した症例で完全寛解又は部分寛解が得られた後に、再発又は再燃しB細胞が回復し、ヒト抗キメラ抗体(HACA)が陰性の患者。再投与症例は、登録例16例のうち13例が適格症例であった。

■患者背景

例数

		再投与症例
PC解析症例数		13例
年齢(歳)	中央値(範囲)	56(36~66)
性別	男性/女性	9/4
全身状態 (ECOG基準)	0	11
	1	2
	2	0
組織型 (REAL分類)	Follicular, small cell	2
	Follicular, mixed	4
	Follicular, large cell	6
	Mantle cell lymphoma	1
	Diffuse, large cell	0
臨床病期 (Ann Arbor分類)	I~II期	0
	III期	3
	IV期	10
B症状 (Ann Arbor分類)	有	2
	無	11
病巣部位 (評価対象部位)	節病変のみ	3
	節外病変(1病変/2病変以上)	6/4
	骨髄浸潤	9
	白血化	1
腫瘍径	5cm以上	3
	5cm未満	10
LDH	正常範囲内	2
	高値	11
前治療	化学療法のみ	8
	化学療法+放射線療法	5
	レジメン数中央値(範囲)	2レジメン(1~8)
	奏効/無効	7/6
前治療からの休薬期間(週)	中央値(範囲)	32(3~65)
International Prognostic Index	Low	6
	Low-Intermediate	6
	High-Intermediate and High	1

臨床病期は初診時の記録、病理組織型は病理中央診断が実施されている場合はその結果に、それ以外の項目は初回治療時の記録に基づいて集計

15. その他の注意 (抜粋)

<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。

(3) 投与方法

リツキシマブ：1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注
初回治療と同一の用法及び用量を採用

(4) 評価項目

主要評価項目：奏効率

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

(5) 解析計画

マン托ル細胞リンパ腫以外のindolent B細胞性リンパ腫について閾値奏効率を20%に定め、期待奏効率を40%とした。

全奏効率の95%信頼区間は二項分布に従って算出した。

(6) 抗腫瘍効果 (Protocol Compatible解析)

1) 奏効率 [主要評価項目]

■奏効率

	適格 症例数	症例数					奏効率* (95%信頼区間)
		完全寛解 CR	部分寛解 PR	不変 SD	進行 PD	判定 不能	
再投与症例	13	0	5	6	2	0	38% (14~68%)

※部分寛解以上

(7) 有害事象 [副次評価項目]

リツキシマブが再投与された適格症例(13例)のうち、非血液毒性の副作用は11例(84.6%)、血液毒性の副作用は10例(76.9%)に認められた。

■非血液毒性

例数(%)

	再投与症例 (n=13)
副作用	11(84.6)
2例以上に認められた副作用	発熱 7(53.8) そう痒 5(38.4) 高血圧 5(38.4) 発疹 3(23.0) 悪寒 2(15.4) 頻脈 2(15.4)
重篤な副作用(Grade 3以上)	0
投与中止に至った副作用	0
死亡に至った副作用	0*

* 1例の死亡が見られたが、直接の死因は消化管出血であった。

■血液毒性

例数(%)

	再投与症例 (n=13)
副作用	10(76.9)
2例以上に認められた副作用	白血球減少 9(69.2) 好中球減少 9(69.2)
重篤な副作用(Grade 3以上)	白血球減少 1 好中球減少 1
投与中止に至った副作用	0
死亡に至った副作用	0

② -1 国内臨床第Ⅱ相試験(中・高悪性度非ホジキンリンパ腫に対する8回投与)⁶⁾

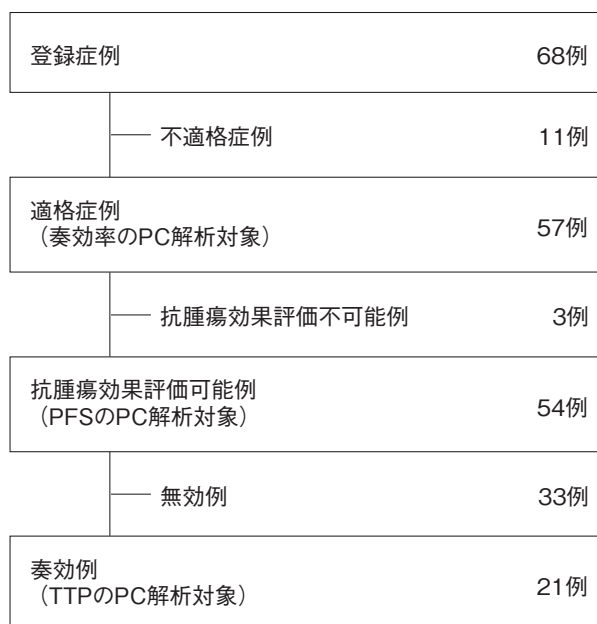
6) IDEC-C2B8 CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫国内臨床試験の概要(全薬工業株式会社社内資料)(承認時評価資料)

(1) 目的

CD20陽性の中・高悪性度非ホジキンリンパ腫にリツキシマブ1回量375mg/m²を1週間間隔で8回点滴静注した際の有効性及び安全性を評価する。

(2) 対象患者

病理組織型がWorking Formulation分類のF、G、H、J型、又はREAL分類のⅡ. peripheral B-cell neoplasmsの3、9、10、11型に属する再発・再燃又は治療抵抗性のCD20陽性B細胞性リンパ腫患者



〈参考〉Working Formulation (WF) 分類及びREAL分類における該当組織型

Working Formulationにおける下記の組織型を示すB細胞リンパ腫

- F型 Diffuse, mixed, small and large cell
- G型 Diffuse, large cell
- H型 Large cell, immunoblastic
- J型 Small noncleaved cell
Burkitt's / Non-Burkitt's

REAL分類のⅡ. peripheral B-cell neoplasmsにおける下記の組織型

- 3型 Mantle cell lymphoma
- 9型 Diffuse large B-cell lymphoma
Subtype: Primary mediastinal (thymic) B-cell lymphoma
- 10型 Burkitt's lymphoma
- 11型 Provisional entity: High-grade B-cell lymphoma, Burkitt-like

4. 効能又は効果(抜粋)

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

■患者背景

例数

		中・高悪性度非ホジキンリンパ腫
PC解析症例数		57例
年齢(歳)	中央値(範囲)	63(34~74)
性別	男性/女性	40/17
全身状態 (ECOG基準)	0	30
	1	21
	2	6
組織型* (REAL分類)	Diffuse large B-cell lymphoma	50
	Mantle cell lymphoma	5
	High-grade B-cell lymphoma, Burkitt-like	2
臨床病期 (Ann Arbor分類)	I	2
	II	7
	III	11
	IV	37
B症状 (Ann Arbor分類)	有	15
	無	42
再発回数	0回	19
	1回	30
	2回	8
前治療への反応	奏効	36
	無効	21
病巣部位 (評価対象部位)	リンパ節のみ	24
	節外病変数 1病変	18
	2病変	14
	3病変	1
骨髄病変	有	14
	無	43
腫瘍径	5cm以上	25
	5cm未満	32
LDH	正常範囲内	22
	高値	35
前治療のレジメン数	1レジメン	18
	2レジメン	22
	3レジメン	17
	4レジメン	0
International Prognostic Index	Low	15
	Low-intermediate	31
	High-intermediate	10
	High	1

* 病理中央診断結果に基づいて記載

(3) 投与方法

リツキシマブ：1回量375mg/m²を1週間間隔で8回点滴静注

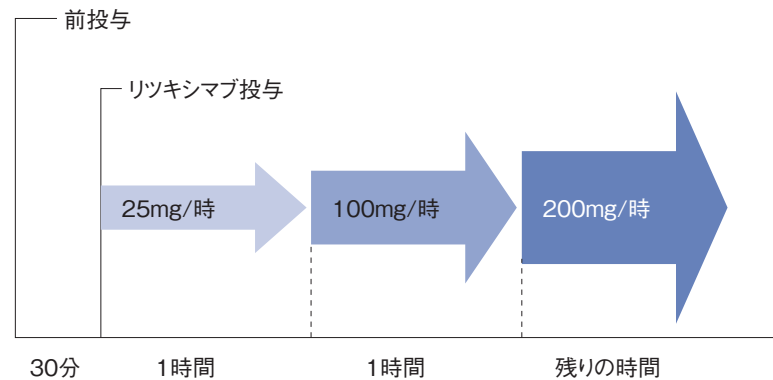
生理食塩液で10倍に希釈し、最初の1時間は25mg/時の速度で点滴静注を開始し、次の1時間は100mg/時に上げ、最終的に200mg/時まで上昇させた。

前投与 (Premedication)：

発熱、悪寒、頭痛等の症状の出現を軽減させるため、リツキシマブの点滴静注開始30分前に、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を経口投与した。

抗ヒスタミン剤：*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩 2mg

解熱鎮痛剤：イブプロフェン 200mg



(4) 評価項目

主要評価項目：全奏効率

副次評価項目：有害事象 等

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

(5) 解析計画

期待奏効率30%及び閾値奏効率15%とした。

全奏効率の95%信頼区間はF分布を用いて推定した。

(6) 抗腫瘍効果 (Protocol Compatible解析)

1) 全奏効率 [主要評価項目]

WHOの抗腫瘍効果判定基準により判定した奏効率は、36.8%であった。

■WHO抗腫瘍効果判定基準による奏効率

組織型 (REAL分類)	適格 症例数	症例数						奏効率* (95%信頼区間)
		完全 寛解 CR	不確定 完全寛解 CRu	部分 寛解 PR	不変 NC	進行 PD	評価 不能	
中・高悪性度 非ホジキンリンパ腫	57	6	1	14	6	27	3	36.8% (24.4~50.7%)

*部分寛解以上

WHOの抗腫瘍効果判定基準

		完全寛解 CR	部分寛解 PR	不変 NC	進行 PD
測定可能病変	一方向 計測値*1	消失	総和30% 以上縮小	総和30%未満縮小 ~25%未満増大	25%以上 増大
	二方向 計測値*2		積和50% 以上縮小	積和50%未満縮小 ~25%未満増大	
評価可能病変			50%以上の 改善	50%未満の改善 ~25%未満の増悪	増悪
二次病変			増悪せず	増悪せず	
新病巣		出現せず	出現せず	出現せず	出現
持続期間		4週間以上	4週間以上	4週間以上	—

*1 各腫瘍の最大径の計測値 *2 各腫瘍の最大径とそれに垂直に交わる最大径の計測値
CR: Complete response, PR: Partial response, NC: No change, PD: Progressive disease

上記WHOの抗腫瘍効果判定基準に以下を補足。

複数臓器に病変が存在する場合の評価

- CR: 各臓器の病変が全てCRの場合
- PR: ①臓器毎に判定された効果が全てPRの場合
②CR、PR、NCが混在する場合には、CR数+PR数 \geq NC数となる場合
- NC: 臓器毎に判定された効果が全てNCの場合
- PD: 臓器毎に判定された効果のいずれかがPDの場合

同一部位の近傍リンパ節の病変の評価

1つの臓器とみなし、測定可能病変の変化(縮小又は増大)を総和又は積和のみで評価する(同一部位の近傍に新リンパ節病変の出現をみても、それだけではPDとせず、新病巣を含めた全測定可能病変の総和又は積和が25%以上増大した場合にPDと判定する)。

CRu (uncertain CR : 不確定完全寛解)

Cotswolds Meeting(1989)で提唱されたCRuの概念を加える。すなわち、再燃や再発の兆候を全く示さず、good PRの状態が治療終了後も無治療で3ヵ月以上続いた場合にはCRuとし、CRの範疇で扱う。

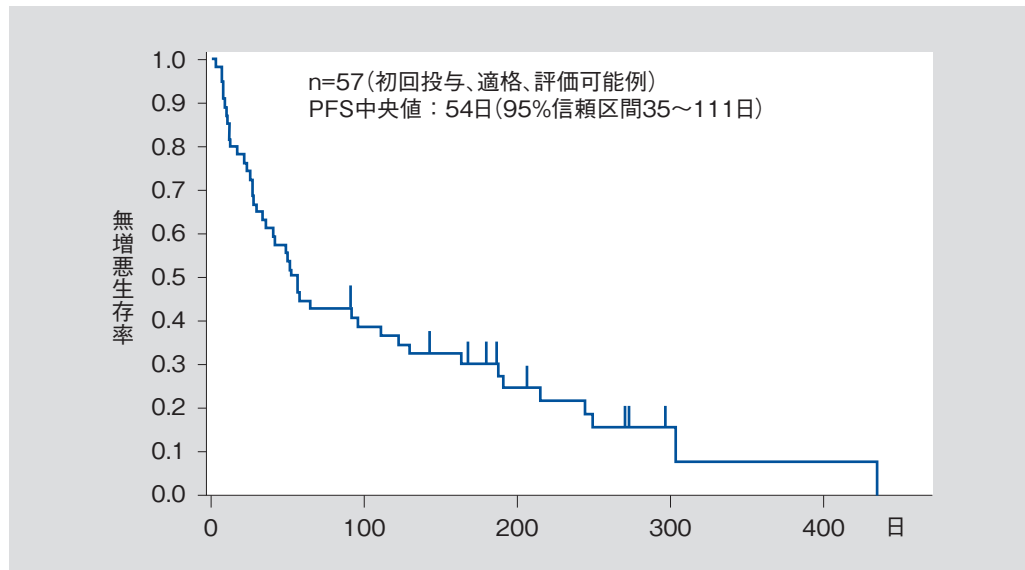
2) PFS (progression-free survival : 無増悪生存期間) * [その他の評価項目]

■PFS

対象	症例数	中央値 (95%信頼区間)
抗腫瘍効果評価可能例	57例	54日 (35~111日)

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

治験薬の投与開始日から起算して初めてPDを認めた日又は他治療移行日までの期間(全症例を対象とした評価を行う場合に使用)



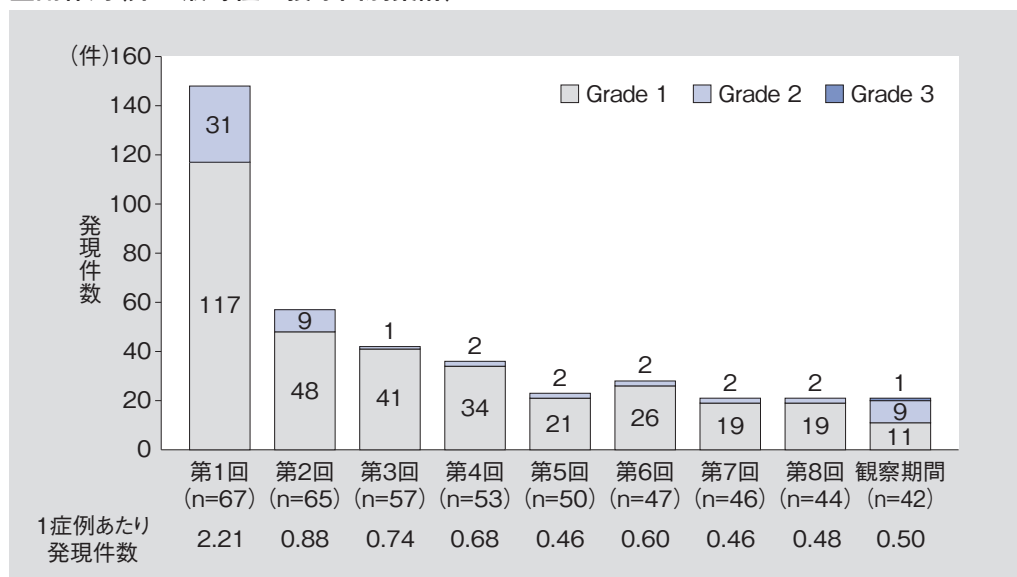
(7)有害事象[副次評価項目]

1)副作用(安全性評価対象67例)

登録された68例のうち、リツキシマブが投与されなかった1例を除く67例を安全性評価対象とした。

非血液毒性は67例中59例(88.1%)に発現し、発現率が10%を超えた事象は、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%)、多汗10例(14.9%)、そう痒9例(13.4%)、嘔気・悪心8例(11.9%)、低血圧7例(10.4%)であった。Grade 3の呼吸器感染症が1例に認められた。

■副作用(非血液毒性の投与回別集計)



67例中29例(43.3%)に血液毒性が認められた。白血球減少、好中球減少、血小板減少はそれぞれ25例(37.3%)、22例(32.8%)、2例(3.0%)であった。

Grade 3以上の血液毒性を認めた症例は11例(16.4%)であり、白血球減少ではGrade 3が4例(6.0%)とGrade 4が1例(1.5%)、好中球減少ではGrade 3が7例(10.4%)とGrade 4が4例(6.0%)であった。

■副作用

血液毒性	発現率	最低値(/ μ L) 中央値(範囲)	最低値までの期間*1 中央値(範囲)	回復までの期間*2 中央値(範囲)
白血球減少	37.3%	2,800 (960~3,700)	35日 (2~148日)	6日 (1~77日)
好中球減少	32.8%	1,061 (10~1,870)	39日 (2~148日)	5日 (1~35日)
血小板減少	3.0%	9.05万 (8.50万~9.60万)	33日 (31~35日)	7日 (7~7日)

ヘモグロビン減少は認められなかった。

*1 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。

*2 最低値(nadir)から起算して1段階下のGradeに回復するまでの日数とした。

■重篤な副作用

症例	例数	備考
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例	白血球減少、好中球減少、AST上昇、ALT上昇
投与中止例	0例	

* 重篤な副作用(臨床検査値異常)はGrade 4以上と定義した。

2 -2 再投与⁶⁾

6) 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（全薬工業株式会社社内資料）（承認時評価資料）

(1) 目的

国内臨床第Ⅱ相試験（CD20陽性の中・高悪性度非ホジキンリンパ腫に対する8回投与）後に再発し、リツキシマブを再投与した症例について有効性及び安全性を評価した。投与方法、評価項目はP34参照。

(2) 有効性

再投与症例は3例であった。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。

(3) 有害事象

リツキシマブが再投与された3例中3例（100%）に有害事象が発現した。

例数（%）

	再投与症例 (n=3)	
全有害事象	好中球減少	3(100) Grade 3：1例、Grade 4：2例
	白血球減少	3(100) Grade 3：3例
	倦怠感	2(66) Grade 1：2例
	血小板減少	1(33) Grade 4：1例
	しびれ感	1(33) Grade 3：1例
	ヘモグロビン減少	1(33) Grade 2：1例
	発熱	1(33) Grade 2：1例
	口内炎	1(33) Grade 2：1例
	浮腫	1(33) Grade 2：1例
	呼吸困難	1(33) Grade 2：1例
	帯状疱疹	1(33) Grade 2：1例
	投与中止に至った有害事象	0
死亡に至った有害事象	0	

15. その他の注意（抜粋）

<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。

3 国内臨床第Ⅱ相試験(未治療の非ホジキンリンパ腫(ろ胞性リンパ腫又はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫)に対するリツキシマブ90分間投与)¹⁹⁾

19) 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及び海外臨床試験の概要(社内資料)(承認時評価資料)

(1) 目的

未治療のCD20陽性B細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対するリツキシマブ90分間投与の忍容性と実行性を検討する。

(2) 対象患者

未治療のCD20陽性B細胞性非ホジキンリンパ腫患者

■患者背景

例数(%)

対象集団		主要評価項目 FAS	高濃度投与解析 対象集団、有効性 解析対象集団	90分間投与 解析対象集団
治療法		R-CHOP	R-CHOP	R-CHOP
例数		30	32	31
年齢(歳)	症例数	30	32	31
	平均	59.2	58.3	59.3
	標準偏差	11.4	12.4	11.2
	中央値	62.0	61.5	62.0
	範囲	34-79	28-79	34-79
性別	症例数	30	32	31
	男	16(53)	16(50)	16(52)
	女	14(47)	16(50)	15(48)
臨床病期分類 (Ann Arbor 分類)	症例数	30	32	31
	I	7(23)	8(25)	7(23)
	II	9(30)	9(28)	9(29)
	III	6(20)	7(22)	7(23)
	IV	8(27)	8(25)	8(26)
	不明	0(0)	0(0)	0(0)
病理組織型	症例数	30	32	31
	DLBCL	22(73)	24(75)	23(74)
	FL	8(27)	8(25)	8(26)
ECOG PS	症例数	30	32	31
	0	23(77)	25(78)	24(77)
	1	7(23)	7(22)	7(23)
	2	0(0)	0(0)	0(0)

(3) 投与方法

R-CHOPレジメンを3週間毎に6サイクル又は8サイクル施行した。

第1サイクル(高濃度投与)

リツキシマブ : 1回量375mg/m²を4mg/mLに希釈調製後、通常速度投与〔投与開始速度は50mg/時(12.5mL/時)とし、30分間投与する。Infusion reaction等の薬物有害反応が認められない場合には、30分毎に50mg/時(12.5mL/時)ずつ投与速度を上昇させ、最大400mg/時(100mL/時)まで上昇させることができる〕を実施(Day 1)^{*1}

シクロホスファミド : 750mg/m² 点滴静注(Day 1)

ドキソルビシン : 50mg/m² 点滴静注(Day 1)

ビンクリスチン : 1.4mg/m² (最大2mg/body) 静注(Day 1)

プレドニゾロン : 100mg/body経口(Day 1~5)^{*2}

第2サイクル以降(90分間投与)

第2サイクル以降は、第1サイクルにおいてGrade 3又はGrade 4のinfusion reaction及び重篤な心疾患を認めず、第2サイクル前の末梢血リンパ球数が5,000/μL未満の症例を対象に、90分間投与を実施した。

リツキシマブ : 1回量375mg/m²を250mLに希釈調製後、90分間投与〔最初の30分間で、全量250mLの20%(50mL)を投与し、残りの1時間で全量の80%(200mL)を投与〕を実施(Day 1)^{*1}

シクロホスファミド : 750mg/m² 点滴静注(Day 1)

ドキソルビシン : 50mg/m² 点滴静注(Day 1)

ビンクリスチン : 1.4mg/m² (最大2mg/body) 静注(Day 1)

プレドニゾロン : 100mg/body経口(Day 1~5)^{*2}

*1 原則として、リツキシマブの投与とCHOPレジメンの開始は同日に行うこととしたが、CHOPレジメンの開始前日(Day -1)にリツキシマブを投与することも許容した。

*2 原則として、内服剤を用いることとしたが、治験責任(分担)医師の判断により注射剤を用いることができることとした。また、リツキシマブをDay -1に投与する場合、プレドニゾロンの投与はDay -1~4に投与した。

(4) 評価項目

主要評価項目 : 第2サイクルでの90分間投与におけるGrade 3以上のinfusion reactionの発現割合

副次評価項目 : 90分間投与及び高濃度投与の完遂率、リツキシマブ投与時のinfusion reactionの発現割合(治験全体及び各投与サイクル時の発現割合)、安全性、全奏効率等

(5) 解析計画

抗腫瘍効果の判定基準は、Chesonらの「non-Hodgkin's lymphoma効果判定基準の標準化国際ワークショップレポート(1999年版)」に準じたJCOG版判定基準に従った。

高濃度投与及び90分間投与の完遂の判断基準は、規定した投与速度で投与を開始し、予定された投与量の投与を完了した場合とし、第三者の医師を集めた症例判定会にて、各サイクルの投与の適格性について判定した。

ビンクリスチンの用法及び用量(抜粋)

白血病(急性白血病、慢性白血病の急性転化時を含む)、悪性リンパ腫(細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病)及び小児腫瘍(神経芽腫、ウィルムス腫瘍、横紋筋肉腫、辜丸胎児性癌、血管肉腫等)の場合 通常、ビンクリスチン硫酸塩として小児0.05~0.1mg/kg、成人0.02~0.05mg/kgを週1回静脈注射する。ただし、副作用を避けるため、1回量2mgを超えないものとする。

プレドニゾロンの用法及び用量(抜粋)

通常、成人にはプレドニゾロンとして1日5~60mgを1~4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、悪性リンパ腫に用いる場合、抗悪性腫瘍剤との併用において、1日量として100mg/m²(体表面積)まで投与できる。

(6) 有効性及び安全性

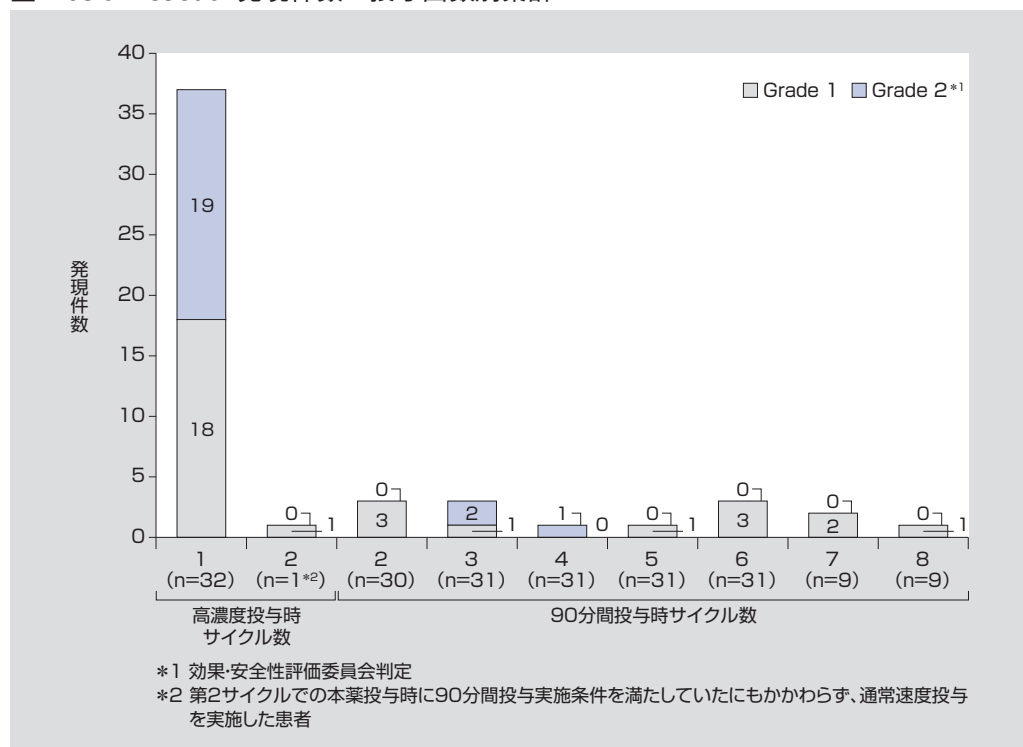
1) 第2サイクルでの90分間投与におけるGrade 3以上のinfusion reactionの発現割合[主要評価項目]
第2サイクルにおける90分間投与でのGrade 3以上のinfusion reactionの発現割合は0.0% (0/30例)であった。

2) リツキシマブ投与時のinfusion reactionの発現割合(治験全体及び各投与サイクル時の発現割合)
[副次評価項目]

高濃度投与において、infusion reactionは高濃度投与解析対象集団の50.0% (32例中16例)に38件認められた。重症度はGrade 2が19件、Grade 1が19件であった。サイクル別にみると、第1サイクルでは50.0% (32例中16例)に37件のinfusion reactionが認められ、第2サイクル(高濃度投与は第2サイクルで実施した1例を除く全症例で第1サイクルのみで実施)では、1例中1例に1件のinfusion reactionが認められた。

90分間投与において、infusion reactionは90分間投与解析対象集団の19.4% (31例中6例)に14件認められた。重症度はGrade 2が3件、Grade 1が11件であった。サイクル別に見ると、infusion reactionの発現割合は第2サイクル6.7%、第3サイクル9.7%、第4サイクル3.2%、第5サイクル3.2%、第6サイクル9.7%、第7サイクル11.1%、第8サイクル11.1%であった。

■infusion reaction発現件数—投与回数別集計—



3) 90分間投与及び高濃度投与の完遂率[副次評価項目]

90分間投与及び高濃度投与の完遂率はいずれも100%であった。

4) 全奏効率[副次評価項目]

高濃度投与と90分間投与における全奏効率は、ろ胞性リンパ腫患者で100%、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫患者で91.7%であった。

(7) 有害事象 [副次評価項目]

リツキシマブが1回以上投与された32例を安全性解析対象集団とした。

有害事象は32例中32例(100.0%)に発現し、発現割合が50%以上の有害事象は、脱毛症25例(78.1%)、好中球数減少25例(78.1%)、白血球数減少22例(68.8%)、リンパ球数減少21例(65.6%)、便秘19例(59.4%)、悪心17例(53.1%)であった。

第1サイクル(高濃度投与)及び第2サイクル以降(90分間投与)で、発現割合が10%以上の有害事象は以下のとおりであった。

■第1サイクル(高濃度投与)で発現割合が10%以上の有害事象一覧

例数(%)

器官別大分類 (MedDRA/J Ver20.1)	基本語 (MedDRA/J Ver20.1)	Grade*					合計
		1	2	3	4	5	全Grade
全有害事象		3(9.4)	6(18.8)	7(21.9)	16(50.0)	0(0.0)	32(100.0)
胃腸障害	全事象	15(46.9)	11(34.4)	2(6.3)	0(0.0)	0(0.0)	28(87.5)
	便秘	8(25.0)	6(18.8)	1(3.1)	0(0.0)	0(0.0)	15(46.9)
	悪心	8(25.0)	4(12.5)	1(3.1)	0(0.0)	0(0.0)	13(40.6)
	嘔吐	4(12.5)	1(3.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	5(15.6)
	口内炎	3(9.4)	1(3.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(12.5)
	腹痛	3(9.4)	1(3.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(12.5)
一般・全身障害 および 投与部位の状態	全事象	13(40.6)	2(6.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	15(46.9)
	倦怠感	6(18.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	6(18.8)
	発熱	5(15.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	5(15.6)
感染症および 寄生虫症	全事象	0(0.0)	4(12.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(12.5)
筋骨格系および 結合組織障害	全事象	3(9.4)	3(9.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	6(18.8)
血液および リンパ系障害	全事象	0(0.0)	0(0.0)	4(12.5)	0(0.0)	0(0.0)	4(12.5)
	発熱性好中球 減少症	0(0.0)	0(0.0)	4(12.5)	0(0.0)	0(0.0)	4(12.5)
血管障害	全事象	3(9.4)	9(28.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	12(37.5)
	高血圧	0(0.0)	8(25.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	8(25.0)
呼吸器、胸郭および 縦隔障害	全事象	5(15.6)	6(18.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	11(34.4)
	しゃっくり	2(6.3)	2(6.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(12.5)
神経系障害	全事象	16(50.0)	2(6.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	18(56.3)
	末梢性 ニューロパチー	6(18.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	6(18.8)
	味覚異常	6(18.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	6(18.8)
	頭痛	4(12.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(12.5)
精神障害	全事象	8(25.0)	1(3.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	9(28.1)
	不眠症	8(25.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	8(25.0)
代謝および 栄養障害	全事象	4(12.5)	6(18.8)	1(3.1)	0(0.0)	0(0.0)	11(34.4)
	食欲減退	4(12.5)	4(12.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	8(25.0)
皮膚および 皮下組織障害	全事象	13(40.6)	14(43.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	27(84.4)
	脱毛症	14(43.8)	10(31.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	24(75.0)
	そう痒症	4(12.5)	1(3.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	5(15.6)
臨床検査	全事象	0(0.0)	1(3.1)	5(15.6)	16(50.0)	0(0.0)	22(68.8)
	好中球数減少	0(0.0)	0(0.0)	3(9.4)	16(50.0)	0(0.0)	19(59.4)
	白血球数減少	0(0.0)	0(0.0)	10(31.3)	8(25.0)	0(0.0)	18(56.3)
	リンパ球数減少	0(0.0)	1(3.1)	8(25.0)	2(6.3)	0(0.0)	11(34.4)

* 効果・安全性評価委員会判定

■第2サイクル以降(90日間投与)で発現割合が10%以上の有害事象一覧

例数(%)

器官別大分類 (MedDRA/J Ver20.1)	基本語 (MedDRA/J Ver20.1)	Grade*					合計
		1	2	3	4	5	全Grade
全有害事象		6(19.4)	2(6.5)	10(32.3)	13(41.9)	0(0.0)	31(100.0)
胃腸障害	全事象	14(45.2)	5(16.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	19(61.3)
	悪心	9(29.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	9(29.0)
	便秘	3(9.7)	2(6.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	5(16.1)
	口内炎	4(12.9)	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	5(16.1)
一般・全身障害 および 投与部位の状態	全事象	11(35.5)	3(9.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	14(45.2)
	倦怠感	6(19.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	6(19.4)
	発熱	5(16.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	5(16.1)
感染症および 寄生虫症	全事象	3(9.7)	3(9.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	6(19.4)
筋骨格系および 結合組織障害	全事象	4(12.9)	4(12.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	8(25.8)
血管障害	全事象	4(12.9)	8(25.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	12(38.7)
	高血圧	0(0.0)	7(22.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	7(22.6)
呼吸器、胸郭および 縦隔障害	全事象	9(29.0)	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	10(32.3)
神経系障害	全事象	16(51.6)	3(9.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	19(61.3)
	末梢性 ニューロパチー	6(19.4)	2(6.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	8(25.8)
	味覚異常	7(22.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	7(22.6)
	末梢性感覚 ニューロパチー	4(12.9)	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	5(16.1)
代謝および 栄養障害	全事象	4(12.9)	3(9.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	7(22.6)
	食欲減退	4(12.9)	2(6.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	6(19.4)
皮膚および 皮下組織障害	全事象	11(35.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	11(35.5)
臨床検査	全事象	1(3.2)	0(0.0)	10(32.3)	13(41.9)	0(0.0)	24(77.4)
	リンパ球数減少	0(0.0)	1(3.2)	13(41.9)	5(16.1)	0(0.0)	19(61.3)
	好中球数減少	0(0.0)	0(0.0)	9(29.0)	9(29.0)	0(0.0)	18(58.1)
	白血球数減少	0(0.0)	0(0.0)	16(51.6)	2(6.5)	0(0.0)	18(58.1)
	CD4リンパ球減少	0(0.0)	0(0.0)	7(22.6)	0(0.0)	0(0.0)	7(22.6)

* 効果・安全性評価委員会判定

重篤な有害事象は、4例(12.5%)に発現し、内訳は薬疹、ステロイド離脱症候群、発熱性好中球減少症、蜂巣炎がそれぞれ1例であった。いずれの事象も第1サイクルに発現した。

本試験において投与中止に至った有害事象及び死亡例は報告されなかった。

4 国内臨床第Ⅱ相試験(未治療の低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法)^{20)、21)}

20) IDEC-C2B8 未治療のCD20陽性B細胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法国内臨床試験の概要(全薬工業株式会社社内資料)
(承認時評価資料)

21) Igarashi T et al. : Int. J. Hematol. 104 : 700-708, 2016
本論文の著者に全薬工業株式会社より研究助成などを受領している者が含まれる。

(1) 目的

CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫のうち、前治療に化学療法が施行されていないindolent B細胞性非ホジキンリンパ腫に対するリツキシマブとCHOPレジメン併用(R-CHOPレジメン6サイクル後にリツキシマブ単剤を2サイクル投与)による寛解導入療法後、リツキシマブ単剤による維持療法を実施し、その有効性及び安全性を検討する。

(2) 対象患者

CD20陽性が確認されたindolent B細胞性非ホジキンリンパ腫で、以前に化学療法、免疫療法、免疫化学療法、放射線免疫療法、造血幹細胞移植を受けていない高腫瘍量(GELF規準)の患者
維持療法移行要件：寛解導入療法後の有効性評価でPR以上

■患者背景

		登録時 (n=62)	リツキシマブ 維持療法実施例 (n=58)	%
性別	男性	47	47	
	女性	53	53	
年齢(歳)	中央値(範囲)	58.5 (36~77)	58.5 (36~77)	
病理組織型 (WHO分類) ^{*1}	Follicular lymphoma(FL) (1-3a)	94	95	
	FL(3b)	0	0	
	FL以外の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫 (マントル細胞リンパ腫以外)	3	3	
	マントル細胞リンパ腫	0	0	
	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫	3	2	
	その他(含 不明)	—	—	
全身状態 (ECOG PS)	0	77	78	
	1	21	21	
	2	2	2	
臨床病期 (Ann Arbor分類)	I	3	3	
	II	10	10	
	III	23	21	
	IV	65	66	

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

<B細胞性非ホジキンリンパ腫>

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。

%

		登録時 (n=62)	リツキシマブ 維持療法実施例 (n=58)
GELF規準*2(例)	B症状を有する症例	16	17
	Bulky diseaseを有する症例	50	50
	3cmを超える3つ以上の節性病変を有する症例	48	50
	LDH高値例	31	28
	β 2-マイクログロブリン高値例	61	62
	脾腫を有する症例	24	5
	圧迫症候群を有する症例	24	26
	腹水または胸水を有する症例	23	24
骨髄浸潤	有	58	59
Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI)	Low	32	35
	Intermediate	27	26
	High	40	40

*1 病理中央診断による判定

*2 確認された項目について複数選択可、CT画像中央診断による判定結果に基づく

(3) 投与方法

寛解導入

R-CHOPレジメンを3週間間隔で6サイクル繰り返し、R-CHOPレジメン6サイクル目のリツキシマブ投与後21日目と42日目にリツキシマブ375mg/m²/回を単剤で追加投与する。

リツキシマブ : 1回量375mg/m² 点滴静注 (Day 1)

シクロホスファミド : 750mg/m² 点滴静注 (Day 1)

ドキシソルビシン : 50mg/m² 点滴静注 (Day 1)

ピンクリスチン : 1.4mg/m² (最大2mg/body) 静注 (Day 1)

プレドニゾロン : 100mg/body/日 経口投与 (Day 1~5)

維持療法

リツキシマブ : 1回量375mg/m²を8週間間隔で最大12回点滴静注

寛解導入

リツキシマブ 8サイクル



CHOP 6サイクル



維持療法

リツキシマブ維持療法
(8週毎 最大12回)

ピンクリスチンの用法及び用量(抜粋)

白血病(急性白血病、慢性白血病の急性転化時を含む)、悪性リンパ腫(細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病)及び小児腫瘍(神経芽腫、ウィルムス腫瘍、横紋筋肉腫、睾丸胎児性癌、血管肉腫等)の場合 通常、ピンクリスチン硫酸塩として小児0.05~0.1mg/kg、成人0.02~0.05mg/kgを週1回静脈注射する。ただし、副作用を避けるため、1回量2mgを超えないものとする。

プレドニゾロンの用法及び用量(抜粋)

通常、成人にはプレドニゾロンとして1日5~60mgを1~4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、悪性リンパ腫に用いる場合、抗悪性腫瘍剤との併用において、1日量として100mg/m² (体表面積)まで投与できる。

(4) 評価項目

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)、全奏効率 等

(5) 解析計画

4年無増悪生存率の期待値を70%として、4年無増悪生存率の95%信頼区間の下限值が50%を下回らないことを確認するための例数を設定した。無増悪生存率及び無増悪生存期間の中央値の算出にはKaplan-Meier法を用い、95%信頼区間の算出にはGreenwoodの公式を用いた。

(6) 臨床効果

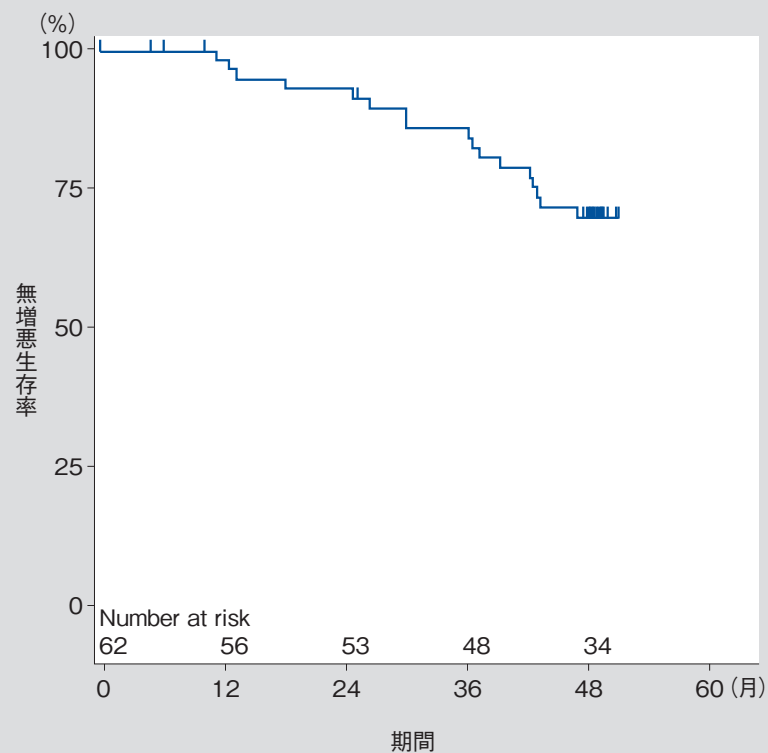
有効性のFAS解析評価対象は登録例62例とし、維持療法を開始した症例が58例であった。原疾患の増悪を除き維持療法期間中のリツキシマブ投与が8回未満であった症例を除く56例をPPS解析適格症例とした。

1) 主要評価項目：4年PFS率 (progression-free survival：無増悪生存期間)*

PFSは中央値に到達しておらず、登録例62例における4年PFS率は69.8% (95%信頼区間：55.9~80.0%)であった。適格症例56例においても、PFSは中央値に到達しておらず、4年PFS率は69.2% (95%信頼区間：55.2~79.6%)であった。

■4年PFS率[主要評価項目]

		FAS解析	PPS解析
PFS	例数	62例	56例
	PFS中央値	到達せず	到達せず
	4年PFS率 (95%信頼区間)	69.8% (55.9~80.0%)	69.2% (55.2~79.6%)



登録日を起算とした無増悪生存期間 (FAS解析、n=62)

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

登録例や適格症例につき登録日から起算して増悪、再発、あらゆる原因の死亡のうち最も早期に確認された日までの期間

2) 副次評価項目

寛解導入療法であるR-CHOPレジメンの全奏効率[副次評価項目]は、登録例62例において95.2% (95%信頼区間：86.5～99.0%)、完全奏効率61.3% (95%信頼区間：48.1～73.4%)、適格症例56例において100% (95%信頼区間：93.6%～)、完全奏効率66.1% (95%信頼区間：52.2～78.2%)であった。

■奏効率[寛解療法導入終了時、副次評価項目]

%(95%信頼区間)

	FAS解析	PPS解析
例数	62例	56例
全奏効	95.2(86.5～99.0%)	100(93.6%～)
完全奏効	61.3(48.1～73.4%)	66.1(52.2～78.2%)
部分奏効	33.9	33.9
不変	1.6	0
増悪	0	0
評価不能	3.2	0

■副次評価項目

		FAS解析	PPS解析
OS	例数	62例	56例
	中央値	到達せず	到達せず
	4年全生存率 (95%信頼区間)	100% (100～100%)	100% (100～100%)
維持療法開始日から 起算したPFS	例数	58例	56例
	中央値	到達せず	到達せず
	1年PFS率 (95%信頼区間)	93.0% (82.4～97.3%)	92.9% (82.1～97.3%)
	2年PFS率 (95%信頼区間)	85.8% (73.7～92.6%)	85.6% (73.2～92.5%)
	3年PFS率 (95%信頼区間)	71.5% (57.8～81.5%)	71.0% (57.1～81.1%)
維持療法終了時の 奏効率	例数	58例	56例
	全奏効率	82.8% (70.6～91.4%)	83.9% (71.7～92.4%)
	完全奏効率	77.6% (64.7～87.5%)	78.6% (65.6～88.4%)
EFS	例数	62例	56例
	中央値	到達せず	到達せず
	4年EFS率 (95%信頼区間)	69.8% (55.9～80.0%)	69.2% (55.2～79.6%)

(7) 有害事象

1) 寛解導入期間

寛解導入期間中に副作用が認められた症例は62例中61例(98.4%)であり、主な副作用は、悪心29例(46.8%)、倦怠感27例(43.5%)、食欲減退25例(40.3%)、味覚異常22例(35.5%)、口内炎21例(33.9%)、発熱20例(32.3%)、口腔咽頭不快感17例(27.4%)、嘔吐16例(25.8%)、頭痛15例(24.2%)、発熱性好中球減少症13例(21.0%)であり、Grade 4は発熱性好中球減少症が1例(1.6%)に認められ、Grade 3は、発熱性好中球減少症12例(19.4%)、好中球減少性感染2例(3.2%)、上腹部痛、深部静脈血栓症、体重減少、注入に伴う反応、低酸素症、背部痛、喘息、嘔吐がそれぞれ1例(1.6%)に認められた。

2) 維持療法又は無治療観察期間

維持療法期間中に副作用が認められた症例は58例中50例(86.2%)であり、発現率が10%以上の副作用は、鼻咽頭炎28例(48.3%)、倦怠感10例(17.2%)、口内炎9例(15.5%)、感覚鈍麻6例(10.3%)、低体温6例(10.3%)であった。

観察期間中では、51例中26例(51.0%)に副作用が認められ、発現率が10%以上の副作用は鼻咽頭炎10例(19.6%)であった。

維持療法期間中に認められたGrade 3以上の有害事象は、口腔ヘルペス(Grade 3)、肺炎(Grade 3)、播種性帯状疱疹(Grade 3)、狭心症(Grade 3)、頭痛(Grade 3)が各1例であり、観察期間中に認められたGrade 3以上の有害事象は、炎症性腸疾患(Grade 3)、肺真菌症(Grade 3)、肝機能異常(Grade 3)、白内障(Grade 3)、肺腺癌(Grade 4)が各1例に認められた。なお、肝機能異常(Grade 3)と白内障(Grade 3)を除く事象は、リツキシマブとの関連性が否定されていない。

■いずれかの期間で発現率10%以上の副作用一覧

例数(%)

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	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
胃腸障害					筋骨格系および結合組織障害				
悪心	31(50)	29(47)	4(7)	0	背部痛	9(15)	7(11)	2(3)	1(2)
口内炎	25(40)	21(34)	9(16)	1(2)	関節痛	7(11)	5(8)	2(3)	0
嘔吐	17(27)	16(26)	5(9)	0	血液およびリンパ系障害				
上腹部痛	13(21)	11(18)	1(2)	1(2)	発熱性好中球減少症	13(21)	13(21)	0	0
下痢	12(19)	9(15)	3(5)	0	血管障害				
便秘	9(15)	6(10)	4(7)	0	高血圧	8(13)	5(8)	4(7)	0
腹痛	9(15)	5(8)	4(7)	0	潮紅	6(10)	6(10)	1(2)	0
腹部不快感	8(13)	5(8)	4(7)	0	低血圧	6(10)	4(6)	3(5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態					呼吸器、胸郭および縦隔障害				
倦怠感	29(47)	27(44)	10(17)	0	口腔咽頭不快感	19(31)	17(27)	5(9)	0
発熱	22(35)	20(32)	5(9)	0	口腔咽頭痛	13(21)	9(15)	4(7)	0
低体温	9(15)	4(6)	6(10)	0	鼻漏	13(21)	12(19)	2(3)	0
浮腫	9(15)	8(13)	2(3)	0	咳嗽	11(18)	9(15)	1(2)	1(2)
悪寒	7(11)	6(10)	2(3)	0	傷害、中毒および処置合併症				
熱感	6(10)	6(10)	1(2)	0	注入に伴う反応	7(11)	7(11)	1(2)	0
感染症および寄生虫症					神経系障害				
鼻咽頭炎	32(52)	10(16)	28(48)	10(20)	味覚異常	23(37)	22(35)	2(3)	0
帯状疱疹	7(11)	2(3)	3(5)	2(4)	頭痛	18(29)	15(24)	5(9)	0
膀胱炎	6(10)	3(5)	5(9)	1(2)	感覚鈍麻	13(21)	9(15)	6(10)	0

例数(%)

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	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
浮動性めまい	6(10)	2(3)	4(7)	0	湿疹	8(13)	4(6)	3(5)	2(4)
代謝および栄養障害					脱毛症	6(10)	6(10)	0	0
食欲減退	26(42)	25(40)	2(3)	0	蕁麻疹	6(10)	6(10)	0	0
皮膚および皮下組織障害					爪の障害	6(10)	4(6)	3(5)	0
発疹	14(23)	10(16)	5(9)	0	色素沈着障害	6(10)	5(8)	2(3)	0
そう痒症	12(19)	10(16)	2(3)	0	多汗症	6(10)	5(8)	1(2)	0
紅斑	9(15)	7(11)	1(2)	1(2)					

*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

■重篤な有害事象

症例	例数	備考
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、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

本剤の有効性については海外臨床第Ⅲ相試験の結果に基づき評価され承認されました*。
そのため、一部国内未承認の薬剤が含まれていますのでご注意ください。

5 海外臨床第Ⅲ相試験 (PRIMA試験：未治療のろ胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法)²²⁾ (海外データ)

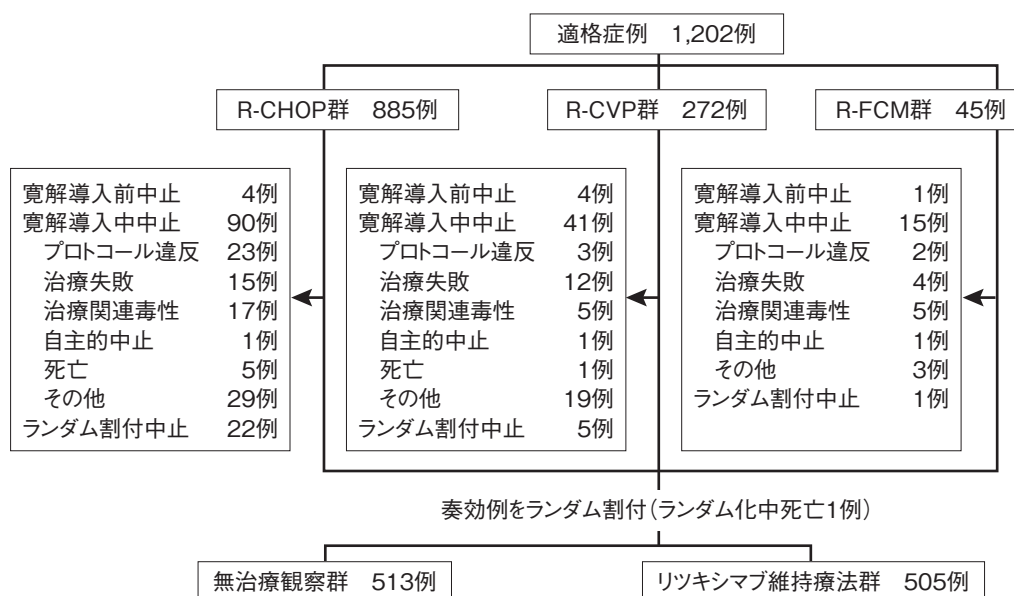
22) Salles G et al. : Lancet 377(9759) : 42-51, 2011 (承認時評価資料)*
本研究は、F.ホフマン・ラ・ロシュ社から研究資金を受領していた。

(1) 目的

未治療高腫瘍量のCD20陽性ろ胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象としたリツキシマブと化学療法併用による寛解導入後に寛解が得られた症例について、リツキシマブによる維持療法の有効性と安全性を検討する。(オープンラベル、国際多施設共同、ランダム化試験)

(2) 対象患者

未治療高腫瘍量のCD20陽性ろ胞性非ホジキンリンパ腫患者(登録例：1,217例)



7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

<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]

■患者背景

%

		無治療 観察群 (n=513)	リツキシマブ 維持療法群 (n=505)
性別	男性	51	53
	女性	49	47
年齢(歳)	中央値(範囲)	55.0 (22~84)	57.0 (26~79)
病理組織型 (WHO分類)*1	症例数(例)	469	446
	Follicular lymphoma(FL)(1-3a)	94	96
	FL(3b)	1	<1
	FL以外の低悪性度B細胞性非ホジ キンリンパ腫 (マントル細胞リンパ腫以外)	<1	<1
	マントル細胞リンパ腫	<1	<1
	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫	3	2
	その他(含 不明)	1	1
全身状態 (ECOG PS)	0	66	64
	1	30	32
	2	3	4
臨床病期 (Ann Arbor分類)	I	1	3
	II	9	6
	III	19	21
	IV	71	70
GELF規準*2(例)	B症状を有する症例	30	32
	Bulky diseaseを有する症例	45	49
	3cmを超える3つ以上の節性病変を 有する症例	31	34
	LDH高値例	32	34
	β 2-マイクログロブリン高値例	28	32
	脾腫を有する症例	20	21
	圧迫症候群を有する症例	20	18
	腹水または胸水を有する症例	12	13
骨髄浸潤	有	56	54

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

<B細胞性非ホジキンリンパ腫>

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。

%

		無治療 観察群 (n=513)	リツキシマブ 維持療法群 (n=505)
Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI)	症例数(例)	513	504
	Low	21	21
	Intermediate	36	36
	High	42	43

*1 病理中央診断による判定

*2 確認された項目について複数選択可

(3) 投与方法

寛解導入

下記化学療法のいずれかを施行する。

- ①R-CHOPレジメンを3週間間隔で6サイクル繰り返し、R-CHOPレジメン6サイクル目のリツキシマブ投与後21日目と42日目にリツキシマブ375mg/m²/回を単剤で追加投与する。

リツキシマブ : 1回量375mg/m² 点滴静注 (Day 1)
シクロホスファミド: 750mg/m² 点滴静注 (Day 1)
ドキシソビシン : 50mg/m² 点滴静注 (Day 1)
ビンクリスチン : 1.4mg/m² (最大2mg/body) 点滴静注 (Day 1)
プレドニゾン : 100mg/body/日 経口投与 (Day 1~5)

- ②R-CVPレジメンを3週間間隔で8サイクル繰り返す。

リツキシマブ : 1回量375mg/m² 点滴静注 (Day 1)
シクロホスファミド: 750mg/m² 点滴静注 (Day 1)
ビンクリスチン : 1.4mg/m² (最大2mg/body) 静注 (Day 1)
プレドニゾン : 40mg/m²/日 経口投与 (Day 1~5)

- ③R-FCMレジメンを4週間間隔で6サイクル繰り返し、1サイクル目と4サイクル目のday 15にリツキシマブ375mg/m²/回を単剤で追加投与する。

リツキシマブ : 1回量375mg/m² 点滴静注 (Day 1)
シクロホスファミド: 200mg/m² 点滴静注 (Day 1~3)
フルダラビン : 25mg/m² 点滴静注 (Day 1~3)
ミトキサントロン : 6mg/m² 点滴静注 (Day 1)

注) プレドニゾンは国内未承認

ビンクリスチンの用法及び用量(抜粋)

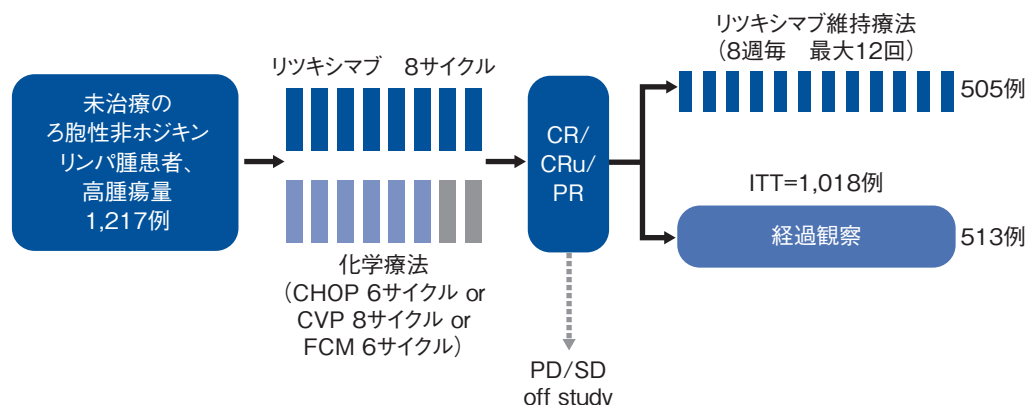
白血病(急性白血病、慢性白血病の急性転化時を含む)、悪性リンパ腫(細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病)及び小児腫瘍(神経芽腫、ウィルムス腫瘍、横紋筋肉腫、睾丸胎児性癌、血管肉腫等)の場合 通常、ビンクリスチン硫酸塩として小児0.05~0.1mg/kg、成人0.02~0.05mg/kgを週1回静脈注射する。ただし、副作用を避けるため、1回量2mgを超えないものとする。

フルダラビンの用法及び用量(抜粋)

●再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫
通常、成人にはフルダラビンリン酸エステルとして、1日量20mg/m² (体表面積)を5日間連日点滴静注(約30分)し、23日間休薬する。これを1クールとし、投薬を繰り返す。なお、患者の状態により適宜増減する。

維持療法

リツキシマブ : 1回量375mg/m²を8週間間隔で最大12回点滴静注



(4) 評価項目

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

副次評価項目：EFS (event free survival：無イベント生存期間)、OS (overall survival：全生存期間)、寛解導入時の奏効率、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

(5) 解析計画

両側層別log-rank検定によりリツキシマブ維持療法と無治療観察の差を評価した(層別因子：寛解導入治療、寛解導入の効果)。

同様の方法で、医師判断によるPFS評価項目を解析した。主要評価項目のイベントまでの期間に関して、p値及びハザード比(HR)はそれぞれ層別log-rank検定及び層別Cox回帰を用いて算出した。

生存時間解析に関するハザード比は層別log-rank検定及び層別Cox回帰により算出した(層別因子：寛解導入治療と寛解導入の効果)。

(6) 有効性

1) PFS(主要評価項目)

追跡期間中央値25ヵ月時点でのPFS中央値は両群において到達しなかったが、HRは0.50 (95%信頼区間：0.39~0.64)であり、リツキシマブ維持療法群で有意な延長が認められ、無治療観察群に対するリツキシマブ維持療法群の優越性が検証された(p<0.0001、層別log-rank検定)。

追跡期間中央値73ヵ月時点でのPFS中央値はリツキシマブ維持療法群は到達せず、無治療観察群が49ヵ月であった。

2) 寛解導入時の奏効率(副次評価項目)

奏効率はR-CHOP群92.8% (95%信頼区間：90.9~94.5%) (完全奏効率67.3%)、R-CVP群84.7% (95%信頼区間：79.8~88.8%) (完全奏効率53.0%)、R-FCM群75.0% (95%信頼区間：59.7~86.8%) (完全奏効率61.4%)であり、全体の奏効率は90% (1,078/1,193例)、完全奏効率は63.9%であった。

■ ランダム割付日からの有効性評価*1

有効性パラメーター	無治療観察群 (n=513)	リツキシマブ 維持療法群 (n=505)	HR
主要評価項目			
PFS*2 中央値	49ヵ月	NR	HR=0.58 [0.48~0.69]
副次評価項目			
OS 中央値	NR	NR	HR=1.02 [0.71~1.47]
リツキシマブ維持療法/無治療観察終了時の全奏効率 治療終了時評価症例数	n=509	n=500	
奏効(CR,CRu,PR)	309/509(61%)	395/500(79%)	—
奏効でない	200/509(39%)	105/500(21%)	
完全奏効(CR/CRu)	268(53%)	361(72%)	
部分奏効(PR)	41(8%)	34(7%)	
不変(SD)	1(<1%)	1(<1%)	
増悪(PD)	181(36%)	86(17%)	
EFS 中央値	48ヵ月	NR	
新たなリンパ腫治療開始までの期間 中央値	71ヵ月	NR	HR=0.63 [0.52~0.76]
新たな化学療法開始までの期間 中央値	85ヵ月	NR	HR=0.70 [0.57~0.86]

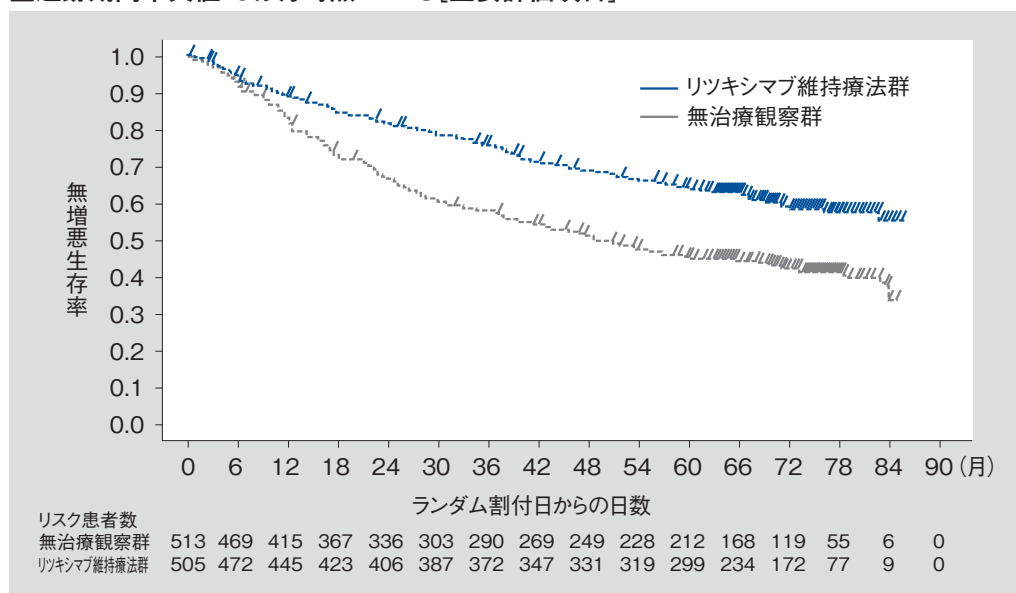
HR:hazard ratio; NR:not reached. 1 month=30.4375 days(ie, 365.25 days/12 months).

生存時間解析に関するハザード比は層別log-rank検定及び層別Cox回帰により算出した。層別因子は寛解導入治療と寛解導入の効果とした。

*1 データカットオフ:2013年1月31日、観察期間中央値:73ヵ月

*2 医師評価に基づく

■追跡期間中央値73ヵ月時点のPFS[主要評価項目]



(7)有害事象[副次評価項目]

1) 寛解導入期間

寛解導入の3種類、R-CHOPレジメン、R-CVPレジメン及びR-FCMレジメンにおいて、有害事象は97～99%に発現した。寛解導入期間中の有害事象のうち、Grade 3又は4の有害事象の発現率は、R-CHOP群18%、R-CVP群17%、R-FCM群25%であった。

また、Grade 3又は4の有害事象の多くが発熱性好中球減少症であり、R-CHOP群21例(2%) R-CVP群1例(<1%)、R-FCM群5例(11%)で発現が認められた。重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症(25/1,193例：2.1%)、発熱(11/1,193例：0.9%)、薬剤過敏症(14/1,193例：1.2%)、肺炎(14/1,193例：1.2%)であった。

例数(%)^{*2}

安全性評価基準	R-CHOP群 (n=881)	R-CVP群 (n=268)	R-FCM群 (n=44)
毒性 ^{*1}	876(99)	260(97)	43(98)
有害事象	218(25)	62(23)	13(30)
重大な有害事象	201(23)	59(22)	12(27)
Grade 3又は4	160(18)	46(17)	11(25)
Grade 5	14(2)	1(<1)	2(5)
薬剤関連有害事象	147(17)	40(15)	13(30)

*1 予め規定した調査票チェックリストに基づく

*2 寛解導入療法期間及び維持療法に移行しなかった症例のフォローアップ期間の集計

寛解導入期間中に発現した各群の重篤な有害事象は以下の通りであった。

R-CHOP群で寛解導入期中(治験薬最終投与30日後まで)の死亡は11/881例(1.2%)に認められ、死因は、敗血症性ショック、B型肝炎、好中球減少性感染、肺感染、敗血症、肺敗血症、薬物毒性、突然死、心肺停止、チクングニヤウイルス感染、及び肺塞栓症が1例ずつであった。重篤な有害事象は、198/881例(22.5%)に認められた。主な事象は、発熱性好中球減少症が20例(2.3%)、薬物過敏症が14例(1.6%)、発熱が10例(1.1%)、肺炎が8例(0.9%)、肺障害が7例(0.8%)、肺塞栓症が7例(0.8%)、便秘が6例(0.7%)であった。投与中止に至った重篤な有害事象は、25/881例(2.8%)に認められた。主な事象は、好中球減少症、B型肝炎、肺炎、敗血症性ショック及び腎癌がそれぞれ2例(0.2%)であった。

R-CVP群で寛解導入期中(治験薬最終投与30日後まで)の死亡は1/268例(0.4%)に認められ、死因は肺炎であった。重篤な有害事象は、57/268例(21.3%)に認められた。主な事象は、発熱が8例(3.0%)、肺炎が5例(1.9%)であった。投与中止に至った重篤な有害事象は、7/268例(2.6%)に認められ、アナフィラキシー反応が2例(0.7%)、心房中隔欠損症、劇症肝炎、薬物過敏症、トランスアミナーゼ上昇、子宮頸部癌及び脳血管発作がそれぞれ1例(0.4%)であった。

R-FCM群で寛解導入期中(治験薬最終投与30日後まで)の死亡は2/44例(4.5%)に認められ、死因は、細菌性肺炎、及び敗血症性ショックが1例ずつであった。重篤な有害事象は、12/44例(27.3%)に認められ、発熱性好中球減少症が5例(11.4%)、貧血、好中球減少症、血小板減少症、アナフィラキシーショック、過敏症、感染、肺炎、細菌性肺炎、肺結核及び敗血症性ショックがそれぞれ1例(2.3%)であった。投与中止に至った重篤な有害事象は、5/44例(11.4%)に認められ、発熱性好中球減少症、血小板減少症、過敏症、細菌性肺炎及び敗血症性ショックが1例(2.3%)であった。

2) リツキシマブ維持療法又は無治療観察期間

PRIMA試験において維持療法期に新たに発現した有害事象のうち、発現率に10%以上の差があった有害事象(全Grade)は以下のとおりであった。

また、重篤な有害事象で最も多く報告された器官別大分類は、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)(無治療観察群4%、リツキシマブ維持療法群4%)及び感染症および寄生虫症であり、感染症および寄生虫症はリツキシマブ維持療法群で発現が多かった(無治療観察群1%、リツキシマブ維持療法群5%)。

維持療法期において、リツキシマブ維持療法群の8例、無治療観察群の3例に有害事象による死亡が認められた。

有害事象名*	リツキシマブ維持療法群 (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	24.8%	58	11.4%	13.4%
感染	192	38.3%	127	25.0%	13.3%
ヘモグロビン減少	136	27.1%	72	14.2%	12.9%
白血球数減少	201	40.1%	140	27.6%	12.5%
好中球数減少	150	29.9%	93	18.3%	11.6%
胃腸障害	165	32.9%	115	22.6%	10.3%
全身症状	203	40.5%	155	30.5%	10.0%

* MedDRA/J ver12.0

■重篤な有害事象

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

寛解導入期：本薬最終投与30日後まで

維持療法期：本薬最終投与6ヵ月後まで

リツキシマブ維持療法群の維持療法期中(治験薬最終投与日まで)の死亡は2/501例(0.4%)に認められ、死因は、B型肝炎、肺出血が1例ずつであった。重篤な有害事象は、95/501例(19.0%) (R-CHOP群75/379例(19.8%)、R-CVP群17/108例(15.7%)、R-FCM群3/14例(21.4%))に認められた。主な事象は、心不全、基底細胞癌がそれぞれ4例(0.8%)、肺炎、結腸癌、妊娠及びうつ病がそれぞれ3例(0.6%)、心房細動、腹部ヘルニア、単径ヘルニア、腸閉塞、憩室炎、B型肝炎、関節痛、乳癌、手根管症候群及び呼吸困難が2例(0.4%)であった。投与中止に至った重篤な有害事象は、17/501例(3.4%)に認められ、妊娠が3例(0.6%)、B型肝炎及び結腸癌がそれぞれ2例(0.4%)、発熱性好中球減少症、心筋梗塞、劇症肝炎、心内膜症、マイコバクテリア感染、処置後瘻孔、急性骨髄性白血病、腺癌、皮膚神経内分泌癌、肺障害がそれぞれ1例(0.2%)であった。

無治療観察群の維持療法期中(最終観察日まで)の死亡は1/508例(0.2%)に認められ、死因は、転移性新生物であった。重篤な有害事象は、63/508例(12.4%) (R-CHOP群51/381例(13.4%)、R-CVP群9/113例(8.0%)、R-FCM群3/14例(21.4%))に認められた。主な事象は、尿路感染、妊娠及びうつ病がそれぞれ3例(0.6%)、発熱、基底細胞癌、手根管症候群及び脳血管発作がそれぞれ2例(0.4%)であった。投与中止に至った重篤な有害事象は、8/508例(1.6%) (R-CHOP群7/381例(1.8%)、R-CVP群1/113例(0.9%))に認められ、妊娠が2例(0.4%)、肛門癌、エプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性障害、胃癌、副腎転移、多発性骨髄腫及び前立腺癌がそれぞれ1例(0.2%)であった。

本剤の有効性については海外臨床第Ⅲ相試験の結果に基づき評価され承認されました。
そのため、一部国内未承認の薬剤が含まれていますのでご注意ください。

6 海外臨床第Ⅲ相試験 (EORTC20981試験：再発又は難治性のろ胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法)^{23)~25)} (海外データ)

23) IDEC-C2B8 再発又は難治性のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫海外臨床試験の概要(全薬工業株式会社社内資料)
(承認時評価資料)

24) van Oers MH et al. : Blood 108(10) : 3295-3301, 2006

本研究は、F.ホフマン・ラ・ロシュ社より治験薬の提供を受けた。

25) van Oers MH et al. : J Clin Oncol. 28(17) : 2853-2858, 2010

本研究は、F.ホフマン・ラ・ロシュ社の支援を受けた。

(1) 目的

再発又は難治性のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に対する寛解導入療法時のリツキシマブの有効性と安全性を検討し、さらにリツキシマブの維持療法における有効性と安全性を検討する。

(2) 対象患者

再発又は難治性のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者

寛解導入期間：465例

維持療法期間：334例

■患者背景

%

		無治療 観察群 (n=167)	リツキシマブ 維持療法群 (n=167)
性別	男性	50	47
	女性	50	53
年齢(歳)	中央値(範囲)	55.0 (27~80)	53.0 (29~76)
病理組織型 (REAL分類) ^{*1}	症例数(例)	139	138
	Follicular lymphoma(FL)(1-3a)	96	93
	FL(3b)	0	0
	FL以外の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫 (マントル細胞リンパ腫以外)	0	<1 ^{*2}
	マントル細胞リンパ腫	0	0
	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫	<1	1
全身状態 (WHO PS)	0	59	60
	1	37	35
	2	4	5
	臨床病期 (Ann Arbor分類)	I	2
	II	1	—
	III	34	34
	IV	63	65

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

<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]

		無治療 観察群 (n=167)	リツキシマブ 維持療法群 (n=167)
骨髄浸潤	症例数(例)	163	162
	有	55	64
先行治療	化学療法:1種類	82	83
	化学療法:2種類	18	17
	単剤化学療法	49	45
	多剤化学療法	43	48
	単剤化学療法及び多剤化学療法	8	7
	プリンアナログ治療歴あり	8	9
	Best Response CR+PR	83	89
	Best Response NC	13	7
Best Response PD	4	5	
Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI)	症例数(例)	160	162
	Low	30	35
	Intermediate	32	35
	High	38	30
寛解導入時の効果*3	例数(例)	165	165
	全奏効率	98	98
	完全奏効	30	30
	部分奏効	70	69
	不変	<1	<1
	増悪	—	—
	評価不能	—	—

*1 病理中央診断による判定

*2 OTHER-MARGINAL ZONE

*3 リツキシマブ維持療法群又は無治療観察群ヘランダム割付された症例の成績、LEXCOR基準により判定

ビンクリスチンの用法及び用量(抜粋)

白血病(急性白血病、慢性白血病の急性転化時を含む)、悪性リンパ腫(細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病)及び小児腫瘍(神経芽腫、ウィルムス腫瘍、横紋筋肉腫、睾丸胎児性癌、血管肉腫等)の場合 通常、ビンクリスチン硫酸塩として小児0.05~0.1mg/kg、成人0.02~0.05mg/kgを週1回静脈注射する。ただし、副作用を避けるため、1回量2mgを超えないものとする。

6. 用法及び用量(抜粋)**<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。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)**<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。

(3) 投与方法

寛解導入

以下の2群にランダム割付する。

①R-CHOPレジメンを3週間間隔で6サイクル繰り返す。

リツキシマブ : 1回量375mg/m² 点滴静注 (Day 1)

シクロホスファミド: 750mg/m² 点滴静注 (Day 1)

ドキソルビシン : 50mg/m² 点滴静注 (Day 1)

ビンクリスチン : 1.4mg/m² (最大2mg/body) 点滴静注 (Day 1)

プレドニゾン : 100mg/body/日 経口投与 (Day 1~5)

②CHOPレジメンを3週間間隔で6サイクル繰り返す。

シクロホスファミド: 750mg/m² 点滴静注 (Day 1)

ドキソルビシン : 50mg/m² 点滴静注 (Day 1)

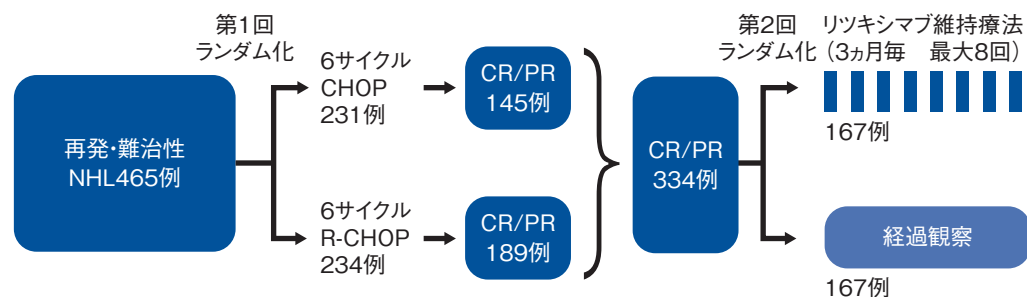
ビンクリスチン : 1.4mg/m² (最大2mg/body) 点滴静注 (Day 1)

プレドニゾン : 100mg/body/日 経口投与 (Day 1~5)

注) プレドニゾンは国内未承認

維持療法

リツキシマブ : 1回量375mg/m²を3ヵ月間隔で増悪又は再発するまで、もしくは最大24ヵ月間点滴静注。



(4) 評価項目

寛解導入期間:

主要評価項目: 全奏効率

副次評価項目: 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

副次評価項目: OS

(5) 解析計画

寛解導入期間

奏効率(CR又はPR)は、 χ^2 検定により解析した。有意な結果を定義する閾値は、中間解析と同様に、Haybittle-Peto法による $p < 0.001$ とした。副次評価項目EFS、OSの解析は、両側有意水準5%のlog-rank検定により行った。全ての評価項目について治療群の無調整の差を示すため、Kaplan-Meier曲線を示した。2次解析としてCox回帰分析を実施し、結果は95%信頼区間を含むリスク比として示した。

維持療法期間

PFSの解析は、寛解導入(CHOPレジメン vs R-CHOPレジメン)、及び2回目のランダム割付時の寛解導入後の効果(CR vs 他)による層別log-rank検定により行った。有意な結果として定義する閾値は、中間解析と同様に、Haybittle-Peto法による $p < 0.001$ とした。副次評価項目であるOSの解析は、両側有意水準5%の層別化しないlog-rank検定により行った。2次解析としてCox回帰分析を実施し、結果は95%信頼区間を含むリスク比として示した。

(6) 有効性

1) 寛解導入期間

主要評価項目である全奏効率は、CHOP群74%に対して、R-CHOP群は87%であり、CHOP群に対するR-CHOP群の優越性が検証された ($p=0.0003$ 、Mantel-Haenszelの χ^2 検定)。

■寛解導入期間の有効性に関する結果

評価項目	CHOP群 (n=231)	R-CHOP群 (n=234)	p値	リスク低下 (95%信頼区間)*1
主要評価項目				
全奏効率*2	74%	87%	0.0003	—
完全奏効*2	16%	29%	—	—
部分奏効*2	58%	58%	—	—
副次評価項目				
OS(中央値)	未到達	未到達	—	32%(0~54%)
PFS(中央値)	19.4ヵ月	33.2ヵ月	—	38%(21~52%)

*1 ハザード比で評価

*2 医師による最終の抗腫瘍効果判定

2) 維持療法期間

主要評価項目であるPFS(中央値)は、無治療観察群14.3ヵ月に対して、リツキシマブ維持療法群は42.2ヵ月であり、リツキシマブ維持療法群で有意な延長が認められ、無治療観察群に対するリツキシマブ維持療法群の優越性が検証された ($p<0.0001$ 、層別log-rank検定*)。

※PFSの解析における層別因子：寛解導入(CHOPレジメン vs R-CHOPレジメン)、及び2回目のランダム割付時の寛解導入後の効果(CR vs 他)

■維持療法期間の有効性に関する結果

評価項目	無治療観察群 (n=167)	リツキシマブ 維持療法群 (n=167)	p値	リスク低下 (95%信頼区間)*1
主要評価項目				
PFS(中央値)	14.3ヵ月	42.2ヵ月	<0.0001*2	61%(45~72%)
副次評価項目				
OS(中央値)	未到達	未到達	0.0039*3	56%(22~75%)

*1 ハザード比で評価

2 層別log-rank検定

*3 層別化しないlog-rank検定

(7) 有害事象

1) 寛解導入期間

例数(%)

	R-CHOP群 (n=234)	CHOP群 (n=228)
有害事象	233(99.6)	223(97.8)
いずれかの群で発現割合が 20%以上の有害事象	白血球減少症 178(76.1) 好中球減少症 168(71.8) 血小板減少症 79(33.8) 悪心 128(54.7) 口内炎 91(38.9) 便秘 67(28.6) 嘔吐 61(26.1) 下痢 43(18.4) 無力症 110(47.0) 発熱 42(17.9) 感覚障害 112(47.9) 脱毛症 106(45.3)	白血球減少症 171(75.0) 好中球減少症 147(64.5) 血小板減少症 96(42.1) 悪心 134(58.8) 口内炎 78(34.2) 便秘 55(24.1) 嘔吐 69(30.3) 下痢 54(23.7) 無力症 109(47.8) 発熱 48(21.1) 感覚障害 103(45.2) 脱毛症 83(36.4)
重篤な有害事象	70(29.9)	61(26.8)
各群で3例以上に認められた 重篤な有害事象	発熱性好中球減少症 25(10.7) 好中球減少症 12(5.1) 嘔吐 5(2.1) 発熱 5(2.1) 肺炎 5(2.1) 貧血 4(1.7) 感染 4(1.7) 悪心 4(1.7) 腹痛 3(1.3) 便秘 3(1.3) 尿路感染 3(1.3)	発熱性好中球減少症 20(8.8) 発熱 10(4.4) 好中球減少症 7(3.1) 汎血球減少症 3(1.3) 腹痛 3(1.3) 敗血症 3(1.3) 呼吸困難 3(1.3)
投与中止に至った有害事象	5(2.1) 過敏症 2(0.9) 白血球増加症 1(0.4) 心筋虚血 1(0.4) 歯の障害 1(0.4) 喘鳴 1(0.4)	7(3.1) 呼吸困難 2(0.9) 裂肛 1(0.4) イレウス 1(0.4) 倦怠感 1(0.4) 敗血症 1(0.4) 髄膜転移 1(0.4)
死亡に至った有害事象	1 胃腸管閉塞 1	2 敗血症 2 呼吸困難 1

2) リツキシマブ維持療法又は無治療観察期間

例数(%)

	リツキシマブ維持療法群		無治療観察群	
	寛解導入期R-CHOP群 (n=91)	寛解導入期CHOP群 (n=75)	寛解導入期R-CHOP群 (n=96)	寛解導入期CHOP群 (n=70)
有害事象	82(90.1)	67(89.3)	74(77.1)	56(80.0)
いずれかの群 で発現割合が 10%以上の有 害事象	白血球減少症 26(28.6) 好中球減少症 21(23.1) 血小板減少症 9(9.9) 腹痛 11(12.1) 下痢 6(6.6) 悪心 5(5.5) 無力症 25(27.5) 過敏症 4(4.4) 関節痛 10(11.0) 筋痛 9(9.9) 感覚障害 21(23.1) 咳嗽 10(11.0)	白血球減少症 22(29.3) 好中球減少症 18(24.0) 血小板減少症 10(13.3) 腹痛 6(8.0) 下痢 9(12.0) 悪心 8(10.7) 無力症 20(26.7) 過敏症 8(10.7) 関節痛 9(12.0) 筋痛 8(10.7) 感覚障害 13(17.3) 咳嗽 10(13.3)	白血球減少症 21(21.9) 好中球減少症 13(13.5) 血小板減少症 11(11.5) 腹痛 7(7.3) 下痢 9(9.4) 悪心 7(7.3) 無力症 21(21.9) 過敏症 1(1.0) 関節痛 9(9.4) 筋痛 6(6.3) 感覚障害 24(25.0) 咳嗽 10(10.4)	白血球減少症 14(20.0) 好中球減少症 7(10.0) 血小板減少症 10(14.3) 腹痛 4(5.7) 下痢 5(7.1) 悪心 7(10.0) 無力症 17(24.3) 過敏症 0 関節痛 2(2.9) 筋痛 5(7.1) 感覚障害 15(21.4) 咳嗽 4(5.7)
重篤な有害事 象	12(13.2) 好中球減少症 1(1.1) 心房細動 1(1.1) 心筋梗塞 1(1.1) 腹痛 1(1.1) 胆嚢炎 1(1.1) 喉頭炎 1(1.1) 好中球減少性敗血症 1(1.1) 尿路感染 1(1.1) 骨壊死 1(1.1) 乳癌 1(1.1) 癌疼痛 1(1.1) 顔面神経麻痺 1(1.1) 坐骨神経痛 1(1.1) 血尿 1(1.1) 原因不明の器質性肺炎 1(1.1) 肺塞栓症 1(1.1)	10(13.3) 肺炎 2(2.7) 心房細動 1(1.3) 心筋梗塞 1(1.3) 左室不全 1(1.3) 心筋虚血 1(1.3) 腸管閉塞 1(1.3) 小腸閉塞 1(1.3) 過敏症 1(1.3) 急性気管支炎 1(1.3) 丹毒 1(1.3) インフルエンザ 1(1.3) 喘息 1(1.3)	—	1(1.4) 過うっ血性心不全 1(1.4)
投与中止に 至った有害事 象	3(3.3) 好中球減少症 1(1.1) 癌疼痛 1(1.1) 原因不明の器質性肺炎 1(1.1)	3(4.0) 肺炎 2(2.7) 心筋虚血 1(1.3) 腸管閉塞 1(1.3)	—	—
死亡に至った 有害事象	1 心筋虚血	1	—	—

7 国内臨床第Ⅱ相試験(未治療CD20陽性の慢性リンパ性白血病に対するFCRレジメン)²⁶⁾

26) 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(全薬工業株式会社社内資料)
(承認時評価資料)

(1) 目的

未治療のCD20陽性のB細胞性慢性リンパ性白血病患者に対してリツキシマブとフルダラビン及びシクロホスファミドの併用療法(FCRレジメン)を行い、その忍容性と安全性及び有効性を検討する。

(2) 対象患者

未治療のCD20陽性が確認された慢性リンパ性白血病患者

■患者背景

例数

		FCRレジメン
解析症例数(FAS)		7例
年齢(歳)	中央値(範囲)	54.0(48~72)
性別	男性/女性	5/2
CIRSスコア	4未満/4以上	6/1
Binet分類	A/B/C	0/2/5
全身状態(ECOG PS)	0/1/2	4/3/0
B症状	有/無	2/5
肝腫大	有/無	0/7
脾腫	有/無	1/6

(3) 投与方法

28日を1サイクルとし、FCRレジメンを最大6サイクル繰り返す。

リツキシマブ

第1サイクル : 1回量375mg/m² 点滴静注(Day 0)

第2~6サイクル : 1回量500mg/m² 点滴静注(Day 1)

フルダラビン : 25mg/m² 点滴静注(Day 1~3)

シクロホスファミド: 無水物として250mg/m² 点滴静注(Day 1~3)

(4) 評価項目

主要評価項目: 治療期間中の全奏効率、有害事象

副次評価項目: 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

フルダラビンの用法及び用量(抜粋)

●貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病

通常、成人にはフルダラビンリン酸エステルとして、1日量20mg/m² (体表面積)を5日間連日点滴静注(約30分)し、23日間休薬する。これを1クールとし、投薬を繰り返す。なお、患者の状態により適宜増減する。

シクロホスファミドの慢性リンパ性白血病に対する用法及び用量(抜粋)

自覚的並びに他覚的症状の緩解 (2) 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合

単独で使用する場合に準じ、適宜減量する。

悪性リンパ腫に用いる場合、通常、成人にはシクロホスファミド(無水物換算)として1日1回750mg/m² (体表面積)を間欠的に静脈内投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

(5) 解析計画

奏効率は割合及びClopper-Pearson法による95%信頼区間を算出した。PFS、OSは初回投与日からの期間中央値及び両側95%信頼区間を算出し、1年時点のPFS率及びOS率をKaplan-Meier法により算出した。安全性の解析対象は1回以上リツキシマブを投与された全症例とした。

(6) 臨床効果

登録された7例にFCRレジメンを施行し、全例がFAS解析対象集団であった。

1) 全奏効率[主要評価項目]

治療期間中の全奏効率は5/7例(95%信頼区間：29.0～96.3%)であった。

2) 完全奏効率、PFS、OS[副次評価項目]

治療期間中の完全奏効率は1/7例(95%信頼区間：0.4～57.9%)であった。リツキシマブ初回投与日から起算したPFS及びOSは中央値に達しておらず、1年PFS率及び1年全生存率は7/7例であった。

(7) 有害事象

有害事象[主要評価項目]

有害事象は安全性評価症例7例全例に認められ、主な有害事象は、悪心、発熱、鼻咽頭炎、低血圧、低酸素症及び斑状丘疹状皮疹(各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%)、リンパ球数減少(5例、71.4%)、赤血球数減少(3例、42.9%)等であった。

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リツキシマブ投与延期期限を超過したため投与を中止した。

8 海外臨床第Ⅲ相試験 (CLL8試験：未治療CD20陽性の慢性リンパ性白血病に対するFCRレジメンとFCレジメンの比較)^{27)、28)} (海外データ)

27) 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(全薬工業株式会社社内資料)
(承認時評価資料)

28) Hallek M et al. : Lancet 376(9747) : 1164-1174, 2010
本論文は、F.ホフマン・ラ・ロシュ社から研究資金を受領していた。

(1) 目的

未治療のCD20陽性のB細胞性慢性リンパ性白血病患者の初回治療として、リツキシマブとフルダラビン及びシクロホスファミドの併用療法 (FCRレジメン) とFCレジメンの有効性を比較する。

(2) 対象患者

未治療のCD20陽性の慢性リンパ性白血病患者 (登録例、FCR群：408例、FC群：409例)

■患者背景		例数 (%)	
		FCR群	FC群
解析症例数 (ITT)		403例	407例
年齢 (歳)	中央値 (範囲)	61.0 (30-78)	61.0 (36-81)
性別	男性	298 (74)	302 (74)
	女性	105 (26)	105 (26)
CIRSスコア	4未満	353/402 (88)	341/407 (84)
	4以上	49/402 (12)	66/407 (16)
Binet分類	A	18/402 (4)	22/405 (5)
	B	259/402 (64)	257/405 (63)
	C	125/402 (31)	126/405 (31)
全身状態 (ECOG PS)	0	221/390 (57)	225/388 (58)
	1	169/390 (43)	161/388 (41)
	2	—	2/388 (<1)
B症状	有	165/402 (41)	196/405 (48)
	無	237/402 (59)	208/405 (51)
	不明	—	1/405 (<1)
肝腫大	有	124/400 (31)	137/405 (34)
	無	276/400 (69)	268/405 (66)
脾腫	有	290/400 (73)	271/405 (67)
	無	110/400 (28)	134/405 (33)

(3) 投与方法

FC群とFCR群に1:1でランダム割付し、両群ともに28日を1サイクルとし、FCレジメンを最大6サイクル繰り返し、FCR群のみリツキシマブを追加投与する。

リツキシマブ(FCR群のみ)

第1サイクル : 1回量375mg/m² 点滴静注(Day 0)

第2～6サイクル : 1回量500mg/m² 点滴静注(Day 1)

フルダラビン : 25mg/m² 点滴静注(Day 1～3)

シクロホスファミド: 無水物として250mg/m² 点滴静注(Day 1～3)

(4) 評価項目

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

副次評価項目: 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、CLLに対する新たな治療開始または死亡までの期間、有害事象、QOL 等

(5) 解析計画

本試験の主要評価項目は、NCI-WGの効果判定基準に基づく治験責任医師判定によるEFSとし、症例数の再設定を目的とした中間解析が目標イベント数の33.3%の時点、有効性の評価を目的とした中間解析を目標イベント数の66.7%の時点で実施する計画とした。中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets法に基づくO'Brien Fleming型の α 消費関数を用いることとした。しかしながら、試験実施途中に治験実施計画書を改訂し、以下の①及び②について変更した。

①主要評価項目をEFSからPFSに変更*し、EFSは副次評価項目とした。当該変更に伴い、目標症例数を320例から760例に変更した。(試験開始1年後)

②症例数の再設定を目的とした中間解析を実施せず、有効性の評価を目的とした中間解析のみを行う計画に変更し、238件のPFSイベント(目標のイベント数357件の66.7%)が観察された時点で実施することとした。(試験開始2年後)

主な解析対象は、ランダム化された全症例(ITT)とした。PFS、OS、EFS、DFS、奏効期間及びTTNTの解析は両側非層別又は層別log-rank検定で行った。治療効果はハザード比及び95%信頼区間で示した。奏効率及びClopper-Pearson法による95%信頼区間を算出した。安全性の解析対象(SAP)は1回以上試験薬を投与された全症例とした。

* 次治療を開始する基準が実施医療機関ごとに異なる可能性があること等から、イベントの定義がより明確であるPFSに変更された。

フルダラビンの用法及び用量(抜粋)

●貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病

通常、成人にはフルダラビンリン酸エステルとして、1日量20mg/m²(体表面積)を5日間連日点滴静注(約30分)し、23日間休薬する。これを1クールとし、投薬を繰り返す。なお、患者の状態により適宜増減する。

シクロホスファミドの慢性リンパ性白血病に対する用法及び用量(抜粋)

自覚的並びに他覚的症状の緩解(2)他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合

単独で使用する場合に準じ、適宜減量する。

悪性リンパ腫に用いる場合、通常、成人にはシクロホスファミド(無水物換算)として1日1回750mg/m²(体表面積)を間欠的に静脈内投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

(6) 臨床効果

1) PFS[主要評価項目]

PFS (中央値)は、FCR群が1,212日(39.8ヵ月、95%信頼区間：1,098日～到達せず)、FC群が981日(32.2ヵ月、95%信頼区間：835～1,069日)であった。HRは0.56 (95%信頼区間：0.43～0.72)であり、FC群に対するFCR群の優越性が検証された(p<0.0001、log-rank検定)。

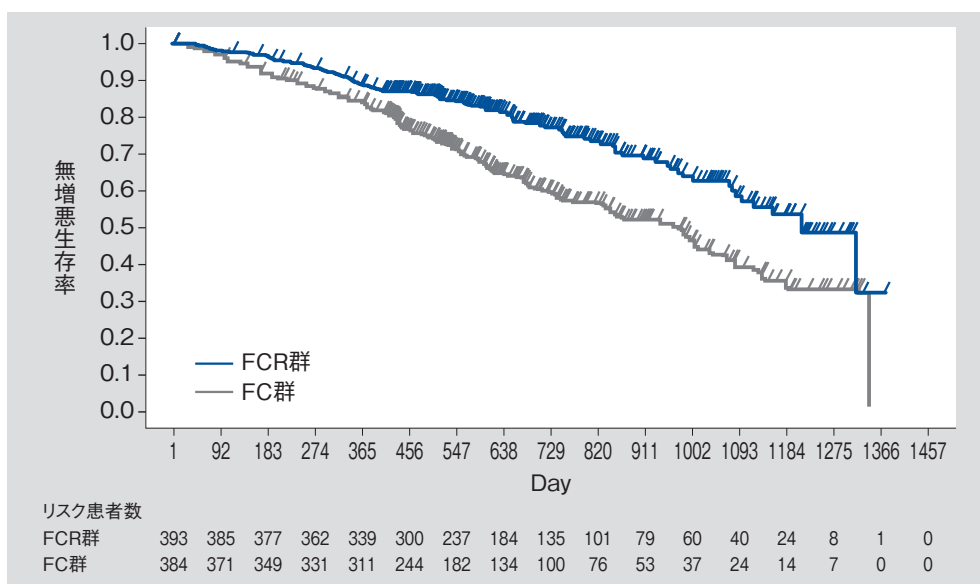
■追跡期間中央値 20.7ヵ月時点でのPFS[主要評価項目]

		FCR群(n=403)	FC群(n=407)
PFS	中央値 (95%信頼区間)	1,212日 (1,098日～到達せず)	981日 (835～1,069日)
	ハザード比*1 (95%信頼区間)	0.56 (0.43～0.72)	
	p値(log-rank検定)*2	p<0.0001	

intent to treat解析、追跡期間中央値20.7ヵ月

*1 年齢、性別、Binet分類による病期(B、C)及び診断から登録までの期間(6ヵ月未満、6ヵ月以上12ヵ月未満、12ヵ月以上24ヵ月未満、24ヵ月以上)を共変量とした非層別Cox比例ハザードモデル

*2 有意水準両側0.016



■追跡期間中央値 66.4ヵ月時点でのPFS：長期追跡結果

		FCR群(n=408)	FC群(n=409)
PFS	中央値 (95%信頼区間)	1,703日 (1,543～1,853日)	998日 (886～1,129日)
	ハザード比* (95%信頼区間)	0.57 (0.48～0.67)	

intent to treat解析、追跡期間中央値66.4ヵ月

* 年齢、性別、Binet分類による病期(B、C)及び診断から登録までの期間(6ヵ月未満、6ヵ月以上12ヵ月未満、12ヵ月以上24ヵ月未満、24ヵ月以上)を共変量とした非層別Cox比例ハザードモデル

2) 奏効率及びその他の有効性評価[副次評価項目]

治療終了時の全奏効率は、FCR群が86.1%（95%信頼区間：82.3～89.3%）、FC群が72.7%（95%信頼区間：68.1～77.0%）であった。

■副次評価項目

		FCR群(n=403)	FC群(n=407)
OS	中央値(ヵ月)	到達せず	到達せず
	調整ハザード比 (95%信頼区間)	0.64 (0.41～1.00)	
EFS	中央値(ヵ月)	39.8	31.1
	調整ハザード比 (95%信頼区間)	0.55 (0.43～0.70)	
DFS*1	中央値(ヵ月)	到達せず	到達せず
	調整ハザード比 (95%信頼区間)	0.93 (0.44～1.96)	
奏効期間*2	中央値(ヵ月)	40.2	34.7
	調整ハザード比 (95%信頼区間)	0.61 (0.43～0.85)	
CLLに対する新たな治療開始または死亡までの期間	中央値	到達せず	到達せず
	調整ハザード比 (95%信頼区間)	0.65 (0.47～0.90)	

*1 最良効果がCRと評価された症例を対象

*2 最良効果がCR、nPRまたはPRと評価された症例を対象

(7) 有害事象 [副次評価項目]

1) 副作用

安全性評価症例800例において、副作用はFCR群において402例中291例(72.4%)、FC群において398例中215例(54.0%)で発現し、Grade 3又は4の副作用は、FCR群の70.9%に認められた。主な副作用は、FCR群で、発熱8例(2.0%)、肺炎8例(2.0%)、嘔吐6例(1.5%)、感染5例(1.2%)、悪心4例(1.0%)、帯状疱疹4例(1.0%)、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36例(9.0%)等が発現した。FC群では発熱15例(3.8%)、帯状疱疹10例(2.5%)、肺炎7例(1.8%)、嘔吐6例(1.5%)、悪心4例(1.0%)、下痢3例(0.8%)、好中球減少症74例(18.6%)、白血球減少症47例(11.8%)、血小板減少症34例(8.5%)等が発現した。

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%)、ニューモシチスジロヴェシ肺炎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、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、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、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、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。FC群と比較してFCR群で発現率が2%以上高かったGrade 3又は4の副作用は、好中球減少症(30.3%)、白血球減少症(23.1%)、発熱性好中球減少症(9.0%)であった。

有害事象が原因による死亡例がFCR群で19例(5%)、FC群で27例(7%)報告された。

例数(%)

安全性解析対象集団(SAP)	FCR群(n=402)	FC群(n=398)
Grade 3又は4の副作用	285(71)	206(52)
重篤な副作用	126(31)	97(24)
致死的な副作用*	5(1)	7(2)
治療中止の原因となった副作用	66(16)	56(14)
投与中断の原因となった副作用	18(4)	11(3)
投与量減量の原因となった副作用	132(33)	74(19)
治療関連死	19(5)	27(7)

* 試験薬最終投与後1年まで

9 海外臨床第Ⅲ相試験 (REACH試験：再発又は難治性のCD20陽性慢性リンパ性白血病に対するFCRレジメンとFCレジメンの比較) (海外データ)^{29)、30)}

29) 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(全薬工業株式会社社内資料)
(承認時評価資料)

30) Robak T et al.: J Clin Oncol. 28(10):1756-1765, 2010
本論文の一部の著者は、F.ホフマン・ラ・ロシュ社と雇用関係を持ち、株式及び研究資金を受領していた。

(1) 目的

再発又は難治性のCD20陽性B細胞性慢性リンパ性白血病患者において、フルダラビンとシクロホスファミドの化学療法(FCレジメン)と比較して、リツキシマブを併用(FCRレジメン)する場合、PFS(無増悪生存期間)について、臨床的な統計学的優越性を検証する。

(2) 対象患者

再発又は難治性のCD20陽性再発慢性リンパ性白血病患者(登録例、FCR群：276例、FC群：276例)

■患者背景		例数(%)	
		FCR群	FC群
解析症例数(ITT)		276例	276例
年齢(歳)	中央値(範囲)	63.0(35-83)	62.0(35-81)
性別	男性	187(68)	181(66)
	女性	89(32)	95(34)
Binet分類	A	24(9)	31(11)
	B	166(60)	160(58)
	C	86(31)	85(31)
全身状態(ECOG PS)	0	169/276(61)	161/275(59)
	1	107/276(39)	114/275(41)
	2	—	—
B症状	有	72(26)	85(31)
	無	204(74)	191(69)
肝腫大	有	66/275(24)	83/274(30)
	無	209/275(76)	191/274(70)
脾腫	有	191/274(70)	175/275(64)
	無	83/274(30)	100/275(36)

(3) 投与方法

FC群とFCR群に1:1でランダム割付し、両群ともに28日を1サイクルとし、FCレジメンを最大6サイクル繰り返し、FCR群のみリツキシマブを追加投与する。

リツキシマブ(FCR群のみ)

第1サイクル : 1回量375mg/m² 点滴静注(Day 1)

第2~6サイクル : 1回量500mg/m² 点滴静注(Day 1)

フルダラビン

第1サイクル : 1回量25mg/m² 点滴静注(Day 2~4)

第2~6サイクル : 1回量25mg/m² 点滴静注(Day 1~3)

シクロホスファミド

第1サイクル : 無水物として1回量250mg/m²点滴静注(Day 2~4)

第2~6サイクル : 無水物として1回量250mg/m²点滴静注(Day 1~3)

(4) 評価項目

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

副次評価項目 : 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、CLLに対する新たな治療開始または死亡までの期間、有害事象、QOL 等

(5) 解析計画

本試験の主要評価項目は、NCI-WGの効果判定基準に基づく治験責任医師判定によるPFSとし、症例数の再設定を目的とした中間解析が目標イベント数の33.3%の時点、有効性の評価を目的とした中間解析が目標イベント数の66.7%の時点で実施する計画とした。中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets法に基づくO'Brien Fleming型の α 消費関数を用いることとした。なお、CLLに対する新しい治療を開始した場合のPFSの定義について、試験開始時は打ち切りとするとしていたが、試験開始半年後に、イベント又は打ち切りとせず、増悪を確認するまで追跡すると変更した。

試験開始3年後に治験実施計画書を改訂し、公表論文(J Clin Oncol. 2005; 18: 4070-8等)に基づき、目標症例数を624例から550例(目標イベント数は465件から284件)に変更し、症例数の再設定を目的とした第一回中間解析は実施せず、190件のイベント(目標イベント数284件の66.7%)が観察された時点で有効性の評価を目的とした中間解析を実施することとした。

主な解析対象は、ランダム化された全症例(ITT)とした。PFS、OS、EFS、DFS、奏効期間及びTTNTの解析は両側非層別log-rank検定で行った。治療効果はハザード比及び95%信頼区間で示した。奏効率及びClopper-Pearson法による95%信頼区間を算出した。安全性の解析対象(SAP)は1回以上試験薬を投与された全症例とした。

フルダラビンの用法及び用量(抜粋)

●貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病

通常、成人にはフルダラビンリン酸エステルとして、1日量20mg/m²(体表面積)を5日間連日点滴静注(約30分)し、23日間休薬する。これを1クールとし、投薬を繰り返す。なお、患者の状態により適宜増減する。

シクロホスファミドの慢性リンパ性白血病に対する用法及び用量(抜粋)

自覚的並びに他覚的症状の緩解(2)他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合

単独で使用する場合に準じ、適宜減量する。

悪性リンパ腫に用いる場合、通常、成人にはシクロホスファミド(無水物換算)として1日1回750mg/m²(体表面積)を間欠的に静脈内投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

(6) 臨床効果

1) PFS[主要評価項目]

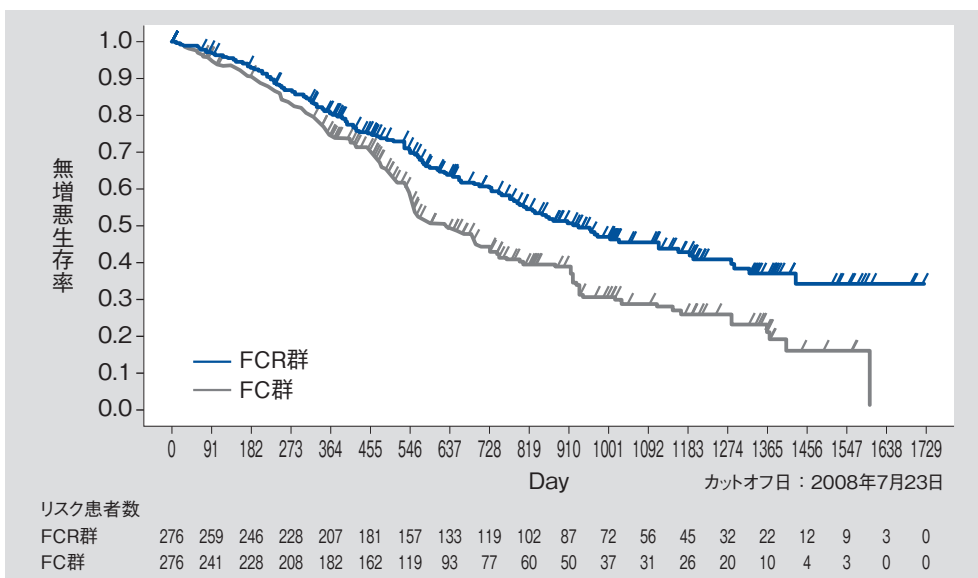
PFS (中央値)は、FCR群が932日(30.6ヵ月、95%信頼区間：792~1,161日)、FC群が627日(20.6ヵ月、95%信頼区間：550~731日)であった。HRは0.65 (95%信頼区間：0.51~0.82)であり、FCR群で優越性が検証された(p=0.0002、log-rank検定)。

■追跡期間中央値 25.3ヵ月時点でのPFS[主要評価項目]

		FCR群(n=276)	FC群(n=276)
PFS	中央値 (95%信頼区間)	932日 (792~1,161日)	627日 (550~731日)
	ハザード比 (95%信頼区間)	0.65 (0.51~0.82)	
	p値(log-rank検定)*	p=0.0002	

intent to treat解析、追跡期間中央値25.3ヵ月

* 有意水準両側0.045



■追跡期間中央値 72.0ヵ月時点でのPFS：長期追跡結果

		FCR群(n=276)	FC群(n=276)
PFS	中央値 (95%信頼区間)	969日 (809~1,195日)	683日 (554~797日)
	ハザード比 (95%信頼区間)	0.66 (0.54~0.80)	

intent to treat解析、追跡期間中央値72.0ヵ月

2) 奏効率及びその他の有効性評価[副次評価項目]

治療終了時の全奏効率は、FCR群が63.4%（95%信頼区間：57.4～69.1%）、FC群が52.9%（95%信頼区間：46.8～58.9%）であった。

■副次評価項目

		FCR群(n=276)	FC群(n=276)
OS	中央値(ヵ月)	到達せず	51.9
	調整ハザード比 (95%信頼区間)	0.83 (0.59～1.17)	
EFS	中央値(ヵ月)	28.7	19.3
	調整ハザード比 (95%信頼区間)	0.64 (0.51～0.81)	
DFS*1	中央値(ヵ月)	39.6	42.2
	調整ハザード比 (95%信頼区間)	1.06 (0.49～2.28)	
奏効期間*2	中央値(ヵ月)	39.6	27.6
	調整ハザード比 (95%信頼区間)	0.69 (0.50～0.96)	
CLLに対する新たな治療開始または死亡までの期間	中央値	到達せず	34.2
	調整ハザード比 (95%信頼区間)	0.65 (0.49～0.86)	

*1 最良効果がCRと評価された症例を対象

*2 最良効果がCR、nPRまたはPRと評価された症例を対象

(7) 有害事象 [副次評価項目]

安全性評価症例546例において、治験薬との因果関係が否定されない有害事象はFCR群において274例中262例(95.6%)、FC群において272例中245例(90.1%)で発現し、主な有害事象は、FCR群で悪心110例(40.1%)、発熱69例(25.2%)、疲労45例(16.4%)、好中球減少症122例(44.5%)、貧血56例(20.4%)、発熱性好中球減少症43例(15.7%)等であり、FC群で悪心96例(35.3%)、嘔吐51例(18.8%)、疲労45例(16.5%)、好中球減少症114例(41.9%)、貧血56例(20.6%)、血小板減少症36例(12.5%)等であった。FC群(272例)と比較してFCR群で発現率が3%以上高かった副作用は、悪心(38.7%)、発熱(20.1%)、悪寒(15.0%)、下痢及び便秘(各9.9%)、低血圧及び食欲減退(各7.3%)、そう痒症(5.8%)、蕁麻疹(4.4%)であった。

重篤な有害事象はFCR群で138例(50.4%)、FC群で132例(48.5%)に認められた。このうち各群3例以上に認められ、かつ治験薬と因果関係が否定されなかった有害事象はFCR群で発熱性好中球減少症26例、肺炎10例、発熱11例、好中球減少症8例、気管支炎、敗血症性ショック及び汎血球減少症各5例、B型肝炎4例、敗血症、貧血、有熱性骨髄無形成及び白血球減少症各3例であり、FC群では発熱性好中球減少症21例、肺炎13例、貧血11例、好中球減少症7例、発熱及び自己免疫性溶血性貧血各5例、汎血球減少症、好中球減少性敗血症及び血小板減少症各4例、ニューモシステイスジロヴェシ肺炎、感染、帯状疱疹、溶血性貧血及びTLS各3例、嘔吐、気道感染及び下気道感染各2例、敗血症及び基底細胞癌各1例であった。

治験薬との因果関係が否定されなかった死亡例は、FCR群で敗血症性ショック4例、多臓器不全、B型肝炎、ヘルペスウイルス肺炎、脳膿瘍、肺炎、アスペルギルス症、真菌性敗血症、肺臓炎、心肺不全、急性腎不全及びスティーブンス・ジョンソン症候群各1例であり、FC群では肺炎2例、アスペルギルス症、感染、気道感染、心内膜炎、肺感染、骨髄機能不全、心停止、脳出血、急性腎不全及びTLS各1例であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象はFCR群で72例(26.3%)、FC群で69例(25.4%)に認められた。このうち各群5例以上で投与中止に至り、かつ治験薬と因果関係が否定されなかった有害事象は、FCR群では好中球減少症15例、血小板減少症10例、汎血球減少症7例であり、FC群では好中球減少症20例、血小板減少症12例、汎血球減少症、貧血及び自己免疫性溶血性貧血各5例であった。

例数(%)

安全性解析対象集団(SAP)	FCR群(n=274)	FC群(n=272)
全副作用	262(96)	245(90)
Grade 3又は4の副作用	203(74)	185(68)
重篤な副作用	108(39)	101(37)
致死的な副作用*	15(5)	12(4)
治療中止の原因となった副作用	65(24)	67(25)
投与中断の原因となった副作用	8(3)	8(3)
投与量減量の原因となった副作用	128(47)	93(34)

* 治験薬最終投与後1年まで

本剤の多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に対する有効性及び安全性の妥当性については、海外臨床第Ⅲ相試験の結果に基づき公知申請により評価されました。そのため、一部国内未承認の薬剤が含まれます。

10 海外臨床第Ⅲ相試験(多発血管炎性肉芽腫症又は顕微鏡的多発血管炎)^{31),32)} (海外データ、非劣性試験) (公知申請による承認)

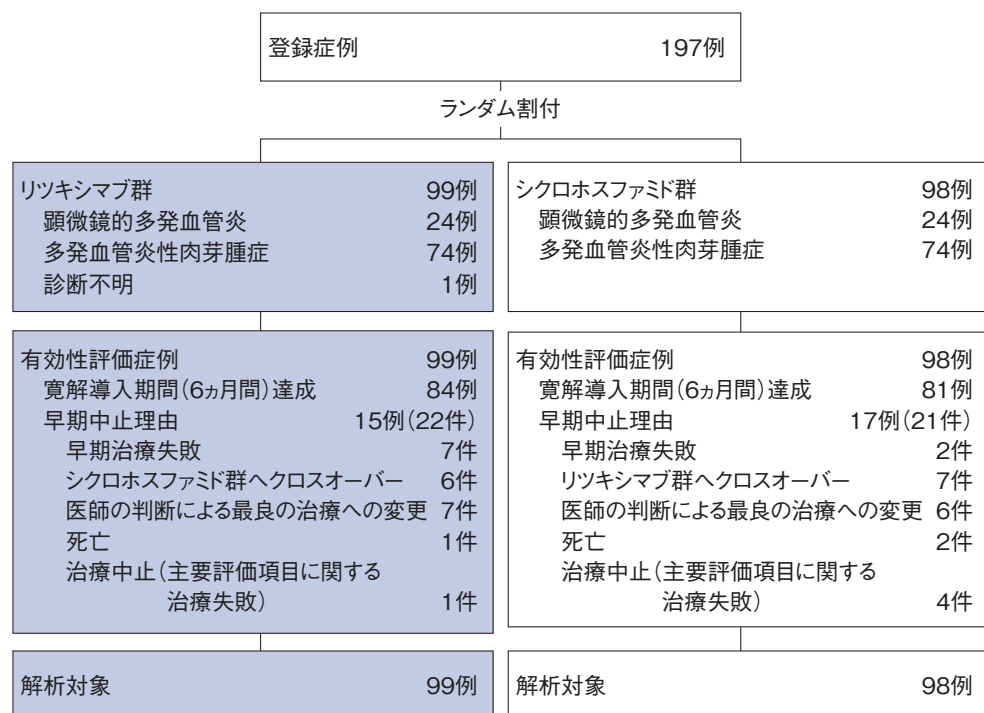
31) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ(遺伝子組換え)
(ウェゲナー肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎)

32) Stone JH et al. : N. Engl. J. Med. 363(3) : 221-232, 2010

(1) 目的

多発血管炎性肉芽腫症又は顕微鏡的多発血管炎を対象とした多施設共同ランダム化二重盲検試験によりシクロホスファミドに対するリツキシマブの非劣性を検証する。

(2) 対象患者



Copyright (c) 2010 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.
Translated with permission.

■抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎 (AAV)

分類	疾患	特徴
全身型	顕微鏡的多発血管炎 (MPA)	小血管(毛細血管、細静脈、細動脈)の壊死性血管炎で免疫複合体の沈着を認めない。小～中動脈の動脈炎を伴うこともある。壊死性糸球体腎炎の頻度が非常に高く、しばしば肺毛細血管炎を伴う
	多発血管炎性肉芽腫症 (WG)	気道の肉芽腫性炎症と小～中血管(毛細血管、細静脈、細動脈、小動脈)の壊死性血管炎。通常、壊死性糸球体腎炎を伴う
	チャージ・ストラウス症候群 (AGA/CSS)	好酸球浸潤を伴う気道の肉芽腫性炎症。小～中血管の壊死性血管炎。気管支喘息や好酸球増多症を伴う
臓器限局型	腎限局型血管炎 (RLV)	MPAの腎限局型。壊死性半月体形成性糸球体腎炎で、免疫複合体の沈着を認めない

Jennette JC et al.: Arthritis Rheum. 37(2): 187-192, 1994

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

<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。

■患者背景

	リツキシマブ群 (n=99)	シクロホス ファミド群 (n=98)		リツキシマブ群 (n=99)	シクロホス ファミド群 (n=98)	
診断時年齢 (平均値±SD)	54.0 ±16.8	51.5 ±14.1	粘膜・眼病変(%)	27	26	
性別(%)			耳、鼻、咽喉(%)	61	56	
男性	46	54	心膜炎(%)	0	1	
女性	54	46	腸間膜虚血(%)	2	0	
人種もしくは民族(%)			肺障害(%)	52	54	
白人	92	95	肺胞出血	27	24	
黒人	3	3	気管支内病変	4	9	
アジア人	1	0	結節もしくは空洞	18	28	
その他	4	2	その他の肺浸潤物	25	21	
民族(%)			胸膜炎	8	9	
ヒスパニックでも ラテン系でもない	92	95	呼吸不全	2	0	
ヒスパニックからラテン系	6	3	腎病変(%) ^{*5}	66	66	
不明	2	2	血尿(%)	28	29	
ANCA関連血管炎のタイプ(%)			赤血球円柱(%)	37	36	
多発血管炎性肉芽 腫症 ^{*1}	75	76	クレアチニンクリア ランス(mL/min) (平均値±SE)	54±3	69±4	
顕微鏡的多発血管炎	24	24	神経系病変(%)	25	15	
不明瞭	1	0	脳神経麻痺	0	1	
初発例(%)	48	49	髄膜炎	1	0	
再燃していた年数 (平均値±SD)	6.5 ±6.7	5.3 ±7.4	運動性多発単神 経炎	11	9	
登録前にシクロホスファミドに曝露していた症例(%)	82	74	感覚性末梢神経 障害	22	13	
疾患評価スコア (平均値±SD)			診断時ANCA陽性率(%)			
BVAS/WG ^{*2}	8.5 ±3.2	8.2 ±3.2	免疫蛍光 測定法	全体	98	
内科医による 全体的評価	5.7 ±2.4	5.6 ±2.4		C-ANCA	66	
血管炎障害指標	1.4 ±1.8	1.0 ±1.4		P-ANCA	33	
SF-36 ^{*3}	身体機能	37.2 ±9.8	38.6 ±11.9	ELISA法	全体	98
	心の機能	41.7 ±13.2	44.0 ±11.4		プロテナー ゼ3 ANCA	67
臓器病変					ミエロペル オキシダー ゼ ANCA	32
全身症状(%) ^{*4}	56	66	試験薬初回投与の同意を得る14日前からのグルココルチコイド投与量(平均値±SD)			
皮膚病変(%)	20	16	メチルプレドニゾン (g)	0.8 ±1.28	0.7 ±1.10	
			プレドニゾン(mg)	253.6 ±236.5	296.1 ±266.2	

*1 多発血管炎性肉芽腫症の分類にはAmerican College of Rheumatology Criteriaを用いた。

*2 バーミンガム血管炎活動性スコア(The Birmingham Vasculitis Activity Score)を多発血管炎性肉芽腫症向けに改訂した評価スコア(BVAS/WG)は0~67を示し、病状の活動度はスコアが高ければより活発な病状となっている。

0は寛解を示す。

*3 SF-36(MOS Short-Form 36-Item Health Survey) version 2は0~100を示し、スコアが高ければよい健康状態であることを示す。50が米国人の平均スコアとなっている。

*4 疾病の全身症状は関節炎、関節痛、38.0°C以上の発熱を含む。

*5 BVAS/WGでは、赤血球円柱が存在する場合、血尿症のスコアはない。もしくは腎生検標本が活発な糸球体腎炎を示す。

注)プレドニゾンは国内未承認

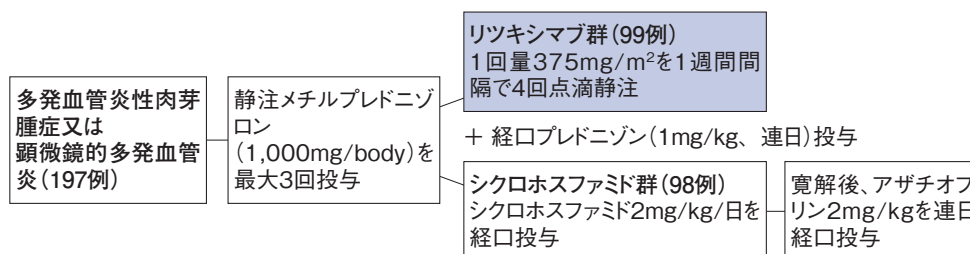
(3) 投与方法

両群ともステロイド療法として静注メチルプレドニゾン(1,000mg/body)を最大3回投与後、経口プレドニゾン(1mg/kg、連日)を投与した。寛解例においては、経口プレドニゾンの投与量を被験薬投与開始1ヵ月後までに40mg/日に減量することとされ、医師の判断により2週間間隔で、症状に応じて漸減すること(30mg/日、20mg/日、15mg/日、10mg/日、7.5mg/日、5mg/日、2.5mg/日、0mg/日)と設定された(漸減期間は20週間)。再燃時には、プレドニゾンの投与を再開することと設定された。

リツキシマブ群 : ステロイド療法として静注メチルプレドニゾン(1,000mg/body)を1～3回投与後、1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注

シクロホスファミド群 : ステロイド療法として静注メチルプレドニゾン(1,000mg/body)を1～3回投与後、シクロホスファミド2mg/kg/日(腎機能障害の程度に応じて調整)を経口投与する。

投与開始後3～6ヵ月の間に寛解が認められた場合、対照群ではアザチオプリン(2mg/kg、連日)に切り替えた。



なお、静注メチルプレドニゾンの承認された成人の通常の用法及び用量は、「メチルプレドニゾン酢酸エステルとして、40～120mg/回を1～2週間間隔で1回筋肉内注射し、年齢、症状により適宜増減する。」である。また、経口プレドニゾンは、本邦未承認である。全身性血管炎に対するシクロホスファミドの用法及び用量は、「通常、成人には1日50～100mgを経口投与する。」である。

(4) 評価項目

主要評価項目：完全寛解達成割合

副次評価項目：有害事象 等

シクロホスファミドの全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症)に対する用法及び用量(抜粋)
 <治療抵抗性のリウマチ性疾患>
 通常、成人にはシクロホスファミド(無水物換算)として1日50～100mgを経口投与する。
 なお、年齢、症状により適宜増減する。

(5) 解析計画

主要評価項目は、非劣性マージンとして設定した-20%と、2群間の完全寛解率の差における95.1%信頼区間下限値を比較し、非劣性を検討した。

(6) 臨床効果

主要評価項目である完全寛解達成割合は、リツキシマブ群及びシクロホスファミド群でそれぞれ64% (63/99例) 及び53% (52/98例) であり、群間差 [95.1%信頼区間] は11% [-3.2~24.3%] であり、95.1%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン(-20%)を上回り、リツキシマブのシクロホスファミドに対する非劣性が検証された。

■完全寛解達成率 [主要評価項目]

	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*1 (95.1%信頼区間)	64% (54~73%)	53% (43~63%)	11%*2 (-3~24%)

*1 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。

*2 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。

注) プレドニゾンは国内未承認

BVAS for Wegeners' Granulomatosis Evaluation Form
(Vasculitis Clinical Research Consortium)

BVAS for Wegeners' Granulomatosis Evaluation Form
Draft

Tick box (or) only if abnormality is ascribable to the presence of active Wegener's Granulomatosis (chronic damage should be scored separately in the Vasculitis Damage Index, VDI.)

Tick box only if the abnormality is **persistent disease activity** since the last assessment and not worse within the previous 28 days.
 Tick box only if the abnormality is **newly present or worse** within the previous 28 days.

() If no items are present in any section, tick "none".
Major items are in bold and marked with *
 All WG-related clinical features need to be documented on this form if they are related to active diseases. Use "OTHER" category as needed.

1. Subject ID: _____

2. Clinic ID: _____

3. Date form completed: _____ / _____ / _____
day month year

4. Investigator: _____

6. GENERAL ()

a. arthralgia/arthritis

b. fever (>= 38 degrees C)

7. CUTANEOUS ()

a. purpura

b. skin ulcer

c. * gangrene

8. MUCOUS MEMBRANES/EYES ()

a. mouth ulcers

b. conjunctivitis/episcleritis

c. retro-orbital mass/proptosis

d. uveitis

e. * scleritis

f. * retinal exudates/haemorrhage

9. EAR, NOSE & THROAT ()

a. bloody nasal discharge / nasal crusting / ulcer

b. sinus involvement

c. swollen salivary gland

d. subglottic inflammation

e. conductive deafness

f. * sensorineural deafness

10. CARDIOVASCULAR ()

a. pericarditis

11. GASTROINTESTINAL ()

a. * mesenteric ischemia

12. PULMONARY ()

a. pleurisy

b. nodules or cavities

c. other infiltrate secondary to WG

d. endobronchial involvement

e. * alveolar haemorrhage

f. * respiratory failure

13. RENAL ()

a. hematuria (no RBC casts) (>= 1 + or >= 10 RBC/hpf)

b. * RBC casts

c. * rise in creatinine > 30% or fall in creatinine clearance > 25%

Note: If both hematuria and RBC casts are present, score only the RBC casts (the major item).

14. NERVOUS SYSTEM ()

a. * meningitis

b. * cord lesion

c. * stroke

d. * cranial nerve palsy

e. * sensory peripheral neuropathy

f. * motor mononeuritis multiplex

15. OTHER ()

(describe all items and * items deemed major)

16. TOTAL NUMBER OF ITEMS: ()

a.	b.	c.	d.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<small>Major / Worse</small>	<small>Minor / Worse</small>	<small>Major / Persistent</small>	<small>Minor / Persistent</small>

17. CURRENT DISEASE STATUS (check only one)

Severe Disease/Flare ()

Limited Disease/Flare ()

Persistent Disease ()

Remission ()

18. PHYSICIAN'S GLOBAL ASSESSMENT (PGA)

Mark line to indicate the amount of WG disease activity (not including longstanding damage) within the previous 28 days:

Remission 0 _____ 10 Maximum activity

19. Value in item #18: _____ (distance from 0 to tick mark in millimeters)

20. DATE FORM REVIEWED: _____ / _____ / _____

21. STUDY PHYSICIAN ID: _____

22. STUDY PHYSICIAN SIGNATURE: _____

23. CLINIC COORDINATOR ID: _____

24. CLINIC COORDINATOR SIGNATURE: _____

Figure 1. Evaluation form for the Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis (BVAS/WG). RBC = red blood cell, hpf = high-power field

(7) 有害事象 [副次評価項目]

安全性については、投与開始から6ヵ月までの有害事象発現件数、重篤な有害事象発現件数、治療関連と判断された有害事象発現件数、及び治療関連有害事象の発現例数について、表に示す。事前にプロトコー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。

注) 本適応症については海外臨床第Ⅲ相試験の結果に基づき公知申請により評価されたが、試験結果中で個々の事象については報告されなかった。安全性の詳細は、電子化された添付文書の安全性情報を参照のこと。

■安全性 (6ヵ月間)

有害事象	リツキシマブ群 (n=99)	シクロホスファミド群 (n=98)
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
プロトコールにて規定された有害事象*1の発現件数	31	33
規定された有害事象*1の発現例数 (%)	22 (22%)	32 (33%)
規定された有害事象*1の発現件数 (%)		
死亡*2	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

*1 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

*2 両群の死亡3例のうち2例は原疾患もしくは治療関連死
有害事象の重症度はCTCAE version 3を用いて判定

ループス腎炎に対する本剤の使用法、有効性及び安全性の妥当性については、日本リウマチ学会(JCR)、日本腎臓学会、日本小児リウマチ学会、日本小児腎臓病学会の連携のもとで行われた国内使用実態調査の結果に基づき公知申請により評価されました。そのため、一部承認外の効能又は効果、用法及び用量で本剤を使用した症例、及びループス腎炎に国内未承認の薬剤を併用した症例が含まれていますが、承認審査過程で評価されたものであるため紹介します。なお、本剤のループス腎炎を対象とした国内臨床試験は実施されていません。

11 国内使用実態調査(ループス腎炎)^{33),34)}(公知申請による承認)

33) 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)(ループス腎炎)
 34) Tanaka Y et al. : Mod. Rheumatol. 33(1) : 145-153, 2023
 本研究は中外製薬を含む複数の製薬企業からの助成金が用いられている。
 また著者の一部は中外製薬を含む複数の製薬企業からの講師料の提供を受けている。

(1) 目的

2017年1月から2021年にかけて、JCRリツキシマブ使用調査小委員会が主導する多施設共同、後ろ向き観察研究として実施した。国内使用実態調査の結果からループス腎炎に対するリツキシマブの使用法、効果及び安全性を明らかにする。

(2) 対象患者

2019年6月までにループス腎炎と診断され、ループス腎炎の治療の目的でリツキシマブの投与を受けた、あるいは受けている患者

■患者背景(症例内訳)

調査患者数			調査患者数		
115			115		
年齢(歳)	平均±SD 中央値(範囲)	34.7±13.1 34.0(11-69)	SLE活動性評価 (SLEDAIスコア)	中央値(範囲) ～4点未満 4～10点未満 10～20点未満 20点以上 不明/未実施	15.0(0-37) 4 (3.5%) 23 (20.0%) 34 (29.6%) 28 (24.3%) 26 (22.6%)
性別	男性 女性	20 (17.4%) 95 (82.6%)	リツキシマブに先行する SLE・ループス腎炎治療 ^{*1}	無 有 副腎皮質ステロイド タクロリムス水和物 ^{*1} ミコフェノール酸モフェチル シクロホスファミド ^{*1} ヒドロキシクロロキン硫酸塩 ^{*1} シクロスポリン ミゾリピン アザチオプリン ^{*1} メトトレキサート ^{*1} その他の治療 不明	6 (5.4%) 108 (93.9%) 104 (96.3%) 33 (30.6%) 26 (24.1%) 25 (23.1%) 15 (13.9%) 13 (12.0%) 12 (11.1%) 7 (6.5%) 5 (4.6%) 14 (13.0%) 1 (0.9%)
ループス腎炎発症から リツキシマブ治療介入 までの期間	～1年未満 1年～5年未満 5年～10年未満 10年～20年未満 20年以上 不明	40 (34.8%) 20 (17.4%) 21 (18.3%) 20 (17.4%) 6 (5.2%) 8 (7.0%)	リツキシマブ治療介入 時のループス腎炎の初 発・再発	初発 再発 不明	47 (40.9%) 59 (51.3%) 9 (7.8%)
組織型分類 (ISN/RPS分類)	I II III IV V III+V IV+V 不明/未実施	1 (0.9%) 8 (7.0%) 12 (10.4%) 40 (34.8%) 20 (17.4%) 5 (4.3%) 10 (8.7%) 19 (16.5%)	他のSLE症状有無	無 有	22 (19.1%) 93 (80.9%)

*1：一部ループス腎炎に国内承認外を含みます。各薬剤の警告・禁忌を含む注意事項等情報等に関する詳細は各製品の電子化された添付文書をご参照ください。

4. 効能又は効果(抜粋)

既存治療で効果不十分なループス腎炎

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

<既存治療で効果不十分なループス腎炎>

5.4 既存治療(ステロイド、免疫抑制剤等)で十分な効果が得られない患者に対して本剤の投与を考慮すること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

6. 用法及び用量(抜粋)

<既存治療で効果不十分なループス腎炎>

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

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

<既存治療で効果不十分なループス腎炎>

7.9 原則として副腎皮質ステロイド剤を併用すること。

(3) 投与方法

1回当たりのリツキシマブ投与量は、375mg/m²が41例(35.7%)、500mg/bodyが36例(31.3%)、600mg/bodyが6例(5.2%)、700mg/bodyが1例(0.9%)、1,000mg/bodyが31例(27.0%)であった。

115例中114例でステロイド、1例でステロイドパルスが併用された。また、90例については免疫抑制剤^{*2}あるいはシクロホスファミド水和物が併用された。

■1回当たりのリツキシマブ投与量

	実際の投与量	体表面積当たりの投与量に換算		例数	割合(%)
		中央値(mg/m ²)	範囲(mg/m ²)		
1回当たりの投与量	375mg/m ²	—	—	41	35.7
	500mg/body	341	288-397	36	31.3
	600mg/body	368	359-393	6	5.2
	700mg/body	342	—	1	0.9
	1,000mg/body	642	547-833	31	27.0

■1コース当たりのリツキシマブ投与回数とコース数

1コース当たりの投与回数	投与回数/コース	コース数	例数	割合
1回当たり375mg/m ² を1週間間隔で投与 ^{*3}	4	1	54	47.0%
	3	2	1	0.9%
	2	5	1	0.9%
	2	2	2	1.7%
	2	1	22	19.1%
	1	2	2	1.7%
	1	1	2	1.7%
1回当たり1,000mg/bodyを2週間間隔で投与	2	3	1	0.9%
	2	2	11	9.6%
	2	1	16	13.9%
	1	2	1	0.9%
	1	1	2	1.7%

■リツキシマブに併用した薬剤の種類と投与量

		例数	リツキシマブ治療開始時1日投与量(mg/日)平均±SD	有効性評価時1日投与量(mg/日)平均±SD
副腎皮質ステロイド〔プレドニゾン換算量〕		114	39.1±27.4	13.9±9.1
高用量副腎皮質ステロイド〔プレドニゾン換算量〕		1	156.3(週1回×2回)	0.0
シクロホスファミド水和物静注療法 ^{*2}		1	1200(単回)	—
		1	500(月1回×2回)	—
		1	800(月毎)	600(月毎)
免疫抑制剤 ^{*2}	ヒドロキシクロロキン硫酸塩 ^{*2}	13	192.3±144.1	276.9±83.2
	ミコフェノール酸 モフェチル	27	963.0±921.7	1305.6±694.5
	タクロリムス水和物 ^{*2}	23	2.1±1.5	2.6±0.9
	アザチオプリン	9	57.3±66.5	45.0±34.1
	ミゾリピン	8	134.9±109.3	181.3±116.3
	シクロスポリン ^{*2}	5	124.0±121.0	168.0±110.1
	メトトレキサート ^{*2}	2	11.0±1.4(週毎)	12.3±0.4(週毎)

※2：一部ループ腎炎に国内承認外を含みます。各薬剤の警告・禁忌を含む注意事項等情報等に関する詳細は各製品の電子化された添付文書をご参照ください。

※3：身長・体重から計算される体表面積で1回投与量に換算した結果1回当たりのリツキシマブ投与量が500mg/body、600mg/body、700mg/bodyだった症例はリツキシマブ375mg/m²群として集計

(4) 評価項目

有効性：臨床検査値のベースライン(リツキシマブ治療開始時)と最終観測値(有効性評価時)の推移、腎反応*4 (JCRリツキシマブ使用調査小委員会作成基準-I、作成基準-II)

安全性

(5) 解析方法

有効性評価において、ベースライン(リツキシマブ治療開始時)と治療開始から6ヵ月(±3ヵ月)を目安にした最終観測値(有効性評価時)の要約統計量を算出した。また、腎反応*4の割合を算出した。

※4：腎反応の有効性判定基準

JCRリツキシマブ使用調査小委員会が作成した基準(基準-I、基準-II)*5に基づき、完全寛解率(CRR)、部分寛解率(PRR)、または無奏効率(NR)のいずれかに分類した。また、全寛解率(ORR)はCRRとPRRの合計として定義した。

・基準-I (JCR-I)：ACRガイドラインの寛解基準に基づき作成された(尿中白血球は効果判定基準の構成要素として含まない)。

・基準-II (JCR-II)：LUNAR試験の寛解基準に基づき作成された。

※5：腎反応基準

■腎反応基準

JCRリツキシマブ使用調査小委員会作成基準-I(ACR寛解基準*)を基に作成)

1. Complete renal response(CRR)：以下のすべてを満たす場合
 - ・eGFRの $\geq 25\%$ 上昇(ベースライン値が異常値を示す場合)
 - ・活動性尿沈渣の消失(赤血球数 < 5 個/hpf、かつ赤血球円柱を認めない)
 - ・尿蛋白値 $\geq 50\%$ の改善によるUpr/Ucr比の0.2への減少
2. Partial renal response(PRR)：以下のすべてを満たす場合
 - ・eGFRがベースライン値の $\geq 75\%$ を維持
 - ・活動性尿沈渣の消失(赤血球数 < 5 個/hpf、かつ赤血球円柱を認めない)
 - ・尿蛋白値 $\geq 50\%$ の改善によるUpr/Ucr比の0.2~2.0への減少

JCRリツキシマブ使用調査小委員会作成基準-II(LUNAR試験の寛解基準*)を基に作成)

1. Complete renal response(CRR)：以下のすべてを満たす場合
 - ・血清クレアチニン値の正常化(ベースライン値が異常値を示す場合)、またはベースライン値の $\leq 115\%$ (ベースライン値が正常値を示す場合)
 - ・活動性尿沈渣の消失(赤血球数 < 5 個/hpf、かつ赤血球円柱を認めない)
 - ・Upr/Ucr比が < 0.5
2. Partial renal response(PRR)：以下のすべてを満たす場合
 - ・血清クレアチニン値がベースライン値の $\leq 115\%$
 - ・尿沈渣の改善(赤血球数の $\geq 50\%$ 改善、赤血球円柱を認めない)
 - ・Upr/Ucrの $\geq 50\%$ の改善(但し、ベースラインのUpr/Ucrが ≤ 3.0 であった場合は < 1.0 まで低下、ベースラインのUpr/Ucrが > 3.0 であった場合は ≤ 3.0 まで低下の条件を満たす)

*1：Renal Disease Subcommittee of the American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria. The American College of Rheumatology response criteria for proliferative and membranous renal disease in systemic lupus erythematosus clinical trials. Arthritis Rheum 2006; 54(2): 421-432.

*2：Rovin, BH et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. Arthritis Rheum 2012; 64(4): 1215-1226.

4. 効能又は効果(抜粋)

既存治療で効果不十分なループス腎炎

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

<既存治療で効果不十分なループス腎炎>

5.4 既存治療(ステロイド、免疫抑制剤等)で十分な効果が得られない患者に対して本剤の投与を考慮すること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

6. 用法及び用量(抜粋)

<既存治療で効果不十分なループス腎炎>

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

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

<既存治療で効果不十分なループス腎炎>

7.9 原則として副腎皮質ステロイド剤を併用すること。

(6) 有効性

- 1) 臨床検査値のベースライン(リツキシマブ治療開始時)と最終観測値(有効性評価時)の推移
各臨床検査所見は以下のとおりであった。

■臨床検査値

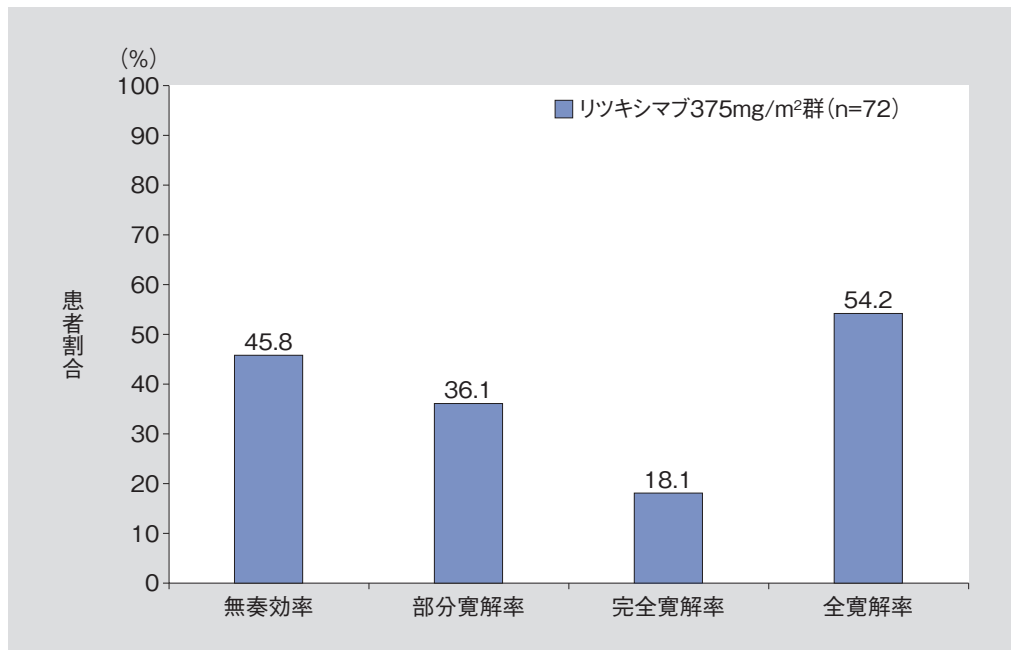
		例数	リツキシマブ 治療開始時 (平均±SD)	有効性評価時 (平均±SD)
血液・血液生化学	白血球数 (×10 ³ /μL)	115	6.9±3.5	7.2±3.0
	赤血球数 (×10 ⁴ /μL)	115	363.8±73.5	408.2±67.7
	血小板数 (×10 ⁴ /μL)	115	19.6±11.2	24.4±9.9
	血清タンパク (g/dL)	112	5.9±1.4	6.3±1.6
	血清アルブミン (g/dL)	115	3.0±0.8	3.8±0.6
	血清クレアチニン (mg/dL)	115	1.10±1.02	1.01±0.92
尿	尿蛋白(定量) (g/日)	17	3.32±3.15	1.76±2.82
	尿蛋白/クレアチニン比 (g/gCr)	59	3.01±3.40	1.03±1.33
	尿蛋白(定性)	112		
	—		14	41
	±		8	15
	1+		21	23
	2+		26	19
	3+		38	13
	4+		5	1
	尿潜血	113		
—		37	50	
±		11	16	
1+		13	23	
2+		19	14	
3+		33	10	
腎機能	CCr (mL/分)	6	72.0±21.6	72.4±22.2
	eGFR (mL/min/1.73m ²)	115	76.9±41.4	75.5±35.4
SLE serology	C3 (mg/dL)	94	64.0±27.9	86.0±25.7
	C4 (mg/dL)	91	14.4±9.2	21.8±9.6
	CH50 (U/mL)	103	33.8±16.4	43.5±13.8
	赤沈 (mm/時)	64	39.4±34.1	22.1±19.5
	抗ds-DNA IgG (IU/mL)	86	89.7±157.8	21.2±48.6
免疫グロブリン	IgG (mg/dL)	103	1205.8±812.5	870.0±374.7
	IgA (mg/dL)	44	259.5±158.9	186.9±108.1
	IgM (mg/dL)	43	132.9±150.4	60.4±52.3

CCr：クレアチニンクリアランス、eGFR：推算糸球体濾過量、C3、C4：補体第3成分、補体第4成分、CH50：血清補体価、IgG：免疫グロブリンG、IgA：免疫グロブリンA、IgM：免疫グロブリンM

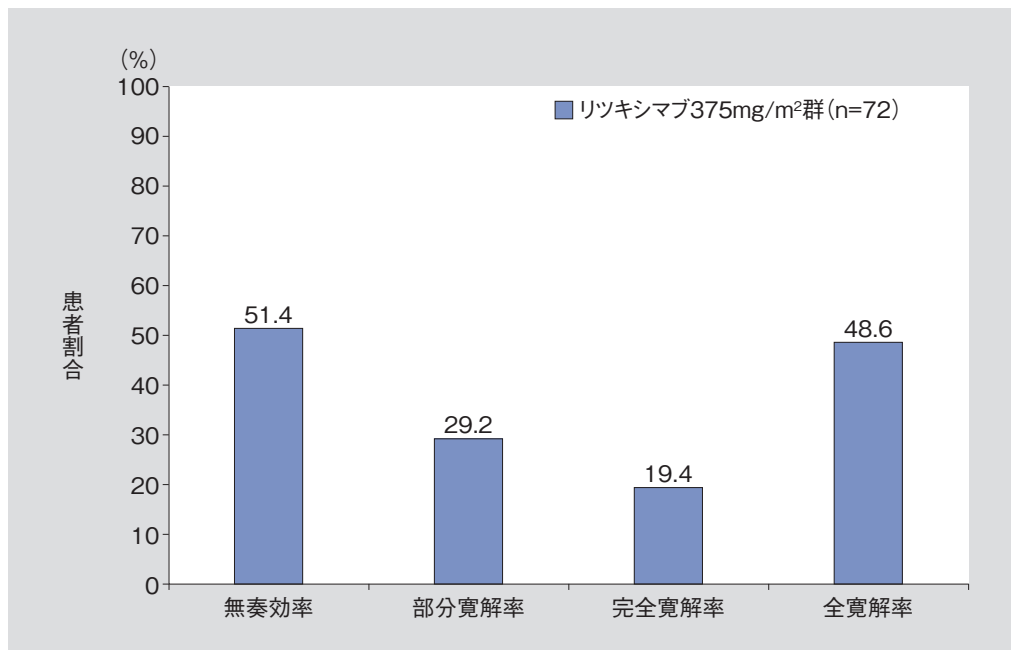
2) 腎反応 (JCRリツキシマブ使用調査小委員会作成基準-I、作成基準-II)

JCRリツキシマブ使用調査小委員会作成基準-Iの全寛解率 (ORR: CRR+PRR) はリツキシマブ 375mg/m²群*で54.2% (95%CI: 42.0~66.0%) であり、JCRリツキシマブ使用調査小委員会作成基準-IIでは48.6% (95%CI: 36.7~60.7%) であった。(1,000mg/body投与した群は用法及び用量が国内承認外であるため、承認範囲内の投与群のみに限定し一部改変)

■腎反応 (JCRリツキシマブ使用調査小委員会作成基準-I による)



■腎反応 (JCRリツキシマブ使用調査小委員会作成基準-II による)



*: 身長・体重から計算される体表面積で1回投与量に換算した結果1回当たりのリツキシマブ投与量が500mg/body、600mg/body、700mg/bodyだった症例はリツキシマブ375mg/m²群として集計

6. 用法及び用量 (抜粋)

<既存治療で効果不十分なループス腎炎>

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

(7) 安全性

リツキシマブに関連する副作用は、115例中25例(21.7%)に45件報告された。このうち重篤な副作用は8例(7.0%)に12件報告された。なお、医師の判断により重篤性が評価された。

発現頻度の高かった副作用はinfusion reaction (6例(5.2%)、11件)及び感染症(12例(10.4%)、15件)であった。重篤なinfusion reactionは同一症例に発現した発熱、関節痛、悪寒、浮腫、発疹各1件、重篤な感染症は硬膜外膿瘍、細菌性腸炎、ニューモシスチス・イロペチ肺炎各1件であった。この他、重篤な副作用は肝障害、脳梗塞、汎血球減少症、無顆粒球症各1件であった。

副作用発現率はリツキシマブ375mg/m²群*1では17例25件(20.2%、17/84例)、1,000mg/body群では8例20件(25.8%、8/31例)であった。本調査での投与中止例は3例(いずれも事象不明*2)であった。本調査での死亡例は報告されなかった。

■副作用

有害事象(副作用)	例数(合計)			リツキシマブ 375mg/m ² 群*1			リツキシマブ 1,000mg/body群		
	有	無							
有害事象(副作用)	件数(合計)			リツキシマブ 375mg/m ² 群*1			リツキシマブ 1,000mg/body群		
	非重篤	重篤	計	非重篤	重篤	計	非重篤	重篤	計
	33	12	45	21	4	25	12	8	20
infusion reaction	6	5	11	5	0	5	1	5	6
発熱	1	1	2	1	0	1	0	1	1
関節痛	0	1	1	0	0	0	0	1	1
悪寒	0	1	1	0	0	0	0	1	1
浮腫	0	1	1	0	0	0	0	1	1
発疹	0	1	1	0	0	0	0	1	1
悪心	1	0	1	0	0	0	1	0	1
咽喉刺激感	1	0	1	1	0	1	0	0	0
口腔咽頭痛	1	0	1	1	0	1	0	0	0
その他(事象名の報告なし)	2	0	2	2	0	2	0	0	0
感染症	12	3	15	9	2	11	3	1	4
帯状疱疹	2	0	2	2	0	2	0	0	0
硬膜外膿瘍	0	1	1	0	1	1	0	0	0
細菌性腸炎	0	1	1	0	0	0	0	1	1
ニューモシスチス・イロペチ肺炎	0	1	1	0	1	1	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1	0	1	1	0	1	0	0	0
インフルエンザ	1	0	1	0	0	0	1	0	1
上咽頭炎	1	0	1	1	0	1	0	0	0
骨髄炎	1	0	1	0	0	0	1	0	1
肺炎	1	0	1	1	0	1	0	0	0
尿路感染	1	0	1	1	0	1	0	0	0
サイトメガロウイルス性腸炎	1	0	1	1	0	1	0	0	0
感染性腸炎	1	0	1	0	0	0	1	0	1
サイトメガロウイルス血症	1	0	1	1	0	1	0	0	0
細菌性肺炎	1	0	1	1	0	1	0	0	0
発熱	1	0	1	0	0	0	1	0	1
腹痛	4	0	4	0	0	0	4	0	4
肝障害	1	1	2	1	0	1	0	1	1
脳梗塞	0	1	1	0	0	0	0	1	1
関節痛	1	0	1	0	0	0	1	0	1
腸炎	1	0	1	0	0	0	1	0	1
頭痛	1	0	1	1	0	1	0	0	0
浮動性めまい	1	0	1	0	0	0	1	0	1
不正子宮出血	1	0	1	1	0	1	0	0	0
血小板数減少	2	0	2	2	0	2	0	0	0
汎血球減少症	0	1	1	0	1	1	0	0	0
無顆粒球症	0	1	1	0	1	1	0	0	0
低γグロブリン血症	2	0	2	2	0	2	0	0	0

*1：身長・体重から計算される体表面積で1回投与量に換算した結果1回当たりのリツキシマブ投与量が500mg/body、600mg/body、700mg/bodyだった症例はリツキシマブ375mg/m²群として集計

*2：本調査は本剤の使用実態を後ろ向きに調査したものであるため、投与中止は記録されたが、個々の事象については報告されなかった。安全性の詳細は、電子化された添付文書の安全性情報を参照のこと。

12 国内臨床第Ⅲ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 あるいはステロイド依存性を示す場合])³⁵⁾

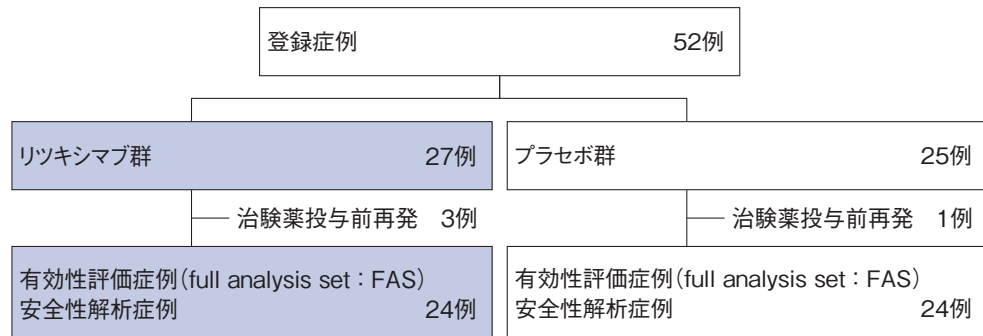
35) IDEC-C2B8 難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)国内臨床試験(RCRNS-01試験)の概要
(全薬工業株式会社社内資料)(承認時評価資料)

(1) 目的

小児期発症の疾患活動性の高い難治性ネフローゼ症候群患者を対象とした多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験により、リツキシマブを375mg/m²/回(最大量500mg/回)、1週間間隔で4回投与した際の有効性を検証し安全性を評価する。

(2) 対象患者

1歳以上18歳未満の間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有するものの、既存の免疫抑制剤による再発抑制効果が期待できず頻回再発型あるいはステロイド依存性となり、ステロイド剤の長期継続使用(数年から10数年)を必要とし、ステロイド剤の副作用が大きな問題となる患者(小児期発症の難治性のネフローゼ症候群患者)



5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

<難治性のネフローゼ症候群>

5.5 小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症しステロイド感受性を示す患者で、既存治療(ステロイド、免疫抑制剤等)では寛解が維持できない患者に限ること。また、診療ガイドライン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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

<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。

■患者背景

		リツキシマブ群	プラセボ群
FAS症例数		24例	24例
年齢(歳)	平均値±SD 中央値 (範囲)	11.5±5.0 11.0 (3~25)	13.6±6.9 11.5 (5~37)
性別	男 女	18(75.0%) 6(25.0%)	16(66.7%) 8(33.3%)
身長(cm)	平均値±SD 中央値 (範囲)	137.74±21.43 139.35 (90.6~172.4)	143.38±20.35 140.60 (111.4~174.5)
体重(kg)	平均値±SD 中央値 (範囲)	43.977±18.618 42.700 (15.90~84.00)	47.525±15.547 46.925 (21.15~69.10)
治療登録日から 投薬までの日数	平均値±SD 中央値 (範囲)	6.6±3.1 6.0 (2~14)	6.1±3.4 6.5 (0~13)
過去3回の再発の間隔 (例)	180日未満 180日以上	15(62.5%) 9(37.5%)	18(75.0%) 6(25.0%)
登録前直近の再発時の ステロイド*の有無 (例)	なし ありー連日 ありー隔日	4(16.7%) 6(25.0%) 14(58.3%)	4(16.7%) 6(25.0%) 14(58.3%)
プレドニゾン投与 状況調査(例)	不可能 可能	5(20.8%) 19(79.2%)	3(12.5%) 21(87.5%)
登録前365日の ステロイド*総投与量 (mg)	例数 平均値±SD 中央値 (範囲)	19 6270.9±3314.6 6315.0 (2520~14280)	21 6212.5±3211.1 5480.0 (2695~16825)
免疫抑制剤の有無(例)	なし シクロスポリン その他の免疫抑制剤 シクロスポリン及び その他の免疫抑制剤	2(8.3%) 3(12.5%) 6(25.0%) 13(54.2%)	2(8.3%) 8(33.3%) 6(25.0%) 8(33.3%)
その他の併用薬の有無 (例)	なし あり	1(4.2%) 23(95.8%)	1(4.2%) 23(95.8%)
合併症(例)	なし あり	2(8.3%) 22(91.7%)	1(4.2%) 23(95.8%)
既往歴(例)	なし あり	16(66.7%) 8(33.3%)	18(75.0%) 6(25.0%)

* ステロイドはプレドニゾン

(3) 投与方法

リツキシマブ群：標準的なステロイド療法にて寛解導入した後、リツキシマブ375mg/m²/回(最大量500mg/回)、1週間間隔で4回*1点滴静注

プラセボ群：標準的なステロイド療法にて寛解導入した後、リツキシマブのかわりにプラセボを投与

*1 リツキシマブ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。

(4) 評価項目

主要評価項目：無再発期間*2

副次評価項目：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、試験紙法で早期尿蛋白2+以上を3日間以上連続して示し、プレドニゾン治療を要したものであり、再発発生日は試験紙法で早期尿蛋白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

(5) 解析計画

主要評価項目は、Kaplan-Meier法により無再発期間の累積無再発曲線を計算し、log-rank検定により比較した。Cox比例ハザードモデルによりハザード比と95%信頼区間を推定し、有意水準は片側2.5%とした。

副次評価項目は、主要評価項目と同様の手法で生存時間解析を行い、有意水準は両側5%とした。再発率は人年法を用いた。観察時期ごとのステロイド投与量の要約統計量を算出した。登録日前後365日間のステロイド総投与量の差をWilcoxonの順位和検定により比較した。

本試験は、初回再発が認められた患者数が30例に達した時点で、効果安全性評価委員会により、有効性及び安全性の観点から試験継続の可否を判断することを目的として、リツキシマブ群のプラセボ群に対する優越性を検討するための中間解析を実施することとされた。

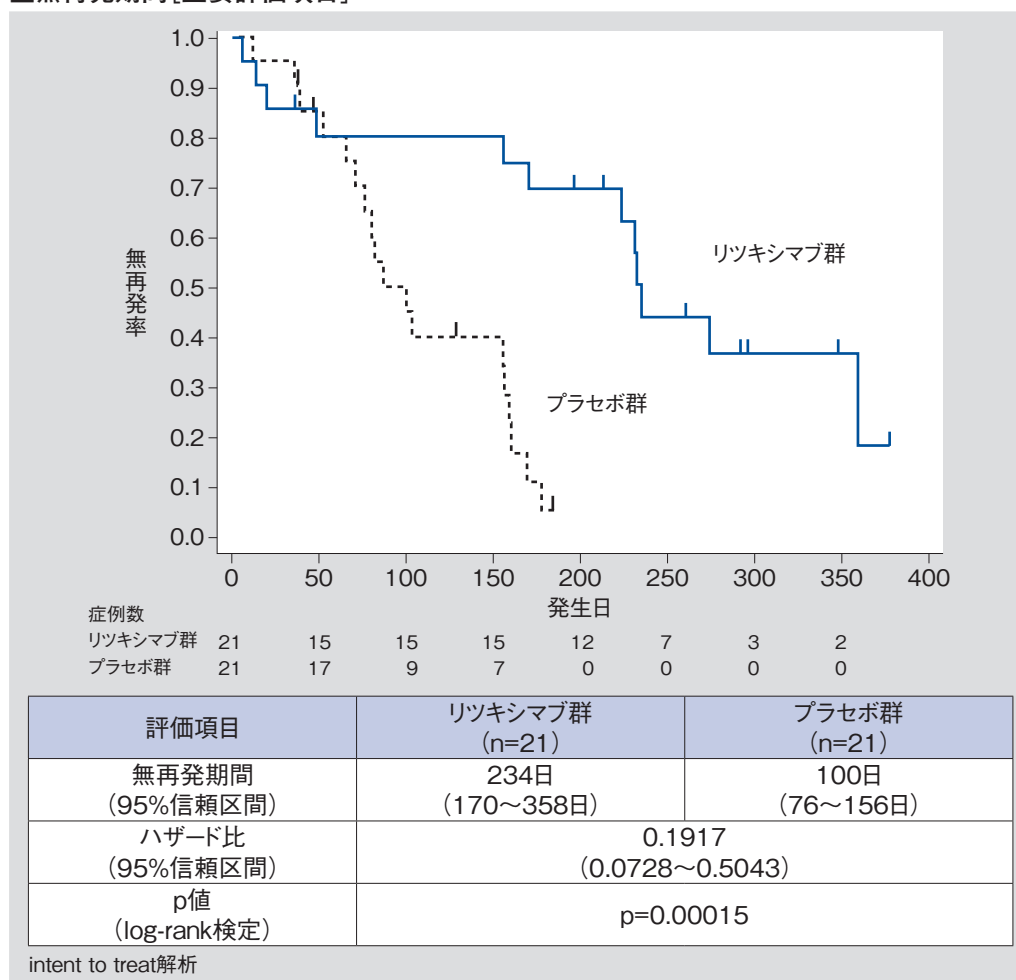
解析する項目は、無再発期間(主要評価項目)、中間解析時点までの再発率、第2回目再発発生までの期間とした。

判断基準とする有意水準は、無再発期間はlog-rank検定で片側0.25%、再発率は並べ替え検定で片側2.5%、第2回目再発までの期間はWLWモデル(Wei, Lin and Weissfeld model)による解析で片側2.5%とし、全てに有意差が認められたとき、中間解析時点でのリツキシマブ群の優越性が示されたと判断した。

(6) 臨床効果

主要評価項目である無再発期間に関しては、リツキシマブ群の無再発期間中央値が234日(95%信頼区間：170～358日)、プラセボ群では100日(95%信頼区間：76～156日)であり、リツキシマブ群で有意な延長が認められた(ハザード比0.1917 [0.0728～0.5043]、log-rank検定 $p=0.00015$)。再発率に関しては、リツキシマブ群では1.32回/人年、プラセボ群では4.73回/人年であり、両群間に有意差が認められた(並べ替え検定、 $p=0.0000$)。その他の評価項目である第2回目再発までの期間の中央値は、リツキシマブ群ではN.R (Not Reached)、プラセボ群では183日(95%信頼区間：160～235日)であり、両群間に有意差が認められた(log-rank検定、 $p<0.0001$)。全ての項目で有意差が認められたことから、プラセボ群に対するリツキシマブ群の優越性が検証された(中間解析時)。

■無再発期間[主要評価項目]



(7) 有害事象[副次評価項目]

1) 副作用

副作用は、リツキシマブ群では24例中24例(100.0%)に329件、プラセボ群では24例中23例(95.8%)に210件発現した。発現率20%以上の副作用は、リツキシマブ群では、上気道感染62.5%(15/24例)、CRP増加45.8%(11/24例)、高血圧29.2%(7/24例)、胃腸炎25.0%(6/24例)、鼻咽頭炎25.0%(6/24例)、そう痒症25.0%(6/24例)、ALT増加25.0%(6/24例)、好酸球数増加25.0%(6/24例)、発熱20.8%(5/24例)、高尿酸血症20.8%(5/24例)、好中球数減少20.8%(5/24例)、白血球数減少20.8%(5/24例)を認めた。プラセボ群では、上気道感染50.0%(12/24例)、CRP増加29.2%(7/24例)、ALT増加25.0%(6/24例)、高血圧20.8%(5/24例)、高尿酸血症20.8%(5/24例)であった。

重篤な副作用としてリツキシマブ群で7例(8件)に認められ、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。

本試験においては投与中止に至った副作用は報告されておらず、死亡例も報告されなかった。

■どちらかの群で発現率10%以上の副作用一覧

例数(%)

副作用	リツキシマブ群			プラセボ群		
	全Grade	Grade 3	Grade 4	全Grade	Grade 3	Grade 4
症例数	24例			24例		
胃腸障害	12(50.0)	1 (4.2)	0	10(41.7)	0	0
腹痛	4(16.7)	0	0	2 (8.3)	0	0
嘔吐	3(12.5)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	8(33.3)	0	0	7(29.2)	0	0
熱感	2 (8.3)	0	0	3(12.5)	0	0
発熱	5(20.8)	0	0	1 (4.2)	0	0
感染症および寄生虫症	22(91.7)	3(12.5)	0	19(79.2)	0	0
インフルエンザ	3(12.5)	0	0	0	0	0
胃腸炎	6(25.0)	1 (4.2)	0	3(12.5)	0	0
咽頭炎	4(16.7)	0	0	1 (4.2)	0	0
上気道感染	15(62.5)	0	0	12(50.0)	0	0
膿痂疹	3(12.5)	0	0	0	0	0
麦粒腫	3(12.5)	0	0	4(16.7)	0	0
鼻咽頭炎	6(25.0)	0	0	3(12.5)	0	0
眼障害	7(29.2)	0	0	6(25.0)	0	0
アレルギー性結膜炎	1 (4.2)	0	0	3(12.5)	0	0
結膜炎	4(16.7)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	6(25.0)	0	0	7(29.2)	0	0
関節痛	2 (8.3)	0	0	4(16.7)	0	0
血管障害	9(37.5)	1 (4.2)	0	10(41.7)	0	0
高血圧	7(29.2)	1 (4.2)	0	5(20.8)	0	0
潮紅	3(12.5)	0	0	2 (8.3)	0	0
低血圧	0	0	0	3(12.5)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12(50.0)	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0
咳嗽	4(16.7)	0	0	0	0	0
呼吸困難	4(16.7)	0	0	0	0	0
口腔咽頭不快感	3(12.5)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	7(29.2)	0	0	1 (4.2)	0	0
節足動物刺傷	3(12.5)	0	0	0	0	0
心臓障害	2 (8.3)	0	0	5(20.8)	0	0
洞性徐脈	0	0	0	3(12.5)	0	0
神経系障害	3(12.5)	0	0	5(20.8)	0	0
振戦	0	0	0	3(12.5)	0	0
代謝および栄養障害	5(20.8)	0	0	6(25.0)	0	0
高尿酸血症	5(20.8)	0	0	5(20.8)	0	0
皮膚および皮下組織障害	16(66.7)	1 (4.2)	0	11(45.8)	0	0
そう痒症	6(25.0)	0	0	0	0	0
アトピー性皮膚炎	4(16.7)	0	0	0	0	0
湿疹	3(12.5)	0	0	1 (4.2)	0	0
臨床検査	21(87.5)	6(25.0)	2(8.3)	18(75.0)	6(25.0)	0
CRP増加	11(45.8)	0	0	7(29.2)	0	0
ALT増加	6(25.0)	1 (4.2)	0	6(25.0)	1 (4.2)	0
リンパ球数減少	9(37.5)	3(12.5)	0	10(41.7)	4(16.7)	0
好酸球数増加	6(25.0)	0	0	1 (4.2)	0	0
好中球数減少	5(20.8)	2 (8.3)	2(8.3)	0	0	0
体重増加	3(12.5)	0	0	3(12.5)	0	0
白血球数減少	5(20.8)	0	0	1 (4.2)	0	0

CRP：C-反応性蛋白、ALT：アラニン・アミノトランスフェラーゼ

2) 末梢血中B細胞枯渇と再発の関連性

リツキシマブ群24例を対象として、末梢血中B細胞枯渇と初回再発の関連性を検討したが、末梢血中B細胞が枯渇(5個未満/ μ L)している期間に初回再発は認められなかった。なお、初回再発を認めた17例ではB細胞が未枯渇又は回復した状態にあった。

13 国内薬物動態試験(小児期発症の難治性ネフローゼ症候群[頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合])³⁶⁾

36) 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-02試験)の概要(全薬工業株式会社社内資料)(承認時評価資料)

(1) 目的

小児期(1歳以上～18歳未満)発症の難治性ネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)患者に対する国内臨床第Ⅲ相試験でtreatment failureと判定され、かつ、プラセボが投与された患者、又は、小児期(1歳以上～18歳未満)発症の難治性ネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性)で、本試験開始の11ヵ月前までにリツキシマブが適応外にて投与された患者を対象とした多施設共同オープンラベルによる単一arm試験により、リツキシマブ375mg/m²/回を、1週間間隔で4回投与した際の、薬物動態プロファイルの確認とともに有効性及び安全性を評価する。

(2) 対象患者

1歳以上18歳未満の間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有するものの、既存の免疫抑制剤による再発抑制効果が期待できず頻回再発型あるいはステロイド依存性となり、以下の要件を満たす患者

1. 国内臨床第Ⅲ相試験に登録された症例のうち、treatment failureを生じ、かつ、プラセボ群に割り付けられていた患者。Treatment failureは、国内臨床第Ⅲ相試験におけるtreatment failureの定義のうち、treatment failure (1)及び(2)に該当する患者。なお、国内臨床第Ⅲ相試験でtreatment failure (3)と判定された患者はステロイド抵抗性であることから、本試験の対象患者とはならない。

【国内臨床第Ⅲ相試験のtreatment failureの定義】

Treatment failure (1) : Week 13(Day 85)以内に再発した場合

Treatment failure (2) : Week 13の翌日(Day 86)以降からWeek 53(Day 365)に、頻回再発又はステロイド依存性と診断された場合

Treatment failure (3) : 観察期間(治験薬の第1回投与日Day 1からDay 365)にステロイド抵抗性と診断された場合

2. 小児期発症の難治性ネフローゼ症候群患者で本試験開始11ヵ月前までにリツキシマブの投与を受けた患者

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

<難治性のネフローゼ症候群>

5.5 小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症しステロイド感受性を示す患者で、既存治療(ステロイド、免疫抑制剤等)では寛解が維持できない患者に限ること。また、診療ガイドライン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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

<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。

■患者背景

FAS症例数		23例
年齢(歳)	平均値±SD 中央値 (範囲)	14.2±7.1 12.0 (6~38)
性別	男 女	15(65.2%) 8(34.8%)
身長(cm)	平均値±SD 中央値 (範囲)	142.74±18.85 140.60 (114.0~174.1)
体重(kg)	平均値±SD 中央値 (範囲)	46.924±16.326 44.000 (25.70~76.55)
治療登録日から 投薬までの日数(日)	平均値±SD 中央値 (範囲)	6.1±3.8 6.0 (1~14)
登録前直近の再発時の ステロイド*の有無 (例)	なし ありー連日 ありー隔日	10(43.5%) 2 (8.7%) 11(47.8%)
プレドニゾン投与状況調査 (例)	不可能 可能	2 (8.7%) 21(91.3%)
登録前365日のステロイド* 総投与量(mg)	例数 平均値±SD 中央値 (範囲)	21 7080.1±2901.8 7065.0 (0~12255)
免疫抑制剤の有無(例)	なし シクロスポリン その他の免疫抑制剤 シクロスポリン及び その他の免疫抑制剤	6(26.1%) 5(21.7%) 6(26.1%) 6(26.1%)
その他の併用薬の有無 (例)	なし あり	2 (8.7%) 21(91.3%)
合併症(例)	なし あり	1 (4.3%) 22(95.7%)
既往歴(例)	なし あり	16(69.6%) 7(30.4%)

* ステロイドはプレドニゾン

(3) 投与方法

標準的なステロイド療法にて寛解導入した後、リツキシマブ375mg/m²/回(最大量500mg/回)を1週間間隔で4回点滴静注

(4) 評価項目

主要評価項目：薬物動態

副次評価項目：有効性(無再発期間*¹、再発率*²、再発割合、頻回再発発生割合、ステロイド依存性*³発生割合、ステロイド抵抗性*⁴移行割合、ステロイド総投与量の変化等)、有害事象 等

*1 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、試験紙法で早期尿蛋白2+以上を3日間以上連続して示し、プレドニゾン治療を要したものであり、再発発生日は試験紙法で早期尿蛋白2+以上を3日間以上連続して確認した1日目のこと。

*2 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

*3 ステロイド依存性：プレドニゾン減量中又は中止後2週間以内に再発を2回続けて起こすもの

*4 ステロイド抵抗性：プレドニゾン60mg/m²/日の連日投与で4週間以内に寛解しないもの

(5) 解析計画

主要評価：被験者のリツキシマブ血中濃度を基に、AUC及びC_{max}は、非モデル解析法により、その他のパラメータは、コンパートメントモデル解析法により算出した。

有効性評価：無再発期間は、Kaplan-Meier法により累積再発曲線を計算した。再発率は、人年法(回/人年)により計算した。ステロイド総投与量の変化は、登録割付日前後(365日間)に投与されたステロイド総投与量の差を比較した。

(6) 薬物動態[主要評価項目]

登録した全被験者23例に治験薬を投与し、うち22例が規定どおりの4回投与を完了した。23例を対象にしたリツキシマブ血中濃度は、各回、治験薬投与直後に最高点に達した。治験薬投与後には下降したが、治験薬投与中は一定の濃度を保持していた。また、4回投与を完了した22例のAUC、C_{max}、半減期K10_HL、クリアランス、MRT及びV_{ds}の平均値(±標準偏差)は、それぞれ366000 (±110000) μg・hr/mL、421 (±84.7) μg/mL、234 (±86.7) hr、0.00750 (±0.00236) L/hr、337 (±125) hr及び2.42 (±0.877) Lであった。

(7) 臨床効果[副次評価項目]

無再発期間は287日(95%信頼区間：211.0~344.0日)であり、再発率(回/人年)は1.346回/人年(95%信頼区間：0.930~2.124回/人年)であった。頻回再発は1例(4.3%、95%信頼区間：0.1~22.0%)に認め、ステロイド依存性は3例(13.0%、95%信頼区間：2.8~33.6%)に認められた。ステロイド抵抗性に移行した症例は認められなかった。ステロイド総投与量の変化については、本試験の登録前平均値(±SD)7080.07(±2901.79)mgに対し、登録後平均値(±SD)は2353.10(±1331.42)mgであり、薬剤強度も本試験の登録前平均値(±SD)20.29(±8.39)mg/日に対し、登録後平均値(±SD)は7.74(±4.55)mg/日であった。

(8) 有害事象 [副次評価項目]

1) 副作用

副作用は安全性解析対象23例中全例(100.0%)に258件発現した。発現率20%以上の副作用は、上気道感染56.5%(13/23例)、リンパ球数減少52.2%(12/23例)、CRP増加34.8%(8/23例)、ALT増加30.4%(7/23例)、胃腸炎26.1%(6/23例)、鼻咽頭炎26.1%(6/23例)、湿疹26.1%(6/23例)、インフルエンザ21.7%(5/23例)、咽頭炎21.7%(5/23例)、結膜炎21.7%(5/23例)、高血圧21.7%(5/23例)を認めた。

重篤な副作用として胃腸炎が1例認められた。

本試験において、死亡例及び投与中止例は報告されなかった。

■発現率10%以上の副作用一覧

例数(%)

副作用	全Grade	Grade 3	Grade 4
症例数	23例		
胃腸障害	9(39.1)	0	0
下痢	3(13.0)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	7(30.4)	0	0
発熱	3(13.0)	0	0
感染症および寄生虫症	21(91.3)	1(4.3)	0
インフルエンザ	5(21.7)	0	0
胃腸炎	6(26.1)	1(4.3)	0
咽頭炎	5(21.7)	0	0
上気道感染	13(56.5)	0	0
爪囲炎	3(13.0)	0	0
麦粒腫	4(17.4)	0	0
鼻咽頭炎	6(26.1)	0	0
眼障害	8(34.8)	0	0
結膜炎	5(21.7)	0	0
血管障害	8(34.8)	1(4.3)	0
高血圧	5(21.7)	1(4.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7(30.4)	0	0
口腔咽頭不快感	3(13.0)	0	0
神経系障害	4(17.4)	0	0
頭痛	3(13.0)	0	0
代謝および栄養障害	4(17.4)	0	1(4.3)
高尿酸血症	3(13.0)	0	1(4.3)
皮膚および皮下組織障害	17(73.9)	0	0
ざ瘡	3(13.0)	0	0
湿疹	6(26.1)	0	0
皮膚乾燥	3(13.0)	0	0
臨床検査	19(82.6)	9(39.1)	1(4.3)
CRP増加	8(34.8)	0	0
AST増加	3(13.0)	0	0
ALT増加	7(30.4)	1(4.3)	0
リンパ球数減少	12(52.2)	7(30.4)	0
好酸球数増加	3(13.0)	0	0
白血球数減少	3(13.0)	0	0

CRP: C-反応性蛋白、AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT: アラニン・アミノトランスフェラーゼ

2) 末梢血中B細胞枯渇と再発の関連性

23例のうち、15例において初回再発を認め、そのうち1例では末梢血中B細胞が枯渇中(5個未満/ μ L)に初回再発を認めた。本症例の無再発期間は48日であった。残りの14例では、初回再発を認めた際のB細胞は未枯渇又は回復した状態にあった。

14 国内臨床第Ⅲ相試験(慢性特発性血小板減少性紫斑病)^{37),38)}(公知申請による承認)

37) 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)

38) Miyakawa Y et al. : Int. J. Hematol. 102(6) : 654-661, 2015
本論文の著者に全薬工業株式会社より助成金などを受領している者が含まれる。

(1) 目的

日本人慢性特発性血小板減少性紫斑病患者に対するリツキシマブの有効性と安全性を評価する。
(多施設共同オープンラベル試験)

(2) 対象患者

発症から1年以上が経過し、標準的な前治療の治療効果が不十分、又は忍容性がない、または適応対象外と判断される患者、かつ血小板数が3万/ μ L以下の難治性特発性血小板減少性紫斑病患者

■患者背景

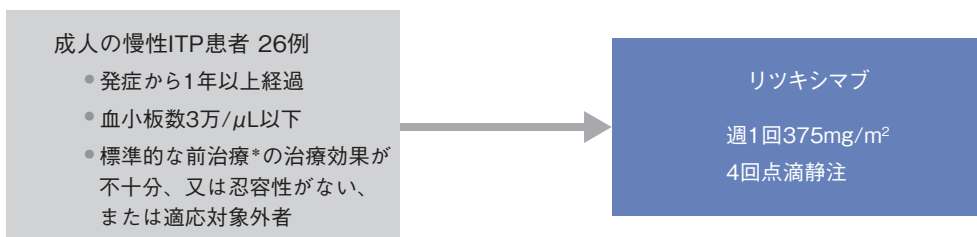
女性	23例(88.5%)
年齢 ^{*1}	39.7±13.0歳(23-69)
罹病期間 ^{*2}	5.9年(1.9-11.2)
出血症状(WHO出血基準)	
Grade 0	11例(42.3%)
Grade 1	14例(53.8%)
Grade 2	1例(3.8%)
ベースラインの血小板数 ^{*2}	2.2万/ μ L(1.7-2.4)
脾摘歴あり	4例(15.4%)
<i>H. pylori</i> 除菌歴あり	9例(34.6%)
合併症あり	21例(80.8%)
ITPに対する前治療	
ステロイド	18例(69.2%)
免疫グロブリン大量療法	10例(38.5%)
トロンボポエチン受容体作動薬	7例(26.9%)
ITPに対する前治療レジメン数 ^{*2}	2レジメン(1-3)

*1 平均±SD(範囲)

*2 中央値(25%-75%)

(3) 投与方法

リツキシマブ：1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注



* 副腎皮質ステロイド、脾摘、トロンボポエチン受容体作動薬

(4) 評価項目

主要評価項目：寛解率(投与開始24週後に血小板数が5万/ μ L以上の患者割合)

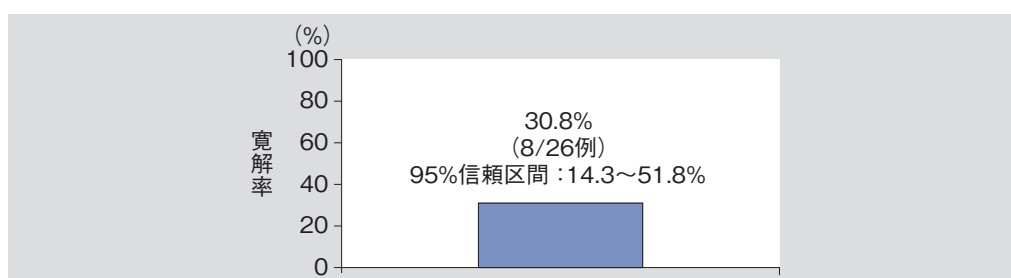
(5) 解析計画

主要評価項目である寛解率が閾値(95%信頼区間の下限値20%)を下回ることを80%以上の検出力で検出するために必要とされた症例数は24例であった。登録症例は全例を有効性解析及び安全性解析の対象とした。

(6) 有効性

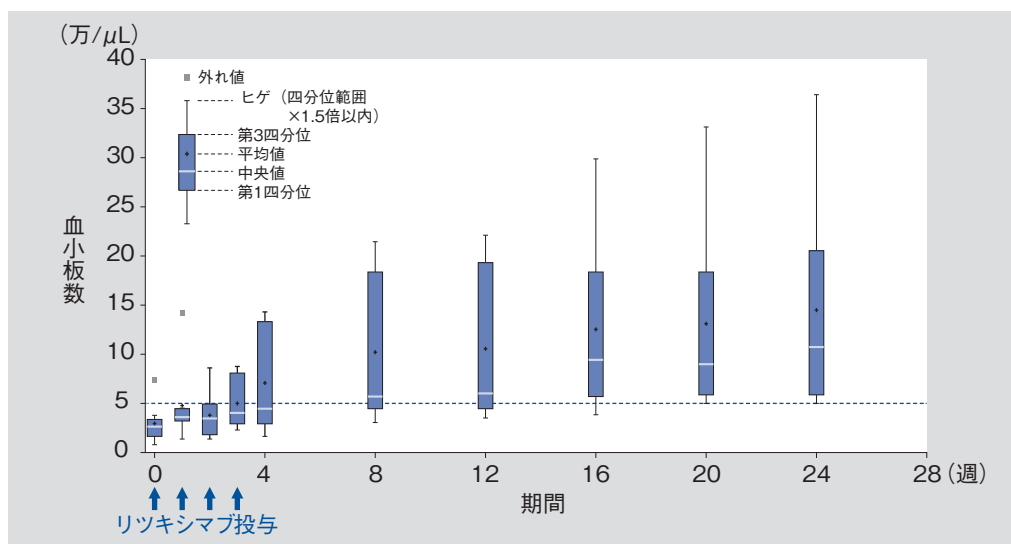
主要評価項目の寛解率(投与開始24週後に血小板数が5万/ μ L以上の患者割合)は、30.8%(8/26例)、95%信頼区間：14.3~51.8%であり、95%信頼区間の下限値は閾値を下回った。

■寛解率[主要評価項目]



主要評価項目の寛解率(投与開始24週後に血小板数が5万/ μ L以上の患者割合)を達成した8例について、血小板数の推移をみたところ、投与開始4週後から投与終了後20週まで血小板数平均値は5万/ μ L以上であった。

■主要評価項目を達成した8例における血小板数の推移(Box plots)



(7) 安全性

治験薬を投与された被験者26例のうち、因果関係が否定できない有害事象(副作用)は17例(65.4%)に57件発現した。

薬物有害反応として、上気道感染、頭痛が各3例(11.5%)、下痢、腹痛、倦怠感、ウイルス感染、咳嗽が各2例(7.7%)に認められた。また、infusion reactionが8例(30.8%)に認められた。入院を必要とする重篤な有害事象は3例に認められ、内訳はGrade 2及びGrade 3のウイルス感染が各1例、Grade 2の月経過多症が1例であった(各有害事象とリツキシマブとの因果関係は不明)。いずれの有害事象も治療により回復した。本試験においてはリツキシマブの投与中止に至った患者及び死亡に至った患者は認められなかった。

15 国内臨床第Ⅱ相試験(後天性血栓性血小板減少性紫斑病)³⁹⁾、⁴⁰⁾(公知申請による承認)

39) 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)

40) Miyakawa Y et al. : Int. J. Hematol. 104(2) : 228-235, 2016
本論文の著者に全薬工業株式会社より謝金などを受領している者が含まれる。

(1) 目的

難治性又は再発性血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)日本人患者に対するリツキシマブの有効性と安全性を評価する。(多施設共同オープンラベル試験)

(2) 対象患者

難治性血栓性血小板減少性紫斑病患者

■患者背景

女性 ^{*1}	3例(42.9%)
年齢 ^{*2}	42歳(27, 78)
体重 ^{*3}	59.1±9.5kg(44.8, 68.1)
ベースラインの血小板数 ^{*2}	20(×10 ⁹ /L)(10, 136)
難治性TTP ^{*1}	7例(100%)

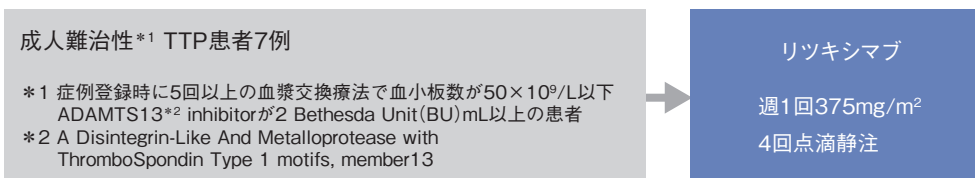
*1 患者数(割合)

*2 中央値(最小値、最大値)

*3 平均値±SD(最小値、最大値)

(3) 投与方法

リツキシマブ：1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注



(4) 評価項目

主要評価項目：奏効率(投与開始4週後に次の状態にある患者の割合)及び安全性

■奏効率

- ・血小板数 $150 \times 10^9/L$ 以上
- ・血漿交換療法中止
- ・TTPに関連する次の臨床症状の改善
貧血(正常な血漿ヘモグロビン値、もしくは症例登録時と比較して2g/dL以上の血漿ヘモグロビン値改善)
神経症状(症例登録時と比較してGCS点数が向上)

■安全性

- ・臨床検査値異常を含む有害事象、Infusion reaction、及び副作用

(5) 解析計画

有効性の評価対象は、登録基準からの逸脱があった患者を除いて、算出の対象とした(FAS)。95%信頼区間の下限閾値は30%とし、算出にはClopper-Pearson法を用いた。

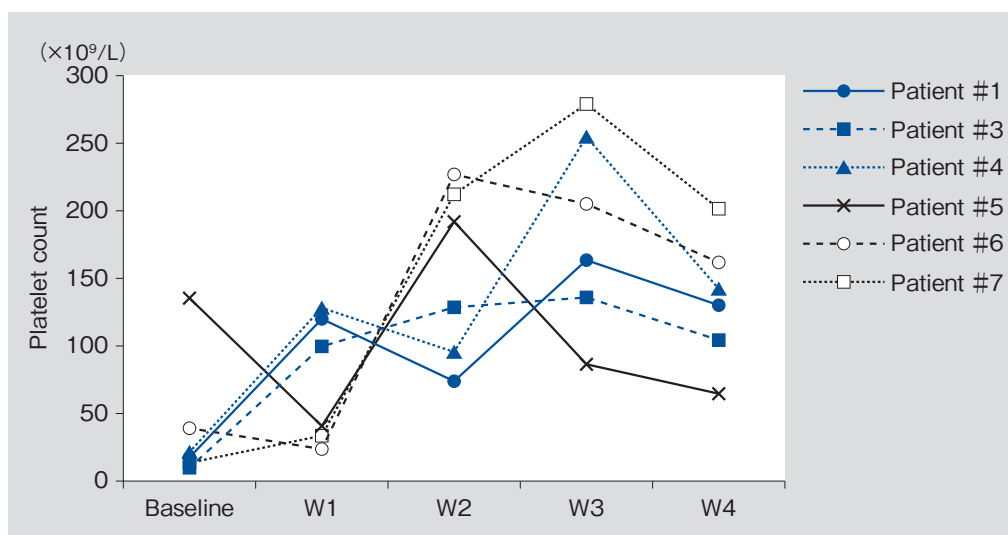
安全性の評価対象は、登録基準の逸脱のあった患者も含め、すべての患者を対象とした。

(6) 有効性

6例が有効性評価(FAS)の対象となり*、主要評価項目の奏効率の基準を満たした患者は、6例中2例であった。95%信頼区間(4.3~77.7%)の下限値は閾値を下回った。

投与開始4週間後に5例の患者で血小板数が $100 \times 10^9/L$ を超え、うち2例が奏効基準とした血小板数 $150 \times 10^9/L \geq$ を満たした。

■ 投与期間中の血小板数の推移



* 1例はHbc抗原陽性のため、不適格としてFASの対象とならなかった。

(7) 安全性(主要評価項目)

リツキシマブを投与された患者7例のうち、因果関係が否定できない有害事象(副作用)は4例(57.1%)に11件発現した。発現した有害事象(副作用)として、感染症(カンジダ、サイトメガロウイルス血症、トリコモナス症、ノカルジア症、菌血症、口腔ヘルペス、敗血症性ショック)、筋痙攣、呼吸困難、蕁麻疹、血小板減少が各1例(14.2%)に認められた。重度の有害事象として、サイトメガロウイルス血症、敗血症性ショックが各1件認められた。本試験において、リツキシマブによる投与中止、又は死亡に至った有害事象は認められなかった。

16 国内臨床第Ⅱ相試験(全身性強皮症)^{12),41)}

12) IDEC-C2B8 全身性強皮症国内臨床試験の概要(承認時評価資料)
 41) Ebata S, Yoshizaki A, et al. : Lancet Rheumatol. 3(7) : e489-e497, 2021
 本研究は全薬工業株式会社の支援を受けた。

(1) 目的

全身性強皮症に対するリツキシマブの有効性及び安全性を検討する。

(2) 対象患者

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(SSc)の診断基準を満たす患者

1) 主な選択基準

- ・全身性強皮症診療ガイドラインに定めた全身性強皮症の診断基準を満たし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
- ・同意取得時の年齢が20歳以上80歳未満の患者

2) 主な除外基準

- ・全身性強皮症に伴う肺高血圧症を有する患者
- ・間質性肺炎以外の全身性強皮症に伴う重篤な合併症(腎クリーゼなど)を有する患者
- ・十分な呼吸機能上の予備能がないと判断された患者(%VC60%未満、又は%DLco40%未満)

■患者背景

項目		統計量	全体 (n=54)	リツキシマブ投与群 (n=28)	プラセボ投与群 (n=26)
性別	男		5(9.3%)	3(10.7%)	2(7.7%)
	女		49(90.7%)	25(89.3%)	24(92.3%)
年齢(歳)	平均値		48.7	49.1	48.3
	標準偏差		12.1	14.4	9.2
努力性肺活量(%FVC)	平均値		89.19	88.98	89.41
	標準偏差		16.17	15.74	16.92
一酸化炭素肺拡散能(%DLco)	平均値		82.64	83.42	81.81
	標準偏差		17.81	18.90	16.89
全肺気量(TLC) [mL]	平均値		4023.89	3997.86	4051.92
	標準偏差		1023.14	937.50	1126.26
間質性肺疾患の重症度評価	normal		6(11.1%)	3(10.7%)	3(11.5%)
	mild		37(68.5%)	19(67.9%)	18(69.2%)
	moderate		11(20.4%)	6(21.4%)	5(19.2%)
	severe		0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
	very severe		0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
	不明・未実施		0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
皮膚硬化の合計(mRSS)	平均値		15.0	14.4	15.7
	標準偏差		4.7	3.7	5.5
血清マーカー (間質性肺炎)	KL-6(U/mL)	平均値	710.5926	625.4286	802.3077
		標準偏差	838.1748	629.8853	1021.7687
	SP-A(ng/mL)	平均値	41.1370	40.0393	42.3192
		標準偏差	25.8976	25.3456	26.9307
	SP-D(ng/mL)	平均値	146.8222	139.4750	154.7346
		標準偏差	103.7820	83.1157	123.4806

項目		統計量	全体 (n=54)	リツキシマブ投与群 (n=28)	プラセボ投与群 (n=26)
全身性強皮症の罹病期間(月)		最大値	268	268	248
		中央値	52.0	58.5	52.0
		最小値	0	0	9
		6年以内	30(55.6%)	15(53.6%)	15(57.7%)
		6年超	24(44.4%)	13(46.4%)	11(42.3%)
		不明・未実施	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
間質性肺疾患合併の有無		あり	48(88.9%)	25(89.3%)	23(88.5%)
分類		びまん皮膚硬化型	—	23(82%)	22(85%)
過去の治療歴	免疫抑制剤	シクロホスファミド	—	3(10.7%)	5(19.2%)
		シクロスポリン*1	—	2(7.1%)	5(19.2%)
		タクロリムス*1	—	2(7.1%)	2(7.7%)
		アザチオプリン	—	1(3.6%)	2(7.7%)
		ミコフェノール酸 モフェチル*1	—	5(17.9%)	9(34.6%)
		ミゾリビン*1	—	0(0.0%)	3(11.5%)
		メントレキサート*1	—	0(0.0%)	1(3.8%)
		その他	—	0(0.0%)	1(3.8%)
	副腎皮質ステロイド剤	—	—	17(60.7%)	19(73.1%)
	生物学的製剤	トシリズマブ*1	—	5(17.9%)	6(23.1%)
		その他	—	0(0.0%)	0(0.0%)
併用制限薬剤・ 療法*2	副腎皮質ステロイド剤 (mg)	一度でも投与	—	15(53.6%)	16(61.5%)
		平均値	—	6.40	7.47
		標準偏差	—	2.56	4.03

*1 全身性強皮症に対しては国内未承認

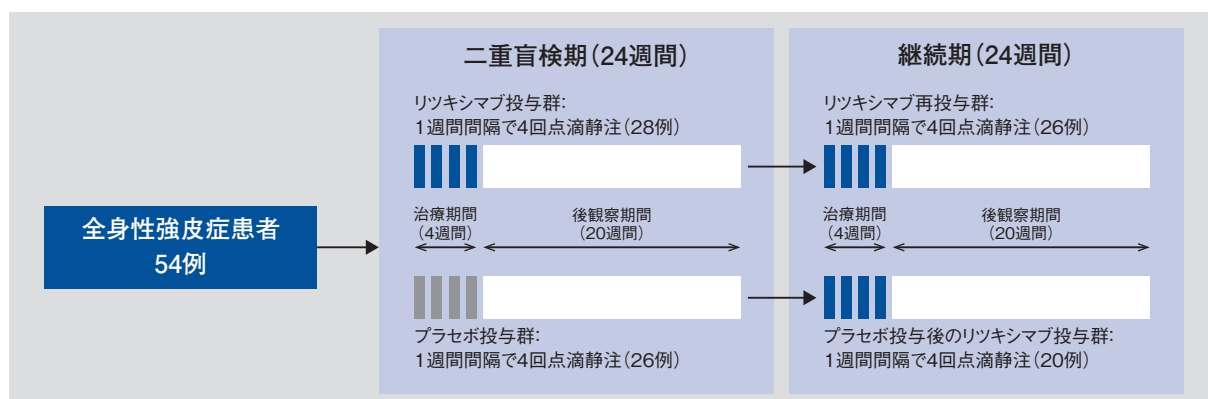
*2 治験開始前から継続投与している副腎皮質ステロイド剤については、治験期間を通じて用法・用量を調整する場合は、本治験開始時を上限として減量することのみ可能とした。

(3) 投与方法

本試験は医師主導治験であり、多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験の二重盲検期(24週間)と、それに続く非対照、非盲検試験の継続期(24週間)の2つの期間で構成されている。

二重盲検期では、対象患者を最小化法により2群(プラセボ投与群：リツキシマブ投与群=1：1)に無作為に割り付けた。調整因子として、罹病期間(6年以内/超)、mRSS(20点以上/未満)、間質性肺炎合併(有/無)を用いた。また、二重盲検期を完遂し、安全性上の懸念事項がない患者を継続期に移行した。

1クール当たりリツキシマブ1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注した。二重盲検期では治験薬(リツキシマブ又はプラセボ)を1クール施行し、継続期ではリツキシマブのみの投与を追加で1クール施行した。



(4) 評価項目

主要評価項目 : 二重盲検期の治験薬投与開始後24週目におけるベースラインからの、mRSS^{*1}による皮膚硬化の絶対変化量

副次評価項目 : 呼吸機能検査による%努力性肺活量(%FVC)、一酸化炭素肺拡散能(%DLco)及び全肺気量(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^{*2}、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 等

安全性評価項目 : 全有害事象の発現率、重症度、因果関係及び転帰 等

*1 mRSS(modified Rodnan Total Skin Thickness Score) : 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。0は正常皮膚で、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 全身性強皮症診療ガイドラインの間質性肺疾患の重症度分類を使用

(5) 解析計画

本試験では、リツキシマブ投与群におけるmRSSの変化量を-6.9、プラセボ投与群における変化量を-1.2、SDは両群共通で7.0と仮定し、有意水準両側5%のもとで50例(1群25例)の症例を集積すれば80%の検出力を確保できることから、およそ10%の脱落例を考慮して、目標症例数を56例(1群28例)とした。

治験薬を1回以上投与され、かつ有効性の評価項目が1項目でも測定された症例の集団をFASとし、二重盲検期の有効性解析集団(FAS 24)とした。また、二重盲検期を完遂し継続期に移行した症例の集団をFAS 48とし、継続期の有効性解析対象集団とした。

主要評価項目に対して、FASを対象として、反復測定混合効果モデル解析(MMRM)を用い、群間比較を行った。モデルに含める共変量としては、投与群、時点、投与群と時点の交互作用、mRSSのベースライン値及び割付因子とし、個人の効果を変量効果に含めた。さらに、相関構造としては無構造を指定し、指定方法としては制限付き最尤法、自由度の計算にはKenwardRoger法を用いた。24週時における群別の最小二乗平均(LS Means)及びその標準誤差(SE)に加えて、各評価時点のLS MeansとSEを算出した。また、0週時から24週時までの変化量に対するLS MeansとSE、変化量に対するLS Meansの群間差とSE、95%信頼区間を算出した。

副次評価項目である%FVC、%DLco、TLC、間質性肺疾患の重症度の推移、皮膚病理組織の厚さ、SF-36によるHRQOLの評価、HAQ-DIによる全身性強皮症患者のQOL評価の解析は、主解析と同様の解析を実施した。

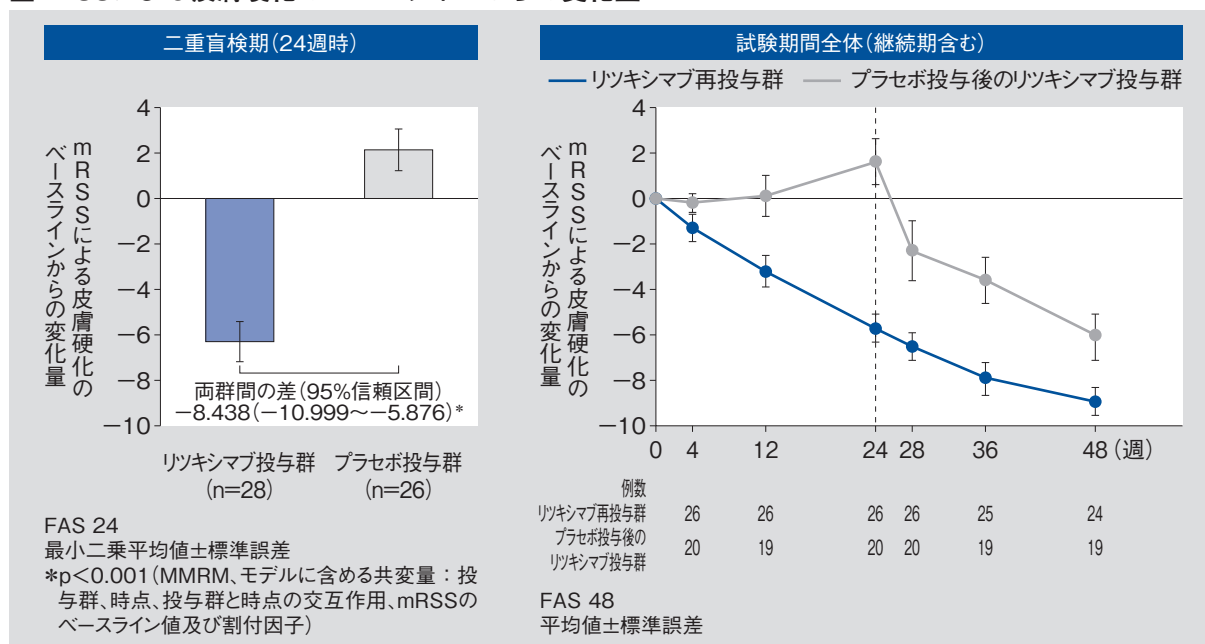
(6) 有効性

1) 二重盲検期の治験薬投与開始後24週目におけるベースラインからの、mRSSによる皮膚硬化の絶対変化量[主要評価項目]

二重盲検期の24週時におけるmRSSによる皮膚硬化の変化量〔最小二乗平均値±標準誤差(95%信頼区間)〕は、リツキシマブ投与群が -6.297 ± 0.883 ($-8.072 \sim -4.522$)、プラセボ投与群が 2.140 ± 0.917 ($0.299 \sim 3.982$)で、両群間の差±標準誤差(95%信頼区間)は -8.438 ± 1.275 ($-10.999 \sim -5.876$)であり、プラセボ投与群と比較して、リツキシマブ投与群で統計学的に有意な皮膚硬化の改善が認められた($p < 0.001$, MMRM)。

試験期間全体(継続期含む)のmRSSによる皮膚硬化の変化量の各評価時点におけるベースラインからの変化量の推移を以下に示す。

■mRSSによる皮膚硬化のベースラインからの変化量

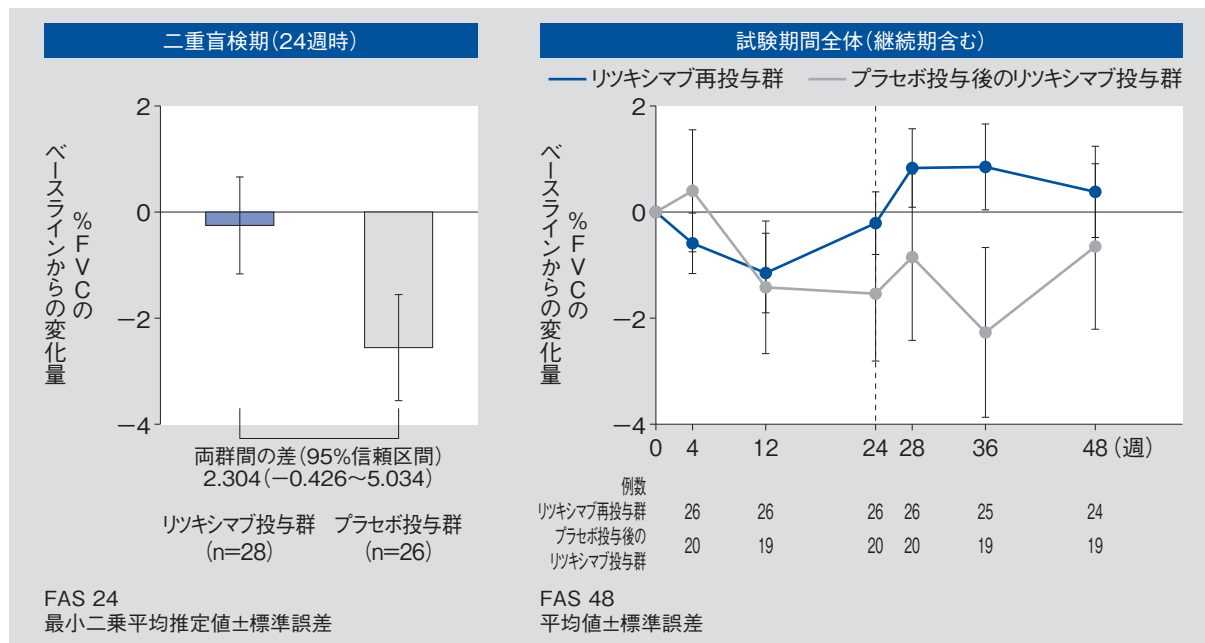


2) %努力性肺活量(%FVC) [副次評価項目]

二重盲検期の24週時における%FVC〔最小二乗平均推定値±標準誤差(95%信頼区間)〕は、リツキシマブ投与群が -0.252 ± 0.914 ($-2.094 \sim 1.589$)、プラセボ投与群が -2.556 ± 1.000 ($-4.570 \sim -0.543$)で、両群間の差±標準誤差(95%信頼区間)は 2.304 ± 1.355 ($-0.426 \sim 5.034$)であった。

試験期間全体(継続期含む)の%FVCの各評価時点におけるベースラインからの変化量の推移を以下に示す。

■%FVCのベースラインからの変化量

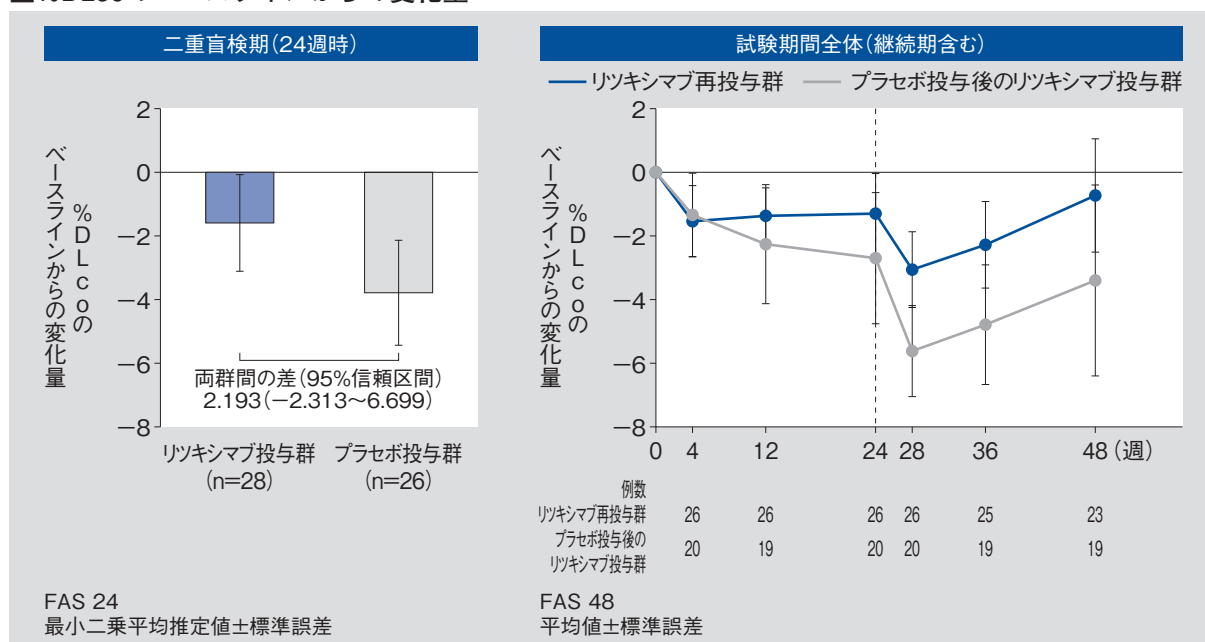


3) 一酸化炭素肺拡散能(%DLco) [副次評価項目]

二重盲検期の24週時における%DLco〔最小二乗平均推定値±標準誤差(95%信頼区間)〕は、リツキシマブ投与群が -1.593 ± 1.517 ($-4.647 \sim 1.460$)、プラセボ投与群が -3.786 ± 1.649 ($-7.101 \sim -0.472$)で、両群間の差±標準誤差(95%信頼区間)は 2.193 ± 2.240 ($-2.313 \sim 6.699$)であった。

試験期間全体(継続期含む)の%DLcoの各評価時点におけるベースラインからの変化量の推移を以下に示す。

■%DLcoのベースラインからの変化量

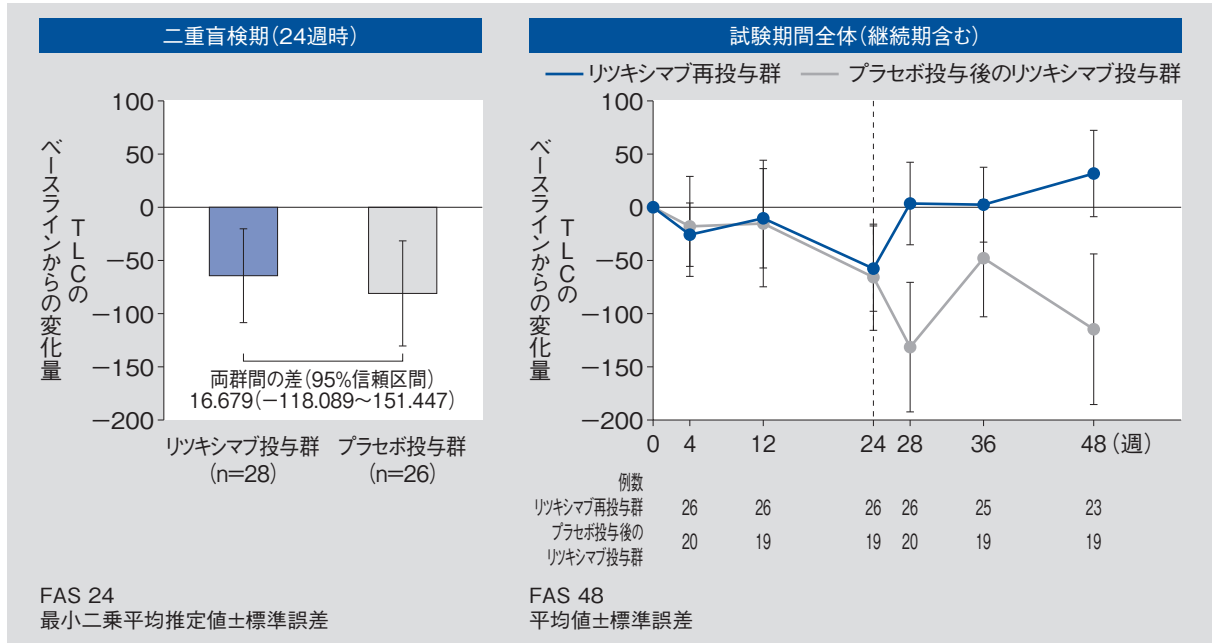


4) 全肺気量 (TLC) [副次評価項目]

二重盲検期の24週時におけるTLC〔最小二乗平均推定値±標準誤差 (95%信頼区間)〕は、リツキシマブ投与群が -64.469 ± 44.199 ($-154.266 \sim 25.328$)、プラセボ投与群が -81.148 ± 49.497 ($-181.530 \sim 19.233$)で、両群間の差±標準誤差 (95%信頼区間)は 16.679 ± 66.409 ($-118.089 \sim 151.447$)であった。

試験期間全体 (継続期含む) のTLCの各評価時点におけるベースラインからの変化量の推移を以下に示す。

■ TLCのベースラインからの変化量



5) 肺胞上皮由来蛋白(KL-6、SP-A、SP-D)の推移[副次評価項目]

二重盲検期のベースライン、4週時、12週時、24週時、試験期間全体(継続期含む)のベースライン、24週時、48週時のKL-6、SP-A、SP-Dの推移を以下に示す。

■二重盲検期におけるKL-6、SP-A、SP-Dの推移

	KL-6(U/mL)		SP-A(ng/mL)		SP-D(ng/mL)	
	リツキシマブ 投与群 (n=28)	プラセボ 投与群 (n=26)	リツキシマブ 投与群 (n=28)	プラセボ 投与群 (n=26)	リツキシマブ 投与群 (n=28)	プラセボ 投与群 (n=26)
ベースライン	650.1± 673.9	858.3± 1199.9	41.95± 28.24	41.69± 23.05	153.243 ± 120.600	141.269 ±89.791
4週時	619.8± 647.5	814.3± 1237.8	43.54± 26.92	44.08± 29.03	153.186 ± 108.777	156.740 ± 109.781
12週時	600.4± 630.2	640.0± 678.7	43.28± 26.78	45.89± 31.72	145.575 ±93.627	171.164 ± 131.666
24週時	582.5± 588.1	664.6± 678.1	43.35± 24.47	50.88± 42.63	144.589 ± 108.726	190.195 ± 215.416

平均値±標準偏差

■試験期間全体(継続期含む)におけるKL-6、SP-A、SP-Dの推移

	KL-6(U/mL)		SP-A(ng/mL)		SP-D(ng/mL)	
	リツキシマブ 再投与群 (n=26)	プラセボ 投与後の リツキシマブ 投与群 (n=20)	リツキシマブ 再投与群 (n=26)	プラセボ 投与後の リツキシマブ 投与群 (n=20)	リツキシマブ 再投与群 (n=26)	プラセボ 投与後の リツキシマブ 投与群 (n=20)
ベースライン	595.8± 566.2	672.8± 746.6	41.11± 26.31	44.63± 25.38	141.588 ±87.069	152.345 ±99.292
24週時	527.5± 524.0	672.6± 707.0	41.43± 22.78	51.75± 44.53	127.931 ±67.099	197.000 ± 225.276
48週時	491.9± 433.0	747.1± 791.9	37.75± 18.92	48.78± 31.48	131.700 ±97.991	182.020 ± 144.638

平均値±標準偏差

6) 間質性肺疾患の重症度の推移[副次評価項目]

間質性肺疾患の重症度は、0 : normal、1 : mild、2 : moderate、3 : severe、4 : very severeを用いて判断された。

二重盲検期のベースラインと24週時の重症度においては、リツキシマブ投与群ではunknownを除く27例中、改善が3例、不変が23例、悪化が1例、プラセボ投与群においてはunknownを除く22例中、改善は0例、不変が17例、悪化が5例に認められた。

■二重盲検期の24週時の重症度

	リツキシマブ投与群 (n=27)				プラセボ投与群 (n=22)			
	例数	内訳(ベースライン→24週時)		例数	内訳(ベースライン→24週時)			
改善	3例	mild→normal moderate→mild	2例 1例	0例				
不変	23例	normal→normal mild→mild moderate→moderate	2例 16例 5例	17例	normal→normal mild→mild moderate→moderate	1例 15例 1例		
悪化	1例	mild→moderate	1例	5例	normal→mild mild→moderate moderate→severe	1例 2例 2例		

7) QOLへの影響[副次評価項目] (参考情報)

二重盲検期の24週時のSF-36によるHRQOLの評価(身体機能、日常役割機能(身体)、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能(精神)、心の健康の8項目に対するQOL評価)及びHAQ-DIによるQOL評価(8つのカテゴリー(着衣と身繕い、起立、食事、歩行、衛生、動作、握力、その他)に対する健康評価アンケート障害指数から評価)を以下に示す。

■二重盲検期の24週時のSF-36によるHRQOLの評価のベースラインからの変化量

	投与群	最小二乗平均			
		推定値	標準誤差	95%信頼区間	
				下限	上限
身体機能	リツキシマブ投与群	-3.886	3.113	-10.159	2.387
	プラセボ投与群	-6.875	3.449	-13.826	0.075
	リツキシマブ投与群-プラセボ投与群	2.989	4.657	-6.394	12.373
日常役割機能(身体)	リツキシマブ投与群	0.319	3.717	-7.185	7.823
	プラセボ投与群	1.405	4.116	-6.904	9.714
	リツキシマブ投与群-プラセボ投与群	-1.086	5.551	-12.291	10.118
体の痛み	リツキシマブ投与群	-3.462	3.208	-9.914	2.991
	プラセボ投与群	-3.367	3.538	-10.479	3.744
	リツキシマブ投与群-プラセボ投与群	-0.094	4.780	-9.705	9.517
全体的健康感	リツキシマブ投与群	-1.932	1.767	-5.491	1.627
	プラセボ投与群	-0.682	1.928	-4.561	3.196
	リツキシマブ投与群-プラセボ投与群	-1.250	2.617	-6.518	4.019
活力	リツキシマブ投与群	-3.207	3.181	-9.613	3.199
	プラセボ投与群	-1.882	3.487	-8.895	5.131
	リツキシマブ投与群-プラセボ投与群	-1.325	4.729	-10.841	8.190
社会生活機能	リツキシマブ投与群	-3.299	3.891	-11.155	4.556
	プラセボ投与群	-2.866	4.288	-11.515	5.783
	リツキシマブ投与群-プラセボ投与群	-0.433	5.797	-12.129	11.263
日常役割機能(精神)	リツキシマブ投与群	-4.781	3.904	-12.676	3.114
	プラセボ投与群	-2.678	4.322	-11.414	6.058
	リツキシマブ投与群-プラセボ投与群	-2.103	5.830	-13.890	9.684
心の健康	リツキシマブ投与群	-1.389	2.671	-6.764	3.987
	プラセボ投与群	-2.019	2.955	-7.962	3.924
	リツキシマブ投与群-プラセボ投与群	0.630	3.986	-7.388	8.649

ベースラインからの変化量の最小二乗平均

■二重盲検期の24週時のHAQ-DIによるQOLの評価のベースラインからの変化量

	投与群	最小二乗平均			
		推定値	標準誤差	95%信頼区間	
				下限	上限
着衣と身繕い	リツキシマブ投与群	0.076	0.076	-0.077	0.229
	プラセボ投与群	0.125	0.084	-0.044	0.293
	リツキシマブ投与群-プラセボ投与群	-0.048	0.113	-0.276	0.180
起立	リツキシマブ投与群	0.078	0.083	-0.089	0.245
	プラセボ投与群	0.196	0.091	0.012	0.379
	リツキシマブ投与群-プラセボ投与群	-0.118	0.124	-0.367	0.132
食事	リツキシマブ投与群	0.023	0.112	-0.202	0.248
	プラセボ投与群	0.057	0.123	-0.191	0.304
	リツキシマブ投与群-プラセボ投与群	-0.034	0.168	-0.371	0.303
歩行	リツキシマブ投与群	0.126	0.068	-0.011	0.262
	プラセボ投与群	0.117	0.075	-0.034	0.268
	リツキシマブ投与群-プラセボ投与群	0.009	0.102	-0.198	0.215
衛生	リツキシマブ投与群	0.067	0.072	-0.078	0.212
	プラセボ投与群	0.121	0.079	-0.039	0.280
	リツキシマブ投与群-プラセボ投与群	-0.054	0.107	-0.270	0.162
動作	リツキシマブ投与群	0.074	0.116	-0.161	0.308
	プラセボ投与群	0.225	0.127	-0.032	0.481
	リツキシマブ投与群-プラセボ投与群	-0.151	0.172	-0.499	0.197
握力	リツキシマブ投与群	0.081	0.107	-0.136	0.297
	プラセボ投与群	0.016	0.118	-0.222	0.254
	リツキシマブ投与群-プラセボ投与群	0.065	0.159	-0.258	0.387
その他	リツキシマブ投与群	0.078	0.114	-0.151	0.308
	プラセボ投与群	0.056	0.126	-0.198	0.310
	リツキシマブ投与群-プラセボ投与群	0.022	0.170	-0.321	0.365

ベースラインからの変化量の最小二乗平均

(7) 有害事象

1) 二重盲検期

治験薬が1回以上投与された54例(リツキシマブ投与群28例、プラセボ投与群26例)を、二重盲検期の安全性解析対象集団(SAS 24)とした。

例数(%)

	リツキシマブ投与群 (n=28)	プラセボ投与群 (n=26)
有害事象	28(100.0)	23(88.5)
発現割合が10%以上の有害事象	上咽頭炎 11(39.3) 肺動脈弁閉鎖不全症 5(17.9) 下痢 3(10.7) 口内炎 3(10.7) C-反応性蛋白増加 3(10.7) 好中球数減少 3(10.7) 白血球数減少 3(10.7)	上咽頭炎 10(38.5) 胃食道逆流性疾患 6(23.1) 関節痛 4(15.4) 肺動脈弁閉鎖不全症 3(11.5) 胃腸炎 3(11.5) 接触皮膚炎 3(11.5) 皮膚潰瘍 3(11.5)
Grade 3以上の有害事象	Grade 3：3例5件(下痢、血中アルブミン減少、リンパ球数減少、好中球数減少、白血球数減少それぞれ1件) Grade 4：1例1件(腎機能障害)	Grade 3：3例4件(肝酵素上昇2件、心筋症、関節痛それぞれ1件)
重篤な有害事象	1例2件 (血中アルブミン減少、腎機能障害それぞれ1件)	1例2件 (肝酵素上昇〔肝酵素上昇の悪化〕、肝酵素上昇〔胆道系酵素上昇の悪化〕それぞれ1件)
投与中止に至った有害事象	0	1例2件 (肝酵素上昇〔肝酵素上昇の悪化〕、肝酵素上昇〔胆道系酵素上昇の悪化〕それぞれ1件)
死亡に至った有害事象	0	0

2) 継続期

二重盲検期を完遂した患者のうち、継続期に移行してリツキシマブが1回以上投与された46例(リツキシマブ再投与群26例、プラセボ投与後のリツキシマブ投与群20例)を継続期の安全性解析対象集団(SAS 48)とした。

例数(%)

	リツキシマブ再投与群 (n=26)	プラセボ投与後のリツキシマブ投与群 (n=20)
有害事象	19(73.1)	17(85.0)
発現割合が10%以上の有害事象	上咽頭炎 11(42.3) 肺動脈弁閉鎖不全症 3(11.5)	上咽頭炎 8(40.0) 胃腸炎 2(10.0) 湿疹 2(10.0)
Grade 3以上の有害事象	Grade 3：1例1件(胆管炎)	Grade 3：2例2件(肺炎球菌性肺炎、多汗症)
重篤な有害事象	1例1件 (胆管炎1件)	1例2件 (肺炎球菌性肺炎、食欲減退それぞれ1件)
投与中止に至った有害事象	0	0
死亡に至った有害事象	0	0

17 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)¹³⁾

13) 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(承認時評価資料)

(1)目的

ステロイド治療で十分な効果が得られない難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の患者におけるリツキシマブの有効性及び安全性を評価する。

(2)対象患者

20歳以上80歳以下で、天疱瘡と診断され、15～30mg/日のPSL使用中[又はPSLと最低限の併用療法(治験実施計画書に規定した薬剤のうち1剤のみ)を併用中]に再燃・再発のため、PSL10mg/日に減量することができない患者(有効性解析対象集団、安全性解析対象集団：20例)

1)主な選択基準

- ・ 20歳以上80歳以下の患者
- ・ 仮登録から少なくとも7日の間隔を空けた2時点におけるPDAIスコア^{*1}が、不変又は悪化した患者(許容変動幅：PDAIスコア^{*1}が仮登録時の値の3倍以内かつ差が+20点以内)
- ・ PSL使用中(又はPSLと最低限の併用療法の薬剤のうち1剤併用中)の天疱瘡の確定診断例で、PSLを10mg/日に減量するまでの間にPDAIスコア^{*1}の再上昇を認めた患者(但し、同意取得時点のPDAIスコア^{*1}が1点以上50点以下)
- ・ 同意取得時点において、PSL15～30mg/日でスクリーニング期間中もPSL量の変更を必要としない患者
- ・ スクリーニング開始前30日からPSLの用量を変更されていない患者

2)主な除外基準

- ・ スクリーニング開始前12週以内に、ステロイドの全身投与が必要とされる天疱瘡以外の疾患(喘息、クローン病など)に罹患した患者(但し、ステロイドの局所使用は除外しない)
- ・ スクリーニング開始前8週以内に免疫グロブリン大量静注療法(IVIG)を行った患者
- ・ スクリーニング開始前8週以内に血漿交換療法を行った患者
- ・ スクリーニング開始前1年以内に骨軟部組織感染症、又は各種臓器膿瘍(皮膚膿瘍は除く)に罹患したことのある患者
- ・ 悪性腫瘍(固形がん、血液がん)の罹患、又は罹患歴を有する患者
- ・ AST、ALT>105IU/Lの患者
- ・ 好中球数<1.5×10³/μLの患者
- ・ ヘモグロビン<7.0g/dLの患者
- ・ 血小板数<75,000/μL、白血球数<3,000/μLの患者
- ・ 免疫グロブリン(IgG)<500mg/dLの患者

注釈(※)は試験概要の末尾(P114)に記載。

■患者背景

		リツキシマブ群 (n=20)
対象集団		FAS
性別	男	14例(70.0%)
	女	6例(30.0%)
年齢(歳)	中央値 (範囲)	48.0 (24-72)
身長(cm)	中央値 (範囲)	167.5 (147.3-180.0)
体重(kg)	中央値 (範囲)	62.5 (45.0-87.3)
病型	PV	11例(55.0%)
	PF	8例(40.0%)
	PV/PF	1例*(5.0%)
病態	初発	0例(0%)
	既治療	20例(100%)
重症度(PDAIスコア)	中央値 (範囲)	10.5 (2-27)
抗Dsg1抗体価(U/mL)	中央値 (範囲)	249.0 (1.5-1300.0)
抗Dsg3抗体価(U/mL)	中央値 (範囲)	20.8 (1.5-973.0)

*1：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。

略語：Dsg, デスマogleイン; FAS, Full Analysis Set; PF, 落葉状天疱瘡; PV, 尋常性天疱瘡

(3) 投与方法

本試験は、オープンラベル、シングルアーム、多施設共同の医師主導試験であった。

同意取得時点の経口プレドニゾロン(PSL)量を継続したまま、リツキシマブ1,000mg/bodyを2週間間隔で2回(0週目：Day 0、2週目：Day 14)、点滴静注した。リツキシマブ投与開始からDay 14までを治療期とし、Day 15からDay 168(24週後)まで観察を実施した。

リツキシマブ投与に伴うinfusion reaction予防のため、毎回リツキシマブの投与約30分前に抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤等の投与を行った。

リツキシマブの最終投与の2週後(Day 28)から、PSL初期量に応じて以下の減量スケジュールに従ってPSLを減量し、16週後(Day 112)の時点でPSL10mg/日に漸減することを目指した。なお、PSLの減量中に天疱瘡の症状が増悪した場合は、治験責任(分担)医師の判断により同意取得時のPSL量まで増量することができることとし、増量後に減量する場合は投与量を4週間維持した後に実施することとした。

■PSLの減量スケジュール

初期量 (mg)	0週	4週	6週	8週	10週	12週	14週	16週	24週
26-30	26-30	25	20	18	16	14	12	10	10
21-25	21-25	21-25	20	18	16	14	12	10	10
19-20	19-20	19-20	19-20	18	16	14	12	10	10
17-18	17-18	17-18	17-18	17-18	16	14	12	10	10
15-16	15-16	15-16	15-16	15-16	15-16	14	12	10	10

(4) 評価項目

- 主要評価項目 : 投与24週時で寛解(完全寛解^{**2}+部分寛解^{**2})に到達した症例の割合
 副次評価項目 : 投与24週時のPDAIスコア^{*1}、PDAIスコア^{*1}の実測値の推移、天疱瘡自己抗体価(抗Dsg1抗体・抗Dsg3抗体)の推移 等
 探索的評価項目 : 薬物動態解析 等
 安全性評価項目 : 有害事象、重症度、転帰 等

(5) 解析計画

目標症例数は10例とした。

有効性評価の主たる解析対象集団は最大の解析対象集団(Full Analysis Set、以下、FAS)とした。

主要評価項目の2値データについては割合の点推定値を算出し、Clopper-Pearson法を用いて、割合の両側95%信頼区間を算出した。

副次評価項目について、連続型データに関しては実測値及びベースラインからの変化量の要約統計量及び平均の両側95%信頼区間を算出した。

安全性の解析対象は、1回以上リツキシマブを投与された全症例とした。

※1 : PDAI(Pemphigus Disease Area Index、天疱瘡重症度判定基準) : 皮疹、粘膜疹の範囲を指標として算出され、急性期における病勢の変化をより鋭敏に反映する、国際的評価。

※2 : 有効性の評価に関する定義一覧

完全寛解	PSL \leq 10mg/日及び最低限の併用療法(「(3)投与方法」参照)による治療下で、天疱瘡による水疱 [*] 又は新たな紅斑 ^{**} を認めない状態(PDAIスコア ^{*1} が0点)を8週間持続した場合 *水疱の新生数、米粒大以上の水疱を数えるものとする。 **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	PSL \leq 10mg/日及び最低限の併用療法(「(3)投与方法」参照)による治療を8週間継続中に、PSL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
再燃・再発	病勢が一旦コントロールされた患者で、以下のいずれかに該当する場合。 ・月に3個又はそれ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場合 ・既存病変に拡大を認めた場合

略語 : PSL, プレドニゾロン

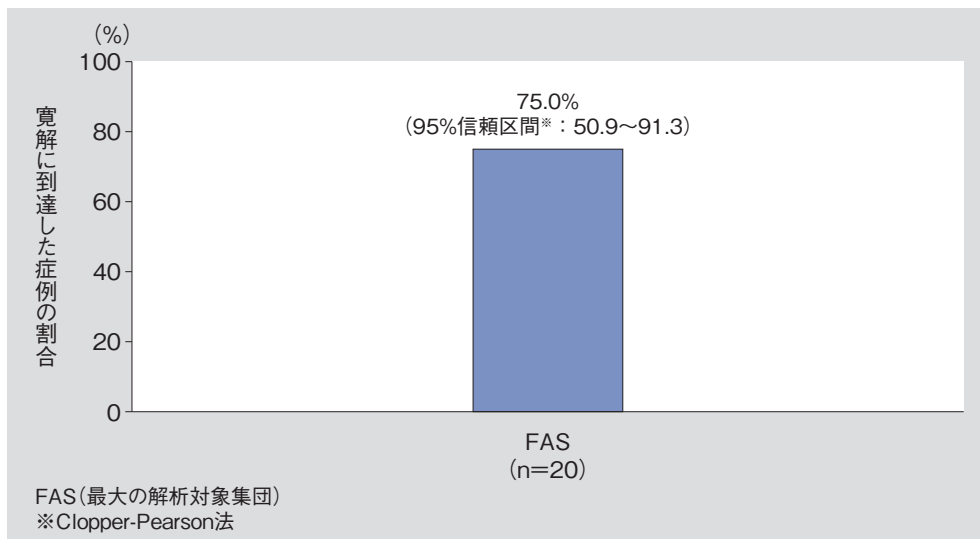
(6) 有効性

1) 投与24週時で寛解(完全寛解+部分寛解)に到達した症例の割合 [主要評価項目]

最大の解析対象集団 (FAS) での投与24週時の寛解率 (推定値、95%信頼区間、以下同じ) は、75.0% (50.9~91.3)であった。なお、24週より前に治験を中止した症例については、無効例とした。

有効性の評価に関する定義はP114の※2に記載

■寛解(完全寛解+部分寛解)に到達した症例の割合(投与24週時)

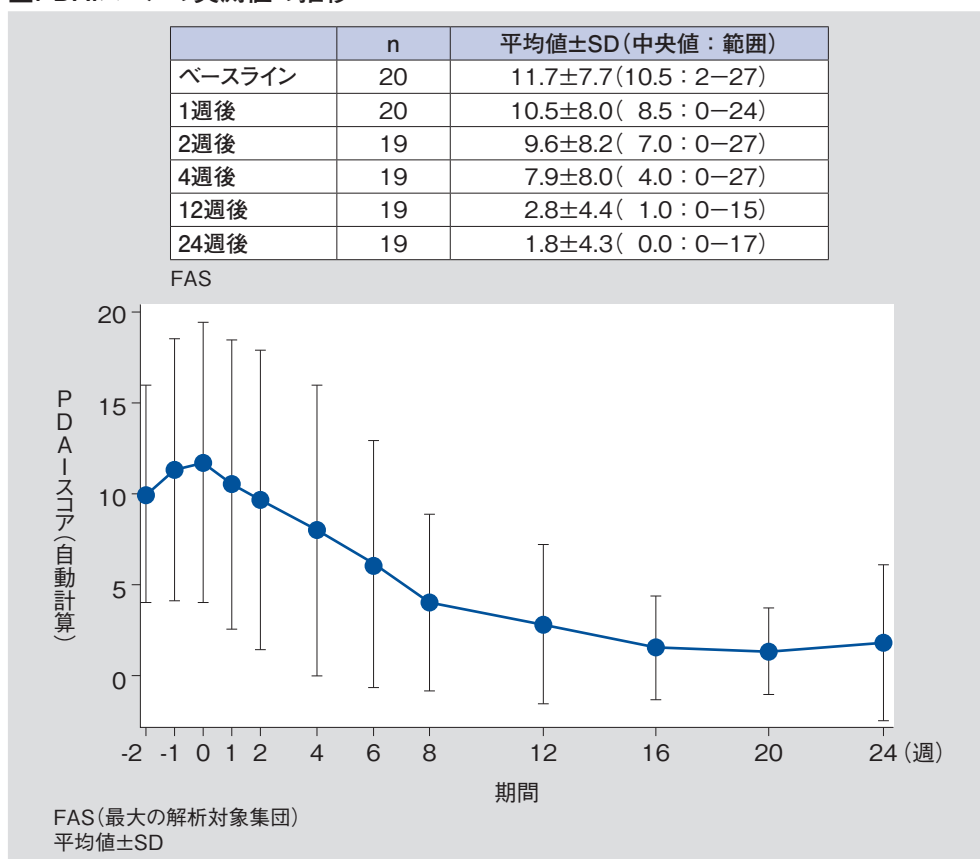


2) PDAIスコアの推移 [副次評価項目]

PDAIスコアの実測値 (平均値±標準偏差 [SD]) は、ベースライン時は11.7±7.7、投与開始24週後は1.8±4.3であった。ベースラインから24週後までのPDAIスコア推移について以下に示す。

PDAIスコアの定義はP114の※1に記載

■PDAIスコアの実測値の推移



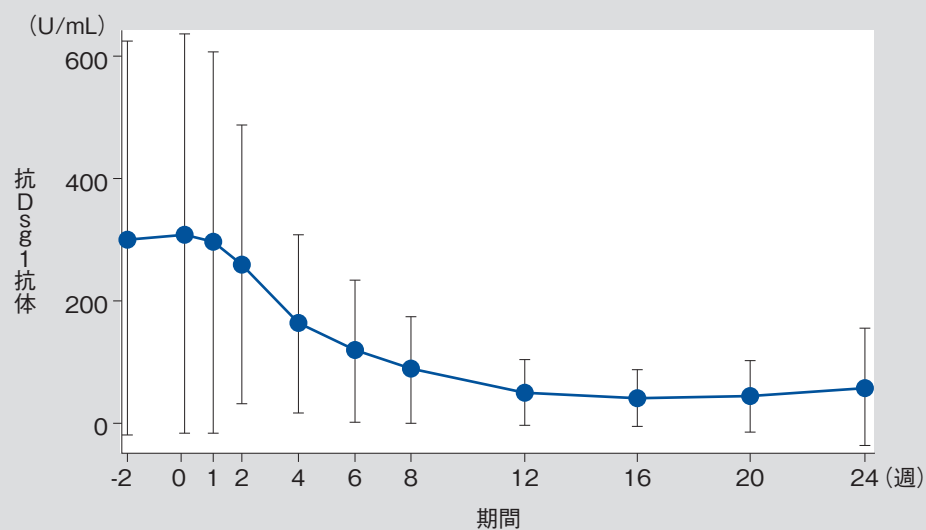
3) 抗Dsg抗体価の推移 [副次評価項目]

来院毎の抗Dsg1抗体価及び抗Dsg3抗体価の推移を以下に示す。

■抗Dsg1抗体価の推移

	n	平均値±SD (U/mL)
ベースライン	20	309.2±326.9
1週後	20	294.3±313.2
2週後	19	259.9±228.0
4週後	19	161.8±147.7
12週後	19	49.2± 52.9
24週後	19	58.4± 95.8

FAS

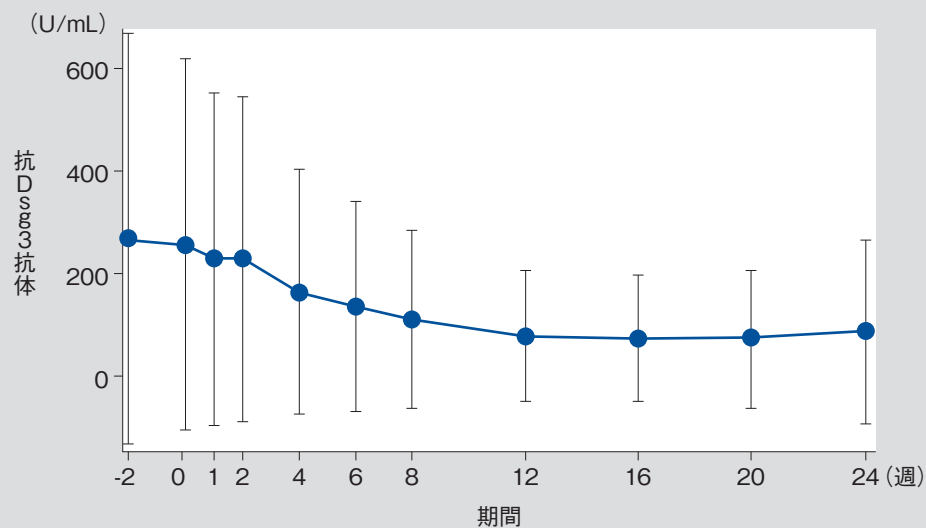


FAS(最大の解析対象集団)

■抗Dsg3抗体価の推移

	n	平均値±SD (U/mL)
ベースライン	20	257.5±364.2
1週後	20	227.1±328.0
2週後	19	227.3±319.5
4週後	19	162.5±241.3
12週後	19	76.5±131.0
24週後	19	85.4±181.2

FAS



FAS(最大の解析対象集団)

(7)有害事象

リツキシマブを1回以上投与された全例(20例)が安全性解析対象集団に含まれた。

例数(%)

	リツキシマブ群 (n=20)	
有害事象	17(85.0)	
発現割合が10%以上の有害事象	上咽頭炎	7(35.0)
	毛包炎	3(15.0)
	動悸	2(10.0)
	齲歯	2(10.0)
	肝機能異常	2(10.0)
	結膜炎	2(10.0)
	血中尿素増加	2(10.0)
	中毒性皮疹	2(10.0)
Grade 3以上の有害事象	3(15.0)	
内訳(すべてGrade 3)	白内障	1(5.0)
	肺炎 ^{※1}	1(5.0)
	骨壊死 ^{※2}	1(5.0)
	細菌性関節炎 ^{※2}	1(5.0)
重篤な有害事象	2(10.0)	
内訳	肺炎 ^{※1}	1(5.0)
	心不全 ^{※2}	1(5.0)
	橈骨骨折 ^{※2}	1(5.0)
	骨壊死 ^{※2}	1(5.0)
投与中止に至った有害事象	1(5.0)	
内訳	肺炎 ^{※1}	1(5.0)
死亡に至った有害事象	0	

※1：リツキシマブとの因果関係あり

※2：同一症例

難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡については、国内臨床第Ⅱ相試験及び海外臨床第Ⅲ相試験成績に基づき承認されました。リツキサンの用法及び用量は「通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量1,000mg/bodyを2週間間隔で2回点滴静注する。」となっています。なお、海外臨床第Ⅲ相試験成績には一部国内未承認の成績が含まれますが、承認審査過程で評価されたものであるため紹介します。

18 海外臨床第Ⅲ相試験(PEMPHIX試験：中等症から重症の尋常性天疱瘡) (海外データ)^{42),43)}

42) IDEC-C2B8 尋常性天疱瘡海外臨床試験の概要(承認時評価資料)

43) Victoria P Werth, Pascal Joly, et al.: N Engl J Med 384(24):2295-2305, 2021
本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援によって実施された。

(1) 目的

中等症～重症の尋常性天疱瘡患者に対するリツキシマブの有効性及び安全性をミコフェノール酸 モフェチル(mycophenolate mofetil、以下、MMF)^{注)}との比較において評価する。

(2) 対象患者

18歳以上75歳以下で、60～120mg/日又は1.0～1.5mg/kg/日相当量の経口プレドニゾン^{*1)}投与が必要とされる尋常性天疱瘡患者のうち、PDAIスコア^{*2)}≥15の中等症～重症の尋常性天疱瘡と診断された患者(有効性解析対象集団：125例、安全性解析対象集団：135例)

1) 主な選択基準

- ・ 18歳以上75歳以下の患者
- ・ 24ヵ月以内に皮膚又は粘膜の病理学的診断で棘融解を認め、以下のいずれかの条件を満たす尋常性天疱瘡患者：
 - a) 蛍光抗体直接法により、表皮細胞間にIgGの沈着が認められる
 - b) 蛍光抗体間接法又はELISAにより、表皮細胞表面に対する抗Dsg3抗体が検出される
- ・ 60～120mg/日又は1.0～1.5mg/kg/日相当量の経口プレドニゾン^{*1)}による標準治療を受けており、免疫抑制剤の追加投与が好ましいと予想される患者

2) 主な除外基準

- ・ 落葉状天疱瘡又は尋常性天疱瘡以外のその他の自己免疫水疱症患者
- ・ ランダム化前12週以内にステロイドの経口又は全身投与が必要な疾患を有していた患者
- ・ ランダム化前8週以内にIVIg、血漿交換又は類似の治療を実施した患者
- ・ 固形がん、血液がん、上皮内がん(切除又は治癒した基底細胞がん及び扁平上皮がんを除く)を含むがんの罹患歴を有する患者、又は現在これらを有する患者
- ・ AST、ALT又はアミラーゼの検査値が基準値上限の2.5倍を超える患者
- ・ 好中球絶対数 $<1.5 \times 10^3 / \mu\text{L}$ の患者
- ・ ヘモグロビン $<8.0\text{g/dL}$ の患者

注釈(※)は試験概要の末尾(P122)に記載。

注)尋常性天疱瘡に国内未承認

ミコフェノール酸 モフェチルの効能又は効果：

- 腎移植後の難治性拒絶反応の治療
(既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合)
- 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、心移植、肝移植、肺移植、膵移植
- ループス腎炎
- 造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制

7. 用法及び用量に関する注意(抜粋)

<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。

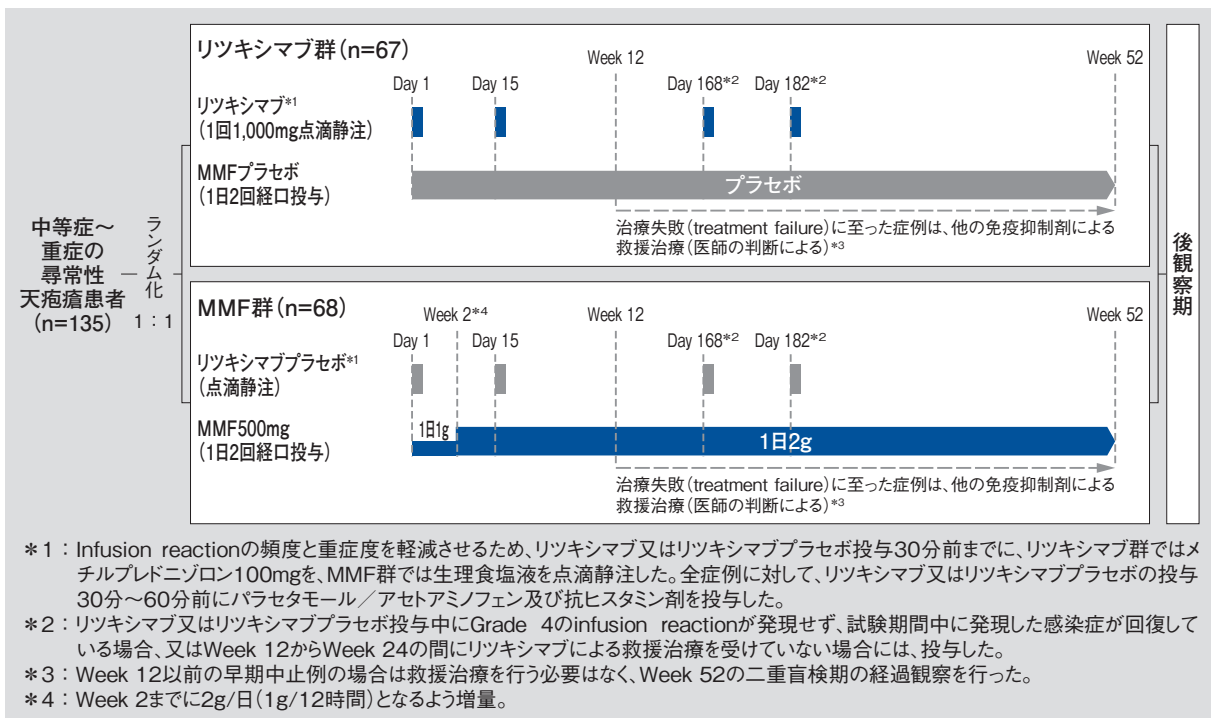
■患者背景

		リツキシマブ群 (n=62)	MMF ^注 群 (n=63)
対象集団		mITT	mITT
性別	男	31例(50.0%)	28例(44.4%)
	女	31例(50.0%)	35例(55.6%)
年齢(歳)	中央値 (範囲)	50.0 (27-75)	46.0 (23-71)
身長(cm)	中央値 (範囲)	170.0 (147.0-198.0)	167.8 (150.0-188.0)
体重(kg)	中央値 (範囲)	75.8 (44.0-123.8)	79.2 (45.0-150.6)
病型	PV	62例(100%)	63例(100%)
	PF	0	0
	PV/PF	0	0
病態	初発	48例(77.4%)	44例(69.8%)
	既治療	14例(22.6%)	19例(30.2%)
重症度(PDAIスコア)	中央値 (範囲)	22.7 (1.0-77.4)	18.3 (0.0-78.0)
抗Dsg1抗体価(U/mL)	n	55	53
	中央値 (範囲)	46.4 (0.4-200.7)	26.1 (0.1-256.8)
抗Dsg3抗体価(U/mL)	n	55	53
	中央値 (範囲)	165.3 (0.0-228.3)	139.6 (2.1-226.2)

略語：Dsg, デスマogleイン; mITT, 遠隔診療を実施した10例を除外した解析対象集団; PF, 落葉状天疱瘡; PV, 尋常性天疱瘡

(3) 投与方法

本試験は多施設共同、ランダム化(1:1)、二重盲検(ダブルダミー)試験で、二重盲検期(52週間: Week 52)及び後観察期(48週間: Week 48)で構成された。



1) 二重盲検期

二重盲検期では、登録された患者をリツキシマブ群又はMMF^{注1)}群のいずれかの群に1:1でランダム割付けした。割付けには、罹患期間(スクリーニング時点から1年以内又は1年を超える)及び国・地域(北米[米国/カナダ]又はその他の地域)を因子とした層別ランダム割付けを用いた。

リツキシマブ(リツキシマブ1,000mg又はリツキシマブプラセボ)はDay 1及びDay 15に点滴静注し、リツキシマブ投与中にGrade 4のinfusion reactionが発現せず、試験期間中に発現した感染症が回復している場合には、同用法及び用量にてDay 168及びDay 182に繰り返し投与した。

MMF(MMF500mg又はMMFプラセボ)は、1日2回、経口(12時間毎)にてDay 1に1g/日で投与を開始し、Week 2までに2g/日(1g/12時間)となるよう増量した。なお、MMFの投与はWeek 52まで継続した。

適格症例に対しては、60~120mg/日又は1.0~1.5mg/kg/日相当量の経口プレドニゾン^{*1)}が投与され、プレドニゾン^{*1)}については計画的に漸減し、Week 24までに投与を終了した。

ステロイドの漸減規定

適格性評価のためのスクリーニング期間は最長28日であり(スクリーニング開始からDay 1まで最長28日)、この間に60~120mg/日又は1.0~1.5mg/kg/日相当量の経口プレドニゾン^{*1)}による治療が開始された(プレドニゾン^{*1)}の用量は治験医師の判断による)。ステロイドは疾患活動性等を評価しながらDay 1までの間にプレドニゾン^{*1)}60mg/日又は80mg/日のいずれかに用量を調節し、その後は以下のとおり計画的に漸減した。

また、経口ステロイドの投与量は、Week 24までにプレドニゾン^{*1)}0mg/日を目指し、Week 24からWeek 52までの間は投与量0mg/日を維持することとした。ステロイドの局所投与については、医師の判断にて慎重投与を可とした。

■ステロイド漸減スケジュール

ステップ	プレドニゾン ^{*1)} (mg/日)	投与期間	疾患活動性の有無 ^{*1)}	
			無し	有り
1 ^{*2)}	80	1週間	ステップ2へ	ステップAへ
A	120	1週間	ステップ2へ	ステップBへ
B	240	1週間	ステップAへ	試験中止 ^{*3)}
2 ^{*2)}	60	1週間	1ステップ進める	ステップ1へ
3	40	1週間		1ステップ戻る
4	30	2週間		
5	20	2週間		2ステップ戻る
6	15	2週間		
7	12.5	2週間		
8	10	2週間		
9	7.5	2週間		
10	5	2週間		
11	2.5	2週間		ステロイド中止
12	0	完全寛解の間		

*1 疾患活動性の定義：新たな病変の出現、又は既存病変の増悪

*2 Day 1時点でのプレドニゾン^{*1)}が80mg/日の症例はステップ1から開始、60mg/日の症例はステップ2から開始

*3 治療失敗(treatment failure)

注釈(※)は試験概要の末尾(P122)に記載。

注)尋常性天疱瘡に国内未承認

ミコフェノール酸 モフェチルの効能又は効果：

○腎移植後の難治性拒絶反応の治療

(既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合)

○下記の臓器移植における拒絶反応の抑制

腎移植、心移植、肝移植、肺移植、膵移植

○ループス腎炎

○造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

<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。

2) 後観察期

後観察期では、二重盲検期を完遂した症例又は中止症例について48週間にわたって観察した。当該期間においては追加の治験治療は実施せず、医師判断に基づき適切な標準治療を受けた。

(4) 評価項目

1) 二重盲検期

主要評価項目：投与開始52週までに治療失敗(treatment failure)^{**3}に該当せず完全寛解持続^{**3}を達成した症例の割合(完全寛解持続達成率)

副次評価項目：再燃までの期間、持続的な完全寛解^{**3}までの期間、総再燃回数、Week 52までの経口ステロイド総投与量、Week 52までのDLQIスコア^{**4}によるQOL評価 等

探索的評価項目：Week 24又はWeek 52までの完全寛解^{**3}又は部分寛解^{**3}を達成している患者の割合、PDAIスコア^{**2}の変化、抗Dsg抗体価の評価 等

安全性評価項目：有害事象、転帰時期、転帰 等

2) 後観察期

探索的評価項目：経口ステロイド総投与量、PDAIスコア^{**2}、再燃回数、抗Dsg抗体価の評価 等

安全性評価項目：重篤な有害事象、感染症

注釈(※)は試験概要の末尾(P122)に記載。

注)尋常性天疱瘡に国内未承認

ミコフェノール酸 モフェチルの効能又は効果：

- 腎移植後の難治性拒絶反応の治療
(既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合)
- 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、心移植、肝移植、肺移植、脾移植
- ループス腎炎
- 造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

<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。

(5) 解析計画

主要評価項目(完全寛解持続達成率)を、MMF^{※3}群で約40%、リツキシマブ群で約65%と仮定し、両側有意水準5%、検出力80%とした場合の必要症例数は122例であった。主要な有効性解析から遠隔診療(telemedicine、以下、TM)による参加者10名(RTX群5例、MMF群5例)が除かれることを考慮し、最終的な目標症例数を欧米等10ヵ国49施設で132例と設定した。

主要な有効性の解析対象は、ランダム化された全症例(intent-to-treat、以下、ITT)のうちTMを実施した10例を除外した解析対象集団(modified intent-to-treat、以下、mITT)とした。

主要評価項目のMMF群に対するリツキシマブ群の優越性を検証した。主要評価項目及び5つの副次評価項目は固定順序法を用いて統計学的有意性を検討した。

第一種の過誤確率の制御のため、主要評価項目、副次評価項目の順に両側有意水準0.05で検定した。主要評価項目の検定結果が有意であれば帰無仮説を棄却し、以降の副次評価項目の群間比較を行った。以下に検定の順番と検定方法を示す。なお、有意差を認めなかった場合は以降の評価項目に有意差はないとみなすこととした。

No.	評価項目		検定方法
1	投与開始52週までに治療失敗(treatment failure) ^{※3} に該当せず完全寛解持続 ^{※3} を達成した症例の割合	主要	Cochran-Mantel-Haenszel test(CMH)検定 ^{※5} により群間比較を実施した。
2	Week 52までの経口ステロイド総投与量	副次	Wilcoxon Mann-Whitney testを用いて群間比較を行った。
3	総再燃回数	副次	Negative binomial model ^{※6} を用いて解析した。
4	持続的な完全寛解までの期間	副次	Kaplan-Meier法を用いて推定し、Cox比例ハザードモデル ^{※5} を用いてハザード比の算出を行い、層別log-rank検定 ^{※5} を用いて群間比較を行った。
5	再燃までの期間	副次	Kaplan-Meier法を用いて推定し、Cox比例ハザードモデル ^{※5} を用いてハザード比の算出を行い、層別log-rank検定 ^{※5} を用いて群間比較を行った。
6	Week 52におけるベースラインからのDLQIスコア変化量	副次	MMRM ^{※7} を用いて解析した。

また、主要評価項目(完全寛解持続達成率)については、層別因子及びベースライン特性等によるサブグループ解析を行った(性別、年齢、国・地域、罹患期間、ベースラインのプレドニゾン^{※1}投与量、病変部位、ベースラインのPDAIスコア^{※2})。

安全性の解析対象は、ランダム割付けされ1回以上リツキシマブ又はMMFを投与された全症例とした。

※1：国内未承認

※2：PDAI(Pemphigus Disease Area Index、天疱瘡重症度判定基準)：皮疹、粘膜疹の範囲を指標として算出され、急性期における病勢の変化をより鋭敏に反映する、国際的評価。

※3：有効性の評価に関する定義一覧

完全寛解持続	PDAIスコア ^{※2} が0点かつプレドニゾン ^{※1} 0mg/日が16週間以上継続した場合
CR off therapy (CR off)	PDAIスコア ^{※2} が0点かつプレドニゾン ^{※1} 0mg/日が8週間以上持続した場合
CR on minimal therapy (CR on)	PDAIスコア ^{※2} が0点かつステロイド外用剤を含む最低限の治療 ^{※1} を実施した場合
PR off therapy (PR off)	無治療で、1週間以内に治癒する一過性の病変のみの発現を認める状態を8週間以上持続した場合
PR on minimal therapy (PR on)	ステロイド外用剤を含む最低限の治療 ^{※1} 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る場合
治療失敗 (treatment failure)	<ul style="list-style-type: none"> 病勢が一旦制御された患者で、ステロイド漸減中の再燃により2週間を超えてプレドニゾン^{※1}の2ステップ増量(20mg/日以上)の増量が必要となった場合 1週間にわたる経口プレドニゾン^{※1}240mg/日の治療にもかかわらず病勢制御に至らなかった場合 MMFを2g/日(又はプラセボ)を超えて投与した場合 医師の判断により、免疫抑制剤やリツキシマブのオープンラベル投与、免疫グロブリン療法、血漿交換等の救済治療を実施した場合

※1：8週間以上にわたるプレドニゾン^{※1}≤10mg/日(又は等量)の併用。

略語：CR、完全寛解；PR、部分寛解。

※4：DLQI(Dermatology Life Quality Index)：アトピー性皮膚炎を含む皮膚疾患のQOL評価質問紙。

※5：層別因子(罹患期間、国・地域)

※6：対数(各群の投与期間)をオフセット項とし、共変量(治療、国・地域、罹患期間、ベースラインのPDAIスコア^{※2}、及びベースラインのプレドニゾン^{※1}投与量)で補正した。

※7：モデル因子(治療、国・地域、罹患期間、ベースラインDLQIスコア、期間、相互作用(期間×ベースラインDLQIスコア及び期間×治療))

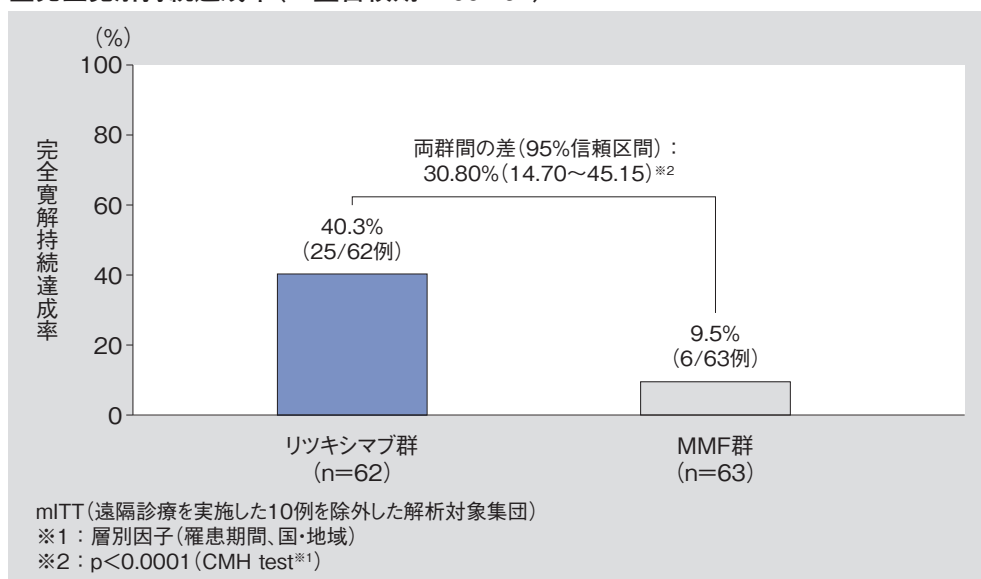
(6) 有効性

1) 投与開始52週までに治療失敗(treatment failure)に該当せず完全寛解持続を達成した症例の割合 [主要評価項目]

二重盲検期の投与開始52週までに治療失敗(treatment failure)に該当せず完全寛解持続を達成した症例の割合(完全寛解持続達成率)は、リツキシマブ群が40.3%(62例中25例)、MMF^{注)}群が9.5%(63例中6例)で、治療群間の差は30.80%(95%信頼区間: 14.70~45.15)であり、MMF群に対するリツキシマブ群の優越性が検証された($p < 0.0001$, CMH test^{*1})。

有効性の評価に関する定義はP122の※3に記載

■完全寛解持続達成率(二重盲検期:Week 52)



■層別因子・ベースライン特性格別の完全寛解持続達成率(主要評価項目のサブグループ解析)

対象集団		リツキシマブ群 (n=62)	MMF群 (n=63)
対象集団		mITT	mITT
性別	女性	14/31 (45.2%)	3/35 (8.6%)
	男性	11/31 (35.5%)	3/28 (10.7%)
年齢(歳)	50歳以下	13/32 (40.6%)	3/41 (7.3%)
	50歳超	12/30 (40.0%)	3/22 (13.6%)
国・地域	北アメリカ	9/21 (42.9%)	0/21 (0.0%)
	その他の国	16/41 (39.0%)	6/42 (14.3%)
罹患期間	1年以内	23/55 (41.8%)	4/53 (7.5%)
	1年超	2/7	2/10 (20.0%)
ベースラインのプレドニゾン ^{*1} 投与量	Day 1に1日投与量が60mg	14/39 (35.9%)	5/35 (14.3%)
	Day 1に1日投与量が80mg	4/11 (36.4%)	0/16 (0.0%)
病変部位	粘膜のみ	1/9	0/13 (0.0%)
	皮膚粘膜	20/45 (44.4%)	4/41 (9.8%)
	皮膚のみ	4/8	1/8
ベースラインのPDAIスコア	15未満	8/16 (50.0%)	5/21 (23.8%)
	15以上45以下	17/42 (40.5%)	0/33 (0.0%)
	45超	0/4	1/9

※1: 国内未承認

mITT, 遠隔診療を実施した10例を除外した解析対象集団

2) 持続的な完全寛解までの期間〔副次評価項目〕

二重盲検期の完全寛解持続達成率は両群とも50%に満たなかったことから、持続的な完全寛解までの期間の中央値を求めることはできなかったが、持続的な完全寛解までの期間のハザード比はリツキシマブ群 vs. MMF^{注)}群で4.83 (Cox比例ハザードモデル^{*}、95%信頼区間：1.97~11.81; p=0.0003、層別log-rank検定^{*})であった。

※：層別因子(罹患期間、国・地域)

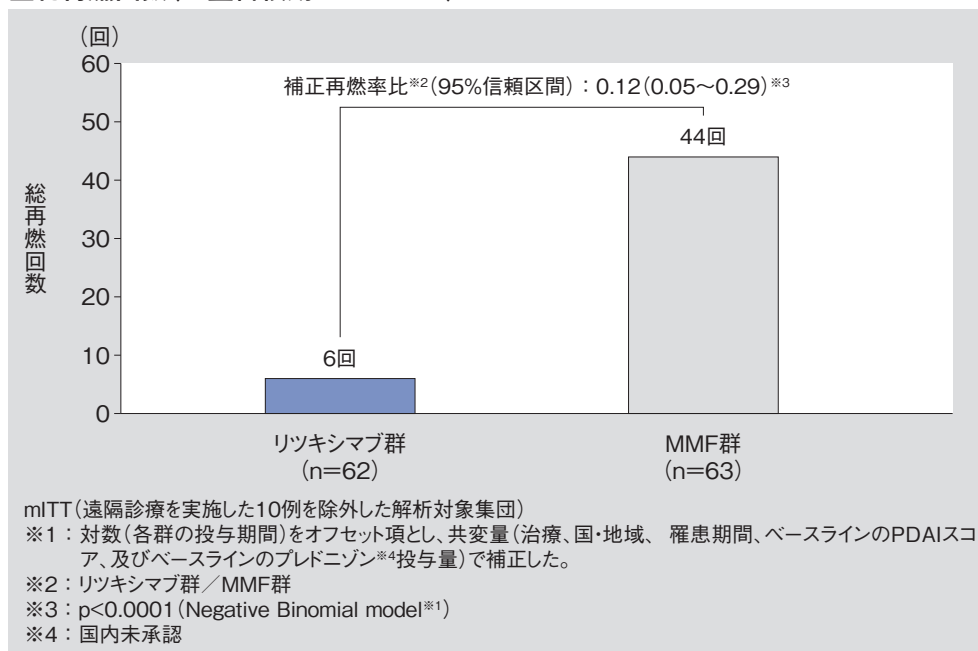
有効性の評価に関する定義はP122の※3に記載

3) 総再燃回数〔二重盲検期:副次評価項目、後観察期:探索的評価項目〕

二重盲検期の再燃回数はリツキシマブ群5例(8.1%)で6回、MMF群26例(41.3%)で44回であり、補正再燃率比(リツキシマブ群/MMF群)は0.12(95%信頼区間：0.05~0.29) (p<0.0001、Negative Binomial model^{**1)}であった。

後観察期の再燃回数は、リツキシマブ群61例中4例(6.6%)で4回、MMF群53例中9例(17.0%)で9回であった。

■ 総再燃回数(二重盲検期：Week 52)



注) 尋常性天疱瘡に国内未承認

ミコフェノール酸 モフェチルの効能又は効果：

- 腎移植後の難治性拒絶反応の治療
(既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合)
- 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、心移植、肝移植、肺移植、脾移植
- ループス腎炎
- 造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制

7. 用法及び用量に関する注意(抜粋)

<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。

4) 再燃までの期間[副次評価項目]

二重盲検期の再燃率が両群とも50%に満たなかったことから、再燃までの期間の中央値を求めることはできなかったが、再燃までの期間のハザード比はリツキシマブ群vs.MMF^{注)}群で0.15(95%信頼区間：0.06~0.39; p<0.0001、層別log-rank検定^{※1)}であった。

無再燃率はリツキシマブ群91.1%(95%信頼区間：79.8~96.2)vs.MMF群52.3%(95%信頼区間：38.1~64.7)であり、無再燃率の群間差は、-38.8%(95%信頼区間：-54.2~-23.4)であった。初回再燃までの期間に関するKaplan-Meier曲線を以下に示す。

■再燃までの期間(二重盲検期)

	リツキシマブ群(n=62)	MMF群(n=63)
再燃症例数[n(%)]	5(8.1)	26(41.3)
初回再燃までの期間(Week)		
中央値(95%信頼区間)	NE	NE(36.9~NE)
範囲	1 ^{※2} ~54 ^{※2}	2 ^{※2} ~54 ^{※2}
ハザード比(95%CI)	0.15 ^{※3} (0.06~0.39)	—
無再燃率		
n	34	25
%(95%CI)	91.1(79.8~96.2)	52.3(38.1~64.7)

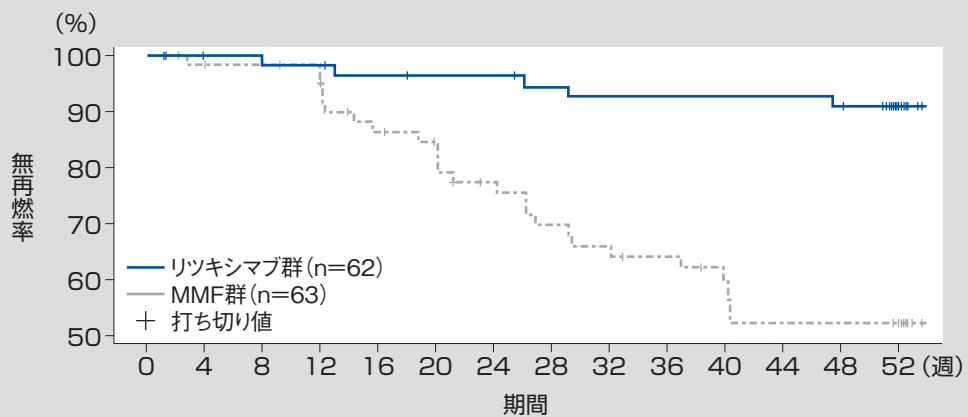
mITT(遠隔診療を実施した10例を除外した解析対象集団)

※1：層別因子(罹患期間、国・地域)

※2：打ち切り値

※3：p<0.0001(層別log-rank検定^{※1)})

■初回再燃までの期間(二重盲検期)



No. of Subjects with Disease Flare

リツキシマブ群	0	0	1	1	2	2	2	3	4	4	4	4	5	5
MMF群	0	1	1	3	8	9	13	17	19	20	22	26	26	26

No. of Subjects at Risk

リツキシマブ群	62	58	58	57	55	54	54	52	51	51	51	51	50	34
MMF群	63	61	60	59	50	47	41	37	35	33	30	26	26	25

mITT(遠隔診療を実施した10例を除外した解析対象集団)

注)尋常性天疱瘡に国内未承認

ミコフェノール酸 モフェチルの効能又は効果：

○腎移植後の難治性拒絶反応の治療

(既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合)

○下記の臓器移植における拒絶反応の抑制

腎移植、心移植、肝移植、肺移植、脾移植

○ループス腎炎

○造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

<難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡>

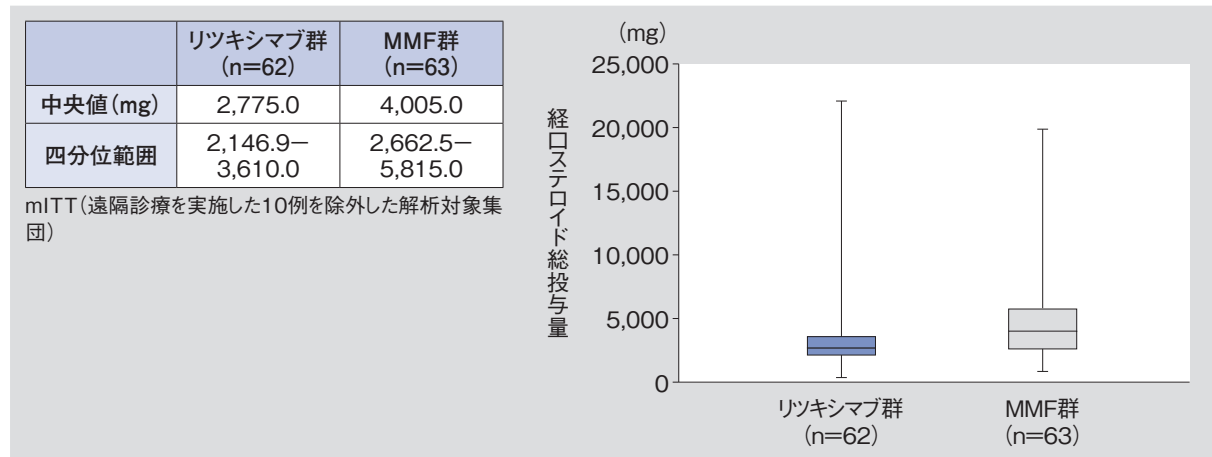
7.4 再投与時の有効性及び安全性に関する情報は限られているため、本剤の再投与に関しては、実施の可否を慎重に検討すること。

5) 経口ステロイド総投与量[二重盲検期:副次評価項目、後観察期:探索的評価項目]

二重盲検期のWeek 52までの経口ステロイド総投与量の中央値(四分位範囲)は、リツキシマブ群 2,775.0mg(2,146.9–3,610.0mg)に対し、MMF^{注3)}群4,005.0mg(2,662.5–5,815.0mg)であった。

後観察期の経口ステロイド総投与量の中央値(四分位範囲)は、リツキシマブ群0.0mg(0.0–767.5mg)に対し、MMF群1,980.0mg(240.0–5,676.7mg)であった。

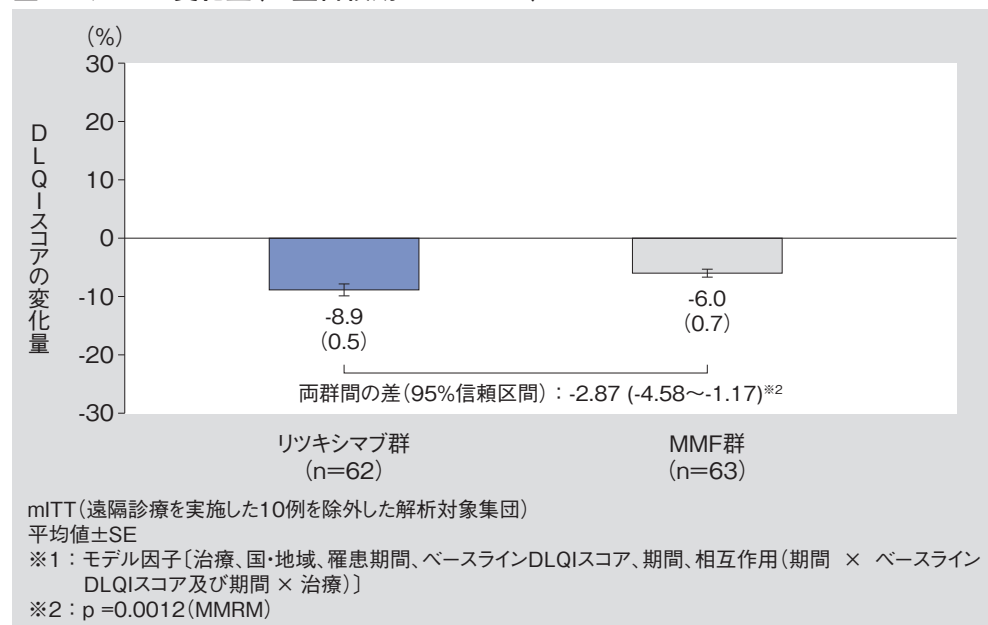
■経口ステロイド総投与量(二重盲検期:Week 52)



6) DLQIスコアによるQOL評価[副次評価項目](参考情報)

二重盲検期のWeek 52までのベースラインからのDLQIスコア変化量の平均値±SEは、リツキシマブ群 -8.9(0.5)、MMF群-6.0(0.7)で、治療群間の差は-2.87(95%信頼区間: -4.58~-1.17)であり、MMF群と比較してリツキシマブ群で統計学的に有意にDLQIスコアが減少した($p=0.0012$ 、MMRM^{*1)}。

■DLQIスコア変化量(二重盲検期: Week 52)



7) Week 24又はWeek 52までの完全寛解又は部分寛解を達成している患者の割合[探索的評価項目]

CR off therapyの割合はWeek 24でリツキシマブ群27.4%、MMF^注群11.1%、Week 52でリツキシマブ群56.5%、MMF群15.9%であった。PR off therapyの割合は、Week 24でリツキシマブ群9.7%、MMF群7.9%、Week 52でリツキシマブ群16.1%、MMF群9.5%であった。

有効性の評価に関する定義はP122の※3に記載

■完全寛解又は部分寛解に到達した症例の割合(二重盲検期:Week 24又はWeek 52)

n(%)		リツキシマブ群 (n=62)	MMF群 (n=63)
Week 24の寛解率	CR off	17(27.4)	7(11.1)
	CR on	3(4.8)	2(3.2)
	PR off	6(9.7)	5(7.9)
	PR on	1(1.6)	8(12.7)
Week 52の寛解率	CR off	35(56.5)	10(15.9)
	CR on	4(6.5)	3(4.8)
	PR off	10(16.1)	6(9.5)
	PR on	2(3.2)	10(15.9)

mITT(遠隔診療を実施した10例を除外した解析対象集団)

8) PDAIスコアの変化[探索的評価項目](参考情報)

二重盲検期のPDAIスコアについて、ベースラインからのPDAIスコア減少量の中央値(四分位範囲)は、Week 24ではリツキシマブ群-18.5(-31.5-11.3)、MMF群-10.0(-18.0-2.3)であり、Week 52では、リツキシマブ群-20.1(-30.6-11.7)、MMF群-12.3(-23.6-7.9)であった。来院毎のPDAIスコアの推移を以下に示す。

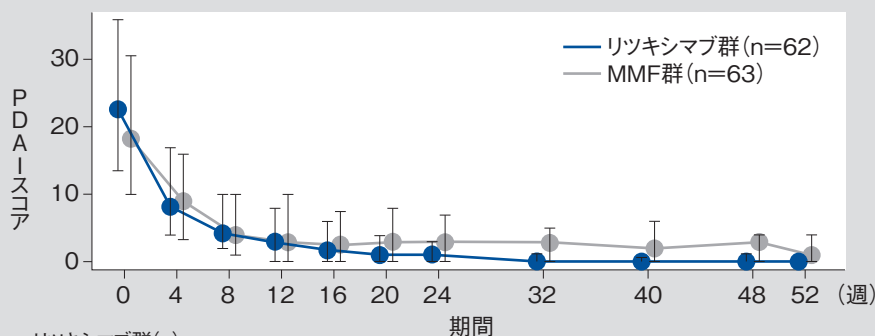
後観察期のPDAIスコアは、Week 12、24、36及びWeek 48に測定され、Week 12でMMF群の中央値が2であったが、その他の来院時では両群ともに中央値が0.00であった。

PDAIスコアの定義はP122の※2に記載

■来院毎のPDAIスコアの推移(二重盲検期)

	リツキシマブ群		MMF群	
	n	平均値±SD(中央値:範囲)	n	平均値±SD(中央値:範囲)
ベースライン	62	24.9±14.4(22.7:1.0-77.4)	63	23.4±18.4(18.3:0.0-78.0)
Week 8	57	8.7±12.4(4.3:0.0-75.6)	61	9.4±13.1(4.0:0.0-55.3)
Week 16	56	5.2±12.9(1.8:0.0-91.3)	52	6.3± 9.3(2.5:0.0-44.0)
Week 24	55	2.3± 3.5(1.0:0.0-15.3)	43	6.2± 9.0(3.0:0.0-30.6)
Week 40	52	0.9± 2.3(0.0:0.0-11.0)	36	4.4± 5.6(2.0:0.0-19.3)
Week 52	48	0.5± 1.6(0.0:0.0- 9.3)	27	3.1± 4.4(1.0:0.0-14.2)

mITT(遠隔診療を実施した10例を除外した解析対象集団)



リツキシマブ群(n)	62	61	57	57	56	55	55	53	52	51	48
MMF群(n)	63	61	61	59	52	47	43	41	36	32	27

mITT(遠隔診療を実施した10例を除外した解析対象集団)
中央値(四分位範囲)

注) 尋常性天疱瘡に国内未承認

- ミコフェノール酸 モフェチルの効能又は効果:
- 腎移植後の難治性拒絶反応の治療
(既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合)
 - 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、心移植、肝移植、肺移植、脾移植
 - ループス腎炎
 - 造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制

9) 抗Dsg抗体価の評価[探索的評価項目]

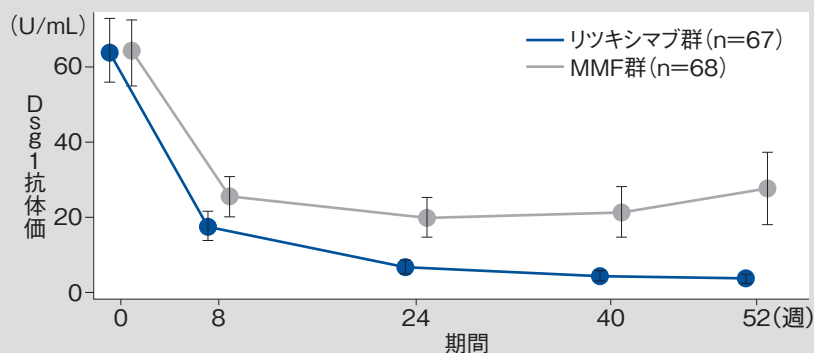
二重盲検期の来院毎の抗Dsg1抗体価及び抗Dsg3抗体価の推移を以下に示す。

後観察期のWeek 12及びWeek 48における抗Dsg1抗体価の平均値±SDは、リツキシマブ群で3.9(11.1)及び4.9(13.1)、MMF^注群で41.9(58.3)及び22.1(46.8)であった。Week 12及びWeek 48における抗Dsg3抗体価の平均値±SDは、リツキシマブ群で20.9(40.5)及び30.3(56.5)、MMF群で88.6(70.5)及び58.5(62.8)であった。

■抗Dsg1抗体価の推移(二重盲検期)

	リツキシマブ群		MMF群	
	n	平均値±SD (U/mL)	n	平均値±SD (U/mL)
ベースライン	60	65.1±66.4	57	64.4±66.7
Week 8	50	17.7±28.1	56	25.9±40.6
Week 24	53	6.7±12.2	46	20.0±36.8
Week 40	49	4.2± 9.4	34	21.6±40.1
Week 52	40	3.3± 7.7	25	28.1±49.3

ITT(ランダム化された全症例)

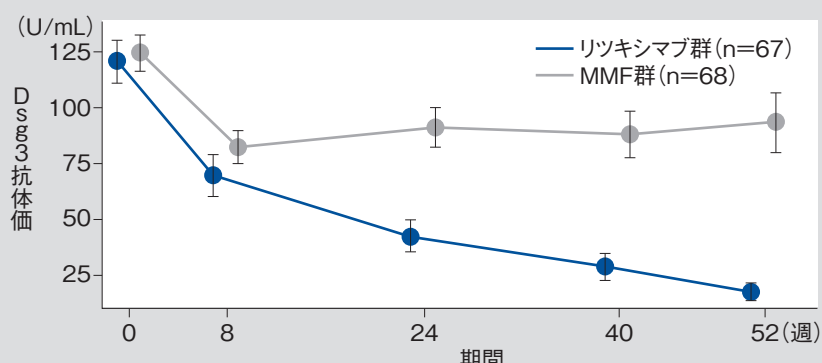


リツキシマブ群(n) 60 50 53 49 40 安全性解析対象集団
MMF群(n) 57 56 46 34 25 平均値±SE

■抗Dsg3抗体価の推移(二重盲検期)

	リツキシマブ群		MMF群	
	n	平均値±SD (U/mL)	n	平均値±SD (U/mL)
ベースライン	60	121.2±76.3	57	124.7±62.5
Week 8	50	69.7±67.2	56	82.7±57.8
Week 24	53	42.5±52.3	46	91.6±63.8
Week 40	49	28.4±43.7	34	88.6±62.4
Week 52	40	17.4±24.8	25	93.9±67.4

ITT(ランダム化された全症例)



リツキシマブ群(n) 60 50 53 49 40 安全性解析対象集団
MMF群(n) 57 56 46 34 25 平均値±SE

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

<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。

(7)有害事象

1)二重盲検期

リツキシマブ又はMMF^(注)が1回以上投与された患者135例(リツキシマブ群67例、MMF群68例)を、二重盲検期の安全性解析対象集団とした。なお、救済治療を受けたリツキシマブ群3例、MMF群26例については、救済治療開始までを安全性評価の対象とした。

例数(%)

	リツキシマブ群 (n=67)	MMF群 (n=68)
有害事象	57(85.1)	60(88.2)
発現割合が10%以上の有害事象	infusion reaction 15(22.4) 頭痛 10(14.9) リンパ球減少症 8(11.9) 上気道感染 7(10.4)	下痢 10(14.7) 上咽頭炎 8(11.8)
Grade 3以上の有害事象	17(25.4)	14(20.6)
2例以上で見られたGrade 3以上の有害事象	<因果関係あり> Grade 3 : infusion reaction 2(3.0) Grade 4 : infusion reaction 2(3.0) <因果関係なし> Grade 3 : 低リン酸血症 2(3.0)	<因果関係なし> Grade 3 : infusion reaction 2(2.9) 不眠症 2(2.9)
重篤な有害事象	15(22.4)	10(14.7)
内訳	<因果関係あり> infusion reaction 3(4.5) 肺炎 ^{*1a} 1(1.5) 感染性滑液包炎 1(1.5) 上気道感染 ^{*1a} 1(1.5) 腹痛 ^{*1b} 1(1.5) <因果関係なし> 蜂巣炎 ^{*1b} 1(1.5) 腎盂腎炎 1(1.5) ウイルス性肺炎 1(1.5) 急性腎盂腎炎 ^{*1b} 1(1.5) 皮膚感染 1(1.5) 腰椎骨折 1(1.5) 骨盤骨折 1(1.5) 肺塞栓症 1(1.5) イレウス 1(1.5) 嵌頓臍ヘルニア 1(1.5) 錯感覚 1(1.5)	<因果関係あり> 肺炎 ^{*1c} 1(1.5) 帯状疱疹 ^{*1d} 1(1.5) インフルエンザ ^{*1c} 1(1.5) 慢性閉塞性肺疾患 1(1.5) 尿閉 1(1.5) 皮膚潰瘍 1(1.5) <因果関係なし> 肺塞栓症 ^{*1c, e} 2(2.9) 蜂巣炎 ^{*1f} 1(1.5) 腎盂腎炎 1(1.5) 敗血症 ^{*1f} 1(1.5) infusion reaction 1(1.5) 急性肺水腫 ^{*1d} 1(1.5) 呼吸困難 ^{*1c} 1(1.5) 吐血 1(1.5) 心筋梗塞 ^{*1c} 1(1.5) 小細胞肺癌 ^{*1e} 1(1.5)

例数(%)

	リツキシマブ群 (n=67)	MMF ^{注)} 群 (n=68)
投与中止に至った有害事象	6(9.0)	6(8.8)
内訳	<因果関係あり> infusion reaction ^{**2} 4(6.0) <因果関係なし> 腰椎骨折 1(1.5) 肺塞栓症 1(1.5)	<因果関係あり> 肺炎 ^{*1c} 1(1.5) インフルエンザ ^{**1c} 1(1.5) 高アマラーゼ血症 1(1.5) 尿閉 1(1.5) 肝炎 1(1.5) <因果関係なし> 蜂巣炎 1(1.5) 肺塞栓症 ^{*1c} 1(1.5) 小細胞肺癌 1(1.5)
死亡に至った有害事象	0	1(1.5)
内訳	—	<因果関係なし> 小細胞肺癌 1(1.5)

※1：a~fそれぞれ同一症例

※2：リツキシマブ初回投与又は2回目投与時に発現

2) 後観察期

後観察期では、有害事象として重篤な有害事象及び感染症を対象に評価した。なお、後観察期では、本剤の追加投与は実施せず、登録患者の重篤な有害事象、感染症の発現状況を確認し、本剤投与の中止に至った有害事象は評価しなかったため記載していない。

例数(%)

	リツキシマブ群 (n=66)	MMF群 (n=58)
重篤な有害事象	4(6.1)	1(1.7)
内訳	Grade 2： 交通事故 1(1.5) Grade 3： 失神 1(1.5) Grade 4： 血球貪食性リンパ組織球症 ^{*1} 1(1.5) 敗血症性ショック ^{**1,2} 1(1.5) 脳血管発作 1(1.5)	Grade 3： 好中球性皮膚症 1(1.7)
感染症	8(12.1)	6(10.3)
2例以上で見られた感染症	上気道感染 2(3.0)	上気道感染 2(3.4) 口腔カンジダ症 2(3.4)
死亡に至った有害事象	0	0

※1：同一症例

※2：リツキシマブとの因果関係あり

注) 尋常性天疱瘡に国内未承認

ミコフェノール酸 モフェチルの効能又は効果：

○腎移植後の難治性拒絶反応の治療

(既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合)

○下記の臓器移植における拒絶反応の抑制

腎移植、心移植、肝移植、肺移植、脾移植

○ループス腎炎

○造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

<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。

19 国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験（視神経脊髄炎又は視神経脊髄炎スペクトラム障害）^{14）、44）}

14) IDEC-C2B8 視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防国内臨床試験の概要（承認時評価資料）

44) Tahara M et al: Lancet Neurol 19(4):298-306, 2020

本研究は、全薬工業株式会社から研究資金を受領していた。

(1) 目的

抗アクアポリン-4 (AQP-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て再発予防治療におけるリツキシマブの有効性及び安全性をプラセボとの比較において評価する。

(2) 対象患者

16歳以上80歳以下で、抗AQP-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^{注)}（有効性解析対象、安全性解析対象いずれも38例）

注) 2006年の視神経脊髄炎の診断基準または2007年の視神経脊髄炎スペクトラムの基準に基づくNMOSD患者が対象とされた。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AQP-4抗体陽性のNMOSD患者の情報は得られていない。

1) 主な選択基準

- 1) 抗AQP-4抗体陽性（過去に陽性だった患者を含む）の患者。
- 2) 脊髄炎又は視神経炎のいずれかの既往がある患者。
- 3) 1日あたり5mg以上の副腎皮質ステロイド薬内服中の患者（ただし、仮登録前3ヵ月間の変動量が仮登録時の10%以内の患者）。
- 4) EDSS^{*1}が7以下に該当する患者。
- 5) 神経学的に安定している患者。
- 6) 同意取得時に、16歳以上、80歳以下の患者。

※1：EDSS：Kurtzke's expanded disability status scale（総合障害度評価尺度）。視神経脊髄炎患者の身体障害度の評価に汎用されている評価尺度。0から10まで0.5刻みで評価される。スコアが高いほど神経障害がより悪化していることを示す。

2) 主な除外基準

- 1) B型、C型肝炎ウイルス、HIVに感染している患者。活動性の感染症を有する患者。
- 2) プレドニゾン換算で1日あたり30mgを超える副腎皮質ステロイド薬を内服している患者。
- 3) 免疫抑制剤で治療中の患者。

■ 患者背景

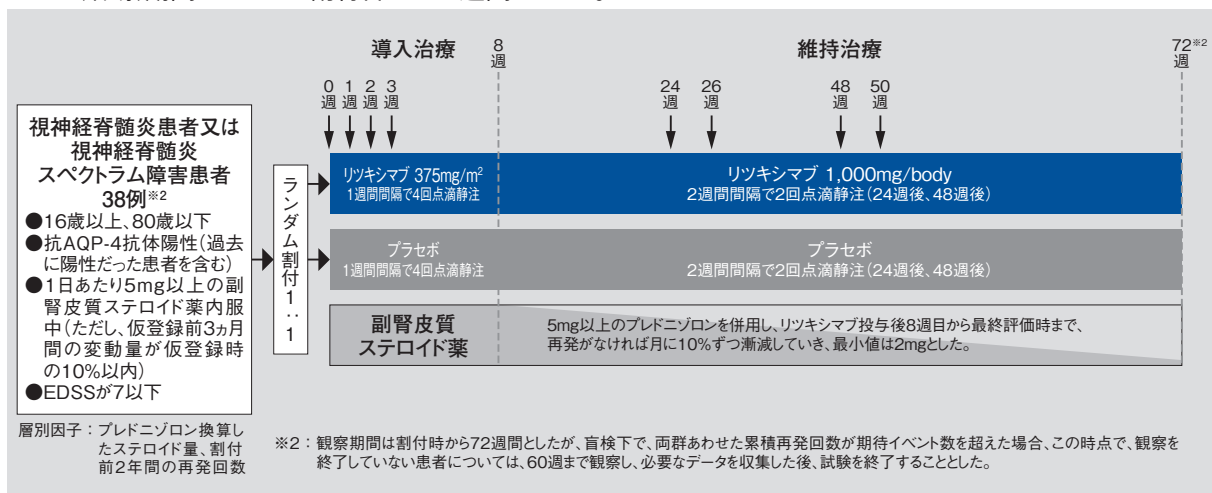
項目	リツキシマブ群 (n=19)	プラセボ群 (n=19)
性別		
男性	2例 (10.5%)	0例 (0.0%)
女性	17例 (89.5%)	19例 (100.0%)
同意取得時年齢(歳)		
中央値(範囲)	53.0 (23-78)	47.0 (32-78)
NMOSDの発症年齢(歳)		
中央値(範囲)	46.0 (21-68)	45.0 (21-63)
罹病期間(月)		
中央値(範囲)	119.0 (6-229)	80.0 (5-409)
割付前2年間の再発の有無		
なし	7例 (36.8%)	8例 (42.1%)
あり	12例 (63.2%)	11例 (57.9%)
割付前2年間の再発回数		
平均値(範囲)	1.5 (0-8)	0.9 (0-5)

項目	リツキシマブ群 (n=19)	プラセボ群 (n=19)
併用ステロイド薬の投与量 (プレドニゾン換算)		
5~10mg/日	5例 (26.3%)	6例 (31.6%)
11~20mg/日	10例 (52.6%)	9例 (47.4%)
21~30mg/日	4例 (21.1%)	4例 (21.1%)
EDSS		
中央値(範囲)	3.50(0-6.5)	4.00(1-7)
QOSI(合計スコア)		
中央値(範囲)	11.0(0-26)	6.0(1-33)
抗AQP-4抗体(抗体価)		
平均値(標準偏差)	14.08(14.64)	14.24(16.67)
中央値(範囲)	4.50(1.5-40)	3.20(1.5-40)

略語：AQP-4, アクアポリン-4; EDSS, 総合障害度評価尺度; NMOSD, 視神経脊髄炎スペクトラム障害; QOSI, 定量的視神経・脊髄障害度。

(3) 投与方法

本試験は、多施設共同、プラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験で、導入治療と維持治療から構成され、観察期間はランダム割付日から72週間^{*2}とした。



併用している副腎皮質ステロイド薬の投与量(プレドニゾン換算したステロイド量に従い、5~10mg/日、11~20mg/日、21~30mg/日の3層)、及び割付前2年間の再発回数(あり群、なし群)を層別因子とし、リツキシマブ群とプラセボ群の2群に1:1で割り付けた。

導入治療としてリツキシマブ(1回量375mg/m²)又はプラセボを1週間間隔で4回投与した。

その後は維持治療として、24週後及び48週後にリツキシマブ(1回量1,000mg/body)又はプラセボを2週間間隔で2回投与した。

副腎皮質ステロイド薬を内服している患者では、以下のとおり投与量のプレドニゾン換算を行い、スクリーニング検査の翌日からプレドニゾンに変更した。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。

プレドニゾン5mg=コルチゾン25mg=コルチゾール10mg=プレドニゾン(国内未承認)5mg=メチルプレドニゾン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)メチルプレドニゾン12mgは、15mg(プレドニゾン換算量)となる。

以降、両群ともにプレドニゾンをリツキシマブ投与後8週目から最終評価時まで、再発がなければ月に10%ずつ漸減していき、最小値は2mgとした(10mg以下の減量は、1mgずつとした)。減量の順番を以下に示す。ただし、開始量に該当するものがない場合は、最も近いものへ減量した。

減量の順番、プレドニゾン換算 (mg)

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

(4) 評価項目

主要評価項目：割付時から初回再発^{※3}までの期間

副次評価項目：ベースラインからのEDSS^{※1}の変化量、ベースラインからのQOSI^{※4}の変化量、ステロイド薬減量率等

安全性評価項目：有害事象、重症度、転帰等

※1：EDSS：Kurtzke's expanded disability status scale(総合障害度評価尺度)。視神経脊髄炎患者の身体障害度の評価に汎用されている評価尺度。0から10まで0.5刻みで評価される。スコアが高いほど神経障害がより悪化していることを示す。

※3：再発に関する定義

再発日：「患者により報告された日」、「MRI等の客観的検査で再発が確認された日」のいずれか早い日

再発：患者により報告された症状、又は新たに生じた症状の内、視神経、脊髄等の中枢神経病変として矛盾しない症状であり、かつMRIによる客観的異常(新しいT2又はGd造影病変)を認めたものを「再発」と定義した。

ただし、視神経炎の再発は、以下の1)～3)すべてを満たす患者とした。

1)眼科的診察(視力、視野検査、中心フリッカー値等)での新たな異常

2)MRI(新しいT2又はGd造影病変)、又は電気生理学的検査(視覚誘発電位)のいずれかによる客観的な異常

3)患者により報告された症状又は新たに生じた症状の原因が視神経炎によると思われるもの

※4：QOSI：Quantification of optic nerve and spinal cord impairment(定量的視神経・脊髄障害度)。0から69までの範囲で評価される。スコアが高いほど視神経及び脊髄障害と関連が高いことを示す。

(5) 解析計画

割付時から60週時点^{※5}の無再発率を、リツキシマブ群で90%、プラセボ群で40%と仮定し、両側有意水準5%、検出力を80%とした場合の必要症例数は各群19例の38例で期待イベントは13回であった。脱落例を考慮し、最終的な目標症例数は各群20例の40例とした。

主要解析は最大の解析対象集団(Full Analysis Set、以下、FAS)に対して実施し、副次評価項目の解析はFAS及び試験実施計画書に適合した対象集団(Per Protocol Set、以下、PPS)に対して実施した。

各評価項目の検定方法を以下に示す。

評価項目		検定方法
割付時から初回再発までの期間	主要	初回再発をイベントとしてKaplan-Meier法により生存曲線を推定し、群間の生存曲線をlog-rank検定で比較した。
ベースラインからのEDSSの変化量	副次	最終評価時点又は再発/中止時のベースラインからの変化量を算出した。
ベースラインからのQOSIの変化量	副次	
ステロイド薬減量率	副次	

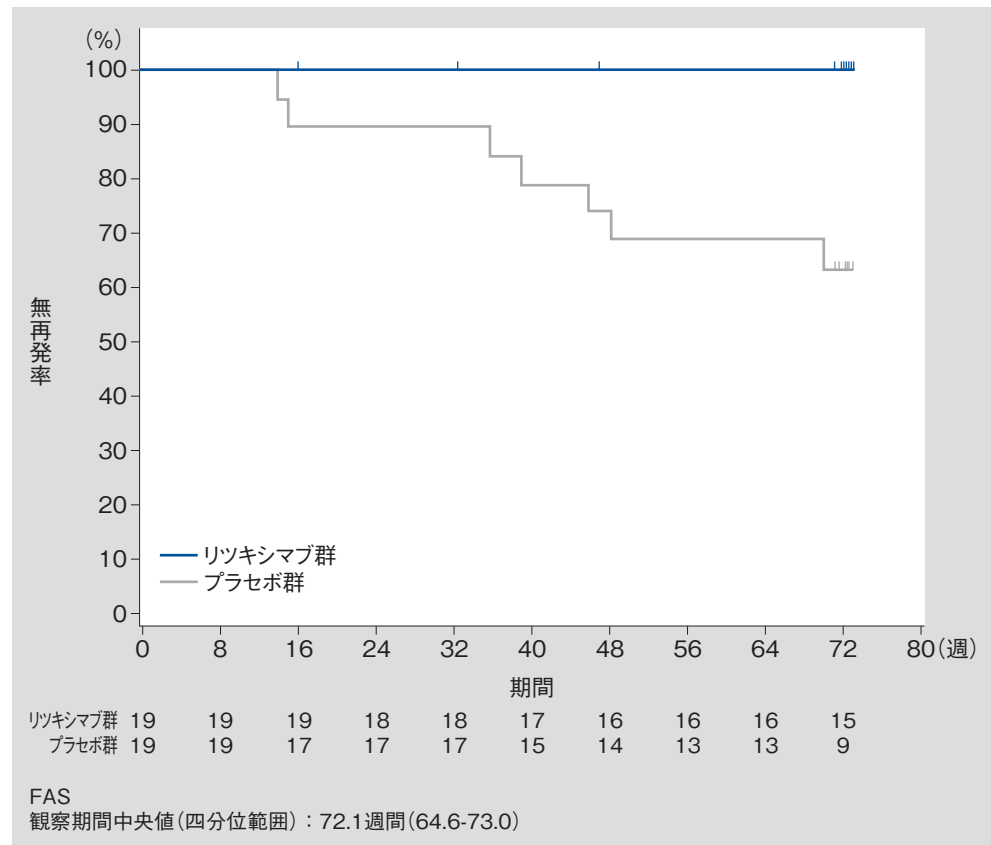
安全性の解析対象は、リツキシマブ又はプラセボのいずれかを少なくとも1回投与された全症例とした。

※5：観察期間は割付時から72週間としたが、盲検下で、両群あわせ累積再発回数が期待イベント数を超えた場合、この時点で、観察を終了していない患者については、60週まで観察し、必要なデータを収集した後、試験を終了することとした。

(6) 有効性

1) 割付時から初回再発までの期間[主要評価項目]

FASの38例における再発例は、プラセボ群が7例、リツキシマブ群0例であった。72週時点の累積無再発率はリツキシマブ群が100%、プラセボ群が63.2%であり、リツキシマブ群ではプラセボ群と比較して初回再発までの期間が有意に延長し、プラセボ群に対するリツキシマブ群の優越性が検証された($p=0.0058$ 、log-rank検定)。



2) ベースラインからのEDSSの変化量[副次評価項目](参考情報)

最終評価時点におけるEDSS変化量の平均値はプラセボ群が-0.26、リツキシマブ群が-0.32であった。

項目 時点	リツキシマブ群(n=19)	プラセボ群(n=19)
	平均値±標準偏差	平均値±標準偏差
算出値		
登録時	3.74±1.99	3.84±2.15
最終評価時	3.42±2.07	3.58±2.53
変化量	-0.32±0.63	-0.26±1.06

FAS

3) ベースラインからのQOSIの変化量[副次評価項目](参考情報)

最終評価時点におけるQOSI変化量の平均値はプラセボ群が0.6、リツキシマブ群が-1.2であった。

項目 時点	リツキシマブ群(n=19)	プラセボ群(n=19)
	平均値±標準偏差	平均値±標準偏差
算出値		
登録時	11.3±8.4	10.3±9.9
最終評価時	10.1±8.2	10.9±10.1
変化量	-1.2±2.4	0.6±2.6

FAS

4) ステロイド薬減量率 [副次評価項目] (参考情報)

最終評価時点におけるステロイド薬減量率はプラセボ群が65.28%、リツキシマブ群が75.13%であった。

項目 時点	リツキシマブ群 (n=19)	プラセボ群 (n=19)
	平均値±標準偏差	平均値±標準偏差
投与量 (mg/日)		
登録時	16.45±7.53	16.42±7.97
最終評価時	3.53±2.76	5.79±6.66
減量率 (%)	75.13±26.48	65.28±29.42

FAS

(7) 有害事象

リツキシマブ又はプラセボのいずれかを少なくとも1回投与された全症例が安全性評価対象集団に含まれた。

なお、治験薬の割付手順不遵守によりプラセボ群の1例は、維持治療の1サイクル目(24週後及び26週後)の治験薬にリツキシマブが含まれていたものの、当該治験薬投与後に発現した有害事象(動脈硬化性閉塞性血管炎)は、治験薬との関連性は否定された。

例数(%)

	リツキシマブ群 (n=19)	プラセボ群 (n=19)		
有害事象	17 (89.5)	17 (89.5)		
発現割合が10%以上の有害事象 ^{注)}	<因果関係なし>	<因果関係なし>		
	上咽頭炎	3 (15.8)	5 (26.3)	
	咽頭炎	2 (10.5)	頭痛	2 (10.5)
	頭痛	2 (10.5)	湿疹	2 (10.5)
	上気道の炎症	2 (10.5)	背部痛	2 (10.5)
	発熱	2 (10.5)		
	脊椎圧迫骨折	2 (10.5)		
	<因果関係あり>		<因果関係あり>	
	注入に伴う反応	7 (36.8)	上咽頭炎	4 (21.1)
	上咽頭炎	5 (26.3)	下痢	4 (21.1)
	咽頭炎	2 (10.5)	気管支炎	2 (10.5)
	結膜炎	2 (10.5)	口内炎	2 (10.5)
	蜂巣炎	2 (10.5)		
	膀胱炎	2 (10.5)		
	頭痛	2 (10.5)		
	上気道の炎症	2 (10.5)		
	発熱	2 (10.5)		
	リンパ球数減少	2 (10.5)		

注) 同一症例で認められた事象を含む

4. 臨床成績

例数(%)

	リツキシマブ群 (n=19)	プラセボ群 (n=19)
Grade 3以上の有害事象	4(21.1)	2(10.5)
内訳	<p><因果関係なし></p> <p>複視 1(5.3)</p> <p>脊椎圧迫骨折^{*1a} 1(5.3)</p> <p><因果関係あり></p> <p>爪感染^{*1a} 1(5.3)</p> <p>子宮癌 1(5.3)</p> <p>好中球数減少^{*1d} 1(5.3)</p> <p>白血球数減少^{*1d} 1(5.3)</p>	<p><因果関係なし></p> <p>緑内障^{*1b} 1(5.3)</p> <p>眼出血^{*1b} 1(5.3)</p> <p>視力低下^{*1c} 1(5.3)</p> <p>白質病変^{*1c} 1(5.3)</p> <p><因果関係あり></p> <p>—</p>
重篤な有害事象	3(15.8)	2(10.5)
内訳	<p><因果関係なし></p> <p>複視 1(5.3)</p> <p>脊椎圧迫骨折^{*1a} 1(5.3)</p> <p><因果関係あり></p> <p>爪感染^{*1a} 1(5.3)</p> <p>子宮癌 1(5.3)</p>	<p><因果関係なし></p> <p>緑内障^{*1b} 1(5.3)</p> <p>眼出血^{*1b} 1(5.3)</p> <p>視力低下^{*1c} 1(5.3)</p> <p>白質病変^{*1c} 1(5.3)</p> <p><因果関係あり></p> <p>—</p>
投与中止に至った有害事象	0	0
死亡	0	0

*1：a~dそれぞれ同一症例

20 国内一般臨床試験(ABO血液型不適合生体腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制)¹⁵⁾

15) IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要(全薬工業株式会社社内資料)(承認時評価資料)

(1) 目的

ABO血液型不適合生体腎移植前の脱感作療法(抗体関連型拒絶反応の抑制)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(抗A抗B血液型抗体)による急性抗体関連型拒絶反応の抑制が可能であることを確認する。(多施設共同非ランダム化オープンラベル試験)

(2) 対象患者

ABO血液型不適合腎移植が計画されている末期腎不全(慢性腎臓病の病期が第4期、第5期)患者20例

■患者背景

		登録症例	FAS解析集団	PPS解析集団
症例数		20	18	17
レシピエント 年齢(歳)	平均値	42.3	42.2	41.3
	標準偏差	11.7	12.3	12.1
	中央値	45.5	45.5	45
	最小値	23	23	23
	最大値	59	59	59
レシピエント 性別	男	症例数	12	10
		割合(%)	60.0	55.6
	女	症例数	8	8
		割合(%)	40.0	44.4
レシピエント 血液型	A	症例数	7	6
		割合(%)	35.0	33.3
	B	症例数	6	5
		割合(%)	30.0	27.8
	O	症例数	7	7
		割合(%)	35.0	38.9
レシピエント 身長(cm)	平均値	163.5	162.9	163.8
	標準偏差	9.8	10.2	9.8
	中央値	165	164.5	165
	最小値	147	147	147
	最大値	180	180	180
レシピエント 体重(kg)	平均値	64.6	62.7	63.6
	標準偏差	17.3	16.5	16.5
	中央値	66	64	65
	最小値	40	40	40
	最大値	95	95	95

4. 効能又は効果(抜粋)

- 下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植
- 下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植

■患者背景(続き)

			登録症例	FAS解析集団	PPS解析集団
レシピエント 腎不全ステージ (期)	IV	症例数	1	1	1
		割合(%)	5.0	5.6	5.9
	V	症例数	19	17	16
		割合(%)	95.0	94.4	94.1
ドナー 同意取得時 の年齢(歳)	平均値		56.5	56.2	56.4
	標準偏差		8.4	8.4	8.6
	中央値		56	56	57
	最小値		43	43	43
	最大値		76	76	76
ドナー 性別	男	症例数	8	8	7
		割合(%)	40.0	44.4	41.2
	女	症例数	12	10	10
		割合(%)	60.0	55.6	58.8
ドナー 血液型	A	症例数	8	7	6
		割合(%)	40.0	38.9	35.3
	B	症例数	4	3	3
		割合(%)	20.0	16.7	17.6
	AB	症例数	8	8	8
		割合(%)	40.0	44.4	47.1
レシピエント 輸血歴	有	症例数	4	4	4
		割合(%)	20.0	22.2	23.5
	無	症例数	15	13	12
		割合(%)	75.0	72.2	70.6
	不明	症例数	1	1	1
		割合(%)	5.0	5.6	5.9
レシピエント 透析歴	有	症例数	13	12	11
		割合(%)	65.0	66.7	64.7
	無	症例数	7	6	6
		割合(%)	35.0	33.3	35.3
レシピエント CMV抗体	陽性	症例数	17	16	15
		割合(%)	85.0	88.9	88.2
	陰性	症例数	3	2	2
		割合(%)	15.0	11.1	11.8
レシピエント 既往歴の有無	有	症例数	7	7	7
		割合(%)	35.0	38.9	41.2
	無	症例数	13	11	10
		割合(%)	65.0	61.1	58.8
レシピエント 合併症の有無	有	症例数	20	18	17
		割合(%)	100	100	100
	無	症例数	0	0	0
		割合(%)	0	0	0

(3) 投与方法

1) 脱感作療法(抗体関連型拒絶反応の抑制)

腎移植28日前からミコフェノール酸 モフェチル及びプレドニゾロン又はメチルプレドニゾロンの投与を開始し、シクロスポリンを腎移植1日前から、又はタクロリムスを腎移植2日前から投与した。

リツキシマブは腎移植14日前、及び1日前に375mg/m²/回を投与した。

抗血液型抗体価に応じ、腎移植前は原則4回まで血漿交換を施行することとした。

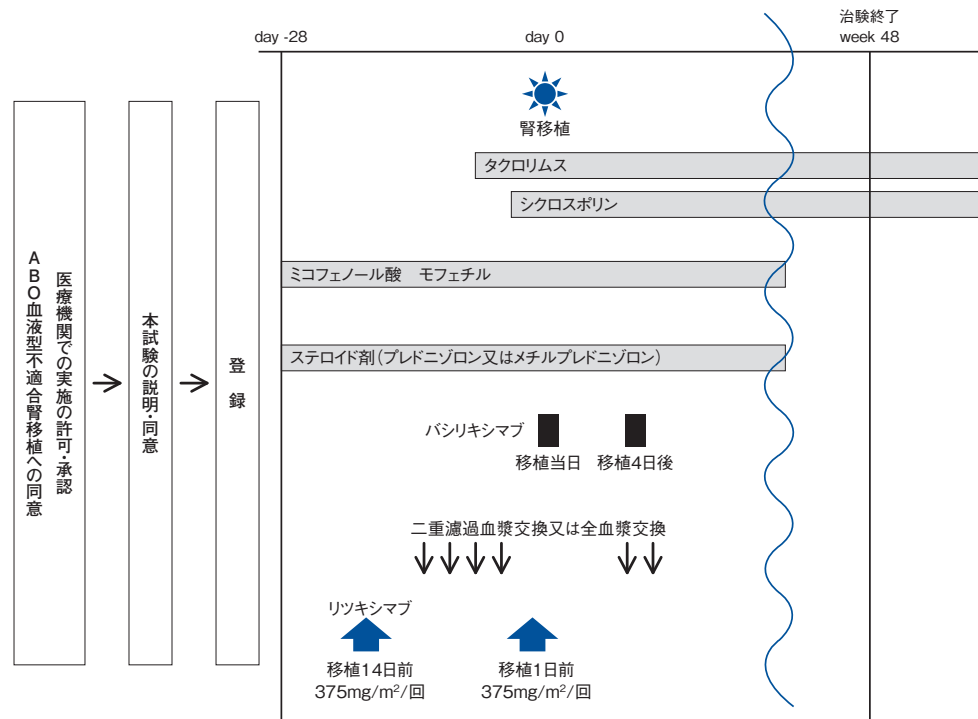
2) 腎移植当日

各医療機関の免疫抑制プロトコルに従い、プレドニゾン又はメチルプレドニゾン、バシリキシマブ、ミコフェノール酸 モフェチル、タクロリムス又はシクロスポリン等を投与した。

3) 腎移植後の免疫抑制療法

各医療機関の免疫抑制プロトコルに従った。

抗血液型抗体価の上昇を認める場合には、腎移植後は原則2回まで血漿交換を施行することとした。



(4) 評価項目

主要評価項目：腎移植日 (day 0) から起算して移植4週後 (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

(5) 解析計画

主要評価項目はper protocol set (以下、PPS解析対象集団) について評価を行い、参考として full analysis set (以下、FAS解析対象集団) についても評価を行った。また、副次評価項目は PPS解析対象集団及びFAS解析対象集団について評価を行った。

(6) 臨床効果

本試験では、ABO血液型不適合腎移植患者20例が登録され、リツキシマブが1回以上投与され、腎移植を実施した18例をFAS解析対象集団とし、登録された20例のうち、選択基準・除外基準に適合し、移植直前の抗A抗B血液型抗体価(IgG)が32倍以下であり、リツキシマブを本治験実施計画書どおりに2回投与し、腎移植を行った17例をPPS解析対象集団とした。

主要評価項目である「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」は、PPS解析対象集団17例で100% (95%信頼区間: 80.5~100%)、参考のFAS解析対象集団18例で100% (95%信頼区間: 81.5~100%)であった。

■有効性の結果

評価項目		評価時期	【参考】FAS解析対象集団 (n=18)		PPS解析対象集団 (n=17)	
			例数*1	割合*2 (95%信頼区間)	例数*1	割合*2 (95%信頼区間)
主要評価項目	抗血液型抗体による抗体関連型拒絶反応無発現率*3	移植4週間後	18例	100% (81.5~100%)	17例	100% (80.5~100%)
		腎生着率				
副次評価項目		移植24週間後	18例	100% (81.5~100%)	17例	100% (80.5~100%)
		移植48週間後	18例	100% (81.5~100%)	17例	100% (80.5~100%)
	拒絶反応無発現率*4	移植24週間後	17例	94.4% (72.7~99.9%)	16例	94.1% (71.3~99.9%)
		移植48週間後	17例	94.4% (72.7~99.9%)	16例	94.1% (71.3~99.9%)
	生存率	移植24週間後	18例	100% (81.5~100%)	17例	100% (80.5~100%)
		移植48週間後	18例	100% (81.5~100%)	17例	100% (80.5~100%)

*1 例数は、抗A抗B血液型抗体による抗体関連型拒絶反応を認めない症例数、移植腎が生着した症例数、拒絶反応を認めない症例数、及び生存を認めた症例数を示す。

*2 95%信頼区間の算出はClopper-Pearson法による。

*3 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。

*4 抗HLA抗体に起因する抗体関連型拒絶反応が1例で発現した。

(7) 有害事象

副作用は、安全性解析対象集団20例中18例(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%)であり、Grade 3の副作用は、サイトメガロウイルス感染が2例(10.0%)、小腸出血、十二指腸潰瘍、尿路感染、帯状疱疹、血圧上昇、上気道の炎症がそれぞれ1例(5.0%)に発現した。

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。

本試験において死亡例は認められなかった。

■いずれかの期間で発現率10%以上の副作用一覧

例数(%)

事象名	リツキシマブ 投与前 (n=20)	リツキシマブ 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 12週後以降 (n=18)
感染症および寄生虫症				
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)
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
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
口腔咽頭不快感	0	2(10)	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。

本試験は、DSA陽性・抗HLA抗体陽性の生体腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に対する本剤の有用性の確認及びタクロリムス水和物の用法・用量変更^{*}を目的に行われましたが、本総合製品情報概要では本剤に関する内容のみを紹介します。

21 国内臨床第Ⅲ相試験 (DSA陽性・抗HLA抗体陽性の生体腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制)¹⁶⁾

16) 抗ドナー抗体陽性・抗HLA抗体陽性の生体腎移植の抗体関連型拒絶反応抑制国内臨床試験の概要 (全薬工業株式会社社内資料) (承認時評価資料)

(1) 目的

抗ドナー特異的抗体 (donor-specific antibody : DSA) 陽性・ヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen : HLA) に対する抗体 (抗HLA抗体) 陽性の生体腎移植患者に対し、腎移植前の脱感作 (抗体関連型拒絶反応の抑制) でリツキシマブを投与し、DSA・抗HLA抗体が消失又は低下することで移植が実施可能となることを確認する。

(2) 対象患者

DSA陽性・抗HLA抗体陽性の生体腎移植患者 (最大解析対象集団 : 24例、治験実施計画書に適合した解析対象集団 : 19例、安全性解析対象集団 : 24例)

1) レシピエントの主な選択基準

- ・ 生体腎移植が計画された日本人のレシピエント
- ・ 登録時まで補体依存性細胞傷害クロスマッチ (T細胞 / B細胞、complement-dependent cytotoxicity crossmatch、以下、CDCXM) 又はフローサイトメトリッククロスマッチ (T細胞 / B細胞、flow cytometry crossmatch、以下、FCXM) のいずれかが陽性であることが判明したレシピエント、又はDSA陽性が確認されたレシピエント
- ・ 本治験参加への同意取得時の年齢が満16歳以上、満75歳未満のレシピエント
- ・ 以下の①から③に該当する、腎臓以外の主要臓器の機能が保持されていたレシピエント
 - ① 血液 : 以下に該当するレシピエント
 - ・ 好中球数 $\geq 1.5 \times 10^3 / \mu\text{L}$
 - ・ 血小板数 $\geq 10.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$
 - ・ ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{g/dL}$
 - ② 肝臓 : 以下に該当するレシピエント
 - ・ AST $\leq 3.0 \times$ 実施医療機関の施設基準値上限
 - ・ ALT $\leq 3.0 \times$ 実施医療機関の施設基準値上限
 - ・ 総ビリルビン $\leq 2.0 \text{mg/dL}$ ($34 \mu\text{mol/L}$)
 - ③ 心臓・肺の機能が保持されていると判断されたレシピエント
- ・ 少なくとも12ヵ月以上生存・観察が可能と推定されたレシピエント

2) ドナーの主な選択基準

- ・ The Consensus Statement of the Amsterdam Forum (2004年)、生体腎移植ガイドライン (日本移植学会)、生体腎移植のドナーガイドライン (日本移植学会及び日本臨床腎移植学会) 及び日本移植学会倫理指針に則り、各実施医療機関で運用されているドナーの選択・除外基準により、選択されたドナー
- ・ 本治験に必要な検査^{**1}のため採血することに文書で同意したドナー

3) レシピエントの主な除外基準

- ・悪性腫瘍の病歴を有していたレシピエント
- ・慢性及び／又は活動性の感染症を認めたレシピエント
- ・中枢神経系に障害のあったレシピエント
- ・凝固障害の既往を有する又は抗凝固療法を必要とし、腎生検の実施が困難と判断されたレシピエント
- ・登録前6ヵ月以内に虚血性心疾患、脳血管障害を発症したことのあるレシピエント又は末梢動脈病変のあったレシピエント
- ・登録前28日以内に外科手術を受けたレシピエント

※1：移植前のHLAタイピング検査、CDCXM及びFCXM検査

■患者背景

1) レシピエントの患者背景と原疾患

項目	分類/統計量	FAS (N=24)
性別	男	8例 (33.3%)
	女	16例 (66.7%)
同意取得時年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	47.9 (13.1)
	中央値 (最小値, 最大値)	49.0 (18, 70)
ABO血液型	A	9例 (37.5%)
	B	9例 (37.5%)
	O	4例 (16.7%)
	AB	2例 (8.3%)
Rh血液型	+	24例 (100.0%)
	-	0例
同意取得時身長 (cm)	平均値 (標準偏差)	159.4 (10.6)
	中央値 (最小値, 最大値)	159.5 (131, 176)
同意取得時体重 (kg)	平均値 (標準偏差)	60.9 (18.6)
	中央値 (最小値, 最大値)	60.0 (30, 115)
リツキシマブ規定投与量 (mg/回)	平均値 (標準偏差)	606.4 (101.0)
	中央値 (最小値, 最大値)	606.5 (392, 834)
既往疾患の有無	有	6例 (25.0%)
	無	18例 (75.0%)
併存疾患の有無	有	23例 (95.8%)
	無	1例 (4.2%)
透析歴	有	14例 (58.3%)
	無	10例 (41.7%)
	不明	0例
透析期間 (ヵ月) *1	平均値 (標準偏差)	69.0 (67.8)
	中央値 (最小値, 最大値)	36.5 (3, 191)
原疾患 *2	IgA腎症	3例 (12.5%)
	糖尿病性腎症	3例 (12.5%)
	ループス腎炎	2例 (8.3%)
	抗糸球体基底膜抗体病	2例 (8.3%)
	腎硬化症	2例 (8.3%)
	先天性嚢胞性腎疾患	2例 (8.3%)
	巣状分節性糸球体硬化症	2例 (8.3%)
	慢性糸球体腎炎	2例 (8.3%)
	アルポート症候群	1例 (4.2%)
	自己免疫性腎炎	1例 (4.2%)
	腎形成不全	1例 (4.2%)
	妊娠高血圧	1例 (4.2%)
	不明	2例 (8.3%)

*1：透析歴有の被験者 (14例) における透析期間

*2：Preferred term (MedDRA/J Ver24.0)

略語：IgA, 免疫グロブリンA

2) ドナーの背景

項目	分類/統計量	FAS (N=24)
性別	男	14例 (58.3%)
	女	10例 (41.7%)
年齢(歳)	平均値(標準偏差)	58.9(10.2)
	中央値(最小値, 最大値)	60.5(41, 79)
ABO血液型	A	6例 (25.0%)
	B	5例 (20.8%)
	O	10例 (41.7%)
	AB	3例 (12.5%)
Rh血液型	+	24例 (100.0%)
	-	0例
	不明	0例

3) 抗体産生リスクに関する背景情報

項目	分類/統計量	FAS (N=24)
輸血歴	有	10例 (41.7%)
	無	14例 (58.3%)
	不明	0例
妊娠歴*1	有	13例 (54.2%)
	無	11例 (45.8%)
移植歴	有	4例 (16.7%)
	無	20例 (83.3%)
	不明	0例
移植回数(回)*2	平均値(標準偏差)	1.3(0.5)
	中央値(最小値, 最大値)	1.0(1, 2)
T細胞クロスマッチ	CDC+, FCXM+	0例
	CDC+, FCXM-	0例
	CDC-, FCXM+	9例 (37.5%)
	CDC-, FCXM-	15例 (62.5%)
B細胞クロスマッチ	CDC+, FCXM+	2例 (8.3%)
	CDC+, FCXM-	0例
	CDC-, FCXM+	13例 (54.2%)
	CDC-, FCXM-	9例 (37.5%)
LABScreen PRA	陽性	16例 (66.7%)
	陰性	8例 (33.3%)
DSAの有無	有	21例 (87.5%)
	無	3例 (12.5%)
抗MICA抗体	陽性	9例 (37.5%)
	陰性	15例 (62.5%)
抗non-HLA抗体検査	有	24例 (100.0%)
	無	0例
レシピエントとドナーの関係性	血縁者	11例 (45.8%)
	夫婦以外の非血縁者	0例
	夫婦	13例 (54.2%)
血液型の組み合わせ	適合(一致, 不一致)	19例 (79.2%)
	不適合	5例 (20.8%)

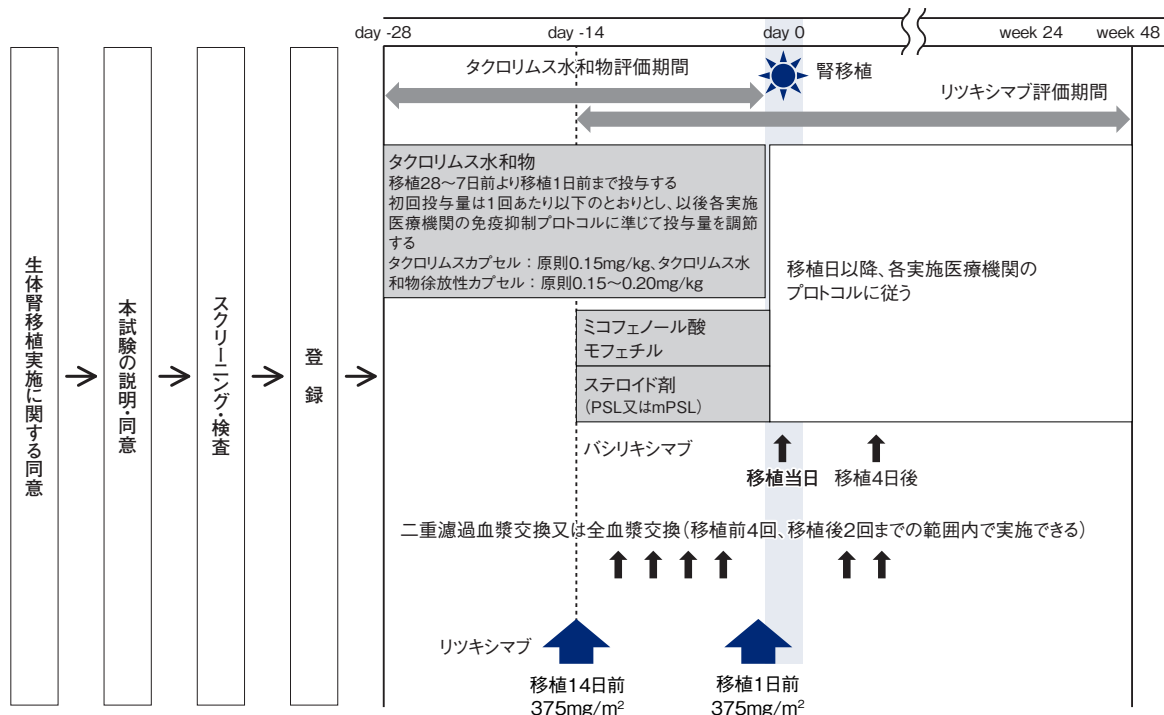
*1：男性は「無」に含めた。

*2：移植歴有りの被験者(4例)における回数。

略語：DSA, 抗ドナー特異的抗体; HLA, ヒト白血球抗原; LABScreen PRA, 抗HLA抗体検査; MICA, 主要組織適合遺伝子複合体クラスII関連鎖A; non-HLA, 非ヒト白血球抗原; PRA, パネル反応性抗体

(3) 投与方法

本治験は、オープンラベル、非ランダム化、多施設共同、臨床第Ⅲ相試験として実施した。



スクリーニングを経て本治験に登録後、脱感作(抗体関連型拒絶反応の抑制)として以下の治験薬及び併用薬剤・併用治療による処置を行った。各被験者については、腎移植日をday 0として最大48週(day 336)が経過した日まで追跡した。

I. 治験薬

リツキシマブ：移植14日前(day -14)及び1日前(day -1)に375mg/m²/回を原則合計2回投与した。

タクロリムス水和物：[タクロリムススチン]

移植28～7日前より移植1日前まで1日2回経口投与した。初回投与量は原則1回0.15mg/kgとし、以後、各実施医療機関の免疫抑制プロトコルに準じて投与量を調節した。

[タクロリムス水和物徐放性カプセル]

移植28～7日前より移植1日前まで1日1回朝経口投与した。初回投与量は原則1回0.15～0.20mg/kgとし、以後、各実施医療機関の免疫抑制プロトコルに準じて投与量を調節した。

II. 併用薬剤・併用治療

ミコフェノール酸 モフェチル

(mycophenolate mofetil、以下、MMF)：移植14日前より1,500mg/日を投与した。

プレドニゾン又はメチルプレドニゾン：移植14日前よりプレドニゾン換算10mg/日を投与した。

血漿交換：移植前は4回まで実施可能とした。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

<効能共通>

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。

・臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療

初回投与：最初の1時間は25mg/時とし、患者の状態を十分に観察しながら、次の1時間は100mg/時、その後は最大200mg/時までを目安とすること。

2回目以降：初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始できる。

<臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制>

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

・腎移植の場合は、移植術2週間以上前及び1日前に2回点滴静注する。

腎移植は、各実施医療機関の手技、手法及び術後管理により実施し、移植後の免疫抑制療法は、バシリキシマブ(遺伝子組換え)(basiliximab、以下、BXM)を移植当日(移植前)及び移植4日後に20mg/回を投与及び移植後の血漿交換の実施可能回数を2回までとしたほかは、各実施医療機関の免疫抑制プロトコルに従い実施した。

■リツキシマブの投与状況

リツキシマブは、24例に投与され、2回(移植14日前及び1日前)投与した被験者は14例(58.3%)、1回(移植14日前)のみ投与した症例は10例(41.7%)であった。各回とも実施計画書で規定された量(375mg/m²/回)が投与された。

項目	分類	FAS (N=24) *1	
		移植14日前	移植1日前
各回の投与完了状況	規定投与量の投与完了例	24(100.0%)	14(100.0%)
	規定投与量の投与未完了例	0	0
各回の投与状況	規定どおり*2	23 (95.8%)	12 (85.7%)
	規定外	1 (4.2%)*3	2 (14.3%)*4

*1：例数(割合)

*2：当該Visitの間で投与中止、一時中断、速度維持、又は減速が一度も発生しなかった被験者

*3：リツキシマブ投与中にそう痒が発現したため、減速で投与された。

*4：リツキシマブ投与中に1例で低血圧、別の1例で高血圧が発現したため、いずれも投与速度を上げることなく維持された。

■タクロリムス水和物の投与状況

項目	分類/統計量	合計*1 (N=24)
タクロリムス水和物投与期間(日)*2	平均値(標準偏差)	10.2(5.2)
	中央値(最小値, 最大値)	7.0(4, 28)
タクロリムス水和物1日平均投与量(mg/日)*3	平均値(標準偏差)	8.30(3.13)
	中央値(最小値, 最大値)	8.73(4.1, 14.8)
タクロリムス水和物総投与量(mg)	平均値(標準偏差)	83.4(54.0)
	中央値(最小値, 最大値)	65.5(34, 262)

*1：例数(割合)

*2：タクロリムス水和物最終投与日 - タクロリムス水和物初回投与日 + 1

*3：タクロリムス水和物総投与量 / タクロリムス水和物投与期間

タクロリムスカプセルの用法及び用量(抜粋)

<腎移植の場合>

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与し、以後、徐々に減量する。維持量は1回0.06mg/kg、1日2回経口投与を標準とするが、症状に応じて適宜増減する。

タクロリムス水和物徐放性カプセルの用法及び用量(抜粋)

<腎移植の場合>

通常、初期にはタクロリムスとして0.15~0.20mg/kgを1日1回朝経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減する。

ミコフェノール酸 モフェチルの用法及び用量(抜粋)

○腎移植における拒絶反応の抑制

成人：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回1,000mgを1日2回12時間毎に食後経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日3,000mgを上限とする。

(4) 評価項目

主要評価項目：既報⁴⁵⁾の腎生着率を更新して得られた移植24週後(day 168)時点の腎生着率^{※2}

副次的評価項目：腎移植日(day 0)から起算して移植24週後(day 168)時点及び移植48週後(day 336)時点の抗体関連型拒絶反応(antibody mediated rejection、以下、ABMR)の無発現率、腎生着率、生存率 等

安全性評価項目：有害事象

※2：生着の定義：廃絶を認めないことと定義し、以下のiからivを全て満たす場合

- i. 解析時点より前のVisitで本治験を中止していない、及び生存している。
- ii. 移植日以降から解析時点までの全てのクレアチニン値が5.0mg/dL未満である。
- iii. 移植日以降から解析時点までに透析を実施していない。
- iv. 解析時点のVisit内で1回以上クレアチニン値の測定を行い、生着と判定されている。ただし、移植24週後のクレアチニン値の測定が未実施の被験者は、(移植日+252日)以降(移植36週後Visit開始日)で生着が確認できている場合、移植24週後も生着として扱った。

(5) 解析計画

Lefaucheur Cらの報告⁴⁵⁾から事前分布としてベータ分布Beta(38, 5)を設定し、本治験の移植24週後時点の腎生着率についてベイズ推定を行った。Lefaucheur Cらの報告⁴⁵⁾から推定された既存抗HLA抗体又はDSA陽性例の移植6ヵ月後時点の腎生着率88.4%(38例/43例、95%信頼区間:74.9、96.1%)に基づき、95%信頼区間下限の74.9%を下回る確率が5%未満で有効と定義した場合の必要症例数は21例で、被験者の脱落等を10%と見込み、目標被験者数を23例と算出した。

本治験に登録され、リツキシマブが1回以上投与された被験者の集団を最大解析対象集団(Full analysis set : FAS)とし、有効性の解析が行われた。

各評価項目の検定方法は以下のとおりであった。

評価項目	検定方法
主要評価項目	Lefaucheur Cらの報告 ⁴⁵⁾ により事前分布としてベータ分布Beta(38, 5)を設定し、本治験の移植24週後 ^{※3} の腎生着率の分布を解析対象被験者数n例、生着被験者数k例の二項分布として、事前分布を更新し推定した事後分布の確率密度分布を描写した。さらに、移植24週後の腎生着率の事後分布の最頻値、95%信用区間及び移植24週後の腎生着率が既報 ⁴⁵⁾ の95%信頼区間下限の74.9%を下回る確率を算出し、5%未満で有効と定義した。
副次的評価項目	移植24週後時点 ^{※3} 及び移植48週後時点 ^{※3} の腎生着率、ABMR無発現率、生存率をそれぞれ算出した。また、各項目は移植24週後時点 ^{※3} 及び移植48週後時点 ^{※3} の累積比率、及び二重対数変換を利用したGreenwood公式を用いて両側95%信頼区間を算出した。なお、ABMR無発現率は、ABMR発現をイベントとして、日数と累積ABMR無発現率のKaplan-Meierプロットを作成した。

※3：移植24週後及び移植48週後の解析時点は、それぞれのVisitのクレアチニン値測定日とした(解析時点のVisit内で複数回クレアチニン値が測定されている場合は、移植日をday 1としてday 169又はday 337に最も近い検査日とした)。

リツキシマブが1回以上投与された被験者の集団を安全性解析対象集団(Safety analysis set : SAS)とし、安全性の解析が行われた。

(6) 有効性

1) 既報⁴⁵⁾の腎生着率を更新して得られた移植24週後(day 168)時点の腎生着率(主要評価項目)

既報⁴⁵⁾の腎生着率を更新して得られた移植24週後(day 168)時点の腎生着率の最頻値は90.8% (95%信用区間: 81.3%、95.6%)で、移植24週後時点の生着率の真値が既報⁴⁵⁾の95%信頼区間下限である74.9%を下回る確率は0.1%であり、事前に規定された事後確率の閾値である5%を下回った。

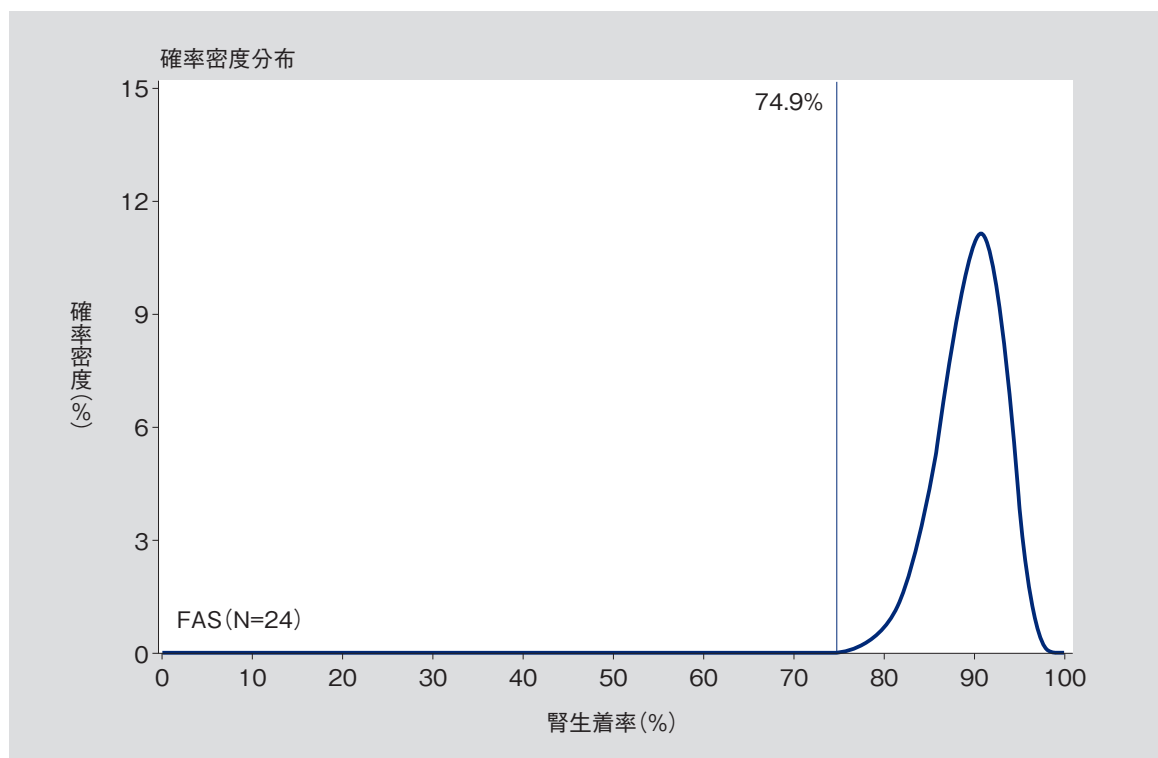
■腎移植日(day 0)から起算して、移植24週後(day 168)時点における腎生着率及び既報の腎生着率を更新して得られた移植24週後(day 168)時点の腎生着率(FAS)

項目	分類	結果
観測値	生着例(例数)	22
	廃絶例又は治験中止例(例数)	2
	n(例数)	24
	95%信頼区間*1	[73.0%; 99.0%]
事前分布 beta (a, b)*2	a	38
	b	5
事後分布	腎生着率の最頻値(%)	90.8
	95%信用区間	[81.3%; 95.6%]
	閾値74.9%を下回る確率(%)	0.1

*1 : Clopper-Pearson

*2 : 事前分布はLefaucheur Cらの報告⁴⁵⁾を基に設定した。

■移植24週後時点の腎生着率の事後分布(FAS)



2) 腎移植日(day 0)から起算して、移植24週後(day 168)時点及び移植48週後(day 336)時点における腎生着率(副次的評価項目)

移植腎が廃絶した被験者は認めず、治験中止が2例であったことから、腎移植日から移植24週後時点の腎生着率は91.7%(22例/24例、95%信頼区間：73.0%、99.0%)、48週後時点の腎生着率は91.7%(22例/24例、95%信頼区間：73.0%、99.0%)であった。なお、治験を中止した2例の理由は、「選択基準を満たさない又は除外基準に該当したため」が1例、「重篤な有害事象又は併存疾患の増悪等により、治験継続が困難であると判断されたため」が1例であり、いずれも移植前に治験を中止した。

腎移植実施例における移植48週後(day 336)時点の累積腎生着率は100.0%(95%信頼区間：100.0%、100.0%)であった。

■腎移植日(day 0)から起算して、移植24週後(day 168)時点及び移植48週後(day 336)時点における腎生着率(FAS)

項目		移植24週後(day 168)時点		移植48週後(day 336)時点	
		例数(割合)	95%信頼区間	例数(割合)	95%信頼区間
腎生着率 (N=24)	生着	22(91.7%)	[73.0%; 99.0%]*1	22(91.7%)	[73.0%; 99.0%]*1
	治験中止	2(8.3%)	[1.0%; 27.0%]*1	2(8.3%)	[1.0%; 27.0%]*1
	廃絶	0	[0.0%; 14.2%]*1	0	[0.0%; 14.2%]*1
腎移植実施例における累積腎生着率(N=22)		—	—	22(100.0%)	[100.0%; 100.0%]

*1：Clopper-Pearson

3) 腎移植日(day 0)から起算して、移植24週後(day 168)時点及び移植48週後(day 336)時点のABMRの無発現率(副次的評価項目)

腎移植が実施された22例の腎移植日から24週後及び48週後時点のABMR無発現率及び累積ABMR無発現率を示した。腎移植日から24週後に3例、腎移植日から48週後では4例でABMRの発現を認め、移植24週後及び移植48週後のABMRの無発現率は、それぞれ86.4%(19例/22例、95%信頼区間：65.1%、97.1%)及び81.8%(18例/22例、95%信頼区間：59.7%、94.8%)であった。累積ABMR無発現率は、腎移植日から24週後が86.4%(95%信頼区間：63.4%、95.4%)、腎移植日から48週後が81.6%(95%信頼区間：58.0%、92.7%)であった。

■腎移植日(day 0)から起算して、移植24週後(day 168)時点及び移植48週後(day 336)時点のABMRの無発現率及び累積ABMR無発現率(FAS)

項目	移植24週後(day 168)時点	移植48週後(day 336)時点
N	22例	22例
ABMR発現例数	3例	4例 ^{*1}
ABMRが発現しなかった被験者数 ^{*2}	19例	18例
腎移植実施被験者数	22例	22例
移植後から評価時点までに中止した被験者数 (ABMR発現例を除く)	0例	0例
ABMR無発現率	86.4%	81.8%
ABMR無発現率の95%信頼区間 ^{*3}	[65.1%; 97.1%]	[59.7%; 94.8%]
累積ABMR無発現率 ^{*4}	86.4%	81.6%
累積ABMR無発現率の95%信頼区間 ^{*4}	[63.4%; 95.4%]	[58.0%; 92.7%]

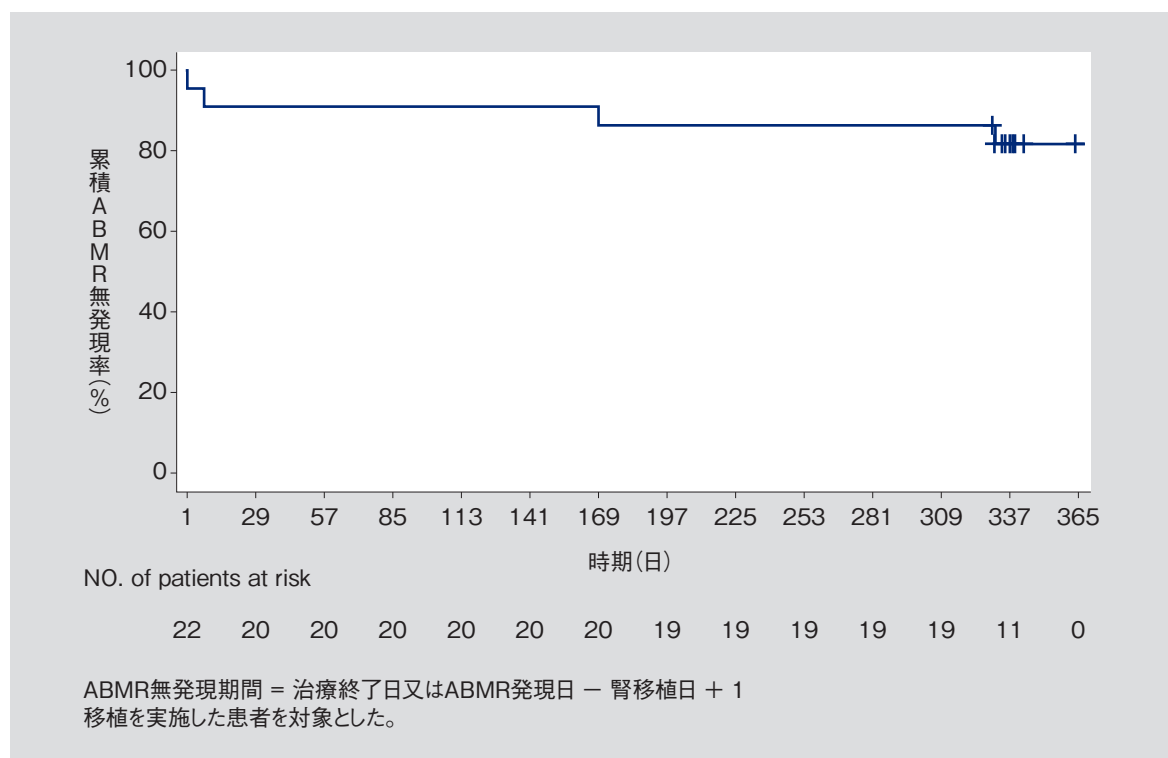
*1：ABMR発現被験者には、ABMRの発現以外で移植後48週時点までに中止した被験者は含まない。

*2：ABMRが発現しなかった被験者には生検未実施例を含む。

*3：Clopper-Pearson

*4：移植24週後の時点は腎移植後176日時点、移植48週後の時点は腎移植後344日時点とし、腎移植を実施した被験者を対象とした。

■累積ABMR無発現率(FAS)



略語：ABMR, 抗体関連型拒絶反応

4) 腎移植日(day 0)から起算して、移植24週後(day 168)時点及び移植48週後(day 336)時点の生存率
(副次的評価項目)

腎移植日から24週後及び腎移植日から48週後の生存率は、いずれも100.0%(95%信頼区間：85.8%、100.0%)であった。FASの24例の腎移植日から24週後及び腎移植日から48週後の累積生存率は、いずれも100.0%(95%信頼区間：100.0%、100.0%)であった。

■腎移植日(day 0)から起算して、移植24週後(day 168)時点及び移植48週後(day 336)時点の生存率
及び累積生存率(FAS)

項目	移植24週後(day 168)時点	移植48週後(day 336)時点
生存例数*1	24例	24例
各時点までに治験を中止した被験者数	2例	2例
生存率	100.0%	100.0%
生存率の95%信頼区間*2	[85.8%; 100.0%]	[85.8%; 100.0%]
累積生存率*3	100.0	100.0
累積生存率の95%信頼区間*3,4	[100.0; 100.0]	[100.0; 100.0]

*1：生存例には、移植24週後時点までに死亡が確認されずに治験を中止した被験者を含む。

*2：Clopper-Pearson

*3：移植24週後の時点は腎移植後176日時点、移植48週後の時点は腎移植後344日時点とし、腎移植を実施した被験者22例を対象とした。

*4：Greenwood

(7) 有害事象

本治験に登録され、リツキシマブが1回以上投与された24例を安全性の解析対象(SAS)とした。

有害事象	例数(%)	
	24(100.0)	
10%以上の被験者に発現した有害事象	下痢	12(50.0)
	嘔吐	12(50.0)
	処置による疼痛	11(45.8)
	背部痛	10(41.7)
	貧血	10(41.7)
	悪心	8(33.3)
	口内炎	7(29.2)
	そう痒症	7(29.2)
	腹痛	6(25.0)
	尿路感染	6(25.0)
	発熱	5(20.8)
	頭痛	5(20.8)
	不眠症	5(20.8)
	低カルシウム血症	5(20.8)
	蕁麻疹	5(20.8)
	便秘	4(16.7)
	高血圧	4(16.7)
	高血糖	4(16.7)
	高脂血症	4(16.7)
	白血球数減少	4(16.7)
	疼痛	3(12.5)
	咳嗽	3(12.5)
	血尿	3(12.5)
	高カリウム血症	3(12.5)
	糖尿病	3(12.5)
	CMV 検査陽性	3(12.5)
Grade 3以上の有害事象	17 (70.8)	
2例以上の被験者に発現したGrade 3以上の有害事象	貧血	6(25.0)
	処置による疼痛	4(16.7)
	高血糖	3(12.5)
	高血圧	2 (8.3)
	好中球数減少	2 (8.3)
重篤な有害事象	12 (50.0)	
内訳	後腹膜出血	1 (4.2)
	口内炎	1 (4.2)
	発熱*	1 (4.2)
	アデノウイルス感染*	1 (4.2)
	急性腎盂腎炎*	1 (4.2)
	腎盂腎炎*	1 (4.2)
	リンパ嚢腫	1 (4.2)
	動脈瘤破裂	1 (4.2)
	処置後出血	1 (4.2)
	尿管損傷	1 (4.2)
	腹膜透析合併症	1 (4.2)
	巣状分節性糸球体硬化症	1 (4.2)
	腎機能障害	1 (4.2)
	腎血管障害	1 (4.2)
	月経中間期出血	1 (4.2)
	卵巣嚢胞	1 (4.2)
	アナフィラキシーショック	1 (4.2)
投与中止に至った有害事象	1 (4.2)	
内訳	肝障害*	1 (4.2)
死亡	0	

*薬物有害反応(有害事象のうち、リツキシマブとの関連性が否定できない有害事象)
MedDRA/J Ver24.0の基本語(PT)にて表記した。

ABO血液型不適合肝移植を対象とした国内臨床試験は実施されていません。
 ABO血液型不適合生体肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に対する本剤の使用法、有効性及び安全性の妥当性については、日本ABO血液型不適合移植研究会において行われた実態調査及び2013年にABO血液型不適合肝移植を実施した15施設でリツキシマブ使用に関するデータ収集が可能であった37例の公表データを根拠資料として一変申請し、承認を得ました。そのため、一部承認外の用法及び用量で本剤を使用した症例及び本邦適応外の薬剤を使用した症例が含まれていますが、承認時評価資料のため、掲載しています。

22 国内使用実態調査 (ABO血液型不適合生体肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制)⁴⁶⁾

46) 江川ら：移植. 50：62(2015) (承認時評価資料：ABO血液型不適合生体肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に関する国内使用実態調査)
 本論文の一部の著者は、中外製薬株式会社から研究資金を受領していた。

(1) 目的

2013年に日本の医療機関において実施されたABO血液型不適合生体肝移植について後方視的に解析を行い、有効性及び安全性を評価し、リツキシマブのABO血液型不適合生体肝移植における標準的な用法及び用量について検討する。

(2) 対象患者

日本肝移植研究会レジストリに登録され、2013年に血液型不適合肝移植が実施された施設のうち、15施設より移植前にリツキシマブを投与した37例

■患者背景

		成人症例	小児症例
		例数(%)	例数
		33例	4例
性別	男性	18例(55%)	0例
	女性	15例(45%)	4例
移植時年齢 ^{*1}		53歳 (19～68歳)	3歳 (1歳3ヵ月～5歳3ヵ月)
身長 ^{*1}		164.5cm (138.5～178.0cm)	89.5cm (71.6～110.4cm)
体重 ^{*1}		67.8kg (38.0～95.5kg)	14.1kg (8.5～20.6kg)
体表面積 ^{*1}		1.74m ² (1.203～2.056m ²)	0.573m ² (0.395～0.787m ²)
原疾患	肝細胞がん/肝がん ^{*2}	12例(36%)	0例
	B型肝硬変	4例(12%)	0例
	C型肝硬変	6例(18%)	0例
	その他	11例(33%) ^{*3}	4例 ^{*4}
術前状態 ^{*5}	入院管理	11例(33%)	1例
	自宅待機	22例(67%)	3例
術前MELD score ^{*1}		14(9～32)	—
レシピエント血液型	A型	9例(27%)	1例
	B型	10例(30%)	1例
	AB型	0例(—)	0例
	O型	14例(42%)	2例

■患者背景(続き)

		成人症例	小児症例
		例数(%)	例数
		33例	4例
ドナー年齢 ^{*1}		42歳 (21~59歳)	35.5歳 (30~46歳)
ドナー続柄	親子 夫婦 兄弟・姉妹 その他	17例(52%) 11例(33%) 3例(9%) 2例(6%) ^{*6}	4例 0例 0例 0例
ドナー血液型	A型 B型 AB型 O型	14例(42%) 8例(24%) 11例(33%) 0例(-)	2例 0例 2例 0例
移植術前IgM抗体価		96倍 ^{*7} (8~512倍)	80倍 (16~128倍)
移植術前IgG抗体価		128倍 (2~8,000倍)	1.5倍 (0~32倍)
リツキシマブ投与前の B細胞割合 ^{*1}		10.7% ^{*8} (2.0~25.6%)	42.4% (20.3~52.5%)

*1 中央値(範囲)

*2 肝細胞がん/肝がんの原因はB型肝炎2例、C型肝炎が8例、アルコール性肝炎及びB型肝炎が1例、アルコール性肝炎が1例

*3 自己免疫性肝炎、多発性肝嚢胞、原発性硬化性胆管炎、Budd-Chiari、再移植、原発性胆汁性肝硬変、C型非代償性肝硬変、アルコール性脂肪性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、胆道閉鎖症、及びシトルリン血症が各1例

*4 胆道閉鎖症が3例、シトルリン血症が1例

*5 移植術前に病棟への入院が必要であった場合は「入院管理」、「ICU管理」又は「入院管理」以外の場合は「自宅待機」とした。

*6 甥、叔母が各1例

*7 測定された28例の中央値

*8 測定された23例の中央値

略語：MELD, model for end-stage liver disease

4. 効能又は効果(抜粋)

- 下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植
- 下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植

6. 用法及び用量(抜粋)

<臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療>

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

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

<臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制>

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

- ・腎移植の場合は、移植術2週間以上前及び1日前に2回点滴静注する。
- ・肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の場合は、移植術2週間以上前に1回点滴静注する。1回投与で抗体価又はB細胞数の減少が不十分な場合には、さらに1回追加投与する。

(3) 投与方法

リツキシマブ

成人症例33例のリツキシマブ初回投与量は、500mg/bodyが16例(48%)、375mg/m²が12例(36%)、300mg/bodyが4例(12%)、100mg/bodyが1例(3%)であった。リツキシマブ初回投与量が500mg/bodyの2例と300mg/bodyの1例及び100mg/bodyの1例でリツキシマブが2回投与され、残りの29例(88%)は1回投与であった。

リツキシマブの投与時期は医療機関で予め規定されており、移植術1週間前投与が1施設、2週間前投与が12施設、3週間前投与が1施設、2～4週間前投与が1施設であった。

小児4例のリツキシマブ投与量は1例が100mg/m²の2回投与、3例が375mg/m²の1回投与であった。

■成人例におけるリツキシマブ投与状況

投与状況	例数(%)
	33例
投与量	
375mg/m ²	12例(36%)
500mg/body	16例(48%)
300mg/body	4例(12%)
100mg/body	1例(3%)
初回投与日 ^{*1}	移植術14日前(7～98日前)
投与回数 ^{*1}	1回(1～2回)
規定投与日に投与	15例(45%)
規定投与日以外に投与	18例(55%)
規定投与日からの変更期間 ^{*2}	
中央値(範囲)	0日(-7～84日)
平均値±標準偏差	5.7日±16.9日

*1 中央値(範囲)

*2 実際の投与日(移植前日数)－規定投与日(移植前日数)。マイナスの日数は、リツキシマブの投与が遅れたこと、または、移植日が早まったことを意味する。

6. 用法及び用量(抜粋)

<臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療>

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

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

<臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制>

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

- ・腎移植の場合は、移植術2週間以上前及び1日前に2回点滴静注する。
- ・肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の場合は、移植術2週間以上前に1回点滴静注する。1回投与で抗体価又はB細胞数の減少が不十分な場合には、さらに1回追加投与する。

抗体関連型拒絶反応の抑制(脱感作療法、免疫抑制療法)

成人症例33例において、移植術前に22例(67%)に免疫抑制剤が投与され、使用割合はタクロリムス9例(27%)、ミコフェノール酸 モフェチル19例(58%)、ミゾリビン2例(6%)であった。

脾摘は以前に施行された患者も含めて23例(70%)に、持続注入療法は11例(33%)に施行された。術前血液浄化法は25例(76%)に行われ、施行回数の中央値は2回(0~6回)であった。

移植術後、全例に免疫抑制剤が投与され、タクロリムスが32例(97%)、シクロスポリンが1例(3%)、ミコフェノール酸 モフェチルが33例(100%)、静注免疫グロブリンが12例(36%)であった。

■成人例の抗体関連型拒絶反応の抑制(脱感作療法、免疫抑制療法)

患者数	例数(%)
	33例
脾摘の実施	23例(70%)
移植時施行	20例(61%)
以前に施行または施行済み	3例(9%)
施行せず	10例(30%)
移植術前の免疫抑制剤投与	22例(67%)
カルシニューリン阻害剤	9例(27%)
シクロスポリン	0例(-)
タクロリムス	9例(27%)
投与開始日*1	移植術の5日前(1日前~18年前初回移植時)
代謝拮抗剤	21例(64%)
ミコフェノール酸 モフェチル	19例(58%)
ミゾリビン	2例(6%)
投与開始日*1	移植術の7日前(5~15日前)
移植術前IVIG投与	0例(-)
術前血液浄化法実施回数*1	2回(0~6回)
術前血液浄化法種類	PE 25例(76%)*2
	DFPP 1例(3%)*2
抗リンパ球抗体/抗IL-2R抗体投与	0例(-)
持続注入療法の実施	11例(33%)
移植術後の免疫抑制剤投与	33例(100%)
カルシニューリン阻害剤	33例(100%)
シクロスポリン	1例(3%)
タクロリムス	32例(97%)
代謝拮抗剤	33例(100%)
ミコフェノール酸 モフェチル	33例(100%)
ミゾリビン	0例(-)
移植術後IVIG予防投与	12例(36%)
移植肝の種類	右葉グラフト 17例(52%)
	左葉グラフト 16例(48%)

*1 中央値(範囲)

*2 1例においてDFPPを2回、PEを1回施行

略語：IVIG, intravenous immunoglobulin; PE, plasma exchange(血漿交換); DFPP, double filtration plasmapheresis(二重濾過血漿交換); IL-2R, インターロイキン-2受容体

ミゾリビンの効能・効果：

- 腎移植における拒否反応の抑制
- 原発性糸球体疾患を原因とするネフローゼ症候群(副腎皮質ホルモン剤のみでは治療困難な場合に限る。また、頻回再発型のネフローゼ症候群を除く。)
- ループス腎炎(持続性蛋白尿、ネフローゼ症候群または腎機能低下が認められ、副腎皮質ホルモン剤のみでは治療困難な場合に限る。)
- 関節リウマチ(過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤さらに他の抗リウマチ薬の少なくとも1剤により十分な効果の得られない場合に限る。)

(4) 評価項目

有効性(抗体関連型拒絶反応無発現期間・無発現率及び患者の生存期間・生存率)及び安全性

(5) 解析計画

生存期間及び抗体関連型拒絶反応の発現について、Kaplan-Meier曲線を作成した。

(6) 有効性

抗体関連型拒絶反応は、成人症例33例中3例(9%)で認められ、移植術後1年時点の抗体関連型拒絶反応無発現率は91%であった。これら3例はいずれもリツキシマブの低用量(100mg/body又は300mg/body)が投与された症例であった。

移植術後1年時点の生存率は82%(27/33例)であり、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。

また、小児の4例においては、抗体関連型拒絶反応は認めず、急性拒絶反応が3例に認められたが、全例の生存を確認した。

(7) 有害事象

副作用は19例(51.4%)に認められた。2例以上に認められた副作用は、サイトメガロウイルス血症11例(29.7%)、発熱、細菌感染症がそれぞれ6例(16.2%)、ほてり、全身倦怠感(虚脱感、無力感)、血小板減少、ウイルス感染症がそれぞれ3例(8.1%)、貧血、悪寒がそれぞれ2例(5.4%)であった。

重篤な有害事象は7例に発現し、そのうち6例が死亡し、1例はGrade 3の胆嚢炎及び腹膜炎、Grade 4の血小板減少症を認めた。

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

投与中止に至った有害事象は、2023年12月時点で公表されている論文情報以外の詳細情報が入手困難なため記載していない。安全性情報については電子化された添付文書の安全性情報を参照のこと。

6. 用法及び用量(抜粋)

<臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療>

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

7. 用法及び用量に関する注意(抜粋)

<臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制>

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

- ・腎移植の場合は、移植術2週間以上前及び1日前に2回点滴静注する。
- ・肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の場合は、移植術2週間以上前に1回点滴静注する。1回投与で抗体価又はB細胞数の減少が不十分な場合には、さらに1回追加投与する。

23 国内臨床第Ⅲ相試験（腎移植における抗体関連型拒絶反応の治療）⁴⁷⁾

47) 腎移植の抗体関連型拒絶反応治療国内臨床試験の概要（全薬工業株式会社社内資料）（承認時評価資料）

(1) 目的

生体腎移植後又は献腎移植後に発現した抗体関連型拒絶反応（antibody mediated rejection、以下、ABMR）に対するリツキシマブの有用性及び安全性を検討する。

(2) 対象患者

移植腎病理に関するBanff分類2017⁴⁸⁾に基づく病理診断の結果、active ABMR又はchronic active ABMRと診断された患者（最大解析対象集団：25例、安全性解析対象集団：28例）

1) 主な選択基準

- ・ ABMRを発現した患者又はABMRが疑われリツキシマブの投与が必要であると判断された患者で、以下の①及び②に該当する日本人の患者
 - ① ABMRが発現又はABMRが疑われた時点の血清クレアチニン値が、移植後の移植腎機能が安定していた時期の血清クレアチニン値（ABMRが発現又はABMRが疑われた時点より前の「血清クレアチニンの最良値」）より悪化している患者
 - ② 病理診断において、移植腎病理に関するBanff分類2017⁴⁸⁾に基づき、active ABMR又はchronic active ABMRと診断された患者
- ・ 同意取得時の年齢が満16歳以上の患者

2) 主な除外基準

- ・ 生体又は脳死下／心停止下腎移植後に、移植腎病理に関するBanff分類2017⁴⁸⁾〔①～③〕及び移植腎病理に関するBanff分類2015 Updated⁴⁹⁾〔④又は⑤〕に基づき、以下の①から⑤のいずれかに該当すると診断された患者
 - ① 補体分解産物C4d (Complement 4d、以下、C4d) staining without evidence of rejection
 - ② Borderline changes
 - ③ T cell-mediated rejection、以下、TCMR
 - ④ 間質線維化及び尿細管萎縮 (Interstitial fibrosis and tubular atrophy、以下、IF/TA)
 - ⑤ Other changes not considered to be caused by acute or chronic rejection
- ・ 登録時の腎生検の実施が困難と判断される患者
- ・ 慢性及び／又は活動性の感染症を認める患者
- ・ Chronic active ABMRと診断された患者で、同意取得から登録までに確認された血清クレアチニン値が2.5mg/dLを超えた患者
- ・ 多臓器移植後にABMRを発現した患者

略語：ABMR, 抗体関連型拒絶反応; TCMR, T細胞関連型拒絶反応

■患者背景

1) 主な患者背景及び原疾患 (FAS)

項目	分類/統計量	値又は被験者数(割合) (N=25)
登録時身長(cm)	平均値(標準偏差)	165.7(9.7)
	中央値(最小値, 最大値)	167.0(143, 180)
登録時体重(kg)	平均値(標準偏差)	64.0(10.6)
	中央値(最小値, 最大値)	66.0(45, 87)
リツキシマブ規定投与量(mg/回)	平均値(標準偏差)	640.2(65.1)
	中央値(最小値, 最大値)	653.0(506, 745)
同意取得時年齢(歳)	平均値(標準偏差)	43.8(13.8)
	中央値(最小値, 最大値)	45.0(19, 71)
性別	男	15(60.0%)
	女	10(40.0%)
ABO血液型	A	7(28.0%)
	B	8(32.0%)
	O	8(32.0%)
	AB	2(8.0%)
Rh血液型	-	1(4.0%)
	+	24(96.0%)
既存疾患	有	10(40.0%)
	無	15(60.0%)
併存疾患	有	25(100.0%)
	無	0(0.0%)
原疾患*	IgA腎症	9(36.0%)
	腎硬化症	2(8.0%)
	巣状分節性糸球体硬化症	2(8.0%)
	慢性糸球体腎炎	2(8.0%)
	ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎	1(4.0%)
	抗好中球細胞質抗体陽性血管炎	1(4.0%)
	腎形成不全	1(4.0%)
	先天性嚢胞性腎疾患	1(4.0%)
	糖尿病性腎症	1(4.0%)
	尿路閉塞	1(4.0%)
	不明	4(16.0%)

* : MedDRA/J Ver24.0基本語(PT)

2) ABMRに関する背景情報(FAS)

項目	分類/要約統計量	値又は被験者数(割合) (N=25)
輸血歴	有	19(76.0%)
	無	5(20.0%)
	不明	1(4.0%)
妊娠歴(男性は無として集計)	有	5(20.0%)
	無	20(80.0%)
移植回数	1回	20(80.0%)
	2回以上	5(20.0%)
拒絶反応の既往	有(再発)	10(40.0%)
	無(初発)	15(60.0%)
	不明	0(0.0%)
過去に発現した拒絶反応の病理分類 (拒絶反応の既往有りにおける割合)	Active ABMR	7(70.0%)
	Chronic active ABMR	4(40.0%)
	C4d staining without evidence of rejection	0(0.0%)
	Borderline changes	2(20.0%)
	TCMR	3(30.0%)
	IF/TA	1(10.0%)
	Other changes not considered to be caused by acute or chronic rejection	1(10.0%)
	不明	0(0.0%)
移植腎のABO血液型	A	6(24.0%)
	B	8(32.0%)
	O	7(28.0%)
	AB	3(12.0%)
	不明	1(4.0%)
移植腎のRh血液型	+	19(76.0%)
	-	0(0.0%)
	不明	6(24.0%)
血液型の組み合わせ	適合(一致、不一致)	20(80.0%)
	不適合	4(16.0%)
	不明	1(4.0%)
移植腎の提供者との関係性	血縁者	13(52.0%)
	非血縁者	7(28.0%)
	夫婦	5(20.0%)
移植の方法	生体腎移植	20(80.0%)
	脳死下腎移植	4(16.0%)
	心停止下腎移植	1(4.0%)
移植日から登録日までの日数	平均値(標準偏差)	2755.6(1838.8)
	中央値(最小値, 最大値)	3010.0(181, 6660)
ABMR発現日又はABMRが疑われた日から登録日までの日数	平均値(標準偏差)	124.4(126.6)
	中央値(最小値, 最大値)	91.0(19, 622)
血清クレアチニン値(最良値)	平均値(標準偏差)	1.026(0.299)
	中央値(最小値, 最大値)	1.000(0.32, 1.62)
ABMRの病理組織診断結果*1	Active ABMR	4(16.0%)*2
	Chronic active ABMR	21(84.0%)

*1 : 移植腎病理に関するBanff分類2017⁴⁸⁾に従い診断。病理中央診断の結果。

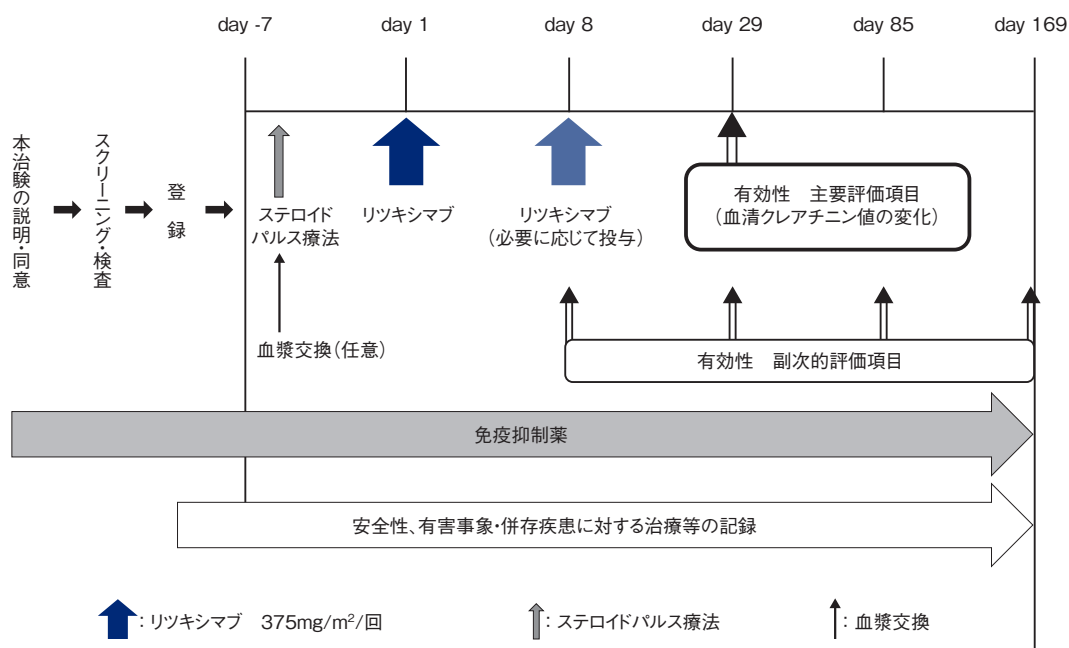
*2 : 1例で、active ABMRにchronic active TCMRが併存。

略語 : ABMR, 抗体関連型拒絶反応; C4d, 補体分解産物C4d; IF/TA, 間質線維化及び尿管萎縮; TCMR, T細胞関連型拒絶反応

(3) 投与方法

本治験は、オープンラベル、非ランダム化、多施設共同、臨床第Ⅲ相試験として実施した。

生体腎移植後又は献腎移植後にABMRを発現した患者に対し、ステロイドパルス療法及び血漿交換を実施するABMR治療後に、リツキシマブ(375mg/m²/回)を1回投与(day 1)し、必要に応じて、初回リツキシマブ投与の1週間後(day 8)に1回追加投与(375mg/m²/回)した。各被験者については、初回リツキシマブ投与日(day 1)から最大6ヵ月後(day 169)まで追跡を行った。



7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

<効能共通>

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。

- ・臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療

初回投与：最初の1時間は25mg/時とし、患者の状態を十分に観察しながら、次の1時間は100mg/時、その後は最大200mg/時までを目安とすること。

2回目以降：初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始できる。

<臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の治療>

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

- ・1回点滴静注する。1回投与で抗体価又はB細胞数の減少が不十分な場合には、さらに1回追加投与する。

■投与状況

1) リツキシマブの投与状況 (FAS)

FASの25例中24例でリツキシマブが1回(day 1)投与され、残りの1例では、血清クレアチニン値の低下が不十分であったため1回目投与(day 1)の1週間後にリツキシマブの2回目投与(day 8)が行われた。

項目	分類	被験者数(割合)	
		リツキシマブ投与開始日 (N=25)	投与1週間後 (N=1)
投与完了状況	規定投与量の投与完了	25 (100.0%)	1 (100.0%)
	規定投与量の投与未完了	0 (0.0%)	0 (0.0%)
投与状況	規定通り*1	18 (72.0%)	1 (100.0%)
	規定外*2	7 (28.0%)	0 (0.0%)

*1：当該Visitの間で投与中止、一時中断、速度維持、又は減速が一度も発生しなかった被験者。

*2：有害事象等の発現により投与速度が維持された被験者が3例、減速された被験者が2例、一時中断された被験者が2例であった。

2) ステロイドパルス療法の実施状況 (FAS)

項目	分類/統計量	被験者数(割合) (N=25)
実施・未実施	実施	25(100.0%)
	未実施	0(0.0%)
薬剤の種類*1	メチルプレドニゾロン	25(100.0%)
	その他	0(0.0%)
実施日数	2日間	8(32.0%)
	3日間	17(68.0%)
	その他	0(0.0%)
メチルプレドニゾロン総投与量(mg)	平均値(標準偏差)	1340.0(238.0)
	中央値(最小値, 最大値)	1500(1000, 1500)
テーパリングの有無*1	有	4(16.0%)
	無	21(84.0%)

*1：ステロイドパルス療法実施被験者から算出。

3) 血漿交換の実施状況 (FAS)

実施時期	統計量	被験者数(割合) (N=25)
リツキシマブ投与前	未実施	12 (48.0%)
	1回	0 (0.0%)
	2回	13 (52.0%)
	3回以上	0 (0.0%)
リツキシマブ投与後	未実施	24 (96.0%)
	1回	0 (0.0%)
	2回	0 (0.0%)
	3回	0 (0.0%)
	4回	0 (0.0%)
	5回以上	1 (4.0%)

治験期間中のステロイドパルス療法、血漿交換、及び免疫抑制薬の使用方法は、以下のとおりとした。

■処置方法

薬剤名、治療名	投与量 (点滴静注)	ABMR治療開始日	リツキシマブ投与日 (1回目)	リツキシマブ投与日 (2回目)
		day -7~day -1	day 1	day 8
リツキシマブ	375mg/m ² /回	—	◎	○
ステロイドパルス療法	500mg/日	◎	—	—
血漿交換	—	▲	—	—

◎：投与、○：条件付き(必要に応じて)投与、▲：任意

I. ステロイドパルス療法

ステロイドパルス療法は、実施医療機関のプロトコルに従い500mg/日を2～3日間、リツキシマブ投与前(day -7～day -1)に実施した。なお、ステロイド剤は実施医療機関における採用医薬品を使用した。

II. 血漿交換

血漿交換は、二重濾過血漿交換法(double filtration plasmapheresis、以下、DFPP)又は全血漿交換(plasma exchange、以下、PEX)をリツキシマブ投与前に実施し、その方法(機器及び手法)は実施医療機関に委ねることとした。血漿交換の実施は、任意とし、治験責任(分担)医師の判断で実施を可能とした。なお、血漿交換は最大2回の実施としたが、ABMRの状態により、治験責任(分担)医師の判断で追加実施を可能とした。

III. 免疫抑制薬

登録前から投与している免疫抑制薬について、治験責任(分担)医師の判断で投与を継続できることとした。なお、「処置方法」に定める処置が終了するまでは、ABMRの予防又は治療を目的とした投与量の変更、及び新たな免疫抑制薬を追加することは禁止とした。なお、目標トラフ値への調整のための投与量変更は可能とした。また、有害事象が発現した場合には、治験責任(分担)医師の判断により投与量を変更できることとした。

(4) 評価項目

主要評価項目：初回リツキシマブ投与開始日(day 1)から1ヵ月後(day 29)時点のABMRに対するリツキシマブの有効性(投与前後の血清クレアチニン値の変化)

副次的評価項目：初回リツキシマブ投与開始日(day 1)から起算して、1ヵ月後(day 29)、3ヵ月後(day 85)及び6ヵ月後(day 169)時点の腎生着率^{*1}及び生存率、血清クレアチニン値の推移 等

追加収集項目：新たな拒絶反応の発現割合^{**2}

安全性評価項目：有害事象

※1：生着の定義：廃絶を認めないこととし、廃絶の定義は、透析に移行又はそれに準じる腎機能の悪化(血清クレアチニン値5.0mg/dL以上)を認めた場合とした。

※2：ABMRの悪化時に追加で収集された情報で、安全性の観点から参考として掲載した。

略語：ABMR, 抗体関連型拒絶反応

(5) 解析計画

本治験で規定する治療法以外の薬物投与や治療法が選択される可能性、拒絶反応治療の緊急性を考慮し、登録手続きが不可能又は適切に行われない可能性などが考えられ、本治験に登録される被験者が限られることが予想された。また、リツキシマブの使用実態調査⁵⁰⁾から予測されるリツキシマブの投与対象となる患者数や、先行試験である「DSA陽性・抗HLA抗体陽性生体腎移植におけるABMR抑制に関する国内臨床第Ⅲ相試験¹⁶⁾」の実施医療機関も考慮し、各実施医療機関から登録される被験者数を2例程度、また、参加実施医療機関数を10施設程度と見込み、必要被験者数を20例と算出した。

リツキシマブが1回以上投与され、病理中央診断の結果、active ABMR又はchronic active ABMRと診断された、全ての被験者の集団を最大解析対象集団 (Full analysis set : FAS) とし、有効性の解析が行われた。

各評価項目の検定方法は以下のとおりであった。

評価項目	検定方法
主要評価項目	有効性の達成基準は50%に設定した。
副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 腎生着率及び生存率は、初回リツキシマブ投与開始日(day 1)から起算して、1ヵ月後(day 29)、3ヵ月後(day 85)及び6ヵ月後(day 169)時点の累積腎生着率及び累積生存率を算出した。また、Greenwood公式を用いて、累積腎生着率及び累積生存率の両側95%信頼区間を算出した。 規定Visit^{※3}ごと及び最悪値(ABMR治療開始日から本剤投与開始前)の血清クレアチニン値、及び規定Visit^{※3}における治験薬投与開始日からの変化量の要約統計量を算出した。さらに、平均値と標準偏差を図示した推移図を作成した。
追加収集項目	<ul style="list-style-type: none"> 新たな拒絶反応の発現割合は、新たに発現した拒絶反応の発現例数と発現割合、及び病理分類ごとの発現例数と発現割合について算出した。

※3：規定Visit：登録時、ABMR治療開始日、治験薬投与開始日、投与1週間後、投与1ヵ月後、投与3ヵ月後、投与6ヵ月後
略語：ABMR, 抗体関連型拒絶反応

リツキシマブが1回以上投与された被験者の集団を安全性解析対象集団 (Safety analysis set : SAS) とし、安全性の解析が行われた。

(6) 有効性

1) 初回リツキシマブ投与開始日 (day 1) から1ヵ月後 (day 29) 時点のABMRに対するリツキシマブの有効性 (投与前後の血清クレアチニン値の変化) (主要評価項目)

リツキシマブ投与開始から1ヵ月後時点で血清クレアチニン値が最悪値以下となった被験者の割合は76.0% (19例/25例、95%信頼区間：54.9%、90.6%) であり、有効性の達成基準である50%を上回った。

■リツキシマブ投与前後の血清クレアチニン値の変化 (FAS)

項目	分類	被験者数 (割合) (N=25)	95%信頼区間*1
初回リツキシマブ投与開始日 (day 1) から1ヵ月後 (day 29) 時点の血清クレアチニン値がABMR治療開始時の血清クレアチニンの最悪値以下となった被験者の割合	最悪値以下となった被験者	19 (76.0%)	[54.9%; 90.6%]
	最悪値を超えた被験者	6 (24.0%)	[9.4%; 45.1%]

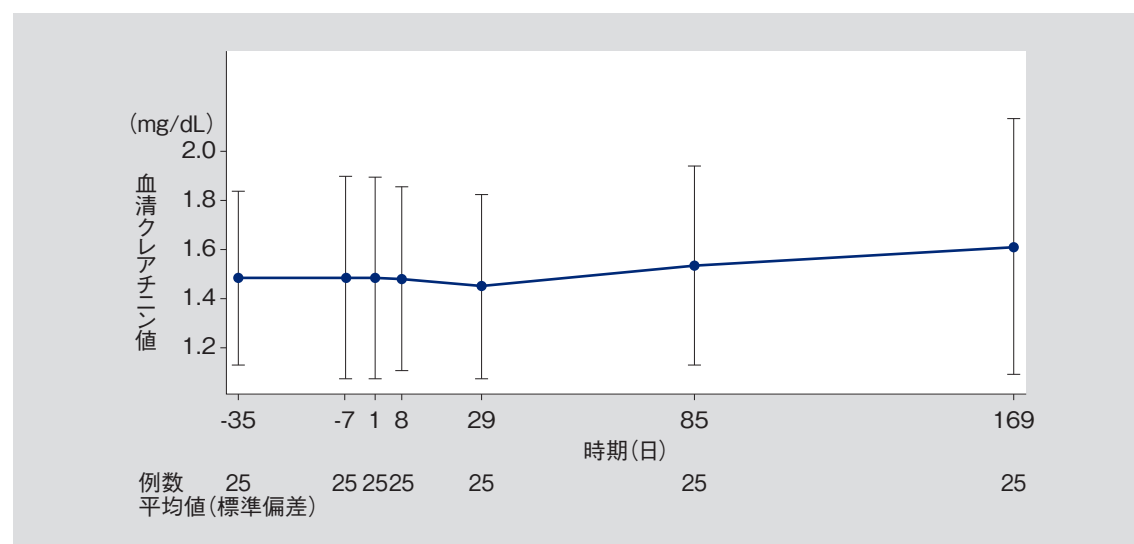
*1：Clopper-Pearson
略語：ABMR, 抗体関連型拒絶反応

2) 血清クレアチニン値の推移 (副次的評価項目)

血清クレアチニン値は、最悪値 ($1.557 \pm 0.454 \text{mg/dL}$) 又は登録時 ($1.484 \pm 0.357 \text{mg/dL}$) から投与1ヵ月後に最低値 ($1.450 \pm 0.378 \text{mg/dL}$) を示したが、投与3ヵ月後以降の血清クレアチニン値は投与3ヵ月後が $1.534 \pm 0.406 \text{mg/dL}$ 、投与6ヵ月後が $1.612 \pm 0.521 \text{mg/dL}$ であった。

■血清クレアチニン値の推移 (FAS N=25)

Visit	平均値 (標準偏差) (mg/dL)
最悪値 (治験薬投与開始前)	1.557 (0.454)
登録時	1.484 (0.357)
ABMR治療開始日	1.487 (0.413)
リツキシマブ投与開始日	1.484 (0.412)
投与1週間後	1.482 (0.375)
投与1ヵ月後	1.450 (0.378)
投与3ヵ月後	1.534 (0.406)
投与6ヵ月後	1.612 (0.521)



3) 初回リツキシマブ投与開始日(day 1)から起算して、1ヵ月後(day 29)、3ヵ月後(day 85)及び6ヵ月後(day 169)時点の腎生着率及び生存率(副次的評価項目)

投与1ヵ月後、投与3ヵ月後、投与6ヵ月後の腎生着率及び生存率はいずれも100%であった。

■ 累積腎生着率及び累積生存率(FAS)

項目	Visit	投与1ヵ月後 (day 29)	投与3ヵ月後 (day 85)	投与6ヵ月後 (day 169)
累積腎生着率 (n=25)	割合	100.0%	100.0%	100.0%
	95%信頼区間*1	[100.0%; 100.0%]	[100.0%; 100.0%]	[100.0%; 100.0%]
累積生存率 (n=25)	割合	100.0%	100.0%	100.0%
	95%信頼区間*1	[100.0%; 100.0%]	[100.0%; 100.0%]	[100.0%; 100.0%]

*1 : Greenwood の公式に基づく

4) 新たな拒絶反応の発現割合(追加収集項目)(参考)

評価項目ではないが、本治験の対象となるABMRの悪化時に追加で収集された情報として新たな拒絶反応発現割合を以下に示す。治験期間中に新たな拒絶反応を認めたと報告された被験者は25例中2例(8.0%)であったが、本治験の対象となるchronic active ABMRが1例、未検査が1例であった。

■ 新たな拒絶反応の発現割合(FAS)

分類		被験者数(割合)
拒絶反応の発現 (n=25)	無	23(92.0%)
	有	2(8.0%)
病理分類 (n=25)	Active ABMR	0(0.0%)
	Chronic active ABMR	1(4.0%)
	C4d staining without evidence of rejection	0(0.0%)
	Borderline changes	0(0.0%)
	TCMR	0(0.0%)
	Interstitial fibrosis and tubular atrophy (IF/TA)	0(0.0%)
	Other changes not considered to be caused by acute or chronic rejection	0(0.0%)
	未検査	1(4.0%)

略語：ABMR, 抗体関連型拒絶反応; C4d, 補体分解産物C4d; IF/TA, 間質線維化及び尿管萎縮; TCMR, T細胞関連型拒絶反応

(7) 有害事象

本治験に登録され、リツキシマブが1回以上投与された28例を安全性の解析対象(SAS)とした。

	例数 (%) (N=28)	
有害事象	22 (78.6)	
5%以上の被験者に発現した有害事象	口腔咽頭不快感	7 (25.0%)
	下痢	3 (10.7%)
	上咽頭炎	3 (10.7%)
	アレルギー性鼻炎	3 (10.7%)
	口内炎	2 (7.1%)
	結膜炎	2 (7.1%)
	膀胱炎	2 (7.1%)
	発疹	2 (7.1%)
	皮下出血	2 (7.1%)
Grade 3以上の有害事象	4 (14.3)	
内訳	膀胱炎	1 (3.6%)
	腎性貧血	1 (3.6%)
	発熱性好中球減少症	1 (3.6%)
	透析関連合併症	1 (3.6%)
	好中球数減少	1 (3.6%)
重篤な有害事象	1 (3.6)	
内訳	透析関連合併症	1 (3.6%)
投与中止に至った有害事象	0	
死亡	0	

MedDRA/J Ver24.0の基本語(PT)にて表記した。

24 副作用

重大な副作用として、infusion reaction、腫瘍崩壊症候群、B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪、肝機能障害、黄疸、皮膚粘膜症状、血球減少、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ます。

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

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。重篤な副作用(臨床検査値異常)は、白血球減少、好中球減少、AST上昇、ALT上昇が5例に発現した。

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に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用、維持療法承認時)：R-CHOPレジメン(本剤、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及びプレドニゾロンの併用)による寛解導入療法の安全性評価症例62例中、副作用は98.4%に認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎等の感染症(48.4%)、悪心(46.8%)、倦怠感(43.5%)、食欲減退(40.3%)、口内炎(37.1%)、味覚異常(35.5%)、発熱(32.3%)、口腔咽頭不快感(27.4%)、嘔吐(25.8%)であった。寛解導入療法期中の死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、62例中11例(17.7%)に認められ、発熱性好中球減少症が3例(4.8%)、上腹部痛、嘔吐、口腔ヘルペス、腎盂腎炎、背部痛、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、双極性障害及びアナフィラキシーがそれぞれ1例(1.6%)であった。投与中止に至った有害事象は、62例中3例(4.8%)に認められ、痔瘻、背部痛、及び大静脈血栓症がそれぞれ1例(1.6%)であった。臨床検査値異常は、白血球減少(100%、2,000/ μ L未満の白血球減少82.3%)、好中球減少(95.2%、1,000/ μ L未満の好中球減少90.3%)等であった。維持療法が実施された58例中、副作用は86.2%に認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎等の感染症(69.0%)、倦怠感(17.2%)、口内炎(15.5%)、低体温(10.3%)、感覚鈍麻(10.3%)であった。維持療法期中(治験薬最終投与56日後まで)の死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、58例中4例(6.9%)に認められ、認められた重篤な有害事象は、口腔ヘルペス、播種性帯状疱疹、肺炎、狭心症及び頭痛がそれぞれ1例(1.7%)であった。これら重篤な有害事象は、治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った有害事象は認められなかった。臨床検査値異常は、白血球減少(63.8%、2,000/ μ L未満の白血球減少5.2%)、好中球減少(58.6%、1,000/ μ L未満の好中球減少17.2%)等であった。

国内臨床成績(CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に対する90分間投与承認時)：R-CHOPレジメン(本剤、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及びプレドニゾロンの併用)による寛解導入療法を実施した。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 (NCI-CTCAEによる)及び臨床的に重篤な心疾患(Grade 3又は4の高血圧、心筋梗塞、急性冠動脈症候群又は心室性不整脈、及びNYHA分類グレードII以上)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。副次評価項目であるろ胞性リンパ腫患者及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者の奏効率(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。

海外臨床試験成績(CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に対する90分間投与承認時：RATE試験)：R-CHOPレジメン(本剤、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及びプレドニゾン(国内未承認)の併用)又はR-CVPレジメン(本剤、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン(国内未承認)の併用)による寛解導入療法を実施した。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 (NCI-CTCAEによる)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。

海外臨床試験成績(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、維持療法承認時：PRIMA試験)：R-CHOPレジメン(本剤、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及びプレドニゾン(国内未承認)の併用)、R-CVPレジメン(本剤、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン(国内未承認)の併用)又はR-FCMレジメン(本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物及びミトキサントロン塩酸塩の併用)による寛解導入療法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16.7%、R-CVPレジメン(268例)で14.9%、R-FCMレジメン(44例)で29.5%に認められ、主に発熱性好中球減少症(2.1%)、薬物過敏症(1.2%)、肺炎(1.2%)、発熱(0.9%)、好中球減少症(0.8%)、注入に伴う反応(0.6%)及び便秘(0.6%)であった。

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

海外臨床試験成績(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、維持療法承認時：EORTC20981試験)：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97.9%に認められた。CHOPレジメン(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及びプレドニゾン(国内未承認)の併用)と比較してR-CHOPレジメンで発現率が5%以上高かった副作用は、脱毛症(45.3%)、便秘(26.9%)、過敏症(17.5%)及び悪寒(7.7%)であった。

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

〈慢性リンパ性白血病〉

国内臨床試験成績(CD20陽性の慢性リンパ性白血病承認時)：FCRレジメン(本剤、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の併用)を行った安全性評価症例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(28.6%)、発熱(28.6%)、鼻咽頭炎(28.6%)、低血圧(28.6%)、低酸素症(28.6%)、斑状丘疹状皮疹(28.6%)であった。臨床検査値異常は白血球数減少(85.7%、2,000/ μ L未満の白血球減少85.7%)、好中球数減少(85.7%、1,000/ μ L未満の好中球減少85.7%)、血小板数減少(85.7%)、ヘモグロビン減少(71.4%)、赤血球数減少(42.9%)等であった。

海外臨床試験成績(CD20陽性の慢性リンパ性白血病承認時：CLL8試験)：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(本剤、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の併用)群(402例)の70.9%に認められた。FCレジメン(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の併用)群(398例)と比較してFCRレジメン群で発現率が2%以上高かったGrade 3又は4の副作用は、好中球減少症(30.3%)、白血球減少症(23.1%)、発熱性好中球減少症(9.0%)であった。

海外臨床試験成績(CD20陽性の慢性リンパ性白血病承認時：REACH試験)：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レジメン群で発現率が3%以上高かった副作用は、悪心(38.7%)、発熱(20.1%)、悪寒(15.0%)、下痢(9.9%)、便秘(9.9%)、低血圧(7.3%)、食欲減退(7.3%)、そう痒症(5.8%)、蕁麻疹(4.4%)であった。

〈難治性のネフローゼ症候群〉

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。重篤な副作用としてリツキシマブ群で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。死亡例は報告されなかった。

〈全身性強皮症〉

国内臨床試験成績(全身性強皮症承認時)：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)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)した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験において、第1クールの安全性評価症例28例中、副作用は21例に認められ、主な副作用は上咽頭炎(39.3%)、CRP上昇(10.7%)、好中球数減少(10.7%)、白血球数減少(10.7%)であった。第2クールのリツキシマブ群の安全性評価症例26例中、副作用は14例に認められ、主な副作用は上咽頭炎(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例に認められ、主な副作用は上咽頭炎(40.0%)であった。またinfusion reactionは1例に認められた。

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

国内臨床試験成績(難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡承認時)：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回投与した非盲検非対照試験において、安全性評価症例20例中、副作用は25.0%に認められ、発現した副作用は動悸(5.0%)、発熱(5.0%)、低γグロブリン血症(5.0%)、肺炎(5.0%)であった。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%)であった。また、infusion reactionは5.0%に認められた。

海外臨床試験成績(難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡承認時：PEMPHIX試験)：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)を比較した二重盲検実薬対照比較試験において、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47.8%に認められ、主な副作用は頭痛(6.0%)、上気道感染(4.5%)、疲労(4.5%)であった。また、infusion reactionは20.9%に認められた。

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

国内臨床試験成績(視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防承認時)：抗アクアポリン4抗体陽性(過去に陽性だった患者を含む)の視神経脊髄炎又は視神経脊髄炎スペクトラム障害の患者を対象に、経口プレドニゾロン併用下で、本剤1回量375mg/m²(リツキシマブ群)又はプラセボ(プラセボ群)を1週間間隔で4回投与し、24週後及び48週後に維持治療として本剤1回量1,000mg/body(リツキシマブ群)又はプラセボ(プラセボ群)を2週間間隔で2回投与した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験において、安全性評価症例19例中、副作用は89.5%に認められ、主な副作用は上咽頭炎(26.3%)であった。また、infusion reactionは36.8%に認められた。

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制〉

国内臨床試験成績(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、ABO血液型不適合腎移植承認時)：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(40.0%)、サイトメガロウイルス感染(25.0%)、サイトメガロウイルス血症(15.0%)、尿路感染(15.0%)、悪寒(15.0%)、血圧上昇(15.0%)等であった。重篤な副作用として、十二指腸潰瘍、上気道炎、サイトメガロウイルス感染、帯状疱疹、尿路感染、手足口病と発熱の7件が認められた。治験中止は本剤初回投与後の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回目の本剤投与及び移植は実施されなかった。死亡例は認められなかった。臨床検査値異常は、免疫グロブリンM減少(85.0%)、免疫グロブリンG減少(85.0%)、白血球減少(60.0%、2,000/ μ L未満の白血球減少15.0%)、免疫グロブリンA減少(55.0%)、好中球減少(40.0%、1,000/ μ L未満の好中球減少25.0%)等であった。またinfusion reactionは65.0%に認められた。

国内臨床試験成績(DSA陽性・抗HLA抗体陽性の生体腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制、臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制承認時)：安全性評価症例24例中、副作用は75.0%に認められた。主な副作用は、尿路感染(25.0%)、下痢(16.7%)、嘔吐(12.5%)、貧血(12.5%)等であった。重篤な薬物有害反応は3例(12.5%)に7件認められ、急性腎盂腎炎1例(3件)、腎盂腎炎1例(2件)、発熱1例(1件)、アデノウイルス感染1例(1件)であった。治験薬の投与中止に至った有害事象として肝酵素の上昇を伴う肝障害1例(4.2%)が認められ、リツキシマブとの関連性が否定されなかった。本試験において死亡に至った副作用は認められなかった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少(16.7%)、サイトメガロウイルス検査陽性(12.5%)、好中球数減少(8.3%)であった。また、infusion reactionは20.8%に認められた。

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の治療〉

国内臨床試験成績(腎移植後の抗体関連型拒絶反応、臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の治療承認時)：安全性評価症例28例中、副作用は57.1%に認められた。主な副作用は、口腔咽頭不快感(25.0%)、上咽頭炎(10.7%)等であった。重篤な有害事象は、1例1件に透析性脊椎症の悪化が認められ、未知の事象として報告されたが本剤との関連性が否定されており、腎移植後に腎臓機能が低下し透析が実施された移植患者に特徴的な有害事象であると考えられた。本試験において、投与中止に至った副作用、死亡に至った副作用は認められなかった。臨床検査値異常は、血圧低下(3.6%)、血中アルカリホスファターゼ増加(3.6%)、白血球数減少(3.6%)、好中球数減少(3.6%)であった。またinfusion reactionは32.1%に認められた。

(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 国内臨床第II相試験の合算)⁵¹⁾

■副作用及び臨床検査値異常の発現頻度

副作用

調査症例数	157例
副作用の発現症例数	147例
副作用の発現件数	623件
副作用の発現率	93.6%

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	17 (10.8)	胃腸障害	41 (26.1)
咽頭炎	9 (5.7)	嘔気・悪心	17 (10.8)
帯状疱疹	3 (1.9)	嘔吐	13 (8.3)
感冒症状	3 (1.9)	口内乾燥	7 (4.5)
胃腸炎	1 (0.6)	腹痛	5 (3.2)
単純ヘルペス(単純疱疹*)	1 (0.6)	下痢	3 (1.9)
細菌感染	1 (0.6)	腹部膨満	2 (1.3)
感染	1 (0.6)	アフタ性口内炎	1 (0.6)
白癬	1 (0.6)	口内炎	1 (0.6)
免疫系障害	1 (0.6)	歯肉炎	1 (0.6)
アナフィラキシー様反応	1 (0.6)	胃もたれ感	1 (0.6)
代謝および栄養障害	2 (1.3)	胃不快感(胃部不快感*)	1 (0.6)
食欲不振	2 (1.3)	直腸しぶり(しぶり腹*)	1 (0.6)
神経系障害	41 (26.1)	便秘	1 (0.6)
頭痛	33 (21.0)	脱出痔核	1 (0.6)
頭重感	4 (2.5)	皮膚および皮下組織障害	61 (38.9)
めまい感(眩暈を含む)	4 (2.5)	そう痒	34 (21.7)
傾眠(眠気を含む)	4 (2.5)	多汗(発汗を含む)	25 (15.9)
しびれ感	3 (1.9)	発疹	22 (14.0)
味覚異常(味覚障害を含む)	2 (1.3)	蕁麻疹	5 (3.2)
異臭感	1 (0.6)	紅斑(発赤を含む)	3 (1.9)
異常感覚	1 (0.6)	皮疹	3 (1.9)
眼障害	1 (0.6)	湿疹	1 (0.6)
結膜充血	1 (0.6)	筋骨格系および結合組織障害	8 (5.1)
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*)	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 (1.3)	血尿	1 (0.6)
不整脈	1 (0.6)	排尿痛	1 (0.6)
血管障害	64 (40.8)	尿路結石	1 (0.6)
ほてり	32 (20.4)	全身障害および投与局所様態	121 (77.1)
高血圧(血圧上昇を含む)	28 (17.8)	発熱	101 (64.3)
低血圧(血圧低下を含む)	18 (11.5)	悪寒	54 (34.4)
潮紅(顔面潮紅を含む)	6 (3.8)	倦怠感	17 (10.8)
血管拡張	3 (1.9)	疼痛	17 (10.8)
末梢性虚血	1 (0.6)	虚脱感*	15 (9.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	30 (19.1)	浮腫	7 (4.5)
咳*(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)	臨床検査異常	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)		

臨床検査値異常

調査症例数	157例
臨床検査値異常の発現症例数	124例
臨床検査値異常の発現件数	285件
臨床検査値異常の発現率	79.0%

臨床検査値異常	例数 (%)
血液検査値異常	95 (60.5)
白血球減少	75 (47.8)
好中球減少	72 (45.9)
ヘモグロビン減少	18 (11.5)
血小板減少	16 (10.2)
血液生化学的検査値異常	58 (36.9)
AST(GOT)上昇	17 (10.8)
ALT(GPT)上昇	12 (7.6)
AI-P上昇	7 (4.5)
総ビリルビン上昇	5 (3.2)
クレアチニン上昇	2 (1.3)
BUN上昇	7 (4.5)
高Ca血症(n=155)* ¹	1 (0.6)
低Ca血症(n=155)* ¹	2 (1.3)
低Na血症	3 (1.9)
高血糖(n=134)* ²	5 (3.7)
低血糖(n=134)* ²	2 (1.5)
尿酸値上昇	7 (4.5)
LDH上昇(n=67)* ³	7 (10.4)
CRP上昇(n=67)* ³	14 (20.9)
尿検査値異常	10 (6.4)
尿糖	3 (1.9)
尿潜血	5 (3.2)
尿蛋白	5 (3.2)

*1 2例は測定値なし

*2 23例は測定値なし

*3 低悪性度又は高悪性度非ホジキンリンパ腫、マンタル細胞リンパ腫を対象とした国内臨床第II相試験(4回投与)では測定項目に含まれていない

低悪性度又は高悪性度非ホジキンリンパ腫、マンタル細胞リンパ腫を対象とした国内臨床第II相試験(4回投与)、並びに中・高悪性度非ホジキンリンパ腫を対象とした国内臨床第II相試験(8回投与)において発現した副作用につき、原則としてMedDRA(ver.6.0)による読み替えを行い集計した。

*「医薬品副作用用語集(1996年)」による副作用名

IDEC-C2B8 国内臨床試験の概要(全薬工業株式会社 社内資料)

(2) 海外臨床第Ⅱ相試験成績 (CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫承認時)⁹⁾ (海外データ)

■有害事象の発現頻度*

有害事象の種類	発現率 (%)	有害事象の種類	発現率 (%)
調査症例数	356例		
有害事象の発現率	99%		
一般的全身障害	86	代謝・栄養系障害	38
発熱	53	血管浮腫	11
悪寒／寒気	33	高血糖	9
感染	31	末梢性浮腫	8
虚脱／倦怠感	26	LDH上昇	7
頭痛	19	筋・骨格系障害	26
腹部痛	14	筋肉痛	10
疼痛	12	関節痛	10
背部痛	10	中枢・末梢神経系障害	32
咽頭刺激感	9	眩暈	10
潮紅	5	不安	5
心・血管系障害	25	呼吸器系障害	38
低血圧	10	咳の増加	13
高血圧	6	鼻炎	12
消化器系障害	37	気管支痙攣	8
悪心	23	呼吸困難	7
嘔吐	10	副鼻腔炎	6
下痢	10	皮膚・付属器障害	44
血液・リンパ組織障害	67	寝汗	15
リンパ球減少	48	発疹	15
白血球減少	14	そう痒	14
好中球減少	14	蕁麻疹	8
血小板減少	12		
貧血	8		

試験デザイン：再発又は難治性、低悪性度又は局所的CD20陽性B細胞性非ホジキンリンパ腫患者に、リツキシマブ単剤を投与（多くの患者でリツキシマブ1回量375mg/m²を1週間間隔で4回投与）した海外臨床試験

* 米国の臨床試験において5%以上の患者であられた有害事象（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

Rituxan米国添付文書(2021年12月改訂)

(3) 国内臨床第Ⅱ相試験成績 (CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫維持療法に関する用法及び用量変更承認時)

■副作用の発現頻度

例数(%)

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	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
胃腸障害					顔面浮腫	3 (5)	2 (3)	1 (2)	0
悪心	31(50)	29(47)	4 (7)	0	胸痛	3 (5)	3 (5)	0	0
口内炎	25(40)	21(34)	9(16)	1 (2)	胸部不快感	3 (5)	3 (5)	0	0
嘔吐	17(27)	16(26)	5 (9)	0	異常感	2 (3)	2 (3)	0	0
上腹部痛	13(21)	11(18)	1 (2)	1 (2)	口渇	2 (3)	1 (2)	1 (2)	0
下痢	12(19)	9(15)	3 (5)	0	注射部位腫脹	2 (3)	0	2 (3)	0
便秘	9(15)	6(10)	4 (7)	0	注射部位紅斑	2 (3)	0	2 (3)	0
腹痛	9(15)	5 (8)	4 (7)	0	圧痛	1 (2)	1 (2)	0	0
腹部不快感	8(13)	5 (8)	4 (7)	0	顔面痛	1 (2)	1 (2)	0	0
腹部膨満	5 (8)	5 (8)	0	0	硬結	1 (2)	1 (2)	0	0
齲歯	4 (6)	1 (2)	2 (3)	1 (2)	無力症	1 (2)	1 (2)	0	0
歯痛	3 (5)	2 (3)	1 (2)	2 (4)	腋窩痛	1 (2)	1 (2)	0	0
アフタ性口内炎	3 (5)	3 (5)	0	0	感染症および寄生虫症				
下腹部痛	3 (5)	3 (5)	0	0	鼻咽頭炎	32(52)	10(16)	28(48)	10(20)
唾液腺障害	3 (5)	3 (5)	1 (2)	0	帯状疱疹	7(11)	2 (3)	3 (5)	2 (4)
口唇炎	2 (3)	2 (3)	0	0	膀胱炎	6(10)	3 (5)	5 (9)	1 (2)
舌苔	2 (3)	2 (3)	0	0	好中球減少性感染	5 (8)	5 (8)	0	0
大腸ポリープ	2 (3)	0	2 (3)	0	口腔ヘルペス	4 (6)	2 (3)	2 (3)	0
炎症性腸疾患	1 (2)	0	0	1 (2)	インフルエンザ	4 (6)	1 (2)	1 (2)	2 (4)
痔瘻	1 (2)	1 (2)	0	0	鼻炎	3 (5)	2 (3)	1 (2)	0
唾液変性	1 (2)	1 (2)	0	0	咽頭炎	3 (5)	1 (2)	1 (2)	1 (2)
腸炎	1 (2)	0	1 (2)	0	蜂巣炎	2 (3)	2 (3)	1 (2)	0
胃炎	1 (2)	1 (2)	0	0	肺炎	2 (3)	1 (2)	1 (2)	1 (2)
鼓腸	1 (2)	0	1 (2)	0	感染	2 (3)	1 (2)	1 (2)	0
口の感覚鈍麻	1 (2)	1 (2)	0	0	皮膚感染	2 (3)	2 (3)	0	0
口の錯感覚	1 (2)	0	1 (2)	0	胃腸炎	2 (3)	0	2 (3)	0
歯肉びらん	1 (2)	0	1 (2)	0	足部白癬	2 (3)	1 (2)	1 (2)	0
消化不良	1 (2)	1 (2)	0	0	播種性帯状疱疹	1 (2)	0	1 (2)	0
心窩部不快感	1 (2)	0	1 (2)	0	肺真菌症	1 (2)	0	1 (2)	0
舌炎	1 (2)	1 (2)	0	0	ウイルス感染	1 (2)	0	1 (2)	0
舌痛	1 (2)	1 (2)	0	0	ウイルス性胃腸炎	1 (2)	0	0	1 (2)
嚥下障害	1 (2)	1 (2)	0	0	ウイルス性肺炎	1 (2)	1 (2)	0	0
肛門周囲痛	1 (2)	1 (2)	0	0	せつ	1 (2)	0	1 (2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態					気管支炎	1 (2)	1 (2)	0	0
倦怠感	29(47)	27(44)	10(17)	0	気管支肺炎	1 (2)	0	0	1 (2)
発熱	22(35)	20(32)	5 (9)	0	口腔カンジダ症	1 (2)	1 (2)	0	0
低体温	9(15)	4 (6)	6(10)	0	細菌性腸炎	1 (2)	0	0	1 (2)
浮腫	9(15)	8(13)	2 (3)	0	歯冠周囲炎	1 (2)	0	1 (2)	0
悪寒	7(11)	6(10)	2 (3)	0	中耳炎	1 (2)	0	1 (2)	0
熱感	6(10)	6(10)	1 (2)	0	爪囲炎	1 (2)	0	1 (2)	0
注射部位疼痛	5 (8)	1 (2)	4 (7)	0	尿路感染	1 (2)	0	1 (2)	0
疲労	5 (8)	4 (6)	1 (2)	0	毛包炎	1 (2)	1 (2)	0	0
末梢性浮腫	4 (6)	3 (5)	1 (2)	0	細菌性角膜炎	1 (2)	0	1 (2)	0
疼痛	4 (6)	4 (6)	0	0	歯肉炎	1 (2)	0	1 (2)	0

4. 臨床成績

例数(%)

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	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
上気道感染	1 (2)	1 (2)	0	0	口腔咽頭痛	13(21)	9(15)	4 (7)	0
単純ヘルペス	1 (2)	0	1 (2)	0	鼻漏	13(21)	12(19)	2 (3)	0
肝胆道系障害					咳嗽	11(18)	9(15)	1 (2)	1 (2)
肝機能異常	2 (3)	1 (2)	1 (2)	0	上気道の炎症	3 (5)	0	2 (3)	2 (4)
肝障害	1 (2)	0	1 (2)	0	しゃっくり	3 (5)	3 (5)	0	0
眼障害					呼吸困難	2 (3)	1 (2)	1 (2)	0
眼そう痒症	2 (3)	2 (3)	0	0	湿性咳嗽	2 (3)	2 (3)	0	0
眼の異常感	1 (2)	1 (2)	0	0	発声障害	2 (3)	2 (3)	0	0
眼充血	1 (2)	1 (2)	0	0	鼻閉	2 (3)	2 (3)	0	0
眼瞼そう痒感	1 (2)	1 (2)	0	0	低酸素症	2 (3)	2 (3)	0	0
眼瞼痛	1 (2)	0	1 (2)	0	喘息	1 (2)	1 (2)	0	0
眼瞼浮腫	1 (2)	1 (2)	0	0	咽頭紅斑	1 (2)	1 (2)	0	0
結膜炎	1 (2)	0	1 (2)	0	鼻部不快感	1 (2)	1 (2)	0	0
霧視	1 (2)	0	1 (2)	0	耳および迷路障害				
筋骨格系および結合組織障害					耳不快感	2 (3)	2 (3)	0	0
背部痛	9(15)	7(11)	2 (3)	1 (2)	耳鳴	2 (3)	1 (2)	2 (3)	0
関節痛	7(11)	5 (8)	2 (3)	0	耳そう痒症	1 (2)	1 (2)	0	0
筋骨格硬直	3 (5)	1 (2)	0	2 (4)	耳痛	1 (2)	1 (2)	0	0
筋骨格痛	3 (5)	1 (2)	2 (3)	0	難聴	1 (2)	0	1 (2)	0
関節周囲炎	2 (3)	0	2 (3)	0	傷害、中毒および処置合併症				
四肢痛	2 (3)	1 (2)	1 (2)	0	注入に伴う反応	7(11)	7(11)	1 (2)	0
脊柱管狭窄症	1 (2)	0	0	1 (2)	心臓障害				
顎関節症候群	1 (2)	1 (2)	0	0	動悸	5 (8)	4 (6)	1 (2)	0
関節障害	1 (2)	1 (2)	0	0	頻脈	2 (3)	2 (3)	0	0
筋骨格系胸痛	1 (2)	1 (2)	0	0	狭心症	1 (2)	0	1 (2)	0
筋肉痛	1 (2)	1 (2)	0	0	徐脈	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0
変形性関節症	1 (2)	0	1 (2)	0	上室性期外収縮	1 (2)	1 (2)	0	0
単径部痛	1 (2)	1 (2)	0	0	心室性期外収縮	1 (2)	1 (2)	0	0
血液およびリンパ系障害					神経系障害				
発熱性好中球減少症	13(21)	13(21)	0	0	味覚異常	23(37)	22(35)	2 (3)	0
リンパ節痛	1 (2)	1 (2)	0	0	頭痛	18(29)	15(24)	5 (9)	0
血管障害					感覚鈍麻	13(21)	9(15)	6(10)	0
高血圧	8(13)	5 (8)	4 (7)	0	浮動性めまい	6(10)	2 (3)	4 (7)	0
潮紅	6(10)	6(10)	1 (2)	0	ヘルペス後神経痛	1 (2)	0	0	1 (2)
低血圧	6(10)	4 (6)	3 (5)	0	錯感覚	1 (2)	0	1 (2)	0
静脈炎	4 (6)	2 (3)	2 (3)	0	体位性めまい	1 (2)	1 (2)	0	0
血管痛	3 (5)	3 (5)	0	0	頭部不快感	1 (2)	1 (2)	0	0
末梢冷感	3 (5)	3 (5)	0	0	腎および尿路障害				
ほてり	2 (3)	2 (3)	0	0	出血性膀胱炎	1 (2)	1 (2)	0	0
深部静脈血栓症	1 (2)	1 (2)	0	0	水腎症	1 (2)	0	1 (2)	0
大動脈炎	1 (2)	0	1 (2)	0	頻尿	1 (2)	0	1 (2)	0
リンパ管拡張症	1 (2)	0	0	1 (2)	生殖系および乳房障害				
リンパ管障害	1 (2)	0	0	1 (2)	不正子宮出血	1 (2)	1 (2)	0	0
血管障害	1 (2)	1 (2)	0	0	精神障害				
呼吸器、胸郭および縦隔障害					気分動揺	5 (8)	5 (8)	2 (3)	0
口腔咽頭不快感	19(31)	17(27)	5 (9)	0	不眠症	3 (5)	3 (5)	0	0

例数(%)

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}	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}
代謝および栄養障害					中毒性皮疹	1 (2)	1 (2)	0	0
食欲減退	26 (42)	25 (40)	2 (3)	0	皮脂欠乏性湿疹	1 (2)	0	1 (2)	0
高脂血症	1 (2)	0	1 (2)	0	皮膚剥脱	1 (2)	1 (2)	0	0
内分泌障害					そう痒性皮疹	1 (2)	1 (2)	0	0
甲状腺機能低下症	1 (2)	0	1 (2)	0	異汗性湿疹	1 (2)	0	1 (2)	0
皮膚および皮下組織障害					汗疹	1 (2)	1 (2)	0	0
発疹	14 (23)	10 (16)	5 (9)	0	丘疹	1 (2)	1 (2)	0	0
そう痒症	12 (19)	10 (16)	2 (3)	0	接触性皮膚炎	1 (2)	1 (2)	0	0
紅斑	9 (15)	7 (11)	1 (2)	1 (2)	爪色素沈着	1 (2)	0	1 (2)	0
湿疹	8 (13)	4 (6)	3 (5)	2 (4)	皮脂欠乏症	1 (2)	1 (2)	0	0
脱毛症	6 (10)	6 (10)	0	0	皮膚乾燥	1 (2)	1 (2)	0	0
蕁麻疹	6 (10)	6 (10)	0	0	良性、悪性及び詳細不明の新生物				
爪の障害	6 (10)	4 (6)	3 (5)	0	肺腺癌	1 (2)	0	0	1 (2)
色素沈着障害	6 (10)	5 (8)	2 (3)	0	臨床検査				
多汗症	6 (10)	5 (8)	1 (2)	0	体重増加	4 (6)	1 (2)	3 (5)	0
脂漏性皮膚炎	3 (5)	0	3 (5)	0	体重減少	2 (3)	2 (3)	0	0
貨幣状湿疹	2 (3)	0	2 (3)	0					

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症例に本剤維持療法(375mg/m²を8週間隔で最大12回投与)を実施した国内臨床試験において発現した副作用につき、原則としてMedDRA(ver.16.1)による読み替えを行い集計した。(網掛け部は器官別大分類(SOC))

*1 治験期間中：初回投与日～最終観察日

*2 寛解導入中：初回投与日～維持療法開始前日

*3 維持療法中：維持療法開始日～観察期間開始前日

*4 観察期間中：観察期間開始日～最終観察日

(4) 国内臨床第Ⅱ相試験*1成績 (CD20陽性の慢性リンパ性白血病)*2

■副作用及び臨床検査値異常の発現頻度

副作用

調査症例数	7例
副作用の発現症例数	7例
副作用の発現件数	75件
副作用の発現率	100.0%

副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
胃腸障害	6 (85.7)	血管障害	2 (28.6)
悪心	6 (85.7)	低血圧	2 (28.6)
嘔吐	3 (42.9)	高血圧	1 (14.3)
便秘	2 (28.6)	ほてり	1 (14.3)
出血性食道炎	1 (14.3)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (42.9)
下痢	1 (14.3)	低酸素症	2 (28.6)
口内炎	1 (14.3)	睡眠時無呼吸症候群	1 (14.3)
腹痛	1 (14.3)	くしゃみ	1 (14.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (42.9)	胸水	1 (14.3)
発熱	3 (42.9)	呼吸困難	1 (14.3)
限局性浮腫	1 (14.3)	心臓障害	1 (14.3)
悪寒	1 (14.3)	洞結節機能不全	1 (14.3)
胸部不快感	1 (14.3)	神経系障害	1 (14.3)
口渇	1 (14.3)	浮動性めまい	1 (14.3)
感染症および寄生虫症	3 (42.9)	代謝および栄養障害	1 (14.3)
鼻咽頭炎	2 (28.6)	食欲減退	1 (14.3)
咽頭炎	1 (14.3)	皮膚および皮下組織障害	3 (42.9)
眼障害	1 (14.3)	斑状丘疹状皮疹	2 (28.6)
眼瞼浮腫	1 (14.3)	そう痒症	1 (14.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (14.3)	湿疹	1 (14.3)
末梢関節炎	1 (14.3)	臨床検査	2 (28.6)
血液およびリンパ系障害	1 (14.3)	体重減少	2 (28.6)
発熱性好中球減少症	1 (14.3)		
貧血	1 (14.3)		

臨床検査値異常

調査症例数	7例
臨床検査値異常の発現症例数	7例
臨床検査値異常の発現件数	116件
臨床検査値異常の発現率	100.0%

臨床検査値異常の種類	例数 (%)
血液検査値異常	
好中球数減少	6 (85.7)
白血球数減少	6 (85.7)
CD4リンパ球減少	6 (85.7)
血小板数減少	6 (85.7)
ヘモグロビン減少	5 (71.4)
赤血球数減少	3 (42.9)
血液生化学的検査値異常	
ALT増加	2 (28.6)
AL-P増加	1 (14.3)
血中ビリルビン増加	1 (14.3)
AST増加	1 (14.3)
血中カリウム減少	1 (14.3)
血中カルシウム減少	1 (14.3)
CRP増加	1 (14.3)
LDH増加	1 (14.3)
好中球数増加	1 (14.3)

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の国内臨床第Ⅱ相試験 (IDEC-C2B8-CL1) において発現した副作用につき、MedDRA (ver.19.1) 基本語 (PT) による読み替えを行い集計した。

承認時評価資料

試験デザイン：未治療のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCRレジメン (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) を実施した国内臨床第Ⅱ相試験

*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の国内臨床第Ⅱ相試験 (IDEC-C2B8-CL1) (承認時評価資料)

*2 FCRレジメン (フルダラビン、シクロホスファミド) 併用

(5) 海外臨床第Ⅲ相試験 (RAVE試験^{*1}) (多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎)³²⁾

■ リツキシマブ群において10%以上で発現した有害事象の発現頻度 (99例)

有害事象	例数 (%)
感染症および寄生虫症	
感染症 ^{*2}	61 (61.6%)
胃腸障害	
悪心	18 (18.2%)
下痢	17 (17.2%)
神経系障害	
頭痛	17 (17.2%)
筋骨格系および結合組織障害	
筋痙攣	17 (17.2%)
関節痛	13 (13.1%)
血液およびリンパ系障害	
貧血	16 (16.2%)
白血球減少症	10 (10.1%)
一般全身障害および投与部位症状	
末梢性浮腫	16 (16.2%)
疲労	13 (13.1%)
精神障害	
不眠症	14 (14.1%)
臨床検査	
ALT増加	13 (13.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
咳嗽	13 (13.1%)
鼻出血	11 (11.1%)
呼吸困難	10 (10.1%)
血管系障害	
高血圧	12 (12.1%)
免疫系障害	
輸注関連反応 ^{*3}	12 (12.1%)
皮膚および皮下組織障害	
発疹	10 (10.1%)

公知申請のため集計時期は不明

試験デザイン：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^{*4}とリツキシマブ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)の「大量副腎皮質ホルモン剤^{*4}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)に対する非劣性を検証した海外臨床第Ⅲ相試験

*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おり、試験期間の6ヵ月中に13例が対象となった。

*2 最も多かった感染症は上気道感染、尿路感染、帯状疱疹であった。

*3 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。

*4 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、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。

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ありません。

(6) 国内臨床第Ⅲ相試験(小児期発症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)^{35), 36)}

■副作用及び臨床検査値異常の発現頻度

調査症例数	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(%)
副作用の発現症例数	54例	胃腸障害		水晶体混濁	1 (1.9)	耐糖能障害	1 (1.9)
副作用の発現率	100%	下痢	5 (9.3)	網膜静脈閉塞	1 (1.9)	中心性肥満	1 (1.9)
		口内炎	5 (9.3)	緑内障	1 (1.9)	低蛋白血症	1 (1.9)
		口唇炎	4 (7.4)	瞼板腺炎	1 (1.9)	糖尿病	1 (1.9)
		腹痛	4 (7.4)	霰粒腫	1 (1.9)	内分泌障害	
		嘔吐	4 (7.4)	筋骨格系および結合組織障害		クッシング様	3 (5.6)
		悪心	3 (5.6)	関節痛	4 (7.4)	副腎機能不全	1 (1.9)
		胃炎	2 (3.7)	背部痛	3 (5.6)	皮膚および皮下組織障害	
		歯肉炎	2 (3.7)	四肢痛	2 (3.7)	湿疹	10 (18.5)
		便秘	2 (3.7)	関節炎	1 (1.9)	そう痒症	6 (11.1)
		逆流性食道炎	1 (1.9)	関節可動域低下	1 (1.9)	皮脂欠乏性湿疹	6 (11.1)
		口腔内痛	1 (1.9)	筋肉痛	1 (1.9)	ざ瘡	5 (9.3)
		歯肉腫脹	1 (1.9)	筋膜炎	1 (1.9)	アトピー性皮膚炎	5 (9.3)
		上腹部痛	1 (1.9)	頸部痛	1 (1.9)	発疹	5 (9.3)
		腸炎	1 (1.9)	脊椎すべり症	1 (1.9)	皮膚乾燥	5 (9.3)
一般・全身症状および投与部位の状況		血液およびリンパ系障害				脱毛症	4 (7.4)
発熱	9 (16.7)	リンパ節炎	1 (1.9)			蕁麻疹	4 (7.4)
倦怠感	3 (5.6)	血管障害				紅色汗疹	3 (5.6)
熱感	3 (5.6)	高血圧	12 (22.2)			接触性皮膚炎	2 (3.7)
顔面痛	2 (3.7)	潮紅	5 (9.3)			多汗症	2 (3.7)
低体温	2 (3.7)	ほてり	2 (3.7)			嵌入爪	2 (3.7)
胸部不快感	1 (1.9)	呼吸器・胸郭および縦隔障害				ばら色靴擦疹	1 (1.9)
末梢性浮腫	1 (1.9)	呼吸困難	8 (14.8)			ひび・あかぎれ	1 (1.9)
感染症および寄生虫症		口腔咽頭不快感	6 (11.1)			眼瞼炎	1 (1.9)
上気道感染	32 (59.3)	咳嗽	5 (9.3)			紅斑	1 (1.9)
鼻咽頭炎	15 (27.8)	喘息	3 (5.6)			脂漏性皮膚炎	1 (1.9)
胃腸炎	14 (25.9)	口腔咽頭痛	2 (3.7)			手掌紅斑	1 (1.9)
咽頭炎	9 (16.7)	鼻出血	2 (3.7)			色素沈着障害	1 (1.9)
インフルエンザ	8 (14.8)	くしゃみ	1 (1.9)			爪の障害	1 (1.9)
麦粒腫	7 (13.0)	呼吸障害	1 (1.9)			皮膚線条	1 (1.9)
膿痂疹	6 (11.1)	睡眠時無呼吸症候群	1 (1.9)			皮膚囊腫	1 (1.9)
気管支炎	4 (7.4)	低酸素症	1 (1.9)			皮膚反応	1 (1.9)
爪囲炎	4 (7.4)	鼻漏	1 (1.9)			免疫系障害	
H1N1インフルエンザ	3 (5.6)	傷害、中毒および処置合併症				季節性アレルギー	4 (7.4)
外耳炎	3 (5.6)	節足動物刺傷	5 (9.3)			良性・悪性および詳細不明の新生物	
中耳炎	3 (5.6)	擦過傷	3 (5.6)			皮膚乳頭腫	1 (1.9)
伝染性軟属腫	3 (5.6)	軟部組織損傷	3 (5.6)			臨床検査値異常	
急性中耳炎	2 (3.7)	関節捻挫	2 (3.7)			C-反応性蛋白増加	22 (40.7)
口腔カンジダ症	2 (3.7)	手骨折	1 (1.9)			ALT増加	14 (25.9)
帯状疱疹	2 (3.7)	爪裂離	1 (1.9)			好酸球数増加	11 (20.4)
鼻炎	2 (3.7)	動物咬傷	1 (1.9)			好中球数減少	9 (16.7)
蜂巣炎	2 (3.7)	心臓障害				白血球数減少	9 (16.7)
外陰部炎	1 (1.9)	頻脈	4 (7.4)			AST増加	5 (9.3)
急性扁桃炎	1 (1.9)	動悸	1 (1.9)			体重増加	5 (9.3)
口腔ヘルペス	1 (1.9)	神経系障害				血小板数減少	4 (7.4)
歯肉感染	1 (1.9)	頭痛	6 (11.1)			白血球数増加	4 (7.4)
単純ヘルペス	1 (1.9)	感覚障害	1 (1.9)			血中カリウム増加	2 (3.7)
尿道炎	1 (1.9)	感覚鈍麻	1 (1.9)			ヘモグロビン減少	1 (1.9)
肺炎	1 (1.9)	頭部不快感	1 (1.9)			ヘモグロビン増加	1 (1.9)
皮膚真菌感染	1 (1.9)	味覚異常	1 (1.9)			眼圧上昇	1 (1.9)
慢性副鼻腔炎	1 (1.9)	腎および尿路障害				血小板数増加	1 (1.9)
毛包炎	1 (1.9)	血尿	1 (1.9)			血中カリウム減少	1 (1.9)
扁桃炎	1 (1.9)	出血性膀胱炎	1 (1.9)			血中CPK増加	1 (1.9)
膀胱炎	1 (1.9)	生殖系および乳房障害				血中ビリルビン増加	1 (1.9)
肝胆道系障害		女性化乳房	1 (1.9)			血中リン減少	1 (1.9)
胆嚢ポリープ	1 (1.9)	精神障害				血中尿素増加	1 (1.9)
眼障害		チック	1 (1.9)			血中免疫グロブリンA減少	1 (1.9)
結膜炎	10 (18.5)	代謝および栄養障害				血中免疫グロブリンG増加	1 (1.9)
アレルギー性結膜炎	3 (5.6)	高尿酸血症	8 (14.8)			血中免疫グロブリンM減少	1 (1.9)
眼充血	1 (1.9)	眼球乾燥	1 (1.9)			心電図異常	1 (1.9)
眼瞼浮腫	1 (1.9)						
結膜充血	1 (1.9)						

承認時評価資料

集計時期：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
 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(RCRNS-01試験)及び国内薬物動態試験(RCRNS-02試験)において発現した副作用につき、MedDRA/J(ver.14.0)の基本語(PT)にて表記した。

(7) 国内臨床第Ⅱ相試験(全身性強皮症)

■副作用の発現頻度

二重盲検期(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
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。

*: 二重盲検期の用法及び用量は本剤375mg/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。

継続期(投与24週後から投与48週後まで)*

副作用の種類	リツキシマブ群 (n=26) (二重盲検期、継続期共に本剤投与)					プラセボ投与群 (n=20) (二重盲検期プラセボ、継続期本剤投与)				
	合計	Grade				合計	Grade			
		1	2	3	4		1	2	3	4
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
感染性皮膚膿腫	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										
ざ瘡	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。

*: 継続期の用法及び用量は両群ともに本剤375mg/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。

(8) 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)

■副作用及び臨床検査値異常の発現頻度

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))。

注)尋常性天疱瘡に国内未承認

ミコフェノール酸 モフェチルの効能又は効果：

- 腎移植後の難治性拒絶反応の治療
(既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合)
- 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、心移植、肝移植、肺移植、脾移植
- ループス腎炎
- 造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

<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。

(9) 海外臨床第Ⅲ相試験(尋常性天疱瘡)

■副作用

副作用の種類	リツキシマブ群 (n=67)	MMF ^(注) 群 (n=68)	副作用の種類	リツキシマブ群 (n=67)	MMF ^(注) 群 (n=68)
	例数(%)	例数(%)		例数(%)	例数(%)
血液およびリンパ系障害	7(10.4)	2(2.9)	ヘルペス性直腸炎	0(0)	1(1.5)
白血球増加症	1(1.5)	0(0)	気道感染	0(0)	1(1.5)
白血球減少症	1(1.5)	0(0)	皮膚細菌感染	0(0)	1(1.5)
単球減少症	1(1.5)	0(0)	皮膚カンジダ	1(1.5)	0(0)
好中球減少症	1(1.5)	0(0)	尿路感染	0(0)	1(1.5)
血小板減少症	0(0)	1(1.5)	ウイルス性上気道感染	1(1.5)	0(0)
心臓障害	0(0)	1(1.5)	傷害、中毒および処置合併症	14(20.9)	5(7.4)
心血管障害	0(0)	1(1.5)	注入に伴う反応	14(20.9)	4(5.9)
眼障害	0(0)	2(2.9)	サンバーン	0(0)	1(1.5)
霧視	0(0)	1(1.5)	臨床検査	1(1.5)	3(4.4)
視力障害	0(0)	1(1.5)	トランスアミナーゼ上昇	0(0)	2(2.9)
胃腸障害	4(6.0)	9(13.2)	血中乳酸脱水素酵素増加	0(0)	1(1.5)
下痢	1(1.5)	4(5.9)	肝酵素上昇	1(1.5)	0(0)
悪心	2(3.0)	2(2.9)	代謝および栄養障害	4(6.0)	2(2.9)
腹痛	2(3.0)	1(1.5)	高アミラーゼ血症	0(0)	2(2.9)
便秘	0(0)	2(2.9)	高カリウム血症	2(3.0)	0(0)
腹部不快感	0(0)	1(1.5)	食欲減退	1(1.5)	0(0)
上腹部痛	0(0)	1(1.5)	高血糖	1(1.5)	0(0)
裂肛	0(0)	1(1.5)	筋骨格系および結合組織障害	1(1.5)	3(4.4)
消化不良	0(0)	1(1.5)	関節痛	1(1.5)	1(1.5)
嘔吐	1(1.5)	0(0)	筋痙縮	1(1.5)	1(1.5)
一般・全身障害および 投与部位の状態	4(6.0)	8(11.8)	筋肉痛	1(1.5)	0(0)
疲労	3(4.5)	1(1.5)	顎痛	0(0)	1(1.5)
無力症	1(1.5)	2(2.9)	神経系障害	5(7.5)	5(7.4)
末梢性浮腫	0(0)	3(4.4)	頭痛	4(6.0)	0(0)
悪寒	0(0)	1(1.5)	浮動性めまい	1(1.5)	1(1.5)
インフルエンザ様疾患	0(0)	1(1.5)	感覚鈍麻	0(0)	2(2.9)
末梢腫脹	0(0)	1(1.5)	記憶障害	0(0)	1(1.5)
肝胆道系障害	0(0)	1(1.5)	片頭痛	0(0)	1(1.5)
肝炎	0(0)	1(1.5)	失神	1(1.5)	0(0)
感染症および寄生虫症	10(14.9)	11(16.2)	精神障害	2(3.0)	3(4.4)
上気道感染	3(4.5)	1(1.5)	不眠症	0(0)	2(2.9)
帯状疱疹	2(3.0)	1(1.5)	睡眠障害	2(3.0)	0(0)
口腔カンジダ症	1(1.5)	2(2.9)	うつ病	0(0)	1(1.5)
インフルエンザ	1(1.5)	1(1.5)	腎および尿路障害	0(0)	1(1.5)
肺炎	1(1.5)	1(1.5)	尿閉	0(0)	1(1.5)
鼻炎	0(0)	2(2.9)	呼吸器、胸部および縦隔障害	1(1.5)	3(4.4)
感染性滑液包炎	1(1.5)	0(0)	慢性閉塞性肺疾患	0(0)	1(1.5)
蜂巣炎	1(1.5)	0(0)	咳嗽	0(0)	1(1.5)
膀胱炎	0(0)	1(1.5)	労作性呼吸困難	0(0)	1(1.5)
毛包炎	1(1.5)	0(0)	鼻中隔穿孔	1(1.5)	0(0)
口腔ヘルペス	0(0)	1(1.5)	肺うっ血	0(0)	1(1.5)
咽頭炎	0(0)	1(1.5)	皮膚および皮下組織障害	0(0)	5(7.4)
			脱毛症	0(0)	3(4.4)

副作用の種類	リツキシマブ群 (n=67)	MMF ^{注)} 群 (n=68)
	例数 (%)	例数 (%)
皮膚炎	0 (0)	1 (1.5)
老人性紫斑	0 (0)	1 (1.5)
皮膚潰瘍	0 (0)	1 (1.5)
血管障害	1 (1.5)	0 (0)
低血圧	1 (1.5)	0 (0)

副作用、臨床検査値異常は、MedDRA (ver.21.1) 基本語 (PT) による読み替えを行い集計した (網掛け部は器官別大分類 (SOC))。

注) 尋常性天疱瘡に国内未承認

ミコフェノール酸 モフェチルの効能又は効果：

- 腎移植後の難治性拒絶反応の治療
(既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合)
- 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、心移植、肝移植、肺移植、脾移植
- ループス腎炎
- 造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制

7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

< 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。

(10) 国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験(視神経脊髄炎スペクトラム障害)

■副作用及び臨床検査値異常の発現頻度

副作用の種類	リツキシマブ群 (n=19)	プラセボ群 (n=19)	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(%)		例数(%)	例数(%)
感染症および寄生虫症	10 (52.6)	8 (42.1)	上気道の炎症	2(10.5)	0 (0)
インフルエンザ	0 (0)	1 (5.3)	胃腸障害	3 (15.8)	5 (26.3)
トリコモナス外陰膣炎	1 (5.3)	0 (0)	悪心	1 (5.3)	0 (0)
マラセチア感染	0 (0)	1 (5.3)	下痢	1 (5.3)	4(21.1)
胃腸炎	0 (0)	1 (5.3)	口内炎	0 (0)	2(10.5)
咽頭炎	2(10.5)	0 (0)	嘔吐	1 (5.3)	0 (0)
外陰部膣カンジダ症	0 (0)	1 (5.3)	肝胆道系障害	0 (0)	1 (5.3)
気管支炎	0 (0)	2(10.5)	肝機能異常	0 (0)	1 (5.3)
結膜炎	2(10.5)	0 (0)	皮膚および皮下組織障害	4 (21.1)	2 (10.5)
歯肉炎	1 (5.3)	0 (0)	そう痒症	1 (5.3)	0 (0)
上咽頭炎	5(26.3)	4(21.1)	円形脱毛症	0 (0)	1 (5.3)
足部白癬	1 (5.3)	0 (0)	紅斑	1 (5.3)	0 (0)
爪の皮膚糸状菌症	1 (5.3)	1 (5.3)	湿疹	1 (5.3)	0 (0)
爪感染	1 (5.3)	0 (0)	脱毛症	1 (5.3)	0 (0)
尿路感染	1 (5.3)	0 (0)	発疹	1 (5.3)	0 (0)
肺炎	0 (0)	1 (5.3)	皮膚炎	0 (0)	1 (5.3)
副鼻腔炎	1 (5.3)	0 (0)	皮膚乾燥	1 (5.3)	0 (0)
蜂巣炎	2(10.5)	0 (0)	皮膚囊腫	1 (5.3)	0 (0)
癩風	0 (0)	1 (5.3)	筋骨格系および結合組織障害	3 (15.8)	0 (0)
膀胱炎	2(10.5)	1 (5.3)	関節炎	1 (5.3)	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)	1 (5.3)	0 (0)	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)
子宮癌	1 (5.3)	0 (0)	膀胱結石	1 (5.3)	0 (0)
代謝および栄養障害	3 (15.8)	0 (0)	生殖系および乳房障害	1 (5.3)	0 (0)
食欲減退	1 (5.3)	0 (0)	腔びらん	1 (5.3)	0 (0)
低ナトリウム血症	1 (5.3)	0 (0)	先天性、家族性および遺伝性 障害	0 (0)	1 (5.3)
低血糖	1 (5.3)	0 (0)			
精神障害	0 (0)	1 (5.3)	色覚異常	0 (0)	1 (5.3)
不眠症	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)
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)	倦怠感	1 (5.3)	0 (0)
頭痛	2(10.5)	1 (5.3)	発熱	2(10.5)	0 (0)
味覚異常	1 (5.3)	0 (0)	疲労	0 (0)	1 (5.3)
眼障害	3 (15.8)	0 (0)	臨床検査	2 (10.5)	3 (15.8)
眼脂	1 (5.3)	0 (0)	リンパ球数減少	2(10.5)	1 (5.3)
結膜充血	1 (5.3)	0 (0)	血圧低下	0 (0)	1 (5.3)
結膜出血	1 (5.3)	0 (0)	血中クレアチンホスホキナー ゼ異常	0 (0)	1 (5.3)
緑内障	1 (5.3)	0 (0)			
血管障害	1 (5.3)	1 (5.3)	好中球数減少	1 (5.3)	0 (0)
高血圧	0 (0)	1 (5.3)	白血球数減少	1 (5.3)	0 (0)
潮紅	1 (5.3)	0 (0)	傷害、中毒および処置合併症	7 (36.8)	0 (0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (10.5)	1 (5.3)	注入に伴う反応	7(36.8)	0 (0)
喉頭不快感	0 (0)	1 (5.3)			

副作用、臨床検査値異常は、MedDRA (ver.21.1) 基本語(PT)による読み替えを行い集計した(網掛け部は器官別大分類(SOC))。

(11) 国内一般臨床試験 (ABO血液型不適合生体腎移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制)¹⁵⁾

■副作用及び臨床検査値異常の発現頻度

副作用

例数 (%)

事象名	リツキシマブ 投与前 (n=20)	リツキシマブ 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 12週後以降 (n=18)
感染症および寄生虫症				
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)
带状疱疹	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
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

4. 臨床成績

例数(%)

事象名	リツキシマブ 投与前 (n=20)	リツキシマブ 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 12週後以降 (n=18)
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)。
医師主導試験のデータのため、集計時期が不明

臨床検査値異常

例数(%)

事象名	リツキシマブ 投与前 (n=20)	リツキシマブ 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 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。
医師主導試験のデータのため、集計時期が不明

承認時評価資料

(12) 国内臨床第Ⅲ相試験 (DSA陽性・抗HLA抗体陽性の生体腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制)¹⁶⁾

■10%以上に発現した有害事象 (発現時期別)

例数(%)

事象名	本剤投与日から移植当日の移植前検査前まで (n=24)	移植前検査後から移植48週後まで Visitまで (n=24)	移植前検査後から移植12週後まで Visitの前日まで (n=24)	移植12週後 Visitから移植24週後Visitの前日まで*1 (n=24)	移植24週後 Visitから移植36週後Visitの前日まで*1 (n=24)	移植36週後 Visitから移植48週後Visitの前日まで*1 (n=24)
胃腸障害						
悪心	4(16.7)	4(16.7)	4(16.7)	-	-	-
下痢	5(20.8)	8(33.3)	7(29.2)	-	-	-
口内炎	-	7(29.2)	4(16.7)	-	-	-
腹痛	-	4(16.7)	-	-	-	-
便秘	-	4(16.7)	4(16.7)	-	-	-
嘔吐	9(37.5)	6(25.0)	3(12.5)	-	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態						
発熱	-	4(16.7)	-	-	-	-
感染症および寄生虫症						
尿路感染	-	6(25.0)	3(12.5)	-	-	-
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	4(16.7)	6(25.0)	5(20.8)	-	-	-
血液およびリンパ系障害						
貧血	-	9(37.5)	9(37.5)	-	-	-
血管障害						
高血圧	-	3(12.5)	-	-	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	-	3(12.5)	-	-	-	-
傷害、中毒および処置合併症						
処置による疼痛	-	11(45.8)	11(45.8)	-	-	-
腎および尿路障害						
血尿	-	3(12.5)	3(12.5)	-	-	-
神経系障害						
頭痛	-	3(12.5)	-	-	-	-
精神障害						
不眠症	3(12.5)	-	-	-	-	-
代謝および栄養障害						
低カルシウム血症	4(16.7)	-	-	-	-	-
高血糖	-	3(12.5)	3(12.5)	-	-	-
高脂血症	-	4(16.7)	-	-	-	-
皮膚および皮下組織障害						
そう痒症	6(25.0)	-	-	-	-	-
蕁麻疹	3(12.5)	-	-	-	-	-
臨床検査						
CMV検査陽性	-	3(12.5)	3(12.5)	-	-	-
白血球数減少	-	4(16.7)	-	-	-	-

*1:発現割合が10%を超える事象は認めなかった。

MedDRA/J Ver24.0

抗ドナー抗体陽性、抗HLA抗体陽性の生体腎移植の抗体関連型拒絶反応抑制国内臨床試験の概要 (全薬工業株式会社 社内資料)
(承認時評価資料)

(13) 国内臨床第Ⅲ相試験(腎移植における抗体関連型拒絶反応の治療)⁴⁷⁾

■薬物有害反応の発現例数・発現割合

安全性評価症例数	28例
薬物有害反応の発現症例数	16例
薬物有害反応の発現割合	57.1%

事象名	例数(%)
全有害事象	16(57.1)
胃腸障害	
腹部不快感	1(3.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	
倦怠感	1(3.6)
感染症および寄生虫症	
上咽頭炎	3(10.7)
結膜炎	2(7.1)
膀胱炎	2(7.1)
インフルエンザ	1(3.6)
CMV感染再燃	1(3.6)
感染性腸炎	1(3.6)
毛包炎	1(3.6)
眼障害	
眼そう痒症	1(3.6)
血液およびリンパ系障害	
発熱性好中球減少症	1(3.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
口腔咽頭不快感	7(25.0)
耳および迷路障害	
耳鳴	1(3.6)
神経系障害	
浮動性めまい	1(3.6)
皮膚および皮下組織障害	
発疹	2(7.1)
そう痒症	1(3.6)
臨床検査	
血圧低下	1(3.6)
血中Alp増加	1(3.6)
好中球数減少	1(3.6)
白血球数減少	1(3.6)

MedDRA/J Ver24.0

腎移植の抗体関連型拒絶反応治療国内臨床試験の概要(全薬工業株式会社 社内資料)(承認時評価資料)

(14) ヒト抗キメラ抗体の生成

1) CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者における成績⁵⁾⁻⁸⁾

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100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。

また、追加臨床第Ⅱ相試験において本剤投与開始日より3ヵ月後(40例)、及び6ヵ月後(25例)に測定を行った症例については、ヒト抗キメラ抗体は陰性であった。

Igarashi T et al. : Ann. Oncol. 13 (6) : 928-943, 2002
本研究のデータ収集、統計分析及び薬理学的分析において全薬工業株式会社の支援を受けた。
Igarashi T et al. : Int. J. Hematol. 73 (2) : 213-221, 2001
本研究のデータ収集分析及び分析において全薬工業株式会社の支援を受けた。
Tobinai K et al. : Ann. Oncol. 9 (5) : 527-534, 1998
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
(全薬工業株式会社社内資料) (承認時評価資料)

2) CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者における成績⁹⁾ (外国人データ) (参考)

海外臨床第Ⅱ相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。

Rituxan米国添付文書 : 2021

3) CD20陽性の慢性リンパ性白血病患者における成績¹⁰⁾

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。

IDEC-C2B8 CD20陽性の慢性リンパ性白血病患者国内臨床試験及び海外臨床試験の概要
(全薬工業株式会社社内資料) (承認時評価資料)

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)患者における成績^{35)、36)}

国内臨床第Ⅲ相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。

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)の概要(全薬工業株式会社社内資料) (承認時評価資料)
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-02試験)の概要(全薬工業株式会社社内資料) (承認時評価資料)

5) 全身性強皮症患者における成績¹²⁾

国内臨床第Ⅱ相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。

IDEC-C2B8 全身性強皮症国内臨床試験の概要(承認時評価資料)

6) 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者における成績¹³⁾

国内臨床第Ⅱ相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。

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(承認時評価資料)

7) 視神経脊髄炎スペクトラム障害患者における成績¹⁴⁾

国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相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。

IDEC-C2B8 視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防国内臨床試験の概要(承認時評価資料)

8) ABO血液型不適合腎移植患者における成績¹⁵⁾

国内一般臨床試験で本剤が投与された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。

IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要
(全薬工業株式会社社内資料) (承認時評価資料)

9) 腎移植患者に対する抗体関連型拒絶反応の抑制における成績¹⁶⁾

国内臨床第Ⅲ相試験において測定された24例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった。

抗ドナー抗体陽性、抗HLA抗体陽性の生体腎移植の抗体関連型拒絶反応抑制国内臨床試験の概要
(全薬工業株式会社社内資料) (承認時評価資料)

15. その他の注意(抜粋)

<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。

5. 薬物動態

1 血中濃度

(1) 反復投与 (CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫)⁵²⁾

国内の臨床試験において、CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に、リツキシマブ 375mg/m²を週1回4週又は8週投与、CHOPレジメン(シクロホスファミド水和物、ドキシソルピシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロン)との併用による寛解導入療法後にリツキシマブ維持療法、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ときの薬物動態パラメーターは以下のとおりであった。

■週1回4回反復投与時の薬物動態パラメーター (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)
375×4週	194.3±58.3	387.8±188.7	517±248	118237±53412

Mean±SD

■週1回8回反復投与時の薬物動態パラメーター (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)
375×8週	445.2±103.0	393.6±185.2	568±267	502147±174273

Mean±SD

■CHOPレジメン併用後維持療法時の薬物動態パラメーター (n=12)

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)
375×20回	367.0±78.9	344±349	496±504	3370000±714000

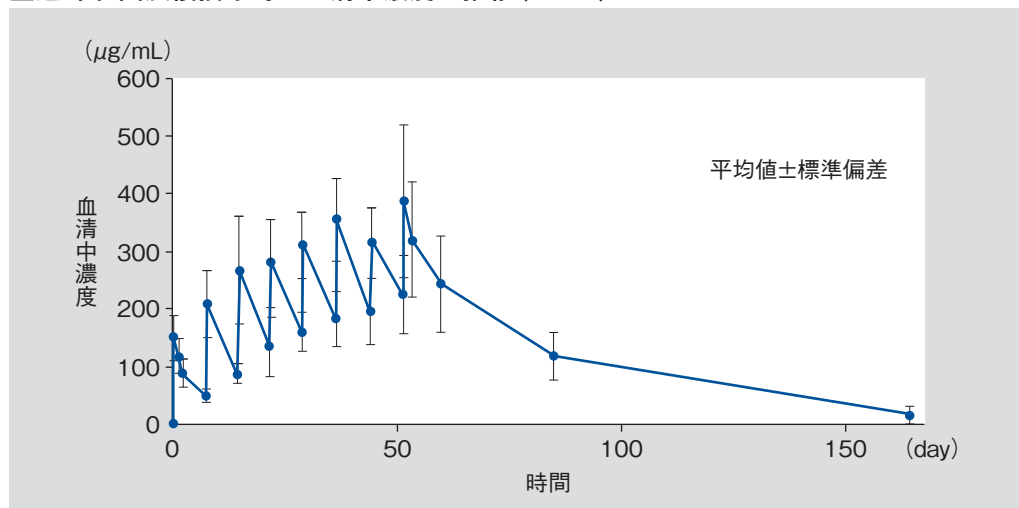
Mean±SD

■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時の薬物動態パラメーター (6サイクル：n=13、8サイクル：n=8)

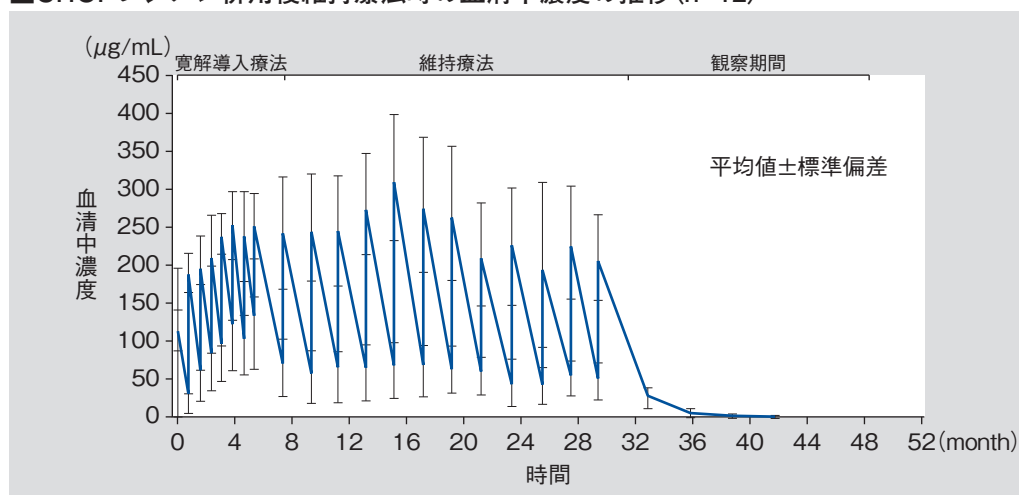
投与量 (mg/m ²)	C _{max} (μg/mL)	T _{1/2} (hrs)	平均滞留時間 (hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375×6回	294.0±41.4	270±46.1	389±66.6	548000±93900
375×8回	329.0±46.4	282±64.1	407±92.5	753000±119000

Mean±SD

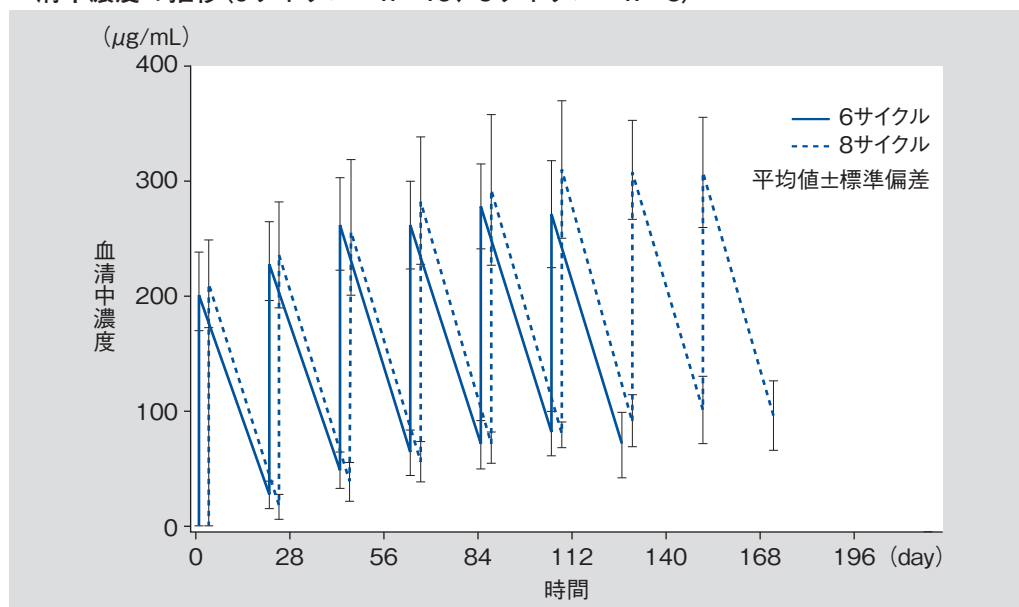
■週1回8回反復投与時の血清中濃度の推移 (n=15)



■CHOPレジメン併用後維持療法時の血清中濃度の推移 (n=12)



■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時の血清中濃度の推移 (6サイクル：n=13、8サイクル：n=8)



6. 用法及び用量 (抜粋)

<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。

7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

<効能共通>

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(【用法及び用量に関連する注意】の項P13参照)。

(2) 単回投与 (CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫)⁵³⁾ (外国人データ)

CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に、リツキシマブ100、250及び500mg/m²を点滴静脈内投与したときの薬物動態パラメーターは、次のとおりであった。

■単回点滴静脈内投与時の薬物動態パラメーター(100mg/m² : n=3、250mg/m² : n=3、500mg/m² : n=3)

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	5439±1087
250	176.9±36.7	126.8±111.2	183.0±160.3	36363±23803
500	351.9±75.1	173.9±144.6	251.0±208.6	85521±45246

Mean±SD

(3) 反復投与 (慢性リンパ性白血病)⁵⁴⁾

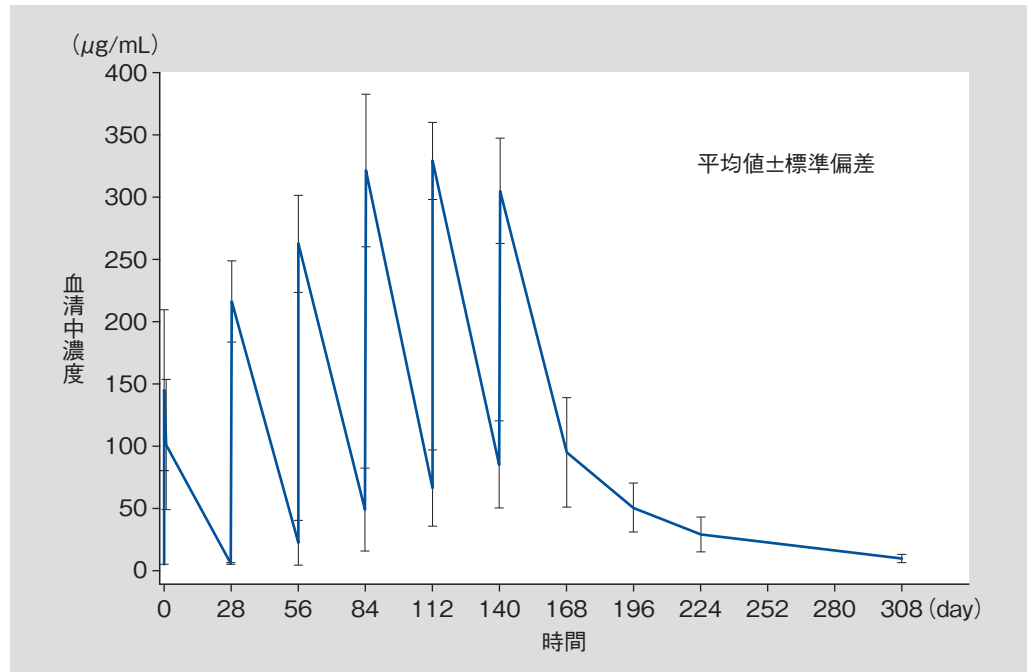
国内の臨床試験において、未治療のCD20陽性の慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン(フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物)との併用により、リツキシマブを第1サイクルでは375mg/m²、第2サイクル以降は500mg/m²を28日毎に6サイクル投与したときの薬物動態パラメーターは次のとおりであった。

■FCレジメンと併用投与時の薬物動態パラメーター(n=5)

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	804000±155000

Mean±SD

■FCレジメンと併用投与時の血清中濃度の推移(n=5)



(4) 反復投与 (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) ⁵⁵⁾

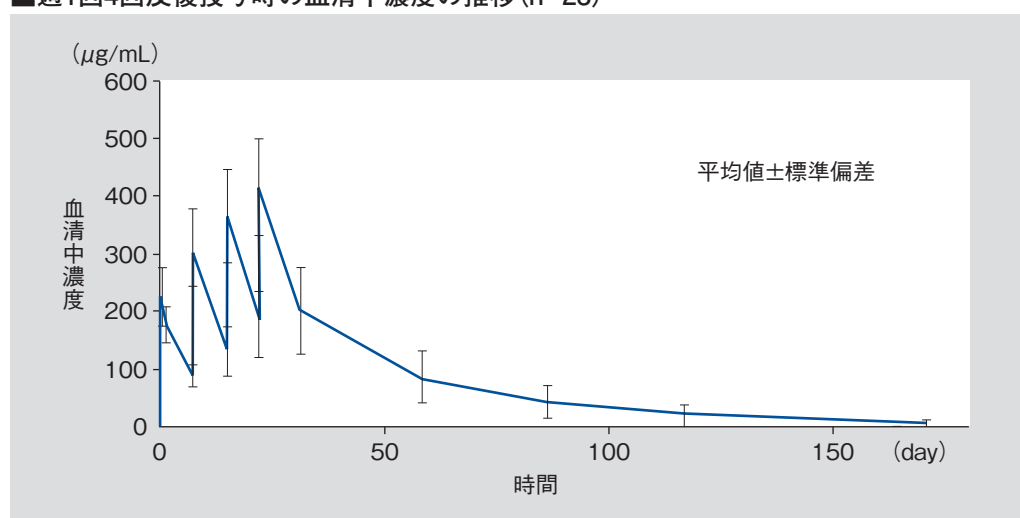
国内の臨床試験において、18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した3歳以上の難治性のネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合) の患者に、リツキシマブ375mg/m² (最大量500mg/回) を投与したときの薬物動態パラメーターは次のとおりであった。

■週1回4週反復投与時の薬物動態パラメーター (n=22)

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	336000±110000

Mean±SD

■週1回4回反復投与時の血清中濃度の推移 (n=23)



(5) 反復投与(全身性強皮症)¹²⁾

国内の臨床試験において、全身性強皮症患者に、リツキシマブ375mg/m²を週1回投与したときの薬物動態パラメーターは以下のとおりであった。

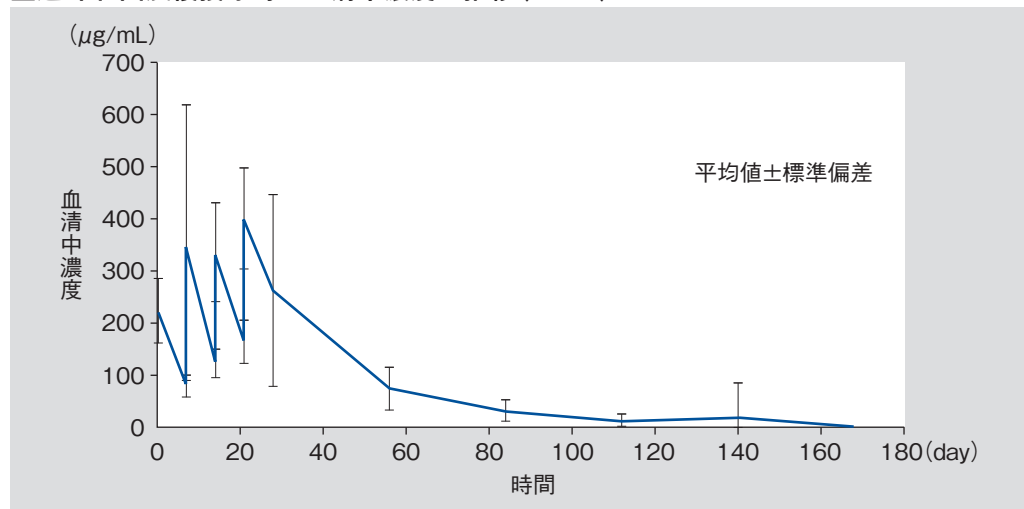
■週1回4回反復投与時の薬物動態パラメーター (n=28)

投与量 (mg/m ²)	C _{max} (μg/mL)	T _{1/2} (hrs) ^{注1)}	平均滞留時間 (hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375×4週	485±268	515±140	789±284	338000±117000

注1)n=26

Mean±SD

■週1回4回反復投与時の血清中濃度の推移 (n=28)

(6) 反復投与(難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡)¹³⁾

国内の臨床試験において、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の患者に、リツキシマブ1,000mg/bodyを2週間間隔で2回投与したときの薬物動態パラメーターは以下のとおりであった。

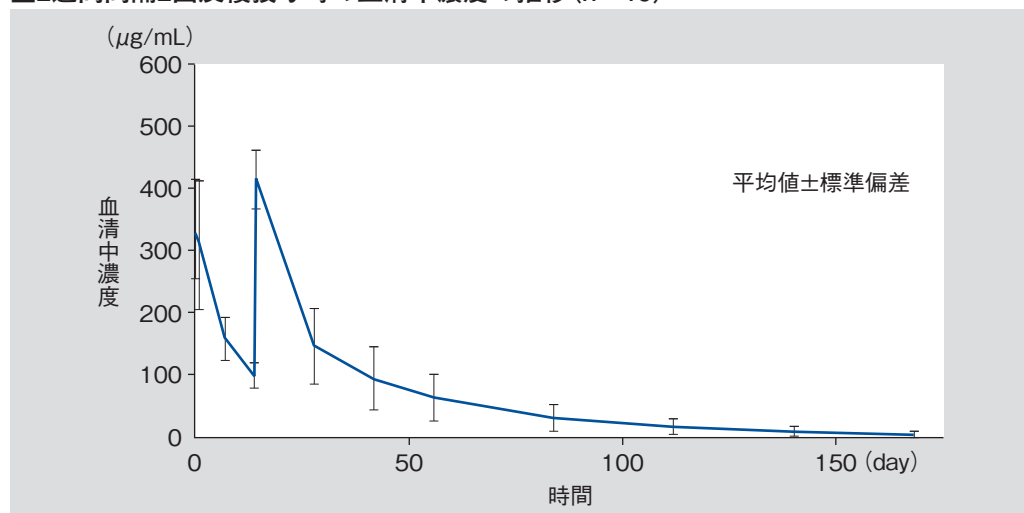
■2週間間隔2回反復投与時の薬物動態パラメーター (n=19)

投与量	C _{max} (μg/mL)	T _{1/2} (hrs) ^{注2)}	平均滞留時間 (hrs)	AUC (μg・hr/mL)
1,000mg/body×2回	433±79.5	535±255	566±310	283000±90200

注2)n=11

Mean±SD

■2週間間隔2回反復投与時の血清中濃度の推移 (n=19)



(7) 反復投与 (腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制)⁵⁶⁾

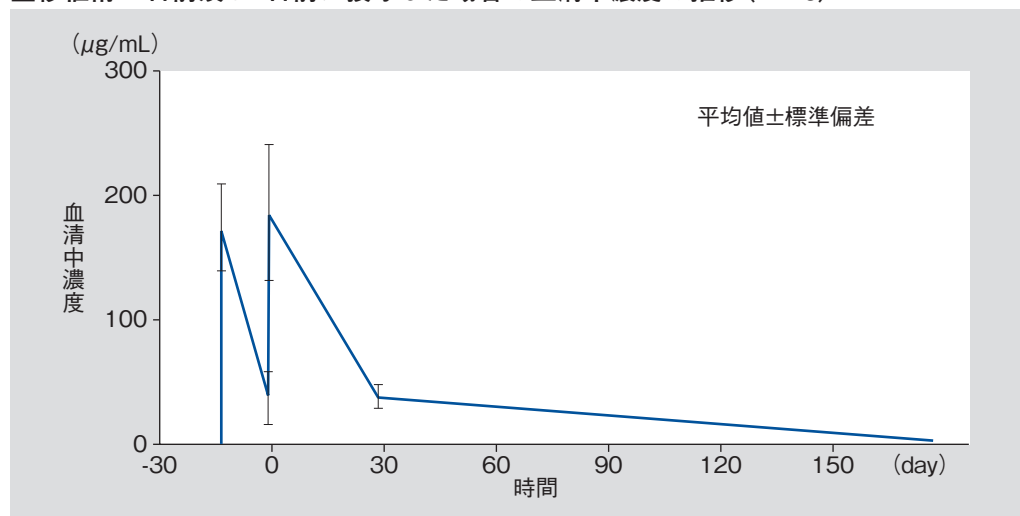
国内の臨床試験において、ABO血液型不適合腎移植患者に、リツキシマブ375mg/m²を移植術の14日前及び1日前に投与したときの薬物動態パラメーターは次のとおりであった。

■移植術14日前及び1日前投与時の薬物動態パラメーター (n=15)

投与量	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{1/2} (hrs)	平均滞留時間 (hrs)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)
375mg/m ² ×2回	192.0±49.6	172±112	248±161	178000±38500

Mean±SD

■移植術14日前及び1日前に投与した場合の血清中濃度の推移 (n=16)



(8) 反復又は単回投与⁵⁷⁾

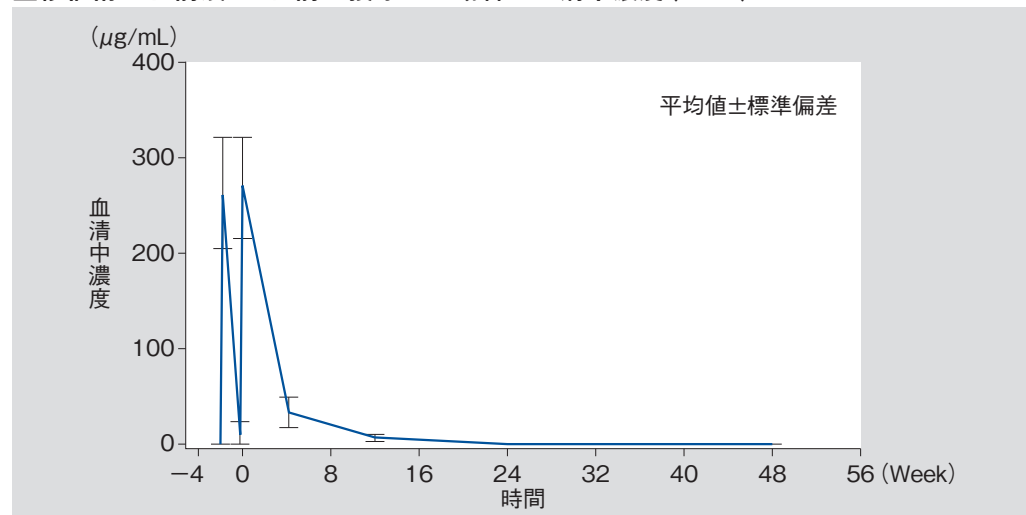
国内の臨床試験において、DSA陽性・抗HLA抗体陽性腎移植患者に抗体関連型拒絶反応の抑制としてリツキシマブ375mg/m²を移植術の14日前及び1日前に2回投与した時及び375mg/m²を移植術の14日前に1回投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった。

■2回投与時(移植術14日前及び1日前、n=14)及び単回投与時(移植術14日前、n=6)の薬物動態パラメーター

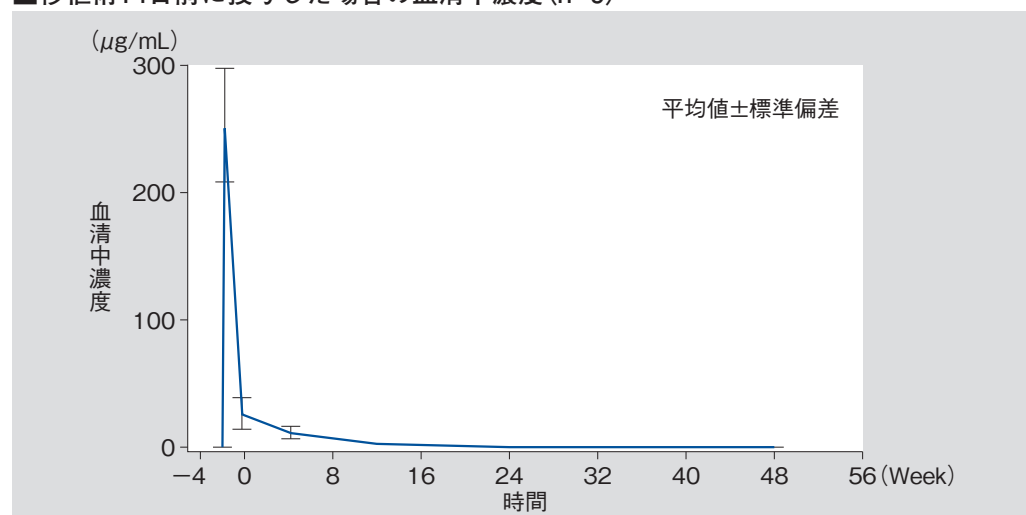
投与量 (mg/m ²)	C _{max} (μg/mL)	T _{1/2} (hrs)	平均滞留時間 (hrs)	AUC (μg·hr/mL)
375×2回	289.0±54.7	79.5±42.9	115±61.8	179000±32500
375×1回	251.0±54.8	94.3±27.4	136±39.3	62500±12500

Mean±SD(2回:n=14、1回:n=6)

■移植術14日前及び1日前に投与した場合の血清中濃度(n=14)



■移植術14日前に投与した場合の血清中濃度(n=9)

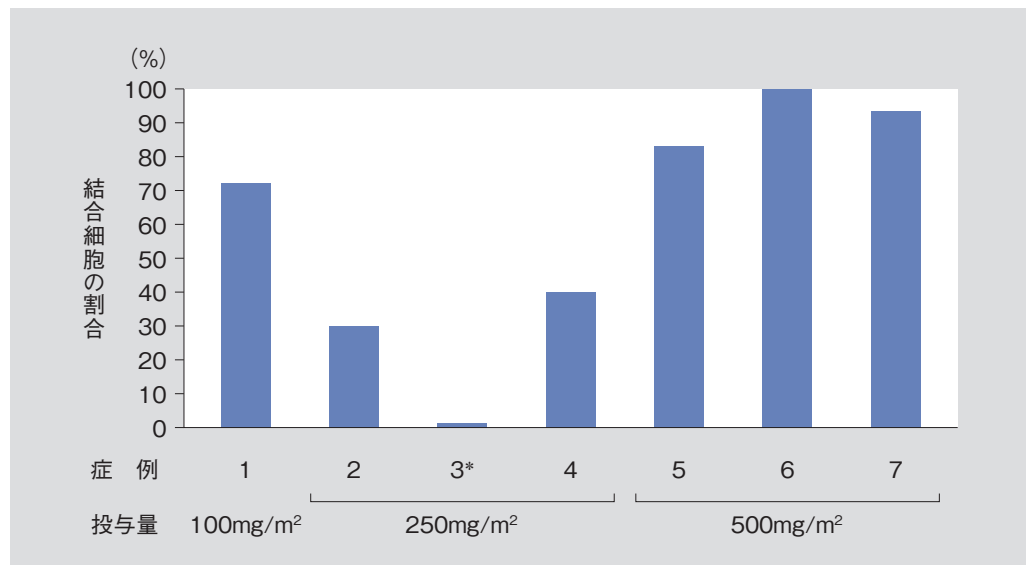


2 分布

(1) 腫瘍への移行⁵³⁾ (外国人データ)

再発再燃B細胞性非ホジキンリンパ腫患者7例にリツキシマブ100、250、500mg/m²を単回点滴静注後、2週目に腫瘍組織を採取し、リツキシマブと結合した腫瘍細胞数を測定し、全腫瘍細胞数に対する割合を算出した。その結果、腫瘍組織への移行は採取した7例中6例に認められ、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。

■腫瘍組織中のリツキシマブ結合腫瘍細胞の割合



* 症例3は腫瘍が多くかつ脾腫を併発していたため、リツキシマブの脾腫への移行量が増すと同時に腫瘍にリツキシマブが広く分布したため、各病巣部への移行量が減少した結果と推察された。

6. 用法及び用量 (抜粋)

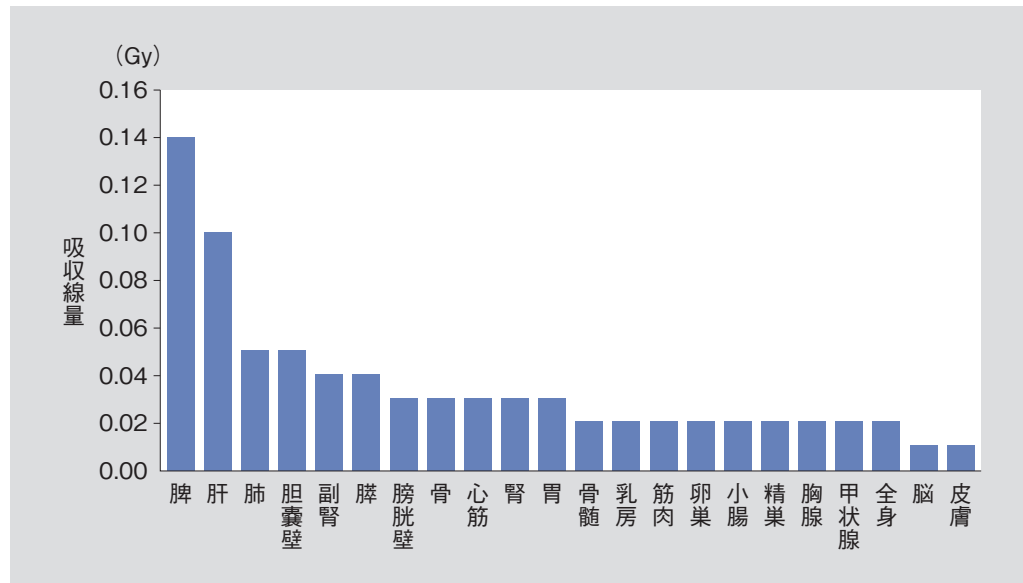
<B細胞性非ホジキンリンパ腫>

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。

(2) 臓器・組織内移行⁵⁸⁾ (外国人データ)

インジウム(¹¹¹In)で標識したマウス型抗CD20モノクローナル抗体(2B8)を再発再燃又は治療抵抗性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者に185MBq(5mCi)を静脈内投与した後、各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。

■¹¹¹In-2B8の臓器・組織内分布(6日間の吸収線量中央値)



測定例数：脾49例、その他56例。脾臓の例数が少ないのは脾摘等による。

(3) 髄液中への移行⁵⁹⁾ (外国人データ)

リツキシマブは脳脊髄液中に移行するが、血液脳関門に阻まれ移行量はわずかであることが報告されている。

中枢神経系にびまん性かつ結節性の脳軟膜病変を有し、脳脊髄液中の腫瘍細胞が陽性であり、脳内に腫瘍病変の存在が疑われる再発B細胞性リンパ腫患者1例に、リツキシマブ375mg/m²を週1回4回反復投与したとき、脳脊髄液中の濃度は投与回数と共に増加したが、0.55 μg/mL以下であった(血中濃度は400 μg/mLまで上昇)。

(4) 乳汁への移行(外国人データ)

リツキシマブは母乳中に移行することが報告されている。

多発血管炎性肉芽腫症患者1例に対するリツキシマブ1,000mg 1回投与後の乳汁中濃度は<0.6 μg/mLであった⁶⁰⁾。多発性硬化症*1患者9例に対するリツキシマブ500mg又は1,000mg 1回又は2回投与後のリツキシマブの乳汁中濃度は<0.29 μg/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⁴⁾。

*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。

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

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⁴⁾。

3 代謝⁶¹⁾

リツキシマブは、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ものと推察される。また、リツキシマブ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ものと推察される。

4 排泄⁶²⁾

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、リツキシマブも代謝を受けた後、主として尿中に排泄されると推察される。

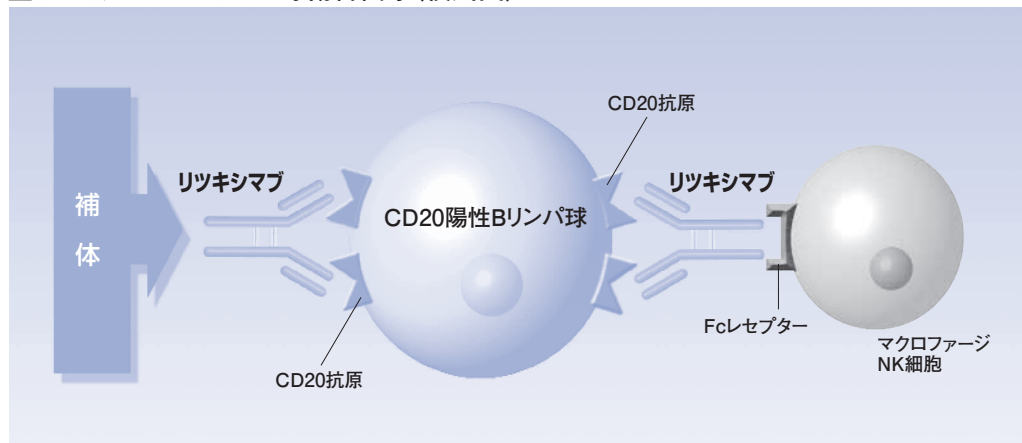
6. 薬効薬理

1 作用機序⁶³⁾

63) Reff ME et al. : Blood 83(2) : 435-445, 1994

リツキシマブのBリンパ球傷害作用は補体依存性細胞傷害作用 (complement-dependent cytotoxicity, CDC) 及び抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) を介するものと考えられる。

■リツキシマブのBリンパ球傷害機序(模式図)



CDC complement-dependent cytotoxicity

Bリンパ球表面のCD20抗原に結合したリツキシマブのFc部分に補体が結合、活性化され、Bリンパ球を傷害する。

ADCC antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity

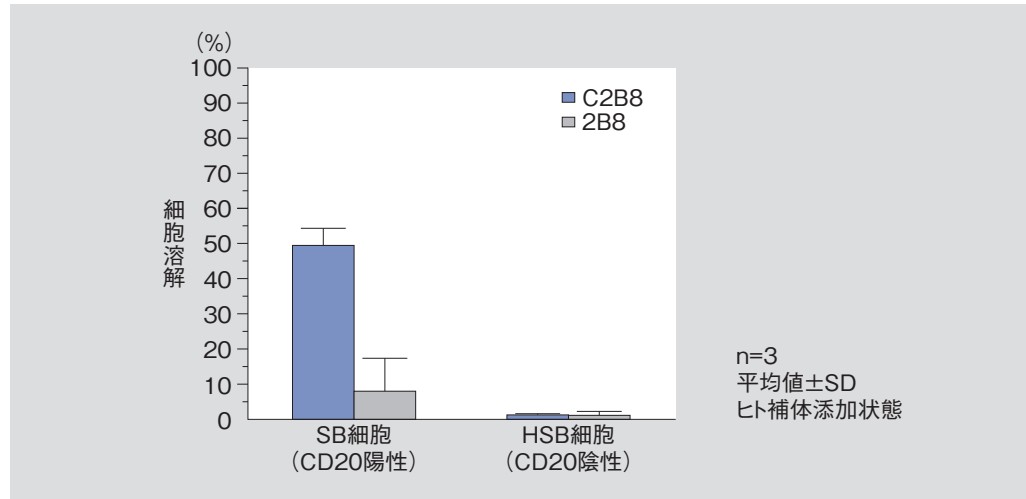
Bリンパ球表面のCD20抗原に結合したリツキシマブのFc部分にマクロファージやNK細胞などエフェクター細胞のFcレセプターが結合し、エフェクター細胞がBリンパ球を傷害する。

2 非臨床試験

(1) 補体依存性細胞傷害作用 (CDC)⁶³⁾ (*in vitro*)

リツキシマブ (C2B8) はヒト補体存在下2.2 μg/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、また、マウス型抗CD20モノクローナル抗体 (2B8) では明らかな溶解はみられなかった。

■ヒト補体存在下における細胞溶解作用

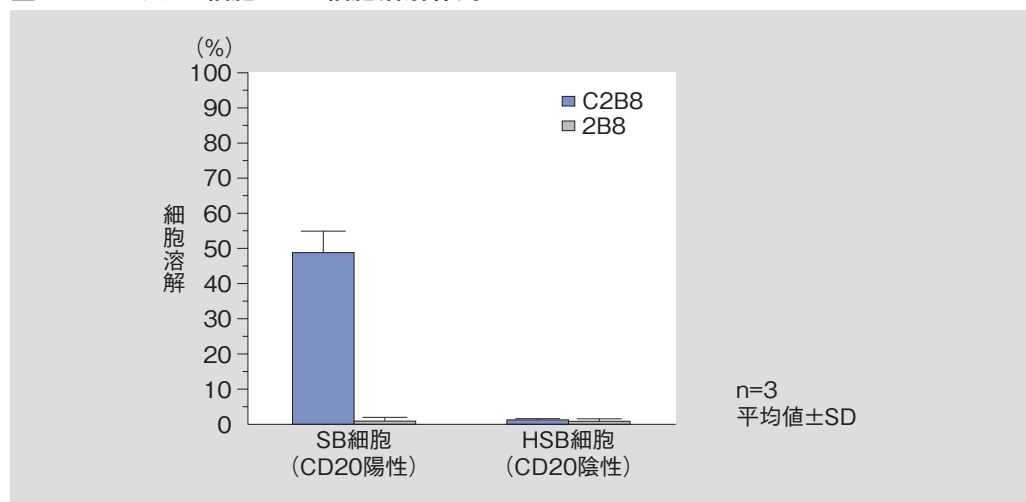


⁵¹Crで標識したSB細胞又はHSB細胞10⁴個に抗体を2.2 μg/mLとなるように添加した。
細胞溶解率 (%) = (補体による細胞溶解 - 自然溶解) / (最大溶解 - 自然溶解) × 100
自然溶解: リツキシマブのかわりにヒト血清を添加して測定

(2) 抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用 (ADCC)⁶³⁾ (*in vitro*)

リツキシマブ (C2B8) はヒトエフェクター細胞存在下3.9 μg/mLの濃度でSB細胞 (ヒト由来CD20陽性細胞) のおよそ50%を溶解したが、HSB細胞 (ヒト由来CD20陰性細胞) は溶解せず、マウス型抗CD20モノクローナル抗体 (2B8) では明らかな溶解はみられなかった。

■ヒトエフェクター細胞による細胞溶解作用

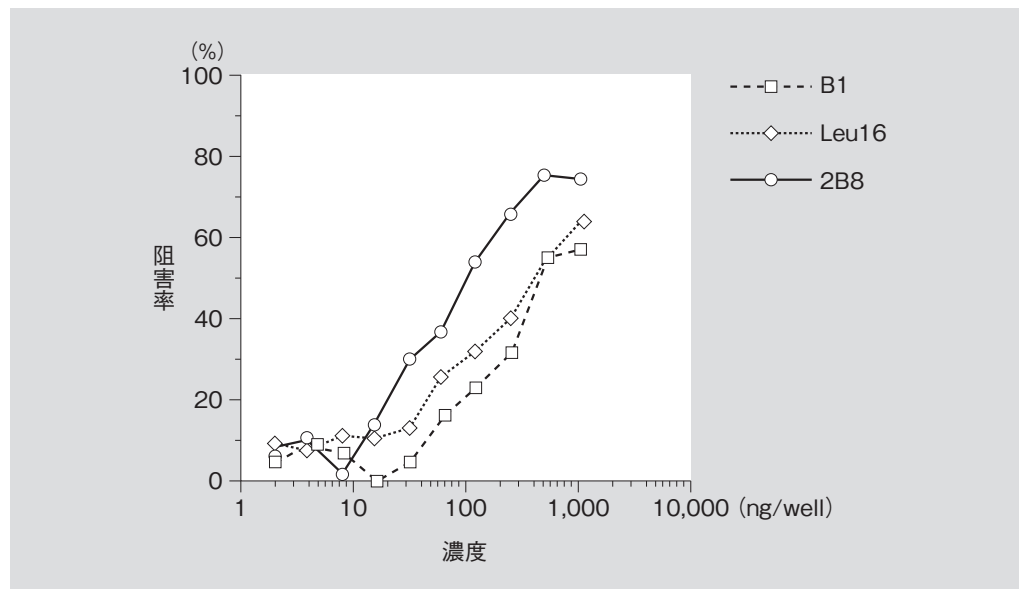


⁵¹Crで標識したSB細胞又はHSB細胞10⁴個に抗体を3.9 μg/mLとなるように添加した。
エフェクター細胞 (ヒト末梢血リンパ球): 標的細胞=100:1
細胞溶解率 (%) = (エフェクター細胞による細胞溶解 - 自然溶解) / (最大溶解 - 自然溶解) × 100
自然溶解: リツキシマブのかわりにヒト血清を添加して測定

(3) CD20抗原特異的結合作用 (*in vitro*)

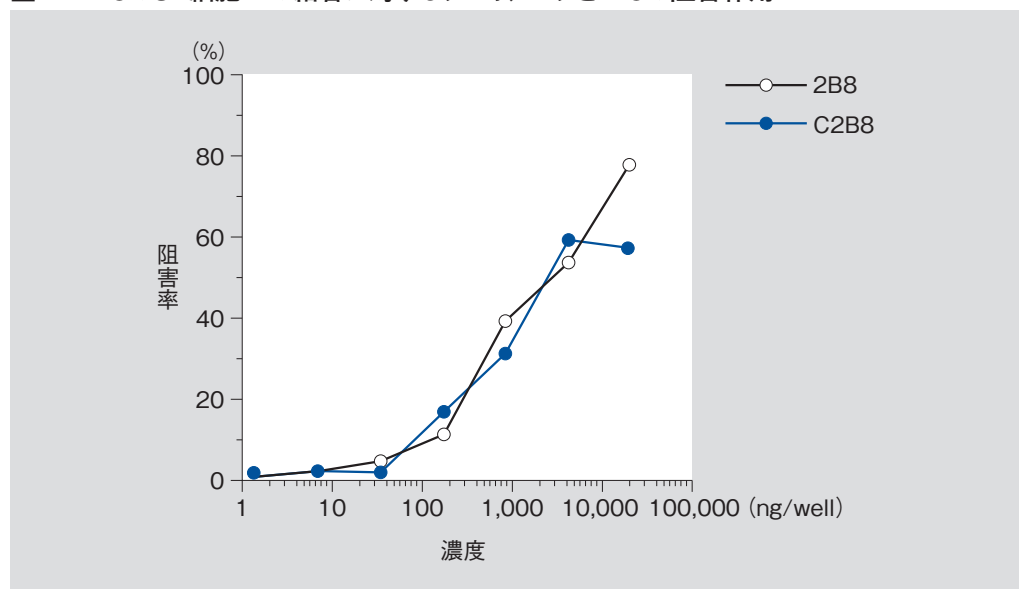
マウス型抗CD20モノクローナル抗体(2B8)は、既存の抗CD20抗体であるB1のSB細胞(CD20陽性細胞)への結合を2~1,000ng/wellの範囲で濃度依存的に阻害し、そのIC₅₀(50%阻害濃度)値は次のとおりであった⁶⁴⁾。

■¹²⁵I-B1のSB細胞への結合に対する各種抗CD20抗体の阻害作用



2~20,000ng/wellの濃度範囲におけるリツキシマブ(C2B8)及びマウス型抗CD20モノクローナル抗体(2B8)のCD20抗原に対する結合特異性は次のとおりであった⁶³⁾。

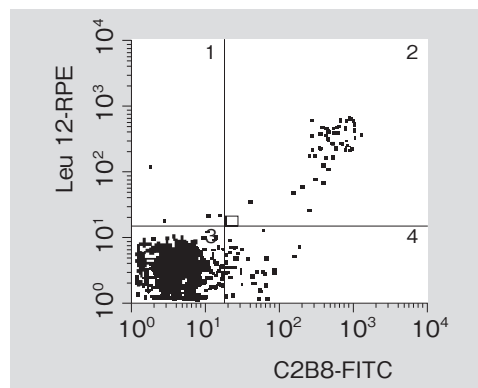
■¹²⁵I-2B8のSB細胞への結合に対するリツキシマブと2B8の阻害作用



(4) ヒトBリンパ球特異的結合作用⁶⁵⁾ (*in vitro*)

リツキシマブ(C2B8)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かった。

■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



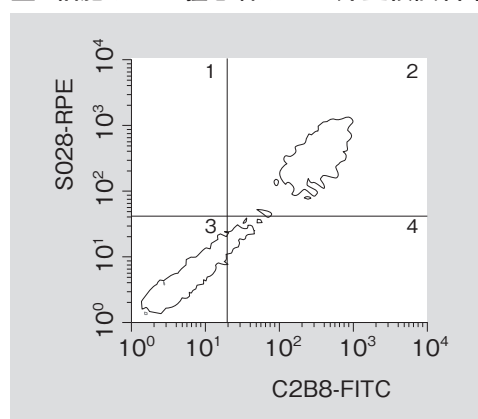
区分1：Leu 12陽性/C2B8陰性
 区分2：Leu 12陽性/C2B8陽性
 区分3：Leu 12陰性/C2B8陰性
 区分4：Leu 12陰性/C2B8陽性

リツキシマブ-FITC：フルオレセイン標識リツキシマブ
 Leu 12-RPE：フィコエリスリン標識Leu 12
 Leu 12は、B細胞表面に存在するCD19と結合するBリンパ球マーカー抗体

Leu 12で染色された細胞すなわちCD19陽性細胞は、リツキシマブでも染色され(区分2)、大部分の細胞はどちらの抗体でも染色されなかった(区分3)。

低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者から得られた腫瘍細胞の96%以上がリツキシマブ(C2B8)と結合し、CD20抗原を発現した。

■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



区分1：S028陽性/C2B8陰性(206)
 区分2：S028陽性/C2B8陽性(5,513)
 区分3：S028陰性/C2B8陰性(3,231)
 区分4：S028陰性/C2B8陽性(1,050)
 ()は細胞数

リツキシマブ-FITC：フルオレセイン標識リツキシマブ
 S028-RPE：フィコエリスリン標識S028
 S028は特定のイディオタイプを持つ悪性化Bリンパ球とのみ結合し正常リンパ球とはほとんど結合しない

S028-RPEが結合する細胞(Bリンパ腫細胞)の96%以上がリツキシマブと結合した。

(5) Bリンパ球傷害作用^{62)、66)} (カニクイザル)

- (1) カニクイザルにリツキシマブ0.1~1.6mg/kgを4日間連日静脈内投与後、末梢血中Bリンパ球はほぼ消失し、その効果は8日間持続した。
- (2) カニクイザルにリツキシマブ0.4mg/kgを4日間連日又は6.4mg/kgを単回静脈内投与後、リンパ節中のBリンパ球は生理食塩液を投与した対照群と比較して34~78%減少した。リンパ節中のTリンパ球には変化はみられなかった。
- (3) カニクイザルにリツキシマブ0.25~16.8mg/kgを週1回4回静脈内投与後、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、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投与群では、リンパ節及び骨髄中Bリンパ球の割合も、最終投与翌日、15日後ともに69~95%の減少を認め、回復傾向を認めなかった。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。

(6) ヒト正常組織との交叉反応性⁶⁷⁾ (*in vitro*)

成人ヒト正常組織の凍結切片とのリツキシマブの交叉反応性を調べた結果、リツキシマブ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性を示さなかった。

(7) 造血幹細胞 (CD34陽性) への影響⁶⁸⁾ (*in vitro*)

ヒト造血前駆細胞浮遊液1mL(細胞数として 1×10^7 個)に①培養液のみ(対照)、②リツキシマブ20 μ g、③補体、④補体+リツキシマブ20 μ gを加え、コロニー形成及びCD34陽性細胞に及ぼす影響を比較検討したところ、CFU-GM、BFU-E、CFU-GEMMのいずれのコロニー形成数にも、影響はみられず、CD34陽性細胞(造血幹細胞)の構成比にも変化はみられなかった。

CFU-GM : Colony-Forming Unit-Granulocyte-Macrophage

BFU-E : Burst-Forming Unit-Erythroid

CFU-GEMM : Colony-Forming Unit-Granulocyte-Erythroid-Macrophage-Megakaryocyte

(8) 実験動物との交叉反応性⁶⁹⁾ (*in vitro*)

マウス、ラット、モルモット、ウサギのリンパ系臓器(リンパ節、脾臓、胸腺)、小腸、大腸、肝臓及び腎臓の凍結切片、並びに血液(リンパ球)の塗抹標本において、リツキシマブ(0.08~0.3 μ g/mL)との間に特異的な反応はみられなかった。

7. 安全性薬理試験及び毒性試験

1 安全性薬理試験

リツキシマブは抗CD20モノクローナル抗体であり、CD20抗原が発現していないマウス、ラット、モルモット、ウサギの各組織との交叉反応性を示さない。このため、リツキシマブはマウス、ラット、モルモット、ウサギに薬理的反応を示さず、また本質的にヒト免疫グロブリン製剤であるため、一般薬理試験ガイドライン(平成3年1月29日薬新薬第4号)に示された試験項目及び方法では、リツキシマブの一般薬理作用を適切に評価することはできない。

以上の理由から、リツキシマブの一般薬理試験は実施していない。

したがって、安全性薬理試験ガイドライン(平成13年6月21日医薬審発第902号)に基づく安全性薬理試験も実施していない。

2 毒性試験

(1) 単回投与毒性⁷⁰⁾ (カニクイザル) LD₅₀ (mg/kg)

70) 梅村建夫他：薬理と治療 27 (6) : 1063-1069, 1999
本論文の著者のうち3名は、全薬工業株式会社の社員である。

動物	静脈内*
カニクイザル♂♀	>100

* 静脈内投与(リツキシマブを10mg/mL含有する注射用製剤を用いて注入ポンプにより2mL/minの投与速度で静脈内投与した)

(2) 反復投与毒性⁷¹⁾ (カニクイザル)

サルに1ヵ月間反復静脈内投与(週1回4回投与)した試験において、薬理作用に起因した末梢血中総リンパ球(Bリンパ球+Tリンパ球)及びリンパ節中Bリンパ球数の減少が認められ、無毒性量は16.8mg/kg/日以上と判断された。末梢血中総リンパ球数の減少は、2週間の休薬により回復傾向が認められた。

また、2ヵ月間反復静脈内投与(週1回8回投与)した試験においても、薬理作用に伴うBリンパ球数の減少を除き著明な変化は観察されず、無毒性量は20mg/kg/日以上と判断された。

(3) 局所刺激性(血管刺激性)⁷¹⁾ (カニクイザル)

サル2ヵ月間投与試験における投与部位の病理学的検査において、局所刺激性(血管刺激性)を示唆する所見は認められなかった。

(4) 発熱性⁷²⁾ (ウサギ)

ウサギに本薬の注射用製剤10mL/kgを静脈内投与した試験において、発熱性は観察されず、陰性と判断された。

8. 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)(JAN)
Rituximab(Genetical Recombination)(JAN)
- 化学名：immunoglobulin G1(human-mouse monoclonal IDEC-C2B8 γ 1-chain anti-human antigen CD20), disulfide with human-mouse monoclonal IDEC-C2B8 κ -chain, dimer
- 本質：ヒトBリンパ球表面に存在する分化抗原CD20(リンタンパク質)に結合するモノクローナル抗体で、CD20抗原の認識部位(可変部領域)がマウス由来、それ以外の部分(定常部領域)がヒト由来(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。
- 分子式：C₆₄₂₆H₉₉₀₀N₁₇₀₀O₂₀₀₈S₄₄
- 分子量：144,510Da(daltons)

9. 製剤学的事項

製剤の安定性⁷³⁾

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	2~8℃	ガラスバイアル、ブチルラバー栓、アルミニウム/プラスチック製フリップオフ蓋で密封(倒立状態で保存)	36ヵ月	規格内であった
苛酷試験	37℃	ガラスバイアル、ブチルラバー栓、アルミニウム/プラスチック製フリップオフ蓋で密封(直立状態で保存)	2ヵ月	Fcピーク面積及びFabピーク面積、モノマー含有率、たん白質含量に経時的な低下傾向が認められた(規格値内)

測定項目：性状、純度試験、力価、定量法、pH、不溶性微粒子*、容器/栓の完全性*

*長期保存試験のみ

10. 取扱い上の注意

取扱い上の注意	外箱開封後は遮光して保存すること。
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
貯法	凍結を避け2~8℃に保存
有効期間	36箇月

11. 包装

<リツキサン点滴静注100mg>

10mL [1バイアル]

<リツキサン点滴静注500mg>

50mL [1バイアル]

12. 関連情報

1 承認番号、承認年月、効能又は効果追加承認年月、薬価基準収載年月、販売開始年月

	承認番号	承認年月	薬価基準 収載年月	販売開始年月
リツキサン点滴静注 100mg	23000AMX00185	2018年2月	2018年6月	2001年9月
リツキサン点滴静注 500mg	23000AMX00186	(販売名変更による)	(販売名変更による)	

効能又は効果追加承認年月

- 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(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
- 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
ヴェゲナ肉芽腫症(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)
- 2016年2月 : ABO血液型不適合移植(腎移植、肝移植)における抗体関連型拒絶反応の抑制
- 2017年6月 : 慢性特発性血小板減少性紫斑病
- 2019年3月 : CD20陽性の慢性リンパ性白血病
- 2020年2月 : 後天性血栓性血小板減少性紫斑病
- 2021年9月 : 全身性強皮症
- 2021年12月 : 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡
- 2022年6月 : 視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防
- 2023年8月 : 既存治療で効果不十分なループス腎炎
- 2023年12月 : 臓器移植(腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植)時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療

2 再審査期間満了年月又は再審査結果公表年月

- 再審査期間(10年間) : 2001年6月～2011年6月(CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫)
- 再審査期間(残余期間) : 2008年1月～2011年6月(インジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液及びイットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与の前投与)
- 再審査期間(10年間) : 2014年8月～2024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))
- 再審査期間(10年間) : 2016年2月～2026年2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*)
- 再審査期間(10年間) : 2019年3月～2029年3月(CD20陽性の慢性リンパ性白血病)
- 再審査結果公表年月 : 2021年6月(CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫)
- 再審査期間(10年間) : 2021年9月～2031年9月(全身性強皮症)
- 再審査期間(10年間) : 2021年12月～2031年12月(難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡)
- 再審査期間(10年間) : 2022年6月～2032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)
- 再審査期間(10年間) : 2023年12月～2033年12月(腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植における抗体関連型拒絶反応の抑制)
本適応疾患のうち*は除く
- 再審査期間(10年間) : 2023年12月～2033年12月(腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植における抗体関連型拒絶反応の治療)

3 承認条件

(1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) ABO血液型不適合腎移植・肝移植

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

13. 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2020
- 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) Krysko KM et al. : Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 7 (1) : e637, 2020
- 5) 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（全薬工業株式会社社内資料）（承認時評価資料）
- 6) Igarashi T et al. : Ann. Oncol. 13 (6) : 928-943, 2002
- 7) Igarashi T et al. : Int. J. Hematol. 73 (2) : 213-221, 2001
- 8) Tobinai K et al. : Ann. Oncol. 9 (5) : 527-534, 1998
- 9) Rituxan米国添付文書：2021
- 10) 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（全薬工業株式会社社内資料）（承認時評価資料）
- 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（全薬工業株式会社社内資料）（承認時評価資料）
- 12) IDEC-C2B8 全身性強皮症国内臨床試験の概要（承認時評価資料）
- 13) 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（承認時評価資料）
- 14) IDEC-C2B8 視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防国内臨床試験の概要（承認時評価資料）
- 15) IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要（全薬工業株式会社社内資料）（承認時評価資料）
- 16) 抗ドナー抗体陽性・抗HLA抗体陽性の生体腎移植の抗体関連型拒絶反応抑制国内臨床試験の概要（全薬工業株式会社社内資料）（承認時評価資料）
- 17) Alasfoor K et al. : Ann. Hematol. 88 : 239-243 (2009)
- 18) Grillo-Lopez AJ et al. : Ann. Oncol. 11 (4) : 399-408, 2000
- 19) 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及び海外臨床試験の概要（全薬工業株式会社社内資料）（承認時評価資料）
- 20) IDEC-C2B8 未治療のCD20陽性B細胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法国内臨床試験の概要（全薬工業株式会社社内資料）（承認時評価資料）
- 21) Igarashi T et al. : Int. J. Hematol. 104 : 700-708, 2016
- 22) Salles G et al. : Lancet 377 (9759) : 42-51, 2011（承認時評価資料）
- 23) IDEC-C2B8 再発又は難治性のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫海外臨床試験の概要（全薬工業株式会社社内資料）（承認時評価資料）
- 24) van Oers MH et al. : Blood 108 (10) : 3295-3301, 2006
- 25) van Oers MH et al. : J Clin Oncol. 28 (17) : 2853-2858, 2010
- 26) 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（全薬工業株式会社社内資料）（承認時評価資料）
- 27) 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（全薬工業株式会社社内資料）（承認時評価資料）
- 28) Hallek M et al. : Lancet 376 (9747) : 1164-1174, 2010
- 29) 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（全薬工業株式会社社内資料）（承認時評価資料）
- 30) Robak T et al. : J Clin Oncol. 28 (10) : 1756-1765, 2010
- 31) 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）（ウェゲナー肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎）
- 32) Stone JH et al. : N. Engl. J. Med. 363 (3) : 221-232, 2010
- 33) 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）（ループス腎炎）
- 34) Tanaka Y et al. : Mod. Rheumatol. 33 (1) : 145-153, 2023
- 35) 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）の概要（全薬工業株式会社社内資料）（承認時評価資料）
- 36) 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-02試験）の概要（全薬工業株式会社社内資料）（承認時評価資料）
- 37) 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）
- 38) Miyakawa Y et al. : Int. J. Hematol. 102 (6) : 654-661, 2015
- 39) 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）

- 40) Miyakawa Y et al. : Int. J. Hematol. 104 (2) : 228-235, 2016
- 41) Ebata S, Yoshizaki A, et al. : Lancet Rheumatol. 3 (7) : e489-e497, 2021
- 42) IDEC-C2B8 尋常性天疱瘡海外臨床試験の概要(承認時評価資料)
- 43) Victoria P Werth, Pascal Joly, et al. : N Engl J Med. 384 (24) : 2295-2305, 2021
- 44) Tahara M et al. : Lancet Neurol. 19 (4) : 298-306, 2020
- 45) Lefaucheur C et al : Am J Transplant 8 (2) : 324-331, 2008 (承認時評価資料)
- 46) 江川ら. : 移植. 50 : 62 (2015) (承認時評価資料: ABO血液型不適合生体肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に関する国内使用実態調査)
- 47) 腎移植の抗体関連型拒絶反応治療国内臨床試験の概要(全薬工業株式会社社内資料) (承認時評価資料)
- 48) Haas M et al : Am J Transplant 18 : 293-307, 2018
- 49) Loupy A et al : Am J Transplant 17 : 28-41, 2017
- 50) 中川健 他 : 移植 55 (1) : 51-59, 2020
- 51) IDEC-C2B8 国内臨床試験の概要(全薬工業株式会社社内資料)
- 52) 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(全薬工業株式会社社内資料)
- 53) IDEC-C2B8 単回投与時の薬物動態と腫瘍移行性(全薬工業株式会社社内資料)
- 54) CD20陽性の慢性リンパ性白血病におけるIDEC-C2B8 薬物動態(全薬工業株式会社社内資料)
- 55) 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(全薬工業株式会社社内資料)
- 56) ABO血液型不適合腎移植におけるIDEC-C2B8薬物動態(全薬工業株式会社社内資料)
- 57) 抗ドナー抗体陽性、抗HLA抗体陽性の生体腎移植の抗体関連型拒絶反応抑制におけるIDEC-C2B8薬物動態(全薬工業株式会社社内資料)
- 58) Wiseman GA et al. : Eur. J. Nucl. Med. 27 (7) : 766-777, 2000
- 59) Harjunpaa A et al. : Leukemia and Lymphoma 42 (4) : 731-738, 2001
- 60) Bragnes Y et al. : Rheumatology 56 (6) : 1047-1048, 2017
- 61) 代謝(全薬工業株式会社社内資料)
- 62) 排泄(全薬工業株式会社社内資料)
- 63) Reff ME et al. : Blood 83 (2) : 435-445, 1994
- 64) マウス抗体IDEC-2B8のヒトCD20に対する結合特異性(全薬工業株式会社社内資料)
- 65) マウス-ヒトキメラ抗体IDEC-C2B8のヒト末梢血中Bリンパ球に対する結合特異性(全薬工業株式会社社内資料)
- 66) IDEC-C2B8の末梢血及び組織中のリンパ球に及ぼす影響(全薬工業株式会社社内資料)
- 67) ヒト正常組織との交叉反応性試験(全薬工業株式会社社内資料)
- 68) IDEC-C2B8のヒト造血幹細胞への影響(全薬工業株式会社社内資料)
- 69) IDEC-C2B8の動物リンパ系組織との交叉反応性試験(全薬工業株式会社社内資料)
- 70) 梅村建夫他 : 薬理と治療 27 (6) : 1063-1069, 1999
- 71) IDEC-C2B8のサル反復投与試験(全薬工業株式会社社内資料)
- 72) IDEC-C2B8のウサギにおける発熱性試験(全薬工業株式会社社内資料)
- 73) リツキシマブ製剤の開発安定性試験結果(全薬工業株式会社社内資料)
- 74) Egawa H et al : 移植 58 (1) : 43-57, 2023 (承認時評価資料: 肝、心、肺、膵移植における抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療に関する国内特定臨床研究)
- 75) Akamatsu N et al : Transplant Direct 7 (8) : e729, 2021 (承認時評価資料: 既存DSA陽性の肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に関する国内使用実態調査)
- 76) 「下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植」 から引用(全薬工業株式会社社内資料) (承認時評価資料)
- 77) Sakamoto S et al : Hepatol Res 51 (9) : 990-999, 2021 (承認時評価資料: 肝移植における抗体関連型拒絶反応の治療に関する国内使用実態調査)
- 78) 「下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植」 から引用(全薬工業株式会社社内資料) (承認時評価資料)
- 79) 縄田寛 他 : 移植 56 (1) : 43-52, 2021 (承認時評価資料: 心移植における抗体関連型拒絶反応の治療に関する国内使用実態調査)
- 80) 芳川豊史 他 : 移植 56 (1) : 53-68, 2021 (承認時評価資料: 肺移植における抗体関連型拒絶反応の治療に関する国内使用実態調査)
- 81) 伊藤泰平 他 : 移植 56 (1) : 35-42, 2021 (承認時評価資料: 膵移植における抗体関連型拒絶反応の治療に関する国内使用実態調査)
- 82) 上野豪久 他 : 移植 56 (2) : 159-164, 2021 (承認時評価資料: 小腸移植における抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療に関する国内使用実態調査)

14. 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

[製造販売元]

全薬工業株式会社

〒112-8650 東京都文京区大塚5-6-15

[発売元]

全薬販売株式会社

〒170-0013 東京都豊島区東池袋3-22-14

[文献請求先及び問い合わせ先]

全薬販売株式会社 医薬情報部 営業学術課

〒112-0012 東京都文京区大塚5-29-4

TEL 03-3946-1119 FAX 03-3946-1103

[発売元]
全薬販売株式会社
東京都豊島区東池袋3-22-14

文献請求先及び問い合わせ先
全薬販売株式会社 医薬情報部 営業学術課
〒112-0012 東京都文京区大塚5-29-4
TEL 03-3946-1119 FAX 03-3946-1103

[製造販売元]
全薬工業株式会社
東京都文京区大塚5-6-15