

* : 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、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

適正使用ガイド

監修：国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科 伊豆津宏二

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

リツキサブ[®] 点滴静注 100mg

リツキサブ[®] 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

1. 警告

- 1.1 本剤の投与は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器腫瘍、自己免疫疾患、ネフローゼ症候群、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症、天疱瘡及び視神経脊髄炎スペクトラム障害の治療、並びに腎移植あるいは肝移植に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- 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]

CONTENTS

はじめに	2
リツキサン投与に関するフローチャート	3
効能又は効果	4
効能又は効果に関連する注意	4
用法及び用量	5
用法及び用量に関連する注意	6
リツキサンの投与にあたって	7
患者の選択について	8
他の治療を考慮すべき患者	8
特に注意を要する患者	9
患者ならびにご家族に対する説明	11
注射液調製時の注意	13
前投与(Premedication)について	14
リツキサンの投与について	15
①初回投与時～初回投与終了後の注意	15
②2回目以降の投与時の注意	16
③再投与(再治療)について	17
相互作用(併用注意)	18
特に注意を要する副作用とその対策	19
①Infusion reaction	20
②腫瘍崩壊症候群	22
③B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪	23
④皮膚粘膜症状	25
⑤汎血球減少、白血球減少、好中球減少、無顆粒球症、血小板減少	26
⑥感染症	28
⑦進行性多巣性白質脳症(PML)	30
⑧間質性肺炎	31
⑨その他	32
観察期間について	33
副作用及び臨床検査値異常の発現状況	34
Infusion reactionの発現傾向について	45
①投与回数毎のinfusion reaction	45
②投与開始後経過時間別集計(初回投与時)	47
③未治療indolent B細胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法期間中のinfusion reaction発現件数	48
④未治療B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした90分間投与試験におけるinfusion reaction発現件数—投与回数別集計—	49
血液毒性について	50
化学療法との併用について	55
リツキサンの維持療法における安全性	60
リツキサンの90分間投与における安全性	65
インジウム(¹¹¹ In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液及びイットリウム(⁹⁰ Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与における、前投与としてのリツキサンについて	69
Q&A	71
参考文献	82
リツキサン Drug Information	84

はじめに

このガイドは、悪性リンパ腫*の治療において、リツキサン点滴静注100mg及び500mgの調製、投与に関する注意や、モニタリング項目、副作用とその対策について解説したものです。

「CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫」及び「CD20陽性の慢性リンパ性白血病」に対する本剤の点滴投与に関連し、腫瘍量の多い患者等では重篤な副作用が発現したという報告があります。また「免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患」については国内における使用経験が十分ではないことから、使用に際しては十分な注意が必要です。

リツキサンのご使用にあたっては、電子化された添付文書ならびに本適正使用ガイドを熟読の上、適正使用をお願いいたします。

※<効能又は効果(造血器腫瘍のみを抜粋)>

- 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
- 免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患
- 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

【リツキサン点滴静注100mg及び500mgについて】

リツキサン点滴静注100mg及び500mgは、米国のIDEC Pharmaceuticals Corporation (IDEC社：現 Biogen Inc.)で創薬されたマウス-ヒトキメラ型モノクローナル抗体であるリツキシマブ(遺伝子組換え)を含有する点滴静注用製剤で、ヒトBリンパ球表面に発現する分化抗原CD20に結合し、補体依存性細胞傷害作用(CDC)、抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用(ADCC)など、既存の化学療法剤、免疫抑制剤とは異なる作用機序により効果を発揮すると考えられています。

国内外の臨床試験において、本剤は下記疾患に対する有効性・安全性について審査され承認されました。

- CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫
- CD20陽性の慢性リンパ性白血病
- 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)
- 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
- ABO血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制(腎移植・肝移植)

また公知申請により、本剤は下記疾患に対する有効性・安全性の妥当性が評価されました*1。

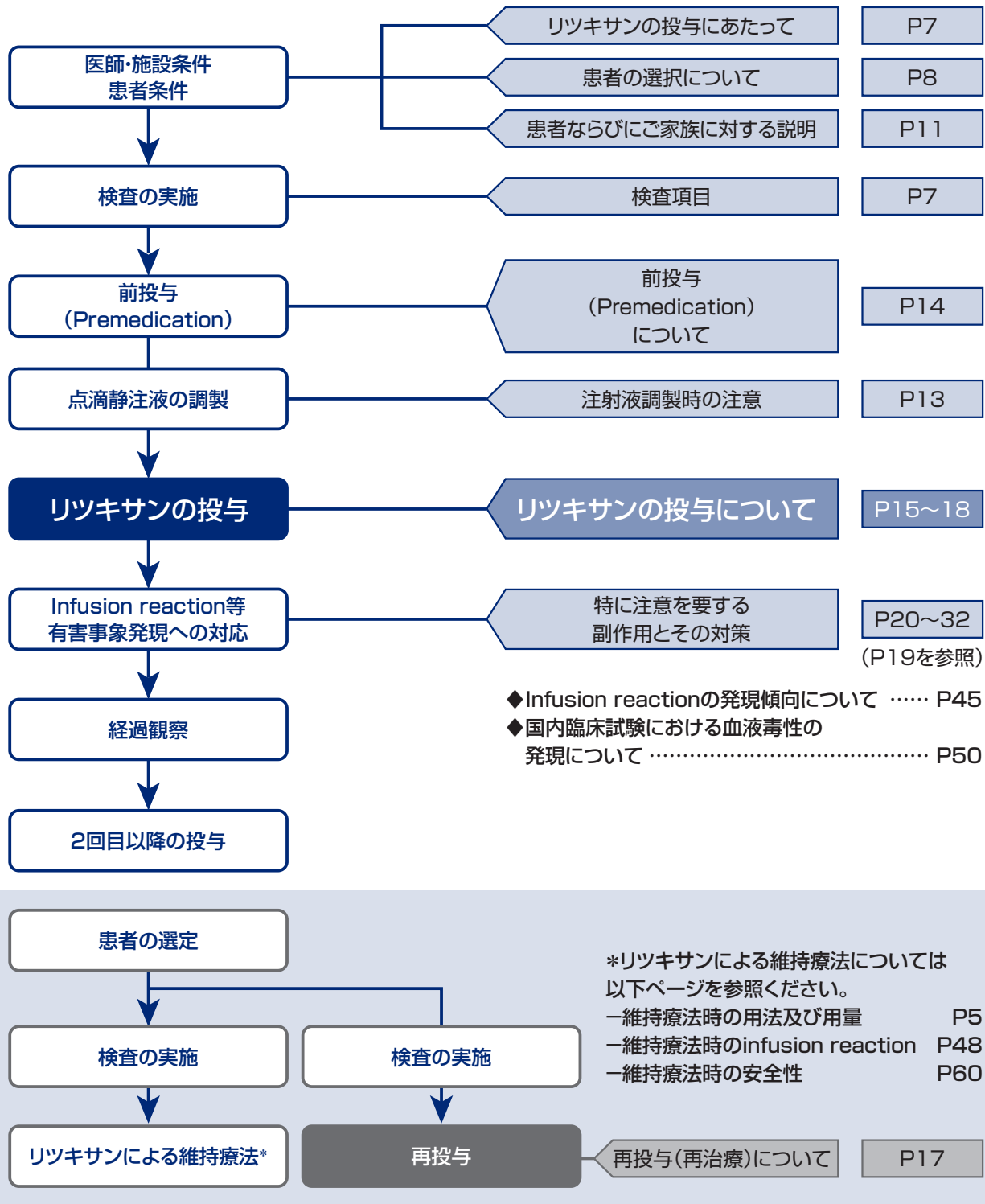
- 免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患
- 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
- 慢性特発性血小板減少性紫斑病
- 後天性血栓性血小板減少性紫斑病

*1：公知申請にて妥当性が評価された適応症については、企業治験が実施されていないため、有効性、安全性に関する情報が限定されます。

リツキサン投与に関するフローチャート

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に対する投与の場合

リツキサンの投与に際して、治療の必要性を十分検討の上、本剤投与の可否を判断してください。



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。
- 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]

効能又は効果(造血器腫瘍のみを抜粋)

2022年6月改訂(第7版)電子化された添付文書に基づく

- 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
- 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(抜粋)

〈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。

用法及び用量(造血器腫瘍のみを抜粋)

2022年6月改訂(第7版)電子化された添付文書に基づく

〈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。

〈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。

【参考】用法及び用量のまとめ(造血器腫瘍)

効能又は効果	投与量		投与間隔	投与回数
CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫	寛解導入療法	375mg/m ²	1週間間隔	最大8回
	化学療法併用	375mg/m ²	併用する化学療法に合わせる	最大8回
	維持療法	375mg/m ²	8週間を目安	最大12回
CD20陽性の慢性リンパ性白血病	初回	375mg/m ²	併用する化学療法に合わせる	最大6回
	2回目以降	500mg/m ²		
免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患	375mg/m ²		1週間間隔	最大8回
インジウム(¹¹¹ In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液及びイットリウム(⁹⁰ Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与前投与	250mg/m ²			1回

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(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)イブリツモマブ 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。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

〈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。(悪性リンパ腫に対する「用法及び用量に関連する注意」を抜粋)

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。 ・ 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/ μ L未満である場合、90分間で投与(最初の30分で投与量の20%を投与し、その後60分で投与量の80%を投与)することができる。
・ 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	初回投与	最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
	2回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、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]

リツキサンの投与にあたって

本剤の投与に際しては、緊急時に十分対応できる施設及び造血器腫瘍の治療に対して十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみに投与してください。

また、本剤投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験をもつ医師又は施設により実施してください。

CD20抗原に関しては、免疫組織染色法又はフローサイトメトリー法等により検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与してください。

検査項目

- ・本剤投与前には臨床検査を実施し、全身状態と主要臓器の状態を観察の上、本剤投与の実施の是非について検討してください。
- ・本剤投与において、重大な副作用が報告されています。電子化された添付文書、適正使用ガイド等を熟読し、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慎重に行うとともに必要に応じて追加の検査をご検討ください。
- ・本剤投与後の観察期間に、検査値の変動に留意し患者の状態を観察してください。

→ 肝炎ウイルス検査は必ず実施してください。投与前ならびに治療期間中の肝炎ウイルス検査につきましては、日本肝臓学会より発出されている「B型肝炎治療ガイドライン(第4版)」(2022年6月)に準じてご対応ください(P24参照)。

【治療前】

一般状態の観察	[血圧・体温・脈拍・体重]
血液一般検査	[白血球数・白血球分画・赤血球数・血色素量・血小板数]
血液生化学的検査	[総蛋白・アルブミン・総ビリルビン・Al-P・AST・ALT・LDH・BUN・クレアチニン・尿酸・電解質(Na、K、Cl、Ca、P)・CRP]
尿検査	[蛋白・糖・ウロビリノーゲン・潜血]
心機能検査	[心電図・心臓超音波検査(左室駆出率等)]* ¹
肺機能検査	[SpO ₂ ・PaO ₂]* ¹
肝炎ウイルス検査* ²	[HBV(HBs抗原、HBc抗体、HBs抗体)・HCVのマーカー#、ウイルス量]* ³

【治療期間中～治療終了後】

一般状態の観察	[血圧・体温・脈拍・体重]
血液一般検査	[白血球数・白血球分画・赤血球数・血色素量・血小板数]
心機能検査	[心電図]* ¹
肝炎ウイルス検査	[HBV(HBs抗原、HBc抗体、HBs抗体)・HCVのマーカー#、ウイルス量]* ³

*¹：心機能、肺機能障害が疑われる場合

*²：肝炎ウイルス検査は必ず実施してください。

*³：検査実施済みの場合は結果を再確認

#：HBV、HCVの各種抗原、抗体検査

患者の選択について

2022年6月改訂(第7版)電子化された添付文書に基づく

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)(抜粋)

〈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

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

〈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。

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。

他の治療を考慮すべき患者

◆血液中に50,000/ μ L以上の腫瘍細胞がある患者

致死的な副作用が発現するおそれがあります。

- 他の治療法を検討してください。
- B細胞性非ホジキンリンパ腫患者で、血液中の腫瘍量が50,000/ μ Lを超える患者においては、他の治療法により腫瘍細胞が5,000/ μ L未満*に低下した場合に、本剤による治療も考慮してください。

*：国内臨床試験は、低悪性度又はろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫では血液中腫瘍細胞が5,000/ μ L未満の患者を対象として行われました。慢性リンパ性白血病については、血液中の腫瘍量が5,000/ μ Lを超える患者を対象として行われました。

特に注意を要する患者

◆血液中に25,000～50,000/ μ Lの腫瘍細胞がある患者

重篤な副作用が発現するおそれがあります。

- B細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対して、原則、他の治療法を検討してください。
- やむを得ず本剤による治療を行う場合は、他の治療法により腫瘍細胞を25,000/ μ L未満(望ましくは5,000/ μ L未満^{*1})に減らしてから投与を行ってください。

◆脾腫を伴う患者

B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした国内臨床試験において、脾腫を伴う患者に本剤を投与し、infusion reaction(Grade 1～3)及び脾臓病巣部の疼痛や違和感等の発現により中止した症例(2例)が報告されています¹⁾。これらの症状の多くは、初回投与時、最初の投与速度変更後に認められています。

また、国内の市販後の使用成績調査では、脾腫を有する患者では490例中333例(68.0%)、脾腫のない患者では2,085例中1,060例(50.8%)に非血液毒性が発現しました²⁾。

- 注入速度を減速したり、注入開始速度を維持する投与方法も考慮してください。
- 患者の状態を十分に観察してください。

◆心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

海外での市販後の使用において、不整脈や狭心症等の心機能障害を合併する患者又はその既往歴のある患者に本剤を投与し、これらの症状が悪化又は再発した症例が報告されています³⁾。

- 本剤投与中又は投与直後に心電図や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してください。
- 心障害に関する副作用情報については、「特に注意を要する副作用とその対策-⑨その他」(P32)もご熟読ください。

◆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

B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした海外での臨床試験や市販後の使用において、肺へのリンパ腫浸潤、肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者に本剤を投与し、重篤な肺うっ血及び間質性肺炎を生じ、呼吸困難におちいった症例や肺機能障害が悪化した症例が報告されています。

また、国内の市販後の使用成績調査では、肺浸潤、肺機能障害を合併している患者又は既往歴のある患者では300例中182例(60.7%)、これらのない患者では2,275例中1,211例(53.2%)に非血液毒性が発現しました²⁾。

- 十分注意して経過を観察してください。

◆咽頭扁桃、口蓋扁桃部位に病巣のある患者

B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした国内臨床試験において咽頭扁桃、口蓋扁桃部位に病巣のある患者に本剤を投与し、病巣の一過性腫脹により呼吸困難をきたした症例(2例)が報告されています¹⁾。病巣の位置によっては気道を圧迫して呼吸困難をきたすことがあります。

- 患者の状態を十分に観察してください。
- このような症状が発現した場合は、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど、適切な処置を行ってください。

*1：国内臨床試験は、低悪性度又はろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫では血液中腫瘍細胞が5,000/ μ L未満の患者を対象として行われました。慢性リンパ性白血病については、血液中の腫瘍量が5,000/ μ Lを超える患者を対象として行われました。

◆B型肝炎ウイルス感染のある患者又はその疑いのある患者

海外での市販後の使用において、HBs抗体陽性患者に本剤を投与した7ヵ月後に、HBs抗体が陰性となりB型肝炎を発症した症例が報告されています⁴⁾。

また、国内の市販後の使用において、B型肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与し、劇症肝炎又は肝炎の増悪により死亡した症例及び既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)に本剤を投与して、B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎で死亡した症例が報告されています。

- 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ってください。また、治療期間中及び治療終了後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカー(HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体等)、HBV-DNA量のモニタリングを行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は、抗ウイルス薬の投与等の適切な処置を行ってください(B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪については「特に注意を要する副作用とその対策」(P23)参照)。
- 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に対する調査研究」班及び同肝炎等克服緊急対策研究事業「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班より「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」(2019年3月改訂)が、また日本肝臓学会より「B型肝炎治療ガイドライン(第4版)」(2022年6月)が示されています。
- B型肝炎ウイルス再活性化に関する副作用情報については、「特に注意を要する副作用とその対策-③B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪」(P23)もご熟読ください。

◆感染症を合併している患者

本剤の治療中より末梢血リンパ球、特にBリンパ球の減少があらわれ、治療終了後も持続します。

また、血清免疫グロブリンが減少した症例も報告されています。

このように、本剤を投与することにより免疫が抑制された状態になり、感染症を合併している患者では病態を悪化させるおそれがあります。

- 患者の状態を十分に観察してください。
- 感染症が生じた場合は適切な治療を行ってください。
- 患者の状態に応じて、ST合剤等の予防投与を行ってください。

関連情報

末梢血リンパ球、免疫グロブリンの減少について

B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした国内臨床第II相試験⁵⁾において、本剤の投与中より末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了9ヵ月後も持続する症例が報告されています。特に、中・高悪性度B細胞リンパ腫を対象としたリツキシマブ8回投与による臨床第II相試験⁶⁾において、リツキシマブ4回投与による臨床第II相試験⁷⁾と比較してリンパ球の回復が遅れる傾向が認められました。

また、血清免疫グロブリンが減少し、治療終了6ヵ月後の時点でも正常値まで回復しない症例が報告されています。さらに、国内の市販後の使用においても、本剤投与後にガンマグロブリン値が低下した症例が報告されています。

- 感染症に関する副作用情報については、「特に注意を要する副作用とその対策-⑥感染症」(P28)もご熟読ください。

◆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

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に投与した場合、好中球減少、血小板減少があらわれ重篤化するおそれがあります。

- 治療期間中及び投与終了後は定期的に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は、休薬等の適切な処置を行ってください。

◆降圧剤による治療中の患者

本剤投与中に一過性の血圧下降があらわれることがあります。

- 投与中より血圧の変動に注意し、患者の状態を十分に観察してください。また、投与終了後の起立性低血圧による転倒等にも注意してください。
- 血圧下降に関する副作用情報については、「特に注意を要する副作用とその対策-⑨その他」(P32)もご熟読ください。

本剤投与中はバイタルサイン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に観察してください。

患者ならびにご家族に対する説明

リツキサンの治療対象に選択された患者又はその家族に対しては、投与前に本剤の効果、副作用、副作用対策等の治療上のリスクとベネフィットを十分に説明し、同意を得てください。

感染症について

本剤のリンパ球傷害作用によりBリンパ球が枯渇し、免疫抑制状態となるおそれがあり、このような場合に感染症を生じる可能性があります。

本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察してください。

本剤投与後に重篤なニューモシスチス肺炎を発現した症例が報告されていることから、リスクの高い患者ではST合剤を予防投与するなど、必要に応じて、適切な予防措置を検討してください(「感染症」(P28)参照)。

伝達性海綿状脳症(TSE)について

本剤の投与によりTSEがヒトに伝播したとの報告はありません。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(ウシ胎児血清及びフェツイン)を使用していますが、理論的なリスク評価を行って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ます。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に検討の上、本剤を投与してください。投与に先立ち、患者への有用性と安全性の説明も考慮してください。

副作用について

本剤の投与にあたり、次のような症状が高頻度に発現しやすいことを患者に説明してください。これらの症状は投与開始後や注入速度上昇後に突然あらわれることもあります。

- | | | | |
|----------|------|-------|------|
| ・発熱 | ・寒気 | ・吐き気 | ・頭痛 |
| ・疼痛 | ・かゆみ | ・発疹 | ・虚脱感 |
| ・倦怠感 | ・感染症 | ・咽喉頭炎 | ・鼻炎 |
| ・口腔咽頭不快感 | ・頻脈 | ・嘔吐 | ・腹痛 |
| ・口内炎 | ・ほてり | ・多汗 | ・貧血 |

- 副作用情報については、「特に注意を要する副作用とその対策」(P19～32)もご熟読ください。

ワクチン接種について

◆生ワクチン又は弱毒生ワクチンの接種について

本剤投与後の生ワクチン接種に関する安全性のデータはありませんが、本剤投与後に生ワクチンを接種した場合、接種したワクチンに起因する感染症が発症するおそれがあります。

接種したワクチンに起因する感染症の症状が発現した場合には適切な処置を行ってください。

◆不活化ワクチンの接種について

本剤投与予定の患者は、初回投与の少なくとも4週間前までにワクチンの接種を完了させることが望ましいと考えられます。本剤投与後に不活化ワクチンを接種した場合、ワクチンの効果を減弱するおそれがあります。

米国での臨床試験 (IDEC-102-12) において、無治療健康群と比較し、本剤単剤治療を受けた低悪性度非ホジキンリンパ腫患者群で不活化ワクチン接種効果の減弱が認められました。

また、リツキサン等の抗CD20抗体薬を含む治療を受けているB細胞性非ホジキンリンパ腫患者において、インフルエンザワクチン接種への反応が著しく劣るとの報告⁹⁾があります。

妊婦、産婦、授乳婦への投与について

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を検討してください。

なお、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ます。

本剤のがん原性、変異原性に関するデータ、胎児に及ぼす影響に関するデータ、あるいは男女の生殖能に及ぼす影響に関するデータはありません。したがって、本剤投与中及び投与後12ヵ月の間は避妊していただくよう、患者に説明してください。

授乳婦への投与については、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してください。本剤は母乳中に移行することが報告されています⁹⁾。

【参 考】 Rituxan米国添付文書(2021年12月改訂)より

患者指導のための情報

投与終了後6ヵ月間は血清中に本剤が検出される。

生殖可能な患者では、本剤治療中及び投与後12ヵ月まで有効な避妊法を使用すること。

【参 考】

患者ならびにご家族への説明用としまして下記資料もご活用ください。

- 悪性リンパ腫BOOK
- 慢性リンパ性白血病(CLL)BOOK
- 患者向医薬品ガイド

注射液調製時の注意

リツキサンの調製方法

1. **希釈液として生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液以外は使用しないでください。**
体表面積からリツキサンの必要量(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)を無菌下に取り出し、希釈に必要な量の生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液の入った点滴静注用バッグに注入します*1。
リツキシマブ最終濃度1~4mg/mL
2. 点滴静注用バッグを穏やかに反転して溶液を混和します。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ようにしてください。
3. 希釈後の液は速やかに使用するようにはしてください。また、本剤には防腐剤が含まれていないため、バイアルに残った未使用のリツキサンは細菌汚染のおそれがあるので使用しないでください。
→他の薬剤と混合した場合、製剤の安定性及び安全性に問題が生じる可能性がありますので**他剤との混注はしないでください。**
4. 点滴静注用バッグ中の溶液について、外観上の異常がないことを投与前に目視にて点検してください。

【参 考】調製方法

1 体表面積からリツキサンと希釈液の量を算出します。

2 必要量の希釈液を用意します。

3 注射器でバイアルからリツキサンの必要量を抜き取ります。

4 **リツキシマブ最終濃度1~4mg/mL** 希釈液にリツキサンを静かに注入します。

5 点滴静注用バッグを穏やかに反転して混和します。激しく振らないでください。

6 点滴静注用バッグをセットします。

*1：CD20陽性の慢性リンパ性白血病に用いる場合は、2回目以降の投与は500mg/m²です。

前投与 (Premedication) について

前投与の必要性

B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験¹²⁾では、合計873件の非血液毒性が発現しましたが、そのうちの約90%にあたる790件がinfusion reactionでした。

B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした国内臨床第Ⅰ相試験(4回投与)¹⁰⁾、低悪性度又はろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫およびマント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)⁵⁾、中・高悪性度B細胞リンパ腫を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験(8回投与)¹¹⁾、海外臨床試験及び市販後において、リツキシマブを投与した患者に発熱、悪寒、悪心、頭痛、疼痛、そう痒、発疹、咳、虚脱感、血管浮腫等のinfusion reactionが高頻度(国内では約90%)に発現することが報告されています(infusion reactionの詳細は「特に注意を要する副作用とその対策」(P20~21)参照)。

本剤投与時に頻発するinfusion reaction(発熱、悪寒、頭痛等)を軽減させるために、リツキシマの**各回点**滴静注開始30分前に抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤等の前投与を行ってください。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してください。

また、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ってください。

特に腫瘍量が多い患者や腎機能障害のある患者は、腫瘍崩壊症候群を発症するリスクが高いと考えられるため、本剤投与前から適切な予防処置(高尿酸血症治療剤の投与や水分補給等)を考慮してください。

【参 考】

国内臨床第Ⅰ相¹⁰⁾、第Ⅱ相試験^{5, 11)}では次の薬剤が使用されました。

	第Ⅰ相試験	第Ⅱ相試験
解熱鎮痛剤	アセトアミノフェン 500mg	イブプロフェン 200mg
抗ヒスタミン剤	ジフェンヒドラミン塩酸塩 30mg	d-クロルフェニラミンマレイン酸塩 2mg

→ 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ります。患者の状態を十分に観察してください。

→ Infusion reactionについては、以下のページもご参照ください。

- ・「特に注意を要する副作用とその対策」(P20~21)
- ・「Infusion reactionの発現傾向について」(P45~49)

→ 腫瘍崩壊症候群については、以下のページもご参照ください。

- ・「特に注意を要する副作用とその対策」(P22)

リツキサンの投与について

① 初回投与時～初回投与終了後の注意

- ・本剤の投与に関連して発現する重篤な副作用等は初回投与時に高頻度に認められることから、初回の投与はできるかぎり入院で実施してください。
- ・患者の状態に応じて、注入開始速度を適宜減速することができます。

投与経路：必ず点滴静脈内投与としてください。

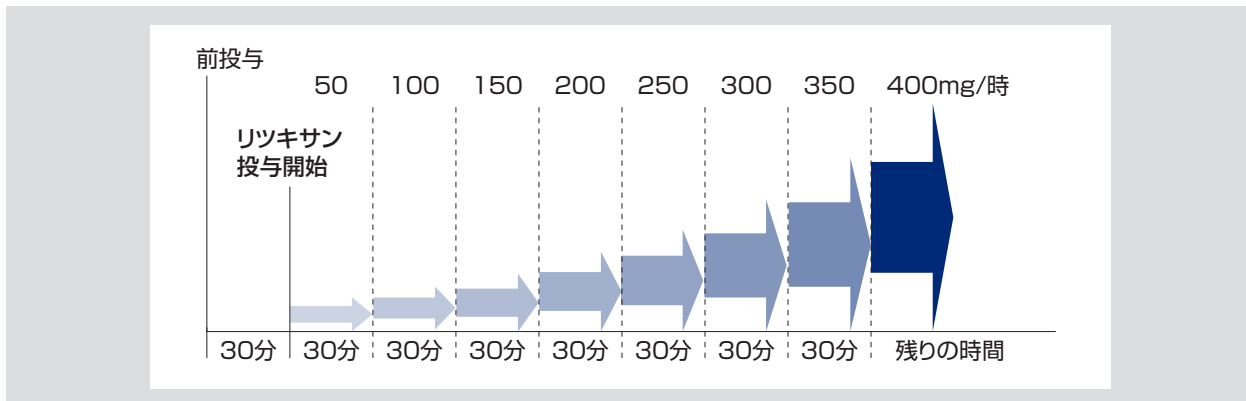
急速静注、静脈内大量投与及び皮下投与、筋肉内投与等、静脈以外の経路による投与はしないでください。

投与直前：点滴静注用バッグ中の溶液について、外観上の異常がないことを目視にて点検してください。

注入速度：初回投与時は、最初の30分は50mg/時の速度で点滴静注を開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後注入速度を30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで速度を上げることができます。

注入速度を守るために必ず輸液ポンプを使用してください。

初回投与の注入速度



- 本剤の注入速度を守り、投与中から投与終了後1時間はバイタルサインのモニタリング、自他覚症状の観察を十分に行ってください。
 - 本剤の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注入速度を守ってください。これらの症状は**注入速度を上げた直後に発現しやすい**ので、注入速度を上げた後は特に注意深く観察してください。
 - 軽微から中等度**の症状が認められた場合、症状により**注入速度を緩めるか、投与の中止も考慮**してください。また、**重篤な症状**が認められた場合には、**直ちに投与を中止し、適切な処置**を行ってください。
 - 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**で投与を開始してください。
- 患者の状態によっては、**注入速度をさらに減じることも考慮**してください。

2 2回目以降の投与時の注意

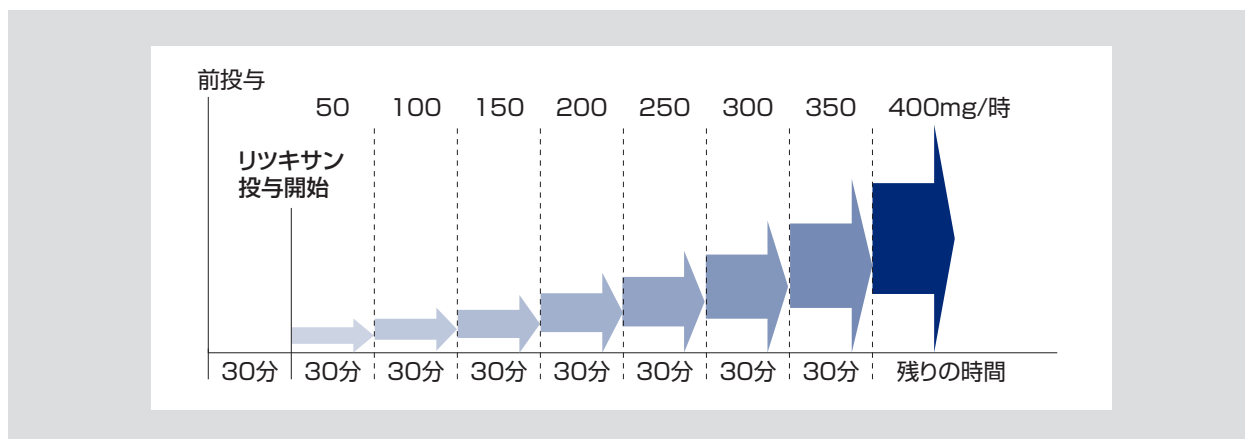
・2回目以降の投与前にも臨床検査等を実施し、患者の状態を確認してから投与を決定してください。

前投与：2回目以降の本剤投与時においても**各回**点滴静注開始30分前に前投与(Premedication)を行ってください。

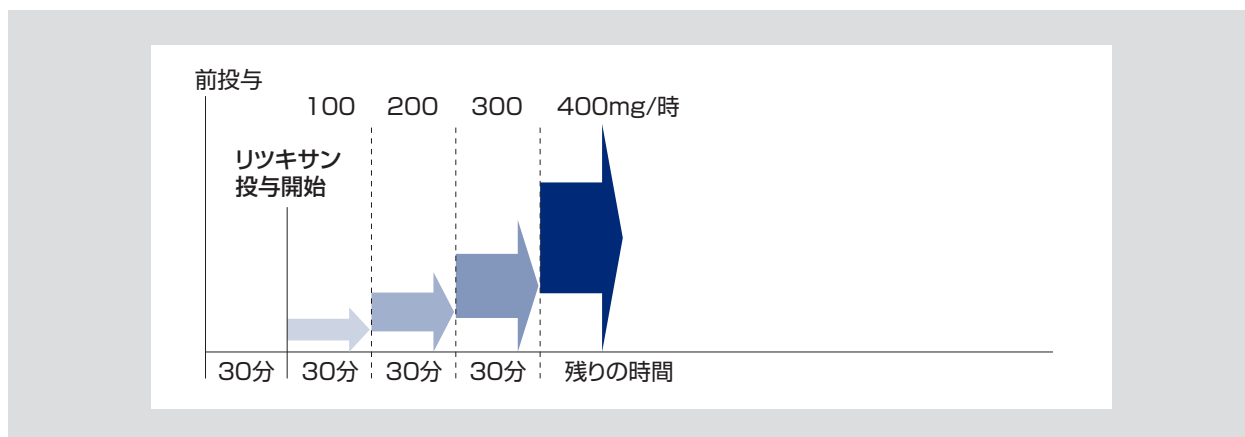
注入速度：2回目以降の注入開始速度は**初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合**、100mg/時まで上げて開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができます。

また、B細胞性非ホジキンリンパ腫では、**臨床的に重篤な心疾患がなく、初回投与時に発現した副作用が軽微であり、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/ μ L未満である場合**、90分間投与を実施することができます。その場合、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%を投与します。

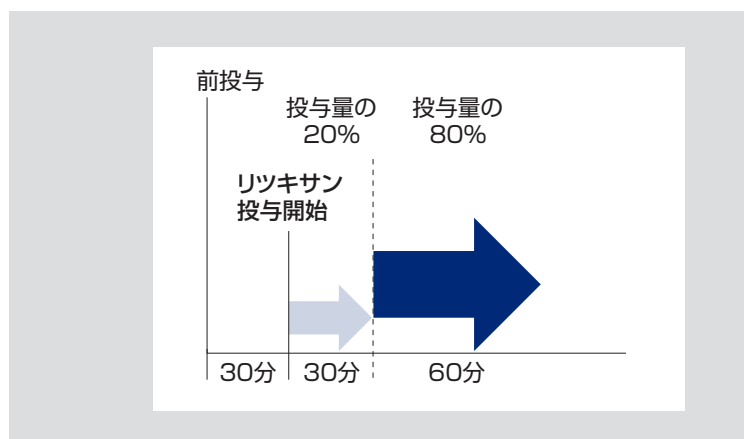
前回投与時に発現した副作用が軽微でなかった場合の注入速度



前回投与時に発現した副作用が軽微であった場合の注入速度



臨床的に重篤な心疾患がなく、前回投与時に発現した副作用が軽微であり、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/ μ L未満である場合の注入速度(90分間投与)【B細胞性非ホジキンリンパ腫のみ使用可】



※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ってください。

【参考情報：国内臨床第II相試験(IDECC-2B8-L7試験)での投与方法】

下記条件の患者に対し、第2サイクル以降は、本薬375mg/ m^2 を全量として250mLに調製(希釈濃度は1~4mg/mL)し、最初の30分で投与量の20%(50mL)を投与し、その後60分で投与量の80%(200mL)が投与されました。

<患者条件>

- ①先行したサイクルにおいて、Grade 3又は4のinfusion reactionを認めないこと
- ②臨床的に重篤な心疾患を認めないこと
- ③末梢血リンパ球数が5,000/ μ L未満であること

- 初回投与時と同様に本剤の注入速度を守り、バイタルサインのモニタリングや患者の観察を十分に行ってください。
- 初回投与時に副作用が認められない症例においても、2回目以降に初めて副作用が発現することがありますので患者の観察を十分に行ってください。

3 再投与(再治療)について

- ・ 本剤の再投与時の有効性に関する情報は、本剤の電子化された添付文書(17. 臨床成績)の項に記載しましたので、十分にご参照の上、実施可否を慎重に検討してください。
- ・ 再投与時も初回治療時と同様の検査を実施し、患者の状態を確認してから投与を決定してください。
- ・ 再投与時の初回投与は、初回治療時と同様にできるかぎり入院で実施してください。

B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした国内臨床第II相試験¹²⁾における再投与症例は16例でした。

また、B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした国内での市販後の使用成績調査の結果、再投与時の副作用は、程度、頻度ともに初回治療(リツキサンによる初めての治療)時より高くなる傾向は認められませんでした。

前投与：本剤の**各回**点滴静注開始30分前に前投与(Premedication)を行ってください。

注入速度：本剤の再投与時の初回投与においても重篤な副作用が発現するおそれがあることから、最初の30分は50mg/時の速度で開始してください。

2回目以降の注入開始速度は**初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合**、100mg/時まで上げて開始できます。

また、**臨床的に重篤な心疾患がなく、初回投与時に発現した副作用が軽微であり、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/ μ L未満である場合**、90分間投与を実施することができます。その場合、最初の30分で投与量の20%を投与します。

- 再投与時にもinfusion reaction、腫瘍崩壊症候群等が発現するおそれがありますので、初回治療時と同様に本剤の注入速度を守り、バイタルサインのモニタリングや患者の観察を十分に行ってください。
- 本剤が投与された患者では**異種抗体(ヒト抗キメラ抗体)を生じる**ことがあります。このような患者に再投与した場合は、アレルギー、過敏反応等が発現するおそれがあります。
- 再投与の可否を判断するための基準は確立されていません。

6. 用法及び用量(抜粋)

〈効能共通〉

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

【参考】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及びマントル細胞リンパ腫を対象とした使用成績調査¹³⁾における初回投与時と再投与時の副作用発現頻度(対象例数 187例^{*1)})

副作用種類	発現例数(頻度)	
	初回投与時	再投与時
副作用全体	124(66.3%)	80(42.8%)
血液毒性(単剤使用73例)	7 (9.6%)	10(13.7%)
臨床検査値異常	18 (9.6%)	10 (5.3%)
非血液毒性	115(61.5%)	64(34.2%)
infusion reaction	109(58.3%)	45(24.1%)
重篤な副作用	16 (8.6%)	18 (9.6%)

*1：本剤の国内市販開始時(2001年9月)より実施した全例調査に登録された症例の内、2003年3月31日までに本剤の再投与が開始された症例を対象とした後方視的調査(安全性評価対象200例)における初回投与時との安全性を比較することが可能であった187例

相互作用(併用注意)

2022年6月改訂(第7版)電子化された添付文書に基づく

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。

※ワクチン接種につきましては、「患者ならびにご家族に対する説明」(P11)もあわせてご参照ください。

特に注意を要する副作用とその対策

※最新の副作用情報につきましては、担当MRまでお問い合わせください。

国内外でのリツキサンの投与におきまして、下記の重大な副作用が報告されています。

本剤の投与にあたっては、これら副作用に対して特にご注意ください。

1	Infusion reaction	P20
2	腫瘍崩壊症候群 (TLS)	P22
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 ..	P23
4	皮膚粘膜症状	P25
5	汎血球減少、白血球減少、好中球減少、無顆粒球症、血小板減少 ..	P26
6	感染症	P28
7	進行性多巣性白質脳症 (PML)	P30
8	間質性肺炎	P31
9	その他	P32
	消化管穿孔・閉塞	
	可逆性後白質脳症症候群 (RPLS) 等の脳神経症状	
	腎障害	
	肝機能障害、黄疸	
	心障害	
	血圧下降	

上記副作用以外にも、重大な副作用が報告されています。投与の際は電子化された添付文書、適正使用ガイド等を熟読し、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慎重に行ってください。

1 Infusion reaction

本剤の投与に関連して、投与中から投与開始24時間以内に多くあらわれる副作用のことをいいます。一般の点滴静注に伴う過敏症、ショック等と類似した発熱、悪寒、そう痒等の症状があらわれますが、一般的な過敏症状と区別するため日本語に訳さず英文表記を用いています。

→ Infusion reactionに関する副作用情報は、「Infusion reactionの発現傾向について」(P45)もあわせてご熟読ください。

発現状況

●B細胞性非ホジキンリンパ腫の場合

・単剤

リツキシマブ単剤による国内臨床第Ⅱ相試験¹²⁾において、合計873件の非血液毒性が発現しましたが、そのうちの約90%にあたる790件がinfusion reactionでした。なお、重度(Grade 3)の非血液毒性は5件(疼痛、血圧上昇、悪寒、虚脱感、多汗、各1件)でした。

・他の抗悪性腫瘍剤との併用

他の抗悪性腫瘍剤との併用による国内臨床第Ⅱ相試験¹⁴⁾では、寛解導入療法期間中に合計475件のinfusion reactionが発現しました。そのうち重度(Grade 3以上)の事象は6件でした。(詳細はP45参照)

・維持療法

他の抗悪性腫瘍剤との併用による国内臨床第Ⅱ相試験¹⁴⁾において、維持療法期間中に126件のinfusion reactionが発現しました。(詳細はP48参照)

●慢性リンパ性白血病の場合

他の抗悪性腫瘍剤との併用による慢性リンパ性白血病を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験¹⁵⁾において、27件のinfusion reactionが発現しました。Grade 3のinfusion reactionとして低酸素症が1件発現しました。(詳細はP46参照)

海外臨床試験においても同様の副作用が報告されています。(詳細はP58～59参照)

発現時期

大半は初回点滴静注開始後30分～2時間より24時間以内にあらわれます。また、infusion reactionの発現には一定の傾向が認められ、初回投与時、特に注入速度を最初に上げた後30～60分の間に多く発現しています。

→ 詳細につきましては、「Infusion reactionの発現傾向について」(P45)もあわせてご熟読ください。

症 状

●主な症状

発熱、悪寒、悪心、頭痛、疼痛、そう痒、発疹、咳、虚脱感、血管浮腫、口内乾燥、多汗、眩暈、倦怠感等

●重篤な症状

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、低血圧、血管浮腫、気管支痙攣、肺炎、閉塞性細気管支炎等)

発現機序

Infusion reactionの発現機序については、明らかにされていません。

- 臨床上の症状は過敏症、アナフィラキシーに似ている場合がありますが、初回投与で発現した症例において、2回目以降の投与時には症状が認められないケースが報告されています。
(Q&A「Infusion reactionとアナフィラキシーとはどう違うのですか?」(P78)参照)

注意を要する患者

次の患者については、infusion reactionの発現頻度が高く、かつ重篤化しやすいので患者の状態を十分に観察して投与してください。

- 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及びその既往歴がある患者

観察項目

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

対処法

● 予防法

Infusion reactionの予防として、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を必ず行ってください。また、本剤の投与に際し、必要に応じて副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮してください(「前投与(Premedication)について」(P14)参照)。

● 軽微～中等度の場合

投与中に異常が認められた場合は、患者の状態を十分に観察し、必要に応じた治療を行ってください。場合により本剤の注入速度を緩めるか投与を中止することも考慮してください。

本剤の中止後に投与を再開する場合は、中止時点の半分以下の注入速度で投与を開始してください。

本剤の投与終了後に症状が発現した場合も、必要に応じた治療を行うとともに、症状が回復するまで慎重に経過観察を行ってください。

(主な対処法) 解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤の投与等

● 重篤な場合

投与中に異常が認められた場合は、直ちに投与を中止し、必要に応じた治療を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察してください。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患者の状態を十分に観察しながら投与を開始してください。

(主な対処法) 酸素吸入、昇圧剤、気管支拡張剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等

なお、重篤なinfusion reactionが認められた患者に対する再投与(再治療)の可否を判断するための基準は確立していないため、本剤投与によるリスク・ベネフィットを評価の上、このような患者に投与する際には、より注意深く患者の状態を観察してください。

2 腫瘍崩壊症候群 (tumor lysis syndrome)

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

発現状況

●B細胞性非ホジキンリンパ腫の場合

B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験^{12, 14)}では発現していませんが、国内での市販後の使用において、腫瘍崩壊症候群が51例に発現しており、死亡に至った例が16例報告されています(2021年11月17日現在)。

●慢性リンパ性白血病の場合

慢性リンパ性白血病を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験¹⁵⁾において、腫瘍崩壊症候群は発現していません。

発現時期

初回投与後12時間後～24時間以内に多くあらわれます。

注意を要する患者

- 血液中に大量の腫瘍細胞がある患者
- 脱水、腎機能障害のある患者

予 防

腫瘍崩壊症候群の危険因子をもつ患者には、あらかじめ高尿酸血症治療剤、がん化学療法用尿酸分解酵素製剤の投与、補液による十分な尿量の確保等を行ってください。

観察項目

血清中電解質(Na、K、Cl、Ca、P)・LDH値の測定・腎機能検査(BUN、クレアチニン、尿酸)等を行い、患者の状態を十分に観察してください。

対処法

点滴中に認められた場合は、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、尿のアルカリ化、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察してください。投与を再開する場合は、症状が完全に消失した後、中止時点の半分以下の注入速度にて患者の状態を十分に把握しながら投与を開始してください。

なお、腫瘍崩壊症候群が認められた患者に対する再投与(再治療)の可否を判断するための基準については確立していないため、本剤投与によるリスク・ベネフィットを評価の上、このような患者に投与する際には、より注意深く患者の状態を観察してください。

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

B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内外での使用において、B型肝炎ウイルス(HBV)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)に本剤を投与し、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全により死亡した症例が報告されています。

→HBVによる劇症肝炎、肝炎の増悪に関する適正使用情報は、「特に注意を要する患者」(P10)もご熟読ください。

発現状況

●B細胞性非ホジキンリンパ腫の場合

B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験^{12, 14)}では、HBV再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪は確認されていません。

また、本剤の投与開始前にHBs抗原陰性の患者に本剤を投与して、HBVによる劇症肝炎を発症し死亡した症例も報告されています。

●慢性リンパ性白血病の場合

慢性リンパ性白血病を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験¹⁵⁾において、HBV再活性化による肝炎は確認されていません(HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体の1つ以上が陽性である症例が除外されています)。

●市販後の使用における報告(上記以外の疾患への使用時を含む)

B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内での市販後の使用において、289例に重篤なHBV再活性化、肝炎、肝不全、劇症肝炎が発現しました。このうち、併用の有無不明の25例を除く264例中195例が本剤とステロイドの併用症例でした(2021年11月17日現在)。

また、既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)に本剤を投与して、HBV再活性化による劇症肝炎が発現し、死亡した症例も報告されています。

発現時期

本剤の投与による劇症肝炎、重篤な肝炎、肝不全等の発現時期に関する解析が可能であった169例のうち約90%の症例が治療終了1年以内に発現し、このうち約80%が半年以内に発現していました。また、一部の症例で1年以上経過後に発現したとの報告があります(2021年5月17日現在)。

予防法

本剤の投与に先立ってHBV感染の有無を確認し適切な措置を行ってください。またHBV-DNA量等の検査値の確認を行うとともに、治療期間中から治療終了後にも継続してHBVマーカー、HBV-DNA量のモニタリングや肝機能検査などを行って十分患者の状態を観察するなど、ガイドライン*に沿った対応を行ってください。

※厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に対する調査研究」班及び同肝炎等克服緊急対策研究事業「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班より「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」(2019年3月改訂)が、また日本肝臓学会より「B型肝炎治療ガイドライン(第4版)」(2022年6月)が示されています。投与にあたっては本ガイドラインを熟読ください。

対処法

B型肝炎の発症又は増悪が認められた場合は、肝臓専門医に相談するなどの対応もご検討ください。

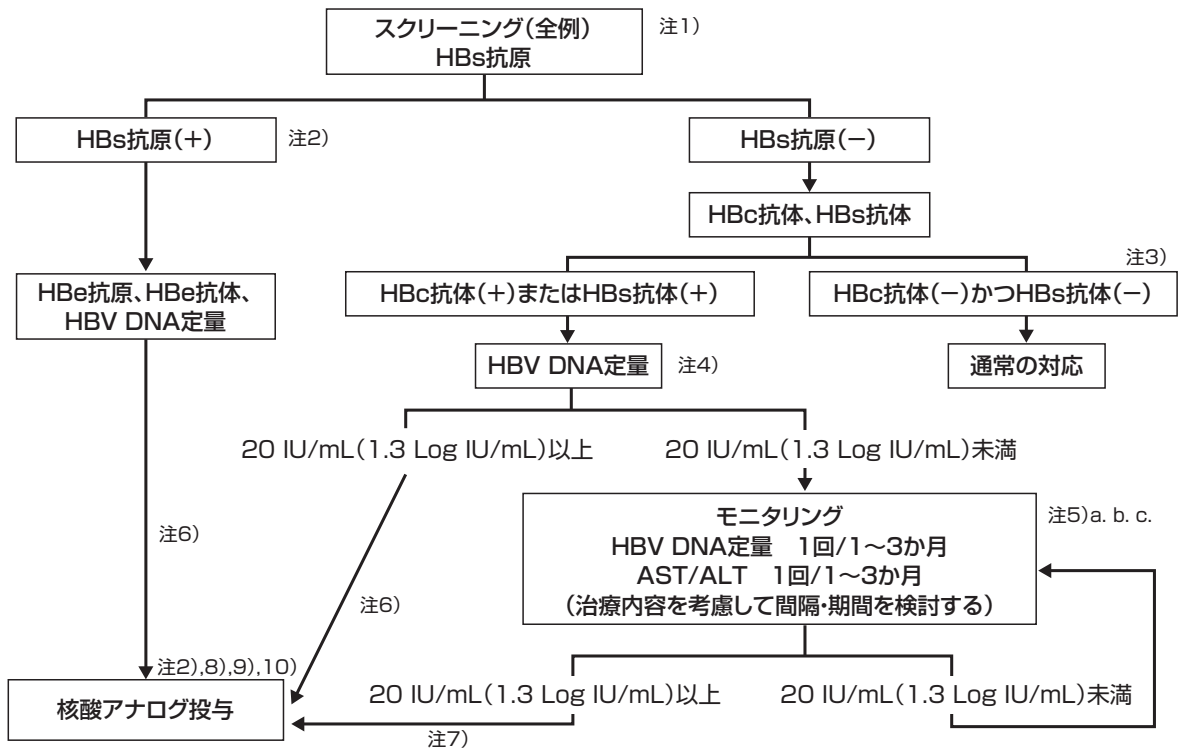
【参考】

免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン

(日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編「B型肝炎治療ガイドライン(第4版)」2022年6月, P98-100)

https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b(2022年8月参照)

副作用



〈補足〉

血液悪性疾患に対する強力な化学療法中あるいは終了後に、HBs抗原陽性あるいはHBs抗原陰性例の一部においてHBV再活性化によりB型肝炎が発症し、その中には劇症化する症例があり、注意が必要である。また、血液悪性疾患または固形癌に対する通常の化学療法およびリウマチ性疾患・膠原病などの自己免疫疾患に対する免疫抑制療法においてもHBV再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。通常の化学療法および免疫抑制療法においては、HBV再活性化、肝炎の発症、劇症化の頻度は明らかでなく、ガイドラインに関するエビデンスは十分ではない。また、核酸アナログ投与による劇症化予防効果を完全に保証するものではない。

注1) 免疫抑制・化学療法前に、HBVキャリアおよび既往感染者をスクリーニングする。HBs抗原、HBc抗体およびHBs抗体を測定し、HBs抗原が陽性のキャリアか、HBs抗原が陰性でHBs抗体、HBc抗体のいずれか、あるいは両者が陽性の既往感染かを判断する。HBs抗原・HBc抗体およびHBs抗体の測定は、高感度の測定法を用いて検査することが望ましい。また、HBs抗体単独陽性(HBs抗原陰性かつHBc抗体陰性)例においても、HBV再活性化は報告されており、ワクチン接種歴が明らかである場合を除き、ガイドラインに従った対応が望ましい。

注2) HBs抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること。また、すべての症例において核酸アナログの投与開始ならびに終了にあたって肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。

注3) 初回化学療法開始時にHBc抗体、HBs抗体未測定の再治療例および既に免疫抑制療法が開始されている例では、抗体価が低下している場合があり、HBV DNA定量検査などによる精査が望ましい。

注4) 既往感染者の場合は、リアルタイムPCR法によりHBV DNAをスクリーニングする。

注5) a. リツキシマブ・オビヌツズマブ(±ステロイド)、フルタラピンをを用いる化学療法および造血幹細胞移植:既往感染者からのHBV再活性化の高リスクであり、注意が必要である。治療中および治療終了後少なくとも12か月の間、HBV DNAを月1回モニタリングする。造血幹細胞移植例は、移植後長期間のモニタリングが必要である。

b. 通常の化学療法および免疫作用を有する分子標的治療薬を併用する場合:頻度は少ないながら、HBV再活性化のリスクがある。HBV DNA量のモニタリングは1~3か月ごとを目安とし、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。血液悪性疾患においては慎重な対応が望ましい。

c. 副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、免疫抑制作用あるいは免疫修飾作用を有する分子標的治療薬による免疫抑制療法:HBV再活性化のリスクがある。免疫抑制療法では、治療開始後および治療内容の変更後(中止を含む)少なくとも6か月間は、月1回のHBV DNA量のモニタリングが望ましい。なお、6か月以降は3か月ごとのHBV DNA量測定を推奨するが、治療内容に応じて迅速診断に対応可能な高感度HBs抗原測定(感度 0.005 IU/mL)あるいは高感度HBコア関連抗原測定(感度 2.1 log U/mL)で代用することは可能である。

注6) 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に核酸アナログ投与を開始すること。ウィルス量が多いHBs抗原陽性例においては、核酸アナログ予防投与中であっても劇症肝炎による死亡例が報告されており、免疫抑制・化学療法を開始する前にウィルス量を低下させておくことが望ましい。

注7) 免疫抑制・化学療法中あるいは治療終了後に、HBV DNA量が20 IU/mL(1.3 Log IU/mL)以上になった時点で直ちに核酸アナログ投与を開始する(20 IU/mL未満陽性の場合、別のポイントでの再検査を推奨する)。また、高感度HBs抗原モニタリングにおいて1 IU/mL未満陽性(低値陽性)あるいは高感度HBコア関連抗原陽性の場合、HBV DNAを追加測定して20 IU/mL以上であることを確認した上で核酸アナログ投与を開始する。免疫抑制・化学療法中の場合、免疫抑制薬や免疫抑制作用のある抗腫瘍薬は直ちに投与を中止するのではなく、対応を肝臓専門医と相談する。

注8) 核酸アナログは薬剤耐性の少ないETV、TDF、TAFの使用を推奨する。

注9) 下記の①か②の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了が可能であるが、その決定については肝臓専門医と相談した上で行う。

①スクリーニング時にHBs抗原陽性だった症例では、B型慢性肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たしていること。②スクリーニング時にHBc抗体陽性またはHBs抗体陽性だった症例では、(1)免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも12か月間は投与を継続すること。(2)この継続期間中にALT(GPT)が正常化していること(ただしHBV以外にALT異常の原因がある場合は除く)。(3)この継続期間中にHBV DNAが持続陰性化していること。(4)HBs抗原およびHBコア関連抗原も持続陰性化することが望ましい。

注10) 核酸アナログ投与終了後少なくとも12か月間は、HBV DNAモニタリングを含めて厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中にHBV DNA量が20 IU/mL(1.3 Log IU/mL)以上になった時点で直ちに投与を再開する。

※ガイドラインは随時更新されますので、最新ガイドラインをご確認ください。

4 皮膚粘膜症状

B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内での市販後の使用において、本剤の投与により皮膚粘膜症状が発現し、死亡に至った症例が報告されています。

発現状況

●B細胞性非ホジキンリンパ腫の場合

B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験^{12, 14)}において発現は認められていません。

【参 考】

B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした本剤の投与により、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、小水疱性皮膚炎等の重篤な皮膚粘膜症状が報告されており、国内でも死亡に至った例が1例報告されています(2021年11月17日現在)。

●慢性リンパ性白血病の場合

国内臨床第Ⅱ相試験¹⁵⁾において、皮膚粘膜症状の発現は認められていません。

発現時期

発現した皮膚粘膜症状の発現時期に一定の傾向は認められていません。

対処法

重篤な皮膚粘膜症状が発現した場合には、本剤の投与を中止し、速やかに皮膚科専門医に相談するなど、適切な対応を行ってください。

5 汎血球減少、白血球減少、好中球減少、無顆粒球症、血小板減少

B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内での市販後の使用において、本剤の投与により重篤な血球減少を発現した症例が報告されています（「血液毒性について」(P50)参照）。

発現状況

●B細胞性非ホジキンリンパ腫の場合

・単剤

リツキシマブ単剤による国内臨床第Ⅱ相試験¹⁶⁾の投与症例157例中、Grade 3以上の好中球減少が29例(18.5%)、白血球減少が19例(12.1%)、血小板減少が3例(1.9%)に認められました(P50～51参照)。

・他の抗悪性腫瘍剤との併用

他の抗悪性腫瘍剤との併用による国内臨床第Ⅱ相試験¹⁴⁾の投与症例62例中、寛解導入療法期間中の90.3%にGrade 3以上の好中球減少症が認められました（「血液毒性について」(P52)参照）。

・維持療法

他の抗悪性腫瘍剤との併用による国内臨床第Ⅱ相試験¹⁴⁾で維持療法に移行した58例のうち、維持療法期間で17.2%、観察期間(症例数51例)で5.9%にGrade 3以上の好中球減少症が認められました（「血液毒性について」(P52)参照）。

●慢性リンパ性白血病の場合

慢性リンパ性白血病を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験¹⁵⁾における投与症例7例中、Grade 3以上の白血球数減少が85.7%、好中球数減少が85.7%、血小板数減少が28.6%に認められました（「血液毒性について」(P54)参照）。

●市販後の使用における報告

B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内での市販後の使用成績調査の3,712例中、重篤な汎血球減少が50例(1.3%)報告されており、このうち47例が癌化学療法剤併用症例、また、残り3例中2例は本剤投与前1ヵ月以内に癌化学療法剤による治療を受けていました。

発現時期

- これらの血球減少が発現した時期に一定の傾向は認められていません。
- 国内外の市販後の使用において、本剤の最終投与から4週間以上経過して好中球が減少した症例が報告されています。また、国内の臨床試験において、本剤の最終投与から8ヵ月後に好中球数が最低値に達した症例が報告されています。
- 国内外の市販後の使用において、本剤投与後の好中球減少が4週間以上持続する症例が報告されています。

注意を要する患者

次の患者につきましては、血液毒性が発現しやすく重篤化しやすいので、患者の状態を十分に観察してください。

- 重篤な骨髄機能低下のある患者（「特に注意を要する患者」(P10)参照)

対処法

治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、重篤な血球減少が認められた場合は、本剤の休薬や必要に応じた治療等の適切な処置を行ってください。特に、重篤な好中球減少が認められた場合においては、本剤を休薬するとともにG-CSFを投与するなどの必要に応じた治療を行ってください。

6 感染症

B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内での市販後の使用において、本剤の投与により、細菌、真菌、ウイルスによる重篤な感染症(敗血症、肺炎等)があらわれ、死亡に至った症例が報告されています。

→ 感染症に関連する適正使用情報は、「特に注意を要する患者」(P10)もご熟読ください。

発現状況

●B細胞性非ホジキンリンパ腫の場合

・単剤

リツキシマブ単剤による国内臨床第Ⅱ相試験¹⁶⁾の投与症例157例中、Grade 3以上の感染症が1.3%に発現が認められました(带状疱疹1例、呼吸器感染症1例)。

・他の抗悪性腫瘍剤との併用

他の抗悪性腫瘍剤との併用による国内臨床第Ⅱ相試験¹⁴⁾の投与症例62例中、Grade 3以上の感染症が9.7%に発現が認められました(好中球減少性感染2例、膀胱炎、腎盂腎炎、口腔ヘルペス、肺炎、播種性带状疱疹、肺真菌症 各1例)。

・維持療法

他の抗悪性腫瘍剤との併用による国内臨床第Ⅱ相試験¹⁴⁾において、維持療法期間中の58例中3例、観察期間中の51例中1例にGrade 3以上の感染症が発現しています。

●慢性リンパ性白血病の場合

慢性リンパ性白血病を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験¹⁵⁾において、重篤な感染症の発現は確認されませんでした。

また、慢性リンパ性白血病を対象とした海外臨床第Ⅲ相試験^{17, 18)}において、重篤な感染症の発現割合は18%(71/397例)が認められています。

●市販後の使用における報告

B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内での市販後の使用において、重篤な感染症^{*1}が987例報告されています。病原体の内訳^{*2}は、ウイルス216例、細菌138例、真菌77例、原虫・藻類5例、不明173例でした。987例中882例が、癌化学療法剤や免疫抑制剤を併用した症例でした(2021年11月17日現在)。

※1：肝炎ウイルスの感染を除きます

※2：重複感染例があるため、各原因の和は987例と一致しません。

発現時期

これらの感染症は、投与開始から3年の間に発現しているものの、発現時期に一定の傾向は認められていません。

発現機序

本剤の投与によりBリンパ球の枯渇(場合により、これに伴う血清免疫グロブリン値の低下)が生じ、また本剤の副作用である白血球減少、好中球減少が発現した場合、感染防御機構が破綻し、感染症が発現しやすくなると考えられます。

注意を要する患者

次の患者については感染症が発現しやすく重篤化しやすいので、患者の状態を十分に観察して投与してください。(「特に注意を要する患者」(P10)参照)

- 感染症を合併している患者
- 白血球、好中球、リンパ球が減少している患者
- 血清免疫グロブリン値が低下している患者

対処法

感染症の徴候が認められた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。

本剤を投与する際には、患者の状態に応じて、感染症に対する適切な予防措置を考慮してください。

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ります。

7 進行性多巣性白質脳症 (PML)

B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内での市販後の使用において、本剤の投与により進行性多巣性白質脳症 (PML) が発現し、死亡に至った症例が報告されています。

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PMLを疑うべき大脳症状があらわれた場合はまずMRI検査を施行し、PMLの可能性があると判断される場合は、脳脊髄液中の原因ウイルス (JCウイルス) のDNAを検査します。

脳脊髄液中のJCV-DNA検査については、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業) 「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」による支援の下、国立感染症研究所ウイルス第一部において無料 (検体輸送費は除く) で超高感度PCR検査が実施されています。

発現状況

●B細胞性非ホジキンリンパ腫の場合

B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験^{14, 16)}においては、発現が確認されていません。

●慢性リンパ性白血病の場合

慢性リンパ性白血病を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験¹⁵⁾においては、PMLの発現は確認されていません。

●市販後の使用における報告

B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした、国内の市販後の使用において、PMLは47例報告されています。うち23例については、PMLによって死亡したと報告されています。PMLは現在のところ有効な治療のない疾患であり、上記死亡例のほか、転帰不明例、未回復例の中にも、PML発症後の死亡例が含まれる可能性があります (2021年11月17日現在)。

●その他

●自己免疫性リウマチ疾患治療^{*1}においてPMLを発症した34例のうち、14例で本剤の投与が行われていたとの海外からの報告があります¹⁹⁾。

●2002年1月1日から2019年11月17日までの欧州販売承認取得者にて収集されたグローバル安全性データベースで、リツキシマブ関連のPMLが885件報告されました²⁰⁾。

領域	確定されたPML症例数	確定されていない (臨床的に疑われる) PML症例数	合計
自己免疫疾患領域			
関節リウマチ	19	38	57
多発血管炎性肉芽腫症/顕微鏡的多発血管炎	4	8	12
その他自己免疫疾患	51	37	88
がん領域			
慢性リンパ性白血病	126	38	164
非ホジキンリンパ腫	240	165	405
その他のがん領域	36	30	66
その他領域	13	8	21
未知の領域	4	68	72
合計	493	392	885

Reprinted from The Lancet, 8, Bennett CL, Focosi D, Socal MP, et al., Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with rituximab: a 20-year review from the Southern Network on Adverse Reactions, e593-e604, Copyright(2021), with permission from Elsevier.

*1 : 国内未承認

発現時期

B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内での市販後の使用において発現したPML症例の発現時期は、投与開始後約2ヵ月から6年以上であり、発現時期に一定の傾向は認められていません*2。

発現機序

造血器悪性腫瘍など免疫不全となる疾患への罹患、免疫を抑制する薬剤投与などが要因となり、健康人の約80%が潜在的に保有しているJCウイルス(ポリオーマウイルス)の活性化により発現すると考えられます。

対処法

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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。

8 間質性肺炎

B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内での市販後の使用において、本剤の投与により間質性肺炎が発現し、死亡に至った症例が報告されています。

発現状況

●B細胞性非ホジキンリンパ腫の場合

B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験^{14, 16)}において、発現は確認されていませんが、B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内での市販後の使用において、187例に重篤な間質性肺炎が発現しました。このうち、併用の有無不明の7例を除く180例中162例が化学療法を併用しており、120例が65歳以上でした(2021年11月17日現在)。

●慢性リンパ性白血病の場合

慢性リンパ性白血病を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験¹⁵⁾においては、間質性肺炎の発現は確認されていません。

発現時期

B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内での市販後の使用において、多くは本剤の投与開始から12週後までに発現しているものの、発現時期に一定の傾向は認められません。また、投与開始後25週以上経過してから発現した症例も報告されています。

対処法

発熱、呼吸困難、低酸素血症、乾性咳嗽、胸部X線やCTでの異常陰影など間質性肺炎が疑われる症状や検査所見が認められた場合、直ちにステロイドパルス治療など適切な処置を行ってください。

*2：米国の添付文書(2021年12月改訂)には「PML発症症例の多くは、Rituxan最終投与から12ヵ月以内に診断されている。」と記載されています。

9 その他

B細胞性非ホジキンリンパ腫及び慢性リンパ性白血病を対象とした国内臨床試験^{12, 14, 15)}、ならびに国内外での市販後の使用において、以下の症状が発現したとの報告があります。

消化管穿孔・閉塞

本剤の投与により、消化管穿孔・閉塞を発現したとの報告があります。

初期症状である腹痛、腹部膨満感、下血、吐血、貧血等の観察を十分行い、異常が認められた場合は直ちにX線、CT検査等を実施して出血部位、穿孔・閉塞所見の有無を確認し、適切な処置を行ってください。

可逆性後白質脳症症候群(RPLS)等の脳神経症状

本剤の投与により、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)が発現したとの報告があります。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ます。

患者の状態を十分に観察し、このような症状があらわれた場合は投与を中止し、適切な処置を行ってください。

腎障害

本剤の投与により、腎障害が発現した症例が報告されています。

尿量減少、血清クレアチニンやBUNの上昇などが認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行ってください。また、腫瘍崩壊症候群の可能性を考慮してください(腫瘍崩壊症候群の詳細はP22参照)。

肝機能障害、黄疸

本剤の投与により、肝機能検査値の上昇を伴う肝機能障害や黄疸を発現した症例が報告されています。

AST、ALT、Al-P、総ビリルビン等の上昇や黄疸が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行ってください。

心障害

本剤の投与により、心障害が発現したとの報告があります。

不整脈、狭心症、心筋梗塞、洞結節機能不全等の心機能障害があらわれた場合は直ちに投与を中止して適切な処置を行ってください。

血圧下降

本剤の投与により、血圧下降が発現した症例が報告されています。

本剤投与時に一過性の血圧下降が発現することがあるので、このような症状があらわれた場合は投与を中止して適切な処置を行ってください。

観察期間について

検査値の変動に留意し、異常が認められた場合には正常化するまで十分に観察を行ってください。投与開始より6～12ヵ月間はできるかぎり患者の状態を観察してください。

● 不活化ワクチン接種

初回投与の少なくとも4週間前までに接種

「患者ならびにご家族に対する説明」(P11)参照

● Infusion reaction* (投与中～投与終了後翌日)

「特に注意を要する副作用とその対策」(P20～21)参照

*ほとんどは初回点滴静注開始後30分～2時間より24時間以内に発現していることから、投与中は15～30分毎にバイタルサインのチェックと自覚症状の観察を行うのが望ましい。

● 腫瘍崩壊症候群(Tumor lysis syndrome) (投与中～投与終了後翌日)

「特に注意を要する副作用とその対策」(P22)参照

● 肝炎ウイルス検査(HBV、HCVのマーカ―、ウイルス量)*

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
(投与開始後～投与終了後12ヵ月)

皮膚粘膜症状
(投与開始後～投与終了後12ヵ月)

● 血液一般検査

汎血球減少、白血球減少、好中球減少、無顆粒球症、
血小板減少(投与終了後～投与終了後8ヵ月)

間質性肺炎
(投与開始後～投与終了後12ヵ月)

感染症(投与開始後～投与終了後12ヵ月)
注)本剤によるBリンパ球や好中球の減少が認められる期間

進行性多巣性白質脳症(PML)
(投与開始後～投与終了後12ヵ月)

投与前 投与開始後～投与終了後翌日 投与終了後1ヵ月 投与終了後3ヵ月 投与終了後6ヵ月 投与終了後12ヵ月

※各事象の詳細ならびに対処法につきましては「特に注意を要する副作用とその対策」(P19～32)の各項もあわせてご参照ください。

※上記事象の多くは発現時期に一定の傾向は認められていません。この期間外であっても、発現に十分注意してください。

投与前ならびに治療期間中の肝炎ウイルス検査につきましては、日本肝臓学会より発出されている「B型肝炎治療ガイドライン(第4版)」(2022年6月)に準じてご対応ください(P24参照)。

副作用及び臨床検査値異常の発現状況

副作用の概要

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147例(93.6%)に認められ、主な副作用は発熱101例(64.3%)、悪寒54例(34.4%)、そう痒34例(21.7%)、頭痛33例(21.0%)、ほてり32例(20.4%)、血圧上昇28例(17.8%)、頻脈27例(17.2%)、多汗25例(15.9%)、発疹22例(14.0%)等であった。臨床検査値異常は白血球減少75例(47.8%、2,000/ μ L未満の白血球減少12.1%)、好中球減少72例(45.9%、1,000/ μ L未満の好中球減少18.5%)、血小板減少16例(10.2%、5万/ μ L未満の血小板減少1.9%)、AST(GOT)上昇17例(10.8%)等であった。

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承認時)

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

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。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。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本剤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ンの併用)による寛解導入療法(第1サイクル：本剤の希釈濃度を4mg/mLとして投与、第2サイクル以降：本剤の希釈濃度を1~4mg/mLとして90分間で投与)の安全性評価症例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本剤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-CVPL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(第1サイクル：本剤の希釈濃度を1~4mg/mLとして投与、第2サイクル以降：本剤の希釈濃度を1~4mg/mLとして90分間で投与)の安全性評価症例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-CVPL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-FCML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-CVPLレジメン(268例)で14.9%、R-FCML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。

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。FCR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。FCR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。

なお、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る(電子化された添付文書2022年6月改訂時)。

未治療indolent B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象としたリツキシマブ維持療法の国内臨床第Ⅱ相試験における副作用及び臨床検査値異常の発現頻度*

例数(%)

副作用

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					顔面痛	1 (2)	1 (2)	0	0
悪心	31(50)	29(47)	4 (7)	0	硬結	1 (2)	1 (2)	0	0
口内炎	25(40)	21(34)	9(16)	1 (2)	無力症	1 (2)	1 (2)	0	0
嘔吐	17(27)	16(26)	5 (9)	0	腋窩痛	1 (2)	1 (2)	0	0
上腹部痛	13(21)	11(18)	1 (2)	1 (2)	感染症および寄生虫症				
下痢	12(19)	9(15)	3 (5)	0	蜂巣炎	2 (3)	2 (3)	1 (2)	0
便秘	9(15)	6(10)	4 (7)	0	鼻咽頭炎	32(52)	10(16)	28(48)	10(20)
腹痛	9(15)	5 (8)	4 (7)	0	帯状疱疹	7(11)	2 (3)	3 (5)	2 (4)
腹部不快感	8(13)	5 (8)	4 (7)	0	膀胱炎	6(10)	3 (5)	5 (9)	1 (2)
腹部膨満	5 (8)	5 (8)	0	0	好中球減少性感染	5 (8)	5 (8)	0	0
齲歯	4 (6)	1 (2)	2 (3)	1 (2)	口腔ヘルペス	4 (6)	2 (3)	2 (3)	0
歯痛	3 (5)	2 (3)	1 (2)	2 (4)	インフルエンザ	4 (6)	1 (2)	1 (2)	2 (4)
アフタ性口内炎	3 (5)	3 (5)	0	0	鼻炎	3 (5)	2 (3)	1 (2)	0
下腹部痛	3 (5)	3 (5)	0	0	咽頭炎	3 (5)	1 (2)	1 (2)	1 (2)
唾液腺障害	3 (5)	3 (5)	1 (2)	0	肺炎	2 (3)	1 (2)	1 (2)	1 (2)
口唇炎	2 (3)	2 (3)	0	0	感染	2 (3)	1 (2)	1 (2)	0
舌苔	2 (3)	2 (3)	0	0	皮膚感染	2 (3)	2 (3)	0	0
大腸ポリープ	2 (3)	0	2 (3)	0	胃腸炎	2 (3)	0	2 (3)	0
炎症性腸疾患	1 (2)	0	0	1 (2)	足部白癬	2 (3)	1 (2)	1 (2)	0
痔瘻	1 (2)	1 (2)	0	0	播種性帯状疱疹	1 (2)	0	1 (2)	0
唾液変性	1 (2)	1 (2)	0	0	肺真菌症	1 (2)	0	1 (2)	0
腸炎	1 (2)	0	1 (2)	0	ウイルス感染	1 (2)	0	1 (2)	0
胃炎	1 (2)	1 (2)	0	0	ウイルス性胃腸炎	1 (2)	0	0	1 (2)
鼓腸	1 (2)	0	1 (2)	0	ウイルス性肺炎	1 (2)	1 (2)	0	0
口の感覚鈍麻	1 (2)	1 (2)	0	0	せつ	1 (2)	0	1 (2)	0
口の錯感覚	1 (2)	0	1 (2)	0	気管支炎	1 (2)	1 (2)	0	0
歯肉びらん	1 (2)	0	1 (2)	0	気管支肺炎	1 (2)	0	0	1 (2)
消化不良	1 (2)	1 (2)	0	0	口腔カンジダ症	1 (2)	1 (2)	0	0
心窩部不快感	1 (2)	0	1 (2)	0	細菌性腸炎	1 (2)	0	0	1 (2)
舌炎	1 (2)	1 (2)	0	0	歯冠周囲炎	1 (2)	0	1 (2)	0
舌痛	1 (2)	1 (2)	0	0	中耳炎	1 (2)	0	1 (2)	0
嚥下障害	1 (2)	1 (2)	0	0	爪囲炎	1 (2)	0	1 (2)	0
肛門周囲痛	1 (2)	1 (2)	0	0	尿路感染	1 (2)	0	1 (2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態					毛包炎	1 (2)	1 (2)	0	0
倦怠感	29(47)	27(44)	10(17)	0	細菌性角膜炎	1 (2)	0	1 (2)	0
発熱	22(35)	20(32)	5 (9)	0	歯肉炎	1 (2)	0	1 (2)	0
低体温	9(15)	4 (6)	6(10)	0	上気道感染	1 (2)	1 (2)	0	0
浮腫	9(15)	8(13)	2 (3)	0	単純ヘルペス	1 (2)	0	1 (2)	0
悪寒	7(11)	6(10)	2 (3)	0	肝胆道系障害				
熱感	6(10)	6(10)	1 (2)	0	肝機能異常	2 (3)	1 (2)	1 (2)	0
注射部位疼痛	5 (8)	1 (2)	4 (7)	0	肝障害	1 (2)	0	1 (2)	0
疲労	5 (8)	4 (6)	1 (2)	0	眼障害				
末梢性浮腫	4 (6)	3 (5)	1 (2)	0	眼そう痒症	2 (3)	2 (3)	0	0
疼痛	4 (6)	4 (6)	0	0	眼の異常感	1 (2)	1 (2)	0	0
顔面浮腫	3 (5)	2 (3)	1 (2)	0	眼充血	1 (2)	1 (2)	0	0
胸痛	3 (5)	3 (5)	0	0	眼瞼そう痒感	1 (2)	1 (2)	0	0
胸部不快感	3 (5)	3 (5)	0	0	眼瞼痛	1 (2)	0	1 (2)	0
異常感	2 (3)	2 (3)	0	0	眼瞼浮腫	1 (2)	1 (2)	0	0
口渇	2 (3)	1 (2)	1 (2)	0	結膜炎	1 (2)	0	1 (2)	0
注射部位腫脹	2 (3)	0	2 (3)	0	霧視	1 (2)	0	1 (2)	0
注射部位紅斑	2 (3)	0	2 (3)	0	筋骨格系および結合組織障害				
圧痛	1 (2)	1 (2)	0	0	背部痛	9(15)	7(11)	2 (3)	1 (2)

副作用の種類	治験 期間中*1	寛解 導入中*2	維持 療法中*3	観察 期間中*4	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
関節痛	7(11)	5(8)	2(3)	0	上室性期外収縮	1(2)	1(2)	0	0
筋骨格硬直	3(5)	1(2)	0	2(4)	心室性期外収縮	1(2)	1(2)	0	0
筋骨格痛	3(5)	1(2)	2(3)	0	神経系障害				
関節周囲炎	2(3)	0	2(3)	0	味覚異常	23(37)	22(35)	2(3)	0
四肢痛	2(3)	1(2)	1(2)	0	頭痛	18(29)	15(24)	5(9)	0
脊柱管狭窄症	1(2)	0	0	1(2)	感覚鈍麻	13(21)	9(15)	6(10)	0
顎関節症候群	1(2)	1(2)	0	0	浮動性めまい	6(10)	2(3)	4(7)	0
関節障害	1(2)	1(2)	0	0	ヘルペス後神経痛	1(2)	0	0	1(2)
筋骨格系胸痛	1(2)	1(2)	0	0	錯感覚	1(2)	0	1(2)	0
筋肉痛	1(2)	1(2)	0	0	体位性めまい	1(2)	1(2)	0	0
変形性関節症	1(2)	0	1(2)	0	頭部不快感	1(2)	1(2)	0	0
単径部痛	1(2)	1(2)	0	0	腎および尿路障害				
血液およびリンパ系障害					出血性膀胱炎	1(2)	1(2)	0	0
発熱性好中球減少症	13(21)	13(21)	0	0	水腎症	1(2)	0	1(2)	0
リンパ節痛	1(2)	1(2)	0	0	頻尿	1(2)	0	1(2)	0
血管障害					生殖系および乳房障害				
高血圧	8(13)	5(8)	4(7)	0	不正子宮出血	1(2)	1(2)	0	0
潮紅	6(10)	6(10)	1(2)	0	精神障害				
低血圧	6(10)	4(6)	3(5)	0	気分動揺	5(8)	5(8)	2(3)	0
静脈炎	4(6)	2(3)	2(3)	0	不眠症	3(5)	3(5)	0	0
血管痛	3(5)	3(5)	0	0	代謝および栄養障害				
末梢冷感	3(5)	3(5)	0	0	食欲減退	26(42)	25(40)	2(3)	0
ほてり	2(3)	2(3)	0	0	高脂血症	1(2)	0	1(2)	0
深部静脈血栓症	1(2)	1(2)	0	0	内分泌障害				
大動脈炎	1(2)	0	1(2)	0	甲状腺機能低下症	1(2)	0	1(2)	0
リンパ管拡張症	1(2)	0	0	1(2)	皮膚および皮下組織障害				
リンパ管障害	1(2)	0	0	1(2)	発疹	14(23)	10(16)	5(9)	0
血管障害	1(2)	1(2)	0	0	そう痒症	12(19)	10(16)	2(3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害					紅斑	9(15)	7(11)	1(2)	1(2)
口腔咽頭不快感	19(31)	17(27)	5(9)	0	湿疹	8(13)	4(6)	3(5)	2(4)
口腔咽頭痛	13(21)	9(15)	4(7)	0	脱毛症	6(10)	6(10)	0	0
鼻漏	13(21)	12(19)	2(3)	0	蕁麻疹	6(10)	6(10)	0	0
咳嗽	11(18)	9(15)	1(2)	1(2)	爪の障害	6(10)	4(6)	3(5)	0
上気道の炎症	3(5)	0	2(3)	2(4)	色素沈着障害	6(10)	5(8)	2(3)	0
しゃっくり	3(5)	3(5)	0	0	多汗症	6(10)	5(8)	1(2)	0
呼吸困難	2(3)	1(2)	1(2)	0	脂漏性皮膚炎	3(5)	0	3(5)	0
湿性咳嗽	2(3)	2(3)	0	0	貨幣状湿疹	2(3)	0	2(3)	0
発声障害	2(3)	2(3)	0	0	中毒性皮疹	1(2)	1(2)	0	0
鼻閉	2(3)	2(3)	0	0	皮脂欠乏性湿疹	1(2)	0	1(2)	0
低酸素症	2(3)	2(3)	0	0	皮膚剥脱	1(2)	1(2)	0	0
喘息	1(2)	1(2)	0	0	そう痒性皮疹	1(2)	1(2)	0	0
咽頭紅斑	1(2)	1(2)	0	0	異汗性湿疹	1(2)	0	1(2)	0
鼻部不快感	1(2)	1(2)	0	0	汗疹	1(2)	1(2)	0	0
耳および迷路障害					丘疹	1(2)	1(2)	0	0
耳不快感	2(3)	2(3)	0	0	接触性皮膚炎	1(2)	1(2)	0	0
耳鳴	2(3)	1(2)	2(3)	0	爪色素沈着	1(2)	0	1(2)	0
耳そう痒症	1(2)	1(2)	0	0	皮脂欠乏症	1(2)	1(2)	0	0
耳痛	1(2)	1(2)	0	0	皮膚乾燥	1(2)	1(2)	0	0
難聴	1(2)	0	1(2)	0	良性、悪性および詳細不明の新生物				
傷害、中毒および処置合併症					肺腺癌	1(2)	0	0	1(2)
注入に伴う反応	7(11)	7(11)	1(2)	0	臨床検査				
心臓障害					体重増加	4(6)	1(2)	3(5)	0
動悸	5(8)	4(6)	1(2)	0	体重減少	2(3)	2(3)	0	0
頻脈	2(3)	2(3)	0	0	*1：治験期間中：初回投与日～最終観察日(n=62)				
狭心症	1(2)	0	1(2)	0	*2：寛解導入中：初回投与日～維持療法開始前日(n=62)				
徐脈	1(2)	1(2)	1(2)	0	*3：維持療法中：維持療法開始日～観察期間開始前日(n=58)				
					*4：観察期間中：観察期間開始日～最終観察日(n=51)				

臨床検査値異常	寛解導入中 ^{*2}		維持療法中 ^{*3}		観察期間中 ^{*4}	
	n	例数(%)	n	例数(%)	n	例数(%)
Bリンパ球数減少(CD19)	6	6(100)	58	56(96.6)	51	1(2.0)
Bリンパ球数減少(CD20)	6	6(100)	58	56(96.6)	51	0
白血球数減少	62	62(100)	58	37(63.8)	51	6(11.8)
好中球数減少	62	59(95.2)	58	34(58.6)	51	8(15.7)
ヘモグロビン減少	62	56(90.3)	58	3(5.2)	51	1(2.0)
赤血球数減少	62	52(83.9)	58	2(3.4)	51	0
血中IgG減少	39	27(69.2)	58	27(46.6)	51	9(17.6)
Tリンパ球数減少	6	3(50.0)	58	37(63.8)	51	5(9.8)
CD4リンパ球減少	6	3(50.0)	58	31(53.4)	51	5(9.8)
血中IgA減少	38	17(44.7)	58	26(44.8)	51	2(3.9)
血中IgM減少	38	21(55.3)	58	18(31.0)	51	3(5.9)
血小板数減少	62	29(46.8)	58	5(8.6)	51	1(2.0)
LDH増加	62	18(29.0)	58	12(20.7)	51	0
CD8リンパ球減少	6	2(33.3)	58	24(41.4)	51	4(7.8)
CRP増加	62	17(27.4)	58	3(5.2)	51	0
AST(GOT)増加	62	16(25.8)	58	3(5.2)	51	0
総蛋白減少	62	13(21.0)	58	6(10.3)	51	2(3.9)
NK細胞数減少	6	0	58	15(25.9)	51	1(2.0)
ALT(GPT)増加	62	12(19.4)	58	5(8.6)	51	0
ALP増加	62	7(11.3)	58	3(5.2)	51	2(3.9)
血中ビリルビン増加	62	8(12.9)	58	2(3.4)	51	1(2.0)
血中アルブミン減少	62	6(9.7)	58	0	51	0
血中ナトリウム減少	62	2(3.2)	58	2(3.4)	51	0
血中ブドウ糖増加	62	4(6.5)	58	0	51	0
尿中血陽性	42	2(4.8)	39	2(5.1)	34	0
尿中蛋白陽性	42	2(4.8)	39	1(2.6)	34	0
NK細胞数増加	6	0	58	3(5.2)	51	1(2.0)
血中尿素増加	62	3(4.8)	58	0	51	0
β 2ミクログロブリン増加	31	1(3.2)	58	1(1.7)	51	0
血小板数増加	62	2(3.2)	58	0	51	0
血中カリウム増加	62	0	58	1(1.7)	51	1(2.0)
血中カルシウム減少	62	1(1.6)	58	1(1.7)	51	0
血中クレアチニン増加	62	2(3.2)	58	0	51	0
血中クロール減少	62	2(3.2)	58	0	51	0
好中球数増加	62	2(3.2)	58	0	51	0
CD8リンパ球増加	6	0	58	1(1.7)	51	0
リンパ球形態異常(異常細胞数)	62	1(1.6)	58	0	51	0
血中アルブミン増加	62	1(1.6)	58	0	51	0
血中カリウム減少	62	1(1.6)	58	0	51	0
高尿酸血症	62	1(1.6)	58	0	51	0

※：未治療の低悪性度又は局所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))

*2：寛解導入中：初回投与日～維持療法開始前日(n=62)

*3：維持療法中：維持療法開始日～観察期間開始前日(n=58)

*4：観察期間中：観察期間開始日～最終観察日(n=51)

B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした国内臨床試験における副作用及び臨床検査値異常の発現頻度²¹⁾

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)
带状疱疹	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: 低悪性度又は局所性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫を対象とした国内臨床第II相試験(4回投与)では測定項目に含まれていない

低悪性度又は局所性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫を対象とした国内臨床第II相試験(4回投与)及び中・高悪性度B細胞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

低悪性度又は局所性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫を対象とした国内臨床第II相試験(4回投与)及び中・高悪性度B細胞リンパ腫を対象とした国内臨床第II相試験(8回投与)のそれぞれの副作用発現頻度は、P40~41を参照

IDEC-C2B8 国内臨床試験の概要(全薬工業株式会社 社内資料)

低悪性度又はろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫を対象とした国内臨床第II相試験(4回投与)及び中・高悪性度B細胞リンパ腫を対象とした国内臨床第II相試験(8回投与)における、それぞれの非血液毒性、臨床検査値異常の発現頻度を示します。

■低悪性度リンパ腫を対象とした国内臨床第II相試験^{*1}における副作用及び臨床検査値異常²¹⁾

副作用

調査症例数	90例
副作用の発現症例数	88例
副作用の発現件数	362件
副作用の発現率	97.8%

副作用の種類	例数(%)	副作用の種類	例数(%)
皮膚・付属器障害	30(33.3)	呼吸器系障害	19(21.1)
そう痒	25(27.8)	咽頭炎	9(10.0)
発疹	19(21.1)	咳	5 (5.6)
蕁麻疹	3 (3.3)	鼻炎	4 (4.4)
筋・骨格系障害	2 (2.2)	呼吸障害	2 (2.2)
関節痛	2 (2.2)	喘鳴	1 (1.1)
筋肉痛	1 (1.1)	一般的全身障害	78(86.7)
心・血管障害(一般)	33(36.7)	発熱	60(66.7)
血圧上昇	26(28.9)	悪寒(*戦慄含む)	34(37.8)
血圧下降	11(12.2)	頭痛	21(23.3)
心拍数・心リズム障害	25(27.8)	ほてり	16(17.8)
頻脈	23(25.6)	多汗	15(16.7)
心悸亢進	2 (2.2)	虚脱感	15(16.7)
不整脈	1 (1.1)	疼痛	6 (6.7)
血管(心臓外)障害	7 (7.8)	浮腫	5 (5.6)
潮紅(フラッシング)	3 (3.3)	倦怠感	3 (3.3)
血管拡張	3 (3.3)	胸痛	3 (3.3)
末梢性虚血	1 (1.1)	無力症	1 (1.1)
中枢・末梢神経系障害	1 (1.1)	アナフィラキシー様反応	1 (1.1)
眩暈	1 (1.1)	インフルエンザ様症候群	1 (1.1)
異常感覚	1 (1.1)	体重増加	1 (1.1)
消化器系障害	24(26.7)	咽頭浮腫	1 (1.1)
嘔吐	10(11.1)	抵抗機構障害	3 (3.3)
悪心(嘔気)	9(10.0)	帯状疱疹	1 (1.1)
口内乾燥	7 (7.8)	単純疱疹	1 (1.1)
腹痛	4 (4.4)	細菌感染	1 (1.1)
しぶり腹	1 (1.1)		
便秘	1 (1.1)		
下痢	1 (1.1)		

臨床検査値異常

調査症例数	90例
臨床検査値異常の発現症例数	77例
臨床検査値異常の発現件数	172件
臨床検査値異常の発現率	85.6%

臨床検査値異常の種類	例数(%)
血液検査値異常	66(73.3)
白血球減少	50(55.6)
好中球減少	50(55.6)
ヘモグロビン減少	18(20.0)
血小板減少	14(15.6)
血液生化学的検査値異常	24(26.7)
AST(GOT)上昇	10(11.1)
ALT(GPT)上昇	6 (6.7)
Al-P上昇	3 (3.3)
総ビリルビン上昇	3 (3.3)
クレアチニン上昇	1 (1.1)
BUN上昇	4 (4.4)
低Ca血症	1 (1.1)
高血糖*(n=73)	3 (4.1)
低血糖*(n=73)	1 (1.4)
尿酸値上昇	3 (3.3)
尿検査値異常	4 (4.4)
尿糖	2 (2.2)
尿潜血	2 (2.2)
尿蛋白	1 (1.1)

*17例は測定値なし

国内臨床第II相試験で初回投与開始後から観察期間を終了するまでに発現した副作用及び臨床検査値異常について集計した。なお、同一症例に同一副作用が複数回発現した場合は1件とした。

試験デザイン：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回投与した国内臨床第II相試験

※1：低悪性度又はろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫を対象とした国内臨床第II相試験(4回投与)各副作用は「医薬品副作用用語集(1996年)」に基づいて読み替えを行った。

■中・高悪性度B細胞リンパ腫を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験^{*2}における、副作用及び臨床検査値異常²¹⁾

副作用

調査症例数	67例
副作用の発現症例数	59例
副作用の発現件数	261件
副作用の発現率	88.1%

副作用の種類	例数(%)	副作用の種類	例数(%)
皮膚・付属器障害	21(31.3)	呼吸器系障害	18(26.9)
多汗	10(14.9)	咽頭異和感	6(9.0)
そう痒	9(13.4)	咽頭不快感	4(6.0)
発疹	3(4.5)	咳嗽	4(6.0)
皮疹	3(4.5)	鼻汁	3(4.5)
带状疱疹	2(3.0)	咽頭痛	2(3.0)
発赤	2(3.0)	胸部不快感	2(3.0)
蕁麻疹	2(3.0)	鼻閉	2(3.0)
紅斑	1(1.5)	咽頭狭窄	1(1.5)
湿疹	1(1.5)	急性上気道炎	1(1.5)
白癬	1(1.5)	全身障害	55(82.1)
筋・骨格系障害	3(4.5)	発熱	41(61.2)
関節痛	2(3.0)	悪寒	20(29.9)
肩こり	1(1.5)	ほてり	16(23.9)
心血管系障害	12(17.9)	倦怠感	14(20.9)
低血圧	7(10.4)	頭痛	12(17.9)
頻脈	4(6.0)	疼痛	11(16.4)
高血圧	2(3.0)	口渇	5(7.5)
神経系障害	8(11.9)	頭重感	4(6.0)
めまい感	3(4.5)	しびれ感	3(4.5)
傾眠	2(3.0)	感冒症状	3(4.5)
異臭感	1(1.5)	顔面潮紅	3(4.5)
味覚異常	1(1.5)	背部痛	3(4.5)
味覚障害	1(1.5)	不快感	2(3.0)
消化器系障害	18(26.9)	眠気	2(3.0)
嘔気・悪心	8(11.9)	アレルギー性鼻炎	1(1.5)
嘔吐	3(4.5)	感染	1(1.5)
下痢	2(3.0)	脱力感	1(1.5)
食欲不振	2(3.0)	熱感および冷感	1(1.5)
腹部膨満	2(3.0)	疲労	1(1.5)
アフタ性口内炎	1(1.5)	腹痛	1(1.5)
胃もたれ感	1(1.5)	代謝栄養障害	2(3.0)
胃腸炎	1(1.5)	浮腫	2(3.0)
胃部不快感	1(1.5)	特殊感覚器障害	2(3.0)
口内炎	1(1.5)	結膜充血	1(1.5)
歯肉炎	1(1.5)	耳管狭窄	1(1.5)
脱出痔核	1(1.5)	耳鳴	1(1.5)
泌尿器系障害	3(4.5)	臨床検査異常	1(1.5)
血尿	1(1.5)	胸部X線異常	1(1.5)
排尿痛	1(1.5)		
尿路結石	1(1.5)		

臨床検査値異常

調査症例数	67例
臨床検査値異常の発現症例数	47例
臨床検査値異常の発現件数	113件
臨床検査値異常の発現率	70.1%

臨床検査値異常の種類	例数(%)
血液検査値異常	29(43.3)
白血球減少	25(37.3)
好中球減少	22(32.8)
ヘモグロビン減少	0(0.0)
血小板減少	2(3.0)
血液生化学的検査値異常	34(50.7)
AST(GOT)上昇	7(10.4)
ALT(GPT)上昇	6(9.0)
AI-P上昇	4(6.0)
総ビリルビン上昇	2(3.0)
クレアチニン上昇	1(1.5)
BUN上昇	3(4.5)
高Ca血症(n=65)*1	1(1.5)
低Ca血症(n=65)*1	1(1.5)
低Na血症	3(4.5)
高血糖(n=61)*2	2(3.3)
低血糖(n=61)*2	1(1.6)
LDH上昇	7(10.4)
CRP上昇	14(20.9)
尿酸値上昇	4(6.0)
尿検査値異常	6(9.0)
尿糖	1(1.5)
尿潜血	3(4.5)
尿蛋白	4(6.0)

*1：2例は測定値なし

*2：6例は測定値なし

国内臨床第Ⅱ相試験で初回投与と開始後から観察期間を終了するまでに発現した副作用及び臨床検査値異常について集計した。
なお、同一症例に同一副作用が複数回再発した場合は1件とした。

試験デザイン：中・高悪性度非ホジキンリンパ腫患者にリツキシマブ1回量375mg/m²を1週間間隔で8回投与した国内臨床第Ⅱ相試験
※2：中・高悪性度B細胞リンパ腫を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験(8回投与)

米国におけるB細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした海外臨床第II相試験での有害事象の発現頻度(海外データ)* 22)

調査症例数	356例
有害事象の発現率	99%

有害事象の種類	発現率(%)	有害事象の種類	発現率(%)
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)の発現頻度

Rituxan米国添付文書(2021年12月改訂)より

慢性リンパ性白血病に対する国内臨床第Ⅱ相試験¹⁵⁾の試験期間中に発現した有害事象及び臨床検査値異常の発現頻度*1

有害事象

調査症例数	7例
有害事象の発現症例数	7例
有害事象の発現件数	99件
有害事象の発現率	100.0%

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%

有害事象の種類	例数(%)	有害事象の種類	例数(%)
胃腸障害	6(85.7)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	4(57.1)
悪心	6(85.7)	低酸素症	2(28.6)
便秘	4(57.1)	睡眠時無呼吸症候群	1(14.3)
嘔吐	3(42.9)	くしゃみ	1(14.3)
胃炎	1(14.3)	胸水	1(14.3)
出血性食道炎	1(14.3)	呼吸困難	1(14.3)
下痢	1(14.3)	口腔咽頭痛	1(14.3)
口内炎	1(14.3)	耳および迷路障害	1(14.3)
腹痛	1(14.3)	回転性めまい	1(14.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	3(42.9)	傷害、中毒および処置合併症	1(14.3)
発熱	3(42.9)	血管確保合併症	1(14.3)
限局性浮腫	1(14.3)	節足動物刺傷	1(14.3)
悪寒	1(14.3)	熱傷	1(14.3)
胸痛	1(14.3)	心臓障害	1(14.3)
胸部不快感	1(14.3)	洞結節機能不全	1(14.3)
口渇	1(14.3)	神経系障害	1(14.3)
感染症および寄生虫症	3(42.9)	浮動性めまい	1(14.3)
鼻咽頭炎	2(28.6)	精神障害	2(28.6)
咽頭炎	1(14.3)	不眠症	2(28.6)
眼障害	2(28.6)	代謝および栄養障害	2(28.6)
眼瞼浮腫	1(14.3)	高尿酸血症	1(14.3)
結膜出血	1(14.3)	食欲減退	1(14.3)
筋骨格系および結合組織障害	1(14.3)	皮膚および皮下組織障害	4(57.1)
末梢関節炎	1(14.3)	斑状丘疹状皮疹	2(28.6)
血液およびリンパ系障害	1(14.3)	そう痒症	2(28.6)
発熱性好中球減少症	1(14.3)	湿疹	1(14.3)
貧血	1(14.3)	臨床検査	2(28.6)
血管障害	3(42.9)	体重減少	2(28.6)
高血圧	2(28.6)	体重増加	1(14.3)
低血圧	2(28.6)		
ほてり	1(14.3)		

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)において発現した有害事象につき、MedDRA/J(ver.19.1)による読み替えを行い集計した。

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：FC療法(フルダラビン、シクロホスファミド)併用

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)

CD20陽性の低悪性度又はろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫に対しリツキサン再投与を実施した特別調査*1の副作用発現状況一覧表^{1,3)}
 (再投与時安全性評価対象：200症例)

副作用の種類	例数(%)	副作用の種類	例数(%)
感染症および寄生虫症	9 (4.5)	肝炎NOS	2 (1.0)
帯状疱疹	3 (1.5)	肝障害NOS	2 (1.0)
鼻咽頭炎	1 (0.5)	肝不全	1 (0.5)
感染NOS	1 (0.5)	皮膚および皮下組織障害	13 (6.5)
好中球減少性感染	1 (0.5)	そう痒症	6 (3.0)
インフルエンザ	1 (0.5)	発疹NOS	5 (2.5)
食道カンジダ症	1 (0.5)	蕁麻疹NOS	2 (1.0)
感染性表皮嚢胞	1 (0.5)	紅斑	1 (0.5)
血液およびリンパ系障害	11 (5.5)	顔面浮腫	1 (0.5)
貧血NOS	7 (3.5)	筋骨格系および結合組織障害	2 (1.0)
好中球減少症	2 (1.0)	関節痛	1 (0.5)
汎血球減少症	1 (0.5)	背部痛	1 (0.5)
播種性血管内凝固	1 (0.5)	腎および尿路障害	3 (1.5)
白血球減少症NOS	1 (0.5)	蛋白尿	2 (1.0)
免疫系障害	1 (0.5)	血尿	1 (0.5)
過敏症NOS	1 (0.5)	全身障害および投与局所様態	37 (18.5)
神経系障害	9 (4.5)	発熱	33 (16.5)
頭痛	8 (4.0)	悪寒	15 (7.5)
感覚減退	1 (0.5)	倦怠感	3 (1.5)
眼障害	2 (1.0)	胸部不快感	1 (0.5)
眼瞼浮腫	2 (1.0)	粘膜浮腫NOS	1 (0.5)
眼瞼紅斑	1 (0.5)	異常感	1 (0.5)
心臓障害	9 (4.5)	臨床検査	45 (22.5)
頻脈NOS	5 (2.5)	白血球数減少	23 (11.5)
不整脈NOS	1 (0.5)	血小板数減少	10 (5.0)
徐脈NOS	1 (0.5)	血圧低下	7 (3.5)
洞性徐脈	1 (0.5)	ヘモグロビン減少	5 (2.5)
心房細動	1 (0.5)	C-反応性蛋白増加	5 (2.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (4.0)	好中球数減少	3 (1.5)
咽喉頭疼痛	4 (2.0)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.5)
鼻閉	1 (0.5)	血中アルカリフォスファターゼ増加	3 (1.5)
しゃっくり	1 (0.5)	血中ブドウ糖増加	2 (1.0)
呼吸困難	1 (0.5)	好酸球数増加	2 (1.0)
咽喉乾燥	1 (0.5)	血中アルブミン減少	2 (1.0)
呼吸異常NOS	1 (0.5)	血圧上昇	1 (0.5)
胃腸障害	14 (7.0)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)
嘔吐NOS	10 (5.0)	血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.5)
悪心	2 (1.0)	血中ビリルビン増加	1 (0.5)
口内乾燥	1 (0.5)	リンパ球数減少	1 (0.5)
胃不快感	1 (0.5)	総蛋白減少	1 (0.5)
腹膜炎	1 (0.5)	白血球数増加	1 (0.5)
肝胆道系障害	9 (4.5)	好酸球百分率増加	1 (0.5)
肝機能異常NOS	4 (2.0)	トランスアミナーゼ上昇	1 (0.5)
黄疸NOS	2 (1.0)		

*1：本剤の国内市販開始時(2001年9月)より実施した全例調査に登録された症例の内、2003年3月31日までに、本剤の再投与が開始された症例を対象とし、後方視的に全例を調査した特別調査で認められた副作用(リツキサンとの因果関係が否定されなかった有害事象)を集計した。副作用名はMedDRA/J version6.0の基本語(PT)にて表記した(網掛けは器別大分類(SOC))。

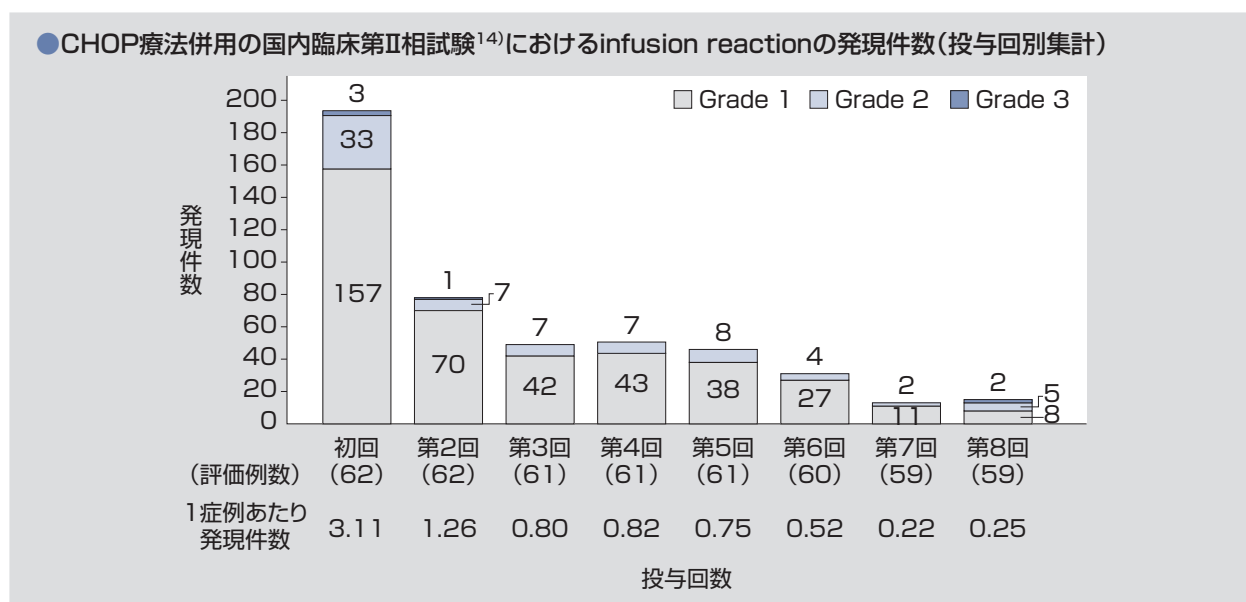
Infusion reactionの発現傾向について

1 投与回数毎のinfusion reaction

●B細胞性非ホジキンリンパ腫の場合

B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象としたCHOP療法と併用の国内臨床第II相試験¹⁴⁾において、有害事象は62例全例に合計1,042件認められました。主な副作用は脱毛症50例(80.6%)、末梢性ニューロパチー43例(69.4%)、便秘40例(64.5%)、悪心38例(61.3%)、倦怠感36例(58.1%)、味覚異常36例(58.1%)、食欲減退34例(54.8%)、口内炎31例(50%)、発熱21例(33.9%)、下痢20例(32.3%)、嘔吐20例(32.3%)、背部痛20例(32.3%)、頭痛19例(30.6%)等でした。

投与回数毎のinfusion reactionの発現は、初回投与時に1症例あたり3.11件の頻度でしたが、2回目から8回目の投与時の頻度は、1症例あたり0.22件~1.26件でした。初回投与時における発現頻度(発現例数/登録例数[62例])が30%以上のinfusion reaction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%)でした。



未治療indolent B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象としたリツキシマブ維持療法の国内臨床第II相試験(承認時評価資料)

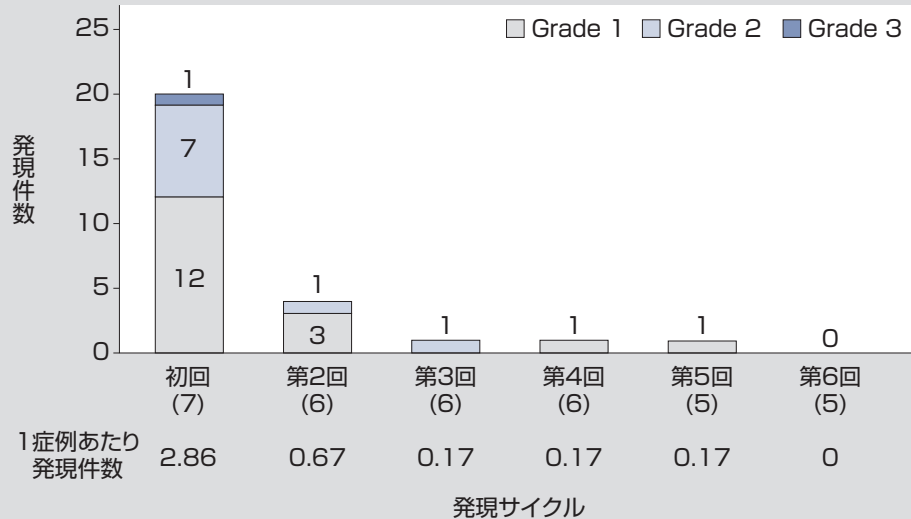
注)本臨床試験において、前投薬として副腎皮質ホルモン剤を投与した症例も含まれています。

●慢性リンパ性白血病の場合

慢性リンパ性白血病を対象とした他の抗悪性腫瘍剤と併用の国内臨床第Ⅱ相試験¹⁵⁾において、有害事象は7例全例に、合計99件認められました。主な有害事象は悪心6例(85.7%)、便秘4例(57.1%)、が認められました。

Infusion reactionは3例に合計27件発現しました。Grade 3のinfusion reactionとして低酸素症が1例(14.3%)の発現が認められました。なお、投与回数毎のinfusion reactionの発現は、初回投与時に1症例あたり2.86件の頻度でしたが、2回目から6回目の投与時の頻度は、1症例あたり0件~0.67件でした。

●他の抗悪性腫瘍剤と併用の国内臨床第Ⅱ相試験におけるinfusion reactionの発現件数(投与回別集計)



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)

【まとめ】

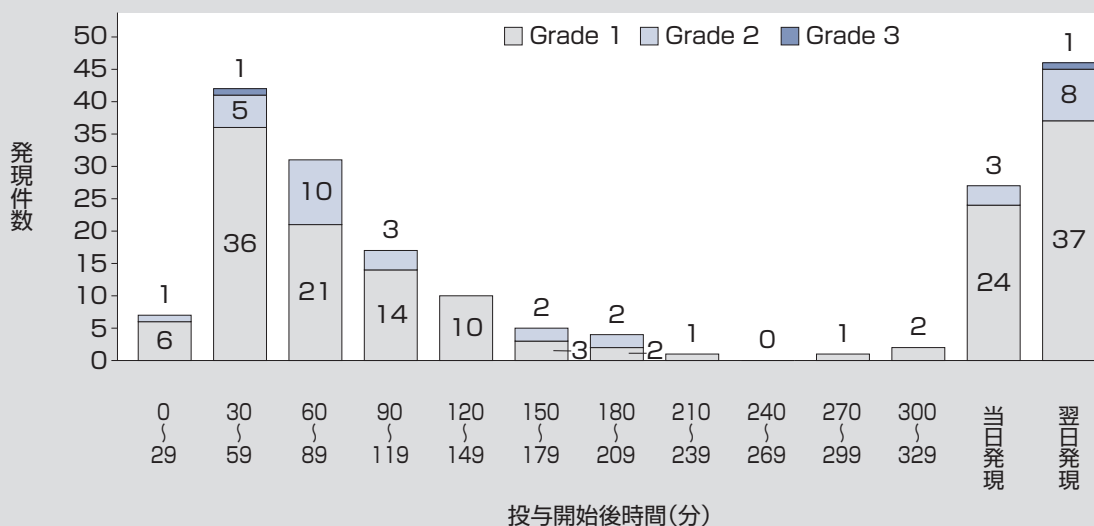
他の抗悪性腫瘍剤と併用の臨床試験における、投与回数毎のinfusion reactionの発現は、B細胞性非ホジキンリンパ腫(CHOP療法併用の国内臨床第Ⅱ相試験)の場合、初回投与時に1症例あたり3.11件の頻度で発現しましたが、2回目から8回目の投与時の頻度は、1症例あたり0.22件~1.26件でした。また、慢性リンパ性白血病(他の抗悪性腫瘍剤と併用の国内臨床第Ⅱ相試験)の場合、初回投与時に1症例あたり2.86件の頻度で発現しましたが、2回目から6回目の投与時の頻度は、1症例あたり0件~0.67件でした。

2 投与開始後経過時間別集計 (初回投与時)

●B細胞性非ホジキンリンパ腫の場合

B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験¹⁴⁾ならびにこれまでに実施された臨床試験等から、本剤におけるinfusion reactionの多くは、最初に注入速度を上げた後の30分間に多く認められています。特に最初に注入速度を上げた後、30～60分の間はご注意ください。

●国内臨床第Ⅱ相試験¹⁴⁾におけるinfusion reactionの発現件数
(初回投与時・投与開始後経過時間別集計)



未治療indolent B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象としたリツキシマブ維持療法の国内臨床第Ⅱ相試験(承認時評価資料)

【まとめ】

本剤におけるinfusion reactionの多くは、注入速度を最初に上げた際に認められています。

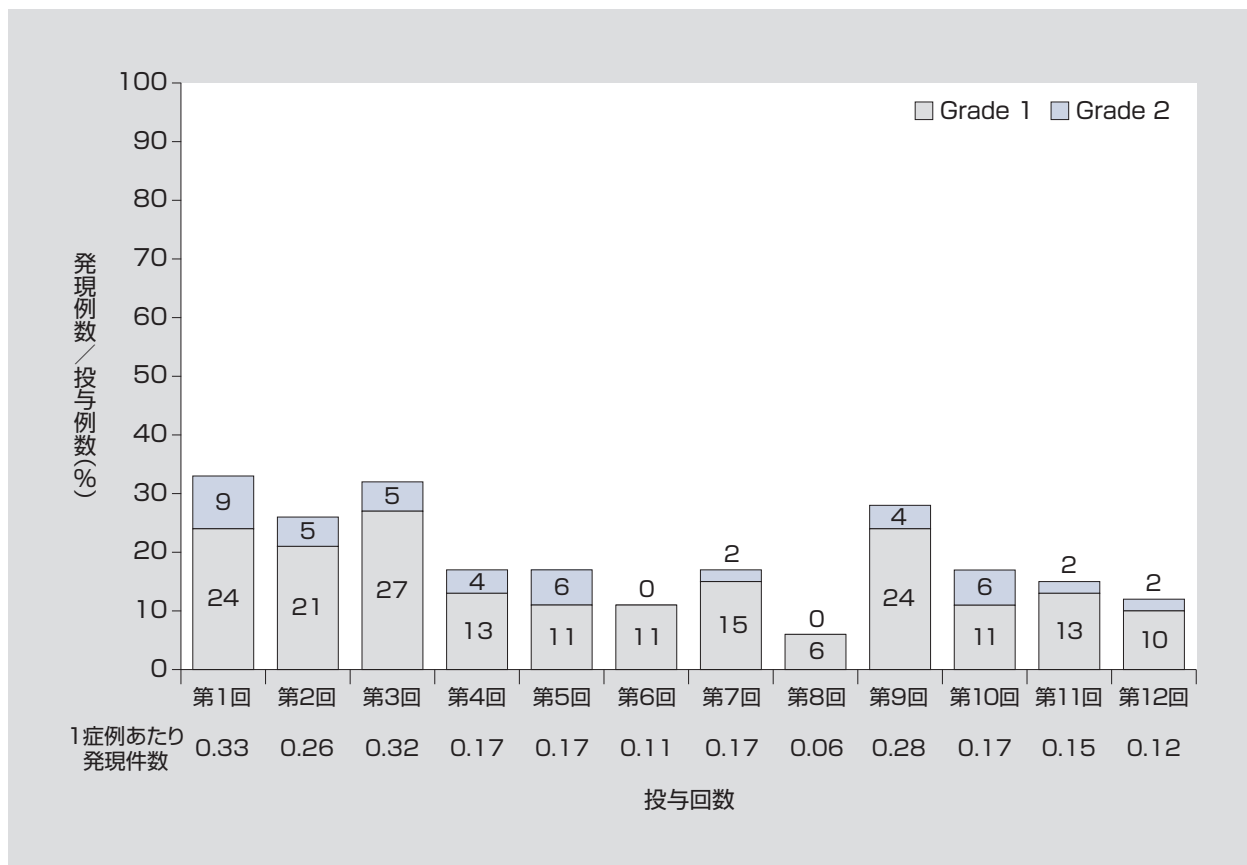
注入速度を上げた後は特に注意深く観察を行ってください。

なお、副作用により投与を中止しその後投与を再開する場合は、症状が完全に消失した後、中止時点の半分以下の速度で開始してください。

注)本臨床試験において、前投薬として副腎皮質ホルモン剤を投与した症例も含まれています。

③ 未治療indolent B細胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法期間中のinfusion reaction発現件数

未治療indolent B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象としたリツキシマブ維持療法の国内臨床第II相試験¹⁴⁾において、維持療法期間中に126件のinfusion reactionが発現しました。発現件数が多かった事象は、低体温11件、低血圧9件、倦怠感7件、鼻咽頭炎6件、感覚鈍麻5件、高血圧5件、注射部位疼痛5件、口腔咽頭不快感4件、発疹4件でした。



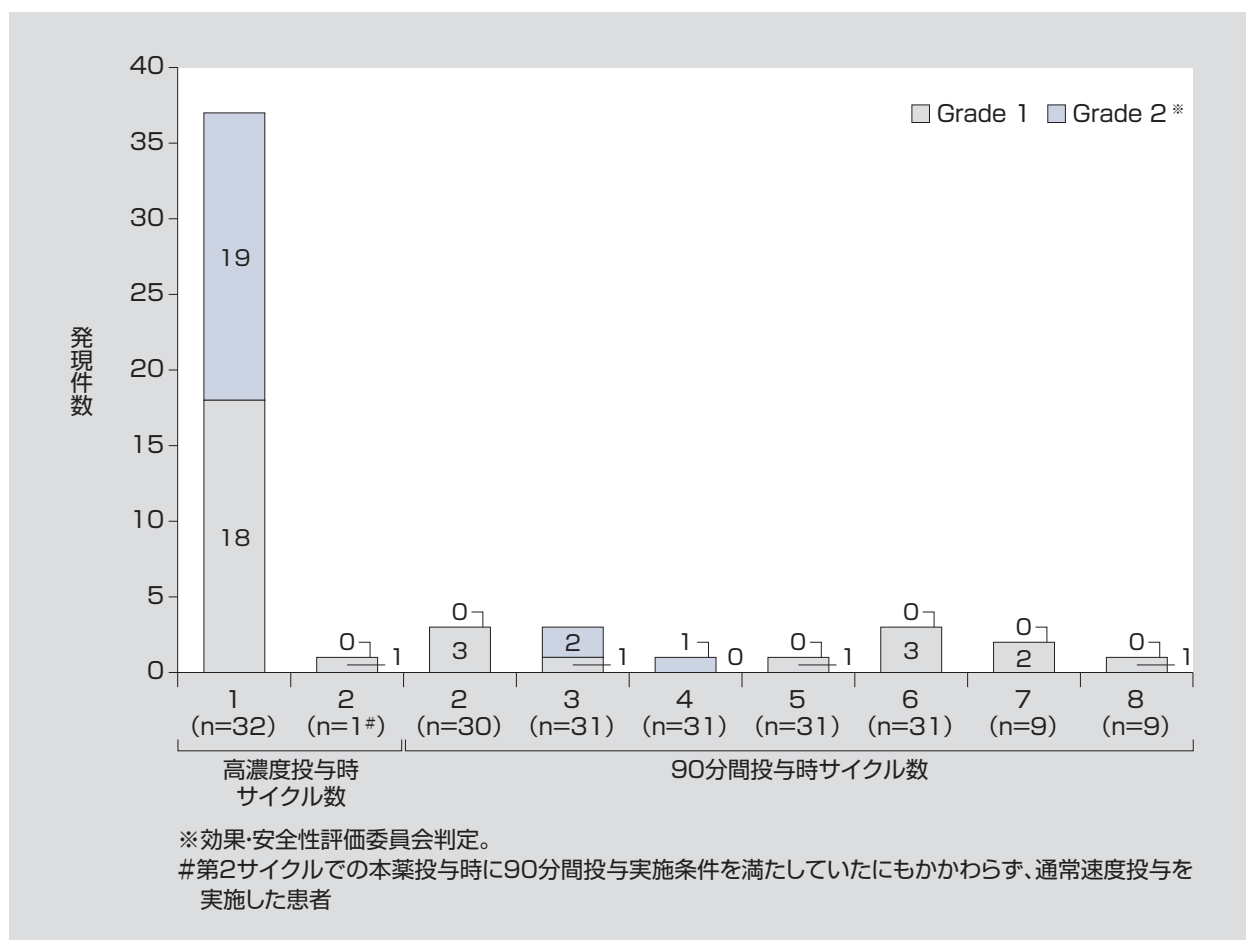
未治療indolent B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象としたリツキシマブ維持療法の国内臨床第II相試験(承認時評価資料)

4 未治療B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした90分間投与試験におけるinfusion reaction発現件数—投与回数別集計—

未治療B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象としたリツキシマブ90分間投与の国内臨床第II相試験^{*1, 23)}において、32例中17例に52件のinfusion reactionが発現しました。

そのうち、高濃度(4mg/mL)投与時に発現したinfusion reactionは32例中16例、38件でした。第1サイクルで認められたinfusion reactionのうち、発現割合が5%以上の事象は、そう痒症15.6%、高血圧12.5%、口腔咽頭不快感9.4%、潮紅6.3%、鼻閉6.3%、紅斑6.3%、発疹6.3%でした。第2サイクルで認められたinfusion reactionは悪心1件でした。

また、90分間投与において、infusion reactionは31例中6例、14件に認められました。発現割合が5%以上の事象は悪心6.5%及び倦怠感6.5%でした。



*1：第1サイクルは本剤の希釈濃度を4mg/mLとして投与、第2サイクル以降は本剤の希釈濃度を1~4mg/mLとして90分間で投与。(詳細はP65参照)

血液毒性について

低悪性度B細胞リンパ腫に対する国内臨床第Ⅱ相試験⁷⁾における評価対象症例90例(再投与時を除く)における血液毒性の主なものは白血球減少50例(55.6%、2,000/ μ L未満の白血球減少15.6%)、好中球減少50例(55.6%、1,000/ μ L未満の好中球減少20.0%)、血小板減少14例(15.6%、5万/ μ L未満の血小板減少3.3%)でした。

低悪性度リンパ腫に対する国内臨床第Ⅱ相試験⁷⁾における血液毒性

n=90

血液毒性	発現例数 ^{#1}	発現頻度	Grade別発現例数(%) (JCOGの毒性判定基準)			
			G1	G2	G3	G4
白血球減少	50	55.6%	17 (18.9)	19 (21.1)	13 (14.4)	1 (1.1)
好中球減少	50	55.6%	19 (21.1)	13 (14.4)	13 (14.4)	5 (5.6)
血小板減少	14	15.6%	2 (2.2)	9 (10.0)	2 (2.2)	1 (1.1)
ヘモグロビン減少	18	20.0%	9 (10.0)	9 (10.0)	0 (0)	—

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

#1: Japan Clinical Oncology Groupの毒性判定基準により、同一Grade内での変動は「なし」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。

本剤の好中球減少や血小板減少の発現メカニズムは、抗原抗体反応を介したBリンパ球の傷害とそれに続く一連の免疫応答にFc受容体を有する好中球や血小板等が巻き込まれ、消費されるために発現すると推定されています。特に血液中や骨髄中に腫瘍性B細胞が多い場合、Bリンパ球傷害が急激に進むため、高度の好中球減少や血小板減少が発現しやすくなります。

低悪性度リンパ腫に対する国内臨床第Ⅱ相試験において、腫瘍細胞の骨髄浸潤例や末梢血中に腫瘍細胞が流出した症例にGrade 3~4の好中球減少や血小板減少が発現しており、このような背景を有する症例に本剤を投与する場合には、投与後の血液検査を定期的に行い、高度の好中球減少や血小板減少の発現を十分モニターする必要があります。

低悪性度又は局性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験(4回投与)(承認時評価資料)

中・高悪性度B細胞リンパ腫を対象とした国内臨床第II相試験⁶⁾における評価対象例67例(再投与時を除く)における血液毒性の主なものは白血球減少25例(37.3%、2,000/ μ L未満の白血球減少7.5%)、好中球減少22例(32.8%、1,000/ μ L未満の好中球減少16.4%)でした。

中・高悪性度B細胞リンパ腫に対する国内臨床第II相試験⁶⁾における血液毒性

n=67

血液毒性	発現例数 ^{#1}	発現頻度	Grade別発現例数(%) (JCOGの毒性判定基準)			
			G1	G2	G3	G4
白血球減少	25	37.3%	11 (16.4)	9 (13.4)	4 (6.0)	1 (1.5)
好中球減少	22	32.8%	6 (9.0)	5 (7.5)	7 (10.4)	4 (6.0)
血小板減少	2	3.0%	2 (3.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

血液毒性	最低値 中央値(範囲)	最低値発現までの期間 中央値(範囲)	回復までの期間 ^{#2} 中央値(範囲)
白血球減少	2,800 / μ L (960~3,700 / μ L)	35日 (2~148日)	6日 (1~77日)
好中球減少	1,061 / μ L (10~1,870 / μ L)	39日 (2~148日)	5日 (1~35日)
血小板減少	9.05万 / μ L (8.50万~9.60万 / μ L)	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 : Japan Clinical Oncology Groupの毒性判定基準により、同一Grade内での変動は「なし」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。

中・高悪性度B細胞リンパ腫を対象とした国内臨床第II相試験(8回投与)(承認時評価資料)

未治療indolent B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象としたリツキシマブ維持療法の国内臨床第II相試験¹⁴⁾において発現した血液毒性は以下の通りです。

寛解導入中(n=62)

血液毒性	投与例数	発現例数 (頻度) ^{*1}	Grade別発現例数 ^{*2}			
			G1	G2	G3	G4
白血球減少	62	62 (100%)	2 (3.2%)	9 (14.5%)	29 (46.8%)	22 (35.5%)
好中球減少	62	59 (95.2%)	0	3 (4.8%)	6 (9.7%)	50 (80.6%)
血小板減少	62	32 (51.6%)	26 (41.9%)	6 (9.7%)	0	0
ヘモグロビン減少	62	60 (96.8%)	34 (54.8%)	23 (37.1%)	2 (3.2%)	1 (1.6%)

血液毒性	発現例数 ^{*3}	最低値 中央値(範囲) ^{*4}	最低値発現までの期間 中央値(範囲) ^{*5}	回復 例数	回復までの期間 中央値(範囲) ^{*6}
白血球減少	62	1,200/ μ L (200~3,800)	46.5日 (14~184)	61	11日 (3~1,217)
好中球減少	59	144/ μ L (0~1,284)	41日 (14~170)	58	8.5日 (2~94)
血小板減少	33	10.7万/ μ L (5.3万~15.1万)	41日 (3~162)	33	8日 (4~27)
ヘモグロビン減少	60	10.2g/dL (6.1~13.2)	100日 (4~195)	53	69日 (4~789)

維持療法中(n=58)

血液毒性	投与例数	発現例数 (頻度) ^{*1}	Grade別発現例数 ^{*2}			
			G1	G2	G3	G4
白血球減少	58	41 (70.7%)	22 (37.9%)	16 (27.6%)	3 (5.2%)	0
好中球減少	58	34 (58.6%)	6 (10.3%)	18 (31.0%)	5 (8.6%)	5 (8.6%)
血小板減少	58	10 (17.2%)	9 (15.5%)	1 (1.7%)	0	0
ヘモグロビン減少	58	15 (25.9%)	15 (25.9%)	0	0	0

血液毒性	発現例数 ^{*3}	最低値 中央値(範囲) ^{*4}	最低値発現までの期間 中央値(範囲) ^{*5}	回復 例数	回復までの期間 中央値(範囲) ^{*6}
白血球減少	44	2,770/ μ L (1,200~4,200)	318.5日 (208~879)	43	57日 (5~1,135)
好中球減少	35	1,242/ μ L (12~1,977)	318日 (205~879)	34	57日 (8~414)
血小板減少	12	12.9万/ μ L (7.3万~15.7万)	413.5日 (218~764)	12	56日 (8~169)
ヘモグロビン減少	25	11.7g/dL (9.2~13.4)	275日 (206~986)	21	64日 (17~505)

観察期間中(n=51)

血液毒性	投与例数	発現例数 (頻度) ^{*1}	Grade別発現例数 ^{*2}			
			G1	G2	G3	G4
白血球減少	51	16 (31.4%)	15 (29.4%)	0	1 (2.0%)	0
好中球減少	51	14 (27.5%)	6 (11.8%)	5 (9.8%)	2 (3.9%)	1 (2.0%)
血小板減少	51	6 (11.8%)	6 (11.8%)	0	0	0
ヘモグロビン減少	51	9 (17.6%)	8 (15.7%)	1 (2.0%)	0	0

血液毒性	発現例数 ^{*3}	最低値 中央値(範囲) ^{*4}	最低値発現までの期間 中央値(範囲) ^{*5}	回復例数	回復までの期間 中央値(範囲) ^{*6}
白血球減少	21	3,290/ μ L (1,450~4,350)	1,017日 (879~1,280)	19	92日 (6~421)
好中球減少	15	1,332/ μ L (180~2,064)	1,054日 (927~1,293)	15	85日 (6~246)
血小板減少	7	11.7万/ μ L (8.8万~15.9万)	1,218日 (1,115~1,345)	5	85日 (20~168)
ヘモグロビン減少	12	11.9g/dL (9.7~13.6)	1,132日 (921~1,362)	8	80日 (34~91)

*1：医師が有害事象と判定した症例数

*2：「有害事象共通用語規準v3.0 日本語訳JCOG/JSCO版」に基づき集計

*3：企業が臨床検査値異常と判定した症例数

*4：治療期間^{*7}中で最も低い値であり、施設基準値を下回った値

*5：治療期間^{*7}中における登録日から最低値発現日までの期間

*6：治療期間^{*7}中における最低値発現日から最初に施設基準値を超えた日までの期間

*7：治療期間はリツキシマブ投与期間(寛解導入療法、維持療法)及びその後の観察期間とした。

未治療indolent B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象としたリツキシマブ維持療法の国内臨床第II相試験(承認時評価資料)

慢性リンパ性白血病を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験¹⁵⁾において発現した血液毒性は以下のとおりです。

慢性リンパ性白血病に対する国内臨床第Ⅱ相試験¹⁵⁾における血液毒性

n=7

血液毒性	発現例数	発現頻度	Grade別発現例数(%) (CTC-AE V4.0)			
			G1	G2	G3	G4
白血球数減少	6	85.7%	0 (0)	0 (0)	2 (28.6)	4 (57.1)
好中球数減少	6	85.7%	0 (0)	0 (0)	1 (14.3)	5 (71.4)
血小板数減少	6	85.7%	3 (42.9)	1 (14.3)	0 (0)	2 (28.6)
ヘモグロビン減少	5	71.4%	2 (28.6)	1 (14.3)	2 (28.6)	0 (0)

血液毒性	最低値		最低値発現までの期間 ^{#1}		回復までの期間 ^{#2}	
	症例数	中央値(範囲)	症例数	中央値(範囲)	症例数	中央値(範囲)
白血球数	7	900/ μ L (400~4210/ μ L)	6	154日 (79~181日)	6	14.5日 (6~158日)
好中球数	7	210/ μ L (9.5~2337/ μ L)	6	156日 (71~178日)	6	9日 (7~49日)
血小板数	6	7.55万/ μ L (7000~181000/ μ L)	5	152日 (16~195日)	5	14日 (11~144日)
ヘモグロビン	6	10.8g/dL (5.3~13g/dL)	4	108.5日 (13~169日)	4	158日 (35~289日)

治験薬投与前が最低値の場合は除く

#1：第1サイクル投与日からの日数

#2：最低値(Nadir)から起算して回復するまでの日数。G-CSF製剤投与による回復も含む。

化学療法との併用について

国内の市販後の使用成績調査では、化学療法とリツキサンを併用した場合には1,292例中284例(22.0%)、リツキサン単独投与の場合には1,283例中142例(11.1%)に血液毒性が発現した²⁾。

参考として、欧州における、代表的な化学療法であるCHOP療法又はCVP療法と併用した場合の有害事象を以下に記します(MabThera 英国添付文書(2004)より抜粋)。

●CHOP療法と併用した場合(CHOPとR-CHOPを比較した海外臨床第Ⅲ相試験成績より)

CHOP群と比べR-CHOP群により高い頻度(≥2%の差)で報告されたGrade 3、4の有害事象(Grade 2の感染症を含む)²⁴⁾

		R-CHOP群(%) (n=202)	CHOP群(%) (n=196)
感染症及び寄生虫感染症	気管支炎	11.9	8.2
	帯状疱疹	4.0	1.5
	急性気管支炎	2.5	0.5
	副鼻腔炎	2.5	—
呼吸器系障害	呼吸困難	8.9	3.6
一般的障害及び投与部位の障害	悪寒	3.5	1.0
循環器系障害	高血圧症	2.5	0.5
心臓系障害	心房細動	2.5	0.5

MabThera 英国添付文書:2004

Infusion-related reaction

Grade 3及び4のinfusion-related reaction(リツキシマブ投与開始時から、投与中又は1日以内と定義)が、R-CHOP療法初回サイクル時に患者の約9%で発現した。Infusion-related reactionの発現頻度は、R-CHOP療法8サイクル目には1%未満まで減少した。その徴候及び症状は、単独療法の際に観察されたものと同じであり、発熱、悪寒、低血圧、高血圧、頻脈、呼吸困難、気管支痙攣、悪心、嘔吐、疼痛及び腫瘍崩壊症候群の特徴を含んでいた。R-CHOP群のみに認められた反応として、心筋梗塞、心房細動及び肺水腫が報告された。

感染症

Grade 2~4の感染症及び/又は発熱性好中球減少症を発現した患者の割合は、R-CHOP群で55.4%、CHOP群で51.5%であった。発熱性好中球減少症(感染症として報告されていない)は、投与期間中にのみ報告され、R-CHOP群で20.8%、CHOP群で15.3%であった。Grade 2~4の感染症の全発現率は、R-CHOP群で45.5%、CHOP群で42.3%であった。Grade 2~4の真菌性感染症は、R-CHOP群で4.5%、CHOP群で2.6%に発現した。眼の帯状疱疹を含めGrade 2~4の帯状疱疹は、R-CHOP群で4.5%、CHOP群で1%に発現し、R-CHOP群の総計9例中7例が投与期間中に発症した。

血液学的所見

各投与サイクル後に、Grade 3及び4の白血球減少は、R-CHOP群で88%、CHOP群で79%に発現し、好中球減少はR-CHOP群で97%、CHOP群で88%に発現した。Grade 3及び4の貧血の発現率はCHOP群で19%、R-CHOP群で14%、血小板減少の発現率はCHOP群で16%、R-CHOP群で15%であった。

心臓に関する事象

頻脈のような心室性不整脈や心房粗動／細動を主とするGrade 3及び4の不整脈の発現頻度は、R-CHOP群で14例(6.9%)、CHOP群で3例(1.5%)に発現した。これら不整脈の全ては、リツキシマブ投与下、もしくは発熱、感染症、急性心筋梗塞、又は呼吸器系及び心血管系障害の既往のような素因を有する条件下に発現した。

神経学的事象

投与期間において、心血管系の危険因子を有するR-CHOP群の4例の患者(2%)に、第1回目の投与サイクル中に血栓性脳血管障害が発現した。CHOP群で脳血管障害3例(1.5%)が認められたが、いずれも追跡期間中に発現した。

●CHOP療法と併用した場合(CHOPとR-CHOPを比較した海外臨床第Ⅲ相試験(EORTC20981試験)寛解導入期における安全性)

R-CHOP群の5例で重篤なinfusion reactionを認めた。

寛解導入期間中のNCIC分類ごとの有害事象概要

NCIC-CTC class	CHOP群 (n=228) No.(%)	R-CHOP群 (n=234) No.(%)
胃腸障害	189 (83)	187 (80)
血液障害	177 (78)	185 (79)
インフルエンザ様症状	138 (61)	152 (65)
神経障害	138 (61)	146 (62)
皮膚障害	109 (48)	138 (59)
感染症	108 (47)	130 (56)
肺障害	59 (26)	64 (27)
心障害	35 (15)	37 (16)
アレルギー症状	11 (5)	45 (19)
尿生殖器障害	32 (14)	21 (9)
骨障害	16 (7)	10 (4)
体重変化	11 (5)	15 (6)
代謝障害	11 (5)	11 (5)
眼障害	11 (5)	9 (4)
その他	9 (4)	11 (5)
内分泌障害	7 (3)	11 (5)
腫瘍随伴症状	6 (3)	4 (2)
歯障害	5 (2)	5 (2)
肝障害	—	5 (2)

●CVP療法と併用した場合(CVPとR-CVPを比較した海外臨床第Ⅲ相試験成績より)²⁴⁾

CVP群と比べR-CVP群により高い頻度(≥2%の差)で報告されたGrade 3、4の有害事象

	R-CVP群(%) (n=162)	CVP群(%) (n=159)
疲労感	3.7	1.3
好中球減少	3.1	0.6

MabThera 英国添付文書:2004

Infusion-related reaction

重症な又は生命を脅かす(NCI CTCのGrade 3及び4)のinfusion-related reaction(リツキシマブ投与開始時、投与中又は1日以内と定義)の徴候又は症状が、R-CVP療法を受けた全患者の9%に発現した。これらの結果は、単独療法の際に観察されたものと同一であり、悪寒、疲労感、呼吸困難、消化不良、悪心、発疹、潮紅を含んでいた。

感染症

治療中又は治療終了28日後までに認められた感染症の割合は同等であった(R-CVP群33%、CVP群32%)。最も多く認められた感染症は上気道感染症であり、R-CVP療法を受けた患者の12.3%、CVP療法を受けた患者の16.4%に認められた。これらの感染症の多くは鼻咽頭炎であった。重篤な感染症はR-CVP療法を受けた患者の4.3%、CVP療法を受けた患者の4.4%において報告された。

血液学的検査値異常

治療期間中に、R-CVP群の24%、CVP群の14%の患者に、Grade 3又は4の好中球減少が認められた。これらの検査値所見は有害事象として報告され、R-CVP群の3.1%、CVP群の0.6%が医学的介入を受けた。

Grade 3及び4の貧血の発現率はR-CVP群で0.6%、CVP群で1.9%、血小板減少の発現率はR-CVP群で1.2%、CVP群では報告なしであった。

心臓に関する事象

安全性評価例における心臓に関する事象の発現頻度はR-CVP群で4%、CVP群で5%であった。

慢性リンパ性白血病を対象とした海外臨床試験(CLL8試験、REACH試験)^{17, 18)}において、FC療法と併用した場合の有害事象を以下に記します。

●CLL8試験(海外臨床第Ⅲ相試験)

FCR群又はFC群において1%以上に報告されたGrade 3、4の有害事象

有害事象	FCR群 (n=397) No. (%)	FC群 (n=396) No. (%)
好中球減少症	119(30)	75(19)
白血球減少症	93(23)	46(12)
血小板減少症	26(7)	39(10)
発熱性好中球減少症	37(9)	22(6)
貧血	16(4)	26(7)
汎血球減少	13(3)	5(1)
リンパ球減少	7(2)	6(2)
顆粒球減少	7(2)	5(1)
肺炎	14(4)	19(5)
帯状疱疹	9(2)	12(3)
敗血症	5(1)	8(2)
気管支炎	5(1)	6(2)
感染	6(2)	3(<1)
副鼻腔炎	4(1)	3(<1)
好中球減少性感染症	4(1)	—
発熱	12(3)	21(5)
疲労	4(1)	1(<1)
嘔吐	6(2)	7(2)
悪心	4(1)	4(1)
下痢	4(1)	3(<1)
好中球数減少	4(1)	4(1)
失神	5(1)	3(<1)
狭心症	6(2)	1(<1)
過敏症	6(2)	1(<1)
呼吸困難	1(<1)	4(1)

●REACH試験(海外臨床第Ⅲ相試験)

FCR群又はFC群において1%以上の患者に報告されたGrade 3、4の有害事象

有害事象	FCR群 (n=274) No. (%)	FC群 (n=272) No. (%)
好中球減少症	116(42)	108(40)
発熱性好中球減少症	40(15)	32(12)
貧血	33(12)	35(13)
血小板減少症	29(11)	24(9)
顆粒球減少症	18(7)	12(4)
汎血球減少症	9(3)	13(5)
白血球減少症	10(4)	7(3)
無顆粒球症	7(3)	6(2)
自己免疫性溶血性貧血	2(<1)	5(2)
熱性骨髄形成不全	3(1)	2(<1)
溶血性貧血	1(<1)	4(1)
赤芽球癆	3(1)	1(<1)
肺炎	15(5)	17(6)
気管支炎	5(2)	3(1)
敗血症	5(2)	3(1)
気道感染症	3(1)	4(1)
敗血症性ショック	5(2)	2(<1)
B型肝炎	6(2)	—
帯状疱疹	3(1)	3(1)
感染	3(1)	3(1)
好中球減少性敗血症	1(<1)	4(1)
ニューモシスチス肺炎	1(<1)	3(1)
上気道感染症	1(<1)	3(1)
発熱	9(3)	5(2)
無力症	5(2)	4(1)
疲労	2(<1)	3(1)
悪寒	4(1)	—
嘔吐	4(1)	4(1)
下痢	5(2)	1(<1)
悪心	4(1)	2(<1)
低血圧	5(2)	—
拒食症	3(1)	—

リツキサンの維持療法における安全性

海外臨床第Ⅲ相試験(PRIMA試験²⁵⁾、EORTC20981試験^{26, 27)}及び国内臨床第Ⅱ相試験(IDEA-C2B8-6試験¹⁴⁾)の概要

海外臨床第Ⅲ相試験(PRIMA試験、EORTC20981試験)及び国内臨床第Ⅱ相試験(IDEA-C2B8-6試験)の概要について、下表に示します。

試験番号	相	対象患者	維持療法期の治療	登録例数	主要評価項目
PRIMA	Ⅲ	未治療のCD20陽性ろ胞性リンパ腫 ^{*1}	リツキシマブ又は無治療観察	寛解導入 R-CVP群 272例 R-CHOP群 885例 R-FCM群 45例 維持療法 ^{*3} 維持療法群 505例 無治療観察群 513例	無増悪生存期間 ^{*5}
EORTC20981	Ⅲ	再発・治療抵抗性のCD20陽性ろ胞性リンパ腫 ^{*2}	リツキシマブ又は無治療観察	寛解導入 CHOP群 231例 R-CHOP群 234例 維持療法 ^{*4} 維持療法群 167例 無治療観察群 167例	寛解導入奏効率 維持療法無増悪生存期間 ^{*5}
IDEA-C2B8-6	Ⅱ	未治療のCD20陽性の低悪性度及びろ胞性リンパ腫 ^{*1}	リツキシマブ	寛解導入 R-CHOP群 62例 維持療法 ^{*3} 維持療法群 58例	主要評価項目 無増悪生存期間 ^{*5}

14) 未治療indolent B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象としたリツキシマブ維持療法の臨床第Ⅱ相試験(承認時評価資料) 研究資金：全薬工業株式会社

25) Salles G et al : Lancet 377 : 42-51, 2011 研究資金：GELA(Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte)、F. Hoffmann-La Roche

26) van Oers MH et al : Blood 108 : 3295-3301, 2006/27) van Oers MH et al : J Clin Oncol 28 : 2853-2858, 2010 研究資金：米国国立がん研究所、オランダKoningin Wilhelmina基金、F. Hoffmann-La Roche

*1 : GELF規準の、かさばり病変(7cmを超える)、長径が3cmを超える独立した3つの病変、症候性の脾腫、腫瘍による臓器の圧迫、胸水又は腹水、血清LDH又はβ₂ミクログロブリンの上昇、B症状を有する、のいずれか1つ以上を有する患者

*2 : アントラサイクリン系薬剤を含まない先行化学療法による治療が2レジメン以下、臨床病期Ⅲ又はⅣの既治療ろ胞性リンパ腫患者

*3 : 寛解導入のリツキシマブ最終投与から8週間後から、375mg/m²を8週間隔で、増悪を認めるまで、又は最大2年間(12回)投与

*4 : 寛解導入のリツキシマブ最終投与から4~8週間後から、375mg/m²を12週間隔で、増悪を認めるまで、又は最大2年間(8回)投与

*5 : 維持療法開始前のランダム化割付日から再発、増悪又は死亡を認めた最も早い日までの期間

承認時評価資料^{14, 25, 26, 27)}

海外臨床第Ⅲ相試験(PRIMA試験、EORTC試験)に関する安全性については「副作用の概要」(P34~35)、国内臨床第Ⅱ相試験(IDEA-C2B8-6試験)については「未治療indolent B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象としたリツキシマブ維持療法の国内臨床第Ⅱ相試験における副作用及び臨床検査値異常の発現頻度」(P36)もご参照ください。

海外臨床第Ⅲ相試験 (PRIMA試験²⁵⁾、EORTC20981試験^{26, 27)}の安全性について

PRIMA試験

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)は以下のとおりでした。

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)	
	例数	発現率	例数	発現率
肺障害	124	24.8%	58	11.4%
感染	192	38.3%	127	25.0%
ヘモグロビン減少	136	27.1%	72	14.2%
白血球数減少	201	40.1%	140	27.6%
好中球数減少	150	29.9%	93	18.3%
胃腸障害	165	32.9%	115	22.6%
全身症状	203	40.5%	155	30.5%

※MedDRA/J ver 12.0

EORTC20981試験

EORTC20981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、5%以上の差があった有害事象(全Grade)は以下のとおりでした。

有害事象名*	リツキシマブ維持療法群 (n=166)		無治療観察群 (n=166)	
	例数	発現率	例数	発現率
好中球減少症	39	23.5%	20	12.0%
白血球減少症	48	28.9%	35	21.1%
口内炎	13	7.8%	1	0.6%
過敏症	12	7.2%	1	0.6%
四肢痛	11	6.6%	2	1.2%
上気道感染	12	7.2%	3	1.8%

※MedDRA/J ver 8.0

承認時評価資料^{25, 26, 27)}

既承認用法及び用量の投与時と維持療法期における安全性

リツキサンの既承認の用法及び用量である1週間間隔で最大8回の投与方法による安全性プロファイルと、リツキシマブ維持療法を行ったIDEC-C2B8-6試験、PRIMA試験及びEORTC20981試験の安全性情報について比較を行いました。各臨床試験における副作用収集の基準や観察期間、患者背景等が異なるため直接的に比較をすることはできませんが、各臨床試験における感染症の発現率は、寛解導入療法期で12.2%、9.0%、55.8%、維持療法期で72.4%、41.7%、43.4%であり、寛解導入療法期と異なり維持療法期の臨床試験においてはいずれも40%以上の発現率が認められました。また、白血球減少について、維持療法期の臨床試験において最も高い70.7%の発現率が認められました。リツキサンを既承認用法及び用量で投与した場合と維持療法の用法及び用量の安全性プロファイルの比較を以下の表に示します。

試験番号*	IDEC-C2B8-2 ⁵⁾	IDEC-C2B8-3 ¹¹⁾	IDEC-C2B8-5 ²⁸⁾	IDEC-C2B8-6 ¹⁴⁾	PRIMA試験 ²⁵⁾	EORTC20981試験 ^{26, 27)}
対象患者	再発・再燃又は治療抵抗性のindolentリンパ腫 (n=90)	再発・治療抵抗性のaggressiveリンパ腫 (n=68)	再発・再燃又は治療抵抗性のindolentリンパ腫 (n=195)	未治療のindolentリンパ腫 (n=58)	未治療のろ胞性リンパ腫 (n=1,019)	再発・治療抵抗性のろ胞性リンパ腫 (n=334)
リツキシマブ投与時期	寛解導入療法	寛解導入療法	寛解導入療法	維持療法	維持療法	維持療法
リツキシマブ投与方法	375mg/m ² を週1回4回投与	375mg/m ² を週1回8回投与	375mg/m ² を週1回8回投与	375mg/m ² を8週毎に1回、計12回投与	375mg/m ² を8週毎に1回、計12回投与	375mg/m ² を12週毎に1回、計8回投与
白血球減少 (Grade 3以上)	55.6% (16.7%)	53.7% (9.0%)	57.7% (5.8%)	70.7% (5.2%)	40.1% (4.6%)	28.9% (4.8%)
感染症 (Grade 3以上)	12.2% (1.1%)	9.0% (1.5%)	55.8% (5.8%)	72.4% (5.2%)	41.7% (4.6%)	43.4% (10.2%)

※各試験により、副作用収集の基準や観察期間、患者背景等が異なります。

承認時評価資料^{5, 11, 14, 25, 26, 27, 28)}

海外臨床第Ⅲ相試験 (PRIMA試験) と国内臨床第Ⅱ相試験における安全性プロファイルの検討 (寛解導入期及び維持療法期) について

海外臨床第Ⅲ相試験 (PRIMA試験) と国内臨床第Ⅱ相試験 (IDEC-C2B8-6試験) の寛解導入期間において、10%以上の差異を認められた有害事象 (全Grade) 一覧は以下のとおりです。

器官区分・事象名 (MedDRA/J ver16.1)	IDEC-C2B8-6試験 ¹⁴⁾		PRIMA試験	
	R-CHOP群(n=62)		R-CHOP群(n=881)	
	発現例数	発現率	発現例数	発現率
全有害事象	62	100%	876	99.4%
胃腸障害				
胃腸障害	0	0%	603	68.4%
便秘	40	64.5%	19	2.2%
悪心	38	61.3%	11	1.2%
口内炎	31	50.0%	1	0.1%
嘔吐	20	32.3%	9	1.0%
下痢	20	32.3%	10	1.1%
上腹部痛	18	29.0%	13	1.5%
腹部膨満	11	17.7%	0	0%
腹部不快感	10	16.1%	0	0%
腹痛	12	19.4%	49	5.6%
一般・全身障害および投与部位の状態				
倦怠感	36	58.1%	0	0%
全身症状	0	0%	490	55.6%
発熱	21	33.9%	11	1.2%
浮腫	11	17.7%	6	0.7%
疼痛	9	14.5%	20	2.3%
悪寒	7	11.3%	0	0%
低体温	7	11.3%	0	0%
感染症および寄生虫症				
感染	1	1.6%	269	30.5%
鼻咽頭炎	11	17.7%	0	0%
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	21	33.9%	38	4.3%
四肢痛	10	16.1%	8	0.9%
血管障害				
高血圧	10	16.1%	1	0.1%
静脈炎	9	14.5%	2	0.2%
血管痛	7	11.3%	0	0%
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
口腔咽頭不快感	17	27.4%	0	0%
肺障害	0	0%	185	21.0%
鼻漏	13	21.0%	3	0.3%
口腔咽頭痛	12	19.4%	5	0.6%
咳嗽	11	17.7%	1	0.1%
しゃっくり	8	12.9%	1	0.1%
傷害、中毒および処置合併症				
注入に伴う反応	7	11.3%	4	0.5%
神経系障害				
感覚鈍麻	53	85.5%	1	0.1%
味覚異常	35	56.5%	4	0.5%
神経系障害	0	0%	341	38.7%
頭痛	19	30.6%	54	6.1%
精神障害				
不眠症	12	19.4%	7	0.8%

器官区分・事象名 (MedDRA/J ver16.1)	IDEC-C2B8-6試験 ¹⁴⁾		PRIMA試験	
	R-CHOP群(n=62)		R-CHOP群(n=881)	
	発現例数	発現率	発現例数	発現率
代謝および栄養障害				
食欲減退	34	54.8%	3	0.3%
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	50	80.6%	4	0.5%
皮膚障害	0	0%	245	27.8%
そう痒症	12	19.4%	1	0.1%
発疹	11	17.7%	1	0.1%
色素沈着障害	8	12.9%	0	0%
爪の障害	8	12.9%	0	0%
紅斑	7	11.3%	0	0%
免疫系障害				
過敏症	1	1.6%	136	15.4%
臨床検査				
赤血球数減少	56	90.3%	0	0%
総蛋白減少	54	87.1%	1	0.1%
血中乳酸脱水素酵素増加	50	80.6%	0	0%
C-反応性蛋白増加	48	77.4%	0	0%
血中ブドウ糖増加	45	72.6%	3	0.3%
血中アルブミン減少	39	62.9%	1	0.1%
好中球数増加	38	61.3%	0	0%
白血球数増加	36	58.1%	0	0%
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	31	50.0%	0	0%
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	30	48.4%	0	0%
血中免疫グロブリンG減少	30	48.4%	0	0%
リンパ球形態異常(異常細胞数)	29	46.8%	0	0%
血中免疫グロブリンM減少	25	40.3%	0	0%
血中ナトリウム減少	24	38.7%	2	0.2%
血中クロール増加	22	35.5%	1	0.1%
血中尿酸減少	20	32.3%	0	0%
血中尿素減少	20	32.3%	0	0%
血小板数増加	19	30.6%	0	0%
血中免疫グロブリンA減少	19	30.6%	0	0%
血中ビリルビン増加	18	29.0%	3	0.3%
血中アルカリホスファターゼ増加	18	29.0%	8	0.9%
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少	17	27.4%	0	0%
β 2ミクログロブリン増加	17	27.4%	0	0%
トランスアミナーゼ上昇	0	0%	235	26.7%
血中尿素増加	16	25.8%	1	0.1%
尿中蛋白陽性	15	24.2%	0	0%
血中カリウム増加	15	24.2%	2	0.2%
尿中血陽性	14	22.6%	0	0%
血中クレアチニン減少	13	21.0%	0	0%
血中アルブミン増加	10	16.1%	0	0%
血中クロール減少	10	16.1%	0	0%
血中クレアチニン増加	15	24.2%	75	8.5%
ヘモグロビン減少	60	96.8%	724	82.2%
血中カルシウム減少	9	14.5%	0	0%
血中乳酸脱水素酵素減少	9	14.5%	0	0%
高尿酸血症	9	14.5%	0	0%
血中カルシウム増加	8	12.9%	0	0%
血中ブドウ糖減少	8	12.9%	0	0%
体重増加	8	12.9%	1	0.1%
血小板数減少	32	51.6%	363	41.2%

リツキサンの90分間投与における安全性

国内臨床第Ⅱ相試験 (IDEC-C2B8-L7試験²³⁾) 及び海外臨床第Ⅲ試験 (RATE試験²³⁾) の概要

国内臨床第Ⅱ相試験 (IDEC-C2B8-L7試験) 及び海外臨床第Ⅲ試験 (RATE試験) の概要について、下表に示します。

試験番号	相	対象患者	治療	登録例数	主要評価項目
IDEC-C2B8-L7	Ⅱ	未治療のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫	リツキシマブ ^{*2} 【第1サイクル】 高濃度(4mg/mL)に希釈調製後、通常速度 ^{*3} で投与 【第2サイクル以降 ^{*4} 】 90分間投与 ^{*5}	【第1サイクル】 32例 【第2サイクル以降】 31例	infusion reaction ^{*10}
RATE	Ⅲ	未治療のびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫患者又はろ胞性リンパ腫 ^{*1}	リツキシマブ ^{*6} 【第1サイクル】 通常速度 ^{*7} で本剤を投与 【第2サイクル以降 ^{*8} 】 90分間投与 ^{*9}	【第1サイクル】 425例 【第2サイクル以降】 363例	infusion reaction ^{*11}

- *1：未治療でR-CHOP療法による治療が予定されているびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫患者、又は未治療でR-CVP療法による治療が予定されているろ胞性リンパ腫患者
- *2：R-CHOP療法を6又は8サイクル
- *3：投与開始速度は50mg/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/時ずつ投与速度を上昇させ、最大400mg/時まで上昇させることができる。
- *4：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/ μ L未満の症例を対象とした。
- *5：本薬375mg/m²を全量として250mLに調製(希釈濃度は1~4mg/mL)し、最初の30分で投与量の20%(50mL)を投与、その後60分で投与量の80%(200mL)を投与
- *6：びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫患者にはR-CHOP療法、ろ胞性リンパ腫患者にはR-CVP療法を6又は8サイクル
- *7：50mg/時で投与を開始する。投与毒性が認められない場合は、30分間毎に50mg/時ずつ投与速度を上げ、最大400mg/時まで速度を上げる。
- *8：第1サイクルにおいて重篤又はGrade 3/4のinfusion reactionを認めず、第2サイクルの投与前の血中リンパ球数が5,000/ μ L以下の症例を対象とした。
- *9：本薬375mg/m²を1~4mg/mLに調製し、最初の30分で投与量の20%を投与、その後60分で投与量の80%を投与
- *10：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
- *11：初回90分間投与時のGrade 3/4のinfusion reactionの発現割合

国内臨床第Ⅱ相試験 (IDEC-C2B8-L7試験²³⁾) 及び海外臨床第Ⅲ相試験 (RATE試験²³⁾) の安全性について

IDEC-C2B8-L7試験

IDEC-C2B8-L7試験の第1サイクル(高濃度投与)で発現した有害事象のうち、発現割合が10%以上の有害事象は以下のとおりでした。

副作用

器官別大分類 (MedDRA/J Ver20.1)	基本語 (MedDRA/J Ver20.1)	Grade ^{*1} (%)					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)

*1 効果・安全性評価委員会判定

また、第2サイクル以降(90分間投与)で発現した有害事象のうち、発現割合が10%以上の有害事象は以下のとおりでした。

器官別大分類 (MedDRA/J Ver20.1)	基本語 (MedDRA/J Ver20.1)	Grade*1 (%)					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)

*1 効果・安全性評価委員会判定

RATE試験

RATE試験の第2サイクル以降(90分間投与)で発現した有害事象のうち、発現割合が5%以上の有害事象は以下のとおりでした。

例数(%)

器官別大分類 基本語	R-CHOP (n=250)	R-CVP (n=113)	合計 (n=363)	器官別大分類 基本語	R-CHOP (n=250)	R-CVP (n=113)	合計 (n=363)
有害事象	247(98.8)	111(98.2)	358(98.6)	脱水	26(10.4)	4(3.5)	30(8.3)
血液およびリンパ系障害	124(49.6)	37(32.7)	161(44.4)	低カリウム血症	17(6.8)	3(2.7)	20(5.5)
好中球減少症	76(30.4)	20(17.7)	96(26.4)	筋骨格系および 結合組織障害	92(36.8)	46(40.7)	138(38.0)
発熱性好中球減少症	23(9.2)	1(0.9)	24(6.6)				
貧血	60(24.0)	18(15.9)	78(21.5)	背部痛	20(8.0)	14(12.4)	34(9.4)
血小板減少症	35(14.0)	3(2.7)	38(10.5)	四肢痛	12(4.8)	8(7.1)	20(5.5)
白血球減少症	19(7.6)	3(2.7)	22(6.1)	関節痛	20(8.0)	11(9.7)	31(8.5)
胃腸障害	176(70.4)	76(67.3)	252(69.4)	骨痛	17(6.8)	7(6.2)	24(6.6)
悪心	93(37.2)	22(19.5)	115(31.7)	筋痙縮	13(5.2)	9(8.0)	22(6.1)
嘔吐	31(12.4)	5(4.4)	36(9.9)	神経系障害	150(60.0)	71(62.8)	221(60.9)
便秘	61(24.4)	17(15.0)	78(21.5)	末梢性ニューロパチー	61(24.4)	27(23.9)	88(24.2)
下痢	45(18.0)	24(21.2)	69(19.0)	末梢性感覚ニューロパチー	21(8.4)	12(10.6)	33(9.1)
腹痛	13(5.2)	6(5.3)	19(5.2)	味覚異常	34(13.6)	7(6.2)	41(11.3)
口内乾燥	25(10.0)	2(1.8)	27(7.4)	頭痛	26(10.4)	25(22.1)	51(14.0)
消化不良	16(6.4)	9(8.0)	25(6.9)	浮動性めまい	29(11.6)	14(12.4)	43(11.8)
口内炎	16(6.4)	5(4.4)	21(5.8)	錯感覚	18(7.2)	7(6.2)	25(6.9)
一般・全身障害および 投与部位の状態	166(66.4)	56(49.6)	222(61.2)	精神障害	65(26.0)	29(25.7)	94(25.9)
				不眠症	40(16.0)	20(17.7)	60(16.5)
疲労	103(41.2)	38(33.6)	141(38.8)	不安	19(7.6)	6(5.3)	25(6.9)
無力症	20(8.0)	8(7.1)	28(7.7)	呼吸器、胸郭および 縦隔障害	100(40.0)	49(43.4)	149(41.0)
疼痛	15(6.0)	6(5.3)	21(5.8)				
発熱	33(13.2)	8(7.1)	41(11.3)	咳嗽	36(14.4)	17(15.0)	53(14.6)
末梢性浮腫	21(8.4)	12(10.6)	33(9.1)	口腔咽頭痛	13(5.2)	9(8.0)	22(6.1)
粘膜の炎症	21(8.4)	4(3.5)	25(6.9)	呼吸困難	28(11.2)	10(8.8)	38(10.5)
感染症および寄生虫症	105(42.0)	42(37.2)	147(40.5)	皮膚および皮下組織障害	134(53.6)	47(41.6)	181(49.9)
上気道感染	20(8.0)	5(4.4)	25(6.9)	脱毛症	93(37.2)	20(17.7)	113(31.1)
臨床検査	46(18.4)	15(13.3)	61(16.8)	発疹	16(6.4)	10(8.8)	26(7.2)
体重減少	16(6.4)	7(6.2)	23(6.3)				
代謝および栄養障害	80(32.0)	23(20.4)	103(28.4)				
食欲減退	36(14.4)	5(4.4)	41(11.3)				

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)注射液投与における、前投与としてのリツキサンについて

調製

体表面積からリツキサンの必要量〔通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として250mg/m²〕と希釈に必要な生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液の量を算出します。

→ B細胞性非ホジキンリンパ腫に対して、リツキサン単剤もしくはリツキサンと化学療法剤を併用して使用する場合は用量が異なりますのでご注意ください。

必要量算出後の調製手順につきましては、「リツキサンの調製方法」(P13)をご参照ください。

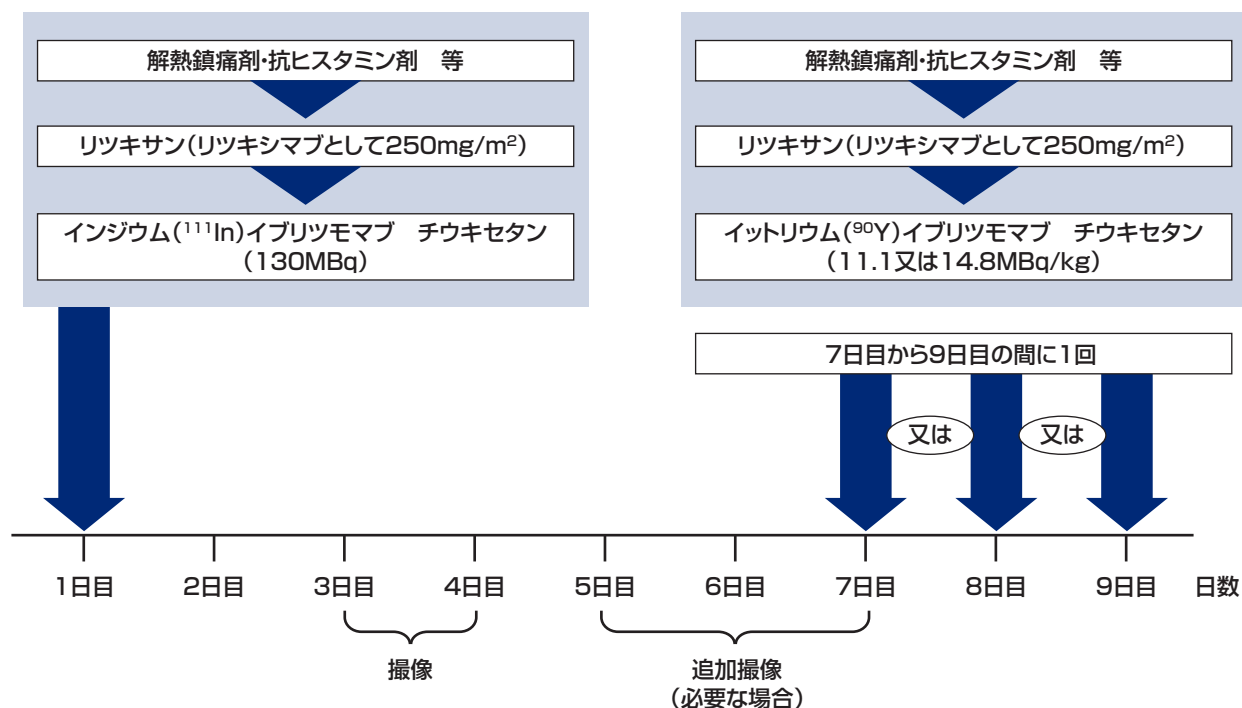
投与

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

→ B細胞性非ホジキンリンパ腫に対して、リツキサン単剤もしくはリツキサンと化学療法剤を併用して使用する場合は用法が異なりますのでご注意ください。

なお、本剤の投与にあたりましては、B細胞性非ホジキンリンパ腫に対して、リツキサン単剤もしくはリツキサンと化学療法剤を併用して使用する場合と同様に「7. 用法及び用量に関連する注意」(P6)に従ってください。

また、インジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)及びイットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)投与に関する詳細につきましては、ゼヴァリン インジウム(¹¹¹In)静注用セット及びゼヴァリン イットリウム(⁹⁰Y)静注用セットの各電子化された添付文書をご参照ください。



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(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)イブリツモマブ 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。

インジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液及び イットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与の前 投与としてリツキサンの投与を行った臨床試験^{*1}における副作用発現状況一覧表

調査症例数	55例
副作用の発現症例数	51例
副作用の発現件数	440件
副作用の発現率	92.7%

副作用の種類 ^{*2}	例数(%)	副作用の種類 ^{*2}	例数(%)	副作用の種類 ^{*2}	例数(%)
感染症および寄生虫症	11 (20.0)	胃腸障害	23 (41.8)	臨床検査	42 (76.4)
鼻咽頭炎	4 (7.3)	便秘	9 (16.4)	リンパ球数減少	37 (67.3)
膀胱炎	2 (3.6)	下痢	5 (9.1)	白血球数減少	33 (60.0)
単純ヘルペス	2 (3.6)	悪心	4 (7.3)	血小板数減少	30 (54.5)
带状疱疹	2 (3.6)	口内炎	4 (7.3)	好中球数減少	29 (52.7)
慢性気管支炎	1 (1.8)	胃不快感	3 (5.5)	ヘモグロビン減少	23 (41.8)
感染	1 (1.8)	腹痛	2 (3.6)	ヘマトクリット減少	20 (36.4)
咽頭炎	1 (1.8)	消化不良	2 (3.6)	赤血球数減少	18 (32.7)
肺炎	1 (1.8)	上腹部痛	1 (1.8)	血中乳酸脱水素酵素増加	12 (21.8)
血液およびリンパ系障害	1 (1.8)	鼓腸	1 (1.8)	ALT(GPT)上昇	7 (12.7)
発熱性好中球減少症	1 (1.8)	胃炎	1 (1.8)	血中ビリルビン増加	7 (12.7)
代謝および栄養障害	13 (23.6)	萎縮性胃炎	1 (1.8)	AST(GOT)上昇	6 (10.9)
食欲不振	6 (10.9)	歯肉痛	1 (1.8)	尿中血陽性	6 (10.9)
低アルブミン血症	4 (7.3)	痔出血	1 (1.8)	AI-P上昇	4 (7.3)
高Ca血症	2 (3.6)	痔核	1 (1.8)	総蛋白質減少	4 (7.3)
高K血症	1 (1.8)	肛門周囲痛	1 (1.8)	血中クレアチニン増加	3 (5.5)
高リン酸塩血症	1 (1.8)	逆流性食道炎	1 (1.8)	血中アルブミン減少	1 (1.8)
低Na血症	1 (1.8)	嘔吐	1 (1.8)	血中免疫グロブリンM減少	1 (1.8)
精神障害	3 (5.5)	皮膚および皮下組織障害	22 (40.0)	血中尿素増加	1 (1.8)
不眠症	3 (5.5)	蕁麻疹	7 (12.7)	血中尿酸増加	1 (1.8)
神経系障害	13 (23.6)	皮下出血	3 (5.5)	尿中ブドウ糖陽性	1 (1.8)
頭痛	9 (16.4)	発疹	3 (5.5)		
浮動性めまい	3 (5.5)	アレルギー性皮膚炎	2 (3.6)		
傾眠	2 (3.6)	多汗症	2 (3.6)		
顔面神経麻痺	1 (1.8)	点状出血	2 (3.6)		
眼障害	2 (3.6)	接触性皮膚炎	1 (1.8)		
アレルギー性結膜炎	1 (1.8)	皮膚乾燥	1 (1.8)		
眼の障害	1 (1.8)	色素沈着障害	1 (1.8)		
耳および迷路障害	1 (1.8)	そう痒症	1 (1.8)		
感音性難聴	1 (1.8)	皮膚剥脱	1 (1.8)		
心臓障害	2 (3.6)	皮膚病変	1 (1.8)		
動悸	1 (1.8)	限局性蕁麻疹	1 (1.8)		
心室性期外収縮	1 (1.8)	筋骨格系および結合組織障害	2 (3.6)		
血管障害	8 (14.5)	関節痛	1 (1.8)		
潮紅	3 (5.5)	筋痛	1 (1.8)		
ほてり	2 (3.6)	腎および尿路障害	3 (5.5)		
高血圧	2 (3.6)	血尿	3 (5.5)		
末梢冷感	1 (1.8)	全身障害および投与局所様態	27 (49.1)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21 (38.2)	発熱	11 (20.0)		
咽頭不快感	7 (12.7)	倦怠感	10 (18.2)		
咳嗽	4 (7.3)	悪寒	4 (7.3)		
咽喉頭疼痛	4 (7.3)	疲労	4 (7.3)		
呼吸困難	3 (5.5)	熱感	3 (5.5)		
鼻出血	3 (5.5)	胸部不快感	1 (1.8)		
上気道の炎症	3 (5.5)	胸痛	1 (1.8)		
鼻閉	2 (3.6)	注入に関連した反応	1 (1.8)		
アレルギー性鼻炎	2 (3.6)	口渇	1 (1.8)		
息詰まり感	1 (1.8)				

*1：国内臨床第I相試験及び国内臨床第II相試験で認められた副作用(リツキサンとの因果関係が否定されなかった有害事象)を合算した

*2：副作用名はMedDRA/J version8.1の基本語(PT)にて表記した(網掛け部は器官別大分類(SOC))

承認時評価資料

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(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)イブリツモマブ 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。

1. 調製について

Q1-1 リツキサンの希釈濃度による安全性に違いはありますか？

A 本剤の希釈濃度ごとの安全性を比較した臨床試験は実施されておりませんが、未治療の非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験(IDEA-C2B8-L7試験)において、第1サイクルに本剤を4mg/mLで投与した際に、1mg/mL(10倍希釈)で投与した際と明らかな安全性の違いは認められませんでした(未治療の非ホジキンリンパ腫患者を対象に、本剤を1mg/mLで投与した国内臨床第Ⅱ相試験(IDEA-C2B8-6試験)の安全性プロファイルはP36、4mg/mLで投与した国内臨床第Ⅱ相試験(IDEA-C2B8-L7試験*1の第1サイクル)の安全性プロファイルはP66参照)。しかし、これまでの本剤の使用経験から、本剤の注入速度とinfusion reaction等の副作用の発現に相関があることがわかっています。本剤の投与方法は単位時間当たりの本剤の投与量(mg/時)が設定されていることから、希釈濃度にかかわらず本剤の注入速度に変更はありませんが、希釈操作の誤り等により、急速に本剤が静注されることのないよう、希釈濃度と注入速度にご注意ください。

*1：第1サイクルは本剤の希釈濃度を4mg/mLとして投与、第2サイクル以降は本剤の希釈濃度を1～4mg/mLとして90分間で投与。(詳細はP65参照)

Q1-2 希釈後はいつまで使用できますか？

A 希釈後は直ちに使用し、室温での保管が24時間を超える場合には使用しないでください。(米国添付文書には、「投与用に調製した本剤は、2～8℃で24時間、さらに追加して23℃以下の室温で24時間安定であるが、防腐剤を含まないため、2～8℃で冷蔵保存すること」と記載されています。)

2. 患者の選定について

Q2-1 巨大腫瘍(bulky disease)のある患者には投与できないのでしょうか？

A 最大腫瘍径が10cm以上のbulky病巣を有する、ろ胞性リンパ腫を中心とする低悪性度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単剤投与の臨床試験が米国で行われました。その報告によりますと、(既報の)巨大腫瘍のない患者と同等の抗腫瘍効果が得られ、31例中4例にGrade 3もしくは4の非血液毒性が認められたものの全例回復していることから、治療中、注意深くかつ十分なモニタリングが必要ではあるが、巨大腫瘍のある患者に対してもリツキシマブは単剤で投与可能との結論が示されています²⁹⁾。したがって、巨大腫瘍が認められる患者に対しても投与は可能です。

Q2-2 「CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫」が効能又は効果とされていますが、高悪性度B細胞リンパ腫に対する効果の報告はありますか？

A 中・高悪性度B細胞リンパ腫を対象としたリツキシマブの臨床第Ⅱ相試験では、68例の登録症例で、高悪性度B細胞リンパ腫は2例のみであり、また、症例報告はあるものの、高悪性度B細胞リンパ腫を対象とした臨床試験によるリツキシマブの有効性や安全性に関する十分な報告はありません。

Q2-3 腫瘍量の多い患者に投与をすることは可能ですか？また、投与の際に注意を要する副作用などはありますか？

A CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫の患者で、血液中の腫瘍量が50,000/ μ Lを超える場合は、致死的な副作用が生じる可能性があるため他の治療により腫瘍量を25,000/ μ L(望ましくは5,000/ μ L)まで減らしてから、本剤の投与を検討してください¹²⁾。
また慢性リンパ性白血病など、腫瘍量の多い疾患に対し投与を行う場合にはinfusion reactionの重篤化や腫瘍崩壊症候群等の副作用が発現しやすいため、慎重な投与をお願いいたします。

Q2-4 再発・難治性のろ胞性リンパ腫に対するリツキシマブ維持療法のデータはありますか？

A 海外臨床第Ⅱ相試験(EORTC20981試験)において、前治療にリツキシマブによる治療を含まない再発・治療抵抗性のろ胞性リンパ腫患者を対象として、リツキシマブ±CHOP療法による寛解導入療法後に完全寛解(CR)、部分寛解(PR)に到達した患者に、リツキシマブ375mg/m²を12週間間隔で最大8回投与する維持療法群と無治療観察群とを比較した試験が行われ、有意に無増悪生存期間の延長を示したデータがあります²⁷⁾。
上記の臨床試験成績等を参考として、NCCNガイドライン*1及びESMOガイドライン*2最新版にて再発・難治性のろ胞性リンパ腫に対するリツキシマブ維持療法は、標準治療の1つとして位置づけられています。
なお本疾患に対するリツキシマブ維持療法については、患者のリスク・ベネフィットを考慮して治療の可否をご検討ください。

*1 : <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/17/6/article-p650.xml> (2022年6月閲覧)

*2 : <https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/follicular-lymphoma> (2022年6月閲覧)

Q2-5 マントル細胞リンパ腫(MCL)に対するリツキシマブ維持療法のデータはありますか？

A 造血幹細胞移植の適応とならない60歳以上の未治療患者を対象として、R-CHOP又はR-FCLシメンによる寛解導入療法の実施後に、維持療法としてリツキシマブ(375mg/m²を2ヵ月毎)投与群とインターフェロン α 投与群に無作為割付した試験³⁰⁾及び、再発又は難治性のMCL患者を対象として、R-FCM又はFCM療法による寛解導入療法実施後に、リツキシマブ維持療法群と無治療観察群に無作為割付した比較試験³¹⁾の報告があります。

上記の臨床試験成績等を参考として、NCCNガイドライン*1及びNCI-PDQ*2最新版には、高齢の未治療MCL患者に対するリツキシマブ維持療法は、標準治療の1つとして位置づけられています。また造血器腫瘍診療ガイドライン最新版には、再発又は難治性のMCLに対する維持療法の有用性を示すデータが記載されています。

なお本疾患に対するリツキシマブ維持療法の治療については、患者のリスク・ベネフィットを考慮しリツキシマブ維持療法による治療の可否をご検討ください。

Q2-6 びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)を含む中・高悪性度B細胞リンパ腫に対するリツキサン維持療法が推奨されますか？

A リツキサンの電子化された添付文書に「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。」と記載されており、また国内外のガイドラインにおいても推奨されていません。本疾患に対するリツキサン維持療法につきましては、臨床的有用性が期待できないため、他の治療法をご検討ください³²⁻³⁵⁾。

*1 : <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/12/9/article-p1282.xml>(2022年6月閲覧)

*2 : <https://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/adult-nhl-treatment-pdq>(2022年6月閲覧)

Q2-7 びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)以外の中・高悪性度リンパ腫に対して、リツキサン維持療法が推奨されますか？

A DLBCL以外の中・高悪性度リンパ腫に対するリツキサン維持療法の有効性及び安全性は確立していませんので、他の治療法による治療をご検討ください。

DLBCL以外の主な中・高悪性度B-NHLとして、パーキットリンパ腫及びB細胞リンパ芽球性リンパ腫がありますが、国内外の診療ガイドライン(NCI PDQ、NCCN及び造血器腫瘍診療GL)において、これらに対するリツキサン維持療法の記載はありません。

Wintrobe's Clinical Hematology 13th Edition(2013年)(p.1863)では、リツキサンを併用した治療レジメンでは、全奏効率(ORR)や全生存率(OS)の改善が認められましたが、比較試験の結果ではないこと、再発は治療終了後1年の年に限られ、維持療法の役割はないことが示されています。よって、当該病理組織型に対してリツキサン維持療法は推奨されていないと考えます。

Q2-8 海外臨床第Ⅲ相試験(PRIMA試験)及び国内臨床第Ⅱ相試験(IDEC-C2B8-6試験)において、維持療法対象患者の基準とされたGELF規準について教えてください。

A 海外臨床第Ⅲ相試験(PRIMA試験)及び国内臨床第Ⅱ相試験(IDEC-C2B8-6試験)において、維持療法の対象となった患者は、GELF規準³⁶⁾を1つ以上満たす症例(高腫瘍量)とされました。以下にGELF規準を元にして国内臨床第Ⅱ相試験(IDEC-C2B8-6試験)で用いられた、高腫瘍量の基準を示します。

- ① 節性又は節外性(脾臓を除く)の病変の長径が7cmを超える、かさばり病変(bulky disease)を有する
- ② B症状(腫瘍関連症状)を有する
- ③ 血清LDH又は血清 β_2 -ミクログロブリンが高値
- ④ 長径が3cmを超える節性病変を3つ以上有する
- ⑤ 症状を有する脾腫
- ⑥ 圧迫症候群(compressive syndrome)を有する
- ⑦ 腹水又は胸水を有する

3. 投与方法について

Q3-1 投与前に準備しておいた方がよいことはありますか？

A 気管支痙攣、アナフィラキシー等が生じることがあるので、緊急事態に即応できる態勢（酸素吸入の用意等）をとった上で、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、気管支拡張剤、強心剤、副腎皮質ホルモン剤等の薬剤を用意することが望ましいです。

Q3-2 フィルター付きのルートを使用してもよいですか？

A 日本における臨床試験⁵⁾では、テルモ社製の孔径0.2 μ mのインラインフィルター（テルフュージョン[®]ファイナルフィルターPS）の使用経験があり、経験の範囲内では問題はありませんでした。

Q3-3 既に確保されているルートを他剤投与後に使用してもよいですか？

A 原則的には残液が存在しなければ可能と考えられますが、本剤はpHの変化による影響を受けやすい性質を有していますので、生理食塩液などでルート全体をフラッシングの上、本剤を投与してください。

Q3-4 別ルートで他剤の同時投与をしてもよいですか？

A 別ルートでの同時投与の使用経験はなく、また、薬剤により副作用発現時の対処法が異なるため、別ルートであっても同時投与は行わないでください。
なお、本剤が凝集あるいは分解するおそれがあるため、混注を禁止しています。

Q3-5 点滴静注にかかる時間はどれくらいですか？

A

B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験¹⁴⁾における投与回数毎の点滴所要時間は下表の通りです。

また慢性リンパ性白血病に対して投与した場合、点滴静注にかかる時間を解析したデータはありませんが、2回目以降の投与量が500mg/m²と多く設定されておりますので、投与時間が延びることが想定されています。

初回投与时	2時間50分～6時間54分(中央値 3時間33分)
2回目	2時間0分～5時間30分(中央値 2時間27分)
3回目	2時間5分～2時間51分(中央値 2時間24分)
4回目	2時間0分～3時間4分(中央値 2時間25分)
5回目	2時間5分～2時間56分(中央値 2時間25分)
6回目	1時間55分～3時間5分(中央値 2時間25分)
7回目	2時間5分～3時間15分(中央値 2時間26分)
8回目	2時間0分～2時間59分(中央値 2時間25分)

Q3-6 投与する疾患ごとに、注意することはありますか？

A

本剤は適応症ごとに投与量、投与回数などが異なります。疾患に応じた適正使用をお願いいたします。

【参考】用法及び用量のまとめ(造血器腫瘍のみを抜粋)

効能又は効果	投与量		投与間隔	投与回数
CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫	寛解導入療法	375mg/m ²	1週間間隔	最大8回
	化学療法併用 寛解導入療法	375mg/m ²	併用する 化学療法に 合わせる	最大8回
	維持療法	375mg/m ²	8週間を目安	最大12回
CD20陽性の慢性リンパ性白血病	初回	375mg/m ²	併用する 化学療法に 合わせる	最大6回
	2回目以降	500mg/m ²		
免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患	375mg/m ²		1週間間隔	最大8回
インジウム(¹¹¹ In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え) 注射液及びイットリウム(⁹⁰ Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与 の前投与	250mg/m ²		/	1回

また、慢性リンパ性白血病の患者には腫瘍量の多い方が多く認められるため、前投薬の徹底など、副作用の予防についてもご確認ください(P14参照)。

Q3-7 点滴時間を短縮するために注入速度を上げてよいですか？

A 注入速度とinfusion reaction等の副作用の発現に相関がみられているので、電子化された添付文書に記載されている注入速度を超えて投与しないでください。

Q3-8 標準的な注入速度よりも速度を遅くしてもよいですか？

A 注入速度とinfusion reaction等の副作用の発現に相関がみられているので、患者の状態によっては、注入速度を遅くする必要があります。患者の状態（腫瘍量、脾腫の有無、主要臓器や骨髄の状態、感染症リスク等）に応じて、担当医の判断により検討してください。このような場合にも、投与中、投与後は患者の状態を十分に観察してください。

Q3-9 点滴漏れに対する対処法は？

A 本剤は、免疫グロブリン製剤であること、pH6.5±0.3、浸透圧比は約1に調整されていることから、化学療法のような皮膚や皮下組織の障害が生じる可能性は低いと考えられます。もしも発赤・腫脹が発現した場合には、必要に応じて外用剤（抗炎症剤、ステロイド剤等）による一般的な対処を行ってください。BC Cancer Agency³⁷⁾の血管外漏出時の組織障害に基づくリスク分類では、リツキサンはノンピシカント（非壊死性）に分類されます。

Q3-10 CHOP療法と併用する場合、どのような投与スケジュールがありますか？

A CHOP療法と同日に投与する方法（化学療法剤の投与直前にリツキサンを投与する）や、CHOP療法の2日前にリツキサンを投与する方法など、何種類かの異なった投与スケジュールについての報告があります。ただし、CHOP療法との併用でリツキサンの投与スケジュールを比較検討した報告は現時点ではありません。

Q3-11 維持療法の投与スケジュールについて教えてください。

A 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を点滴静注します。投与間隔は8週間を目安とし、最大投与回数は12回です。

4. 安全性について

Q4-1 Infusion reactionとアナフィラキシーとはどう違うのですか？

A Infusion reactionはアナフィラキシーとは異なり、初回投与時と比較して2回目以降の投与時には、投与回数の増加に伴い症状の発現頻度が低下し、症状の程度も軽減する傾向が認められています。

Q4-2 多剤併用化学療法の治療歴のある患者にリツキサンの投与を開始する場合、どのような点に注意が必要ですか？

A リツキサンによる治療に入る直前まで数種類の多剤併用化学療法が前治療として施行されている患者では、臓器障害を合併している可能性があります。したがって、このような患者への投与にあたっては、患者の一般状態(PS)や主要臓器(心臓・肺・腎臓・肝臓等)の機能を十分確認してください(「患者の選択について」はP8~10参照)。

Q4-3 化学療法との併用治療では、どのような点に注意が必要ですか？

A 併用する化学療法による骨髄抑制などの副作用や、骨髄抑制に伴う感染症の発現等に注意し、十分な対応をとる必要があります。また、リツキサンにより認められる副作用への対策もより徹底し、予防措置(ステロイド剤の前投与など)を行ってください。症状があらわれた場合には投与の中断や中止など、迅速な処置を行ってください。

Q4-4 維持療法期間中に特に注意した方がよい副作用はありますか？

A リツキサンの作用により長期間B細胞が枯渇しますので、感染症などには特に注意が必要です。

Q4-5 従来はHBs抗原陽性例がB型肝炎増悪のリスク群とされてきましたが、リツキサンを使用する場合は、この他どのような患者に注意する必要がありますか？

A HBs抗原陰性であっても、HBc抗体又はHBs抗体陽性の患者ではB型肝炎増悪に対する注意が必要です³⁸⁾。

化学療法を施行したHBs抗原陰性の悪性リンパ腫患者244例中HBc抗体又はHBs抗体が陽性の8例でHBVの再活性化による肝炎を発症、リツキサんとステロイドを含む化学療法での発現率が12.2% (6/49例) に対し、リツキサんとステロイドを含まない化学療法では1.0% (2/195例) であり、リツキサんとステロイドを含む化学療法がB型肝炎発症のリスクファクターであったとする報告があります³⁹⁾。

また国内での市販後の使用において289例に劇症肝炎、重篤な肝炎、肝不全等が発現しており、このうち154例がHBs抗原陰性からの発症でした(2021年11月17日現在)。

Q4-6 B型肝炎増悪の早期診断には、どのような検査が有用ですか？ また、B型肝炎ウイルス再活性化予防のためのガイドラインなどはありますか？

A ALT上昇、肝炎増悪に先行してHBV-DNA量が上昇するとの報告^{38, 39)}があり、HBV-DNA量の定期的な測定が有用であると考えられます。

B型肝炎増悪の予防として、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に対する調査研究」班及び同肝炎等克服緊急対策研究事業「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班より「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」(2019年3月改訂)が、また日本肝臓学会より「B型肝炎治療ガイドライン(第4版)」(2022年6月)が示されています。投与にあたっては本ガイドラインを熟読ください(P24参照)。

Q4-7 進行性多巣性白質脳症(PML)診断のためには、どのような検査を行う必要がありますか？

A 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PMLを疑うべき大脳症状があらわれた場合はまずMRI検査を行い、PMLの可能性があると判断される場合は、脳脊髄液中の原因ウイルス(JCウイルス)のDNAを検査します。詳細は「進行性多巣性白質脳症(PML)診療ガイドライン2020⁴⁰⁾」をご参照の上、PML治療のご検討をお願い致します。

Q4-8 感染症の発現時期には一定の傾向はみられないとありますが、病原体別による発現時期の違いはありますか？

A B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内での市販後の使用において、重篤な感染症(肝炎ウイルスを除く)が987例報告されています。発現日までの期間が算出できる554例における病原体別の発現時期を示します(2021年11月17日現在)。

病原体	症例数 ^{*1}	発現時期 ^{*2}	
		中央値(日)	範囲
ウイルス ^{*3}	216	96	1日～6年
細菌	138	64.5	4日～6年
真菌	77	86	8日～約4年半
原虫・藻類	5	240	31日～510日
不明	173	65	1日～約6年7ヵ月

*1：重複感染例が存在するため、各病原体の和は554例と一致していません

*2：本剤投与開始から発現までの期間(発現時期が判明している554例のデータ)

*3：肝炎ウイルス感染を除きます。

5. ワクチン接種について

Q5-1 リツキサンによる治療を受けた患者がインフルエンザワクチンの接種を希望していますが、予防効果は期待できますか？

A 本剤などの抗体を含む治療を受けているリンパ腫患者では、インフルエンザワクチン接種への反応が著しく劣るとの報告³⁾が、さらに、R-CHOP治療中ないしは治療終了後11ヵ月以内のリンパ腫患者に対してワクチンを接種したところ、新規インフルエンザウイルス株に対しては抗体価の上昇が認められなかったとの報告⁴¹⁾があります。

本剤投与終了後18ヵ月以内の患者では、ワクチン接種時のCD19陽性細胞数にかかわらず、十分な抗体価の上昇が認められない株が存在したとの報告⁴²⁾があります。

参考文献

- 1) 国内臨床試験における副作用症例経過 脾腫を伴う患者、咽頭扁桃・口蓋扁桃部位に病巣のある患者 (全薬工業株式会社 社内資料)
- 2) 2005年3月 使用成績調査最終結果(調査対象：CD20陽性の低悪性度又はろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫)
- 3) Maloney DG et al : Blood 90 : 2188-2195, 1997
- 4) Dervite I et al : N Engl J Med 344 : 68-69, 2001
- 5) 再発・再燃又は治療抵抗性indolent B細胞リンパ腫を対象としたIDEC-C2B8単剤の反復4回投与による国内臨床第Ⅱ相試験(4回投与)(承認時評価資料)
- 6) 中・高悪性度B細胞リンパ腫を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験(8回投与)(承認時評価資料)
- 7) 低悪性度又はろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験(4回投与)(承認時評価資料)
- 8) Ljungman P et al : Br J Haematol 130 : 96-98, 2005
- 9) Krysko KM et al : Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 7 : e637, 2020
- 10) 再発・再燃又は治療抵抗性B細胞性リンパ腫患者を対象とした反復4回投与国内臨床第Ⅰ相試験(4回投与)(承認時評価資料)
- 11) 再発・治療抵抗性のaggressive B細胞性リンパ腫を対象としたIDEC-C2B8単剤の国内臨床第Ⅱ相試験(8回投与)(承認時評価資料)
- 12) 低悪性度又はろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験(4回投与)及び中・高悪性度B細胞リンパ腫を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験(8回投与)(承認時評価資料)
- 13) CD20陽性の低悪性度又はろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫を対象とした特別調査(再投与)(再審査申請時資料)
- 14) 未治療indolent B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象としたリツキシマブ維持療法の国内臨床第Ⅱ相試験(承認時評価資料)
- 15) 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)
- 16) 低悪性度リンパ腫に対する国内臨床第Ⅱ相試験(90例)及び中・高悪性度B細胞リンパ腫に対する国内臨床第Ⅱ相試験(67例)(承認時評価資料)
- 17) IDEC-C2B8未治療CD20陽性の慢性リンパ性白血病海外臨床試験の概要(社内資料)(承認時評価資料)
- 18) IDEC-C2B8再発又は難治性のCD20陽性の慢性リンパ性白血病海外臨床試験の概要(社内資料)(承認時評価資料)
- 19) Molloy ES et al : Arthritis Rheum 64 : 3043-3051, 2012
- 20) Bennett CL et al : Lancet Haematol 8(8) : e593-e604, 2021
- 21) IDEC-C2B8 国内臨床試験の概要(全薬工業株式会社 社内資料)
- 22) Rituxan米国添付文書(2021年12月改訂)
- 23) 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)
- 24) MabThera 英国添付文書 : 2004
- 25) Salles G et al : Lancet 377 : 42-51, 2011
- 26) van Oers MH et al : Blood 108 : 3295-3301, 2006
- 27) van Oers MH et al : J Clin Oncol 28 : 2853-2858, 2010
- 28) 再発・再燃又は治療抵抗性indolent B細胞性リンパ腫患者を対象としたIDEC-C2B8単剤の市販後臨床試験(IDEC-C2B8-5)

- 29) Davis TA et al : J Clin Oncol 17 : 1851-1857, 1999
- 30) Kluin-Nelemans HC et al : N Engl J Med 367 : 520-531, 2012
- 31) Forstpointner R et al : Blood 108 : 4003-4008, 2006
- 32) 日本血液学会編. 造血器腫瘍診療ガイドライン2018年版. 金原出版株式会社; 2018
- 33) The National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology(NCCN Guidelines). Non-Hodgkin's Lymphomas Version 5. 2014.
- 34) National Cancer Institute. Adult Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®) Available from <https://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/adult-nhl-treatment-pdq>(2022年6月閲覧)
- 35) Habermann TM et al : J Clin Oncol 24 : 3121-3127, 2006
- 36) Brice P et al : J Clin Oncol 15 : 1110-1117, 1997
- 37) BC Cancer Agency <http://www.bccancer.bc.ca/>(2022年6月閲覧)
- 38) 楠本茂 他 : 血液・腫瘍科 54 : 737-742, 2007
- 39) Hui CK et al : Gastroenterology 131 : 59-68, 2006
- 40) 進行性多巣性白質脳症(progressive multifocal leukoencephalopathy: PML)診療ガイドライン 2020 : http://prion.umin.jp/guideline/guideline_PML_2020.pdf(2022年6月閲覧)
- 41) Takata T et al : J Clin Exp Hematopathol 49 : 9-13, 2009
- 42) Oren S et al : Ann Rheum Dis 67 : 937-941, 2008

リツキサン® 点滴静注 100mg

リツキサン® 点滴静注 500mg

販売名	リツキサン点滴静注 100mg リツキサン点滴静注 500mg Rituxan Intravenous Infusion		
一般名	リツキシマブ(遺伝子組換え) Rituximab (Genetical Recombination)		
承認番号	100mg : 23000AMX00185 500mg : 23000AMX00186		
製造販売元	全薬工業株式会社		
規制区分	生物由来製品 処方箋医薬品 ^{注)} 注)注意—医師等の処方箋により使用すること		
貯法	凍結を避け冷所(2~8℃)に保存		
有効期間	36箇月		
薬価収載	2018年6月	販売開始	2001年9月
効能追加	2022年6月	国際誕生	1997年11月

1. 警告

- 本剤の投与は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器腫瘍、自己免疫疾患、ネフローゼ症候群、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症、天疱瘡及び視神経脊髄炎スペクトラム障害の治療、並びに腎移植あるいは肝移植に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- 本剤の投与開始後30分~2時間よりあらわれるinfusion reactionのうちアナフィラキシー、肺障害、心障害等の重篤な副作用(低酸素血症、肺浸潤、急性呼吸促進症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等)により、死亡に至った例が報告されている。これらの死亡例の多くは初回投与後24時間以内にみられている。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。本剤投与中はバイタルサイン(血圧、脈拍、呼吸数等)のモニタリングや自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/μL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
- 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]
- 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]
- 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]
- 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〉
- 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〉
 - 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 クエン酸ナトリウム水和物 無水クエン酸 pH調整剤	7mg 90mg 71.4mg 1.4mg 適量
			35mg 450mg 357mg 7mg 適量

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
- 難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)
- 慢性特発性血小板減少性紫斑病
- 後天性血栓性血小板減少性紫斑病
- 全身性強皮症
- 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡
- 視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防
- 下記のABO血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植
- インジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液及びイットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与前投与

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〉
- 本剤投与の適応となる造血器腫瘍の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
 - 免疫組織染色法又はフローサイトメトリー等によりCD20抗原の検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること。
 - 〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎〉
 - 初発例を含む疾患活動性が高い患者、既存治療で十分な効果が得られない患者等に対して本剤の投与を考慮すること。
 - 〈難治性のネフローゼ症候群〉
 - 小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症しステロイド感受性を示す患者で、既存治療(ステロイド、免疫抑制剤等)では寛解が維持できない患者に限ること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。なお、成人期に発症したネフローゼ症候群の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。
 - 〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉
 - 他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合のみ使用を考慮し、血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる患者に使用すること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。
 - 〈後天性血栓性血小板減少性紫斑病〉
 - 再発又は難治の場合にのみ使用を考慮すること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。
 - 〈全身性強皮症〉
 - 「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。
 - 皮膚硬化以外の全身性強皮症に伴う病変に対する有効性及び安全性は十分に検討されていないため、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮すること。
 - 〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉
 - 経口ステロイド剤等の既存治療で十分な効果が得られない又は再燃のため経口ステロイド剤の減量が困難な患者に対して本剤の投与を考慮すること。また、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。
 - 〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉
- † 5.10 本剤は、視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)^{注)}の患者に使用すること。

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

†5.11 本剤は、抗アクアポリン4抗体陽性の患者に投与すること。

†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。

〈難治性のネフローゼ症候群〉

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

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

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

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

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

〈ABO血液型不適合腎移植・肝移植〉

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

〈イブリゾマブ 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。 ・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。

効能又は効果	投与時期	注入速度
・慢性リンパ性白血病 ・免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患 ・多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 ・難治性のネフローゼ症候群(小児以外に用いる場合) ・慢性特発性血小板減少性紫斑病 ・後天性血栓性血小板減少性紫斑病 ・全身性強皮症 ・難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡 ・イブリゾマブ 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。
・難治性のネフローゼ症候群(小児に用いる場合)[17.1.5 参照] ・ABO血液型不適合腎移植・肝移植	初回投与	最初の1時間は25mg/時とし、患者の状態を十分に観察しながら、次の1時間は100mg/時、その後は最大200mg/時までを目安とすること。
	2回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始できる。

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

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

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

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

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

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

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

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

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

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

〈ABO血液型不適合腎移植・肝移植〉

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

・ABO血液型不適合腎移植の場合は、原則、移植術2週間前及び1日前に2回点滴静注する。

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

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 Infusion reactionがあらわれることがあるので、バイタルサイン(血圧、脈拍、呼吸数等)のモニタリングや自他覚症状の観察など、患者の状態を十分に観察すること。[1.2、11.1.1 参照]

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肺炎発現のおそれがあるため、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旨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。[5.7、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のみ投与すること。ヒトIgGは胎盤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。

†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、視神経脊髄炎アセクトラム障害の再発予防、イブリツモマブ チウキセタンの前投与〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

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

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

〈難治性のネフローゼ候群〉

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(9.5%)、ALT上昇(9.8%)、A1-P上昇(3.8%)、総ビリルビン上昇(3.8%)等の肝機能検査値異常を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがある。[8.4 参照]

11.1.5 皮膚粘膜症候群(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(45.6%)、好中球減少(43.9%)、無顆粒球症(頻度不明)、血小板減少(13.6%)があらわれることがあり、重篤な血球減少も報告されている。好中球減少については、本剤の最終投与から4週間以上経過して発現する例が報告されている。[8.5、9.1.5 参照]

†11.1.7 感染症(43.4%)

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

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(11.5%)

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

† 11.1.11 腎障害(頻度不明)

血清クレアチニン上昇(1.0%)、BUN上昇(2.6%)等の腎障害があらわれることがあり、透析を必要とする腎障害が報告されている。尿量減少、血清クレアチニンやBUNの上昇が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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(6.4%)

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(28.9%)、鼻炎(18.6%)、口咽頭不快感(11.9%)、咳	呼吸障害、喘鳴、鼻出血	
循環器	血圧上昇(13.6%)、頻脈、潮紅	動悸、血管拡張、徐脈、末梢性虚血	
消化器	悪心・嘔吐(17.7%)、口内炎、腹痛、食欲不振、下痢	口内乾燥、便秘、しぶり腹	
過敏症	発熱(35.3%)、そう痒(15.8%)、悪寒(15.5%)、発疹(15.5%)、ほてり(11.2%)	関節痛、蕁麻疹、筋肉痛、インフルエンザ様症候群	血清病
全身状態	疼痛(29.6%)、倦怠感(18.1%)、虚脱感(17.4%)、頭痛(15.8%)、多汗、浮腫	胸痛、体重増加、無力症	
精神神経系	異常感覚	しびれ感、眩暈、不眠症	
血液・凝固	貧血(20.3%)	好酸球増多	フィブリン分解産物[FDP、Dダイマー]増加、血小板増加
腎臓	電解質異常	BUN上昇、クレアチニン上昇	
肝臓	ALT上昇、AST上昇	Al-P上昇、総ビリルビン上昇	
その他	CRP上昇(17.6%)、LDH上昇(10.6%)	総蛋白減少、帯状疱疹、結膜炎、尿酸値上昇、皮脂欠乏性湿疹、投与部位反応(疼痛、腫脹等)、アルブミン減少、しゃっくり、筋攣縮	

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

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)日本人のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者における成績
国内臨床第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験において測定された140例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は4例に検出された。

(2)外国人のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者における成績(参考)
海外臨床試験において測定された356例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は4例に検出された。

(3)日本人のCD20陽性の慢性リンパ性白血病患者における成績
国内臨床第Ⅱ相試験において測定された7例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった。

(4)日本人の難治性ネフローゼ症候群患者における成績
国内臨床試験において測定された54例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は7例に検出された。

(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。

(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。

(7)日本人の視神経脊髄炎スペクトラム障害患者における成績
国内臨床試験において測定された19例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は1例に検出された。

(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。

(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。[8.9 参照]

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(ABO血液型不適合腎移植・肝移植)

21.2 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。

22. 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]

[製造販売元][文献請求先及び問い合わせ先]

全薬工業株式会社

医薬情報部 営業学術課

〒112-8650 東京都文京区大塚5-6-15

TEL 03-3946-1119

FAX 03-3946-1103