

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

適正使用ガイド

監修：独立行政法人国立病院機構 宇多野病院 副院長 澤田 秀幸
臨床研究部長 大江田知子
免疫研究室長 田原 将行

生物由来製品、処方箋医薬品^注
抗CD20モノクローナル抗体
リツキシマブ(遺伝子組換え)製剤

薬価基準収載

リツキサ[®] 点滴静注 100mg

リツキサ[®] 点滴静注 500mg

Rituxan[®] Intravenous Infusion

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

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
リツキサンの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	5
リツキサンの投与にあたって	6
患者の選択について	6
特に注意を要する患者	7
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導入治療及び維持治療の初回投与時～初回投与終了後の注意	15
②導入治療及び維持治療の2回目以降の投与時の注意	16
③維持治療について	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感染症	22
③B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、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間質性肺炎	27
⑦進行性多巣性白質脳症(PML)	28
⑧その他	30
副作用及び臨床検査値異常の発現状況	31
Infusion reactionの発現傾向について	35
投与回数毎のinfusion reaction	35
血液毒性について	36
B細胞の推移について	37
臨床試験	39
Q&A	45
別添	52
①成人例におけるNMOSDの診断基準(NMOSDの国際診断基準2015年)	52
②リツキサン投与前におけるチェックリスト	53
③EDSS(総合障害度評価尺度)	54
④QOSI(定量的視神経・脊髄障害度)	56
参考文献	57
リツキサン Drug Information	58

はじめに

このガイドは、「視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防」の治療において、リツキサン点滴静注100mg及び500mgの調製及び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。

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。

【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(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CD^{*1}20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^{*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
- 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

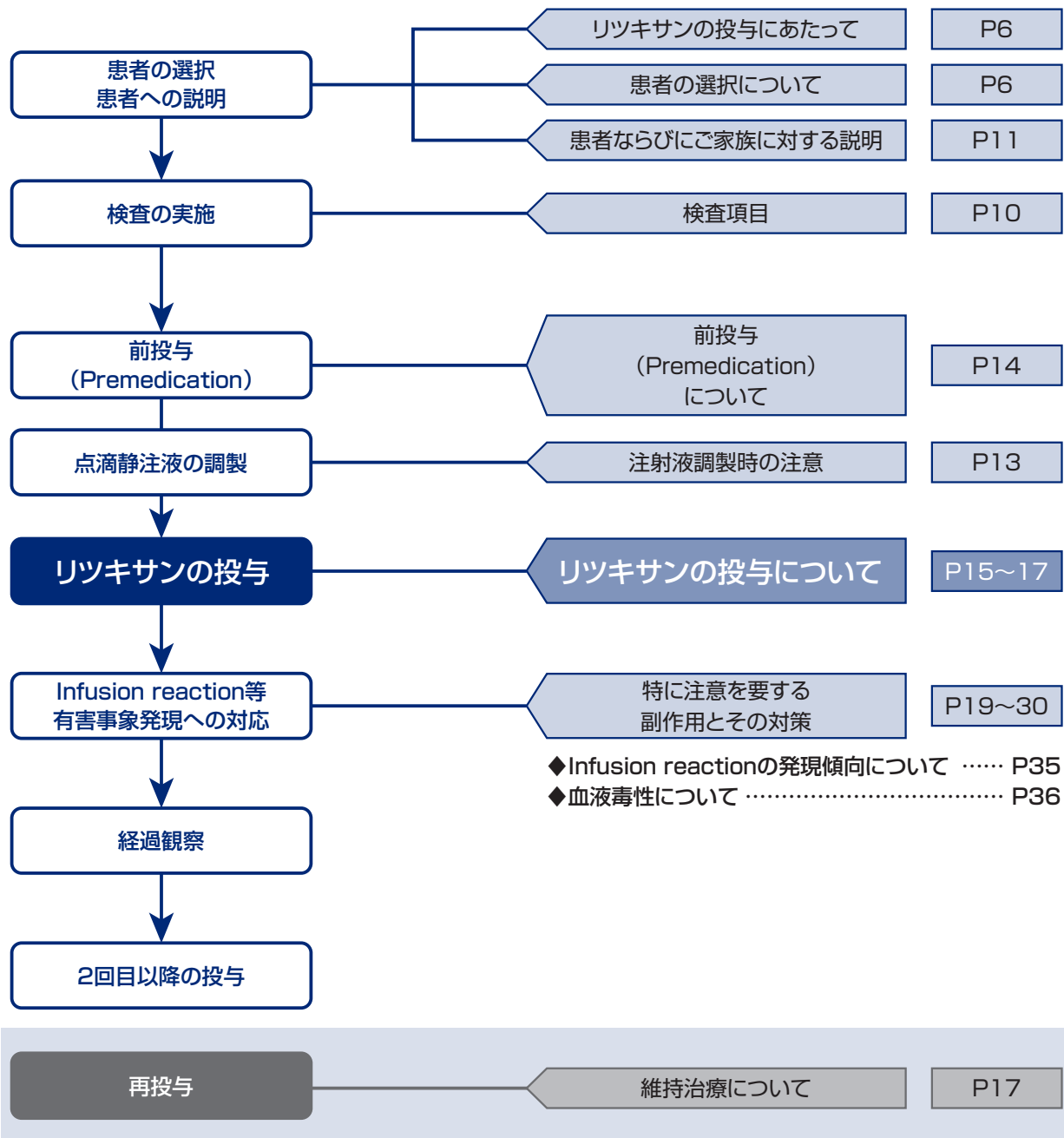
*1 : cluster of differentiation

*2 : 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

視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防に対する投与の場合

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。



5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

5.10 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)^{※)}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。

効能又は効果(視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防関連のみを抜粋)

2022年6月改訂(第7版)電子化された添付文書に基づく

○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

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

5.10 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。

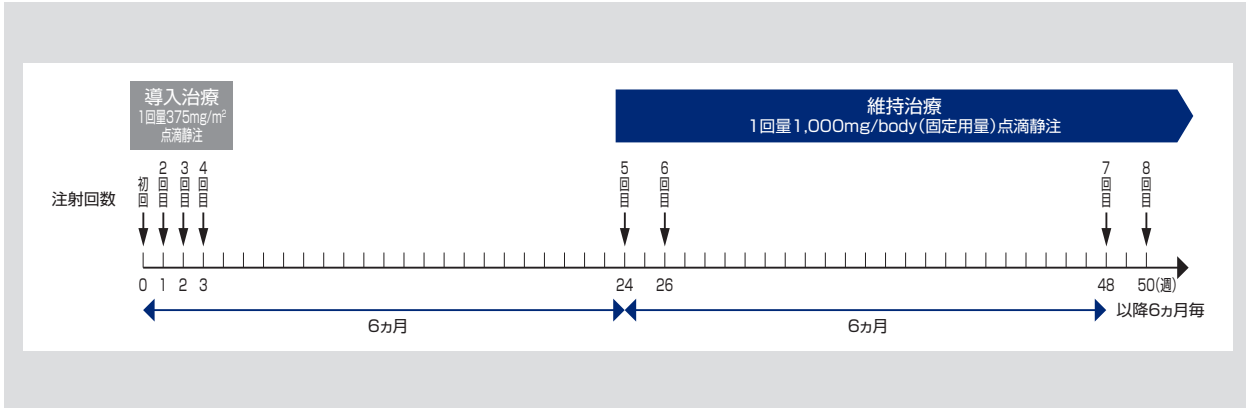
- 視神経脊髄炎又は視神経脊髄炎スペクトラム障害患者を対象とした国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験^{1, 2)}の選択基準、除外基準については「臨床試験」(P40)をご参照ください。
- 視神経脊髄炎スペクトラム障害の診断基準については〔別添①-「成人例におけるNMOSDの診断基準(NMOSDの国際診断基準2015年)」(P52)〕をご参照ください。

用法及び用量 (視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防関連のみを抜粋)

2022年6月改訂(第7版)電子化された添付文書に基づく

〈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。



〈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(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]

7.3~7.8 省略

〈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。

7.11 省略

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自己免疫疾患〔視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）〕の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみに投与してください。

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)

〈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。

→患者さんの安全確保と適正使用の推進のために、〔別添②-リツキサン投与前におけるチェックリスト(P53)参照〕を参考に、患者さんの状態を把握し、本剤を適正にご使用ください。

特に注意を要する患者

◆感染症を合併している患者

本剤の投与後より末梢血リンパ球、特にBリンパ球の減少があらわれ、治療後も持続します。

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。

- 本剤投与後は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。
- 潜在性結核感染症が懸念される患者に対しては、抗結核薬の投与を行ってください(Q&A「潜在性結核(LTBI)の患者さんへはどのような対応が必要でしょうか?」(P49)参照)。

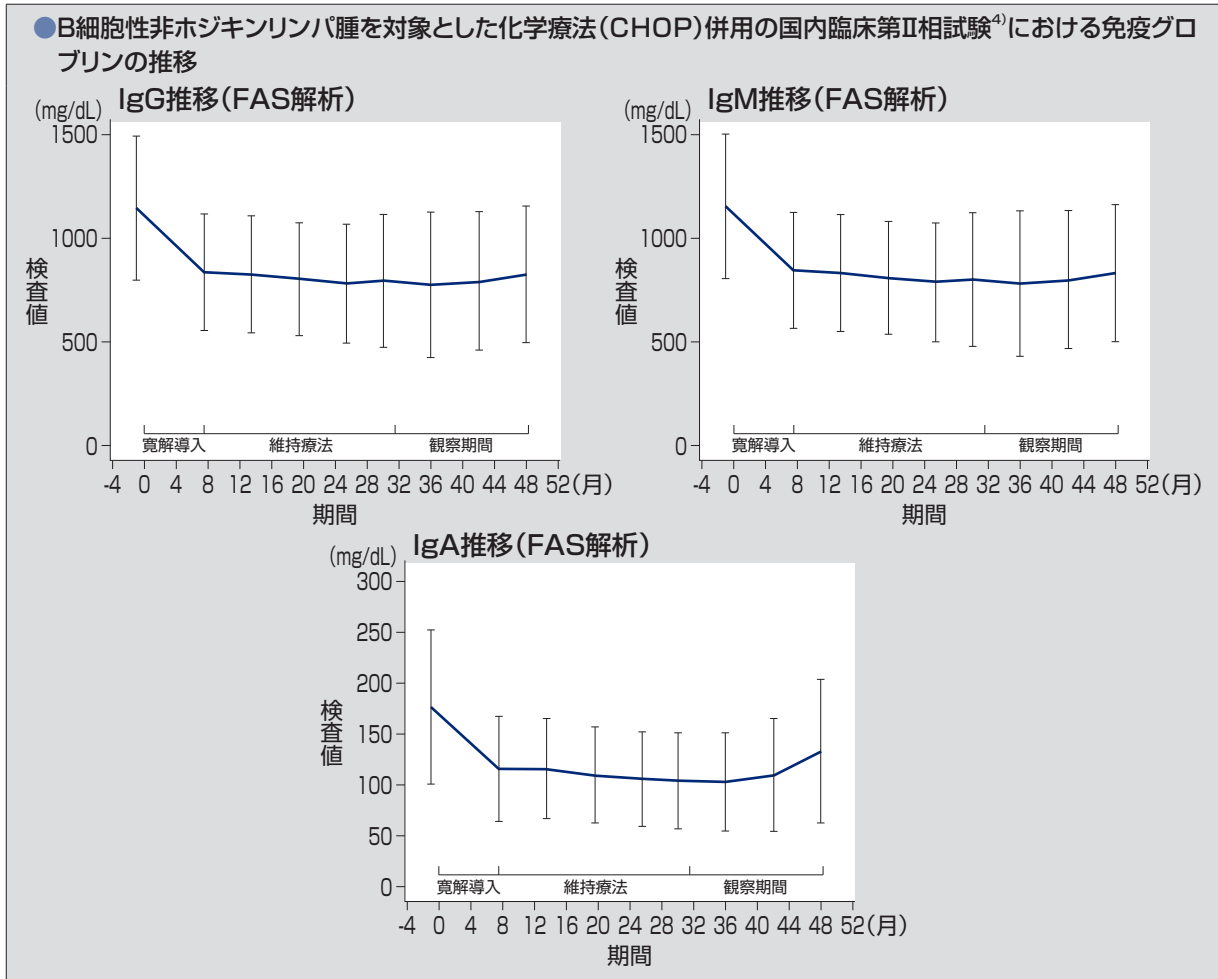
関連情報：末梢血リンパ球・免疫グロブリンの減少について

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³⁾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。

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。

【参 考】

B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした化学療法(CHOP：cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine、prednisolone/prednisone/methylprednisolone)併用の国内臨床第Ⅱ相試験⁴⁾における免疫グロブリンの推移は以下に示すとおりでした。



- 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-②感染症」(P22)もご熟読ください。

◆重篤な骨髄機能低下のある患者

重篤な骨髄機能低下の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。

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

◆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

B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした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⁵⁾。

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3.4版)」(2021年5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型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪」(P23)もご熟読ください。

◆心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

他疾患に対する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⁶⁾。

- 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-⑧その他」(P30)もご熟読ください。

◆肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

他疾患に対する海外での臨床試験や市販後の使用において、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、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では、肺機能障害を合併しているか又は既往のある患者では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⁷⁾。

- 十分注意して経過を観察してください。

◆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。

- 本剤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-⑧その他」(P30)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。

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3.4版)」(2021年5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・血清免疫グロブリン(IgG、IgA、IgM)・Al-P・AST・ALT・LDH・BUN・クレアチニン・尿酸・電解質(Na、K、Cl)・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
呼吸機能検査	[SpO ₂ 、PaO ₂]* 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]* ²
結核検査	曝露歴の問診、ツベルクリン検査、IFN γ 分泌測定検査、胸部CT検査* ³ 、喀痰検査等

【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]
血液生化学的検査	[血清免疫グロブリン(IgG、IgA、IgM)・電解質(Na、K、Cl)]
尿検査	[蛋白・糖・潜血]
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]* ²

*1：心機能、肺機能、呼吸器機能障害が疑われる場合に検査を行ってください。

*2：検査実施済みの場合は結果を再確認してください。

*3：必要に応じて実施してください。

#：HBV、HCVの各種抗原、抗体検査

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。

本剤投与期間中及び投与後は患者の状態を十分に観察してください。

本剤投与後重篤なニューモシスチス肺炎を発現した症例が報告されていることから、リスクの高い患者ではST合剤を予防投与するなど、必要に応じて、適切な予防措置を検討してください(「感染症」(P22)参照)。

伝達性海綿状脳症(TSE)について

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(フェツイン、ウシ胎児血清)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。なお、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ありません。

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」(P19~30)もご熟読ください。

視神経脊髄炎スペクトラム障害(NMOSD)再発の可能性について

本剤導入直後において、NMOSDの再発が起こる可能性があるとの報告があります⁸⁾。

ワクチン接種について

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。

◆不活化ワクチンの接種について

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、リツキサンなどの抗体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。

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ので、本剤治療時のワクチン接種時期にご留意ください。ワクチン接種を行う場合にはリツキサン初回投与の少なくとも4週間前までにワクチンの接種完了をご考慮ください。

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¹⁰⁾。]

【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、本剤投与中及び投与後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。詳細につきましては担当MRまでご連絡ください。

- 視神経脊髄炎スペクトラム障害(NMOSD)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。

導入治療

→ 導入治療では体表面積あたりの用量を投与します。

体表面積からリツキサンの必要量〔リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 〕を無菌下に取り出し、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。

維持治療

→ 維持治療では体表面積によらず固定用量を投与します。

リツキサンの必要量〔リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量 $1,000\text{mg}/\text{body}$ 〕を無菌下に取り出し、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。

リツキシマブ最終濃度 $1\sim 4\text{mg}/\text{mL}$

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なしてください。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 リツキサンを希釈するために必要な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 $1\sim 4\text{mg}/\text{mL}$ 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。

前投与 (Premedication) について

前投与の必要性

本剤の投与に関連して、初回投与中から投与開始24時間以内にinfusion reactionが頻発します。

視神経脊髄炎又は視神経脊髄炎スペクトラム障害患者を対象とした国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験^{1, 2)}では、本剤投与群で19例中7例(36.8%)に18件のinfusion reactionが認められました(P35参照)。

なお、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。

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、本剤の**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。

- 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-①」(P20～21)
 - ・「Infusion reactionの発現傾向について」(P35)

【参 考】

視神経脊髄炎又は視神経脊髄炎スペクトラム障害患者を対象とした国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験^{1, 2)}では、リツキシマブ投与約30分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤によるinfusion reactionの予防が行われました。

- 解熱鎮痛剤：アセトアミノフェン400mg 等
- 抗ヒスタミン剤：*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩2mg 等

リツキサンの投与について

1 導入治療及び維持治療の初回投与時～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。

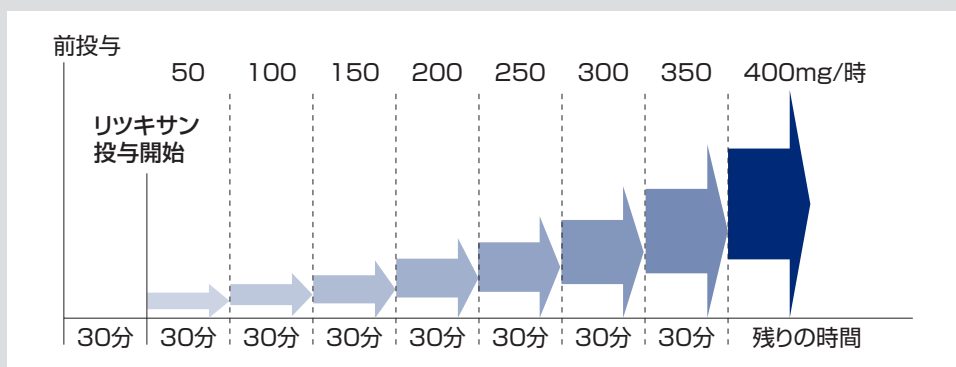
急速静注、静脈内大量投与及び皮下投与、筋肉内投与等、静脈以外の経路による投与はしないでください。

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、投与の中断も考慮**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。

6. 用法及び用量(抜粋)

(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。

2 導入治療及び維持治療の2回目以降の投与時の注意

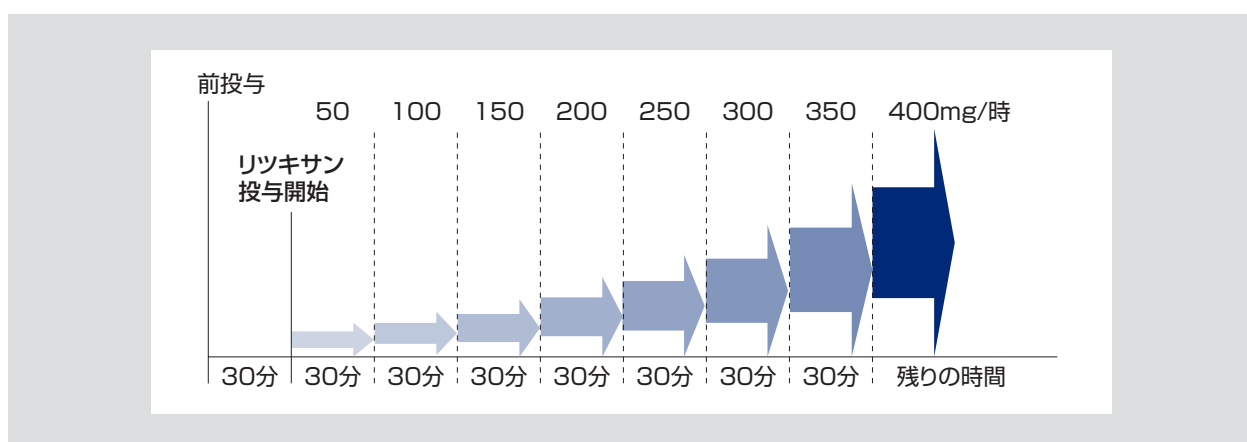
・2回目以降の投与前にも臨床検査等を実施し、患者の状態を確認してから投与を決定してください。

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。

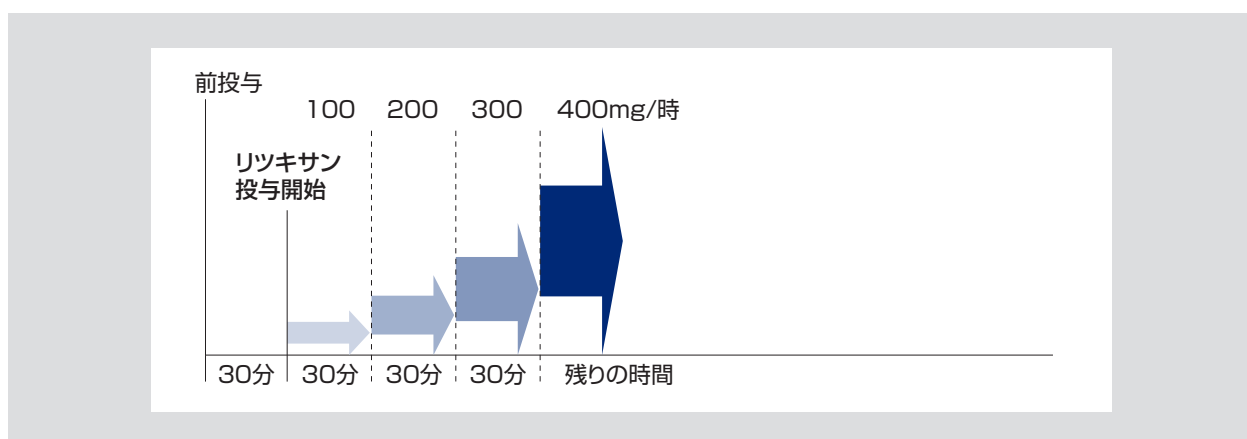
注入速度：2回目以降の注入開始速度は**初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合**、100mg/時まで上げて開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができます。

なお、維持治療を6ヵ月毎に繰り返す場合、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してください。

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



→ 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。

6. 用法及び用量(抜粋)

〈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。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

7.3 視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防

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。

3 維持治療について

- ・維持治療では体表面積によらず**固定用量(1,000mg/body)**を投与してください。
- ・導入治療と同様に、維持治療1回目の投与はできるかぎり入院で実施してください。
- ・維持治療も導入治療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。
- ・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**してください。

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：本剤の維持治療1回目の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。

維持治療2回目の注入開始速度は、**維持治療1回目の投与時に副作用がなかった場合、あるいはあっても軽微であった場合は、100mg/時まで上げて開始**できます。

- 導入治療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。このような患者に維持治療を実施する場合は、アレルギー、過敏反応等が発現するおそれがあります。
- 本剤の継続投与によりBリンパ球の枯渇期間が持続します。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、自覚症状の観察を慎重に行い、副作用の発現に対して特にご注意ください。

【参 考】視神経脊髄炎又は視神経脊髄炎スペクトラム障害患者を対象とした国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験^{1, 2)}における維持治療の用法及び用量の設定根拠

本剤によるB細胞枯渇持続時間は6ヵ月以上保たれるものの12ヵ月持続しない例も多いことから、当該試験では導入治療の本剤初回投与6ヵ月、12ヵ月後の再投与(維持治療)が設定されました。

なお、維持治療における本剤1回目の投与は、導入治療の初回投与日を起点とした6ヵ月または12ヵ月後の規定日の-7~14日の範囲で行い、2回目の投与は、維持治療における1回目の投与から14日後の±2日の間で行うことが規定されていました。

注射回数	導入治療					維持治療					
	初回	2回目	3回目	4回目	...	5回目	6回目*	...	7回目	8回目*	...
週	0週	1週	2週	3週	...	24週	26週	...	48週	50週	...
許容範囲(日)						-7 ~ +14	-2 ~ +2		-7 ~ +14	-2 ~ +2	

*維持治療としての本剤2回目投与は、維持治療における1回目投与日を起点とし14日目±2日の間で行う。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

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。

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	感染症	P22
3	B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、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	間質性肺炎	P27
7	進行性多巣性白質脳症 (PML)	P28
8	その他	P30
	肝機能障害、黄疸	
	心障害	
	腎障害	
	消化管穿孔・閉塞	
	血圧下降	
	可逆性後白質脳症症候群(RPLS)等の脳神経症状	

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」(P35)もあわせてご熟読ください。

発現状況

視神経脊髄炎又は視神経脊髄炎スペクトラム障害患者を対象とした国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験^{1, 2)}では、本剤投与群で19例中7例(36.8%)に18件のinfusion reactionが認められました(非重篤、Grade 2が1件、他Grade 1)。

国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験^{1, 2)}において投与量増加によりinfusion reactionの発現率や重症度が高まる傾向は見られませんでした。

【参 考】

B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象としたリツキサン単剤による国内臨床第Ⅱ相試験¹⁾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、Grade 3以上の非血液毒性は5件(疼痛、血圧上昇、悪寒、虚脱感、多汗、各1件)でした。

発現時期

Infusion reactionの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」(P35)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。

→ 臨床上的症状は過敏症、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?」(P48)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。

- 心機能障害を有する患者及びその既往歴がある患者
- 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断することも考慮してください。

本剤の中断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再開してください。

（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等の投与

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 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」(P7)もご熟読ください。

発現状況

視神経脊髄炎又は視神経脊髄炎スペクトラム障害患者を対象とした国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験^{1, 2)}では、本剤投与群で19例中14例(73.7%)で感染症が認められ、そのうち1例(5.3%)がGrade 3の感染症(爪感染)で重篤な有害事象として報告されています。その他はすべてGrade 1又はGrade 2で、本剤群で2例以上に認められた感染症は、上咽頭炎が6例(31.6%)、咽頭炎が4例(21.1%)、結膜炎、膀胱炎が各2例(10.5%)でした。

【参 考】

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)。

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、感染症は投与開始から3年の間に発現しており、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及び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」(P7)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。

※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。

③ B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、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」(P8)もご熟読ください。

発現状況

視神経脊髄炎又は視神経脊髄炎スペクトラム障害患者を対象とした国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験^{1, 2)}では、B型肝炎ウイルスに感染してい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(参考データ)

B細胞性非ホジキンリンパ腫患者を中心とした国内での使用において、本剤の投与による劇症肝炎、重篤な肝炎、肝不全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3.4版)」(2021年5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

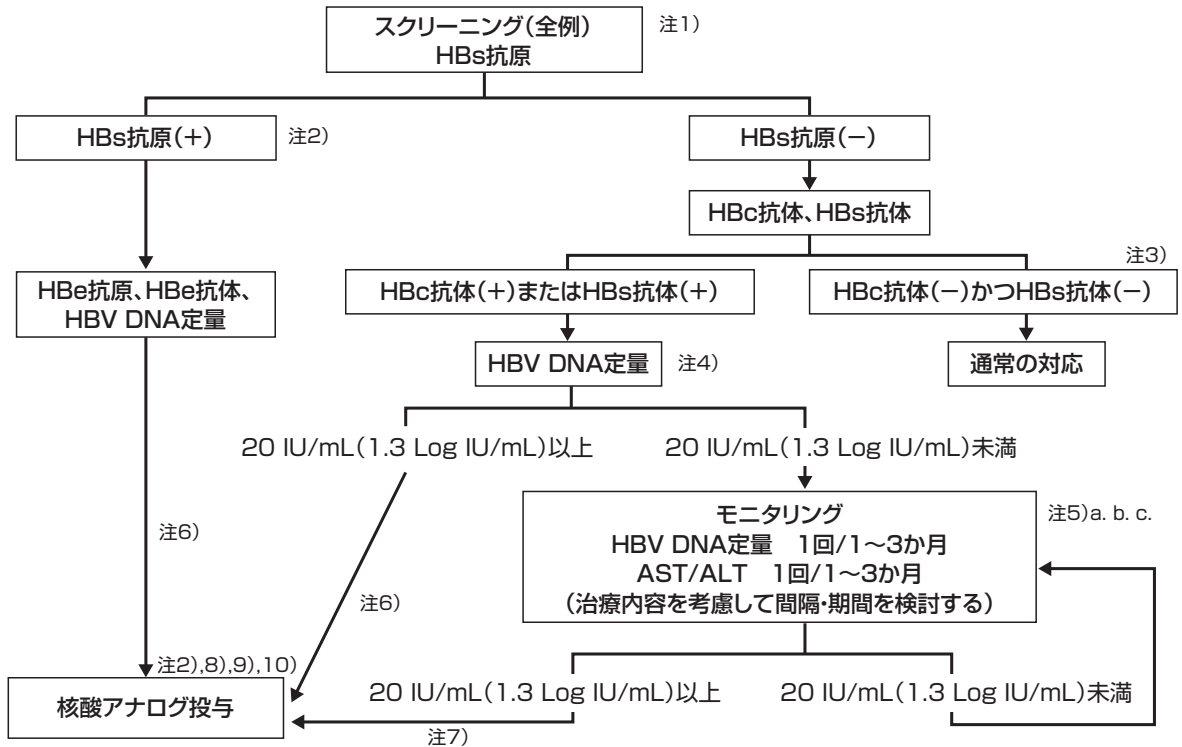
B型肝炎の発症又は増悪が認められた場合は肝臓専門医に相談するなどの対応もご検討ください。

【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3.4版)」2021年5月, P78-80)

https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b(2021年12月参照)



〈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抗体未測定の場合、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・オビマツズマブ(±ステロイド)、フルダラビ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か月ごととのHBV DNA量測定を推奨するが、治療内容に応じて高感度HBs抗原測定(感度 0.005 IU/mL)で代用することを考慮する。

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。ことに、ウイルス量が多い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イ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)の場合は、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、ご参考いただく際には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

視神経脊髄炎又は視神経脊髄炎スペクトラム障害患者を対象とした国内臨床第II/III相試験^{1, 2)}においてはGrade 3以上又は重篤な皮膚粘膜症状の発現が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)。

発現時期(参考データ)

B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした市販後の使用において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、本剤の投与による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」(P36)参照）。

発現状況

視神経脊髄炎又は視神経脊髄炎スペクトラム障害患者を対象とした国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験^{1, 2)}では、本剤投与群で19例中1例(5.3%)にGrade 3の白血球数減少及び好中球数減少が認められています。

【参 考】

低悪性度リンパ腫を対象としたリツキサン単剤による国内の臨床第Ⅱ相試験¹²⁾の投与症例90例中、Grade 3以上の好中球減少が18例(20.0%)、白血球減少が14例(15.6%)、血小板減少が3例(3.3%)に認められ、中・高悪性度B細胞リンパ腫を対象としたリツキサン単剤による国内臨床第Ⅱ相試験¹³⁾の投与症例67例中、Grade 3以上の好中球減少が11例(16.4%)、白血球減少が5例(7.5%)に認められました。

また、B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした市販後の使用成績調査の投与症例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(参考データ)

- B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内外の市販後の使用において、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。
- B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした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。
- B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした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、血液毒性が発現及び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。

- 重篤な骨髓機能低下のある患者（「特に注意を要する患者」(P8)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 間質性肺炎

軽度及び中等度の間質性肺炎を合併する全身性強皮症患者に本剤を投与する場合、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してください。また、重度の間質性肺炎を有する全身性強皮症患者の場合、症状が悪化するおそれがあるので、本剤を投与しないでください。

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

視神経脊髄炎又は視神経脊髄炎スペクトラム障害患者を対象とした国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験^{1, 2)}においては発現が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、また、65歳以上が120例を占めています(2021年11月17日現在)。

発現時期(参考データ)

B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした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おり、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。

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先ず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

視神経脊髄炎又は視神経脊髄炎スペクトラム障害患者を対象とした国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験^{1, 2)}においては発現が認められていません。

【参 考】

- 2021年11月17日現在、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法のない疾患であり、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。
- 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¹⁴⁾。
- 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¹⁵⁾。

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.

発現時期(参考データ)

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}。

*1：国内未承認

*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、リツキシマブ最終投与から12ヵ月以内に診断されている。」と記載されています。

発現機序

免疫抑制剤など免疫に影響を及ぼす薬剤の投与などが要因となり、健康人の80%が潜在的に保有しているJCウイルス(ポリオーマウイルス)の活性化により発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 その他

B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした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。

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、心障害を発現した症例が報告されています。不整脈、狭心症、心筋梗塞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。

腎障害

本剤の投与により、腎障害を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。

消化管穿孔・閉塞

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。

血圧下降

本剤の投与により、血圧下降を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。

可逆性後白質脳症症候群(RPLS)等の脳神経症状

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、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。

副作用及び臨床検査値異常の発現状況

国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験(RIN-1試験^{1,2)})の概要

国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験(RIN-1試験)の概要について、以下にお示します(試験の詳細はP39参照)。

試験番号	相	対象患者	治療	登録例数	主要評価項目
RIN-1	Ⅱ/Ⅲ	16歳以上80歳以下で、抗AQP-4抗体陽性(過去に陽性だった患者を含む)の視神経脊髄炎又は視神経脊髄炎スペクトラム障害の患者	【導入治療*】 リツキサン又はプラセボ* ¹ 【維持治療*】 リツキサン又はプラセボ* ² ※プレドニゾロンを併用し、漸減投与する。	38例	割付時から初回再発* ³ までの期間

AQP-4、アクアポリン-4

*1: 1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注

*2: 24週後及び48週後に1回量1,000mg/bodyを2週間間隔で2回点滴静注

*3: 再発の定義はP40に記載

国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験(RIN-1試験^{1,2)})の安全性について

国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験(RIN-1試験)で発現した副作用の発現割合はリツキサン群で89.5%(17/19例)、プラセボ群で63.2%(12/19例)でした。いずれかの群で2例以上に発現した副作用は以下のとおりでした。

例数(%)

項目		リツキサン群				プラセボ群			
器官別大分類 (MedDRA ver. 21.1)	基本語 (MedDRA ver. 21.1)	全 Grade	Grade別			全 Grade	Grade別		
			1	2	3		1	2	3
感染症および 寄生虫症	全事象	10 (52.6)	8 (42.1)	1 (5.3)	1 (5.3)	8 (42.1)	7 (36.8)	1 (5.3)	0
	咽頭炎	2 (10.5)	2 (10.5)	0	0	0	0	0	0
	気管支炎	0	0	0	0	2 (10.5)	2 (10.5)	0	0
	結膜炎	2 (10.5)	2 (10.5)	0	0	0	0	0	0
	上咽頭炎	5 (26.3)	5 (26.3)	0	0	4 (21.1)	4 (21.1)	0	0
	蜂巣炎	2 (10.5)	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0	0
	膀胱炎	2 (10.5)	2 (10.5)	0	0	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0
神経系障害	全事象	4 (21.1)	4 (21.1)	0	0	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0
	頭痛	2 (10.5)	2 (10.5)	0	0	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0
呼吸器、胸郭 および縦隔障害	全事象	2 (10.5)	2 (10.5)	0	0	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0
	上気道の炎症	2 (10.5)	2 (10.5)	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	全事象	3 (15.8)	3 (15.8)	0	0	5 (26.3)	4 (21.1)	1 (5.3)	0
	下痢	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	4 (21.1)	4 (21.1)	0	0
	口内炎	0	0	0	0	2 (10.5)	1 (5.3)	1 (5.3)	0
一般・全身障害 および投与部位の 状態	全事象	2 (10.5)	2 (10.5)	0	0	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0
	発熱	2 (10.5)	2 (10.5)	0	0	0	0	0	0

項目		リツキササン群				プラセボ群			
器官別大分類 (MedDRA ver. 21.1)	基本語 (MedDRA ver. 21.1)	全 Grade	Grade別			全 Grade	Grade別		
			1	2	3		1	2	3
臨床検査	全事象	2 (10.5)	1 (5.3)	0	1 (5.3)	3 (15.8)	3 (15.8)	0	0
	リンパ球数減少	2 (10.5)	2 (10.5)	0	0	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0
傷害、中毒および 処置合併症	全事象	7 (36.8)	6 (31.6)	1 (5.3)	0	0	0	0	0
	注入に伴う反応	7 (36.8)	6 (31.6)	1 (5.3)	0	0	0	0	0

【参 考】

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にリツキサン単剤を1回量375mg/m²にて1週間間隔で4回点滴静注した国内臨床第II相試験(IDEA-C2B8試験)における副作用¹⁾

視神経脊髄炎又は視神経脊髄炎スペクトラム障害患者を対象とした国内臨床第II/III相試験^{1, 2)}は投与症例数が限られるため、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を以下にお示しします。

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。

※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)

【参 考】

未治療のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした国内臨床第II相試験(IDEC-C2B8-L7試験)における第1サイクル(高濃度(4mg/mL)投与)の副作用¹⁷⁾

視神経脊髄炎又は視神経脊髄炎スペクトラム障害患者を対象とした国内臨床第II/III相試験^{1, 2)}は、低濃度(1mg/mL)に調製したため、高濃度(4mg/mL)投与時の安全性の結果をお示しします。

調査症例数	32例
副作用の発現症例数	25例
副作用の発現件数	99件
副作用の発現率	78.1%

副作用の種類	例数(%)	
	全Grade*	Grade 3-5*
胃腸障害	4(12.5)	0
悪心	2 (6.3)	0
胃炎	1 (3.1)	0
口唇そう痒症	1 (3.1)	0
口唇腫脹	1 (3.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5(15.6)	0
発熱	2 (6.3)	0
浮腫	1 (3.1)	0
倦怠感	1 (3.1)	0
口渇	1 (3.1)	0
感染症および寄生虫症	2 (6.3)	0
上気道感染	1 (3.1)	0
蜂巣炎	1 (3.1)	0
血液およびリンパ系障害	3 (9.4)	3 (9.4)
発熱性好中球減少症	3 (9.4)	3 (9.4)
血管障害	8(25.0)	0
高血圧	5(15.6)	0
潮紅	2 (6.3)	0
ほてり	1 (3.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7(21.9)	0
口腔咽頭不快感	3 (9.4)	0
鼻閉	2 (6.3)	0
しゃっくり	1 (3.1)	0
喉頭痛	1 (3.1)	0
咳嗽	1 (3.1)	0
鼻漏	1 (3.1)	0
心臓障害	1 (3.1)	0
上室性不整脈	1 (3.1)	0
神経系障害	2 (6.3)	0
頭痛	2 (6.3)	0
代謝および栄養障害	3 (9.4)	0
食欲減退	2 (6.3)	0
脱水	1 (3.1)	0
皮膚および皮下組織障害	10(31.3)	0
そう痒症	5(15.6)	0
紅斑	2 (6.3)	0
発疹	2 (6.3)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (3.1)	0
臨床検査	19(59.4)	19(59.4)
好中球数減少	19(59.4)	19(59.4)
白血球数減少	18(56.3)	18(56.3)
リンパ球数減少	5(15.6)	4(12.5)
CD4リンパ球減少	1 (3.1)	1 (3.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.1)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.1)	0
血中ビリルビン増加	1 (3.1)	0

MedDRA(ver20.1)による読替えを行い集計した。

*効果・安全性評価委員会判定。

Infusion reactionの発現傾向について

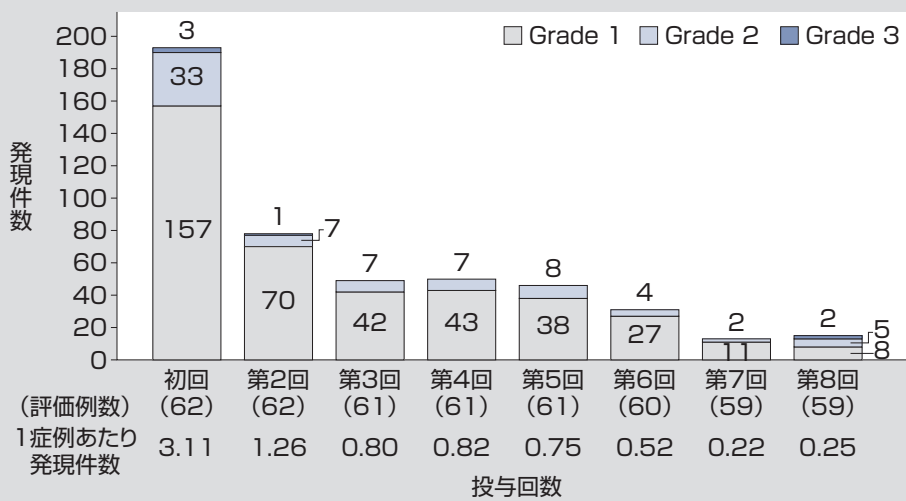
投与回数毎のinfusion reaction

視神経脊髄炎又は視神経脊髄炎スペクトラム障害患者を対象とした国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験^{1, 2)}では、本剤投与群で19例中7例(36.8%)に18件のinfusion reactionが認められました。発現時期は導入治療で、1サイクル目の1回目が7件、2回目が4件、4回目が1件でした。維持治療では、1サイクル目の1回目が1件、2回目が1件、2サイクル目の1回目が1件、2回目が3件でした(infusion reactionの発現状況については「特に注意を要する副作用とその対策-①」(P20)参照)。

(参考：B細胞性非ホジキンリンパ腫のデータより)

B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした化学療法(CHOP)併用の国内臨床第Ⅱ相試験¹⁸⁾において、62例全例にinfusion reactionと思われる非血液毒性が発現しました。これらの非血液毒性は初回投与時に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。

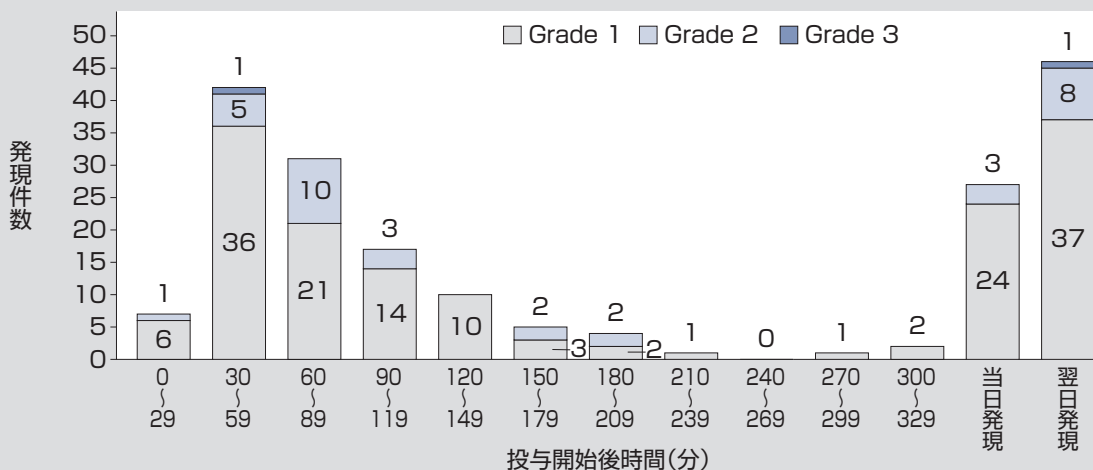
● B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験¹⁸⁾におけるinfusion reactionの発現件数(投与回別集計)



承認時評価資料

また、B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした化学療法(CHOP)併用の国内臨床第Ⅱ相試験¹⁸⁾ならびにこれまで実施された臨床試験等において、初回投与時における投与開始からの経過時間でみると、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¹⁸⁾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)



承認時評価資料

6. 用法及び用量(抜粋)

〈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。

血液毒性について

【参 考】

CD20陽性B細胞性非ホジキンリンパ腫承認時

低悪性度又はろ泡性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にリツキサン単剤を1回量375mg/m²にて1週間間隔で4回点滴静注した国内臨床第Ⅱ相試験¹⁹⁾において、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/μL未満の白血球減少15.6%)、好中球減少50例(55.6%、1,000/μL未満の好中球減少20.0%)、血小板減少14例(15.6%、5万/μL未満の血小板減少3.3%)等でした。

低悪性度リンパ腫に対する国内臨床第Ⅱ相試験¹⁹⁾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 /μL (900~3,900 /μL)	12.5日 (1~266日)	13日 (3~125日)
好中球減少	1,370 /μL (250~1,980 /μL)	29.5日 (1~266日)	14日 (3~154日)
血小板減少	6.75万 /μL (2万~9.9万 /μL)	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。

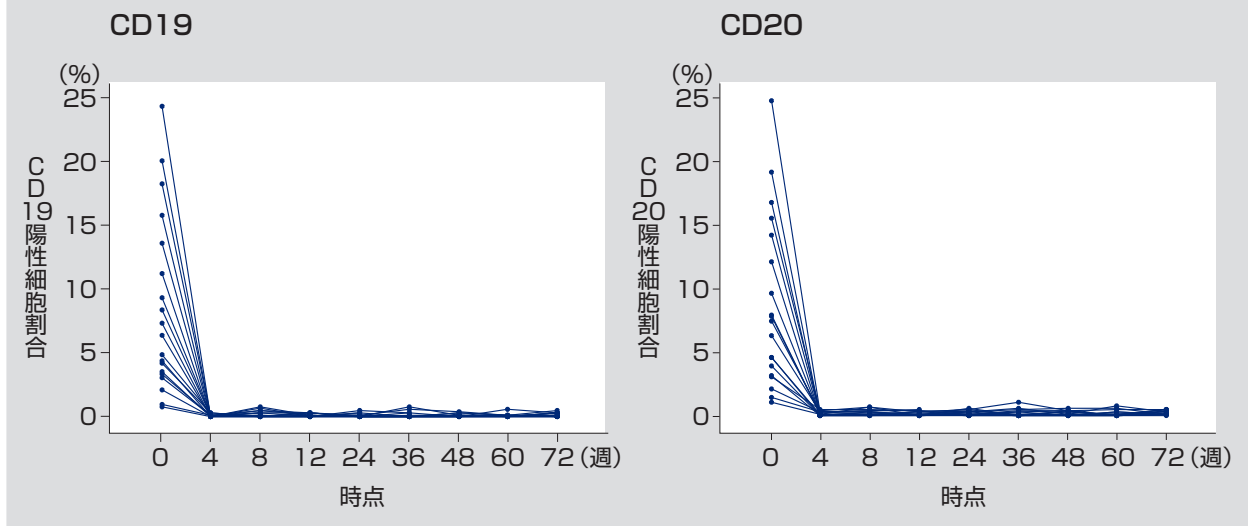
本剤の好中球減少や血小板減少の発現メカニズムは、抗原抗体反応を介したBリンパ球の傷害とそれに続く一連の免疫応答にFc受容体を有する好中球や血小板等が巻き込まれ、消費されるために発現すると推定されています。特に血液中や骨髄中に腫瘍性B細胞が多い場合、Bリンパ球傷害が急激に進むため、高度の好中球減少や血小板減少が発現しやすくなります。

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。

B細胞の推移について

視神経脊髄炎又は視神経脊髄炎スペクトラム障害患者を対象とした国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験¹⁾において、プラセボ群では全リンパ球中のB細胞(CD19陽性細胞及びCD20陽性細胞)割合の推移に一定の傾向は認められませんでした。リツキサン群では、導入治療での初回の本剤投与後、CD19陽性細胞及びCD20陽性細胞割合は速やかに低下し、維持治療における6ヵ月毎の本剤投与後、最終評価時までの約18ヵ月間(最終投与から約6ヵ月間)に渡り、枯渇状態を維持しました。

- 視神経脊髄炎又は視神経脊髄炎スペクトラム障害患者を対象とした国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験¹⁾におけるリツキサンの全リンパ球数中のCD19陽性細胞及びCD20陽性細胞割合(%)の推移



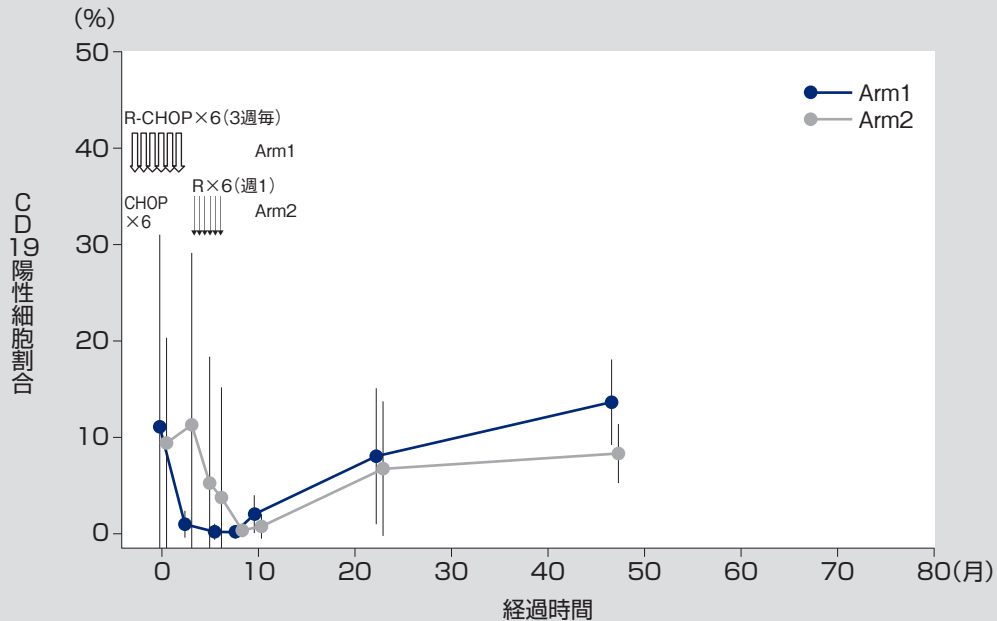
本剤を長期的に繰り返し投与されることが想定されるため、B細胞の枯渇状態が長期に渡ることへのリスクが考えられます。また、本剤の投与中止後もB細胞数の減少が長期間持続すると考えられることから、投与中止後においても感染症等の発現に注意して観察を行ってください。

承認時評価資料

(参考：未治療indolent B細胞性リンパ腫のデータより)

未治療indolent B細胞性リンパ腫患者を対象とした国内臨床第II相試験(IDEA-C2B8-4試験)²⁰⁾において、本剤投与中止後の全リンパ球数中のB細胞(CD19陽性細胞)割合の推移をお示します。本剤投与後、CD19陽性細胞割合の低下が認められました。

●未治療indolent B細胞性リンパ腫患者を対象とした国内臨床第II相試験²⁰⁾における本剤投与前から最終観察時期までの全リンパ球数中のCD19陽性細胞割合(%)の推移(n=69)



平均値±標準偏差

Arm1：CHOP療法の各サイクル開始2日前に本剤375mg/m²を投与し、これを6サイクル繰り返す併用方法

Arm2：CHOP療法6サイクル終了1ヵ月後より、本剤375mg/m²を週1回、6回投与する逐次併用方法

承認時評価資料

また、評価対象例69例中、最終観察時期(追跡調査期間：6年)までの間で、B細胞の枯渇後に投与前の数値以上への回復が確認された症例32例において、本剤の最終投与前からのB細胞の枯渇*が確認できた期間(平均値)は155.5日、B細胞の投与前の数値以上への回復が確認された時点までの期間(平均値)は353.8日でした。

●未治療indolent B細胞性リンパ腫患者を対象とした国内臨床第II相試験²⁰⁾における本剤の最終投与前からのB細胞減少作用の持続期間(n=32)

単位：日

	平均値±標準偏差	中央値(最小値、最大値)
B細胞の枯渇*が確認できた期間	155.5±70.8	129.5(12, 337)
B細胞の投与前の数値以上への回復が確認された時点までの期間	353.8±154.9	351(112, 884)

承認時評価資料

※：「B細胞の枯渇期間」をCD19陽性細胞割合が1%未満の期間と設定した。

6. 用法及び用量(抜粋)

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

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

■ 国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験 (RIN-1試験、視神経脊髄炎又は視神経脊髄炎スペクトラム障害患者)^{1, 2)}

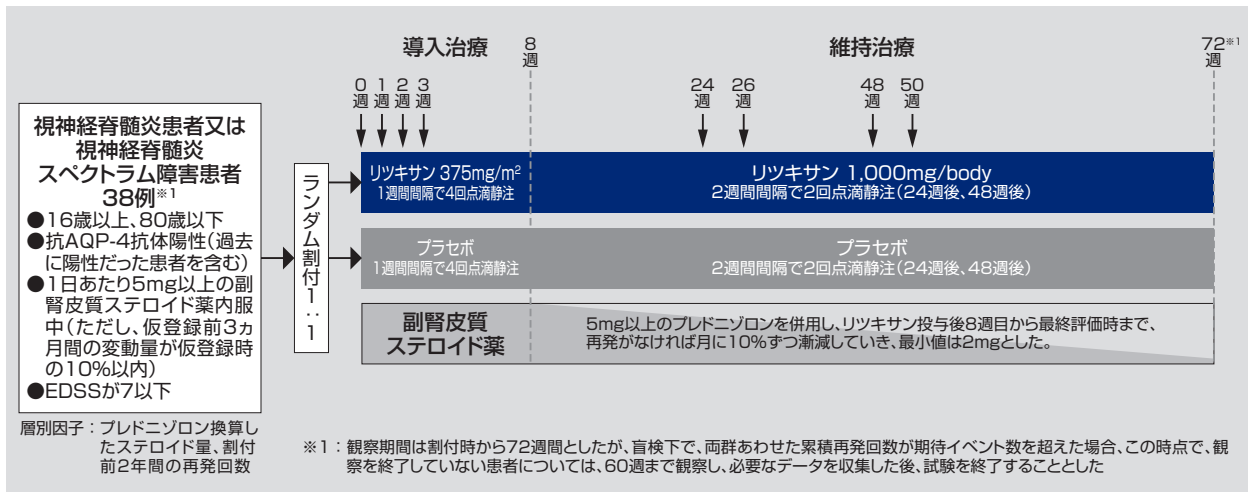
1) IDEC-C2B8視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防国内臨床試験の概要(承認時評価資料)
2) Tahara M et al : Lancet Neurol 19(4) : 298-306, 2020

(1) 目的

抗アクアポリン-4 (AQP-4) 抗体陽性(過去に陽性だった患者を含む)の視神経脊髄炎又は視神経脊髄炎スペクトラム障害の患者を対象として再発予防治療におけるリツキサンの有効性及び安全性をプラセボとの比較において評価する。

(2) 試験デザイン

本試験は、多施設共同、プラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験で、導入治療と維持治療から構成され、観察期間はランダム割付日から72週間^{*1}とした。



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

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

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

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

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

例)メチルプレドニゾロン12mgは、15mg(プレドニゾロン換算量)となる。

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

減量の順番、プレドニゾロン換算(mg)

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

(3)対象患者

16歳以上80歳以下で、抗AQP-4抗体陽性(過去に陽性だった患者を含む)の視神経脊髄炎又は視神経脊髄炎スペクトラム障害の患者^{注)}38例(有効性解析対象、安全性解析対象いずれも38例)

注)2006年の視神経脊髄炎の診断基準または2007年の視神経脊髄炎スペクトラムの基準に基づくNMOSD患者が対象とされた。主要臨床症候が最後野症候群又は脳に関する症候のいずれかを有する抗AQP-4抗体陽性のNMOSD患者の情報は得られていない。

1)主な選択基準

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

2)主な除外基準

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

(4)評価項目

主要評価項目 : 割付時から初回再発^{※3)}までの期間

副次評価項目 : ベースラインからのEDSS^{※2)}の変化量、ベースラインからのQOSI^{※4)}の変化量、ステロイド薬減量率 等

安全性評価項目 : 有害事象、重症度、転帰 等

※2 : EDSS : Kurtzke's expanded disability status scale(総合障害度評価尺度)。視神経脊髄炎患者の身体障害度の評価に汎用されている評価尺度。0から10まで0.5刻みで評価される。スコアが高いほど神経障害がより悪化していることを示す(別添③-EDSS(総合障害度評価尺度)(P54)参照)。

※3 : 再発に関する定義

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

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

ただし、視神経炎の再発は、以下の1)~3)すべて満たす患者とした。

- 1)眼科的診察(視力、視野検査、中心フリッカー値 等)での新たな異常
- 2)MRI(新しいT2又はGd造影病変)、又は電気生理学的検査(視覚誘発電位)のいずれかによる客観的な異常
- 3)患者により報告された症状又は新たに生じた症状の原因が視神経炎によると思われるもの

※4 : QOSI : Quantification of optic nerve and spinal cord impairment(定量的視神経・脊髄障害度)。0から69までの範囲で評価される。スコアが高いほど視神経及び脊髄障害と関連が高いことを示す(別添④-QOSI(定量的視神経・脊髄障害度)(P56)参照)。

(5)解析計画

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

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

各評価項目の検定方法を以下に示す。

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

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

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

患者背景

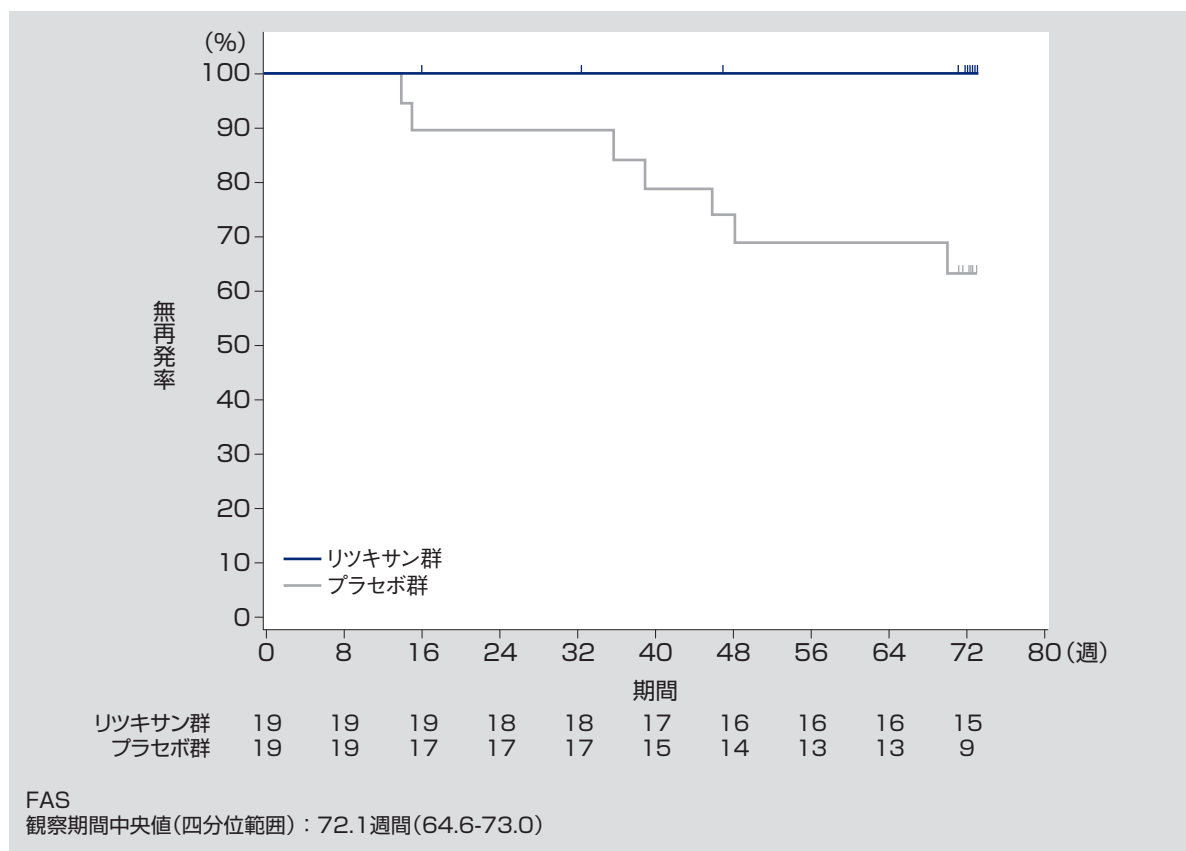
項目	リツキサン群 (n=19)	プラセボ群 (n=19)
性別		
男性	2例(10.5%)	0例(0.0%)
女性	17例(89.5%)	19例(100.0%)
同意取得時年齢(歳)		
中央値(範囲)	53.0(23-78)	47.0(32-78)
NMOSDの発症年齢(歳)		
中央値(範囲)	46.0(21-68)	45.0(21-63)
罹病期間(月)		
中央値(範囲)	119.0(6-229)	80.0(5-409)
割付前2年間の再発の有無		
なし	7例(36.8%)	8例(42.1%)
あり	12例(63.2%)	11例(57.9%)
割付前2年間の再発回数		
平均値(範囲)	1.5(0-8)	0.9(0-5)
併用ステロイド薬の投与量(プレドニゾン換算)		
5~10mg/日	5例(26.3%)	6例(31.6%)
11~20mg/日	10例(52.6%)	9例(47.4%)
21~30mg/日	4例(21.1%)	4例(21.1%)
EDSS		
中央値(範囲)	3.50(0-6.5)	4.00(1-7)
QOSI(合計スコア)		
中央値(範囲)	11.0(0-26)	6.0(1-33)
抗AQP-4抗体(抗体価)		
平均値(標準偏差)	14.08(14.64)	14.24(16.67)
中央値(範囲)	4.50(1.5-40)	3.20(1.5-40)

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

(6)有効性

1)割付時から初回再発までの期間[主要評価項目]

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



2)ベースラインからのEDSSの変化量[副次評価項目](参考情報)

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

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

FAS

3)ベースラインからのQOSIの変化量[副次評価項目](参考情報)

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

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

FAS

4)ステロイド薬減量率[副次評価項目](参考情報)

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

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

FAS

(7)有害事象

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

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

例数(%)

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

注)同一症例で認められた事象を含む

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

※1：a~dそれぞれ同一症例

◆調製について

Q 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、国内臨床第Ⅱ相試験 (IDEC-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 (第1サイクルに本剤を4mg/mLで投与した際の安全性プロファイルはP34参照)。

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、希釈濃度と点滴静注速度にご注意ください。

Q 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。)

◆投与方法・治療について

Q 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。

Q 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³⁾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。

Q 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。

Q 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。

Q 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。

Q 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。このような場合にも、患者の状態を十分に観察してください。

Q 点滴漏れに対する対処法は？

A リツキサンは、本質的に免疫グロブリン製剤であること、 $\text{pH}6.5\pm 0.3$ 、浸透圧比は約1に調整されていることから、従来の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 Agency²¹⁾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nonvesicant（非壊死性）に分類されます。

◆安全性について

Q 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。

Q 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²²⁾。

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、リツキサン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、リツキサン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、リツキサン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²³⁾。

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)。

Q 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？

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^{22, 23)}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。

Q B型肝炎再活性化予防のためのガイドラインなどがありますか？

A 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3.4版)」(2021年5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)。

Q 潜在性結核(LTBI)の患者さんへはどのような対応が必要でしょうか？

A リツキサンを含めた生物学的製剤の使用により、結核の再活性化リスクが上がる事が報告されています²⁴⁾。そのため、結核発症リスクが高い患者さんに対しては、日本結核病学会より発刊されている「結核診療ガイドライン改訂第3版」(2015年3月改訂)、及び「潜在性結核感染症治療レジメンの見直し²⁵⁾」(2019年9月改訂)をご参照の上、LTBI治療のご検討をお願い致します。

Q 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。詳細は「進行性多巣性白質脳症(PML)診療ガイドライン2020²⁶⁾」をご参照の上、PML治療のご検討をお願い致します。



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？



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：リツキサン投与開始から発現までの期間（発現時期が判明している554例のデータ）

*3：肝炎ウイルス感染を除きます。



ニューモシスチス肺炎の発現時期に一定の傾向は認められますか？



一定の傾向は認められておりません。本剤投与後重篤なニューモシスチス肺炎を発現した症例100例（転帰：回復 45例、軽快 18例、未回復 1例、死亡 21例、不明 15例）のうち、発現日までの期間が算出できる42例における発現時期中央値は87日（範囲14日～1,653日）でした。感染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（2021年11月17日現在）。



結核の発現時期に一定の傾向は認められますか？



一定の傾向は認められておりません。本剤投与後に重篤な結核を発現した症例7例（転帰：回復・軽快 6例、未回復 1例）のうち、発現日までの期間が算出できる5例における発現時期中央値は114日（範囲7日～229日）でした。結核の曝露歴・既往歴のある患者、IFN γ 遊離試験（interferon-gamma release assays：IRGA）陽性の患者などでは、潜在性結核の治療のための抗結核薬投与などを検討してください。



感染症の予防として、どのような対策がありますか？



多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン（2017）²⁷⁾には本剤投与時の対策に関する記載はありませんが、副腎皮質ステロイド投与時の感染予防として胸部X線（必要に応じ胸部CT）、IFN γ 遊離試験、ツベルクリン反応の実施や、抗結核薬、抗生物質の投与などが記載されています。詳細は、同ガイドラインをご参照ください。

◆ワクチン接種について

Q リツキサンの投与を予定している患者に不活化ワクチンの接種を行う場合、ワクチン接種はいつ行うべきですか？

A 海外における本剤の自己免疫疾患*1に対する投与において、リツキサンの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行うことが推奨されています²⁸⁾。

*1：国内未承認の疾患も含みます。

Q 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 リツキサン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⁹⁾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²⁹⁾があります。

リツキサン投与終了後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³⁰⁾があります。

成人例におけるNMOSDの診断基準(NMOSDの国際診断基準2015年)²⁷⁾

成人例における NMOSD の診断基準

アクアポリン 4 抗体陽性 NMOSD

1. 少なくとも 1 つの主要臨床症候がある
2. アクアポリン 4 抗体陽性（実施可能な最良の検査を用いる，細胞を用いた抗体検査が強く推奨される）
3. 他疾患の除外

アクアポリン 4 抗体陰性 NMOSD あるいはアクアポリン 4 抗体検査結果不明の NMOSD

1. 1 回以上の臨床的増悪で少なくとも 2 つの主要臨床症候があり，以下の条件をすべて満たす
 - a. 少なくとも 1 つの主要臨床症候は，視神経炎，3 椎体以上の長い横断性急性脊髄炎，あるいは最後野症候群
 - b. 空間的多発（2 つ以上の異なる主要臨床症候）
 - c. 該当する病巣の MRI 所見が下記の条件も満たす
2. アクアポリン 4 抗体陰性（実施可能な最良の検査を用いる）あるいはアクアポリン 4 抗体検査が未実施
3. 他疾患の除外

主要臨床症候

1. 視神経炎
2. 急性脊髄炎
3. ほかの原因では説明できない吃逆あるいは嘔気，嘔吐を起こす最後野症候群のエピソード
4. 急性脳幹症候群
5. NMOSD に典型的な間脳の MRI 病変を伴う症候性ナルコレプシーあるいは急性間脳症候群
6. NMOSD に典型的な脳 MRI 病変を伴う症候性大脳症候群

アクアポリン 4 抗体陰性 NMOSD およびアクアポリン 4 抗体検査結果不明の NMOSD の MRI 追加要件

1. 急性視神経炎では，脳 MRI が (a) 正常あるいは非特異的白質病変のみ，または (b) 視神経 MRI で T2 高信号病変あるいは T1 強調ガドリニウム造影病変が視神経の 1/2 以上に伸びている，または視交叉に病変があることが必要である
2. 急性脊髄炎は，これに関連する 3 椎体以上に連続性する髄内 MRI 病変（長大な横断性脊髄炎の病変），または急性脊髄炎に合致する既往歴を有する患者において 3 椎体以上に連続する局所性の脊髄萎縮がみられることが必要である
3. 最後野症候群は，これに関連する背側延髄／最後野の病変がみられることが必要である
4. 急性脳幹症候群は，これに関連する脳室上衣周囲の病変がみられることが必要である

1 つの所見のみで NMOSD と診断したりあるいは NMOSD を除外したりせずに，臨床症候と経過，MRI および検査所見などを総合的に判断して NMOSD の診断をすることが重要である。

文献

- 1) Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015 ; 85(2) : 177-189.

リツキサン投与前におけるチェックリスト

適応症は？		対応
<input type="checkbox"/> 視神経脊髄炎スペクトラム障害 (視神経脊髄炎を含む)	<input type="checkbox"/> その他→	承認された効能又は効果ではありません。 他の治療法をご検討ください。
<input type="checkbox"/> 抗AQP-4抗体陽性	<input type="checkbox"/> 抗AQP-4抗体陰性→	抗AQP-4抗体陰性の患者さんにおいて有効性が示唆されるデータが得られていないため、他の治療法をご検討ください。



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は？		対応
<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり→	本剤を投与しないでください。



同意は取りましたか？		対応
<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ→	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してください。



注意が必要な患者さんは？		対応
心機能障害	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり／既往歴あり→	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してください。
肺浸潤、肺機能障害	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり／既往歴あり→	十分注意して経過を観察してください。
肝炎ウイルス	<input type="checkbox"/> 感染なし <input type="checkbox"/> 感染あり／既往歴あり→	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。 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、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してください。
感染症（敗血症、肺炎、ウイルス感染等）の合併	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり→	本剤投与後は患者の状態を十分に観察してください。 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。 潜在性結核感染症が懸念される患者に対しては、抗結核薬の投与を行ってください。
重篤な骨髄機能低下 あるいは 腫瘍細胞の骨髄浸潤	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり→	治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は、適切な処置を行ってください。
生ワクチン 又は 弱毒生ワクチン接種	<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい→	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ってください。
不活化ワクチン	<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい→	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させるおそれがありますので、本剤治療時のワクチン接種時期にご留意ください。 ワクチン接種を行う場合には本剤初回投与の少なくとも4週間前までにワクチンの接種完了をご考慮ください。
降圧剤	<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい→	本剤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、投与後の起立性低血圧による転倒等にも注意してください。
女性	<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> 妊婦／妊娠している可能性あり→ <input type="checkbox"/> 授乳婦→	妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与してください。 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。
小児等	<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい→	小児等に対する臨床試験は実施しておらず、安全性が確立されていません。
高齢者	<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい→	患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与してください。

EDSS (総合障害度評価尺度)²⁷⁾

表 7-1 | Kurtzke 総合障害度 (Expanded Disability Status Scale of Kurtzke : EDSS) の評価基準

EDSS	0	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	9.5	10
FS0	8コ	7コ	6コ	7コ	6コ	7コ	6コ	7コ	6コ	7コ	6コ	7コ	6コ	7コ	6コ	7コ	6コ	7コ	6コ	7コ
	FS1	* 1コ*	2コ*	1コ	2コ	1コ	2コ	1コ	2コ	1コ	2コ	1コ	2コ	1コ	2コ	1コ	2コ	1コ	2コ	1コ
FS2	8コ	7コ	6コ	7コ	6コ	7コ	6コ	7コ	6コ	7コ	6コ	7コ	6コ	7コ	6コ	7コ	6コ	7コ	6コ	7コ
	FS3	1コ	2コ	1コ	2コ	1コ	2コ	1コ	2コ	1コ	2コ	1コ	2コ	1コ	2コ	1コ	2コ	1コ	2コ	1コ
FS4	8コ	7コ	6コ	7コ	6コ	7コ	6コ	7コ	6コ	7コ	6コ	7コ	6コ	7コ	6コ	7コ	6コ	7コ	6コ	7コ
	FS5	1コ	2コ	1コ	2コ	1コ	2コ	1コ	2コ	1コ	2コ	1コ	2コ	1コ	2コ	1コ	2コ	1コ	2コ	1コ
FS6	8コ	7コ	6コ	7コ	6コ	7コ	6コ	7コ	6コ	7コ	6コ	7コ	6コ	7コ	6コ	7コ	6コ	7コ	6コ	7コ
	FS0	FS1	FS2	FS3	FS4	FS5	FS6	FS0	FS1	FS2	FS3	FS4	FS5	FS6	FS0	FS1	FS2	FS3	FS4	FS5

*ほかに精神機能は1 (FS) でもよい **非常に稀であるが錐体路機能5 (FS) のみ EDSS 評価上の留意点

・EDSSは、多発性硬化症により障害された患者個々の最大機能を、神経学的検査成績をもとに評価する。

・EDSS評価に先立って、機能別障害度 (FS) を次頁の表により評価する。

・EDSSの各グレードに該当するFSグレードの一般的な組み合わせは中段の表に示す。歩行障害がない (あっても>500 m 歩行可能) 段階のEDSSは、FSグレードの組み合わせによって規定される。

・FSおよびEDSSの各グレードにびつたりのカテゴリがない場合は、一番近い適当なグレードを採用する。

表 7-2 | 機能別障害度 (functional system : FS) の評価基準

FS	錐体路機能	小脳機能	脳幹機能	感覚機能	膀胱直腸機能	視覚機能	精神機能	その他
0	◎ 正常	◎ 正常	◎ 正常	◎ 正常	◎ 正常	◎ 正常	◎ 正常	◎ なし
1	① 異常所見あるが障害なし	① 異常所見あるが障害なし	① 異常所見のみ	① 振動覚または描字覚の低下	① 軽度の遅延・切迫・尿閉	① 暗点があり、矯正視力 0.7 以上	① 情動の変化のみ	① あり
2	② ごく軽い障害	② 軽度の失調	② 中等度の眼振 軽度の他の脳幹機能障害	② 軽度の触・痛・位置覚の低下 中等度の振動覚の低下	② 中等度の遅延・切迫・尿閉 稀な尿失禁	② 悪いほうの眼に暗点あり、矯正視力 0.7~0.3	② 軽度の知能低下	
3	③ 軽度~中等度の対麻痺・片麻痺 高度の単麻痺	③ 中等度の躯幹または四肢の失調	③ 高度の眼振 高度の外眼筋麻痺 中等度の他の脳幹機能障害	③ 中等度の触・痛・位置覚の低下 完全な振動覚の低下 軽度の触・痛覚の低下 中等度の固有覚の低下	③ 頻繁な失禁	③ 悪いほうの眼に大きな暗点 中等度の視野障害 矯正視力 0.3~0.2	③ 中等度の知能低下	
4	④ 高度の対麻痺・片麻痺 中等度の四肢麻痺 完全な単麻痺	④ 高度の四肢全部の失調	④ 高度の構音障害 高度の他の脳幹機能障害	④ 高度の触・痛覚の低下 固有覚の消失(単独 or 合併) 中等度の触・痛覚の低下 3 肢以上 高度の固有覚の消失	④ ほとんど導尿を要するが、直腸機能は保たれている	④ 悪いほうの眼に高度視野障害 矯正視力 0.2~0.1 悪いほうの眼は [grade 3] で 良眼の視力 0.3 以下	④ 高度の知能低下 (中等度の慢性脳徴候)	
5	⑤ 完全な対麻痺・片麻痺 高度の四肢麻痺	⑤ 失調のため協調運動まったく不能	⑤ 嚥下または構音まったく不能	⑤ 1~2 肢 全感覚の消失 顎以下 中等度の触・痛覚の低下 ほとんどの固有覚の消失	⑤ 膀胱機能消失	⑤ 悪いほうの眼の矯正視力 0.1 以下 悪いほうの眼は [grade 4] で 良眼の視力 0.3 以下	⑤ 高度の認知症 高度の慢性脳徴候	
6	⑥ 完全な四肢麻痺			⑥ 顎以下 全感覚消失	⑥ 膀胱・直腸機能消失	⑥ 悪いほうの眼は [grade 5] で 良眼の視力 0.3 以下		
V	不明	不明	不明	不明	不明	不明	不明	不明
X								

■ 出典

Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis : an expanded disability status scale (EDSS) . Neurology. 1983 ; 33(11) : 1444-1452.

「多発性硬化症-視神経脊髄炎診療ガイドライン」作成委員会：多発性硬化症-視神経脊髄炎診療ガイドライン(2017 : 320-321, 2017

QOSI(定量的視神経・脊髄障害度)³¹⁾

スコア	視力 ³⁾	スコア	運動機能(四肢それぞれで評価)
0	正常	0	正常
1	暗点があるが、矯正視力20/30以上	1	筋力低下のない異常所見(反射亢進、バビンスキー反射)
2	矯正視力20/30-20/59	2	軽度筋力低下(MRC4+か5-)
3	矯正視力20/60-20/199	3	中等度の筋力低下(MRC3か4)
4	矯正視力20/200-20/800	4	重度の筋力低下(MRC2)
5	指数弁のみ	5	いくつかの筋が麻痺している(MRC0か1)
6	光覚弁のみ	6	全ての筋が麻痺している(MRC0か1)
7	全盲	7	不明
8	不明		*MRC (Medical Research Council)

スコア	感覚機能(四肢それぞれで評価)	スコア	膀胱直腸機能
0	正常	0	正常
1	振動覚の軽度低下	1	軽度の尿意切迫感か排尿困難、便秘
2	温・痛覚/位置覚の軽度低下か、振動覚の中等度低下	2	中等度の尿意切迫感か排尿困難、あるいは残尿感、残便感、時に尿失禁(週1回未満)
3	温・痛覚/位置覚の中等度低下か、振動覚の本質的喪失	3	頻繁な尿失禁か、間欠的導尿を要する残尿か、用手的排便
4	全感覚喪失	4	導尿カテーテル留置か、括約筋コントロール欠如
5	不明	5	不明

注) 視力に関し、視神経脊髄炎又は視神経脊髄炎スペクトラム障害患者を対象とした国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験(RIN-1試験^{1, 2)})では、以下のとおり一部改変して左右それぞれで評価を行いました。

スコア	視力(左右それぞれで評価)
0	正常
1	暗点があるが、矯正視力0.7以上
2	矯正視力0.4以上、0.7未満
3	矯正視力0.2以上、0.3以下
4	矯正視力0.1以下
5	指数弁のみ
6	光覚弁のみ
7	全盲
8	不明

Adapted with permission from Wolters Kluwer Health, Inc.: Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, et al., The clinical course of neuromyelitis optica(Devic's syndrome), *Neurology.*, 53(5), 1107-1114 (<https://n.neurology.org/content/53/5/1107.long>).

All rights reserved. ©2022 Wolters Kluwer Health and American Academy of Neurology take no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and are not liable for any errors which may occur.

参考文献

- 1) IDEC-C2B8視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防国内臨床試験の概要(承認時評価資料)
- 2) Tahara M et al : Lancet Neurol 19(4) : 298-306, 2020
- 3) 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)
- 4) 未治療CD20陽性indolent B細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象としたIDEC-C2B8維持療法の国内臨床第II相試験
- 5) Dervite I et al : N Engl J Med 344 : 68-69, 2001
- 6) Maloney DG et al : Blood 90 : 2188-2195, 1997
- 7) 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、マンツル細胞リンパ腫)
- 8) Shi B et al : Mult Scler Relat Disord 54 : 103143, 2021
- 9) Ljungman P et al : Br J Haematol 130 : 96-98, 2005
- 10) Krysko KM et al : Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 7 : e637, 2020
- 11) 低悪性度又はろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マンツル細胞リンパ腫を対象とした国内臨床第II相試験(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)
- 12) 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)
- 13) 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)
- 14) Molloy ES et al : Arthritis Rheum 64 : 3043-3051, 2012
- 15) Bennett CL et al : Lancet Haematol 8(8) : e593-e604, 2021
- 16) IDEC-C2B8 国内臨床試験の概要(全薬工業株式会社 社内資料)
- 17) 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)
- 18) 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サン維持療法の国内臨床第II相試験(IDEC-C2B8-6)(承認時評価資料)
- 19) 低悪性度又はろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マンツル細胞リンパ腫を対象とした国内臨床第II相試験(4回投与)(承認時評価資料)
- 20) 前治療に化学療法が施行されていないindolent B細胞性リンパ腫患者を対象としたIDEC-C2B8とCHOP療法の併用臨床第II相試験(社内資料)
- 21) BC Cancer Agency <http://www.bccancer.bc.ca/>
- 22) 楠本茂 他 : 血液・腫瘍科 54 : 737-742, 2007
- 23) Hui CK et al : Gastroenterology 131 : 59-68, 2006
- 24) Singh JA et al : Cochrane Database Syst Rev 2011(2) : CD008794
- 25) 日本結核病学会予防委員会・治療委員会 : 結核 94 : 515-518, 2019
- 26) 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
- 27) 「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン」作成委員会 : 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017 : 250-251, 318-321, 2017
- 28) Company Core Data Sheet(CCDS : 企業中核データシート)Ver.10.0
- 29) Takata T et al : J Clin Exp Hematopathol 49 : 9-13, 2009
- 30) Oren S et al : Ann Rheum Dis 67 : 937-941, 2008
- 31) Wingerchuk DM et al : Neurology 53(5) : 1107-1114, 1999

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

- 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
- 1.3 腫瘍量の急激な減少に伴い、腎不全、高カリウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症、高リン血症等の腫瘍崩壊症候群(tumor lysis syndrome)があらわれ、本症候群に起因した急性腎障害による死亡例及び透析が必要となった患者が報告されている。血液中に大量の腫瘍細胞がある患者において、初回投与後12~24時間以内に高頻度に認められることから、急激に腫瘍量が減少した患者では、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。[8.2、11.1.2 参照]
- 1.4 B型肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中又は治療終了後に、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全による死亡例が報告されている。[8.3、9.1.3、11.1.3 参照]
- 1.5 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)等の皮膚粘膜症状があらわれ、死亡に至った例が報告されている。[11.1.5 参照]
- 1.6 間質性肺炎を合併する全身性強皮症患者で、本剤の投与後に間質性肺炎の増悪により死亡に至った例が報告されている。[2.2、9.1.9、11.1.9 参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 〈効能共通〉
- 2.1 本剤の成分又はマウスタンパク質由来製品に対する重篤な過敏症又はアナフィラキシーの既往歴のある患者
 - 〈全身性強皮症〉
 - 2.2 重度の間質性肺炎を有する患者[症状が悪化するおそれがある][1.6 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		リツキサン点滴静注 100mg	リツキサン点滴静注 500mg
容量(1バイアル中)		10mL	50mL
成分・含量	有効成分	リツキシマブ(遺伝子組換え) ^{注)}	100mg
	添加剤	ポリソルベート80 塩化ナトリウム 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〉
- 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等によりCD20抗原の検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること。
 - 〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎〉
 - 5.3 初発例を含む疾患活動性が高い患者、既存治療で十分な効果が得られない患者等に対して本剤の投与を考慮すること。
 - 〈難治性のネフローゼ症候群〉
 - 5.4 小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症しステロイド感受性を示す患者で、既存治療(ステロイド、免疫抑制剤等)では寛解が維持できない患者に限ること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。なお、成人期に発症したネフローゼ症候群の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。
 - 〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉
 - 5.5 他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合のみ使用を考慮し、血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる患者に使用すること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。
 - 〈後天性血栓性血小板減少性紫斑病〉
 - 5.6 再発又は難治の場合にのみ使用を考慮すること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。
 - 〈全身性強皮症〉
 - 5.7 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。
 - 5.8 皮膚硬化以外の全身性強皮症に伴う病変に対する有効性及び安全性は十分に検討されていないため、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮すること。
 - 〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉
 - 5.9 経口ステロイド剤等の既存治療で十分な効果が得られない又は再燃のため経口ステロイド剤の減量が困難な患者に対して本剤の投与を考慮すること。また、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。
 - 〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉
 - † 5.10 本剤は、視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)^{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(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、視神経脊髄炎サブクラム障害の再発予防、イブリツモマブ チウキセタン(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%)、口腔咽頭不快感(11.9%)、咳	呼吸障害、喘鳴、鼻出血	
循環器	血圧上昇(13.6%)、頻脈、潮紅	動悸、血管拡張、徐脈、末梢性虚血	
消化器	悪心・嘔吐(17.7%)、口内炎、腹痛、食欲不振、下痢	口内乾燥、便秘、しぶり腹	
過敏症	発熱(35.3%)、そう痒(15.8%)、悪寒(15.5%)、発疹(15.5%)、ほてり(11.2%)	関節痛、蕁麻疹、筋肉痛、インフルエンザ様症候群	血清病
全身状態	疼痛(29.6%)、倦怠感(18.1%)、虚脱感(17.4%)、頭痛(15.8%)、多汗、浮腫	胸痛、体重増加、無力症	
精神神経系	異常感覚	しびれ感、眩暈、不眠症	
血液・凝固	貧血(20.3%)	好酸球増多	フィブリン分解産物[FDP、Dダイマー]増加、血小板増加
腎臓	電解質異常	BUN上昇、クレアチニン上昇	
肝臓	ALT上昇、AST上昇	Al-P上昇、総ビリルビン上昇	
その他	CRP上昇(17.6%)、LDH上昇(10.6%)	総蛋白減少、帯状疱疹、結膜炎、尿酸値上昇、皮脂欠乏性湿疹、投与部位反応(疼痛、腫脹等)、アルブミン減少、しゃっくり、筋攣縮	

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

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