

2017年3月  
全薬工業株式会社  
中外製薬株式会社

## リツキサン<sup>®</sup>注 10mg/mL 市販直後調査 副作用最終報告

対象

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

(集計期間 : 2016 年 2 月 29 日 ~ 2016 年 8 月 28 日)

1. 本剤のご使用に際しては、最新の「添付文書」、「適正使用ガイド」等をご参照の上、慎重にご使用いただきますようお願い申し上げます。
2. 本剤をご使用された患者様において、本剤との因果関係が疑われる副作用等をご経験された場合には、速やかに弊社医薬情報担当者までご連絡いただきますようお願い申し上げます。

 製造販売元  
**全薬工業株式会社**

すべての革新は患者さんのために

 **中外製薬株式会社**  
 A member of the Roche group

謹啓

時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

平素は弊社製品の製造販売後安全対策にご協力いただき、厚く御礼申し上げます。

2016年2月29日、抗CD20モノクローナル抗体「リツキサン<sup>®</sup>注 10mg/mL（一般名：リツキシマブ（遺伝子組換え）」は、下記の効能・効果の追加承認を取得し、これに伴い、本適応を対象とした市販直後調査を実施しました。

- 市販直後調査を実施した効能・効果  
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

この度、承認日より 2016 年 8 月 28 日の間に収集いたしました、ABO 血液型不適合移植への使用における副作用収集状況についてご報告申し上げます。

今後も引き続き、本剤の慎重なご使用にご留意いただきますとともに、本剤との因果関係が疑われる副作用等をご経験された場合には、弊社医薬情報担当者までご連絡いただきますようお願い申し上げます。

謹白

.....

【目次】

1. 市販直後調査の概要	1
2. 副作用症例の背景情報	1
3. 副作用の概要	2
4. 副作用名別件数一覧表	3
5. 重篤な副作用収集状況	4
6. 代表的な症例経過	5
参考資料	9

# 1. 市販直後調査の概要

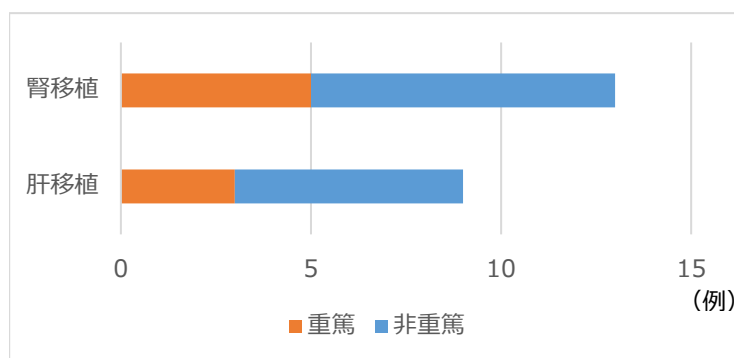
市販直後調査の概要を表 1 にお示しました。

表 1 市販直後調査の概要

対象薬剤	リツキサン <sup>®</sup> 注 10mg/mL
対象効能・効果	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
市販直後調査期間	2016 年 2 月 29 日～2016 年 8 月 28 日
副作用報告数	22 例 35 件（重篤 10 件、非重篤 25 件）

## 2. 副作用症例の背景情報

### 2.1 移植臓器別の副作用例数



本市販直後調査期間中に、副作用が報告された 22 例の移植臓器別の例数を図 1 にお示しました。腎移植が 13 例、肝移植が 9 例でした。

図 1 \*1,\*2 移植臓器別の副作用例数

\*1: 承認前に本剤投与が行われた症例における、副作用を含みます。

\*2: 重篤性については、報告医師の判定を元に、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」上の重篤性基準（同法施行規則第 228 条の 20）に基づいて判断しております。

### 2.2 患者年齢、性別

副作用が報告された腎移植、肝移植、それぞれの患者年齢、性別を図 2、図 3 にお示しました。

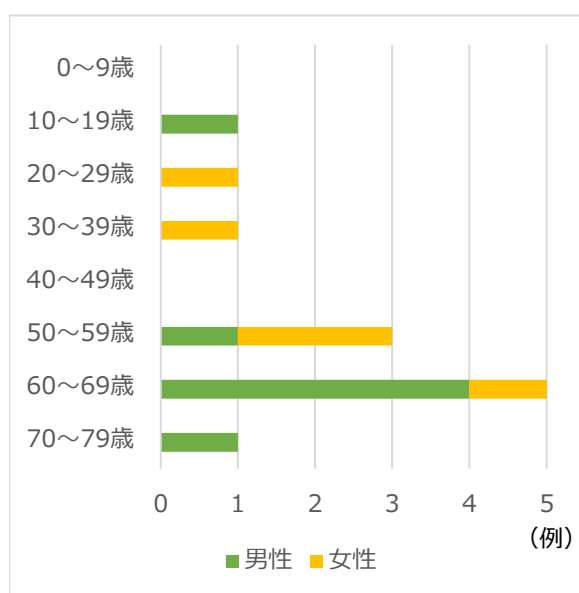


図 2 \*1 副作用症例の患者年齢、性別（腎移植）

\*1: 性別年齢不明の 1 例を除外しています。

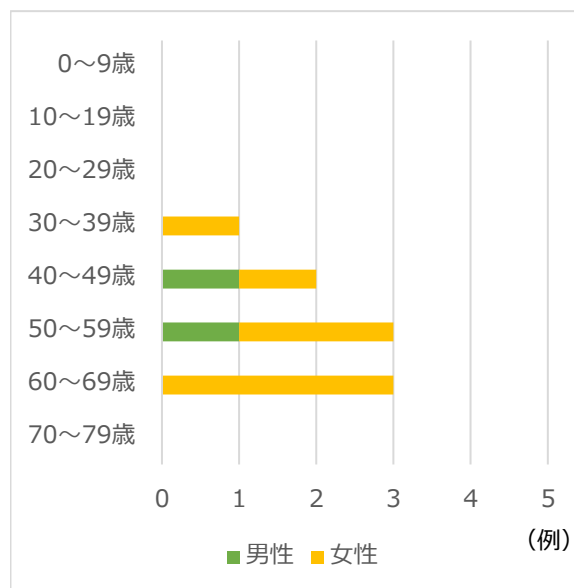


図 3 副作用症例の患者年齢、性別（肝移植）

### 3. 副作用の概要

本市販直後調査期間中に報告された副作用 35 件を器官別大分類（SOC）毎に集計し、図 4 にお示しました。件数が多い順に、SOC：「感染症および寄生虫症」が 15 件、「血液およびリンパ系障害」が 5 件、「胃腸障害」が 4 件でした。重篤な副作用は、SOC：「感染症および寄生虫症」が 6 件、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」が 2 件、「免疫系障害」、「胃腸障害」が 1 件でした。

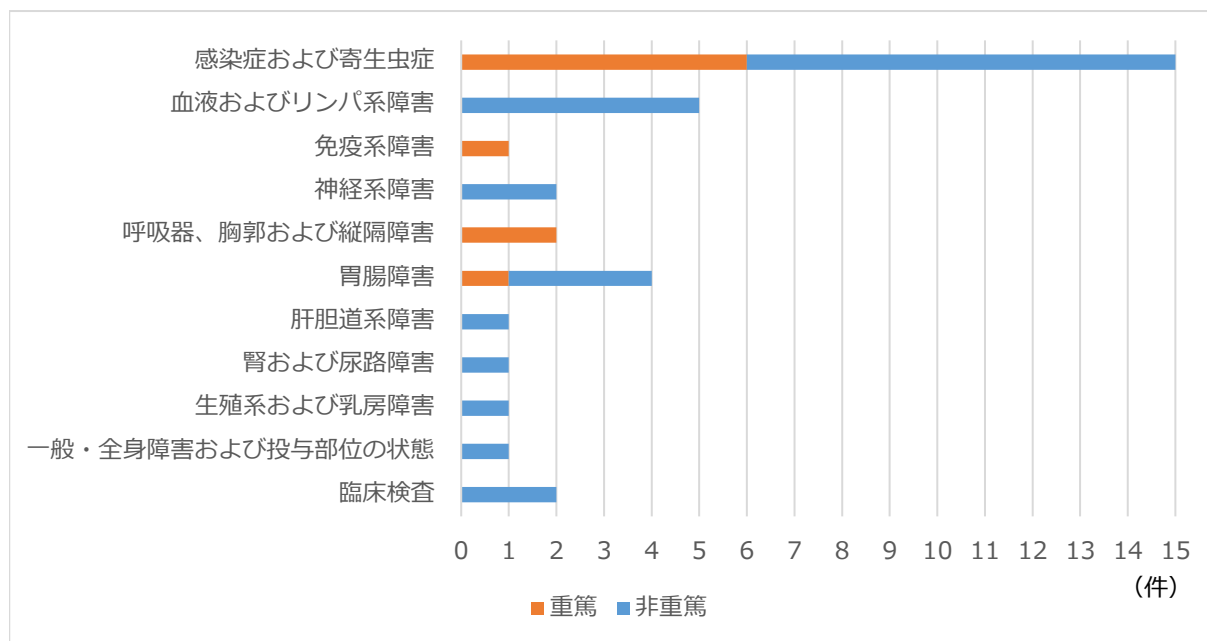


図 4<sup>\*1,\*2,\*3</sup> 副作用の器官別大分類（SOC）の内訳（腎移植・肝移植合計）

\*1：承認前に本剤投与が行われた症例における、副作用を含みます。

\*2：副作用は MedDRA/J 19.0（国際医薬用語集）の器官別大分類（SOC）および基本語（PT）で集計しております。

\*3：重篤性については、報告医師の判定を元に、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」上の重篤性基準（同法施行規則第 228 条の 20）に基づいて判断しております。

## 4. 副作用名別件数一覧表\*1

本市販直後期間中に報告された副作用は、22 例 35 件でした。本剤添付文書の使用上の注意に記載がない未知の副作用は、脾腫でした。また、使用上の注意から予測できない未知の副作用は、転帰死亡の C 型肝炎、肺炎の各 1 件でした。

移植臓器別の副作用名別件数一覧表は、p.9~10 の参考資料にお示しました。

表 2 副作用名別件数一覧表（腎移植・肝移植合計）

副作用*2		重篤性*3		総計
器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	重篤	非重篤	
感染症および寄生虫症	C 型肝炎*5	1		1
	サイトメガロウイルス感染		3	3
	ポリオーマウイルス関連腎症	1		1
	菌血症		1	1
	細菌性肺炎	1		1
	精巣上体炎		1	1
	带状疱疹		3	3
	肺炎*5	1	1	2
	腹部感染	1		1
	蜂巣炎	1		1
血液およびリンパ系障害	血小板減少症		1	1
	血栓性微小血管症		2	2
	好中球減少症		1	1
	溶血性貧血		1	1
免疫系障害	血清病	1		1
神経系障害	脳症		1	1
	白質脳症		1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息	2		2
胃腸障害	悪心		1	1
	小腸穿孔		1	1
	脾腫*4	1		1
	脾炎		1	1
肝胆道系障害	血性胆汁		1	1
腎および尿路障害	腎不全		1	1
生殖系および乳房障害	前立腺炎		1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱		1	1
臨床検査	白血球数減少		1	1
	C 型肝炎 RNA 増加		1	1
総計		10	25	35

\*1：承認前に本剤投与が行われた症例における、副作用を含みます。

\*2：副作用は MedDRA/J 19.0（国際医薬用語集）の器官別大分類(SOC)および基本語 (PT) で集計しております。

\*3：重篤性については、報告医師の判定を元に、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」上の重篤性基準（同法施行規則第 228 条の 20）に基づいて判断しております。

\*4：本剤添付文書の使用上の注意に記載がない未知の副作用です。

\*5：重篤な副作用として報告された C 型肝炎、肺炎各 1 件は、死亡転帰であり、発生傾向が使用上の注意から予測できない未知の副作用です。

## 5. 重篤な副作用収集状況<sup>\*1,2</sup>

本市販直後調査期間中(2016年2月29日～2016年8月28日)に報告された重篤な副作用は、8例10件でした。本剤添付文書の使用上の注意に記載がない未知の副作用は、臍瘻でした。また、使用上の注意から発生傾向が予測できない未知の副作用は、転帰死亡のC型肝炎、肺炎の各1件でした。

表3 重篤な副作用症例一覧

No	年代 性別	移植 臓器	副作用名 <sup>*3</sup>	転帰	初回投与 から 発現までの 期間	移植から 発現までの 期間	他要因
1	10歳代 男	腎臓	ポリオーマ ウイルス関連 腎症	未回復	113日	102日	タクロリムス水和物、ミコフ エノール酸 モフェチル、メ チルプレドニゾロンコハク酸 エステルナトリウム
2	60歳代 男	腎臓	細菌性肺炎	回復	N/A	N/A	N/A
3	70歳代 男	腎臓	肺炎	死亡	N/A	N/A	N/A
4	50歳代 男	腎臓	血清病	回復	約2ヵ月	N/A	N/A
5	30歳代 女	腎臓	喘息	回復	初回投与 当日	移植前	N/A
			喘息	回復	2回目投与 当日	移植前	N/A
6	50歳代 男	肝臓	C型肝炎	死亡	約6ヵ月	約6ヵ月	タクロリムス水和物、ミコフ エノール酸 モフェチル、メ チルプレドニゾロンコハク酸 エステルナトリウム
7	50歳代 N/A	肝臓	臍瘻	不明	N/A	N/A	N/A
			腹部感染	不明	N/A	N/A	N/A
8	40歳代 男	肝臓	蜂巣炎	軽快	約8ヵ月	約7ヵ月	N/A

N/A：情報が入手されていないことをお示しました。

\*1：承認前に本剤投与が行われた症例における、副作用を含みます。

\*2：今後の調査により、副作用名、重篤性、関連性等が変更となる場合がございます。

\*3：副作用名はMedDRA/J 19.0（国際医薬用語集）の基本語（PT）でお示しました。

### [infusion reaction について]

本市販直後調査期間中、本剤初回投与及び2回目投与当日に発現した重篤な喘息が報告されました。

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確認を行い、また投与後も患者の状態を十分に観察してください。

### [感染症について]

本市販直後調査期間中、重篤な感染症が6件報告されました。

本剤の治療中より末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了後も継続すること、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。ABO血液型不適合腎移植及び肝移植を行うにあたり、免疫抑制剤等の治療により本剤投与時に患者が免疫抑制状態である可能性があります。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。

## 6. 代表的な症例経過

本市販直後調査期間中に重篤な副作用が報告された 8 例のうち、ポリオーマウイルス関連腎症 (p.4 No.1)、C 型肝炎 (p.4 No.6) について、症例経過情報をご紹介します。

症例 1 : ポリオーマウイルス関連腎症					
年齢	13 歳	性別	男性	移植臓器	腎移植
レシピエント血液型	O 型		ドナー血液型	A 型	
原疾患	アルポート症候群による末期腎不全				
合併症	なし	既往歴	なし	アレルギー歴	なし
図 5 症例経過					
day1 (リツキサン®注投与日)	ABO 血液型不適合腎移植の拒絶反応予防としてリツキサン®注 (静注、100mg/日) 単回投与、タクロリムス水和物(経口、5.5mg/日)、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム (経口、8mg/日) 投与開始				
day4	腎移植の拒絶反応抑制としてミコフェノール酸 モフェチル (経口、750mg/日) 投与開始				
day11 (移植日)	<b>ABO 血液型不適合生体腎移植を施行</b>				
day29	合併症は認めず、Cr:0.53mg/dL となり退院				
day31	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムを 8mg/日→4mg/日に減量				
day58	タクロリムス水和物を 5.5mg/日→5.0mg/日に減量				
day99	Cr:0.71mg/dL と軽度増加していたが、尿デコイ細胞は検出されなかった プロトコール腎生検で Borderline change (acute TMR susp) と診断				
day102	急性 T 細胞性拒絶反応を疑い、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム (パルス、250mg/日) を開始				
day104	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム (パルス、250mg/日) を終了				
day106	尿デコイ細胞が出現 血中 BKV-PCR は検出されなかった				
day113	<b>BK ウイルス腎症発現</b>				
day128	ミコフェノール酸 モフェチルを 750mg/日→250mg/日に減量				
day141	Cr:1.11mg/dL へ上昇				
day150	エピソード腎生検で BK ウイルス腎症 (pattern B2) と診断				
day155	ミコフェノール酸 モフェチル中止 BK ウイルス腎症に対し、エベロリムス (経口、1mg) 投与開始 タクロリムス水和物を 5.0mg/日→4.0mg/日に減量				
day673	BK ウイルス腎症は、未回復				

表 4 臨床検査値

検査項目	単位	day -144	day 2	day 24	day 29	day 99	day 106	day 141	day 477	day 678
白血球	×10 <sup>3</sup> /μL		4.68		6.29	3.65	4.30	1.49		6.79
好中球	%		46.5		57.1	43.0	43.1	21.5		49.2
リンパ球	%		43.5		31.2	40.6	43.5	47.2		32.4
血小板	×10 <sup>3</sup> /μL		214		296	254	254	289		273
AST	U/L		23		18	20	20	18		20
ALT	U/L		16		15	14	18	22		12
LDH	U/L		184		168	289	312	192		172
BUN	mg/dL		78		15	18	23	26		18
クレアチニン	mg/dL		3.00		0.53	0.70	0.73	1.11		1.17
IgG	mg/dL					988				
抗 A 抗体価		512	256	32					16	
抗 B 抗体価		256	128	32					32	



症例 6 : C 型肝炎					
年齢	50 歳代	性別	男性	移植臓器	肝移植
レシピエント血液型	O 型	ドナー血液型	A 型		
原疾患	HCV 肝硬変				
合併症	肝肺症候群	既往歴	なし	アレルギー歴	なし
図 6 症例経過					
<p> <b>リツキサン®注</b> 500mg/日 100mg/日  <b>タクロリムス*</b> シクロスポリン*            ミコフェノール酸 モフェチル 1,000mg/日 500mg/日            メチルプレドニゾロン (適宜減量)            インターフェロン アルファ療法 300万~600万U/回×週3回            ペグインターフェロン療法 60μg/回×週1回            リバビリン 200~600mg/日            *トラフ値で投与量を管理         </p> <p>           day1 本剤投与            day8 移植            day18            約2ヵ月            約6ヵ月 C型肝炎再燃            約8ヵ月            約9ヵ月            約12ヵ月            約13ヵ月            約16ヵ月 死亡         </p>					
	HCV 肝炎と診断される				
	進行性労作時呼吸困難を呈し、CTP 分類 B、MELD スコア 13 の肝硬変、肝肺症候群の診断の下、移植目的に紹介となる				
day1 (リツキサン投与日)	ABO 血液型不適合肝移植の拒絶反応予防として <b>リツキサン®注</b> (静注、500mg/日) を投与 タクロリムス (トラフ値で投与量を管理)、ミコフェノール酸 モフェチルを投与開始 (朝夕 2 回/日、1,000mg/日)				
day8 (移植日)	<b>ABO 不適合生体肝移植を施行</b> (肝右葉を移植、GRWR : 0.85) 術直後に <b>リツキサン®注</b> (静注、100mg/日) を投与				
	術後、タクロリムス (トラフ値で投与量を管理)、ミコフェノール酸 モフェチル (朝夕 2 回/日、500mg/日)、メチルプレドニゾロン (適宜減量) を投与。				
day15	呼吸及び身体リハビリテーションを導入				
day18	タクロリムス脳症が発現し、タクロリムスをシクロスポリンに変更				
day24	白質脳症が発現し、呼吸機能が一時的に悪化 酸素吸入補助のため、非侵襲的陽圧換気療法を導入 その後、肝機能改善とともに酸素需要量が徐々に減少				
約 2 ヵ月	白血球数低下のため、ミコフェノール酸 モフェチルを中止				
約 6 ヵ月	<b>肝生検で慢性肝炎と診断</b>				
約 6 ヵ月	インターフェロン アルファ療法 (3 回/週、300 万 U/回) を開始 インターフェロン アルファ療法 (3 回/週、600 万 U/回) を増量				
	経過中、皮疹出現のためペグインターフェロン療法 (1 回/週、60μg/回) に変更				
約 8 ヵ月	リバビリン (経口、200mg/日) を投与 リバビリン (経口、400mg/日) を増量 リバビリン (経口、600mg/日) を増量				
約 9 ヵ月	腎機能障害のため抗ウイルス治療中止				
約 12 ヵ月	肝生検で線維性胆汁うっ滞性肝炎 (FCH) と診断				
約 12 ヵ月	抗ウイルス療法再開				
約 13 ヵ月	感染症のため抗ウイルス治療中止				
約 16 ヵ月	C 型肝炎再燃に伴う FCH 進行による肝機能障害および全身感染症により死亡				



表 5 臨床検査値

検査項目	単位	投与日 投与前	day8 移植日	約 1 カ月 後	約 6 カ月 後	約 12 カ月 後	約 14 カ月 後
白血球	×10 <sup>3</sup> /μL	3.46	2.74	15.1	3.68	2.87	1.94
好中球	%	68.5	65.7	87.0	74.0	76.0	72.2
リンパ球	%	17.1	19.3	3.0	13.6	11.0	12.9
血小板	×10 <sup>3</sup> /μL	39	33	107	108	61	75
総ビリルビン	mg/dL	2.6	3.0	21.5	6.1	17.6	30.4
直接ビリルビン	mg/dL	0.9	0.9	15.0	4.4	12.8	21.3
AST	U/L	59	39	68	109	96	101
ALT	U/L	40	25	86	98	67	72
LDH	U	313	209	419	212	241	236
IgG	mg/dL	3,050	1,600	1,110	2,456	1,640	1,780
HCV-RNA	log IU/mL	6.3	N/A	7.5	7.1	3.7	4.6
抗 A 血液型抗体 (IgG)	倍	32	1	4	4	4	4
抗 A 血液型抗体 (IgM)	倍	32	4	4	4	2	4

## 参考資料①) 腎移植

本市販直後調査期間中（2016年2月29日～2016年8月28日）に、腎移植において報告された副作用は、13例19件でした。副作用の器官別大分類を図7、副作用名別件数一覧表を表6にお示します。

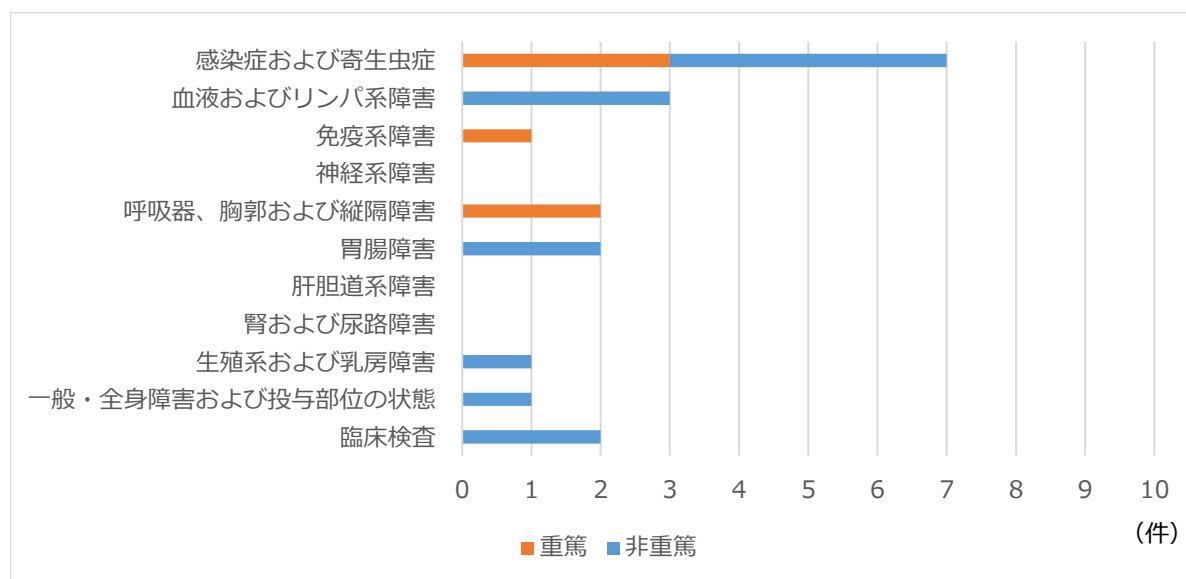


図7<sup>\*1,\*2,\*3</sup> 副作用の器官別大分類 (SOC) の内訳 (腎移植)

\*1: 承認前に本剤投与が行われた症例における、副作用を含みます。

\*2: 副作用は MedDRA/J 19.0 (国際医薬用語集) の器官別大分類(SOC)および基本語 (PT) で集計しております。

\*3: 重篤性については、報告医師の判定を元に、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」上の重篤性基準 (同法施行規則第 228 条の 20) に基づいて判断しております。

表6 副作用名別件数一覧表 (腎移植) <sup>\*1</sup>

副作用 <sup>*2</sup>		重篤性 <sup>*3</sup>		総計
器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	重篤	非重篤	
感染症および寄生虫症	ポリオーマウイルス関連腎症	1		1
	細菌性肺炎	1		1
	精巣上体炎		1	1
	带状疱疹		3	3
	肺炎	1		1
血液およびリンパ系障害	血小板減少症		1	1
	好中球減少症		1	1
	溶血性貧血		1	1
免疫系障害	血清病	1		1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息	2		2
胃腸障害	悪心		1	1
	膵炎		1	1
生殖系および乳房障害	前立腺炎		1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱		1	1
臨床検査	白血球数減少		1	1
	C型肝炎 RNA 増加		1	1
総計		6	13	19

\*1: 承認前に本剤投与が行われた症例における、副作用を含みます。

\*2: 副作用は MedDRA/J 19.0 (国際医薬用語集) の器官別大分類(SOC)および基本語 (PT) で集計しております。

\*3: 重篤性については、報告医師の判定を元に、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」上の重篤性基準 (同法施行規則第 228 条の 20) に基づいて判断しております。

## 参考資料②) 肝移植

本市販直後調査期間中（2016年2月29日～2016年8月28日）に、肝移植において報告された副作用は、9例16件でした。副作用の器官別大分類を図8に、副作用名別件数一覧表を表7にお示します。

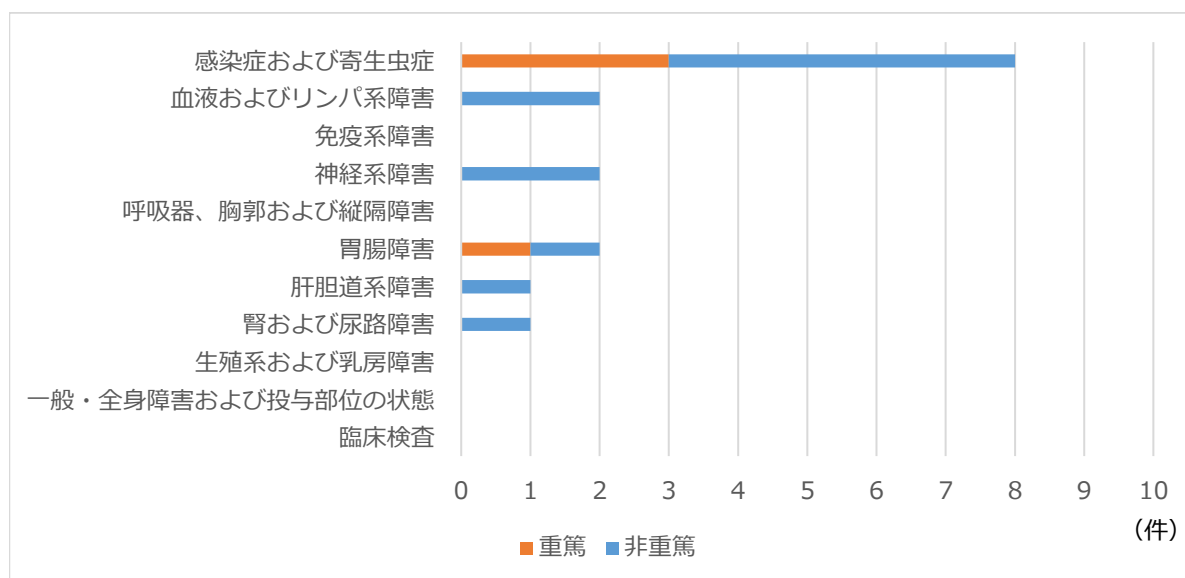


図8<sup>\*1,\*2,\*3</sup> 副作用の器官別大分類 (SOC) の内訳 (肝移植)

\*1：承認前に本剤投与が行われた症例における、副作用を含みます。

\*2：副作用は MedDRA/J 19.0 (国際医薬用語集) の器官別大分類(SOC)および基本語 (PT) で集計しております。

\*3：重篤性については、報告医師の判定を元に、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」上の重篤性基準 (同法施行規則第 228 条の 20) に基づいて判断しております。

表7 副作用名別件数一覧表 (肝移植) <sup>\*1</sup>

副作用 <sup>*2</sup>		重篤性 <sup>*3</sup>		総計
器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	重篤	非重篤	
感染症および寄生虫症	C型肝炎	1		1
	サイトメガロウイルス感染		3	3
	菌血症		1	1
	肺炎		1	1
	腹部感染	1		1
	蜂巣炎	1		1
血液およびリンパ系障害	血栓性微小血管症		2	2
神経系障害	脳症		1	1
	白質脳症		1	1
胃腸障害	小腸穿孔		1	1
	脾腫	1		1
肝胆道系障害	血性胆汁		1	1
腎および尿路障害	腎不全		1	1
総計		4	12	16

\*1：承認前に本剤投与が行われた症例における、副作用を含みます。

\*2：副作用は MedDRA/J 19.0 (国際医薬用語集) の器官別大分類(SOC)および基本語 (PT) で集計しております。

\*3：重篤性については、報告医師の判定を元に、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」上の重篤性基準 (同法施行規則第 228 条の 20) に基づいて判断しております。

# リツキサン<sup>®</sup>注 10mg/mL 市販直後調査 副作用最終報告

対象

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

## 【訂正のお知らせ】

p.4 の [感染症について] 2~4 行目行目の文章に誤りがありました。下記の通り訂正させていただきます。先生方にはご迷惑おかけし、深くお詫び申し上げます。

訂正箇所	誤	正
p.4 [感染症について] 2~4 行目	本剤の治療中より末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了後も継続すること、また <b>免疫グロブリンが減少した例が減少した例が報告されていること</b> 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。	本剤の治療中より末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了後も継続すること、また <b>免疫グロブリンが減少した例が報告されていること</b> 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。

以上