

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。 —

添付文書改訂のご案内

【効能・効果】及び【用法・用量】追加、【使用上の注意】等改訂

抗CD20モノクローナル抗体

生物由来製品、処方箋医薬品^注

薬価基準収載

リツキサン[®] 点滴静注 100mg

リツキサン[®] 点滴静注 500mg

Rituxan[®] Intravenous Infusion

リツキシマブ(遺伝子組換え)製剤

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

このたび、抗CD20モノクローナル抗体「リツキサン[®]点滴静注 100mg、同 500mg」につきまして、【効能・効果】及び【用法・用量】が追加となりました。また、あわせて【使用上の注意】等を改訂いたしましたのでお知らせいたします。

改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでに若干の日数を必要としますので、本改訂内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

— 記 —

I. 改訂内容（下線 部：追加改訂箇所、下線 部：削除変更箇所）

改 訂 後	改 訂 前
<p>【警告】 1.~2. 略 3.腫瘍量の急激な減少に伴い、腎不全、高カリウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症、高AI-P血症等の腫瘍崩壊症候群（tumor lysis syndrome）があらわれ、本症候群に起因した急性腎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（「重大な副作用」の項参照）。 4.~6. 略</p>	<p>【警告】 1.~2. 略 3.腫瘍量の急激な減少に伴い、腎不全、高カリウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症、高AI-P血症等の腫瘍崩壊症候群（tumor lysis syndrome）があらわれ、本症候群に起因した急性腎不全による死亡例及び透析が必要となった患者が報告されている。血液中に大量の腫瘍細胞がある患者において、初回投与後12~24時間以内に高頻度に認められることから、急激に腫瘍量が減少した患者では、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。 4.~6. 略</p>
<p>【効能・効果】 1. 略 2. <u>CD20陽性の慢性リンパ性白血病</u> 3. 略 4. <u>多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎</u> 5.~8. 略</p>	<p>【効能・効果】 1. 略 該当記載なし 2. 略 3. <u>ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎</u> 4.~7. 略</p>

【使用上の注意】改訂の内容は医薬品安全対策情報（DSU）（No.279 2019年5月発行予定）に掲載されます。「医薬品医療機器情報提供ホームページ」（<https://www.info.pmda.go.jp/>）に最新添付文書及びDSUが掲載されます。

改 訂 後	改 訂 前
<p><効能・効果に関連する使用上の注意></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 略 2. 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用いる場合は、免疫組織染色法又はフローサイトメトリー法等により CD20 抗原の検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること。 3.~5. 略 	<p><効能・効果に関連する使用上の注意></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 略 2. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫、免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合は、免疫組織染色法又はフローサイトメトリー法等により CD20 抗原の検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること。 3.~5. 略
<p>【用法・用量】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 略 <p><CD20 陽性の慢性リンパ性白血病に用いる場合></p> <p>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。</p> <p>以下略</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. 略 	<p>【用法・用量】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 略 <p>該当記載なし</p> <p>以下略</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. 略
<p>【使用上の注意】</p> <ol style="list-style-type: none"> 4.副作用 <p>(1)副作用の概要</p> <ol style="list-style-type: none"> 1)~5) 略 <p>6)国内臨床試験成績（CD20 陽性の慢性リンパ性白血病承認時）</p> <p>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/μL未満の白血球減少85.7%）、好中球数減少（85.7%、1,000/μL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。</p> <p>7)国外臨床試験成績（CD20 陽性の慢性リンパ性白血病承認時、CLL 8 試験）</p> <p>安全性評価症例800例において、Grade 3 又は 4 の副作用はFCRレジメン（本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物の併用）群（402例）の70.9%に認められた。FCレジメン（フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物の併用）群（398例）と比較してFCRレジメン群で発現率が 2 %以上高かったGrade 3 又は 4 の副作用は、好中球減少症（30.3%）、白血球減少症（23.1%）、発熱性好中球減少症（9.0%）であった。</p> <p>8)国外臨床試験成績（CD20 陽性の慢性リンパ性白血病承認時、REACH試験）</p> <p>安全性評価症例546例において、副作用はFCRレジメン群（274例）の95.6%に認められた。FCレジメン群（272例）と比較してFCRレジメン群で発現率が 3 %以上高かった副作用は、悪心（38.7%）、発熱（20.1%）、悪寒（15.0%）、下痢（9.9%）、便秘（9.9%）、低血圧（7.3%）、食欲減退（7.3%）、そう痒症（5.8%）、蕁麻疹（4.4%）であった。</p> <ol style="list-style-type: none"> 9)~11) 略 	<p>【使用上の注意】</p> <ol style="list-style-type: none"> 4.副作用 <p>(1)副作用の概要</p> <ol style="list-style-type: none"> 1)~5) 略 <p>該当記載なし</p> <p>以下略</p> <ol style="list-style-type: none"> 6)~8) 略

改訂後

改訂前

(3)その他の副作用

(頻度不明は※)

	5%以上又は頻度不明 ^{注)}	5%未満
呼吸器	咽喉頭炎 (28.7%)、鼻炎 (24.7%)、口腔咽頭不快感 (15.3%)、咳、呼吸障害	喘鳴、鼻出血
循環器	血圧上昇 (17.3%)、頻脈 (11.3%)、潮紅	動悸、血管拡張、末梢性虚血、徐脈
消化器	悪心・嘔吐 (23.0%)、腹痛 (11.7%)、口内炎 (11.7%)、食欲不振、下痢	口内乾燥、便秘、しぶり腹
過敏症	発熱 (47.3%)、悪寒 (21.7%)、発疹 (20.3%)、そう痒 (19.3%)、ほてり (15.3%)、関節痛、蕁麻疹、血清病※	筋肉痛、インフルエンザ様症候群
全身状態	疼痛 (39.3%)、倦怠感 (23.7%)、虚脱感 (22.7%)、頭痛 (20.7%)、多汗 (11.0%)、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 (27.7%)、フィブリン分解産物 [FDP、Dダイマー] 増加※、血小板増加※	好酸球増多
腎臓	電解質異常	BUN上昇、クレアチニン上昇
肝臓	ALT (GPT) 上昇 (13.3%)、AST (GOT) 上昇 (13.0%)、Al-P 上昇	総ビリルビン上昇
その他	CRP 上昇 (23.6%)、LDH 上昇 (15.0%)、総蛋白減少、尿酸値上昇、結膜炎、帯状疱疹、筋攣縮※	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

注)：自発報告又は国外において報告された頻度を算出できない副作用のため頻度不明とした。

(3)その他の副作用

(頻度不明は※)

	5%以上又は頻度不明 ^{注)}	5%未満
呼吸器	咽喉頭炎 (28.3%)、鼻炎 (24.2%)、口腔咽頭不快感 (15.7%)、咳、呼吸障害	喘鳴、鼻出血
循環器	血圧上昇 (17.4%)、頻脈 (11.6%)、潮紅	動悸、血管拡張、末梢性虚血、徐脈
消化器	悪心・嘔吐 (22.9%)、腹痛 (11.6%)、口内炎 (11.6%)、食欲不振、下痢	口内乾燥、便秘、しぶり腹
過敏症	発熱 (47.8%)、悪寒 (21.8%)、発疹 (20.5%)、そう痒 (18.8%)、ほてり (15.4%)、関節痛、蕁麻疹、血清病※	筋肉痛、インフルエンザ様症候群
全身状態	疼痛 (39.9%)、倦怠感 (24.2%)、虚脱感 (23.2%)、頭痛 (21.2%)、多汗 (11.3%)、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 (26.6%)、フィブリン分解産物 [FDP、Dダイマー] 増加※、血小板増加※	好酸球増多
腎臓	電解質異常	BUN上昇、クレアチニン上昇
肝臓	ALT (GPT) 上昇 (13.7%)、AST (GOT) 上昇 (13.3%)、Al-P 上昇	総ビリルビン上昇
その他	CRP 上昇 (27.1%)、LDH 上昇 (16.7%)、総蛋白減少、尿酸値上昇、結膜炎、帯状疱疹、筋攣縮※	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

注)：自発報告又は国外において報告された頻度を算出できない副作用のため頻度不明とした。

7.小児等への投与

- (1)CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫、**CD20 陽性の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、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) 注射液及びビットリウム (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**：低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]
- (2)～(4) 略

7.小児等への投与

- (1)CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫、**ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、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) 注射液及びビットリウム (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**：低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]
- (2)～(4) 略

【薬物動態】

(1)~(2) 略

(3)血中動態<慢性リンパ性白血病患者の成績>⁷⁾

国内の臨床試験において、未治療の CD20 陽性の慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメンとの併用により、第1サイクルでは本剤375mg/m²、第2サイクル以降は本剤500mg/m²を、28日毎に6サイクル投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった。

投与量	Cmax (μg/mL)	T _{1/2} (hrs)	平均滞留時間 (hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375mg/m ² ×1回	351	242	349	804,000
500mg/m ² ×5回	±36.3	±237	±342	±155,000

Mean±SD (n=5)

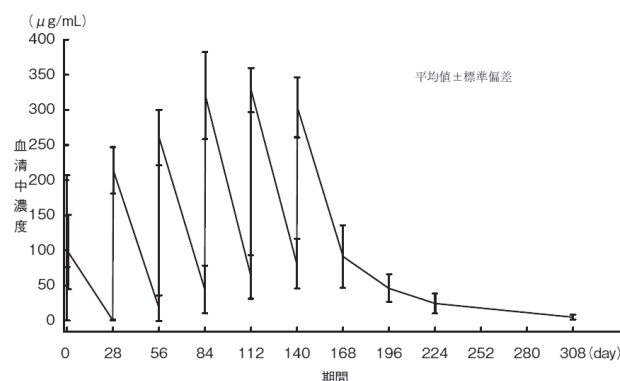


図. FCレジメンと併用投与時の血清中濃度 (n=5)

(4) 略

(5) 略

【薬物動態】

(1)~(2) 略

該当記載なし

(3) 略

(4) 略

【臨床成績】

(1)~(3) 略

(4)CD20 陽性の慢性リンパ性白血病

<国内臨床第Ⅱ相試験 (IDEC-C2B8-CL1試験)における成績>¹⁵⁾

未治療の CD20 陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCRレジメンを実施した。全解析対象集団は本試験に登録された7例であった。治験期間中の全奏効率 (95%信頼区間) は71.4% (29.0%、96.3%) であった。

<国外臨床第Ⅲ相試験 (CLL8試験)における成績>¹⁶⁾

未治療の CD20 陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン又はFCRレジメンを実施した。全解析対象集団は810例であった。主要評価項目である治験責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった。

	FCレジメン群 (n=407)	FCRレジメン群 (n=403)
中央値 (日) (95%信頼区間)	981 (835、1,069)	1,212 (1,098、NE)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.56 (0.43、0.72)	
p値 (log-rank検定) (有意水準両側0.016)	p<0.0001	

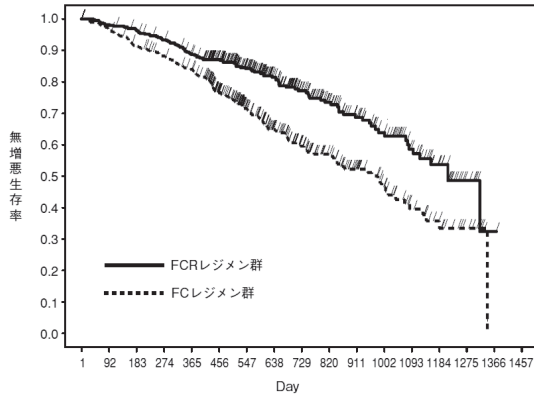
intent to treat解析

NE (not estimable: 評価不能)

【臨床成績】

(1)~(3) 略

該当記載なし



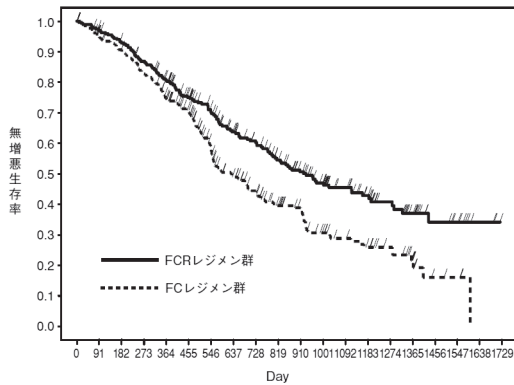
At risk 数
 FCレジメン群 384 371 349 331 311 244 182 134 100 76 53 37 24 14 7 0 0
 FCRレジメン群 393 385 377 362 339 300 237 184 135 101 79 60 40 24 8 1 0

図. PFSのKaplan-Meier曲線 (2007年7月4日データ カットオフ)

＜国外臨床第Ⅲ相試験 (REACH試験) における成績＞¹⁷⁾
 再発又は難治性の CD20 陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン又はFCRレジメンを実施した。全解析対象集団は552例であった。主要評価項目である治験責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった。

	FCレジメン群 (n=276)	FCRレジメン群 (n=276)
中央値 (日) (95%信頼区間)	627 (550, 731)	932 (792, 1,161)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.65 (0.51, 0.82)	
p値 (log-rank検定) (有意水準両側0.045)	p=0.0002	

intent to treat解析



At risk 数
 FCレジメン群 276 241 228 208 182 162 119 93 77 60 50 37 31 26 20 10 4 3 0 0
 FCRレジメン群 276 259 246 228 207 181 157 133 119 102 87 72 56 45 32 22 12 9 3 0

図. PFSのKaplan-Meier曲線 (2008年7月23日データ カットオフ)

- (5)~(9) 略
- (10) ヒト抗キメラ抗体の生成
 - 1) 略
 - 2) 略
- 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¹⁵⁾
 国内の臨床第Ⅱ相試験で本剤が投与された 7 例に、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった。
- 4) 略
- 5) 略

- (4)~(8) 略
- (9) ヒト抗キメラ抗体の生成
 - 1) 略
 - 2) 略
 該当記載なし
- 3) 略
- 4) 略

II. 改訂理由

1. CD20 陽性の慢性リンパ性白血病の【効能・効果】、【用法・用量】の追加承認に基づく改訂

- 【効能・効果】、【用法・用量】に新たな承認内容を追記しました。

CD20 陽性の慢性リンパ性白血病に対する【効能・効果】、【用法・用量】が追加承認されました。

2. 自主改訂

- 【警告】に記載している「急性腎不全」の用語を「急性腎障害」へ変更しました。

平成29年3月14日付の厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課事務連絡に基づき、「急性腎不全」の用語を「急性腎障害」に変更しました。

- 【効能・効果】ならびに本添付文書に記載されている「ヴェゲナ肉芽腫症」の用語を「多発血管炎性肉芽腫症」へ変更しました。

平成30年4月24日付の厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、医薬安全対策課長の連名通知に基づき、「ヴェゲナ肉芽腫症」の用語を「多発血管炎性肉芽腫症」に変更しました。

- <効能・効果に関連する使用上の注意>を改訂しました。

CD20 陽性の慢性リンパ性白血病に対する【効能・効果】、【用法・用量】が追加承認されたことに伴い、本疾患に本剤を用いる場合、免疫染色法又はフローサイトメトリー法により CD20 抗原の検査が必要となることから追記いたしました。

- 「副作用」を改訂しました。

CD20 陽性の慢性リンパ性白血病に対する【効能・効果】、【用法・用量】が追加承認されたことに伴い、臨床試験の反映と副作用頻度の更新を行いました。

- 「小児等への投与」を改訂しました。

CD20 陽性の慢性リンパ性白血病については小児等への使用経験がなく、安全性が確立していないことから、当該疾患を追記しました。

- 【薬物動態】を改訂しました。

CD20 陽性の慢性リンパ性白血病に対する【効能・効果】、【用法・用量】が追加承認されたことに伴い、本疾患に対して行われた国内臨床第Ⅱ相試験（IDEC-C2B8-CL1 試験）の結果より薬物動態パラメーター及び血清中濃度の推移を追記しました。

- 【臨床成績】を改訂しました。

・ CD20 陽性の慢性リンパ性白血病に対する【効能・効果】、【用法・用量】が追加承認されたことに伴い、本疾患に対して行われた国内臨床第Ⅱ相試験（IDEC-C2B8-CL1 試験）、国外臨床第Ⅲ相試験（CLL8 試験）および国外臨床第Ⅲ相試験（REACH 試験）の結果を追記しました。

・ CD20 陽性の慢性リンパ性白血病に対する【効能・効果】、【用法・用量】が追加承認されたことに伴い、本疾患に対して行われた国内臨床第Ⅱ相試験（IDEC-C2B8-CL1 試験）の結果よりヒト抗キメラ抗体の生成状況を追記しました。

【お問い合わせ先】

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