

抗CD20モノクローナル抗体
生物由来製品、処方箋医薬品^{*)}

リツキサブ[®] 注10mg/mL
Rituxan[®] Injection

薬価基準収載

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

2015年6月
全薬工業株式会社

リツキサブ[®]注 10mg/mL
市販直後調査 副作用最終報告
(対象：難治性のネフローゼ症候群)

(集計期間：2014年8月29日～2015年2月28日)

[適正使用のお願い]

1. 本剤の適応は難治性のネフローゼ症候群の内、頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合に限られています。
2. 成人期に発症したネフローゼ症候群の患者は、本適応取得の根拠となった治験の対象患者から除外されており、有効性及び安全性は確立しておりません（国内治験の対象患者の発症年齢は、18歳未満です）。
3. 標準治療であるステロイド療法とは異なり、B細胞が長期間枯渇することに伴う易感染が懸念され、感染症等の重大な副作用が発現するおそれがあります。

※使用上の注意及び診療ガイドライン¹⁾等の最新の情報をご確認の上、本剤の使用が適切と判断される患者様におのみご使用くださるよう、お願いいたします。

※適正使用推進のため、「適正使用ガイド（難治性のネフローゼ症候群）」をご参照ください。

※特に注意を要する症例に対する本剤使用予定が確認された場合、追加検査の実施やリスク・ベネフィットバランスを考慮した上での本剤投与の回避を依頼させていただく場合があります。

¹⁾ 日本小児腎臓病学会編 小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013

本冊子は、作成時点で調査中の症例情報を含んでおりますので、今後情報が変更になる可能性があることをご了承ください。



製造販売元

全薬工業株式会社

はじめに

先生方におかれましては益々ご清栄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。

「リツキサン[®]注 10mg/mL（一般名：リツキシマブ（遺伝子組換え）」（以下、本剤という）につきましては、2014年8月29日、難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）の追加効能が承認されたことに伴い、本適応を対象とした市販直後調査を2014年8月29日～2015年2月28日を対象期間として実施して参りました。

この度、市販直後調査期間中にご報告頂きました、難治性のネフローゼ症候群への本剤使用における副作用収集状況を取り纏めましたので、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。

[目次]

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

1. 市販直後調査の概要

市販直後調査の概要は、以下の通りです。

対象薬剤	リツキサン®注 10mg/mL
市販直後調査期間	2014年8月29日~2015年2月28日
副作用報告数	19例26件（重篤7件、非重篤19件）

2. 副作用症例の背景情報

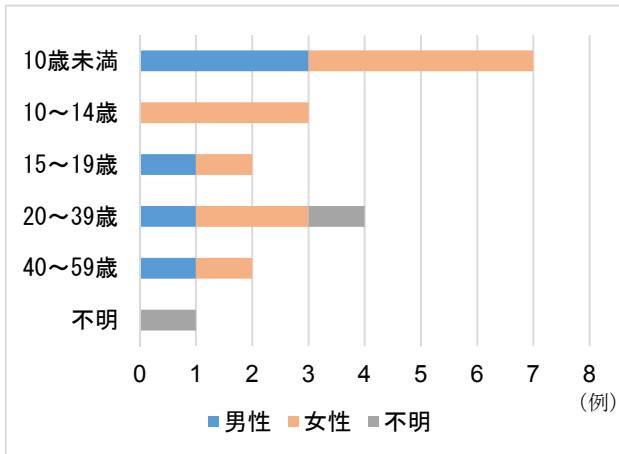


図1 副作用症例の本剤投与時年齢、性別

副作用が報告された19例の本剤投与時年齢、性別の内訳を図1にお示しました。本剤投与時年齢が20歳以上の6例のうち5例が成人期の発症です。このうちの2例では、重篤な蜂巣炎及び重篤な腎盂腎炎（p.3 表2参照）が認められています。また、ネフローゼ症候群における本剤の適応は、頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合に限りませんが、副作用が報告された19例のうち、適応外と判明している症例はありません。

ネフローゼ症候群発症年齢が18歳以上の患者は、本適応承認時の治験の対象外であり、有効性及び安全性は確立していません。

3. 副作用の概要

市販直後調査期間中にご報告頂いた副作用26件を器官別大分類（SOC）毎に集計し、図2にお示しました。SOC：「傷害、中毒および処置合併症」が7件、「臨床検査」が5件、「胃腸障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」が各4件、「感染症および寄生虫症」が3件と続きます。

重篤な副作用は、SOC：「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「感染症および寄生虫症」において各2件、「臨床検査」、「胃腸障害」、「皮膚および皮下組織障害」において各1件が認められています。

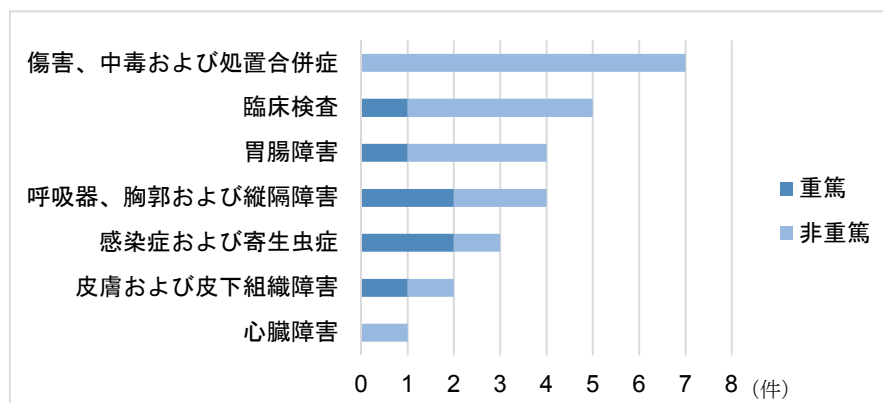


図2 副作用の器官別大分類（SOC）の内訳

副作用は MedDRA/J 17.1（国際医薬用語集）の器官別大分類(SOC)で集計しております。

4. 副作用名別件数一覧表

市販直後調査期間中にご報告いただいた 26 件の副作用の内容を表 1 にお示しました。未知の副作用は、アミラーゼ増加（非重篤）であり、その他の副作用はいずれも既知の副作用でした。

表 1 副作用名別件数一覧表

副作用 ^{*1}		重篤 ^{*2}	非重篤 ^{*2}	合計
感染症および寄生虫症		2	1	3
	感染		1	1
	蜂巣炎	1		1
	腎盂腎炎	1		1
心臓障害			1	1
	頻脈		1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害		2	2	4
	口腔咽頭痛		1	1
	呼吸困難	1	1	2
	喘鳴	1		1
皮膚および皮下組織障害		1	1	2
	発疹	1	1	2
胃腸障害		1	3	4
	腹痛		1	1
	下痢		1	1
	嘔吐	1	1	2
臨床検査		1	4	5
	血中クレアチニン増加		1	1
	アミラーゼ増加 [※]		1	1
	好中球数減少		1	1
	顆粒球数減少	1		1
	尿中蛋白陽性		1	1
傷害、中毒および処置合併症			7	7
	注入に伴う反応		7	7
合計		7	19	26

*1：副作用は MedDRA/J 17.1（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。

*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）に基づいて判断しております。

※：未知の副作用です。

5. 重篤な副作用収集状況

重篤な副作用症例について、表 2 にお示しました。重篤な副作用が 4 例から 7 件報告されており、その内容は蜂巣炎、腎盂腎炎、発疹、呼吸困難、喘鳴、嘔吐、顆粒球数減少で、いずれも既知の副作用でした。

No.1、No.2 の 2 例は、原病発症時期が 50 歳代、20 歳代です。なお、成人期に発症したネフローゼ症候群の患者は、本適応取得の根拠となった治験の対象患者から除外されており、有効性及び安全性は確立しておりません（本治験は、発症時期 18 歳未満の患者を対象にしております）。今後も本剤の適正使用にご留意頂きますよう宜しくお願い申し上げます。

表 2 重篤な副作用症例一覧

No	年代 性別	副作用名 ^{*1}	転帰	投与から 発現まで の期間 ^{*2}	原疾患治療 併用薬	合併症
1	50 歳代 (発症時 50 歳代) 男	蜂巣炎	回復	12 日	プレドニゾロン シクロスポリン	高血圧 糖尿病 高脂血症
2 ^{*3}	40 歳代 (発症時 20 歳代) 女	腎盂腎炎	回復	18 日	プレドニゾロン	尿路結石
3	10 歳未満 男	発疹	軽快	1 日	N.A.	N.A.
		呼吸困難	軽快	1 日		
		喘鳴	軽快	1 日		
		嘔吐	軽快	1 日		
4 ^{*3}	10 歳未満 女	顆粒球数減少	回復	81 日	シクロスポリン プレドニゾロン	大動脈狭窄症 高血圧 骨粗鬆症

N.A.：情報が入手されていないことをお示しました。

*1：副作用名は MedDRA/J 17.1（国際医薬用語集）の基本語（PT）でお示しました。

*2：本剤投与開始日を day1 としてお示しました。

*3：承認前に本剤投与が行われた症例です。

[感染症について]

本剤の投与による B リンパ球の枯渇（場合により、これに伴う免疫グロブリン値の低下）、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。重篤な骨髄機能低下のある患者、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、免疫グロブリンが減少している患者への投与は、特に注意が必要です。

本市販直後調査期間中、重篤な感染症が 2 例（蜂巣炎 1 例、腎盂腎炎 1 例）、非重篤な感染症が 1 例（感染 1 例）報告されています。重篤な感染症が認められた 2 例は、いずれも成人期にネフローゼ症候群を発症している症例でした。また、重篤な顆粒球数減少が 1 例、非重篤な好中球数減少が 1 例報告されております。

また、難治性ネフローゼ症候群を対象とした本適応承認時の治験において、Grade3 以上の感染症が 54 例中 5 例（蜂巣炎 2 例、胃腸炎 2 例、歯肉感染 1 例）、Grade3 以上の好中球数減少が 6 例に認められています。

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、重篤な血球減少が認められた場合には、本剤の休薬や支持療法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適切な支持療法を行ってください。また、感染症の兆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。

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4症例のうち、蜂巣炎（No.1）、顆粒球数減少（No.4）が認められた2例について、症例経過情報をご紹介します。

症例1：蜂巣炎							
50歳代 男 164cm 70kg							
(合併症：高血圧、糖尿病、高脂血症)							
	50歳代時、難治性ネフローゼ症候群発症						
	プレドニゾロン 5~10mg/日投与開始						
day -167	シクロスポリン 75mg/日投与開始						
day 1	リツキサン [®] 注 (600mg) を投与						
day12	蜂巣炎発現。セフトリアキソンにて処置						
day13	蜂巣炎のため入院						
day15	シクロスポリン 75mg/日投与終了						
day38	蜂巣炎回復						
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 60px;">day12 発現日</div> <div style="font-size: 2em;">↓</div> </div> <div style="text-align: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 60px;">day38 回復日</div> <div style="font-size: 2em;">↓</div> </div> </div>							
臨床検査値							
検査項目	単位	day1 投与前	day3	day14	day16	day29	day51
Hb	g/dL	11.9	11.9	10.8			
白血球	/μL	13,800	32,800	28,400	18,300	16,400	10,300
好中球	/μL	11,000			16,700	13,800	9,800
リンパ球	/μL	1,900			500	1,900	300
血小板	×10 ⁴ /μL	29.9	29.6	26.3	32.1	44.2	38.0
AST	IU/L	28	36	26	28	24	27
ALT	IU/L	44	44	33	36	40	31
LDH	IU/L	383	481	457	542	469	672
BUN	mg/dL	22	32	32	41	38	41
クレアチニン	mg/dL	1.36	1.97	2.14	4.07	3.10	2.88
IgG	mg/dL	282			617		468

症例 4 : 顆粒球数減少

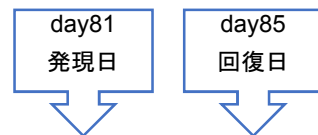
10 歳未満 女 112cm 20kg

(合併症 : 大動脈狭窄症 (ネフローゼ症候群発症の約 2 年前~)、高血圧、骨粗鬆症)

約 5 年 9 ヶ月前	ネフローゼ症候群を発症
	ネフローゼ症候群に対し、シクロスポリン 80mg/日、プレドニゾン 30mg/日を投与開始
	合併症の高血圧に対しカンデサルタン 2mg/日、骨粗鬆症に対しアレドロン酸 35mg/週を投与開始
day 1	リツキサン [®] 注 (290mg) を投与 前投与薬は、メチルプレドニゾン 50mg/日、ヒドロキシジンパモ酸 25mg/日を投与
day46	白血球 : 8,700/ μ L、好中球 : 69%、リンパ球 : 24%、単球 : 5%
day79	38°C 台~39°C の発熱および咳嗽が出現
day81	医療機関を受診し、無顆粒球症と診断。入院 白血球 : 7,400/ μ L、好中球 : 1%、リンパ球 : 46%、単球 : 48% レノグラステム 100 μ g/日、セフトリアキソン 2g/日、ミカファンギン 50mg/日の投与開始
day83	解熱。ミカファンギンの投与終了
day84	レノグラステムの投与終了
day85	顆粒球減少が回復 白血球 : 27,400/ μ L、好中球 : 55%、リンパ球 : 19%、単球 : 15%
day86	セフトリアキシソンの投与終了
day95	退院

臨床検査値

検査項目	単位	投与前	day46	day81	day85
Hb	g/dL	15.0	14.9	12.6	12.3
白血球	/ μ L	14,600	8,700	7,400	27,400
好中球	%	62	69	1	55
リンパ球	%	34	24	46	19
血小板	$\times 10^4$ / μ L	29.0	30.5	29.6	27.6
AST	IU/L	16	23	23	25
ALT	IU/L	30	14	9	11
LDH	IU/L	255	245	245	343
BUN	mg/dL	10	9	8	3
クレアチニン	mg/dL	0.23	0.27	0.29	0.32
IgG	mg/dL	186	358	338	305



本剤をご使用いただく際には、最新の添付文書をご確認の上、適正な投与をお願い致します。

【警告】（一部抜粋）

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、自己免疫疾患及びネフローゼ症候群の治療に対して、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。
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様症状、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。
 - (1) 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
 - (2) 脾腫を伴う患者
 - (3) 心機能、肺機能障害を有する患者
3. （省略）
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。
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。
6. （省略）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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反応の既往歴のある患者

その他の項、詳細につきましては、最新の添付文書をご参照ください。

資材番号：PZNOK1506