

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のネフローゼ症候群、難治性のネフローゼ症候群
(頻回再発型、ステロイド依存性あるいはステロイド抵抗性を示す場合)

適正使用ガイド

監修：神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科 教授 野津寛大

生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}

抗CD20モノクローナル抗体

リツキシマブ(遺伝子組換え)製剤

薬価基準収載

リツキサブ[®] 点滴静注 100mg

リツキサブ[®] 点滴静注 500mg

Rituxan[®] Intravenous Infusion

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

- 1.1 本剤の投与は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、適応疾患の治療又は臓器移植に十分な知識・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]



全薬販売株式会社

CONTENTS

はじめに	2
リツキサン投与に関するフローチャート	3
効能又は効果	4
用法及び用量	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	10
注射液調製時の注意	12
前投与(Premedication)について	14
リツキサンの投与について	16
①初回投与時～初回投与終了後の注意	16
②2回目以降の投与時の注意	17
③再投与(再治療)について	18
相互作用(併用注意)	19
特に注意を要する副作用とその対策	20
①Infusion reaction	21
②感染症	23
③進行性多巣性白質脳症(PML)	24
④B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪	25
⑤皮膚粘膜症状	27
⑥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	28
⑦間質性肺炎	29
⑧その他	29
観察期間について	31
副作用及び臨床検査値異常の発現状況	32
Infusion reactionの発現傾向について	40
血液毒性について	42
臨床試験	44
Q&A	68
参考文献	76
リツキサン Drug Information	77

はじめに

このガイドは、「頻回再発型あるいはステロイド依存性のネフローゼ症候群及び難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型、ステロイド依存性あるいはステロイド抵抗性を示す場合）」の治療において、リツキサン点滴静注100mg及び500mgの調製、投与に関する注意や、モニタリング項目、副作用とその対策について解説したものです。

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 (IDEC社：現 Biogen Inc.)で創薬されたマウス-ヒトキメラ型モノクローナル抗体であるリツキシマブ（遺伝子組換え）を含有する点滴静注用製剤で、ヒトBリンパ球表面に発現する分化抗原CD^{*}120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
- 下記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のネフローゼ症候群
 - ・難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型、ステロイド依存性あるいはステロイド抵抗性を示す場合）
- 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
- 下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植
- 下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植

また公知申請により、本剤の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
- 既存治療で効果不十分なループス腎炎
- 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

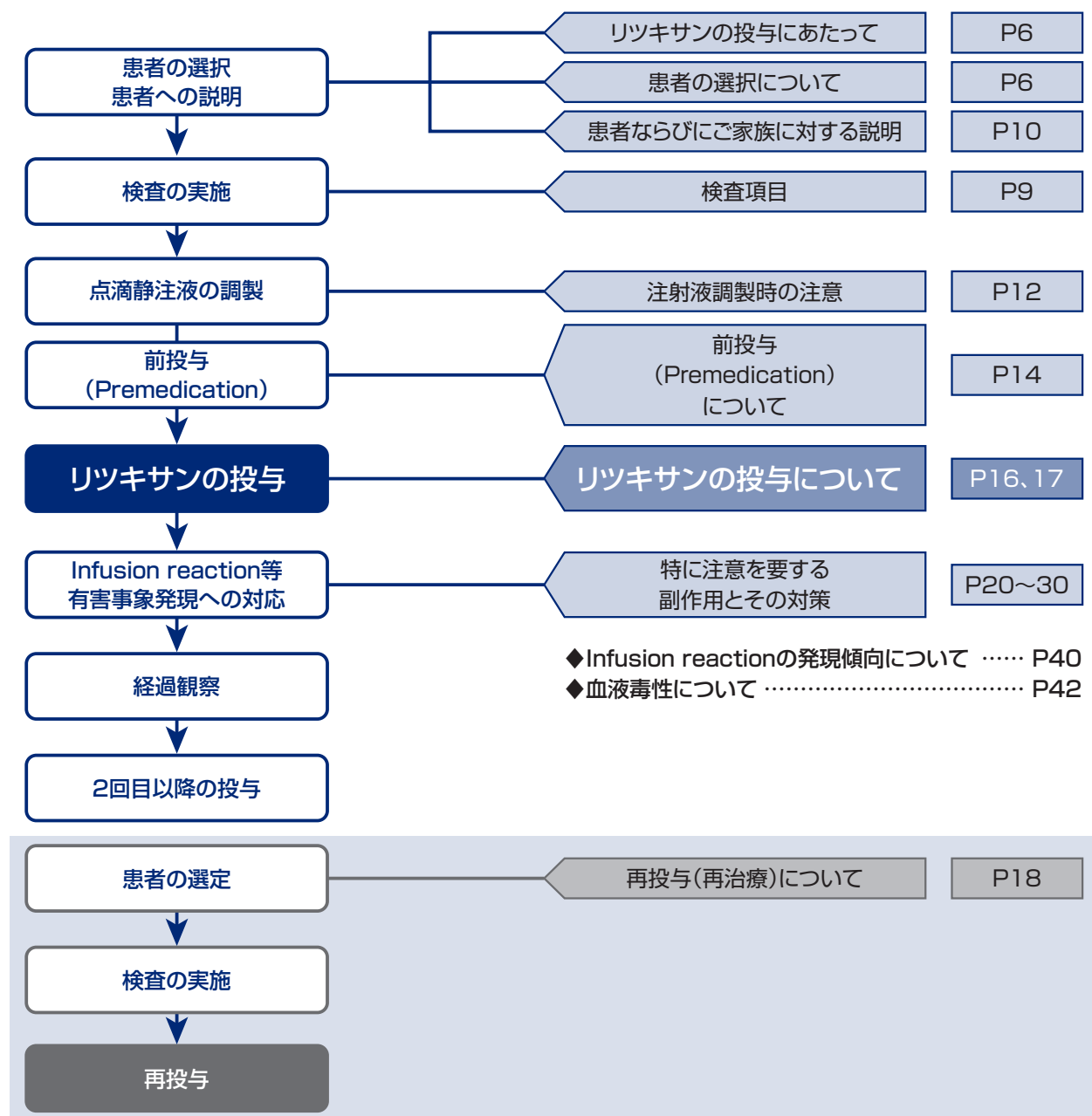
*1：cluster of differentiation

*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

頻回再発型あるいはステロイド依存性のネフローゼ症候群及び難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型、ステロイド依存性あるいはステロイド抵抗性を示す場合）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）

〈ネフローゼ症候群〉

5.5 小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症した患者に限ること。[17.1.5、17.1.6、17.1.7 参照]

5.6 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。

効能又は効果(ネフローゼ症候群*1関連のみを抜粋)

2025年3月改訂(第13版)電子化された添付文書に基づく

○下記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のネフローゼ症候群
- ・ 難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型、ステロイド依存性あるいはステロイド抵抗性を示す場合)

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

〈ネフローゼ症候群〉

5.5 小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症した患者に限ること。[17.1.5、17.1.6、17.1.7 参照]

5.6 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。

*1：頻回再発型あるいはステロイド依存性のネフローゼ症候群及び難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型、ステロイド依存性あるいはステロイド抵抗性を示す場合)

用法及び用量(ネフローゼ症候群*1関連のみを抜粋)

2025年3月改訂(第13版)電子化された添付文書に基づく

〈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2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*2。
- ・ 難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型、ステロイド依存性あるいはステロイド抵抗性を示す場合)
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*2。

〈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 省略

〈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、既存治療で効果不十分なループス腎炎、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。

〈ネフローゼ症候群〉

7.10 難治性のステロイド抵抗性を示す患者に投与する場合は、原則としてステロイド剤(パルス療法)を併用すること。さらに、免疫抑制剤を併用することが望ましい。[17.1.7 参照]

*1：頻回再発型あるいはステロイド依存性のネフローゼ症候群及び難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型、ステロイド依存性あるいはステロイド抵抗性を示す場合)

*2：小児期発症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)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験(JSKDC10試験)、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験(RCRNS-01試験)、国内薬物動態試験(RCRNS-02試験)及び小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(ステロイド抵抗性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験(JSKDC11試験)において、体表面積1.34m²以上の患者で最大投与量の500mg/回が適用されています。

リツキサンの投与にあたって

本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、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ってください。

患者の選択について

2025年3月改訂(第13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)

〈ネフローゼ症候群〉

- 5.5 小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症した患者に限ること。[17.1.5、17.1.6、17.1.7 参照]

- 5.6 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。

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。

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¹⁾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。

- 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」(P23)も熟読ください。

◆重篤な骨髓機能低下のある患者

重篤な骨髓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²⁾。

また、B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした国内の市販後の使用において、B型肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与し、劇症肝炎又は肝炎の増悪により死亡した症例、及び既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)に本剤を投与して、B型肝炎ウイルスの再活性化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。
- 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に対する調査研究」班 劇症肝炎分科会及び「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」班による「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(改訂版)」に基づく「B型肝炎治療ガイドライン(第4版)」(2022年6月改訂)³⁾が日本肝臓学会より示されています。
- 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-④B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪」(P25)も熟読ください。

◆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⁴⁾。

- 本剤投与中又は投与終了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 心障害」(P30)も熟読ください。

◆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患者又はその既往歴のある患者では300例中182例(60.7%)、これらのない患者では2,275例中1,211例(53.2%)に非血液毒性が発現しました⁵⁾。

- 十分注意して経過を観察してください。
- 間質性肺炎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-⑦間質性肺炎」(P29)も熟読ください。

◆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 血圧下降」(P30)も熟読ください。

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、本適正使用ガイド等を熟読し、投与中はバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや、自他覚症状を慎重に観察するとともに必要に応じて追加の検査をご検討ください。
- ・本剤投与後の観察期間に、検査値の変動に留意し患者の状態を観察してください。

→ 肝炎ウイルス検査は必ず実施してください。投与前ならびに治療期間中の肝炎ウイルス検査につきましては、日本肝臓学会より発出されている「B型肝炎治療ガイドライン（第4版）」（2022年6月改訂）^③に準じてご対応ください。

【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、Ca、P)・CRP]
尿検査	[蛋白・糖・ウロビリノーゲン・潜血]
心機能検査	[心電図] ^{*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-#、ウイルス量] ^{*2}

【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)]
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-#、ウイルス量] ^{*2}

*1：心機能、呼吸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。

#：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

リツキシマブの投与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。

ワクチン接種について^{*1}

◆生ワクチン又は弱毒生ワクチンの接種について

本剤投与後の生ワクチン接種に関する安全性については検討されていません。本剤が投与された患者では、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ます。その結果、接種したワクチンに起因する感染症が発症する可能性が考えられます。「免疫不全状態にある患者に対する予防接種ガイドライン2024⁶⁾」においてもリツキシマブ投与後の腎疾患患者に対し、「生ワクチンはB細胞枯渇中には原則として接種しないことを提案する」と記載されております。

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。

◆不活化ワクチンの接種について

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。

米国での臨床試験(IDEC-102-12: ClinicalTrials.gov Identifier NCT00090038)において、無治療健康群と比較し、本剤単剤治療を受けた低悪性度非ホジキンリンパ腫患者群で不活化ワクチン接種効果の減弱が認められました。

また、リツキシマブ等の抗CD20抗体薬を含む治療を受けているB細胞性非ホジキンリンパ腫患者において、インフルエンザワクチン接種への反応が著しく劣るとの報告⁷⁾があります。

海外における本剤の投与において、リツキシマブの初回投与の少なくとも4週間前までに不活化ワクチンの接種を行うことが推奨されています⁸⁾。

「免疫不全状態にある患者に対する予防接種ガイドライン2024⁶⁾」においては、有効性に関するエビデンスは少ないものの安全性には問題がないことから「不活化ワクチンは有効な抗体獲得を期待して、接種を考慮してよい。ただし、リツキシマブ投与後6ヵ月以降、また可能ならB細胞数の回復を確認した上での接種が望ましい」と記載されております。

◆ご家族、同居者の方の感染予防対策

感染症の多くは家族内での接触等による伝播リスクが高いと考えられます。そのためリツキシマブによる治療を受けている患者がいるご家族で、ワクチン接種歴のない方がおられる場合には、可能な限り特に重症化しやすい水痘や、感染力が強いインフルエンザなどの予防接種を行うことが望ましいと考えられます^{9, 10)}。

家庭や学校、職場等での感染予防について、患者ならびにご家族に対して説明をしてください。

^{*1}：ワクチン接種の詳細につきましては、日本小児腎臓病学会より発出されている「小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2020」もあわせてご参照ください。

感染症について

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

本剤投与中及び投与後は患者の状態を十分に観察してください。

本剤投与後に重篤なニューモシスチス肺炎を発現した症例が報告されていることから、リスクの高い患者ではST合剤を投与するなど、必要に応じて、適切な予防措置を検討してください(「特に注意を要する副作用とその対策-②感染症」(P23)参照)。

伝達性海綿状脳症(TSE)について

本剤の投与によりTSEがヒトに伝播したとの報告はありません。本剤は、マスターセルバンク構築時にカナダ、米国又はニュージーランド産ウシの血清由来成分(ウシ胎児血清及びフェツイン)を使用していますが、理論的なリスク評価を行って一定の安全性を確保する目安に達していることを確認しています。しかしながら、TSEの潜在的伝播の危険性を完全に排除することはできないことから、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、本剤を投与してください。投与に先立ち、患者への有用性と安全性の説明も考慮してください。

副作用について

本剤の投与にあたり、次のような症状が高頻度に発現しやすいことを患者に説明してください。

これらの症状は投与開始後や注入速度上昇後に突然あらわれることもあります。

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

→副作用情報については、「特に注意を要する副作用とその対策」(P20)も熟読ください。

生殖能を有する者、妊婦、授乳婦への投与について

妊娠する可能性のある女性には、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説明してください。

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。

また、本剤投与後3～6ヵ月間は血清中に本剤が検出されます⁹⁾。

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。

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¹¹⁾。

低出生体重児等への投与について

ネフローゼ症候群に対する本剤投与について、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おりません。

【参 考】患者ならびにご家族への説明用資料のご案内

患者ならびにご家族への説明用として下記資料もご活用ください。

- ネフローゼ症候群BOOK
- 患者向医薬品ガイド

注射液調製時の注意

リツキシマブの調製方法

1. 希釈液として生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液以外は使用しないでください。

体表面積からリツキシマブの必要量〔リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m²〕を無菌下に取り出し、希釈に必要な量の生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液の入った点滴静注用バッグに注入します。

→ 1回あたりの最大投与量は500mgまでです*1。

リツキシマブ最終濃度1～4mg/mL

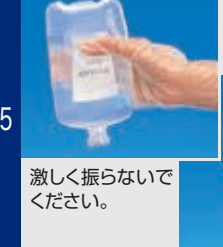
2. 点滴静注用バッグを穏やかに反転して溶液を混和します。抗体が凝集するおそれがあるので、希釈時及び希釈後に泡立つような激しい振動を加えないようにしてください。

3. 希釈後の液は速やかに使用するようにしてください。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シマブは細菌汚染のおそれがあるので使用しないでください。

→ 他剤との混注はしないでください。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。

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

【参 考】調製方法

1	体表面積からリツキシマブと希釈液の量を算出します。		必要量の希釈液を用意します。
2			注射器でバイアルからリツキシマブの必要量を抜き取ります。
3			
4	リツキシマブ最終濃度1～4mg/mL		希釈液にリツキシマブ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。
6			点滴静注用バッグをセットします。

*1：小児期発症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)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験(JSKDC10試験)、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験(RCRNS-01試験)、国内薬物動態試験(RCRNS-02試験)及び小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(ステロイド抵抗性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験(JSKDC11試験)において、体表面積1.34m²以上の患者で最大投与量の500mg/回が適用されています。

【参 考】

小児期発症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)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験¹²⁾、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験及び国内薬物動態試験¹³⁾並びに小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(ステロイド抵抗性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験¹⁴⁾にて用いられた体表面積算出方法

●リツキサン投与量

375mg/m²(体表面積)/回(一の位を四捨五入)

最大投与量 500mg/回(体表面積1.34m²以上)

●体表面積

Du Bois式を用いて「身長」と「身長を基にした標準体重」から計算する。

$BSA(m^2) = \text{体重}(kg)^{0.425} \times \text{身長}(cm)^{0.725} \times 0.007184$ (Du Bois)

●身長を基にした標準体重

2000年度標準身長・体重表¹⁵⁾を使用。

該当する身長がない場合、「近い身長を使用する」「近い身長が2値ある場合、大きい方の身長を使用する」とした。

●リツキサン投与量一覧

<男児>

身長(cm)	投与量(mg/回)
59.6～	120
62.6～	130
67.2～	140
69.5～	150
73.4～	160
76.5～	170
80.2～	180
82.9～	190
86.3～	200
88.8～	210
91.6～	220
94.7～	230
97.6～	240
100.1～	250
102.9～	260
105.2～	270
108.0～	280
110.3～	290
112.5～	300
114.7～	310
116.4～	320
118.9～	330
120.9～	340
122.8～	350
124.6～	360
126.5～	370
128.4～	380
130.0～	390
132.0～	400
133.9～	410
135.2～	420
137.1～	430
138.4～	440
140.4～	450
142.0～	460
143.5～	470
145.6～	480
146.9～	490
148.2～	500

<女児>

身長(cm)	投与量(mg/回)
61.4～	120
63.5～	130
66.8～	140
70.7～	150
73.8～	160
77.1～	170
81.0～	180
83.5～	190
86.3～	200
89.0～	210
92.4～	220
95.5～	230
97.7～	240
100.4～	250
103.4～	260
105.5～	270
107.9～	280
110.9～	290
112.6～	300
114.9～	310
117.1～	320
119.0～	330
121.0～	340
123.0～	350
124.9～	360
126.8～	370
128.8～	380
130.3～	390
132.3～	400
133.8～	410
136.1～	420
137.8～	430
139.5～	440
141.2～	450
142.9～	460
144.6～	470
145.7～	480
147.3～	490
149.0～	500

前投与(Premedication)について

前投与の必要性

小児期発症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)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験¹²⁾において、患者の67.6%でinfusion reactionの発現が報告されています。主な症状は、咳嗽、口腔咽頭不快感、喘鳴、蕁麻疹、呼吸困難、発疹、嘔吐、そう痒症及び発熱でした。

小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験及び国内薬物動態試験¹³⁾において、患者の63%でinfusion reactionの発現が報告されています。主な症状は、高血圧、呼吸困難、口腔咽頭不快感でした。小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(ステロイド抵抗性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験¹⁴⁾において、患者の83.3%でinfusion reactionの発現が報告され、主な症状は、呼吸困難、口腔咽頭不快感でした。

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¹⁶⁾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。

小児期発症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)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験¹²⁾、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験及び国内薬物動態試験¹³⁾並びに小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(ステロイド抵抗性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験¹⁴⁾においては、以下の方法で前投与が実施されました。

【参 考】小児期発症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)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験¹²⁾、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験及び国内薬物動態試験¹³⁾並びに小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(ステロイド抵抗性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験¹⁴⁾における前投薬の種類と用量

●アセトアミノフェン

- ①身長を基にした標準体重が50kg以上の被験者又は16歳以上の被験者は、アセトアミノフェンとして1回300mg(錠剤)を経口投与する。
- ②①に該当しない被験者及び錠剤を内服できない被験者は、アセトアミノフェンとして1回10～15mg/kg(シロップ剤の場合0.5mL/kg, 最大量300mg/回)を目安にして経口投与する。

●*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩

- ①身長を基にした標準体重が50kg以上の被験者又は16歳以上の被験者は、*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩として1回2.0mg(錠剤)を経口投与する。
- ②①に該当しない被験者及び錠剤を内服できない被験者は、*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩として下表の用量でシロップ剤(含量0.04%)又はドライシロップ剤(含量0.2%)^{*1}を経口投与する。

年齢	1回用量 ^{*2}	年齢	1回用量 ^{*2}
2～3歳未満 ^{*3}	1.0mL/0.2g	8～12歳未満	2.5mL/0.5g
3～5歳未満	1.5mL/0.3g	12～15歳未満 ^{*4}	3.0mL/0.6g
5～8歳未満	2.0mL/0.4g	—	—

※1 ドライシロップ剤は、小児期発症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)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験¹²⁾及び小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(ステロイド抵抗性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験¹⁴⁾。

※2 シロップ剤/ドライシロップ剤

※3 小児期発症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)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験¹²⁾及び小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(ステロイド抵抗性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験¹⁴⁾では3歳未満。

※4 小児期発症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)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験¹²⁾及び小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(ステロイド抵抗性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験¹⁴⁾では12～15歳。

●静注副腎皮質ステロイド薬；メチルプレドニゾロン

- ①身長を基にした標準体重が50kg以上の被験者又は16歳以上の被験者は、メチルプレドニゾロンとして1回125mgを静注する。
- ②①に該当しない被験者は、小児気管支喘息に対する用量、メチルプレドニゾロンとして1.0～1.5mg/kgを静注する。

→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-①Infusion reaction」(P21)
- ・「Infusion reactionの発現傾向について」(P40)

リツキサンの投与について

1 初回投与時～初回投与終了後の注意

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

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

投与経路：必ず**点滴静脈内投与**としてください。

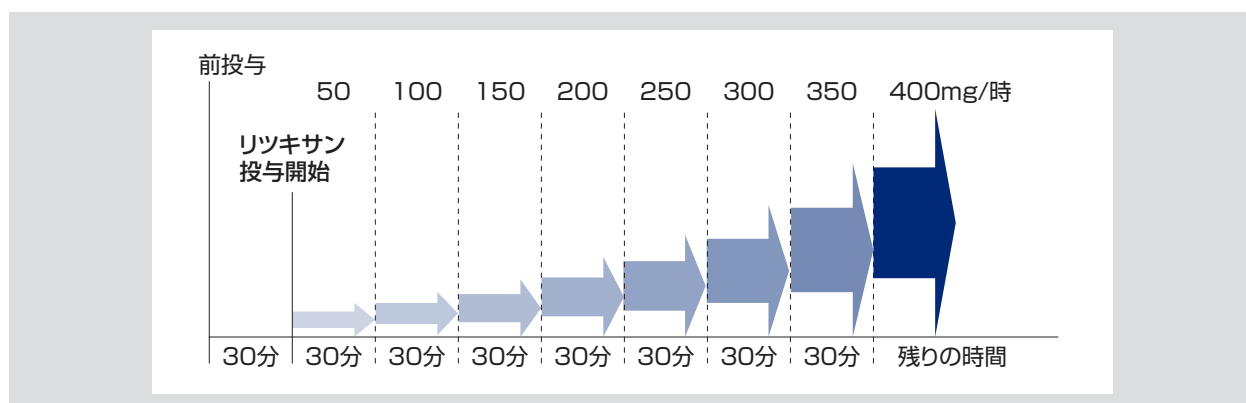
急速静注、静脈内大量投与、皮下投与及び筋肉内投与等、点滴静脈内投与以外の経路による投与はしないでください。

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：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、投与中又は投与終了後はバイタルサインのモニタリング、自他覚症状の観察を十分に行ってください。
- 本剤の注入速度に関連して血圧下降、気管支痙攣、血管浮腫等の症状が発現するので注入速度を守ってください。これらの症状は**注入速度を上げた直後に発現しやすい**ので、注入速度を上げた後は特に注意深く観察してください。
- 軽微から中等度の症状が認められた場合、症状により注入速度を緩めるか、投与の中止も考慮**してください。また、**重篤な症状が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置**を行ってください。
- 投与を再開する場合は、**症状が完全に消失した後、中止時点の半分以下の注入速度**で投与を開始してください。
→患者の状態によっては、**注入速度をさらに減じることも考慮**してください。

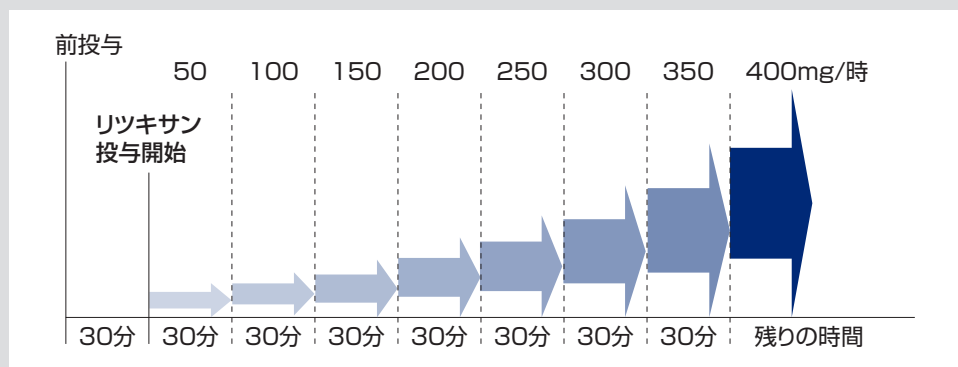
2 2回目以降の投与時の注意

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

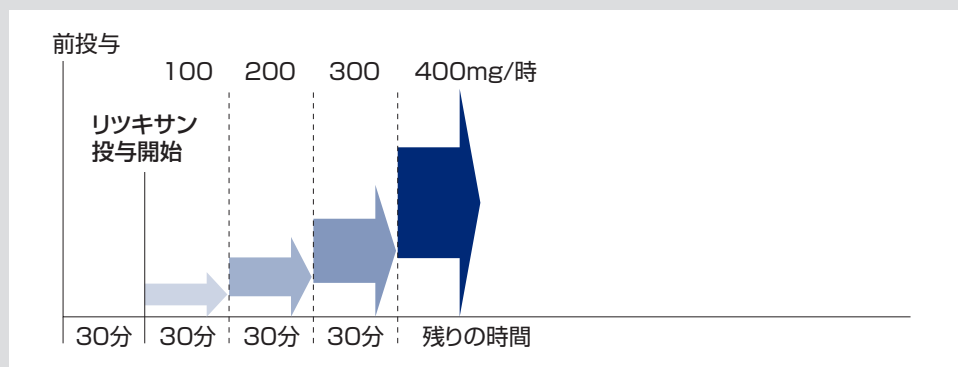
前投与：2回目以降の本剤投与時においても、**各回**点滴静注開始30分前に前投与(Premedication)を行ってください。

注入速度：**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ます。

前回投与時に発現した副作用が軽微でなかった場合の注入速度



前回投与時に発現した副作用が軽微であった場合の注入速度



- 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。

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

〈ネフローゼ症候群〉

5.5 小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症した患者に限ること。[17.1.5、17.1.6、17.1.7 参照]

5.6 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。

③ 再投与(再治療)について

- ・ 頻回再発型あるいはステロイド依存性のネフローゼ症候群及び難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型、ステロイド依存性あるいはステロイド抵抗性を示す場合)に対して本剤を再投与した際の有効性及び安全性に関する情報は限られています。従って、本剤の再投与にあたっては、リスク・ベネフィットを十分に考慮し、実施の可否を決定してください。
- ・ 再投与時も初回治療時と同様の検査を実施し、患者の状態を確認してから投与を決定してください。
- ・ 再投与時の初回投与は、初回治療時と同様にできるかぎり入院で実施してください。

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

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

注入速度：本剤の**再投与時の初回投与においても重篤な副作用が発現するおそれ**があります。再投与時の初回投与及び2回目以降の投与については、P16、17をご参照ください。

- 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。
- 本剤が投与された患者では**異種抗体(ヒト抗キメラ抗体)**を生じることがあります。このような患者に再投与された場合は、アレルギー、過敏反応等が発現するおそれがあります。
- 再投与の可否を判断するための基準は確立されていません。

【参 考】CD20陽性の低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫を対象とした使用成績調査¹⁷⁾における初回投与時と再投与時の副作用発現頻度(対象例数 187例^{*1)})

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

調査概要：本剤の国内市販開始時(2001年9月)より実施した全例調査に登録された症例の内、2003年3月31日までに本剤の再投与が開始された症例を対象とし、後方視的に調査した特別調査で認められた副作用(リツキシマブとの因果関係が否定されなかった有害事象)を集計した。

*1：後方視的調査(安全性評価対象200例)における初回投与時との安全性を比較することが可能であった187例

相互作用(併用注意)

2025年3月改訂(第13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」(P10)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	P21
2	感染症	P23
3	進行性多巣性白質脳症 (PML)	P24
4	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 ..	P25
5	皮膚粘膜症状	P27
6	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 ..	P28
7	間質性肺炎	P29
8	その他	P29
	消化管穿孔・閉塞	
	可逆性後白質脳症症候群 (RPLS) 等の脳神経症状	
	腎障害	
	肝機能障害、黄疸	
	心障害	
	血圧下降	

上記副作用以外にも、重大な副作用が報告されています。投与の際は電子化された添付文書、本適正使用ガイド等を熟読し、投与中はバイタルサイン(血圧、脈拍、呼吸数等)のモニタリングや、自他覚症状の観察を慎重に行ってください。

1 Infusion reaction

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

→ Infusion reactionに関する副作用情報は、「Infusion reactionの発現傾向について」(P40)もあわせて熟読ください。

発現状況

小児期発症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)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験¹²⁾において、37例中25例(67.6%)に計46件のinfusion reactionが発現しました(Grade 1～2)。主な症状は咳嗽7例、口腔咽頭不快感6例、喘鳴及び蕁麻疹が各4例、呼吸困難及び発疹が各3例、嘔吐、そう痒症及び発熱が各2例でした。

小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験及び国内薬物動態試験¹³⁾において、54例中34例(63.0%)に計73件のinfusion reactionが発現しました(Grade 1～2)。主な症状は高血圧9例、呼吸困難8例、口腔咽頭不快感6例でした。

小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(ステロイド抵抗性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験¹⁴⁾において、6例中5例(83.3%)に計14件のinfusion reactionが発現しました(Grade 1～2)。主な症状は呼吸困難2例、口腔咽頭不快感2例でした。

【参 考】

B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象としたリツキシマブ単剤による国内臨床第Ⅱ相試験¹⁶⁾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)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」(P40)もあわせて熟読ください。

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回目以降の投与時には症状が認められないケースが報告されています。

(Q&A「Infusion reactionとアナフィラキシーとはどう違うのですか?」(P72)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行ってください。また、本剤の投与に際し、必要に応じて副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮してください。（「前投与（Premedication）」について」（P14）参照）

●軽微～中等度の場合

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

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

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

（主な対処法）抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤の投与等

●重篤な場合

投与中に異常が認められた場合は直ちに投与を中止し、必要に応じた治療を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察してください。投与を再開する場合は、症状が完全に消失した後、中止時点の半分以下の注入速度で患者の状態を十分に観察しながら投与を開始してください。

（主な対処法）酸素吸入、昇圧剤、気管支拡張剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等

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

2 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）も熟読ください。

発現状況

小児期発症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）を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験¹²⁾において、感染症は37例中27例（73.0%）に65件認められました。副作用としての感染症は、Grade 2の気管支炎、ウイルス性胃腸炎、インフルエンザ、上咽頭炎、上気道感染、白癬感染、口腔ヘルペス（各1例1件）、Grade 1の結膜炎、ウイルス性胃腸炎、鼻炎（各1例1件）が認められました。

小児期発症の難治性ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性）を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験及び国内薬物動態試験¹³⁾において、Grade 3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）に認められています。

小児期発症の難治性ネフローゼ症候群（ステロイド抵抗性）を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験¹⁴⁾において、感染症が6例中3例（50.0%）に認められ、そのうちGrade 3の感染は1例（16.7%）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1,270例報告されています。病原体の内訳^{*2}は、ウイルス544例、細菌266例、真菌196例、原虫・藻類7例、不明378例でした。1,270例中1,130例が、癌化学療法剤や免疫抑制剤を併用した症例でした（2024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国内での市販後の使用において、感染症の多くは投与開始から3年の間に発現しているものの、発現時期に一定の傾向は認められていません。

発現機序

本剤の投与によりBリンパ球の枯渇が生じ、また、本剤の副作用である白血球減少、好中球減少が発現した場合、感染防御機構が破綻し、感染症が発現しやすくなると考えられます。

注意を要する患者

次の患者については感染症が発現しやすく重篤化しやすいので、患者の状態を十分に観察して投与してください。（「特に注意を要する患者」（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1,270例と一致しません。

3 進行性多巣性白質脳症 (PML)

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

意識障害、認知障害、麻痺症状 (片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等のPMLを疑うべき大脳症状があらわれた場合はまずMRI検査を施行し、PMLの可能性があると判断される場合は、脳脊髄液中の原因ウイルス (JCウイルス) のDNAを検査します。

脳脊髄液中のJCV-DNA検査については、厚生労働省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

小児期発症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) を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験¹²⁾、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性) を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験及び国内薬物動態試験¹³⁾並びに小児期発症の難治性ネフローゼ症候群 (ステロイド抵抗性) を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験¹⁴⁾においては発現は認められていません。

【参 考】

- B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内での市販後の使用において、PMLは52例報告されています。うち24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 (2024年11月17日現在)。
- 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¹⁸⁾。
- 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¹⁹⁾。

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、PMLの発現時期は、投与開始後約2ヵ月から7年以上であり、発現時期に一定の傾向は認められていません^{*2}。

発現機序

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、健康人の約80%が潜在的に保有しているJCウイルス (ポリオーマウイルス) の活性化により発現すると考えられます。

*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。

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。

4 B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪

B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内外での使用において、B型肝炎ウイルス(HBV)キャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)に本剤を投与し、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全により死亡した症例が報告されています。

→HBVの再活性化による劇症肝炎、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」(P7)も熟読ください。

発現状況

小児期発症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)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験¹²⁾、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験及び国内薬物動態試験¹³⁾並びに小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(ステロイド抵抗性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験¹⁴⁾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、297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272例中199例が本剤とステロイドの併用症例でした(2024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174例のうち91.4%の症例が治療終了1年以内に発現し、77.0%が半年以内に発現していました。また、174例のうち8.6%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(2024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。HBVキャリア又は既往感染者*1は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。

※厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に対する調査研究」班 劇症肝炎分科会及び「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」班による「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(改訂版)」に基づく「B型肝炎治療ガイドライン(第4版)」(2022年6月改訂)³⁾が日本肝臓学会より示されています。投与にあたっては本ガイドラインを熟読ください。

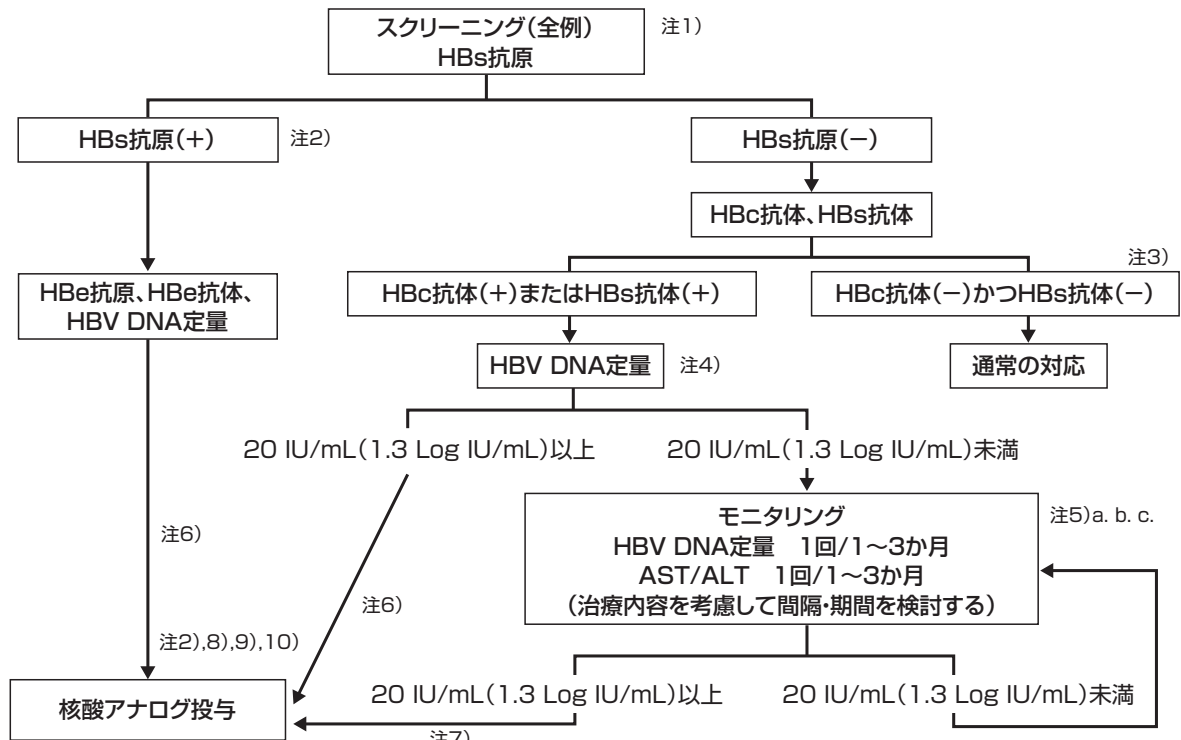
対処法

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。

*1：ワクチン接種によるHBs抗体単独陽性が明らかな場合を除く。

【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³⁾



〈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・オビマツマブ(±ステロイド)、フルダラビンを用いる化学療法および造血幹細胞移植：既往感染者からのHBV再活性化の高リスクであり、注意が必要である。治療中および治療終了後少なくとも12か月の間、HBV DNAを月1回モニタリングする。造血幹細胞移植例は、移植後長期間のモニタリングが必要である。

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

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

注6) 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に核酸アナログ投与を開始すること。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)あるいは高感度HBコア関連抗原陽性の場合、HBV DNAを追加測定して20 IU/mL以上であることを確認した上で核酸アナログ投与を開始する。免疫抑制・化学療法中の場合、免疫抑制薬や免疫抑制作用のある抗腫瘍薬は直ちに投与を中止するのではなく、対応を肝臓専門医と相談する。

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

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

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

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

※ガイドラインは随時更新されますので、最新ガイドラインをご確認ください。

日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編「B型肝炎治療ガイドライン(第4版)」2022年6月, P98-100
https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b.html (2025年1月参照)

5 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

小児期発症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)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験¹²⁾、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験及び国内薬物動態試験¹³⁾並びに小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(ステロイド抵抗性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験¹⁴⁾においては発現は認められていません。

【参 考】

B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした本剤の投与により、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、天疱瘡様症状、苔癬状皮膚炎、小水疱性皮膚炎等の重篤な皮膚粘膜症状が報告されており、国内でも死亡に至った例が1例報告されています(2024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国内での市販後の使用において、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。

6 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

小児期発症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)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験¹²⁾及び小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験及び国内薬物動態試験¹³⁾において、本剤の投与による重篤な血液毒性の発現が認められています。

発現状況

小児期発症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)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験¹²⁾において、37例中、Grade 3以上の好中球減少が3例(8.1%)に認められました。

小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験及び国内薬物動態試験¹³⁾において、54例中、Grade 3以上の好中球減少が6例(11.1%)に認められました。

小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(ステロイド抵抗性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験¹⁴⁾において、汎血球減少、白血球減少、好中球減少、無顆粒球症及び血小板減少の発現は認められませんでした。

【参 考】

低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫を対象としたリツキシマブ単剤による国内臨床第Ⅱ相試験¹⁶⁾の投与症例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・高悪性度非ホジキンリンパ腫を対象としたリツキシマブ単剤による国内臨床第Ⅱ相試験¹⁶⁾の投与症例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国内での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

小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験及び国内薬物動態試験¹³⁾においては、発現時期に一定の傾向は認められていません。

【参 考】

- B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした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、血液毒性が発現しやすく重篤化しやすいので、患者の状態を十分に観察してください。

- 重篤な骨髓機能低下のある患者(「特に注意を要する患者」(P7)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必要に応じた治療を行ってください。

7 間質性肺炎

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

発現状況

小児期発症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)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験¹²⁾、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験及び国内薬物動態試験¹³⁾並びに小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(ステロイド抵抗性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験¹⁴⁾においては発現は認められていません。

【参 考】

B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内での市販後の使用において、195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8例を除く187例中167例が化学療法を併用しており、125例が65歳以上でした(2024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国内での市販後の使用において、多くは本剤の投与開始から12週後までに発現しており、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。

8 その他

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外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。

小児期発症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)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験¹²⁾、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験及び国内薬物動態試験¹³⁾並びに小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(ステロイド抵抗性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験¹⁴⁾において、消化管穿孔・閉塞の発現は認められていません。

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外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)を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。

小児期発症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)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験¹²⁾、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験及び国内薬物動態試験¹³⁾並びに小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(ステロイド抵抗性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験¹⁴⁾において、可逆性後白質脳症症候群の発現は認められていません。

腎障害

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、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。

小児期発症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)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験¹²⁾及び小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験及び国内薬物動態試験¹³⁾においては、重篤な急性腎障害の発現は認められませんでした。

小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(ステロイド抵抗性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験¹⁴⁾において、6例中1例(16.7%)に重篤な急性腎障害が発現しましたが、本剤との関連は否定されました。

肝機能障害、黄疸

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、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。

小児期発症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)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験¹²⁾において、37例中、Grade 1の血中ビリルビン増加が1例(2.7%)に認められました。

小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験及び国内薬物動態試験¹³⁾において、54例中2例(3.7%)にALT(GPT)上昇が発現しました。

小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(ステロイド抵抗性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験¹⁴⁾において、6例中1例(16.7%)にGrade 1のALT(GPT)上昇が発現しましたが、本剤との関連は否定されました。

心障害

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、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。

なお、小児期発症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)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験¹²⁾、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験及び国内薬物動態試験¹³⁾並びに小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(ステロイド抵抗性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験¹⁴⁾において、Grade 3以上の心障害の発現は認められていません。

血圧下降

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、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。

なお、小児期発症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)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験¹²⁾、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験及び国内薬物動態試験¹³⁾並びに小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(ステロイド抵抗性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験¹⁴⁾において、Grade 3以上の血圧下降の発現は認められていません。

観察期間について

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

● 不活化ワクチン接種

初回投与の少なくとも4週間前までに接種

「患者ならびにご家族に対する説明」(P10)参照

● Infusion reaction* (投与中～投与終了後翌日)

「特に注意を要する副作用とその対策-①」(P21)参照

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

● 肝炎ウイルス検査(HBV、HCVのマーカー、ウイルス量)†

B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪
(投与開始後～投与終了後12ヵ月)

皮膚粘膜症状
(投与開始後～投与終了後12ヵ月)

● 血液一般検査

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

間質性肺炎
(投与開始後～投与終了後12ヵ月)

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

進行性多巣性白質脳症(PML)
(投与開始後～投与終了後12ヵ月)

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

※各事象の詳細ならびに対処法につきましては「特に注意を要する副作用とその対策」(P20～30)の各項もあわせてご参照ください。

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

†投与前ならびに治療期間中の肝炎ウイルス検査につきましては、日本肝臓学会より発出されている「B型肝炎治療ガイドライン(第4版)」(2022年6月改訂)³⁾に準じてご対応ください(P26参照)。

副作用及び臨床検査値異常の発現状況

副作用の概要

国内臨床試験成績(頻回再発型あるいはステロイド依存性のネフローゼ症候群承認時)

安全性評価症例37例中、副作用は33例(89.2%)に認められ、主な副作用は、咳嗽(18.9%)、口腔咽頭不快感(16.2%)、蕁麻疹(13.5%)、喘鳴(10.8%)、呼吸困難、上気道の炎症、そう痒症、発疹、好酸球増加及び好中球減少(各8.1%)、ウイルス性胃腸炎、高血圧、嘔吐、発熱及び白血球減少(各5.4%)であった。重篤な副作用、投与中止に至った副作用、死亡例は認められなかった。

国内臨床試験成績(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]承認時)

安全性評価症例54例中、副作用は全例に認められ、主な副作用は上気道感染等の感染症(90.7%)、結膜炎(22.2%)、血圧上昇(22.2%)、湿疹(18.5%)、発熱(16.7%)、呼吸困難(14.8%)、尿酸値上昇(14.8%)、皮脂欠乏性湿疹(11.1%)、頭痛(11.1%)、そう痒(11.1%)、口腔咽頭不快感(11.1%)等であり、臨床検査値異常は、CRP上昇(40.7%)、ALT(GPT)上昇(25.9%)、好酸球増多(20.4%)、好中球減少(16.7%)、1,000/ μ L未満の好中球減少(11.1%)、白血球減少(16.7%)、2,000/ μ L未満の白血球減少(0%)であった。重篤な副作用はリツキシマブ群で7例(8件)認められ、その内容は胃炎、蜂巣炎、好中球数減少、呼吸障害、出血性膀胱炎、副腎機能不全、歯肉感染、胃腸炎であった。投与中止に至った副作用、死亡例は報告されなかった。

国内臨床試験成績(難治性のネフローゼ症候群[ステロイド抵抗性を示す場合]承認時)

安全性評価症例6例中、副作用は5例に認められ、主な副作用は、呼吸困難(33.3%)、口腔咽頭不快感(33.3%)であった。また、infusion reactionは83.3%に認められた。重篤な副作用として感染症が1例(2件)認められ、投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象は認められなかった。

国内臨床試験成績(CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫承認時)

国内の安全性評価症例157例中、副作用は147例(93.6%)に認められ、主な副作用は発熱101例(64.3%)、悪寒54例(34.4%)、そう痒34例(21.7%)、頭痛33例(21.0%)、ほてり32例(20.4%)、血圧上昇28例(17.8%)、頻脈27例(17.2%)、多汗25例(15.9%)、発疹22例(14.0%)等であった。重篤な副作用(非血液毒性)は带状疱疹、発疹、疼痛、高血圧、悪寒、虚脱感、多汗が4例に認められた。これらのうち、投与中止に至った副作用は疼痛、高血圧、悪寒、虚脱感、多汗が2例に認められ、死亡例は認められなかった。臨床検査値異常は白血球減少75例(47.8%)、2,000/ μ L未満の白血球減少12.1%)、好中球減少72例(45.9%)、1,000/ μ L未満の好中球減少18.5%)、血小板減少16例(10.2%)、5万/ μ L未満の血小板減少1.9%)、AST(GOT)上昇17例(10.8%)等であった。重篤な副作用(血液毒性)は、白血球減少、好中球減少、AST上昇、ALT上昇が5例に発現した。

なお、重大な副作用として、infusion reaction、腫瘍崩壊症候群、B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪、肝機能障害、黄疸、皮膚粘膜症状、血球減少、感染症、進行性多巣性白質脳症(PML)、間質性肺炎、心障害、腎障害、消化管穿孔・閉塞、血圧下降、可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状が報告されている(電子化された添付文書2025年3月改訂時)。

小児期発症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)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験[#]における副作用、臨床検査値異常

(n=37)

副作用の種類	例数(%)	副作用の種類	例数(%)
感染症および寄生虫症	8(21.6)	口腔咽頭不快感	6(16.2)
気管支炎	1 (2.7)	咽頭異常感覚	1 (2.7)
結膜炎	1 (2.7)	胃腸障害	5(13.5)
ウイルス性胃腸炎	2 (5.4)	口内乾燥	1 (2.7)
インフルエンザ	1 (2.7)	歯肉腫脹	1 (2.7)
上咽頭炎	1 (2.7)	悪心	1 (2.7)
鼻炎	1 (2.7)	嘔吐	2 (5.4)
上気道感染	1 (2.7)	口唇紅斑	1 (2.7)
白癬感染	1 (2.7)	皮膚および皮下組織障害	10(27.0)
口腔ヘルペス	1 (2.7)	そう痒症	3 (8.1)
血液およびリンパ系障害	1 (2.7)	発疹	3 (8.1)
貧血	1 (2.7)	蕁麻疹	5(13.5)
心臓障害	1 (2.7)	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (5.4)
洞性頻脈	1 (2.7)	発熱	2 (5.4)
血管障害	2 (5.4)	臨床検査	9(24.3)
高血圧	2 (5.4)	血中ビリルビン増加	1 (2.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	20(54.1)	血中免疫グロブリンG減少	1 (2.7)
咳嗽	7(18.9)	血中免疫グロブリンM減少	1 (2.7)
呼吸困難	3 (8.1)	血圧上昇	1 (2.7)
低酸素症	1 (2.7)	好酸球増加	3 (8.1)
喉頭浮腫	1 (2.7)	リンパ球減少	3 (8.1)
鼻漏	1 (2.7)	好中球減少	3 (8.1)
くしゃみ	1 (2.7)	白血球減少	2 (5.4)
喘鳴	4(10.8)		
上気道の炎症	3 (8.1)		

: JSKDC10試験(n=37)

小児期発症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)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験(JSKDC10試験)において発現した副作用につき、MedDRA/J(ver.25.0)の基本語(PT)にて表記した。

試験デザイン：初発時18歳未満で難治性に至っていない頻回再発型あるいはステロイド依存性のネフローゼ症候群の患者に、リツキシマブ1回量375mg/m²(最大投与量500mg/回)を1週間間隔で2回投与した。

小児期発症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)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験(JSKDC10試験)(承認時評価資料)

小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験[#]における副作用、臨床検査値異常

n=54

副作用

副作用の種類	例数(%)	副作用の種類	例数(%)	副作用の種類	例数(%)
胃腸障害		緑内障	1 (1.9)	内分泌障害	
下痢	5 (9.3)	瞼板腺炎	1 (1.9)	クッシング様	3 (5.6)
口内炎	5 (9.3)	霰粒腫	1 (1.9)	副腎機能不全	1 (1.9)
口唇炎	4 (7.4)	筋骨格系及び結合組織障害		皮膚及び皮下組織障害	
腹痛	4 (7.4)	関節痛	4 (7.4)	湿疹	10 (18.5)
嘔吐	4 (7.4)	背部痛	3 (5.6)	そう痒症	6 (11.1)
悪心	3 (5.6)	四肢痛	2 (3.7)	皮脂欠乏性湿疹	6 (11.1)
胃炎	2 (3.7)	関節炎	1 (1.9)	ざ瘡	5 (9.3)
歯肉炎	2 (3.7)	関節可動域低下	1 (1.9)	アトピー性皮膚炎	5 (9.3)
便秘	2 (3.7)	筋肉痛	1 (1.9)	発疹	5 (9.3)
逆流性食道炎	1 (1.9)	筋膜炎	1 (1.9)	皮膚乾燥	5 (9.3)
口腔内痛	1 (1.9)	頸部痛	1 (1.9)	脱毛症	4 (7.4)
歯肉腫脹	1 (1.9)	脊椎すべり症	1 (1.9)	蕁麻疹	4 (7.4)
上腹部痛	1 (1.9)	血液及びリンパ系障害		紅色汗疹	3 (5.6)
腸炎	1 (1.9)	リンパ節炎	1 (1.9)	接触性皮膚炎	2 (3.7)
一般・全身症状及び投与部位の状況		血管障害		多汗症	2 (3.7)
発熱	9 (16.7)	高血圧	12 (22.2)	嵌入爪	2 (3.7)
倦怠感	3 (5.6)	潮紅	5 (9.3)	ばら色秕糠疹	1 (1.9)
熱感	3 (5.6)	ほてり	2 (3.7)	ひび・あかぎれ	1 (1.9)
顔面痛	2 (3.7)	呼吸器・胸郭及び縦隔障害		眼瞼炎	1 (1.9)
低体温	2 (3.7)	呼吸困難	8 (14.8)	紅斑	1 (1.9)
胸部不快感	1 (1.9)	口腔咽頭不快感	6 (11.1)	脂漏性皮膚炎	1 (1.9)
末梢性浮腫	1 (1.9)	咳嗽	5 (9.3)	手掌紅斑	1 (1.9)
感染症及び寄生虫症		喘息	3 (5.6)	色素沈着障害	1 (1.9)
上気道感染	32 (59.3)	口腔咽頭痛	2 (3.7)	爪の障害	1 (1.9)
鼻咽頭炎	15 (27.8)	鼻出血	2 (3.7)	皮膚線条	1 (1.9)
胃腸炎	14 (25.9)	くしゃみ	1 (1.9)	皮膚腫脹	1 (1.9)
咽頭炎	9 (16.7)	呼吸障害	1 (1.9)	皮膚反応	1 (1.9)
インフルエンザ	8 (14.8)	睡眠時無呼吸症候群	1 (1.9)	免疫系障害	
麦粒腫	7 (13.0)	低酸素症	1 (1.9)	季節性アレルギー	4 (7.4)
膿痂疹	6 (11.1)	鼻漏	1 (1.9)	良性・悪性及び詳細不明の新生物	
気管支炎	4 (7.4)	傷害、中毒及び処置合併症		皮膚乳頭腫	1 (1.9)
爪囲炎	4 (7.4)	節足動物刺傷	5 (9.3)	臨床検査値異常	
H1N1インフルエンザ	3 (5.6)	擦過傷	3 (5.6)	リンパ球数減少	25 (46.3)
外耳炎	3 (5.6)	軟部組織損傷	3 (5.6)	C-反応性蛋白増加	22 (40.7)
中耳炎	3 (5.6)	関節捻挫	2 (3.7)	ALT増加	14 (25.9)
伝染性軟属腫	3 (5.6)	手骨折	1 (1.9)	好酸球数増加	11 (20.4)
急性中耳炎	2 (3.7)	爪裂離	1 (1.9)	好中球数減少	9 (16.7)
口腔カンジダ症	2 (3.7)	動物咬傷	1 (1.9)	白血球数減少	9 (16.7)
带状疱疹	2 (3.7)	心臓障害		AST増加	5 (9.3)
鼻炎	2 (3.7)	頻脈	4 (7.4)	体重増加	5 (9.3)
蜂巣炎	2 (3.7)	動悸	1 (1.9)	血小板数減少	4 (7.4)
外陰部炎	1 (1.9)	神経系障害		白血球数増加	4 (7.4)
急性扁桃炎	1 (1.9)	頭痛	6 (11.1)	血中カリウム増加	2 (3.7)
口腔ヘルペス	1 (1.9)	感覚障害	1 (1.9)	ヘモグロビン減少	1 (1.9)
歯肉感染	1 (1.9)	感覚鈍麻	1 (1.9)	ヘモグロビン増加	1 (1.9)
単純ヘルペス	1 (1.9)	頭部不快感	1 (1.9)	眼圧上昇	1 (1.9)
尿道炎	1 (1.9)	味覚異常	1 (1.9)	血小板数増加	1 (1.9)
肺炎	1 (1.9)	腎及び尿路障害		血中カリウム減少	1 (1.9)
皮膚真菌感染	1 (1.9)	血尿	1 (1.9)	血中CPK増加	1 (1.9)
慢性副鼻腔炎	1 (1.9)	出血性膀胱炎	1 (1.9)	血中ビリルビン増加	1 (1.9)
毛包炎	1 (1.9)	生殖系及び乳房障害		血中リン減少	1 (1.9)
扁桃炎	1 (1.9)	女性化乳房	1 (1.9)	血中尿素増加	1 (1.9)
膀胱炎	1 (1.9)	精神障害		血中免疫グロブリンA減少	1 (1.9)
肝胆道系障害		チック	1 (1.9)	血中免疫グロブリンG増加	1 (1.9)
胆嚢ポリープ	1 (1.9)	代謝及び栄養障害		血中免疫グロブリンM減少	1 (1.9)
眼障害		高尿酸血症	8 (14.8)	心電図異常	1 (1.9)
結膜炎	10 (18.5)	眼球乾燥	1 (1.9)		
アレルギー性結膜炎	3 (5.6)	耐糖能障害	1 (1.9)		
眼充血	1 (1.9)	中心性肥満	1 (1.9)		
眼瞼浮腫	1 (1.9)	低蛋白血症	1 (1.9)		
結膜充血	1 (1.9)	糖尿病	1 (1.9)		
水晶体混濁	1 (1.9)				
網膜静脈閉塞	1 (1.9)				

: RCRNS-01、RCRNS-02試験(n=54)
小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験(RCRNS-01試験)及び国内薬物動態試験(RCRNS-02試験)において発現した副作用につき、MedDRA/J(ver.14.0)の基本語(PT)にて表記した。

試験デザイン：1歳以上18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した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)の患者に、リツキシマブ1回量375mg/m²(最大量500mg/回)(リツキシマブ群)又はプラセボ(プラセボ群)を1週間間隔で4回投与*した国内臨床第Ⅲ相試験

*リツキシマブ又はプラセボの初回投与時の注入速度は、最初の1時間は25mg/時とし、次の1時間は100mg/時、その後は最大200mg/時として投与した。また、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た。

小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験(RCRNS-01試験)及び国内薬物動態試験(RCRNS-02試験)(承認時評価資料)

小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(ステロイド抵抗性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験[#]における副作用

n=6

副作用の種類	例数(%)
感染症及び寄生虫症	2(33.3)
感染	1(16.7)
上咽頭炎	1(16.7)
血管障害	1(16.7)
高血圧	1(16.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3(50.0)
咳嗽	1(16.7)
呼吸困難	2(33.3)
鼻閉	1(16.7)
鼻漏	1(16.7)
口腔咽頭不快感	2(33.3)
胃腸障害	2(33.3)
腹痛	1(16.7)
嘔吐	1(16.7)
筋骨格系及び結合組織障害	1(16.7)
四肢痛	1(16.7)
一般・全身障害及び投与部位の状態	1(16.7)
発熱	1(16.7)

: JSKDC11試験(n=6)

小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(ステロイド抵抗性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験(JSKDC11試験)において発現した副作用につき、MedDRA/J(ver.24.1)の基本語(PT)にて表記した。

試験デザイン：18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した難治性のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の患者に、ステロイドパルス療法併用下でリツキシマブ1回量375mg/m² (最大量500mg/回)(リツキシマブ群)を1週間間隔で4回投与した非盲検非対照の国内臨床第Ⅲ相試験

※リツキシマブの投与法は、下記の2種より選択された。

1. 初回投与時の注入速度は、最初の30分は50mg/時とし、30分毎に50mg/時ずつ注入速度を上げ、最大300mg/時として投与した。また、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/時で開始し30分毎に100mg/時ずつ注入速度を上げ、最大300mg/時として投与した。
2. 初回投与時の注入速度は、最初の1時間は25mg/時とし、次の1時間は100mg/時、その後は200mg/時として投与した。また、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、最初の1時間を100mg/時で開始し、その後は200mg/時として投与した。

小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(ステロイド抵抗性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験(JSKDC11試験)(承認時評価資料)

【参 考】

低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マンツル細胞リンパ腫を対象にリツキシマブ単剤を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相試験における副作用¹⁶⁾

小児期発症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)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験¹²⁾、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験及び国内薬物動態試験¹³⁾並びに小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(ステロイド抵抗性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験¹⁴⁾は投与症例数が限られるため、低悪性度又はろ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相試験における副作用及び臨床検査値異常を以下に示します。

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。

各副作用は「医薬品副作用用語集(1996年)」に基づいて読み替えを行った。

【参 考】

B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした国内臨床試験における副作用及び臨床検査値異常の発現頻度¹⁶⁾

副作用

調査症例数	157例
副作用の発現症例数	147例
副作用の発現件数	623件
副作用の発現率	93.6%

副作用の種類	例数(%)	副作用の種類	例数(%)
感染症及び寄生虫症	17 (10.8)	胃腸障害	41 (26.1)
咽頭炎	9 (5.7)	嘔気・悪心	17 (10.8)
带状疱疹	3 (1.9)	嘔吐	13 (8.3)
感冒症状	3 (1.9)	口内乾燥	7 (4.5)
胃腸炎	1 (0.6)	腹痛	5 (3.2)
単純ヘルペス(単純疱疹 [§])	1 (0.6)	下痢	3 (1.9)
細菌感染	1 (0.6)	腹部膨満	2 (1.3)
感染	1 (0.6)	アフタ性口内炎	1 (0.6)
白癬	1 (0.6)	口内炎	1 (0.6)
免疫系障害	1 (0.6)	歯肉炎	1 (0.6)
アナフィラキシー様反応	1 (0.6)	胃もたれ感	1 (0.6)
代謝及び栄養障害	2 (1.3)	胃不快感(胃部不快感 [§])	1 (0.6)
食欲不振	2 (1.3)	直腸しぶり(しぶり腹 [§])	1 (0.6)
神経系障害	41 (26.1)	便秘	1 (0.6)
頭痛	33 (21.0)	脱出痔核	1 (0.6)
頭重感	4 (2.5)	皮膚及び皮下組織障害	61 (38.9)
めまい感(眩暈を含む)	4 (2.5)	そう痒	34 (21.7)
傾眠(眠気を含む)	4 (2.5)	多汗(発汗を含む)	25 (15.9)
しびれ感	3 (1.9)	発疹	22 (14.0)
味覚異常(味覚障害を含む)	2 (1.3)	蕁麻疹	5 (3.2)
異臭感	1 (0.6)	紅斑(発赤を含む)	3 (1.9)
異常感覚	1 (0.6)	皮疹	3 (1.9)
眼障害	1 (0.6)	湿疹	1 (0.6)
結膜充血	1 (0.6)	筋骨格系及び結合組織障害	8 (5.1)
耳及び迷路障害	1 (0.6)	関節痛	4 (2.5)
耳管狭窄	1 (0.6)	背部痛	3 (1.9)
耳鳴	1 (0.6)	肩こり	1 (0.6)
心臓障害	29 (18.5)	筋痛(筋肉痛 [§])	1 (0.6)
頻脈	27 (17.2)	腎及び尿路障害	3 (1.9)
動悸(心悸亢進 [§])	2 (1.3)	血尿	1 (0.6)
不整脈	1 (0.6)	排尿痛	1 (0.6)
血管障害	64 (40.8)	尿路結石	1 (0.6)
ほてり	32 (20.4)	全身障害及び投与局所様態	121 (77.1)
高血圧(血圧上昇を含む)	28 (17.8)	発熱	101 (64.3)
低血圧(血圧低下を含む)	18 (11.5)	悪寒	54 (34.4)
潮紅(顔面潮紅を含む)	6 (3.8)	倦怠感	17 (10.8)
血管拡張	3 (1.9)	疼痛	17 (10.8)
末梢性虚血	1 (0.6)	虚脱感 [§]	15 (9.6)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	30 (19.1)	浮腫	7 (4.5)
咳 [§] (咳嗽を含む)	9 (5.7)	口渇	5 (3.2)
咽頭異和感	6 (3.8)	胸痛	3 (1.9)
咽頭不快感	4 (2.5)	不快感	2 (1.3)
鼻炎	4 (2.5)	胸部不快感	2 (1.3)
鼻汁	3 (1.9)	無力症(脱力感を含む)	2 (1.3)
咽頭痛	2 (1.3)	疲労	1 (0.6)
鼻閉	2 (1.3)	インフルエンザ様症候群	1 (0.6)
呼吸障害	2 (1.3)	熱感及び冷感	1 (0.6)
咽頭浮腫	1 (0.6)	臨床検査異常	2 (1.3)
咽頭狭窄	1 (0.6)	体重増加	1 (0.6)
急性上気道炎	1 (0.6)	胸部X線異常	1 (0.6)
喘鳴	1 (0.6)		
アレルギー性鼻炎	1 (0.6)		

臨床検査値異常

調査症例数	157例
臨床検査値異常の発現症例数	124例
臨床検査値異常の発現件数	285件
臨床検査値異常の発現率	79.0%

臨床検査値異常	例数(%)
血液検査値異常	95 (60.5)
白血球減少	75 (47.8)
好中球減少	72 (45.9)
ヘモグロビン減少	18 (11.5)
血小板減少	16 (10.2)
血液生化学的検査値異常	58 (36.9)
AST(GOT)上昇	17 (10.8)
ALT(GPT)上昇	12 (7.6)
Al-P上昇	7 (4.5)
総ビリルビン上昇	5 (3.2)
クレアチニン上昇	2 (1.3)
BUN上昇	7 (4.5)
高Ca血症(n=155)* ¹	1 (0.6)
低Ca血症(n=155)* ¹	2 (1.3)
低Na血症	3 (1.9)
高血糖(n=134)* ²	5 (3.7)
低血糖(n=134)* ²	2 (1.5)
尿酸値上昇	7 (4.5)
LDH上昇(n=67)* ³	7 (10.4)
CRP上昇(n=67)* ³	14 (20.9)
尿検査値異常	10 (6.4)
尿糖	3 (1.9)
尿潜血	5 (3.2)
尿蛋白	5 (3.2)

*1：2例は測定値なし

*2：23例は測定値なし

*3：低悪性度又は高悪性度非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験(4回投与)では測定項目に含まれていない

低悪性度又は高悪性度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)、ならびに中・高悪性度非ホジキンリンパ腫を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験(8回投与)において発現した副作用につき、原則としてMedDRA(ver.6.0)による読み替えを行い集計した。

§：「医薬品副作用用語集(1996年)」による副作用名

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(全薬工業株式会社社内資料)

【参 考】

CD20陽性の低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫に対しリツキシマブ再投与を実施した特別調査^{*1}の副作用発現状況一覧表¹⁷⁾

(再投与時安全性評価対象：200症例)

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

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

【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(IDEA-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¹⁶⁾

小児期発症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)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験¹²⁾、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験及び国内薬物動態試験¹³⁾並びに小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(ステロイド抵抗性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験¹⁴⁾は、低濃度(1mg/mL)に調製したため、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相試験における高濃度(4mg/mL)投与時の安全性の結果を以下に示します。

調査症例数	32例	副作用の種類	例数(%)	
			全Grade*	Grade 3-5*
副作用の発現症例数	25例	胃腸障害	4(12.5)	0
副作用の発現件数	99件	悪心	2 (6.3)	0
副作用の発現率	78.1%	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/J(ver20.1)による読み替えを行い集計した。

試験デザイン：未治療の非ホジキンリンパ腫患者(ろ泡性リンパ腫又はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫)に、R-CHOPレジメン(リツキシマブ、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロンの併用)による寛解導入療法を実施した国内臨床第Ⅱ相試験。第1サイクルはリツキシマブの希釈濃度を4mg/mLとして投与した。

*効果・安全性評価委員会判定

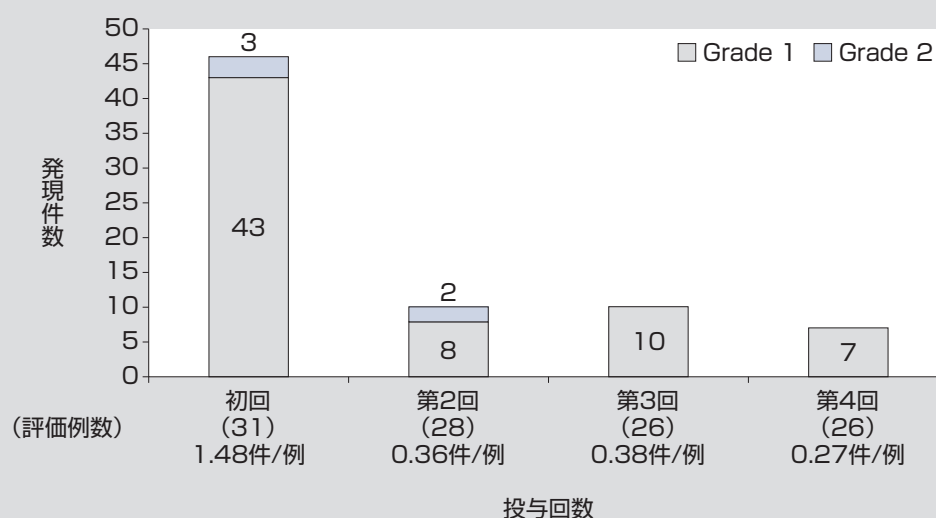
IDEA-C2B8 CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫国内臨床試験及び海外臨床試験の概要(全薬工業株式会社社内資料)

Infusion reactionの発現傾向について

1 投与回数毎のinfusion reaction

国内で実施した小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験及び国内薬物動態試験¹³⁾において、infusion reactionは54例中34例(63.0%)に73件認められました。主な症状は高血圧9例(16.7%)、呼吸困難8例(14.8%)、口腔咽頭不快感6例(11.1%)でした。

●小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験及び国内薬物動態試験¹³⁾におけるinfusion reaction発現件数(投与回別集計)

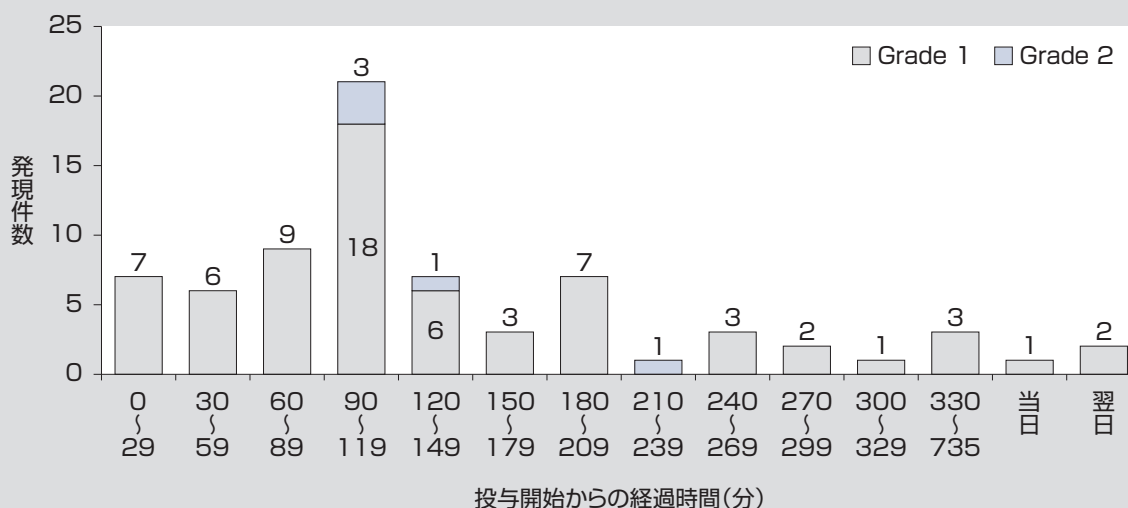


小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験(RCRNS-O1試験)及び国内薬物動態試験(RCRNS-O2試験)(承認時評価資料)

2 投与開始後経過時間別のinfusion reaction

国内で実施した小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験及び国内薬物動態試験¹³⁾で各回投与時(初回～第4回の全4サイクル)に発現したinfusion reactionの発現状況を投与開始からの経過時間で見ると、注入速度を上げた際にinfusion reactionの発現が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。

●小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験及び国内薬物動態試験¹³⁾におけるinfusion reactionの発現件数(投与開始後経過時間別集計)



小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験(RCRNS-01試験)及び国内薬物動態試験(RCRNS-02試験)(承認時評価資料)

【まとめ】

本剤におけるinfusion reactionは初回投与時に最も多く発現しました。また2回目以降の投与においては、初回投与時に比べ減少する傾向を示しました。

本剤におけるinfusion reactionの発現件数を投与開始後経過時間別に見たところ、その多くは注入速度を最初に上げた後30～60分の間認められています。

注入速度を上げた後は特に注意深く観察を行ってください。

なお、副作用等により投与を中止し、その後投与を再開する場合には、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開始してください。

血液毒性について

小児期発症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)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験¹²⁾の投与症例37例中、Grade 3以上の好中球減少が3例(8.1%)に認められました。

小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験及び国内薬物動態試験¹³⁾の投与症例54例中、Grade 3以上の好中球減少が6例(11.1%)に認められました。

小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(ステロイド抵抗性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験¹⁴⁾の投与症例6例においては、血液毒性は認められませんでした。

また、低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験¹⁶⁾、ならびに中・高悪性度非ホジキンリンパ腫を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験¹⁶⁾において、血液毒性が多く認められていることから注意が必要です。

●小児期発症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)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験¹²⁾における血液毒性

n=37

血液毒性	発現例数	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	2	5.4%	1 (2.7)	1 (2.7)	0 (0)	0 (0)
好中球減少	3	8.1%	0 (0)	0 (0)	2 (5.4)	1 (2.7)

※Common Terminology Criteria for Adverse Event(CTCAE) Version 4.0を使用

小児期発症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)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験(JSKDC10試験)(承認時評価資料)

●小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験及び国内薬物動態試験¹³⁾における血液毒性

n=54

血液毒性	発現例数	発現頻度	Grade別*発現例数(%)			
			G1	G2	G3	G4
白血球減少	9	16.7%	4 (7.4)	5 (9.3)	0 (0)	0 (0)
好中球減少	9	16.7%	0 (0)	3 (5.6)	2 (3.7)	4 (7.4)
血小板減少	4	7.4%	4 (7.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ヘモグロビン減少	1	1.9%	1 (1.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

※Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE) Version 3.0を使用

小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験(RCRNS-01試験)及び国内薬物動態試験(RCRNS-02試験)(承認時評価資料)

【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シマブ単剤を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¹⁶⁾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%)でした。

低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫に対する国内臨床第Ⅱ相試験¹⁶⁾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。

低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫に対する国内臨床第Ⅱ相試験¹⁾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について十分モニタリングを行う必要があります。

低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫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)

臨床試験

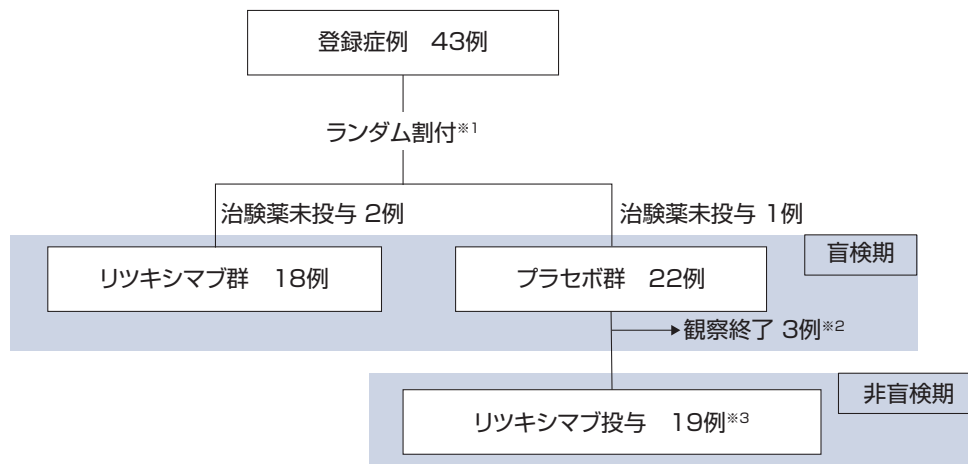
- ① 国内臨床第Ⅲ相試験**
(JSKDC10試験、小児期発症のネフローゼ症候群
[頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合]) …… P45
- ② 国内臨床第Ⅲ相試験**
(RCRNS-01試験、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群
[頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合]) …… P52
- ③ 国内薬物動態試験**
(RCRNS-02試験、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群
[頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合]) …… P58
- ④ 国内臨床第Ⅲ相試験**
(JSKDC11試験、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群
[ステロイド抵抗性を示す場合]) …… P62

1 国内臨床第Ⅲ相試験 (JSKDC10試験、小児期発症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])¹²⁾

12) 小児期発症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)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験(JSKDC10試験)
(承認時評価資料)

(1) 目的

小児期発症のネフローゼ症候群の患者(頻回再発型あるいはステロイド依存性と診断された場合)を対象として、リツキシマブを375mg/m²/回(最大投与量500mg/回)1週間間隔で2回投与した際の有効性を検証し、安全性を評価する。また、プラセボ投与で再発した患者において、リツキシマブを375mg/m²/回(最大投与量500mg/回)1週間間隔で2回投与した際の有効性及び安全性を評価する。



FAS：最大の解析対象集団

SAS：安全性解析対象集団

UAS：非盲検期の解析対象集団

併合データセット：盲検期のリツキシマブ投与群と
非盲検期の患者を併合した集団

※1 「頻回再発/ステロイド依存性」を割付調整因子とし、割付比を1:1とした。

※2 プラセボ投与後、盲検期Day 168までに再発と判定されなかった患者

※3 プラセボ投与後、盲検期Day 168までに再発しプレドニゾロン投与によって寛解を確認後、非盲検期としてリツキシマブの投与を開始した。

(2) 対象患者

小児期発症の難治性に至っていない頻回再発型あるいはステロイド依存性ネフローゼ症候群患者

1) 主な選択基準

- ・ 特発性ネフローゼ症候群の発症時(初発時)年齢が18歳未満である患者
- ・ 登録直前の再発で頻回再発型(初回寛解後から6ヵ月以内に2回以上再発、又は任意の12ヵ月以内に4回以上の再発)あるいはステロイド依存性(プレドニゾロン減量中又は中止後2週間以内に再発を2回続けて起こす)と診断されていて、その診断根拠となる再発発生日が確認できる患者
- ・ ネフローゼ症候群の初発以降、免疫抑制薬(シクロスポリン、シクロホスファミド、ミゾリビン等)による治療歴がない患者(他疾患治療目的で外用薬を使用した場合は除く)
- ・ 登録直前の再発に対する治療でステロイド感受性(プレドニゾロン60mg/m²/日の連日投与で4週間以内に寛解に至る)を認める患者
- ・ 末梢血中にCD20陽性細胞*を5個/μL以上認める患者

*CD20陽性細胞数を測定できない施設ではCD19陽性細胞でも可

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

〈ネフローゼ症候群〉

5.5 小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症した患者に限ること。[17.1.5、17.1.6、17.1.7 参照]

5.6 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

〈ネフローゼ症候群〉

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。

2)主な除外基準

- ・ステロイド抵抗性と診断されたことがある患者
- ・登録までにIgA腎症等の腎炎性ネフローゼ症候群と診断されたことがある、又は二次性ネフローゼ症候群の疑いがある患者
- ・入院加療が必要となる重篤な感染症(肺炎、腎盂腎炎等)や日和見感染症(サイトメガロウイルス感染症等)を合併又は登録前6ヵ月以内に既往がある患者
- ・登録時に腎機能低下(eGFRが60mL/min/1.73m²未満)を有する患者
- ・過去にリツキシマブを含むモノクローナル抗体を使用した患者

●患者背景

		リツキシマブ群	プラセボ群
FAS症例数	—	18	22
性別	男	17(94.4%)	18(81.8%)
	女	1(5.6%)	4(18.2%)
年齢(歳)	平均値±SD	6.5±3.5	5.1±3.6
	中央値	5.0	4.0
	(範囲)	(2~13)	(1~17)
身長(cm)	平均値±SD	117.60±21.97	107.58±21.54
	中央値	111.45	101.8
	(範囲)	(89.4~162.6)	(81.2~178.4)
体重(kg) (登録時)	平均値±SD	26.61±11.88	19.86±11.05
	中央値	21.60	16.35
	(範囲)	(13.5~48.8)	(11.0~63.1)
年齢(歳) (特発性ネフローゼ症候群初回診断時)	平均値±SD	5.4±3.0	4.2±3.0
	中央値	4.5	3.0
	(範囲)	(2~12)	(1~14)
ネフローゼ症候群の型	頻回再発型	11(61.1%)	16(72.7%)
	・初回寛解日から6ヵ月以内に2回以上再発	8(44.4%)	10(45.5%)
	・任意の12ヵ月以内に4回以上の再発	3(16.7%)	6(27.3%)
	ステロイド依存性	7(38.9%)	6(27.3%)
既往歴の有無	あり	4(22.2%)	6(27.3%)
	なし	14(77.8%)	16(72.7%)
合併症の有無	あり	13(72.2%)	17(77.3%)
	なし	5(27.8%)	5(22.7%)

(3)投与方法

1)登録直前の再発及び盲検期観察期間中の再発に対するプレドニゾン投与

下記の1)から4)に従い、漸減して終了とした。

- 1) 60mg/m²/日(最大投与量60mg/日)分3連日投与^{*1,*2}(治験責任医師等が必要と判断した場合は分2投与も可とした。)
- 2) 60mg/m²/回(最大投与量60mg/日)隔日朝1回投与14日間
- 3) 30mg/m²/回(最大投与量30mg/回)隔日朝1回投与14日間
- 4) 15mg/m²/回(最大投与量15mg/回)隔日朝1回投与14日間終了後中止

*1 登録直前の再発を認めたとき、再発以前の投与を含めプレドニゾンの投与期間を4週間とするが、直前の再発時にプレドニゾンが投与されていない場合は、試験紙法で尿蛋白陰性3日間確認するまでの間も可とした。

*2 盲検期観察期間中に再発を認めた場合、投与期間は試験紙法で尿蛋白陰性3日間確認するまでとした。

2)リツキシマブ投与

盲検期において、リツキシマブ375mg/m²/回(最大投与量500mg/回)又はプラセボを1週間間隔で計2回投与を行った(盲検期Day 1, 8)。プラセボ投与でtreatment failure(盲検期Day 1からDay 168までに再発)と判定され、次治療としてリツキシマブ投与を希望した患者は非盲検期に移行し、リツキシマブ375mg/m²/回(最大投与量500mg/回)を1週間間隔で計2回投与した(非盲検期Day 1, 8)。

リツキシマブの投与量は、登録時の身長と体重を基にした標準体重よりDu Bois式を用いて算出した体表面積から決定した。リツキシマブは初回投与を注入速度50mg/時で開始する投与法を推奨し、初回投与を注入速度25mg/時で開始する投与法も可能とした。

①初回投与を注入速度50mg/時で開始する場合

初回投与は最初の30分を50mg/時の注入速度で開始、被験者の状態を観察しながら30分ごとに50mg/時ずつ注入速度を上げて(最大注入速度300mg/時)投与した。

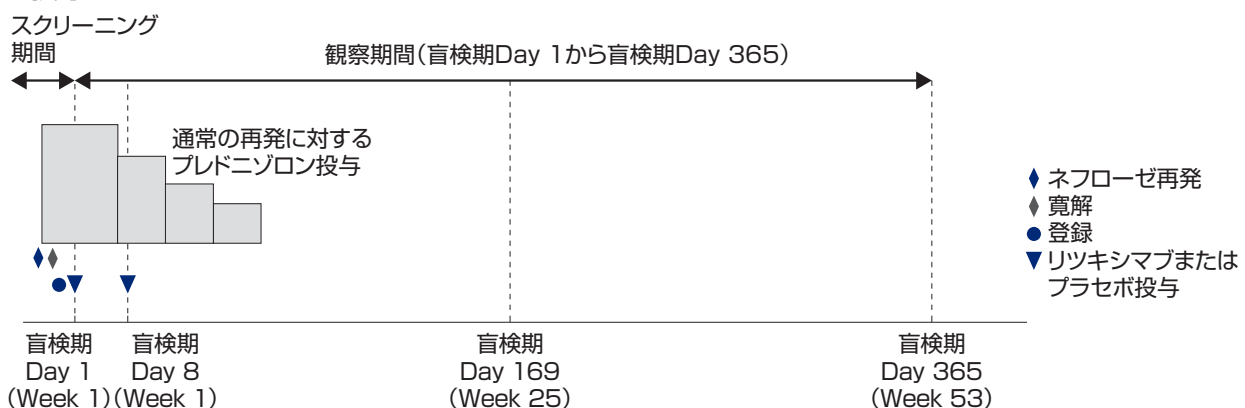
2回目以降は、前回投与時のinfusion reactionが軽度(Grade 1以下、但し発熱はGrade 2以下)であった場合、最初の30分を100mg/時の注入速度で開始、被験者の状態を観察しながら30分ごとに100mg/時ずつ注入速度を上げて(最大注入速度300mg/時)投与した。

②初回投与を注入速度25mg/時で開始する場合

初回投与は最初の1時間を25mg/時の注入速度で開始、被験者の状態を観察しながら次の1時間は100mg/時、その後200mg/時で投与した。

2回目以降は、前回投与時のinfusion reactionが軽度(Grade 1以下、但し発熱はGrade 2以下)であった場合、最初の1時間を100mg/時の注入速度で開始、被験者の状態を観察しながら200mg/時で投与した。

<投与スケジュール>



プラセボ投与でtreatment failure(盲検期Day 1からDay 168までに再発)と判定された患者は非盲検期に移行し、リツキシマブ375mg/m²/回(最大投与量500mg/回)を1週間間隔で計2回投与した。

(4) 評価項目

主要評価項目：盲検期観察期間中(盲検期Day 1～盲検期Day 365)の再発を対象とした無再発期間(検証的解析項目)

副次評価項目：Treatment failure[#]までの期間、ステロイド総投与量 等

その他の評価項目：非盲検期における無再発期間(非盲検期Day 1～非盲検期Day 365) 等

安全性評価項目：有害事象及び副作用、infusion reaction発現状況 等

#：「リツキシマブ又はプラセボの第1回投与日(盲検期Day 1)からWeek 25の前日(盲検期Day 168)までに再発した場合」、「Week 25(盲検期Day 169)からWeek 53(盲検期Day 365)に2回再発した場合」及び「盲検期観察期間(盲検期Day 1)からWeek 53(盲検期Day 365)にステロイド抵抗性と診断された場合」と定義した。

(5) 解析計画

有効性の解析対象集団は最大の解析対象集団(Full Analysis Set、以下、FAS)、盲検期の安全性の解析対象集団は安全性解析対象集団(Safety Analysis Set、以下、SAS)、非盲検期に移行した集団を非盲検期の解析対象集団(Unblinded Analysis Set、以下、UAS)とした。盲検期の観察期間はリツキシマブ又はプラセボの第1回投与日(盲検期Day 1)からWeek 53(盲検期Day 365)とし、非盲検期の観察期間はリツキシマブの第1回投与日(非盲検期Day 1)からWeek 53(非盲検期Day 365)とした。

小児ステロイド依存性ネフローゼ症候群患者を対象とした海外臨床試験の無再発期間を検討し、リツキシマブ群とステロイド単独治療群の無再発割合のハザード比を0.09とした。実施期間12ヵ月の臨床試験において有意水準両側0.05、検出力80%の条件で優越性を検証するための必要症例数は、1群あたり13例と推定された。本試験では、不確実性を考慮して1群20例を目標被験者数とした。

主要評価項目の解析は、FASを対象に「頻回再発/ステロイド依存性」を層別因子とするLog-Rank検定によりリツキシマブ群とプラセボ群を比較した。リツキシマブ群のハザードがプラセボ群のハザードと異なることを対立仮説とし、有意水準両側0.05とした。各時点の無再発割合のKaplan-Meierプロットを作成した。再発までの期間の中央値とその95%信頼区間を算出し、イベントチャートを作成した。治療効果として、「頻回再発/ステロイド依存性」を共変量としたCox比例ハザードモデルを用いて、プラセボ群に対するリツキシマブ群のハザード比とその95%信頼区間を推定した。

Treatment failureまでの期間はFASを対象に、「頻回再発/ステロイド依存性」を層別因子とする層別Log-Rank検定により、リツキシマブ群とプラセボ群を比較した。各群におけるtreatment failureまでの期間の中央値とその95%信頼区間を算出した。治療効果として、「頻回再発/ステロイド依存性」を共変量としたCox比例ハザードモデルを用いて、プラセボ群に対するリツキシマブ群のハザード比とその95%信頼区間を推定した。

盲検期観察期間中の1日あたりのステロイド総投与量について、「頻回再発/ステロイド依存性」を共変量とする共分散分析により、リツキシマブ群とプラセボ群の調整平均の差とその95%信頼区間を推定した。

非盲検期における無再発期間は、UASを対象に、再発までの期間の中央値とその95%信頼区間を算出した。

(6)有効性

1) 盲検期観察期間中の無再発期間【主要評価項目】(検証的解析結果)

FASを対象に解析を行った。リツキシマブ群で10例、プラセボ群で20例再発が認められた。無再発期間の中央値は、リツキシマブ群で285.0日(95%信頼区間：173.0～NE)、プラセボ群で80.5日(95%信頼区間：66.0～100.0)であった。プラセボ群に対するリツキシマブ群の再発のハザード比は0.266(95%信頼区間：0.120～0.592)であった。無再発期間に関してプラセボ群に対するリツキシマブ群の有意な延長が認められ、リツキシマブ群の優越性が検証された(層別Log-Rank検定、 $p=0.0006$ 、有意水準両側0.05)。

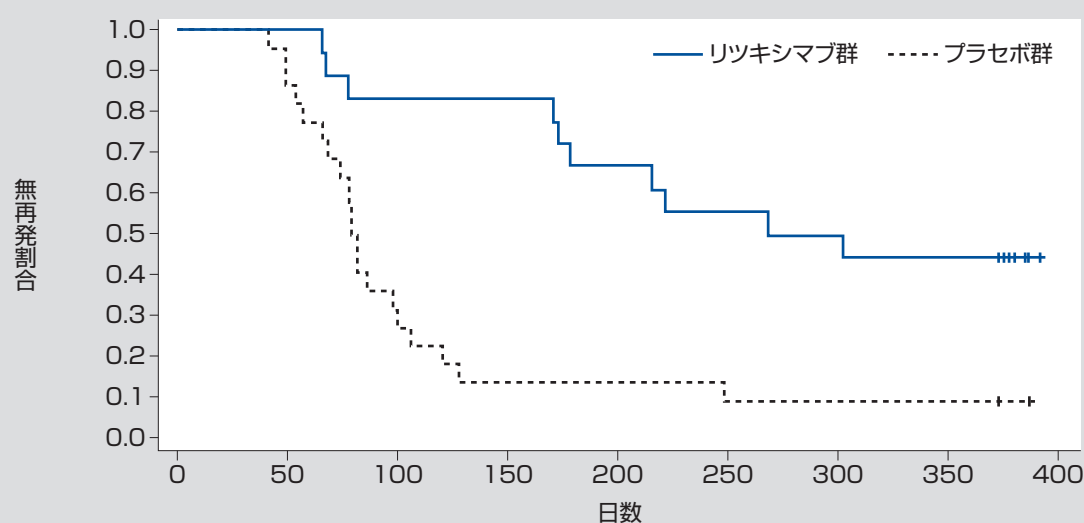
	リツキシマブ群 (18例)	プラセボ群 (22例)
無再発期間の中央値 (95%信頼区間)	285.0日 (173.0日, NE)	80.5日 (66.0日, 100.0日)
再発のハザード比 (95%信頼区間) ^{注1)}	0.266 (0.120, 0.592)	
p値 ^{注2)} (有意水準両側0.05)	$p=0.0006$	

full analysis set解析, NE(not estimable：評価不能)(2022年3月28日データカットオフ)

注1) ネフローゼ症候群の型(頻回再発型、ステロイド依存性)を共変量とするCox比例ハザードモデルに基づき算出

注2) ネフローゼ症候群の型(頻回再発型、ステロイド依存性)を層別因子とする層別Log-Rank検定

● 累積無再発曲線(リツキシマブ群18例、プラセボ群22例)



full analysis set解析(2022年3月28日データカットオフ)

2) Treatment failureまでの期間【副次評価項目】

	リツキシマブ群 (18例)	プラセボ群 (22例)
Treatment failureあり	8例	19例
Treatment failureなし(中途打ち切り)	10例	3例
Treatment failureまでの期間の中央値 95%信頼区間	NE (175.0, NE)	83.5日 (70.0, 102.0)
Treatment failureのハザード比 ^{*1} 95%信頼区間	0.238 (0.100, 0.567)	

full analysis set解析, NE(not estimable：評価不能)(2022年3月28日データカットオフ)

*1 ネフローゼ症候群の型(頻回再発型、ステロイド依存性)を共変量とするCox比例ハザードモデルに基づき算出

3)ステロイド総投与量[副次評価項目]

	リツキシマブ群 (18例)	プラセボ群 (22例)
共分散分析 ^{*1}		
調整平均値	8.2mg/日	16.8mg/日
95%信頼区間	(5.2, 11.2)	(14.0, 19.5)
調整平均値の差	-8.6mg/日	
95%信頼区間	(-12.7, -4.5)	

full analysis set解析(2022年3月28日データカットオフ)

*1 ネフローゼ症候群の型(頻回再発型、ステロイド依存性)を共変量とする共分散分析

4)非盲検期における無再発期間[その他の評価項目]

UASの19例において、非盲検期観察期間中の再発は12例で認められた。無再発期間の中央値は249.0日(95%信頼区間：62.0日～NE)であった(2022年3月28日データカットオフ)。

(7)安全性

盲検期における副作用は、リツキシマブ群では18例中14例(77.8%)32件、プラセボ群では22例中8例(36.4%)22件に発現した。

非盲検期(全例リツキシマブ投与)における副作用は、19例全例(100%)に51件発現した。

併合データセット(全例リツキシマブ群)の副作用は、37例中33例(89.2%)83件に発現した。

本試験において、重篤な副作用、投与中止に至った副作用、死亡例は認められなかった。

併合データセットにおいて、2例以上発現した副作用は、咳嗽7例(18.9%)、口腔咽頭不快感6例(16.2%)、蕁麻疹5例(13.5%)、喘鳴4例(10.8%)、呼吸困難、上気道の炎症、そう痒症、発疹、好酸球増加、リンパ球減少及び好中球減少が各3例(8.1%)、ウイルス性胃腸炎、高血圧、嘔吐、発熱及び白血球数減少が各2例(5.4%)に認められた。

盲検期プラセボ群において、2例以上発現した副作用は、上咽頭炎、上気道感染及び発熱が各2例(9.1%)に認められた。

Infusion reactionの発現は、盲検期リツキシマブ群18例において、咳嗽、喘鳴及び口腔咽頭不快感が各3例(16.7%)、呼吸困難2例(11.1%)、洞性頻脈、低酸素症、咽頭異常感覚、口内乾燥、発疹、蕁麻疹及び発熱が各1例(5.6%)に認められた。プラセボ群22例において、発熱及び血圧上昇が各1例(4.5%)に認められた。非盲検期リツキシマブ群19例において、咳嗽4例(21.1%)、口腔咽頭不快感及び蕁麻疹が各3例(15.8%)、嘔吐、そう痒症及び発疹が各2例(10.5%)、鼻炎、高血圧、呼吸困難、喉頭浮腫、鼻漏、くしゃみ、喘鳴、悪心、口唇紅斑、発熱及び血圧上昇が各1例(5.3%)に認められた。

投与方法別のinfusion reaction発現状況は、盲検期リツキシマブ群では、注入開始速度25mg/時とする投与方法17回のうち、7回において12件認められた。注入開始速度50mg/時とする投与方法19回のうち、5回において7件認められた。プラセボ群の22例において、注入開始速度25mg/時とする投与方法18回、注入開始速度50mg/時とする投与方法26回のうち、それぞれ1回1件認められた。重症度はGrade 1又はGrade 2で、全事象が発現日当日中に回復した。非盲検期では、リツキシマブ投与19例において注入開始速度25mg/時とする投与方法12回のうち、5回において7件認められた。注入開始速度50mg/時とする投与方法26回のうち、9回において20件認められた。重症度はGrade 1又はGrade 2で、全事象が発現日当日中に回復した。

●発現率10%以上の副作用*一覧

例数(%)

副作用	盲検期		非盲検期	併合データ セット
	リツキシマブ群	プラセボ群	リツキシマブ群	
症例数	18例	22例	19例	37例
血管障害	0	0	2(10.5)	2 (5.4)
高血圧	0	0	2(10.5)	2 (5.4)
呼吸器、胸郭および縦郭障害	11(61.1)	2(9.1)	9(47.4)	20(54.1)
咳嗽	3(16.7)	0	4(21.1)	7(18.9)
呼吸困難	2(11.1)	0	1 (5.3)	3 (8.1)
喘鳴	3(16.7)	0	1 (5.3)	4(10.8)
上気道の炎症	2(11.1)	1(4.5)	1 (5.3)	3 (8.1)
口腔咽頭不快感	3(16.7)	0	3(15.8)	6(16.2)
胃腸障害	1 (5.6)	0	4(21.1)	5(13.5)
嘔吐	0	0	2(10.5)	2 (5.4)
皮膚および皮下組織障害	2(11.1)	0	8(42.1)	10(27.0)
そう痒症	0	0	3(15.8)	3 (8.1)
発疹	1 (5.6)	0	2(10.5)	3 (8.1)
蕁麻疹	1 (5.6)	0	4(21.1)	5(13.5)
臨床検査	3(16.7)	2(9.1)	6(31.6)	9(24.3)
好酸球増加	1 (5.6)	1(4.5)	2(10.5)	3 (8.1)
リンパ球減少	2(11.1)	0	1 (5.3)	3 (8.1)
好中球減少	0	0	3(15.8)	3 (8.1)
白血球減少	0	0	2(10.5)	2 (5.4)

※盲検期リツキシマブ群、盲検期プラセボ群、非盲検期または併合データセットのいずれかにおいて発現率10%以上であった副作用

2 国内臨床第Ⅲ相試験 (RCRNS-01試験、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群 [頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合])¹³⁾

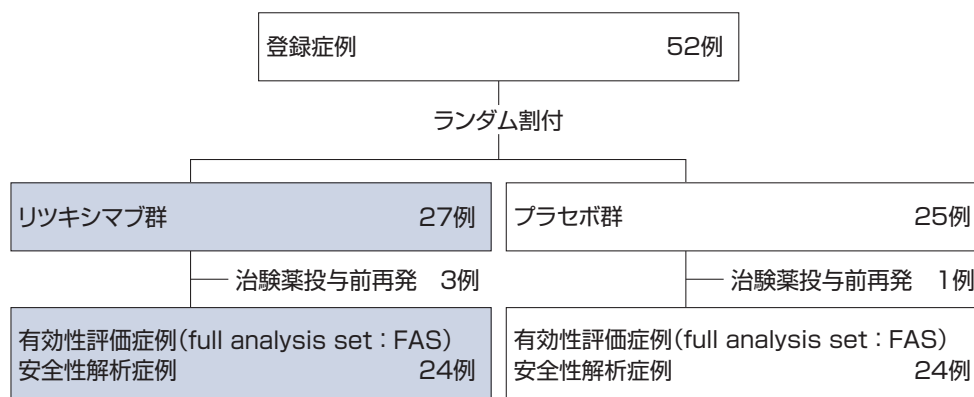
13) 小児期発症の難治性ネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性) を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験 (RCRNS-01試験) 及び国内薬物動態試験 (RCRNS-02試験) (承認時評価資料)

(1) 目的

小児期発症の疾患活動性の高い難治性ネフローゼ症候群患者を対象とした多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験により、リツキシマブを375mg/m²/回 (最大量500mg/回)、1週間間隔で4回投与した際の有効性を検証し安全性を評価する。

(2) 対象患者

1歳以上18歳未満の間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有するものの、既存の免疫抑制剤による再発抑制効果が期待できず頻回再発型あるいはステロイド依存性となり、ステロイド剤の長期継続使用 (数年から10数年) を必要とし、ステロイド剤の副作用が大きな問題となる患者 (小児期発症の難治性のネフローゼ症候群患者)



5. 効能又は効果に関連する注意 (抜粋)

〈ネフローゼ症候群〉

5.5 小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症した患者に限ること。[17.1.5、17.1.6、17.1.7 参照]

5.6 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)

〈ネフローゼ症候群〉

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。

●患者背景

		リツキシマブ群	プラセボ群
FAS症例数		24例	24例
年齢(歳)	平均値±SD 中央値 (範囲)	11.5±5.0 11.0 (3~25)	13.6±6.9 11.5 (5~37)
性別	男 女	18(75.0%) 6(25.0%)	16(66.7%) 8(33.3%)
身長(cm)	平均値±SD 中央値 (範囲)	137.74±21.43 139.35 (90.6~172.4)	143.38±20.35 140.60 (111.4~174.5)
体重(kg)	平均値±SD 中央値 (範囲)	43.977±18.618 42.700 (15.90~84.00)	47.525±15.547 46.925 (21.15~69.10)
治療登録日から 投薬までの日数(日)	平均値±SD 中央値 (範囲)	6.6±3.1 6.0 (2~14)	6.1±3.4 6.5 (0~13)
過去3回の再発の間隔 (例)	180日未満 180日以上	15(62.5%) 9(37.5%)	18(75.0%) 6(25.0%)
登録前直近の再発時の ステロイド*の有無 (例)	なし ありー連日 ありー隔日	4(16.7%) 6(25.0%) 14(58.3%)	4(16.7%) 6(25.0%) 14(58.3%)
プレドニゾン投与 状況調査(例)	不可能 可能	5(20.8%) 19(79.2%)	3(12.5%) 21(87.5%)
登録前365日の ステロイド*総投与量 (mg)	例数 平均値±SD 中央値 (範囲)	19 6270.9±3314.6 6315.0 (2520~14280)	21 6212.5±3211.1 5480.0 (2695~16825)
免疫抑制剤の有無(例)	なし シクロスポリン その他の免疫抑制剤 シクロスポリン及び その他の免疫抑制剤	2 (8.3%) 3(12.5%) 6(25.0%) 13(54.2%)	2 (8.3%) 8(33.3%) 6(25.0%) 8(33.3%)
その他の併用薬の有無 (例)	なし あり	1 (4.2%) 23(95.8%)	1 (4.2%) 23(95.8%)
合併症(例)	なし あり	2 (8.3%) 22(91.7%)	1 (4.2%) 23(95.8%)
既往歴(例)	なし あり	16(66.7%) 8(33.3%)	18(75.0%) 6(25.0%)

* ステロイドはプレドニゾン

(3)投与方法

リツキシマブ群：標準的なステロイド療法にて寛解導入した後、リツキシマブ375mg/m²/回(最大量500mg/回)、1週間間隔で4回^{*1}点滴静注

プラセボ群：標準的なステロイド療法にて寛解導入した後、リツキシマブのかわりにプラセボを投与

*1 リツキシマブ又はプラセボの初回投与時の注入速度は、最初の1時間は25mg/時とし、次の1時間は100mg/時、その後は最大200mg/時として投与した。また、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た。

(4)評価項目

主要評価項目：無再発期間^{*2}(検証的解析項目)

副次評価項目：Treatment failureまでの期間、再発率^{*3}、有害事象 等

その他の評価項目：第2回目再発までの期間

*2 無再発期間：観察期間中に発生した再発について、登録割付日を起算日とし、治験薬投与開始後第1回目の再発発生日までの期間。なお、再発は、試験紙法で早朝尿蛋白2+以上を3日間以上連続して示し、プレドニゾロン治療を要したものであり、再発発生日は試験紙法で早朝尿蛋白2+以上を3日間以上連続して確認した1日目のこと。

*3 再発率(回/観察人年)：観察期間中(Day 1~Day 365)の観察1人年あたりの再発回数

(5)解析計画

本剤投与群が6ヵ月間寛解を維持する割合を $p_1=0.4$ (無再発期間の中央値が5ヵ月に相当)とし、プラセボ群が6ヵ月間寛解を維持する割合を $p_0=0.1$ としたときに、有意水準0.05の両側検定で検出力を90%とするには各群30例が必要であった。なお、症例数設計は、集積期間0年(各被験者の観察期間における再発のみをイベントとする場合)、観察期間1年とし、生存時間が指数分布に従い、治療効果に比例ハザード性があることを仮定して行った。

治験薬を1回以上投与され、主要評価に必要なデータが測定された患者集団を最大の解析対象集団(Full Analysis Set : FAS)とした。

主要評価項目は、Kaplan-Meier法により無再発期間の累積無再発曲線を計算し、Log-Rank検定により比較した。Cox比例ハザードモデルによりハザード比と95%信頼区間を推定し、有意水準は片側0.025とした。

副次評価項目は、主要評価項目と同様の手法で生存時間解析を行った。再発率は人年法を用いた。

[中間解析]

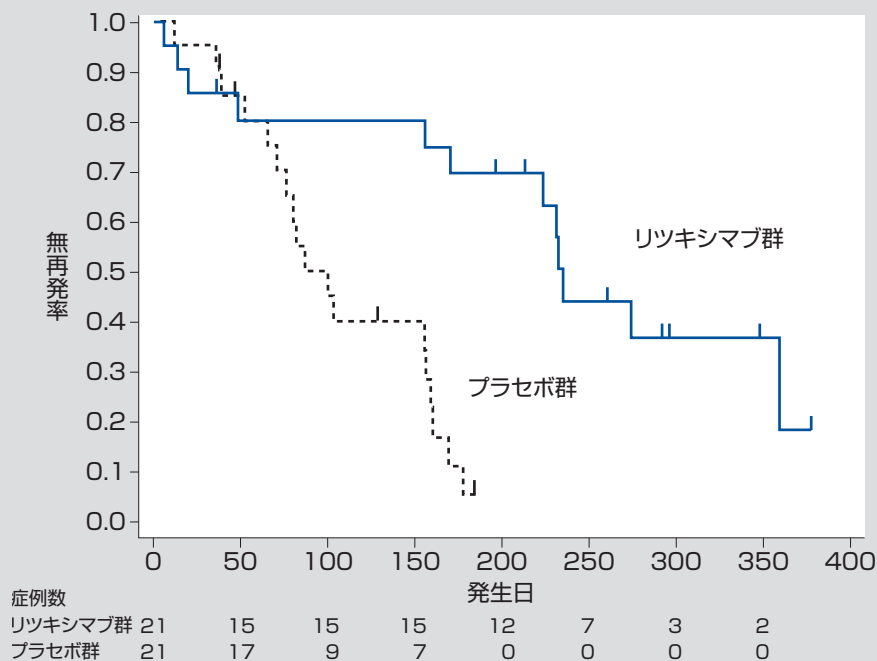
本試験は、初回再発が認められた患者数が30例に達した時点で、効果安全性評価委員会により、有効性及び安全性の観点から試験継続の可否を判断することを目的として、リツキシマブ群のプラセボ群に対する優越性を検討するための中間解析を実施することとされた。解析する項目は、無再発期間(主要評価項目)、中間解析時点までの再発率、第2回目再発までの期間とした。判断基準とする有意水準は、無再発期間はLog-Rank検定で片側0.0025とした(最終解析時の有意水準は片側0.025とした)。

(6)臨床効果

(中間解析結果：検証的解析結果)

中間解析はFASを対象に行った。主要評価項目である無再発期間に関しては、リツキシマブ群の無再発期間中央値が234日(95%信頼区間：170～358日)、プラセボ群では100日(95%信頼区間：76～156日)であり、リツキシマブ群で有意な延長が認められた(ハザード比0.1917[0.0728～0.5043]、Log-Rank検定、 $p=0.00015$ 、有意水準 片側0.0025)。中間解析時点でのプラセボ群に対するリツキシマブ群の優越性が検証された(検証的な解析結果)(中間解析時：2010年5月7日固定)。副次評価項目である再発率に関しては、リツキシマブ群では1.32回/人年、プラセボ群では4.73回/人年であった。その他の評価項目である第2回目再発までの期間の中央値は、リツキシマブ群ではN.R(Not Reached)、プラセボ群では183日(95%信頼区間：160～235日)であった。

●無再発期間[主要評価項目]



評価項目	リツキシマブ群 (n=21)	プラセボ群 (n=21)
無再発期間 ^{注1)} の中央値 (95%信頼区間)	234日 (170～358日)	100日 (76～156日)
再発のハザード比 (95%信頼区間) ^{注2)}	0.1917 (0.0728～0.5043)	
p値 ^{注3)} (有意水準片側0.0025)	p=0.00015	

FAS
注1)登録割付日から初回再発を確認するまでの期間と定義した。
注2)Cox比例ハザードモデルに基づき算出
注3)Log-Rank検定

(最終解析結果)

最終解析はFASを対象に実施された。主要評価項目である無再発期間に関しては、リツキシマブ群の無再発期間中央値が267日(95%信頼区間：223～374日)、プラセボ群では101日(95%信頼区間：70～155日)であった(ハザード比0.267[0.135～0.528])(最終解析：2012年6月9日固定)。

●無再発期間[主要評価項目]

評価項目	リツキシマブ群 (n=24)	プラセボ群 (n=24)
無再発期間 (95%信頼区間)	267日 (223～374日)	101日 (70～155日)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.267 (0.135～0.528)	

FAS

(7)有害事象[副次評価項目]

副作用

副作用は、リツキシマブ群では24例中24例(100.0%)に329件、プラセボ群では24例中23例(95.8%)に210件発現した。発現率20%以上の副作用は、リツキシマブ群では、上気道感染62.5%(15/24例)、CRP増加45.8%(11/24例)、高血圧29.2%(7/24例)、胃腸炎25.0%(6/24例)、鼻咽頭炎25.0%(6/24例)、そう痒症25.0%(6/24例)、ALT増加25.0%(6/24例)、好酸球数増加25.0%(6/24例)、発熱20.8%(5/24例)、高尿酸血症20.8%(5/24例)、好中球数減少20.8%(5/24例)、白血球数減少20.8%(5/24例)を認めた。プラセボ群では、上気道感染50.0%(12/24例)、CRP増加29.2%(7/24例)、ALT増加25.0%(6/24例)、高血圧20.8%(5/24例)、高尿酸血症20.8%(5/24例)であった。

重篤な副作用はリツキシマブ群で29.2%(7/24例)(8件)に認められ、その内容は胃炎、蜂巣炎、好中球数減少、呼吸障害、出血性膀胱炎、副腎機能不全、歯肉感染、胃腸炎であった。プラセボ群では0例であった。

本試験においては投与中止に至った副作用は報告されておらず、死亡例も報告されなかった。

●どちらかの群で発現率10%以上の副作用一覧

例数(%)

副作用	リツキシマブ群			プラセボ群		
	全Grade	Grade 3	Grade 4	全Grade	Grade 3	Grade 4
症例数	24例			24例		
胃腸障害	12(50.0)	1 (4.2)	0	10(41.7)	0	0
腹痛	4(16.7)	0	0	2 (8.3)	0	0
嘔吐	3(12.5)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	8(33.3)	0	0	7(29.2)	0	0
熱感	2 (8.3)	0	0	3(12.5)	0	0
発熱	5(20.8)	0	0	1 (4.2)	0	0
感染症および寄生虫症	22(91.7)	3(12.5)	0	19(79.2)	0	0
インフルエンザ	3(12.5)	0	0	0	0	0
胃腸炎	6(25.0)	1 (4.2)	0	3(12.5)	0	0
咽頭炎	4(16.7)	0	0	1 (4.2)	0	0
上気道感染	15(62.5)	0	0	12(50.0)	0	0
膿痂疹	3(12.5)	0	0	0	0	0
麦粒腫	3(12.5)	0	0	4(16.7)	0	0
鼻咽頭炎	6(25.0)	0	0	3(12.5)	0	0
眼障害	7(29.2)	0	0	6(25.0)	0	0
アレルギー性結膜炎	1 (4.2)	0	0	3(12.5)	0	0
結膜炎	4(16.7)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	6(25.0)	0	0	7(29.2)	0	0
関節痛	2 (8.3)	0	0	4(16.7)	0	0
血管障害	9(37.5)	1 (4.2)	0	10(41.7)	0	0
高血圧	7(29.2)	1 (4.2)	0	5(20.8)	0	0
潮紅	3(12.5)	0	0	2 (8.3)	0	0
低血圧	0	0	0	3(12.5)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12(50.0)	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0
咳嗽	4(16.7)	0	0	0	0	0
呼吸困難	4(16.7)	0	0	0	0	0
口腔咽頭不快感	3(12.5)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	7(29.2)	0	0	1 (4.2)	0	0
節足動物刺傷	3(12.5)	0	0	0	0	0
心臓障害	2 (8.3)	0	0	5(20.8)	0	0
洞性徐脈	0	0	0	3(12.5)	0	0
神経系障害	3(12.5)	0	0	5(20.8)	0	0
振戦	0	0	0	3(12.5)	0	0
代謝および栄養障害	5(20.8)	0	0	6(25.0)	0	0
高尿酸血症	5(20.8)	0	0	5(20.8)	0	0
皮膚および皮下組織障害	16(66.7)	1 (4.2)	0	11(45.8)	0	0
そう痒症	6(25.0)	0	0	0	0	0
アトピー性皮膚炎	4(16.7)	0	0	0	0	0
湿疹	3(12.5)	0	0	1 (4.2)	0	0
臨床検査	21(87.5)	6(25.0)	2(8.3)	18(75.0)	6(25.0)	0
CRP増加	11(45.8)	0	0	7(29.2)	0	0
ALT増加	6(25.0)	1 (4.2)	0	6(25.0)	1 (4.2)	0
リンパ球数減少	9(37.5)	3(12.5)	0	10(41.7)	4(16.7)	0
好酸球数増加	6(25.0)	0	0	1 (4.2)	0	0
好中球数減少	5(20.8)	2 (8.3)	2(8.3)	0	0	0
体重増加	3(12.5)	0	0	3(12.5)	0	0
白血球数減少	5(20.8)	0	0	1 (4.2)	0	0

CRP：C-反応性蛋白、ALT：アラニン・アミノトランスフェラーゼ

③ 国内薬物動態試験(RCRNS-02試験、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群[頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合])¹³⁾

13) 小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験(RCRNS-01試験)及び国内薬物動態試験(RCRNS-02試験)(承認時評価資料)

(1) 目的

小児期(1歳以上～18歳未満)発症の難治性ネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)患者に対する国内臨床第Ⅲ相試験でtreatment failureと判定され、かつ、プラセボが投与された患者、又は、小児期(1歳以上～18歳未満)発症の難治性ネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性)で、本試験開始の11ヵ月前までにリツキシマブが適応外にて投与された患者を対象とした多施設共同オープンラベルによる単一arm試験により、リツキシマブ375mg/m²/回を、1週間間隔で4回投与した際の、薬物動態プロファイルの確認とともに有効性及び安全性を評価する。

(2) 対象患者

1歳以上18歳未満の間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有するものの、既存の免疫抑制剤による再発抑制効果が期待できず頻回再発型あるいはステロイド依存性となり、以下の要件を満たす患者

1. 国内臨床第Ⅲ相試験に登録された症例のうち、treatment failureを生じ、かつ、プラセボ群に割り付けられていた患者。Treatment failureは、国内臨床第Ⅲ相試験におけるtreatment failureの定義のうち、treatment failure(1)及び(2)に該当する患者。なお、国内臨床第Ⅲ相試験でtreatment failure(3)と判定された患者はステロイド抵抗性であることから、本試験の対象患者とはならない。

【国内臨床第Ⅲ相試験のtreatment failureの定義】

Treatment failure(1) : Week 13(Day 85)以内に再発した場合

Treatment failure(2) : Week 13の翌日(Day 86)以降からWeek 53(Day 365)に、頻回再発又はステロイド依存性と診断された場合

Treatment failure(3) : 観察期間(治験薬の第1回投与日Day 1からDay 365)にステロイド抵抗性と診断された場合

2. 小児期発症の難治性ネフローゼ症候群患者で本試験開始11ヵ月前までにリツキシマブの投与を受けた患者

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

〈ネフローゼ症候群〉

5.5 小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症した患者に限ること。[17.1.5、17.1.6、17.1.7 参照]

5.6 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

〈ネフローゼ症候群〉

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。

●患者背景

FAS症例数		23例
年齢(歳)	平均値±SD 中央値 (範囲)	14.2±7.1 12.0 (6~38)
性別	男 女	15(65.2%) 8(34.8%)
身長(cm)	平均値±SD 中央値 (範囲)	142.74±18.85 140.60 (114.0~174.1)
体重(kg)	平均値±SD 中央値 (範囲)	46.924±16.326 44.000 (25.70~76.55)
治療登録日から 投薬までの日数(日)	平均値±SD 中央値 (範囲)	6.1±3.8 6.0 (1~14)
登録前直近の再発時の ステロイド*の有無 (例)	なし ありー連日 ありー隔日	10(43.5%) 2 (8.7%) 11(47.8%)
プレドニゾン投与状況調査 (例)	不可能 可能	2 (8.7%) 21(91.3%)
登録前365日のステロイド** 総投与量(mg)	例数 平均値±SD 中央値 (範囲)	21 7080.1±2901.8 7065.0 (0~12255)
免疫抑制剤の有無(例)	なし シクロスポリン その他の免疫抑制剤 シクロスポリン及び その他の免疫抑制剤	6(26.1%) 5(21.7%) 6(26.1%) 6(26.1%)
その他の併用薬の有無 (例)	なし あり	2 (8.7%) 21(91.3%)
合併症(例)	なし あり	1 (4.3%) 22(95.7%)
既往歴(例)	なし あり	16(69.6%) 7(30.4%)

* ステロイドはプレドニゾン

(3)投与方法

標準的なステロイド療法にて寛解導入した後、リツキシマブ375mg/m²/回(最大量500mg/回)を1週間間隔で4回点滴静注

(4)評価項目

主要評価項目：薬物動態

副次評価項目：有効性(無再発期間^{*1}、再発率^{*2}、再発割合、頻回再発発生割合、ステロイド依存性^{*3}発生割合、ステロイド抵抗性^{*4}移行割合等)、有害事象 等

*1 無再発期間：観察期間中に発生した再発について、登録割付日を起算日とし、治験薬投与開始後第1回目の再発発生日までの期間。なお、再発は、試験紙法で早朝尿蛋白2+以上を3日間以上連続して示し、プレドニゾロン治療を要したものであり、再発発生日は試験紙法で早朝尿蛋白2+以上を3日間以上連続して確認した1日目のこと。

*2 再発率(回/観察人年)：観察期間中(Day 1～Day 365)の観察1人年あたりの再発回数

*3 ステロイド依存性：プレドニゾロン減量中又は中止後2週間以内に再発を2回続けて起こすもの

*4 ステロイド抵抗性：プレドニゾロン60mg/m²/日の連日投与で4週間以内に寛解しないもの

(5)解析計画

目標症例数は見込まれる最低数の20例とした。

主 要 評 価：被験者のリツキシマブ血中濃度を基に、AUC及びC_{max}は、非モデル解析法により、その他のパラメータは、コンパートメントモデル解析法により算出した。(2012年9月11日データベースロック)

有効性評価：無再発期間は、Kaplan-Meier法により累積再発曲線を計算した。再発率は、人年法(回/人年)により計算した。(2012年9月11日データベースロック)

(6)薬物動態[主要評価項目]

登録した全被験者23例に治験薬を投与し、うち22例が規定どおりの4回投与を完了した。また、4回投与を完了した22例のAUC、C_{max}、半減期K_{10_HL}、クリアランス、MRT及びV_{ds}の平均値(±標準偏差)は、それぞれ366000(±110000)μg・hr/mL、421(±84.7)μg/mL、234(±86.7)hr、0.00750(±0.00236)L/hr、337(±125)hr及び2.42(±0.877)Lであった。(2012年9月11日データベースロック)

(7)有効性[副次評価項目]

無再発期間は287日(95%信頼区間：211.0～344.0日)であり、再発率(回/人年)は1.346回/人年(95%信頼区間：0.930～2.124回/人年)であった。頻回再発発生割合は1例(4.3%、95%信頼区間：0.1～22.0%)に認め、ステロイド依存性発生割合は3例(13.0%、95%信頼区間：2.8～33.6%)に認められた。ステロイド抵抗性に移行した症例は認められなかった。(2012年9月11日データベースロック)

(8)有害事象[副次評価項目]

副作用

副作用は安全性解析対象23例中全例(100.0%)に258件発現した。発現率20%以上の副作用は、上気道感染56.5%(13/23例)、リンパ球数減少52.2%(12/23例)、CRP増加34.8%(8/23例)、ALT増加30.4%(7/23例)、胃腸炎26.1%(6/23例)、鼻咽頭炎26.1%(6/23例)、湿疹26.1%(6/23例)、インフルエンザ21.7%(5/23例)、咽頭炎21.7%(5/23例)、結膜炎21.7%(5/23例)、高血圧21.7%(5/23例)を認めた。

重篤な副作用として胃腸炎が1例認められた。

本試験において、死亡例及び投与中止例は報告されなかった。

●発現率10%以上の副作用一覧

例数(%)

副作用	全Grade	Grade 3	Grade 4
症例数	23例		
胃腸障害	9(39.1)	0	0
下痢	3(13.0)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	7(30.4)	0	0
発熱	3(13.0)	0	0
感染症および寄生虫症	21(91.3)	1 (4.3)	0
インフルエンザ	5(21.7)	0	0
胃腸炎	6(26.1)	1 (4.3)	0
咽頭炎	5(21.7)	0	0
上気道感染	13(56.5)	0	0
爪囲炎	3(13.0)	0	0
麦粒腫	4(17.4)	0	0
鼻咽頭炎	6(26.1)	0	0
眼障害	8(34.8)	0	0
結膜炎	5(21.7)	0	0
血管障害	8(34.8)	1 (4.3)	0
高血圧	5(21.7)	1 (4.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7(30.4)	0	0
口腔咽頭不快感	3(13.0)	0	0
神経系障害	4(17.4)	0	0
頭痛	3(13.0)	0	0
代謝および栄養障害	4(17.4)	0	1 (4.3)
高尿酸血症	3(13.0)	0	1 (4.3)
皮膚および皮下組織障害	17(73.9)	0	0
ざ瘡	3(13.0)	0	0
湿疹	6(26.1)	0	0
皮膚乾燥	3(13.0)	0	0
臨床検査	19(82.6)	9(39.1)	1 (4.3)
CRP増加	8(34.8)	0	0
AST増加	3(13.0)	0	0
ALT増加	7(30.4)	1 (4.3)	0
リンパ球数減少	12(52.2)	7(30.4)	0
好酸球数増加	3(13.0)	0	0
白血球数減少	3(13.0)	0	0

CRP：C-反応性蛋白、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニン・アミノトランスフェラーゼ

4 国内臨床第Ⅲ相試験 (JSKDC11試験、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群 [ステロイド抵抗性を示す場合])^{14, 20)}

14) 小児期発症の難治性ネフローゼ症候群 (ステロイド抵抗性) を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験 (JSKDC11試験) (承認時評価資料)
20) Nozu K et al: Clin Exp Nephrol 28(4): 337-348, 2024

本研究は、全薬工業株式会社の支援を受けた。

本論文の著者に中外製薬株式会社より講師料の提供を受けている者が含まれる。
本論文の著者には全薬工業株式会社よりコンサルタント料の提供を受けている者が含まれる。

(1) 目的

小児期発症の難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 (SRNS) 患者を対象とした、多施設共同非盲検単群の臨床第Ⅲ相試験により、リツキシマブを $375\text{mg}/\text{m}^2/\text{回}$ (最大量 $500\text{mg}/\text{回}$)、1 週間間隔で 4 回投与とステロイドパルス療法を併用した際の有効性及び安全性を評価する。

(2) 対象患者

小児期発症の特発性のネフローゼ症候群患者

1) 主な選択基準

- ・ 特発性ネフローゼ症候群の発症時 (初発時) 年齢が 18 歳未満である患者
 - ・ 登録前 4 か月以内にカルシニューリン阻害薬 2 か月以上及び登録前 1 年以内にステロイドパルス療法 (3 回以上 12 回まで) の治療歴があるにも関わらず、ネフローゼ状態 (尿蛋白クレアチニン比 $\geq 2.0\text{g}/\text{gCr}$ 以上、かつ血清アルブミンが $2.5\text{g}/\text{dL}$ 以下) が持続し、SRNS の状態から脱却できない患者
- * 尿蛋白クレアチニン比 = 早期尿蛋白定量 $\div$ 早期尿クレアチニン定量

2) 主な除外基準

- ・ 登録までに IgA 腎症等の腎炎性ネフローゼ症候群と診断されたことがある、または二次性ネフローゼ症候群の疑いがある患者
- ・ ネフローゼ症候群の発症に関連する遺伝子異常が検出されている又はその疑いがある患者
- ・ 登録前 1 年以内にリツキシマブを使用した患者
- ・ 登録前 4 週以内に新たな免疫抑制薬 (ステロイド大量静注療法を含む) が使用及び / 又は増量された患者
- ・ 過去にリツキシマブ以外のモノクローナル抗体を使用した患者
- ・ 入院加療が必要となる重篤な感染症 (肺炎、腎盂腎炎等) や日和見感染症 (サイトメガロウイルス感染症等) を合併または登録前 6 か月以内に既往がある患者

5. 効能又は効果に関連する注意 (抜粋)

〈ネフローゼ症候群〉

5.5 小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症した患者に限ること。[17.1.5、17.1.6、17.1.7 参照]

5.6 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)

〈ネフローゼ症候群〉

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。

●患者背景

背景因子	区分	N(%)
解析対象集団の例数(N)	-	6(100.0)
性別	男 女	2(33.3) 4(66.7)
年齢(歳) (同意取得日時)	例数 平均値 標準偏差 最小値 中央値 最大値	6 9.0 5.8 1 8.5 19
人種	アジア人	6(100.0)
身長(cm) (登録時)	例数 平均値 標準偏差 最小値 中央値 最大値	6 123.80 27.67 76.5 130.55 157.0
体重(kg) (登録時)	例数 平均値 標準偏差 最小値 中央値 最大値	6 32.45 21.11 9.4 28.30 72.1
登録前4ヵ月以内の カルシニューリン阻害薬投与歴	シクロスポリン シクロスポリン／タクロリムス	5(83.3) 1(16.7)
登録前1年以内の ステロイドパルス療法 実施クール数	3クール 5クール 6クール	3(50.0) 2(33.3) 1(16.7)
登録時点における週6日以上 のアルブミン投与の有無	なし あり	5(83.3) 1(16.7)
リツキシマブ投与歴	なし あり	5(83.3) 1(16.7)
ACE阻害薬投与中の有無	なし あり	3(50.0) 3(50.0)
ARB投与中の有無	なし あり	4(66.7) 2(33.3)
腎生検組織所見	微小糸球体変化 巣状分節性糸球体硬化 メサングウム増殖	1(16.7) 4(66.7) 1(16.7)
既往歴の有無	なし あり	3(50.0) 3(50.0)
合併症の有無	なし あり	0(0.0) 6(100.0)

ACE：アンジオテンシン変換酵素、ARB：アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬

(3)投与方法

1)ステロイドパルス療法

メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウムの投与量は、登録時の身長を基にした標準体重により計算し(最大量1,000mg/日)、1クール30mg/kg/日を1～2時間で点滴静注し、3日連続で投与した。

ステロイドパルス療法の各クールは、下記「ステロイドパルス療法の実施日」に従って最大5クール行った。ステロイドパルス療法中に完全寛解した場合は、完全寛解後に1クールを行い、ステロイドパルス療法を終了した。

2)リツキシマブ投与

リツキシマブ375mg/m²/回(最大量500mg/回)を1週間間隔で4回投与した。

ステロイドパルス療法開始日をDay 1とし、Day 8に1回目のリツキシマブを投与し、2回目以降は、前回投与日から5～14日以内に投与した。

リツキシマブの投与量は、登録時の身長と体重を基にした標準体重よりDuBois式を用いて算出した体表面積から決定した。リツキシマブは初回投与を注入速度50mg/時で開始する投与法を推奨し、初回投与を注入速度25mg/時で開始する投与法も可能とした。

①初回投与を注入速度50mg/時で開始する場合

初回投与は最初の30分を50mg/時の注入速度で開始、被験者の状態を観察しながら30分ごとに50mg/時ずつ注入速度を上げて(最大注入速度300mg/時)投与した。

2回目以降は、前回投与時のinfusion reactionが軽度(Grade 1以下、但し発熱はGrade 2以下)であった場合、最初の30分を100mg/時の注入速度で開始、被験者の状態を観察しながら30分ごとに100mg/時ずつ注入速度を上げて(最大注入速度300mg/時)投与した。

②初回投与を注入速度25mg/時で開始する場合

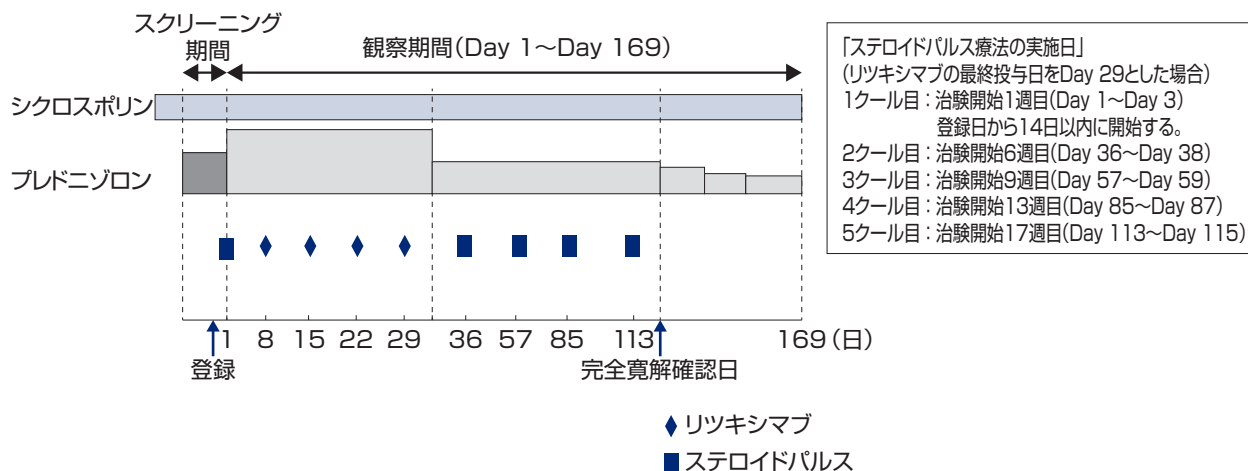
初回投与は最初の1時間を25mg/時の注入速度で開始、被験者の状態を観察しながら次の1時間は100mg/時、その後200mg/時で投与した。

2回目以降は、前回投与時のinfusion reactionが軽度(Grade 1以下、但し発熱はGrade 2以下)であった場合、最初の1時間を100mg/時の注入速度で開始、被験者の状態を観察しながら200mg/時で投与した。

3)前投与

Infusion reactionの軽減を目的として、リツキシマブの各回投与30分前(±15分)に経口解熱鎮痛剤、経口抗ヒスタミン剤及び静注副腎皮質ステロイド剤による前投与を行った。

<投与スケジュール>



(4) 評価項目

主要評価項目	Day 169時に、尿蛋白クレアチニン比のベースラインからの減少率が50%以上であること
副次評価項目	・ Day 169時に、尿蛋白クレアチニン比のベースラインからの減少率が50%以上かつ尿蛋白クレアチニン比が0.2g/gCr以上2.0g/gCr以下であること ・ Day 169時に、完全寛解の状態であること ・ Day 169時に、不完全寛解の状態であること ・ Day 169時に、不完全寛解以上(不完全寛解及び完全寛解)の状態であること ・ Day 169時に、ネフローゼ状態であること ・ 観察期間中における、慢性腎不全移行の有無 ・ 不完全寛解に至るまでの期間 ・ 完全寛解に至るまでの期間 ・ 各評価時点の尿蛋白クレアチニン比のベースラインからの変化率 ・ 末梢血中B細胞枯渇期間 等
その他の評価項目	・ 追跡調査終了時の寛解状態及び慢性腎不全移行の有無 等
安全性評価項目	・ 有害事象及び副作用 等

(5) 解析計画

本試験の登録例のうちリツキシマブが1回以上投与され、ベースライン及び他のいずれかの時点において尿蛋白クレアチニン比が測定されたすべての患者集団を最大の解析対象集団(Full Analysis Set : FAS)とし有効性の解析を行った。本試験の登録例のうちリツキシマブが1回以上投与されたすべての患者集団を安全性解析対象集団(Safety Analysis Set : SAS)とした。観察期間終了日翌日から治験全体の終了日(治験全体の開始2.5年後)までを追跡期間とした。

主要評価項目	Day 169時に尿蛋白クレアチニン比のベースラインからの減少率が50%以上を達成した被験者数を算出した。
副次評価項目	Day 169時の以下の項目を算出した。 ・ 尿蛋白クレアチニン比のベースラインからの減少率が50%以上かつ尿蛋白クレアチニン比が0.2g/gCr以上2.0g/gCr以下の患者数 ・ 完全寛解の状態である患者数 ・ 不完全寛解の状態である患者数 ・ 不完全寛解以上(不完全寛解及び完全寛解)の状態である患者数 ・ ネフローゼ状態である患者数 ・ 観察期間中に慢性腎不全へ移行した患者数を算出した。 ・ 観察期間に追跡期間を加えた期間において、不完全寛解、完全寛解に至るまでの期間は、中央値とその95%信頼区間をKaplan-Meier法を用いて推定した。リツキシマブ初回投与日を起算日とし、起算日を0とした期間を用いた。 ・ 各評価時点の尿蛋白クレアチニン比のベースラインからの変化率は被験者ごとに折れ線グラフを作成し、リツキシマブ及びステロイドの投与状況を図示した。 ・ 末梢血中B細胞が正常化するまでの期間の中央値とその95%信頼区間をKaplan-Meier法を用いて推定した。末梢血中B細胞の枯渇が確認された日を起算日とし、起算日を0とした期間を用いた。
その他の評価項目	・ 追跡調査終了時の寛解状態として、完全寛解を維持、不完全寛解を維持、不完全寛解以上を維持、ネフローゼ状態である患者数を算出した。 ・ 追跡期間中に慢性腎不全へ移行した患者数を算出した。

(6)有効性

1) [主要評価項目]

- ・ Day 169時に尿蛋白クレアチニン比のベースラインからの減少率が50%以上を達成した患者 (FAS)

解析対象集団の例数(N)	達成例数(N)
6	5

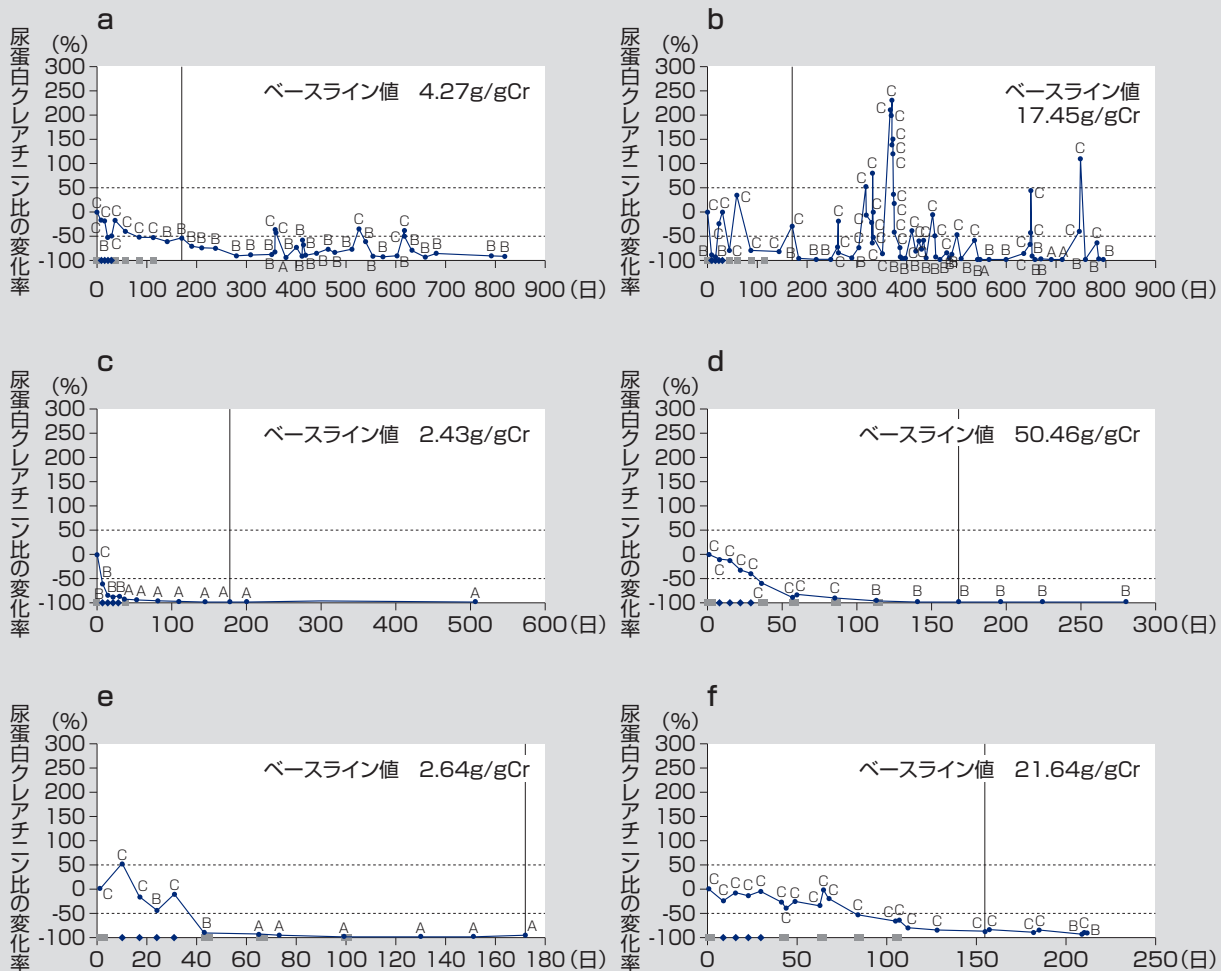
2) [副次評価項目]

Day 169時の状態	解析対象集団の例数(N)	該当例数(N)
尿蛋白クレアチニン比のベースラインからの減少率50%以上かつ尿蛋白クレアチニン比が0.2g/gCr以上2.0g/gCr以下	6	2
完全寛解	6	2
不完全寛解	6	2
不完全寛解以上(不完全寛解及び完全寛解)	6	4
ネフローゼ	6	2
慢性腎不全への移行(Day 169まで)	6	0

各状態に至るまでの期間	解析対象集団の例数(N)	中央値(日)	95%CI[日]
不完全寛解に至るまでの期間	5	133	[52.0, -]
完全寛解に至るまでの期間	6	371	[29.0, -]
末梢血中B細胞枯渇期間	5	112	[31.0, -]

2) [副次評価項目] (続き)

・各評価時の尿蛋白クレアチニン比のベースラインからの変化率の被験者ごとの推移



臨床成績

3) [その他の評価項目]

・追跡期間終了時における寛解状態(FAS)

追跡期間終了時における状態	該当例数(N)
不完全寛解以上(不完全寛解及び完全寛解)を維持	4
完全寛解を維持	2
不完全寛解を維持	2
ネフローゼ状態	1
慢性腎不全への移行	0

(7)安全性

安全性解析対象集団6例全例(100%)に41件の有害事象が認められ、副作用は5例(83.3%)21件認められた。

主な副作用は、呼吸困難2例(33.3%)、口腔咽頭不快感2例(33.3%)であった。また、infusion reactionは5例(83.3%)認められた。

初回投与の注入開始速度を25mg/時とする投与法は15回実施され、8件のinfusion reactionが認められた。初回投与の注入開始速度を50mg/時とする投与法は9回実施され、6件のinfusion reactionが認められた。重症度はGrade 1又はGrade 2で、全て発現日当日に回復した。

重篤な副作用はGrade 3の感染が1例2件認められた。

本試験において投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象は認められなかった。

◆調製について

Q リツキサンの希釈濃度によって安全性に違いはありますか？

A 本剤の希釈濃度ごとの安全性を比較した臨床試験は実施されておりませんが、未治療の非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験（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P39参照）。

しかし、これまでの本剤の使用経験から、本剤の注入速度とinfusion reaction等の副作用の発現に相関があることがわかっています。本剤の投与方法は単位時間当たりの本剤の投与量（mg/時）が設定されていることから、希釈濃度にかかわらず本剤の注入速度に変更はありませんが、希釈操作の誤り等により、急速に本剤が静注されることのないよう、希釈濃度と注入速度にご注意ください。

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。）

◆患者の選定について

Q 成人期発症のネフローゼ症候群に対して、リツキサンを投与することはできますか？

A 適応追加時に審査対象となったのは、発症年齢が18歳未満の患者を対象とした『小児期発症の特発性ネフローゼ症候群』に対する医師主導治験結果であることから、〈5. 効能又は効果に関連する注意〉には「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。」と明記されています。

従いまして、成人期発症のネフローゼ症候群については、安全性及び有効性が確立していないことから、他の治療法をご検討ください。

◆投与方法について

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¹⁾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、他剤との混注を禁止しています。

Q 点滴静注にかかる時間はどれくらいですか？

A 小児期発症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）¹²⁾を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験における、初回注入開始速度*1別の所要時間は下表のとおりです。

初回注入開始速度	投与回数	例数	投与時間
50mg/時	初回投与時	10	2時間12分～4時間11分（中央値 3時間13分）
	2回目	9	1時間35分～2時間38分（中央値 1時間54分）
25mg/時	初回投与時	8	2時間45分～6時間00分（中央値 3時間50分）
	2回目	9	1時間55分～5時間05分（中央値 3時間08分）

*1：小児期発症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）¹²⁾を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験において、本剤の投与法は、下記の2種より選択されました。

1. 初回投与時の注入速度は、最初の30分は50mg/時とし、30分毎に50mg/時ずつ注入速度を上げ、最大300mg/時として投与。また、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/時で開始し30分毎に100mg/時ずつ注入速度を上げ、最大300mg/時として投与。
2. 初回投与時の注入速度は、最初の1時間は25mg/時とし、次の1時間は100mg/時、その後は200mg/時として投与。また、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、最初の1時間を100mg/時で開始し、その後は200mg/時として投与。

小児期発症の難治性ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性）を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験及び国内薬物動態試験¹³⁾における、投与回数毎の所要時間は下表のとおりです。

投与回数	投与時間
初回投与時	2時間27分～7時間15分（中央値 3時間56分）
2回目*1	1時間33分～6時間40分（中央値 4時間03分）
3回目*1	1時間33分～5時間30分（中央値 4時間04分）
4回目*1	1時間33分～5時間45分（中央値 4時間03分）

*1：小児期発症の難治性ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性）を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験及び国内薬物動態試験¹³⁾において、初回投与時（25mg/時の注入開始速度）に有害事象を発症した患者については2回目以降の投与時も25mg/時の注入開始速度で投与されています。

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 本剤は、免疫グロブリン製剤であること、pH6.5±0.3、浸透圧比は約1に調整されていることから、化学療法のような皮膚や皮下組織の障害が生じる可能性は低いと考えられます。もしも発赤・腫脹が発現した場合には、必要に応じて外用剤（抗炎症剤、ステロイド剤等）による一般的な対処を行ってください。BC Cancer Agency²²⁾の血管外漏出時の組織障害に基づくリスク分類では、本剤はノンピシカント（非壊死性）に分類されます。

Q 免疫抑制剤やシクロホスファミドとの併用は可能ですか？

A 小児期発症の難治性ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性）を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験及び国内薬物動態試験¹³⁾において、免疫抑制剤やシクロホスファミドと併用した症例も報告されています。しかしながら、本剤と免疫抑制剤やシクロホスファミドを併用した際の安全性、有効性は検討されていません。過度の免疫抑制作用による感染症誘発の危険性があるため、併用に際してはリスク・ベネフィットを十分考慮してください。

◆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 小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験及び国内薬物動態試験¹³⁾において、リツキシマブ群とプラセボ群の感染症の発現頻度は、それぞれどのくらいですか？

A 小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験及び国内薬物動態試験¹³⁾において、1人の患者が1年間に治療を要する感染症を発症する回数の平均値はリツキシマブ群(n=24)で4.550回/人年、プラセボ群(n=24)で3.447回/人年でした。
しかしながら本剤投与によりBリンパ球の枯渇が生じ、感染症が発現しやすくなると考えられることから本剤投与時には特に注意が必要です。

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

A B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内での市販後の使用において、重篤な感染症(肝炎ウイルスを除く)が1,270例報告されています。発現日までの期間が算出できる662例における病原体別の発現時期を示します(2024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}	274	91	1日～7年3ヵ月
細菌	159	64.5	4日～6年
真菌	89	89	8日～約6年8ヵ月
原虫・藻類	5	240	31日～510日
不明	198	70	0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662例と一致していません。

*2：本剤投与開始から発現までの期間(発現時期が判明している662例のデータ)

*3：肝炎ウイルス感染を除きます。

Q 感染症の予防として、どのような対策がありますか？

A 感染症リスクを把握した上で必要に応じ、ST合剤、抗真菌薬の投与を考慮してください。詳細は「小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2020⁹⁾」等をご参照ください。なお、一部予防的投与には保険承認となっていない薬剤もありますので、各薬剤の電子化された添付文書をご参照ください。

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²³⁾。

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、本剤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、本剤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、本剤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²⁴⁾。

また国内での市販後の使用において297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160例がHBs抗原陰性からの発症でした(2024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^{23, 24)}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型肝炎ウイルス再活性化予防のためのガイドラインなどはありませんか？

A B型肝炎増悪の予防として、厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に対する調査研究」班 劇症肝炎分科会及び「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」班による「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（改訂版）」に基づく「B型肝炎治療ガイドライン（第4版）」（2022年6月改訂）³⁾が日本肝臓学会より示されています。投与にあたっては本ガイドラインを熟読ください（P26参照）。

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検査を行い、PMLの可能性があると判断される場合は、脳脊髄液中の原因ウイルス（JCウイルス）のDNAを検査します。詳細は「進行性多巣性白質脳症（PML）診療ガイドライン2023²⁵⁾」をご参照の上、PML治療のご検討をお願い致します。

◆ワクチン接種について

Q リツキサンによる治療中に生ワクチンを接種できますか？

A ネフローゼ症候群の患者は原疾患ならびに前治療や本剤の投与により免疫抑制状態になりやすく、そのような患者に対する生ワクチン接種の効果及び安全性については確立していません。そのため、ワクチン接種による有益性が不利益を上回ると考えられる場合のみ接種を検討するのが望ましいと考えられます。

「免疫不全状態にある患者に対する予防接種ガイドライン2024⁶⁾」においてもリツキシマブ投与後の腎疾患患児に対し、「生ワクチンはB細胞枯渇中には原則として接種しないことを提案する」と記載されております。

ワクチン接種については「患者ならびにご家族に対する説明」の項（P10）、ならびに日本小児腎臓病学会より発出されている「小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2020⁹⁾」もあわせてご参照ください。

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を接種する場合、いつ行うべきですか？

A

海外における本剤の投与において、本剤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⁶⁾。

なお、本剤投与前に接種できなかった場合については、免疫不全状態にある患者に対する予防接種ガイドライン2024⁶⁾において、「不活化ワクチンは有効な抗体獲得を期待して、接種を考慮してよい。ただし、リツキシマブ投与後6ヵ月以降、また可能ならB細胞数の回復を確認した上での接種が望ましい。」と記載されております。

ワクチン接種に関する考え方につきましては「患者ならびにご家族に対する説明」(P10)、ならびに日本小児腎臓病学会より発出されている「小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2020⁹⁾」もあわせてご参照ください。

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

本剤を含む抗体製剤による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⁷⁾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する抗体価の上昇が認められなかったとの報告²⁶⁾があります。

本剤投与終了後18ヵ月以内の患者では、ワクチン接種時のCD19陽性細胞数にかかわらず、十分な抗体価の上昇が認められない株が存在したとの報告²⁷⁾があります。

参考文献

- 1) 低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫に対する国内臨床第Ⅱ相試験(4回投与)(承認時評価資料)
- 2) Dervite I et al: N Engl J Med 344(1): 68-69, 2001
- 3) 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編: B型肝炎治療ガイドライン(第4版): 98-100, 2022
- 4) Maloney DG et al: Blood 90(6): 2188-2195, 1997
- 5) 2005年3月 使用成績調査最終結果(調査対象: CD20陽性の低悪性度又はろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫)
- 6) 免疫不全状態にある患者に対する予防接種ガイドライン2024作成委員会 編: 免疫不全状態にある患者に対する予防接種ガイドライン2024: 協和企画: 121-138, 2024
- 7) Ljungman P et al: Br J Haematol 130(1): 96-98, 2005
- 8) Rituxan米国添付文書: 2021
- 9) 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2020
- 10) Kidney Int Suppl 2: 163-171, 2012
- 11) Krysko KM et al: Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 7(1): e637, 2020
- 12) 小児期発症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)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験(JSKDC10試験)(承認時評価資料)
- 13) 小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験(RCRNS-01試験)及び国内薬物動態試験(RCRNS-02試験)(承認時評価資料)
- 14) 小児期発症の難治性ネフローゼ症候群(ステロイド抵抗性)を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験(JSKDC11試験)(承認時評価資料)
- 15) 平成13年度厚生科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)作成
- 16) 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(全薬工業株式会社社内資料)
- 17) CD20陽性の低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫を対象とした特別調査(再投与)(再審査申請時資料)
- 18) Molloy ES et al: Arthritis Rheum 64(9): 3043-3051, 2012
- 19) Bennett CL et al: Lancet Haematol 8(8): e593-e604, 2021
- 20) Nozu K et al: Clin Exp Nephrol 28(4): 337-348, 2024
- 21) 未治療の低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫を対象としたリツキシマブ維持療法の国内臨床第Ⅱ相試験(承認時評価資料)
- 22) BC Cancer Agency <http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Documents/Extravasation%20Hazard%20Table.pdf>(2025年1月閲覧)
- 23) 楠本茂 他: 血液・腫瘍科 54(6): 737-742, 2007
- 24) Hui CK et al: Gastroenterology 131(1): 59-68, 2006
- 25) 進行性多巣性白質脳症(progressive multifocal leukoencephalopathy: PML)診療ガイドライン2023: http://prion.umin.jp/guideline/pdf/guideline_PML_2023.pdf(2025年1月閲覧)
- 26) Takata T et al: J Clin Exp Hematopathol 49(1): 9-13, 2009
- 27) Oren S et al: Ann Rheum Dis 67(7): 937-941, 2008

リツキサン® 点滴静注 100mg

リツキサン® 点滴静注 500mg

販 売 名	リツキサン点滴静注 100mg リツキサン点滴静注 500mg Rituxan Intravenous Infusion		
一 般 名	リツキシマブ(遺伝子組換え) Rituximab (Genetical Recombination)		
承認番号	100mg：23000AMX00185 500mg：23000AMX00186		
製造販売元	全薬工業株式会社		
規制区分	生物由来製品 処方箋医薬品 ^(注) 注)注意一医師等の処方箋により使用すること		
貯 法	凍結を避け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	2025年3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、適応疾患の治療又は臓器移植に十分な知識・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]

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 500mg	
	添加剤	ポリソルベート80	7mg	35mg
		塩化ナトリウム	90mg	450mg
クエン酸ナトリウム、pH調整剤				

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
- 既存治療で効果不十分なループス腎炎
- 下記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のネフローゼ症候群
 - ・難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型、ステロイド依存性あるいはステロイド抵抗性を示す場合)
- 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
- 下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の抑制
 - 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植
- 下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療
 - 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植
- インジウム(¹¹¹In)イブリットモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液及びイットリウム(⁹⁰Y)イブリットモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与の前投与

5. 効能又は効果に関連する注意

- 〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉
- 5.1 本剤投与の適応となる造血器腫瘍の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
- 5.2 免疫組織染色法又はフローサイトメトリー法等によりCD20抗原の検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること。
- 〈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。
- 〈既存治療で効果不十分なループス腎炎〉
- 5.4 既存治療(ステロイド、免疫抑制剤等)で十分な効果が得られない患者に対して本剤の投与を考慮すること。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。
- 〈ネフローゼ症候群〉
- † 5.5 小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症した患者に限ること。[17.1.5、17.1.6、17.1.7 参照]
- 5.6 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〉
- 5.7 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にのみ使用を考慮し、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〉
- 5.8 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〉
- 5.9 「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。
- 5.10 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〉

5.11 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〉

5.12 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・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン2023」（日本神経学会）を参考にすること。

5.13 本剤は、抗アクアボリン4抗体陽性の患者に投与すること。

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療〉

5.14 「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。

† 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、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。

〈既存治療で効果不十分なループス腎炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

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。

〈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2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。
- ・難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型、ステロイド依存性あるいはステロイド抵抗性を示す場合）
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。

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療〉

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。

〈イブリツモマブ チウキセタンの前投与〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として250mg/m²を1回、点滴静注する。

〈効能共通〉

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

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。

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	2回目以降	下記のいずれかに該当する場合は、当該注入速度を選択することができる。 ・初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。 ・臨床的に重篤な心疾患がなく、初回投与時に発現した副作用が軽微であり、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/ μ L未満である場合、90分間で投与（最初の30分で投与量の20%を投与し、その後60分で投与量の80%を投与）することができる。
・慢性リンパ性白血病 ・免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患 ・多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 ・既存治療で効果不十分なループス腎炎 ・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 ・イブリツモマブ チウキセタンの前投与	初回投与	最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
	2回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
・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。
・臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療	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、既存治療で効果不十分なループス腎炎、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]

〈既存治療で効果不十分なループス腎炎〉

7.9 原則として副腎皮質ステロイド剤を併用すること。

〈ネフローゼ症候群〉

7.10 難治性のステロイド抵抗性を示す患者に投与する場合は、原則としてステロイド剤（パルス療法）を併用すること。さらに、免疫抑制剤を併用することが望ましい。[17.1.7 参照]

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

7.11 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。

7.12 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。

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制〉

7.13 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。

- ・腎移植の場合は、移植術2週間以上前及び1日前に2回点滴静注する。

- ・肝移植、心移植、肺移植、脾移植及び小腸移植の場合は、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。
- 〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の治療〉
- 7.14 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。投与回数については、下記を目安とする。
- ・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チス肺炎発現のおそれがあるので、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。[11.1.2 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目安に達していることを確認している。しかしながら、TSEの潜在的伝播の危険性を完全に排除することはできないことから、疾病の治療上の必要性を十分検討の上、本剤を投与すること。なお、投与に先立ち、患者への有用性と安全性の説明も考慮すること。
- 〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉
- 8.9 本剤により血小板数の過剰増加があらわれたとの報告があるため、血小板数を定期的に測定し、異常が認められた場合は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[15.1.2 参照]
- 〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉
- 8.10 本剤を使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ(遺伝子組換え)(免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患(成人))」等)を熟読すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 〈効能共通〉
- 9.1.1 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者
- 投与中又は投与直後に心電図、心エコー等によるモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。投与中又は投与後に不整脈、狭心症等を悪化又は再発させるおそれがある。[11.1.10 参照]
- 9.1.2 肺浸潤、肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者
- 投与中又は投与直後に気管支痙攣や低酸素血症を伴う急性の呼吸器障害があらわれ、肺機能を悪化させるおそれがある。[1.2、11.1.1 参照]
- 9.1.3 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者
- 本剤の治療期間中及び治療終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)で、本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。なお、HBs抗体陽性患者に本剤を投与した後、HBs抗体が陰性の急性B型肝炎を発症した例が報告されている。[1.4、8.3、11.1.3 参照]
- 9.1.4 感染症(敗血症、肺炎、ウイルス感染等)を合併している患者
- 免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。[8.6、11.1.7 参照]
- 9.1.5 重篤な骨髄機能低下のある患者あるいは腫瘍細胞の骨髄浸潤がある患者
- 好中球減少及び血小板減少を増悪させ重篤化させるおそれがある。[8.5、11.1.6 参照]
- 9.1.6 薬物過敏症の既往歴のある患者
- 9.1.7 アレルギー素因のある患者
- 〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、イブリツモマブ チウキセタン の前投与〉
- 9.1.8 咽頭扁桃、口蓋扁桃部位に病巣のある患者
- 病巣腫脹による呼吸困難が発現した場合は、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど、適切な処置を行うこと。本剤投与後、炎症反応に起因する病巣の一過性の腫脹がみられ、病巣腫脹により呼吸困難をきたしたという報告がある。
- 〈全身性強皮症〉
- 9.1.9 軽度及び中等度の間質性肺炎を合併する患者
- 間質性肺炎の増悪があらわれることがあるので、定期的に胸部CT検査や肺機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。[1.6 参照]

- 9.1.10 全身性強皮症に伴う肺高血圧症、腎クリーゼ等の重篤な合併症を有する患者
- 臨床試験では除外されている。[5.9、17.1.8 参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後12ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 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にのみ投与すること。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る。[9.4 参照]

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、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の再発予防、イブリツモマブ チウキセタンの前投与〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、既存治療で効果不十分なループス腎炎、ネフローゼ症候群、慢性特発性血小板減少性紫斑病、臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療〉

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。

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 [11.1.3 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(8.0%)、ALT上昇(8.2%)、Al-P上昇(3.3%)、総ビリルビン上昇(3.3%)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 皮膚粘膜症状(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、苔癬状皮膚炎、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(38.5%)、好中球減少(37.0%)、無顆

粒球症（頻度不明）、血小板減少（11.3%）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** (41.4%)
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** (9.5%)
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 (0.8%)、BUN上昇 (2.1%) 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** (5.6%)
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（25.5%）、鼻炎（15.8%）、口腔咽頭不快感（12.8%）、咳	呼吸障害、喘鳴、鼻出血	
† 循環器	血圧上昇（12.3%）、頻脈、潮紅	動悸、血管拡張、徐脈、末梢性虚血	
† 消化器	悪心・嘔吐（15.6%）、腹痛、口内炎、食欲不振、下痢	口内乾燥、便秘、しぶり腹	
† 過敏症	発熱（29.8%）、そう痒（14.0%）、発疹（13.6%）、悪寒（12.6%）、ほてり	蕁麻疹、関節痛、筋肉痛、インフルエンザ様症候群	血清病
† 全身状態	疼痛（24.7%）、倦怠感（15.2%）、虚脱感（14.6%）、頭痛（13.2%）、多汗、浮腫	胸痛、体重増加、無力症	
		異常感覚、しびれ感、眩暈、不眠症	
† 血液・凝固	貧血（17.3%）	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	総ビリルビン上昇、ALP上昇	
† その他	CRP上昇（13.7%）、LDH上昇	带状疱疹、結膜炎、総蛋白減少、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、頻回再発型あるいはステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する国内臨床第Ⅲ相試験、難治性の頻回再発型あるいはステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する国内臨床第Ⅲ相試験、難治性のステロイド抵抗性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、腎移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制に対する国内臨床第Ⅲ相試験、腎移植時の抗体関連型拒絶反応の治療に対する国内臨床第Ⅲ相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) **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) **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（外国人データ）。
- (3) **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) **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79例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は21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) **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。
- (9) **腎移植患者に対する抗体関連型拒絶反応の抑制における成績**
国内臨床試験において測定された24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]

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

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。

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〕

[発売元]

全薬販売株式会社
東京都豊島区東池袋3-22-14

[文献請求先及び問い合わせ先]

医薬情報部 営業学術課
〒112-0012 東京都文京区大塚5-29-4
TEL 03-3946-1119 FAX 03-3946-1103

[製造販売元]

全薬工業株式会社
東京都文京区大塚5-6-15