

難治性の尋常性天疱瘡及び 落葉状天疱瘡

適正使用ガイド

監修：慶應義塾大学医学部皮膚科学教室 教授 天谷雅行

生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}

抗CD20モノクローナル抗体

リツキシマブ(遺伝子組換え)製剤

薬価基準収載

リツキサ[®] 点滴静注 100mg

リツキサ[®] 点滴静注 500mg

Rituxan[®] Intravenous Infusion

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

- 1.1 本剤の投与は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、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他覚症状の観察を行うとともに、投与後も患者の状態を十分観察すること。特に以下の患者については発現頻度が高く、かつ重篤化しやすいので注意すること。[7.1、7.2、7.8、8.1、9.1.2、11.1.1 参照]
 - ・ 血液中に大量の腫瘍細胞がある(25,000/ 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	15
①初回投与時～初回投与終了後の注意	15
②2回目の投与時の注意	16
③再投与(再治療)について	17
相互作用(併用注意)	18
特に注意を要する副作用とその対策	19
①Infusion reaction	20
②感染症	22
③B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪	23
④皮膚粘膜症状	25
⑤汎血球減少、白血球減少、好中球減少、無顆粒球症、血小板減少	25
⑥間質性肺炎	26
⑦進行性多巣性白質脳症(PML)	27
⑧その他	28
観察期間について	30
副作用及び臨床検査値異常の発現状況	31
Infusion reactionの発現傾向について	35
投与回数毎のinfusion reaction	35
血液毒性について	36
臨床試験	38
Q&A	57
別添	64
PDAI(天疱瘡重症度判定基準)	64
参考文献	65
リツキサン Drug Information	66

はじめに

このガイドは、「難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡」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^{*1}20に結合し、補体依存性細胞傷害作用(CDC)、抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用(ADCC)などにより効果を発揮すると考えられています。

国内外の臨床試験において、本剤は下記疾患に対する有効性・安全性について審査され承認されました。

- CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫
- CD20陽性の慢性リンパ性白血病
- 難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型、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

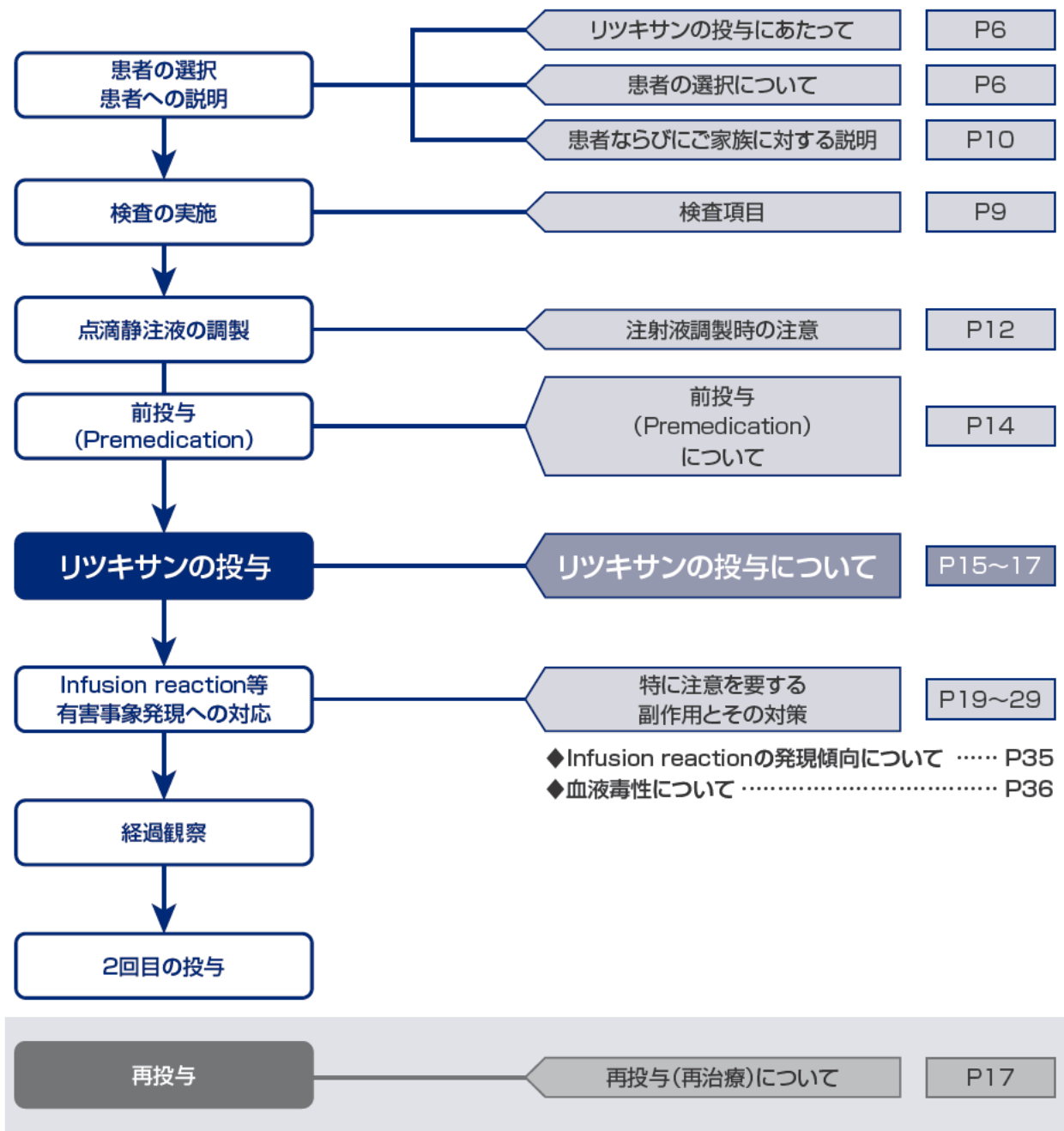
*1：cluster of differentiation

*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

難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡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)
《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。

効能又は効果(難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡関連のみを抜粋)

2024年11月改訂(第12版)電子化された添付文書に基づく

○難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

〈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。

→ 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験¹⁾及び中等症から重症の尋常性天疱瘡を対象とした海外臨床第Ⅲ相試験²⁾については「臨床試験」(P38)をご参照ください。

用法及び用量(難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡関連のみを抜粋)

2024年11月改訂(第12版)電子化された添付文書に基づく

効能又は効果
用法及び用量

〈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。

〈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、難治性のネフローゼ症候群、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

7.4 再投与時の有効性及び安全性に関する情報は限られているため、本剤の再投与に関しては、実施の可否を慎重に検討すること。

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、自己免疫疾患（難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡）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

2024年11月改訂(第12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)

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

- 5.1.1 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。

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。
- 潜在性結核感染症が懸念される患者に対しては、抗結核薬の投与を行ってください(Q&A「潜在性結核(LTBI)の患者さんへはどのような対応が必要でしょうか?」(P61)参照)。

関連情報：末梢血リンパ球・免疫グロブリンの減少について

B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験³⁾において、本剤の投与中より末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了9ヵ月後も持続する症例が報告されています。

また、血清免疫グロブリンが減少し、治療終了6ヵ月後の時点でも正常値まで回復しない症例が報告されています。さらに、国内の市販後の使用においても、本剤投与後にガンマグロブリン値が低下した症例が報告されています。

- 感染症に関する副作用情報については、「特に注意を要する副作用とその対策-②感染症」(P22)も熟読ください。

◆重篤な骨髄機能低下のある患者

重篤な骨髄機能低下のある患者に投与した場合、好中球減少、血小板減少があらわれ重篤化するおそれがあります。

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

◆B型肝炎ウイルス感染のある患者又はその疑いのある患者

B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした海外での市販後の使用において、HBs抗体陽性患者に本剤を投与した7ヵ月後に、HBs抗体が陰性となりB型肝炎を発症した症例が報告されています⁴⁾。

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(B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪については「特に注意を要する副作用とその対策」(P23)参照)。
- 厚生労働省「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)⁵⁾が日本肝臓学会より示されています。
- B型肝炎ウイルスの再活性化に関する副作用情報については、「特に注意を要する副作用とその対策-③B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪」(P23)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⁶⁾。

- 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」(P28)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⁷⁾。

- 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-⑥間質性肺炎」(P26)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」(P29)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。

- ・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）⁵⁾に準じてご対応ください（P24参照）。

【治療前】

一般状態の観察	〔血圧・体温・脈拍・体重〕
血液一般検査	〔白血球数・白血球分画・赤血球数・血色素量・血小板数〕
血液生化学的検査	〔総蛋白・アルブミン・総ビリルビン・血清免疫グロブリン（IgG、IgA、IgM）・Al-P・AST・ALT・LDH・BUN・クレアチニン・尿酸・電解質（Na、K、Cl、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・心臓超音波検査（左室駆出率等）〕 ^{*1}
呼吸機能検査	〔SpO ₂ ・PaO ₂ 〕 ^{*1}
肝炎ウイルス検査	〔HBV（HBs抗原、HBc抗体、HBs抗体）・HCVのマーカー [#] 、ウイルス量〕 ^{*2}
結核検査	曝露歴の問診、ツベルクリン検査、IFN γ 分泌測定検査、胸部CT検査 ^{*3} 、喀痰検査等

【治療期間中～治療終了後】

一般状態の観察	〔血圧・体温・脈拍・体重〕
血液一般検査	〔白血球数・白血球分画・赤血球数・血色素量・血小板数〕
血液生化学的検査	〔血清免疫グロブリン（IgG、IgA、IgM）〕
尿検査	〔蛋白・糖・潜血〕
心機能検査	〔心電図〕 ^{*1}
肝炎ウイルス検査	〔HBV（HBs抗原、HBc抗体、HBs抗体）・HCVのマーカー [#] 、ウイルス量〕 ^{*2}

*1：心機能、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。

*3：必要に応じて実施してください。

#：HBV、HCVの各種抗原、抗体検査

患者ならびにご家族に対する説明

リツキサンの治療対象に選択された患者又はその家族に対しては、投与前に本剤の効果、副作用、副作用対策等の治療上のリスクとベネフィットを十分に説明し、同意を得てください。

感染症について

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

本剤投与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」(P22)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」(P19～29)も熟読ください。

ワクチン接種について

◆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。

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、リツキサン等の抗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⁹⁾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⁹⁾。

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¹⁰⁾。

【参 考】

患者ならびにご家族への説明用としまして下記資料もご活用ください。

- 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡BOOK
- 患者向医薬品ガイド

注射液調製時の注意

リツキサンの調製方法

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

用時、リツキサンの必要量(リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量1,000mg/body)を無菌下に取り出し、希釈に必要な量の生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液の入った点滴静注用バッグに注入します。

リツキシマブ最終濃度1~4mg/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なしてください。また、本剤には防腐剤が含まれていないため、バイアルに残った未使用のリツキサンは細菌汚染のおそれがあるので使用しないでください。
→ **他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

リツキサンを希釈するために必要な希釈液の量を算出します。

2



必要量の希釈液を用意します。

3



注射器でバイアルからリツキサンの必要量を抜き取ります。

4

リツキシマブ最終濃度 1~4mg/mL



希釈液にリツキサンを静かに注入します。

5



点滴静注用バッグを穏やかに反転して混和します。

激しく振らないでください。



6



点滴静注用バッグをセットします。

前投与(Premedication)について

前投与の必要性

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

難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験¹⁾では20例中1例(5.0%)に、中等症から重症の尋常性天疱瘡を対象とした海外臨床第Ⅲ相試験²⁾では67例中15例(22.4%)にinfusion reactionが認められました(P35参照)。

なお、B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験¹¹⁾では、合計873件の非血液毒性が発現しましたが、そのうちの約90%にあたる790件がinfusion reactionでした。

本剤投与時に頻発するinfusion reaction(発熱、悪寒、頭痛等)を軽減させるために、本剤の**各回**点滴静注開始30分前に抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤等の前投与を行ってください。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮してください。

- 抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行った患者においても、重篤なinfusion reactionが発現したとの報告があります。患者の状態を十分に観察してください。
- Infusion reactionについては、以下のページもご参照ください。
 - ・「特に注意を要する副作用とその対策-①」(P20～21)
 - ・「Infusion reactionの発現傾向について」(P35)

【参考1】

B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした国内臨床第Ⅰ相¹²⁾、第Ⅱ相試験^{3, 13)}では次の薬剤が使用されました。

	第Ⅰ相試験	第Ⅱ相試験
抗ヒスタミン剤	ジフェンヒドラミン塩酸塩 30mg	d-クロルフェニラミンマレイン酸塩 2mg
解熱鎮痛剤	アセトアミノフェン 500mg	イブプロフェン 200mg

【参考2】

難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験¹⁾では、リツキシマブ投与約30分前に次の薬剤例、投与量を目安にinfusion reactionの予防が行われました。

- 抗ヒスタミン剤：d-マレイン酸クロルフェニラミン2mg
- 解熱鎮痛剤：アセトアミノフェン400mg
- 副腎皮質ホルモン剤：メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム125mg

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。
- ・患者の状態に応じて、注入開始速度を適宜減速することができます。

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。

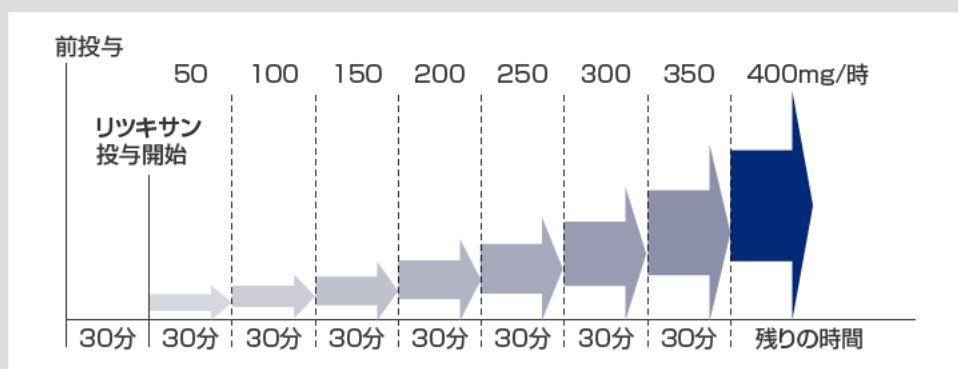
急速静注、静脈内大量投与、皮下投与及び筋肉内投与等、点滴静脈内投与以外の経路による投与はしないでください。

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。

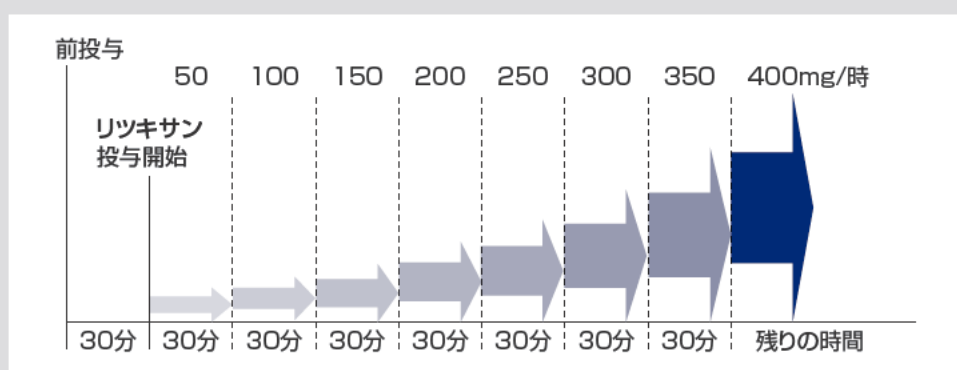
2 2回目の投与時の注意

- ・2回目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。

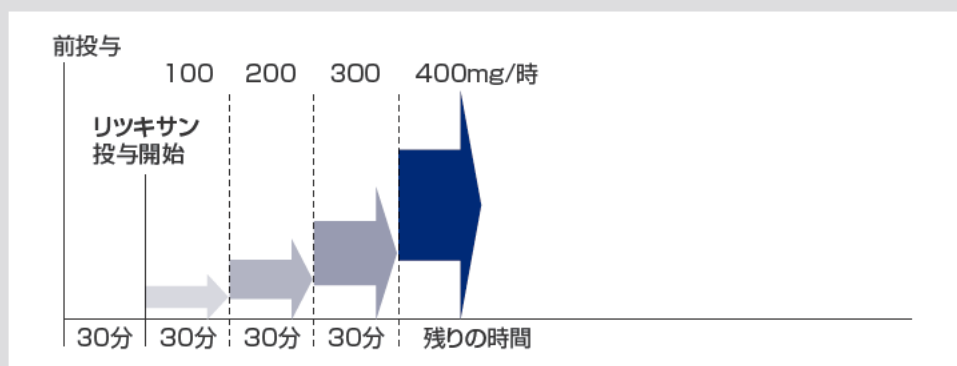
前投与：2回目の本剤投与時においても、**各回**点滴静注開始30分前に前投与(Premedication)を行ってください。

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。

③ 再投与(再治療)について

- ・難治性の尋常性天疱瘡及び落葉天疱瘡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回目の投与については、P15、16を参照ください。

- 初回治療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¹⁴⁾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*)

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。

*：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)

2024年11月改訂(第12版)電子化された添付文書に基づく

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン又は弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	Bリンパ球傷害作用により発病するおそれがある。
不活化ワクチン	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。	Bリンパ球傷害作用によりワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等	発熱などの感染症(細菌及びウイルス等)に基づく症状が発現した場合は、適切な処置を行う。	過度の免疫抑制作用による感染症誘発の危険性がある。
降圧剤 [11.1.13 参照]	一過性の血圧下降があらわれることがある。	血圧下降を増強させるおそれがある。

※ワクチン接種につきましては、「患者ならびにご家族に対する説明」(P11)もあわせてご参照ください。

特に注意を要する副作用とその対策

※最新の副作用情報につきましては、担当MRまでお問い合わせください。

国内外でのリツキサン投与におきまして、下記の重大な副作用が報告されています。

本剤の投与にあたっては、これら副作用に対して特にご注意ください。

1	Infusion reaction	P20
2	感染症	P22
3	B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪 ..	P23
4	皮膚粘膜症状	P25
5	汎血球減少、白血球減少、好中球減少、無顆粒球症、血小板減少 ..	P25
6	間質性肺炎	P26
7	進行性多巣性白質脳症 (PML)	P27
8	その他	P28
	肝機能障害、黄疸	
	心障害	
	腎障害	
	消化管穿孔・閉塞	
	血圧下降	
	可逆性後白質脳症症候群(RPLS)等の脳神経症状	

上記副作用以外にも、重大な副作用が報告されています。投与の際は電子化された添付文書、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」(P35)もあわせて熟読ください。

発現状況

難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験¹⁾では20例中1例(5.0%)にinfusion reactionが認められています(Grade 1、非重篤)。

中等症から重症の尋常性天疱瘡を対象とした海外臨床第Ⅲ相試験²⁾では67例中15例(22.4%)にinfusion reactionが認められました。Grade 3以上のinfusion reactionは4例(6.0%)で認められ、そのうち3例(4.5%)が重篤でした。

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

【参 考】

B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象としたリツキシマブ単剤による国内臨床第Ⅱ相試験¹¹⁾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」(P35)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、急性呼吸促進症候群、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。

→ 臨床上の症状は過敏症、アナフィラキシーに似ている場合がありますが、初回投与で発現した症例において、2回目の投与時には症状が認められないケースが報告されています。

(Q&A「Infusion reactionとアナフィラキシーとはどう違うのですか?」(P60)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

難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験¹⁾では2例(10.0%)にGrade 3以上の感染症(肺炎、細菌性関節炎が各1例)が認められ、そのうち肺炎は重篤な有害事象として報告されています。

中等症から重症の尋常性天疱瘡を対象とした海外臨床第Ⅲ相試験²⁾では5例(7.5%)にGrade 3以上の感染症(上気道感染及び肺炎が1例、皮膚感染、腎盂腎炎、感染性滑液包炎、肺炎が各1例)が、6例(9.0%)に重篤な感染症(蜂巣炎及び急性腎盂腎炎、肺炎及び上気道感染、腎盂腎炎、感染性滑液包炎、ウイルス性肺炎、皮膚感染)が認められています。重篤な感染症のうち、Grade 2の蜂巣炎及び急性腎盂腎炎を除き、すべてGrade 3の事象として報告されています。

【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1,199例報告されています。病原体の内訳^{*2}は、ウイルス492例、細菌260例、真菌194例、原虫・藻類7例、不明363例でした。1,199例中1,063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5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1,199例と一致しません。

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

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」(P8)も熟読ください。

発現状況

難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験¹⁾ではHBs抗原、HBs抗体、HBc抗体のいずれかが陽性の症例が除外され、中等症から重症の尋常性天疱瘡を対象とした海外臨床第Ⅲ相試験²⁾では、HBs抗原、HBc抗体のいずれかが陽性の症例が除外されています。

【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、296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271例中198例が本剤とステロイドの併用症例でした(2024年5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)⁵⁾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。

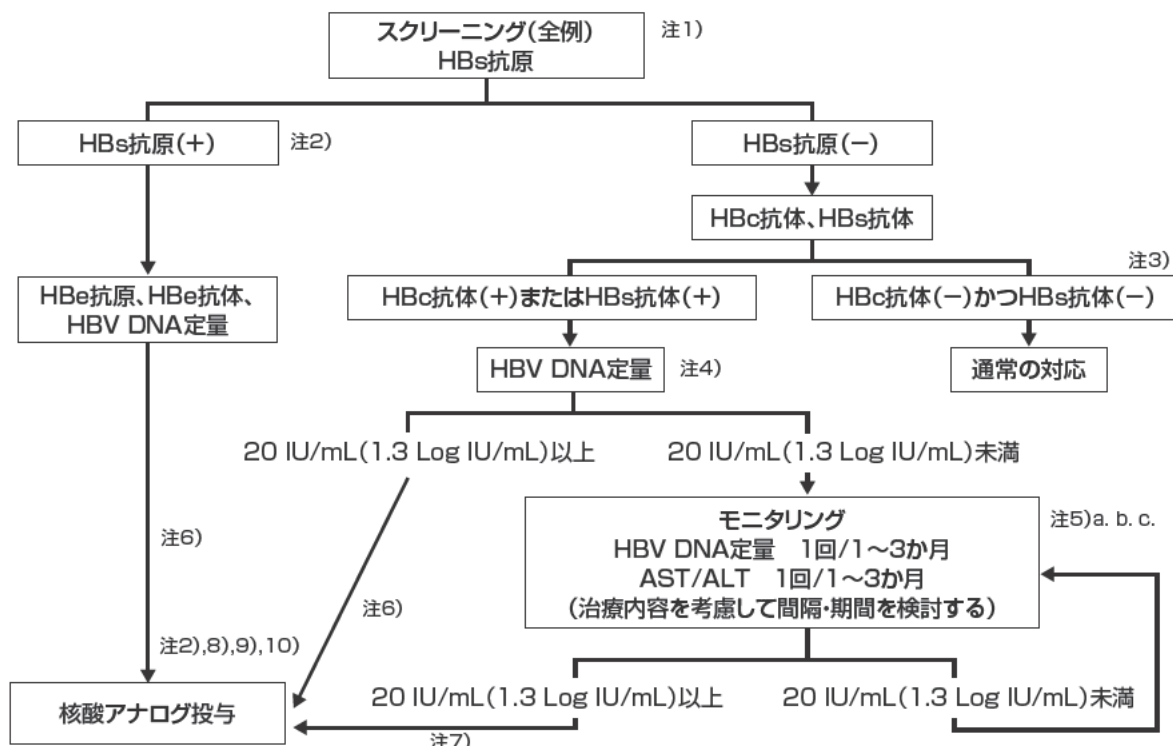
対 処 法

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抗体陽性かつHBc抗体陰性例を除く。

【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⁵⁾



〈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・オビメツマブ(±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 (2024年10月参照)

4 皮膚粘膜症状

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

発現状況

難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験¹⁾及び中等症から重症の尋常性天疱瘡を対象とした海外臨床第Ⅲ相試験²⁾においてはGrade 3以上又は重篤な皮膚粘膜症状の発現が認められていません。

【参 考】

B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした本剤の投与により、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、天疱瘡様症状、苔癬状皮膚炎、小水疱性皮膚炎等の重篤な皮膚粘膜症状が報告されており、国内でも死亡に至った例が1例報告されています(2024年5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。

5 汎血球減少、白血球減少、好中球減少、無顆粒球症、血小板減少

B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内での市販後の使用において、本剤の投与による重篤な血球減少を発現した症例が報告されています(「血液毒性について」(P36)参照)。

発現状況

難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験¹⁾においてはGrade 3以上又は重篤な血液毒性の発現が認められていません。中等症から重症の尋常性天疱瘡を対象とした海外臨床第Ⅲ相試験²⁾ではGrade 3以上の血液毒性としてGrade 3の好中球減少症が67例中1例(1.5%)で報告されており、血液学的な検査の評価が可能な59例で2例以上に認められたGrade 3又はGrade 4の血液学的検査値異常として、リンパ球数減少が38例(64%)で報告されています。

【参 考】

低悪性度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¹⁵⁾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(参考データ)

- B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内外の市販後の使用において、血球減少が発現した時期に一定の傾向は認められていません。
- B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内外の市販後の使用において、本剤の最終投与から4週間以上経過して好中球が減少した症例が報告されています。また、国内の臨床試験において、本剤の最終投与から8ヵ月後に好中球数が最低値に達した症例が報告されています。
- B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内外の市販後の使用において、本剤投与後の好中球減少が4週間以上持続する症例が報告されています。

注意を要する患者

次の患者につきましては、血液毒性が発現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。

6 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

難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験¹⁾及び中等症から重症の尋常性天疱瘡を対象とした海外臨床第Ⅲ相試験²⁾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7例を除く188例中168例が化学療法を併用しており、126例が65歳以上でした(2024年5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。

7 進行性多巣性白質脳症 (PML)

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

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

脳脊髄液中のJCV-DNA検査については、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業) 「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」による支援の下、国立感染症研究所ウイルス第一部において無料 (検体輸送費は除く) で超高感度PCR検査が実施されています。

発現状況

難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験¹⁾及び中等症から重症の尋常性天疱瘡を対象とした海外臨床第Ⅲ相試験²⁾においては発現が認められていません。

【参 考】

- B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内での市販後の使用において、PMLは50例報告されています。うち23例については、PMLによって死亡したと報告されています。PMLは現在のところ有効な治療法のない疾患であり、上記死亡例のほか、転帰不明例、未回復例の中にも、PML発症後の死亡例が含まれる可能性があります (2024年5月17日現在)。
- 自己免疫性リウマチ疾患治療^{*}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¹⁷⁾。
- 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¹⁸⁾。

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.

*：国内未承認

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*。

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。

対処法

意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。

8 その他

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。

難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験¹⁾ではGrade 1及び2の肝機能異常が2例(10.0%)に、Grade 1のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が各1例(5.0%)に認められました。中等症から重症の尋常性天疱瘡を対象とした海外臨床第Ⅲ相試験²⁾ではリツキシマブ群において、Grade 1のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアルカリホスファターゼ増加が各1例(1.5%)に認められました。

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。

難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験¹⁾及び中等症から重症の尋常性天疱瘡を対象とした海外臨床第Ⅲ相試験²⁾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。

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。

難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験¹⁾及び中等症から重症の尋常性天疱瘡を対象とした海外臨床第Ⅲ相試験²⁾において、Grade 3以上の腎障害の発現は認められていません。

*：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。

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・閉塞を発現した症例が報告されています。

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。

難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験¹⁾において、消化管穿孔・閉塞の発現は認められていません。中等症から重症の尋常性天疱瘡を対象とした海外臨床第Ⅲ相試験²⁾ではリツキシマブ群において、イレウスが1例(1.5%)に認められました。

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。

難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験¹⁾及び中等症から重症の尋常性天疱瘡を対象とした海外臨床第Ⅲ相試験²⁾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。

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)を発現した症例が報告されています。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。

難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験¹⁾及び中等症から重症の尋常性天疱瘡を対象とした海外臨床第Ⅲ相試験²⁾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。

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。

副作用

● 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」(P10～11)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」(P20～21)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)

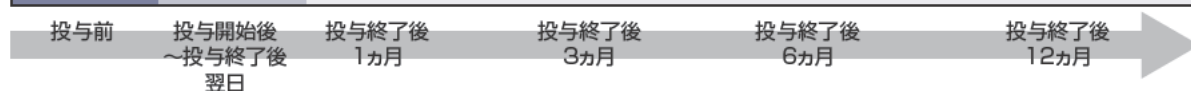
● 血液一般検査

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)



※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」(P19～29)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)⁵⁾に準じてご対応ください(P24参照)。

副作用及び臨床検査値異常の発現状況

国内臨床第Ⅱ相試験(KCTR-D006試験¹⁾)の概要

国内臨床第Ⅱ相試験(KCTR-D006試験)の概要について、以下の表に示します(試験の詳細はP38参照)。

試験番号	相	対象患者	治療	登録例数	主要評価項目
KCTR-D006	Ⅱ	天疱瘡と診断され、15～30 mg/日の経口プレドニゾン(PSL)使用中に再燃・再発のため、PSL10mg/日に減量することができない患者	リツキシマブ ^{*1} (同意取得時点のPSL量を併用)	20例	投与24週時で寛解(完全寛解 ^{*2} +部分寛解 ^{*2})に到達した症例の割合

*1：リツキシマブを2週間間隔で2回点滴静注。 *2：有効性の評価に関する定義はP39の※2に記載。

国内臨床第Ⅱ相試験(KCTR-D006試験¹⁾)の安全性について

国内臨床第Ⅱ相試験(KCTR-D006試験)で発現した副作用の発現割合は25.0%(5/20例)でした。内訳は以下のとおりでした。

項目		リツキシマブ群(n=20)			
器官別大分類 (MedDRA/J ver.22.0)	基本語 (MedDRA/J ver.22.0)	全Grade	Grade 3以上		
			3	4	5
心臓障害	動悸	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	低γグロブリン血症	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	肺炎	1 (5.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	注入に伴う反応	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	免疫グロブリン減少	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

海外臨床第Ⅲ相試験(PEMPHIX試験²⁾)の概要

海外臨床第Ⅲ相試験(PEMPHIX試験)の概要について、以下の表に示します(試験の詳細はP44参照)。

試験番号	相	対象患者	治療	登録例数	主要評価項目
PEMPHIX	Ⅲ	60～120mg/日又は1.0～1.5mg/kg/日相当量の経口プレドニゾン ^{*1} 投与を必要とし、PDAIスコア ^{*2} ≥15の中等症～重症の尋常性天疱瘡と診断された患者	【二重盲検期】 リツキシマブ ^{*3} 又はMMF ^{※3} 、 ^{*4} 【後観察期】 投与なし	135例	投与開始52週までに治療失敗(treatment failure) ^{*5} に該当せず完全寛解持続 ^{*5} を達成した症例の割合

*1：国内未承認 *2：PDAI(Pemphigus Disease Area Index、天疱瘡重症度判定基準)。定義はP47の※2に記載。

*3：Day 1及びDay 15に点滴静注。Grade 4のinfusion reactionが発現せず、試験期間中に発現した感染症が回復している場合には、同用法及び用量にてDay 168及びDay 182に点滴静注。 *4：MMF(mycophenolate mofetil、ミコフェノール酸 モフェチル)。Week 52まで1日2回連日経口投与。 *5：有効性の評価に関する定義はP47の※3に記載。

注) 尋常性天疱瘡に国内未承認

ミコフェノール酸 モフェチルの効能又は効果：

- 腎移植後の難治性拒絶反応の治療
(既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合)
- 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、心移植、肝移植、肺移植、脾移植
- ループス腎炎
- 造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制
- 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患

海外臨床Ⅲ相試験(PEMPHIX試験²⁾)の安全性について

海外臨床第Ⅲ相試験(PEMPHIX試験)の二重盲検期に発現した有害事象の発現割合はリツキシマブ(RTX)群で85.1%(57/67例)、MMF²⁾群で88.2%(60/68例)でした。二重盲検期における、いずれかの群で発現割合が5%以上の有害事象は以下のとおりでした。

なお、後観察期では重篤な有害事象及び感染症を評価しました(詳細はP56参照)。

例数(%)

項目		RTX群 ^{*1} (n=67)				MMF群 ^{*2} (n=68)			
器官別大分類 (MedDRA ver.22.0)	基本語 (MedDRA ver.22.0)	全 Grade	Grade 3以上			全 Grade	Grade 3以上		
			3	4	5		3	4	5
感染症および 寄生虫症	上咽頭炎	6 (9.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口腔カンジダ症	6 (9.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (8.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	上気道感染	7 (10.4)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿路感染	5 (7.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	インフルエンザ	2 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および 投与部位の状態	無力症	4 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	疲労	5 (7.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	末梢性浮腫	2 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (8.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および 処置合併症	注入に伴う反応	15 (22.4)	2 (3.0)	2 (3.0)	0 (0.0)	6 (8.8)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	頭痛	10 (14.9)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (8.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	浮動性めまい	4 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	下痢	3 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (14.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	悪心	2 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および 縦隔障害	咳嗽	6 (9.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口腔咽頭痛	4 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および 結合組織障害	関節痛	6 (9.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	背部痛	6 (9.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液および リンパ系障害	リンパ球減少症	8 (11.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	不眠症	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (8.8)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および 皮下組織障害	脱毛症	2 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	高血圧	2 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	低リン酸血症	5 (7.5)	2 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

*1: リツキシマブ+ミコフェノール酸 モフェチル(MMF)プラセボ投与群

*2: リツキシマブプラセボ+ミコフェノール酸 モフェチル投与群

【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¹⁹⁾

難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験¹⁾及び中等症から重症の尋常性天疱瘡を対象とした海外臨床第Ⅲ相試験²⁾は投与症例数が限られるため、低悪性度リンパ腫を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験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。

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)
(承認時評価資料)

【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(IDE-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¹⁹⁾

難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験¹⁾及び中等症から重症の尋常性天疱瘡を対象とした海外臨床第Ⅲ相試験²⁾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
副作用の発現症例数	25例
副作用の発現件数	99件
副作用の発現率	78.1%

副作用の種類	例数(%)	
	全Grade*	Grade 3-5*
胃腸障害	4(12.5)	0
悪心	2 (6.3)	0
胃炎	1 (3.1)	0
口唇そう痒症	1 (3.1)	0
口唇腫脹	1 (3.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5(15.6)	0
発熱	2 (6.3)	0
浮腫	1 (3.1)	0
倦怠感	1 (3.1)	0
口渴	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(ろ胞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。

IDE-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)
(承認時評価資料)

Infusion reactionの発現傾向について

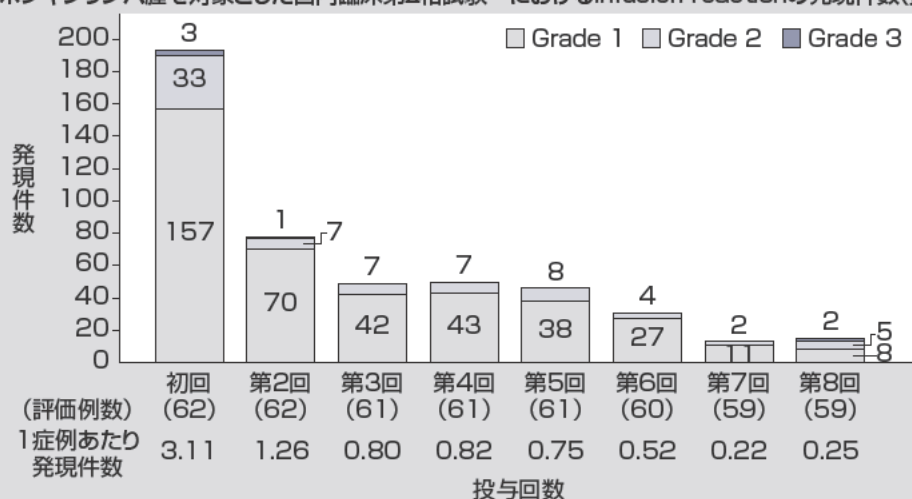
投与回数毎のinfusion reaction

難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験¹⁾では20例中1例(5.0%)に2件のinfusion reactionが認められ、中等症から重症の尋常性天疱瘡を対象とした海外臨床第Ⅲ相試験²⁾では67例中15例(22.4%)に22件のinfusion reactionが認められました。中等症から重症の尋常性天疱瘡を対象とした海外臨床第Ⅲ相試験²⁾におけるinfusion reactionの発現時期は、初回投与時に12例(17.9%)、2回目投与時に3例(4.5%)、3回目投与時に2例(3.0%)、4回目投与時に2例(3.0%)で、初回投与時が最も多く、次第に減少しました(infusion reactionの発現状況については「特に注意を要する副作用とその対策-①」(P20)参照)。

(参考：B細胞性非ホジキンリンパ腫のデータより)

B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした化学療法(CHOP*)併用の国内臨床第Ⅱ相試験²⁰⁾において、62例全例にinfusion reactionが発現しました。投与回数毎のinfusion reactionの発現は、以下のとおりでした。初回投与時に1症例あたり3.11件の頻度で発現しました(複数の事象を発現した症例がありました)。2回目から8回目の投与時の頻度は、1症例あたり0.22件～1.26件でした。

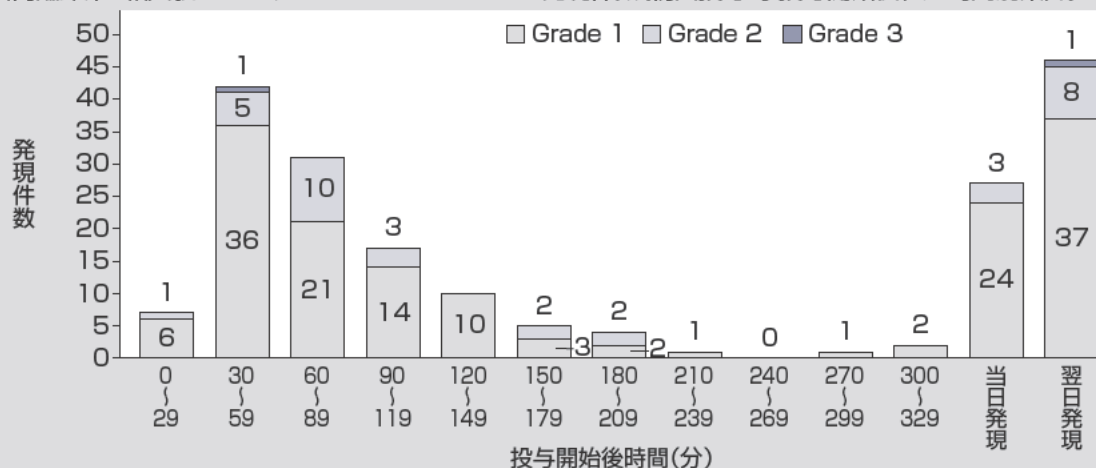
●B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験²⁰⁾におけるinfusion reactionの発現件数(投与回別集計)



未治療indolent B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象としたリツキシマブ維持療法の国内臨床第Ⅱ相試験(承認時評価資料)

B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした化学療法(CHOP*)併用の国内臨床第Ⅱ相試験²⁰⁾ならびにこれまでに実施された臨床試験等から、本剤におけるinfusion reactionの多くは、最初に注入速度を上げた後の30分間に多く認められています。特に最初に注入速度を上げた後、30～60分の間はご注意ください。

●国内臨床第Ⅱ相試験²⁰⁾におけるinfusion reactionの発現件数(初回投与時・投与開始後経過時間別集計)



未治療indolent B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象としたリツキシマブ維持療法の国内臨床第Ⅱ相試験(承認時評価資料)

*シクロホスファミド水和物、ドキシソルピシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びブレドニゾン

6. 用法及び用量(抜粋)

〈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。

血液毒性について

- 中等症から重症の尋常性天疱瘡を対象とした海外臨床第Ⅲ相試験²⁾における血液毒性の発現状況は以下のとおりでした。

<二重盲検期>

血液毒性	RTX群 ^{*1} (n=67)						MMF ^注 群 ^{*2} (n=68)					
	発現例数	発現頻度	Grade別発現例数(%)				発現例数	発現頻度	Grade別発現例数(%)			
			1	2	3	4			1	2	3	4
リンパ球減少症	8	11.9%	6 (9.0)	2 (3.0)	0	0	1	1.5%	0	0	1 (1.5)	0
白血球数減少症	1	1.5%	1 (1.5)	0	0	0	0	0%	0	0	0	0
好中球数減少症	1	1.5%	0	0	1 (1.5)	0	0	0%	0	0	0	0
血小板減少症	0	0%	0	0	0	0	1	1.5%	1 (1.5)	0	0	0

*1：リツキシマブ+ミコフェノール酸 モフェチル(MMF)プラセボ投与群

*2：リツキシマブプラセボ+ミコフェノール酸 モフェチル投与群

<後観察期>

後観察期には血液毒性は認められませんでした。

- 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験¹⁾では血液毒性は認められませんでした。

IDEC-C2B8 尋常性天疱瘡海外臨床試験の概要(全薬工業株式会社社内資料)(承認時評価資料)

IDEC-C2B8 難治性天疱瘡(腫瘍随伴性天疱瘡を除く)国内臨床試験の概要(全薬工業株式会社社内資料)(承認時評価資料)

注) 尋常性天疱瘡に国内未承認

ミコフェノール酸 モフェチルの効能又は効果：

- 腎移植後の難治性拒絶反応の治療
(既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合)
- 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、心移植、肝移植、肺移植、脾移植
- ループス腎炎
- 造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制
- 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患

【参 考】

CD20陽性B細胞性非ホジキンリンパ腫承認時

低悪性度又はろ泡性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²¹⁾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。

低悪性度リンパ腫に対する国内臨床第Ⅱ相試験²¹⁾における血液毒性

n=90

血液毒性	発現例数 ^{#1}	発現頻度	Grade別発現例数(%) (JCOGの毒性判定基準)			
			G1	G2	G3	G4
白血球減少	50	55.6%	17 (18.9)	19 (21.1)	13 (14.4)	1 (1.1)
好中球減少	50	55.6%	19 (21.1)	13 (14.4)	13 (14.4)	5 (5.6)
血小板減少	14	15.6%	2 (2.2)	9 (10.0)	2 (2.2)	1 (1.1)
ヘモグロビン減少	18	20.0%	9 (10.0)	9 (10.0)	0 (0)	—

血液毒性	最低値 中央値(範囲)	最低値発現までの期間 中央値(範囲)	回復までの期間 ^{#2} 中央値(範囲)
白血球減少	2,510 /μL (900~3,900 /μL)	12.5日 (1~266日)	13日 (3~125日)
好中球減少	1,370 /μL (250~1,980 /μL)	29.5日 (1~266日)	14日 (3~154日)
血小板減少	6.75万 /μL (2万~9.9万 /μL)	2日 (0~201日)	5.5日 (2~42日)
ヘモグロビン減少	9.95 g/dL (9.0~10.9 g/dL)	20日 (1~178日)	7日 (2~63日)

#1 Japan Clinical Oncology Groupの毒性判定基準により、同一Grade内での変動は「なし」とした。

#2 最低値(Nadir)から起算して投与前のGradeに回復するまでの日数とした。

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

低悪性度リンパ腫に対する国内臨床第Ⅱ相試験において、腫瘍細胞の骨髄浸潤例や末梢血中に腫瘍細胞が流出した症例にGrade 3~4の好中球減少や血小板減少が発現しており、このような背景を有する症例に本剤を投与する場合には、投与後の血液検査を定期的に行い、高度の好中球減少や血小板減少の発現について十分モニタリングを行う必要があります。

低悪性度又はろ泡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)

1. 国内臨床第Ⅱ相試験 (KCTR-D006試験、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡)¹⁾

1) IDEC-C2B8 難治性天疱瘡(腫瘍随伴性天疱瘡を除く)国内臨床試験の概要(全薬工業株式会社社内資料)
(承認時評価資料)

(1) 目的

ステロイド治療で十分な効果が得られない難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の患者におけるリツキシマブの有効性及び安全性を評価する。

(2) 試験デザイン

本試験は、オープンラベル、シングルアーム、多施設共同の医師主導試験であった。

同意取得時点の経口プレドニゾロン(PSL)量を継続したまま、リツキシマブ1,000mg/bodyを2週間間隔で2回(0週目: Day 0、2週目: Day 14)、点滴静注した。リツキシマブ投与開始からDay 14までを治療期とし、Day 15からDay 168(24週後)まで観察を実施した。

リツキシマブ投与に伴うinfusion reaction予防のため、毎回リツキシマブの投与約30分前に抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤等の投与を行った。

リツキシマブの最終投与の2週後(Day 28)から、PSL初期量に応じて以下の減量スケジュールに従ってPSLを減量し、16週後(Day 112)の時点でPSL10mg/日に漸減することを目指した。なお、PSLの減量中に天疱瘡の症状が増悪した場合は、治験責任(分担)医師の判断により同意取得時のPSL量まで増量することができることとし、増量後に減量する場合は投与量を4週間維持した後に実施することとした。

PSLの減量スケジュール

初期量 (mg)	0週	4週	6週	8週	10週	12週	14週	16週	24週
26-30	26-30	25	20	18	16	14	12	10	10
21-25	21-25	21-25	20	18	16	14	12	10	10
19-20	19-20	19-20	19-20	18	16	14	12	10	10
17-18	17-18	17-18	17-18	17-18	16	14	12	10	10
15-16	15-16	15-16	15-16	15-16	15-16	14	12	10	10

(3) 対象患者

20歳以上80歳以下で、天疱瘡と診断され、15～30mg/日のPSL使用中[又はPSLと最低限の併用療法(治験実施計画書に規定した薬剤のうち1剤のみ)を併用中]に再燃・再発のため、PSL10mg/日に減量することができない患者(有効性解析対象集団、安全性解析対象集団: 20例)

1) 主な選択基準

- ・ 20歳以上80歳以下の患者
- ・ 仮登録から少なくとも7日の間隔を空けた2時点におけるPDAIスコア^{*1}が、不変又は悪化した患者(許容変動幅: PDAIスコア^{*1}が仮登録時の値の3倍以内かつ差が+20点以内)
- ・ PSL使用中(又はPSLと最低限の併用療法の薬剤のうち1剤併用中)の天疱瘡の確定診断例で、PSLを10mg/日に減量するまでの間にPDAIスコア^{*1}の再上昇を認めた患者(但し、同意取得時点のPDAIスコア^{*1}が1点以上50点以下)
- ・ 同意取得時点において、PSL15～30mg/日でスクリーニング期間中もPSL量の変更を必要としない患者
- ・ スクリーニング開始前30日からPSLの用量を変更されていない患者

注釈(*)は試験概要の末尾(P39)に記載。

2) 主な除外基準

- ・スクリーニング開始前12週以内に、ステロイドの全身投与が必要とされる天疱瘡以外の疾患（喘息、クローン病など）に罹患した患者（但し、ステロイドの局所使用は除外しない）
- ・スクリーニング開始前8週以内に免疫グロブリン大量静注療法（IVIG）を行った患者
- ・スクリーニング開始前8週以内に血漿交換療法を行った患者
- ・スクリーニング開始前1年以内に骨軟部組織感染症、又は各種臓器膿瘍（皮膚膿瘍は除く）に罹患したことのある患者
- ・悪性腫瘍（固形がん、血液がん）の罹患、又は罹患歴を有する患者
- ・AST、ALT>105IU/Lの患者
- ・好中球数 $<1.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ の患者
- ・ヘモグロビン $<7.0\text{g/dL}$ の患者
- ・血小板数 $<75,000/\mu\text{L}$ 、白血球数 $<3,000/\mu\text{L}$ の患者
- ・免疫グロブリン（IgG） $<500\text{mg/dL}$ の患者

(4) 評価項目

- 主要評価項目：投与24週時で寛解（完全寛解^{※2}＋部分寛解^{※2}）に到達した症例の割合
- 副次評価項目：投与24週時のPDAIスコア^{※1}、PDAIスコア^{※1}の実測値の推移、天疱瘡自己抗体価（抗Dsg1抗体・抗Dsg3抗体）の推移 等
- 探索的評価項目：薬物動態解析 等
- 安全性評価項目：有害事象、重症度、転帰 等

(5) 解析計画

目標症例数は10例とした。

有効性評価の主たる解析対象集団は最大の解析対象集団（Full Analysis Set、以下、FAS）とした。

主要評価項目の2値データについては割合の点推定値を算出し、Clopper-Pearson法を用いて、割合の両側95%信頼区間を算出した。

副次評価項目について、連続型データに関しては実測値及びベースラインからの変化量の要約統計量及び平均の両側95%信頼区間を算出した。

安全性の解析対象は、1回以上リツキシマブを投与された全症例とした。

※1：PDAI（Pemphigus Disease Area Index、天疱瘡重症度判定基準）：皮疹、粘膜疹の範囲を指標として算出され、急性期における病勢の変化をより鋭敏に反映する、国際的評価〔別添-PDAI（天疱瘡重症度判定基準）（P64）参照〕。

※2：有効性の評価に関する定義一覧

完全寛解	PSL $\leq 10\text{mg/日}$ 及び最低限の併用療法（「(2)試験デザイン」参照）による治療下で、天疱瘡による水疱*又は新たな紅斑**を認めない状態（PDAIスコア ^{※1} が0点）を8週間持続した場合 *水疱の新生数、米粒大以上の水疱を数えるものとする。 **紅斑は、上皮化した部分や炎症後の色素沈着は含まず、米粒大以上のものを数えるものとする。
部分寛解	PSL $\leq 10\text{mg/日}$ 及び最低限の併用療法（「(2)試験デザイン」参照）による治療を8週間継続中に、PSLを増量することなく、無治療又はステロイド外用剤等で1週間以内に治癒する一過性の病変のみの発現を認めた場合
再燃・再発	病勢が一旦コントロールされた患者で、以下のいずれかに該当する場合。 ・月に3個又はそれ以上の新生病変を認め、かつ1週間以内に自然消退しない場合 ・既存病変に拡大を認めた場合

略語：PSL、プレドニゾロン

■患者背景

		リツキシマブ群 (n=20)
対象集団		FAS
性別	男	14例(70.0%)
	女	6例(30.0%)
年齢(歳)	中央値 (範囲)	48.0 (24~72)
身長(cm)	中央値 (範囲)	167.5 (147.3~180.0)
体重(kg)	中央値 (範囲)	62.5 (45.0~87.3)
病型	PV	11例(55.0%)
	PF	8例(40.0%)
	PV/PF	1例*(5.0%)
病態	初発	0例(0%)
	既治療	20例(100%)
重症度(PDAIスコア)	中央値 (範囲)	10.5 (2~27)
抗Dsg1抗体価(U/mL)	中央値 (範囲)	249.0 (1.5~1300.0)
抗Dsg3抗体価(U/mL)	中央値 (範囲)	20.8 (1.5~973.0)

*：臨床症状からは発症時の尋常性天疱瘡から落葉状天疱瘡に変化したと考えられる症状がみられ、病理診断においてもいずれかの病型に特定することが困難な組織像を示した症例。

略語：Dsg, デスモグレイン; FAS, Full Analysis Set; PF, 落葉状天疱瘡; PV, 尋常性天疱瘡

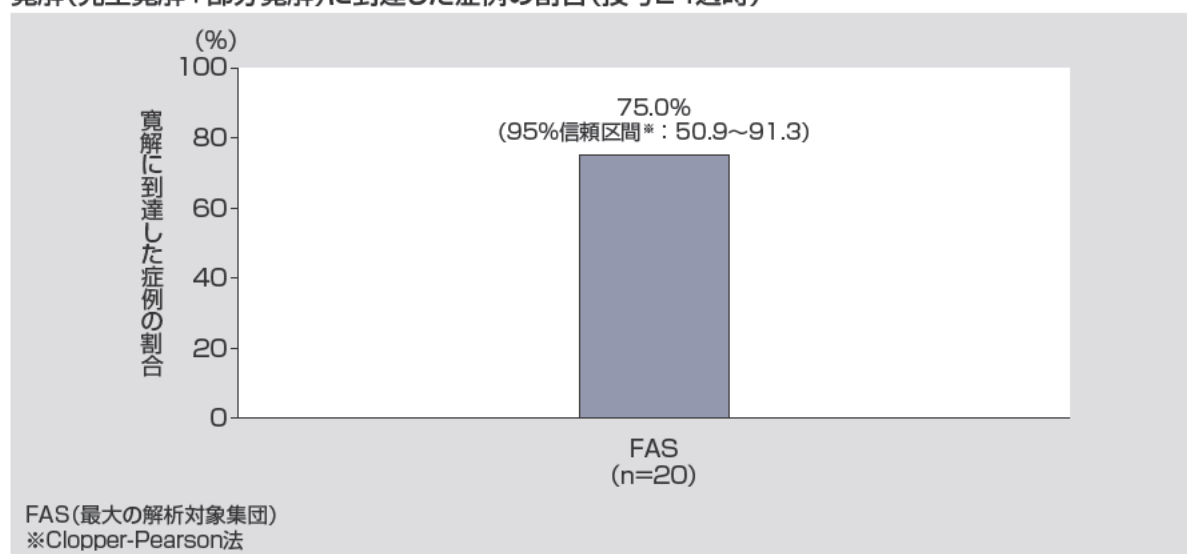
(6)有効性

1)投与24週時で寛解(完全寛解+部分寛解)に到達した症例の割合【主要評価項目】

最大の解析対象集団(FAS)での投与24週時の寛解率(推定値、95%信頼区間、以下同じ)は、75.0%(50.9~91.3)であった。なお、24週より前に治験を中止した症例については、無効例とした。

有効性の評価に関する定義はP39の※2に記載

寛解(完全寛解+部分寛解)に到達した症例の割合(投与24週時)



2)PDAIスコアの推移【副次評価項目】

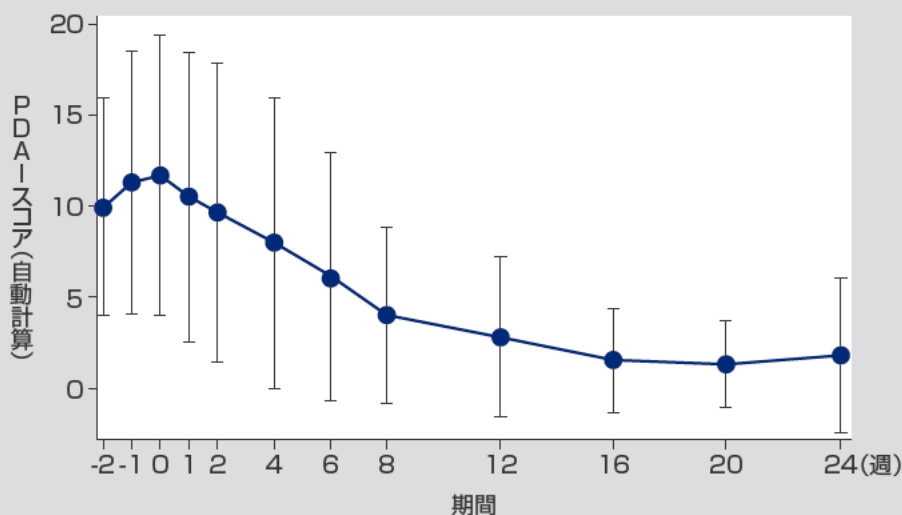
PDAIスコアの実測値(平均値±標準偏差[SD])は、ベースライン時は11.7±7.7、投与開始24週後は1.8±4.3であった。ベースラインから24週後までのPDAIスコア推移について以下に示す。

PDAIスコアの定義はP39の※1に記載

PDAIスコアの実測値の推移

	n	平均値±SD(中央値:範囲)
ベースライン	20	11.7±7.7(10.5:2~27)
1週後	20	10.5±8.0(8.5:0~24)
2週後	19	9.6±8.2(7.0:0~27)
4週後	19	7.9±8.0(4.0:0~27)
12週後	19	2.8±4.4(1.0:0~15)
24週後	19	1.8±4.3(0.0:0~17)

FAS



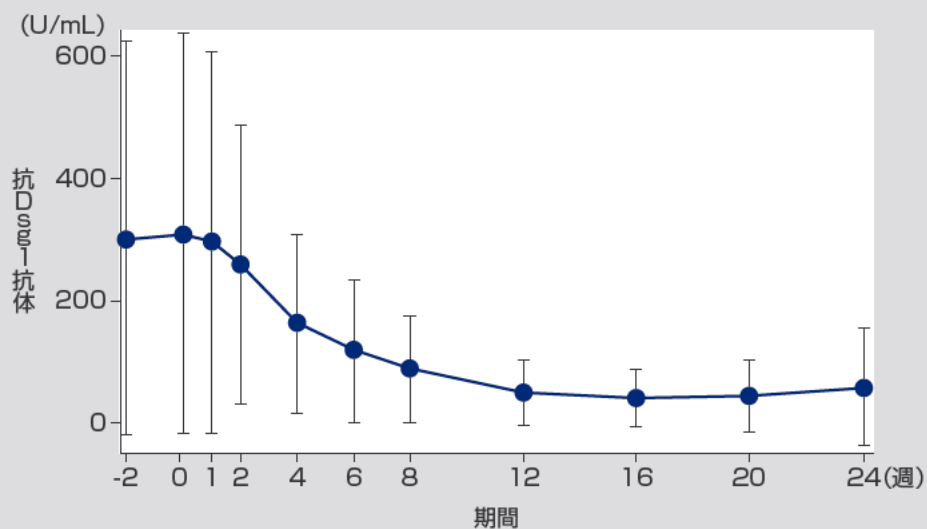
3) 抗Dsg抗体価の推移【副次評価項目】

来院毎の抗Dsg1抗体価及び抗Dsg3抗体価の推移を以下に示す。

抗Dsg1抗体価の推移

	n	平均値±SD(U/mL)
ベースライン	20	309.2±326.9
1週後	20	294.3±313.2
2週後	19	259.9±228.0
4週後	19	161.8±147.7
12週後	19	49.2± 52.9
24週後	19	58.4± 95.8

FAS

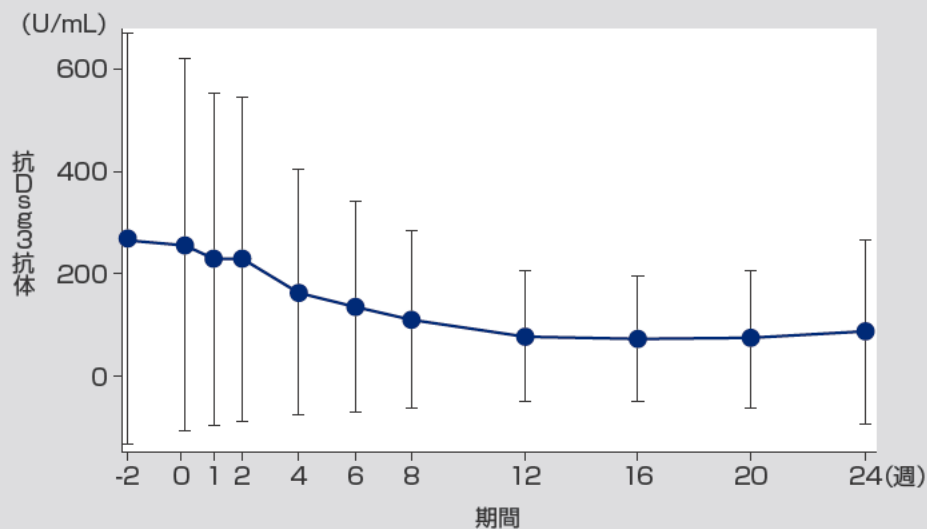


FAS(最大の解析対象集団)

抗Dsg3抗体価の推移

	n	平均値±SD(U/mL)
ベースライン	20	257.5±364.2
1週後	20	227.1±328.0
2週後	19	227.3±319.5
4週後	19	162.5±241.3
12週後	19	76.5±131.0
24週後	19	85.4±181.2

FAS



FAS(最大の解析対象集団)

(7)有害事象

リツキシマブを1回以上投与された全例(20例)が安全性解析対象集団に含まれた。

例数(%)

	リツキシマブ群 (n=20)	
有害事象	17(85.0)	
発現割合が10%以上の有害事象	上咽頭炎	7(35.0)
	毛包炎	3(15.0)
	動悸	2(10.0)
	齲歯	2(10.0)
	肝機能異常	2(10.0)
	結膜炎	2(10.0)
	血中尿素増加	2(10.0)
	中毒性皮疹	2(10.0)
Grade 3以上の有害事象	3(15.0)	
内訳(すべてGrade 3)	白内障	1(5.0)
	肺炎 ^{※1}	1(5.0)
	骨壊死 ^{※2}	1(5.0)
	細菌性関節炎 ^{※2}	1(5.0)
重篤な有害事象	2(10.0)	
内訳	肺炎 ^{※1}	1(5.0)
	心不全 ^{※2}	1(5.0)
	橈骨骨折 ^{※2}	1(5.0)
	骨壊死 ^{※2}	1(5.0)
投与中止に至った有害事象	1(5.0)	
内訳	肺炎 ^{※1}	1(5.0)
死亡に至った有害事象	0	

※1：リツキシマブとの因果関係あり

※2：同一症例

難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡については、国内臨床第Ⅱ相試験及び海外臨床第Ⅲ相試験成績に基づき承認されました。リツキシマブの用法及び用量は「通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量1,000mg/bodyを2週間間隔で2回点滴静注する。」となっています。なお、海外臨床第Ⅲ相試験成績には尋常性天疱瘡に国内未承認であるミコフェノール酸モフェチルの成績が含まれますが、承認審査過程で評価されたものであるため紹介します。

2. 海外臨床第Ⅲ相試験(PEMPHIX試験、中等症から重症の尋常性天疱瘡)^{2, 22)} (海外データ)

2) IDEC-C2B8 尋常性天疱瘡海外臨床試験の概要(全薬工業株式会社社内資料)(承認時評価資料)

22) Victoria P Werth, Pascal Joly, et al: N Engl J Med 384(24): 2295-2305, 2021

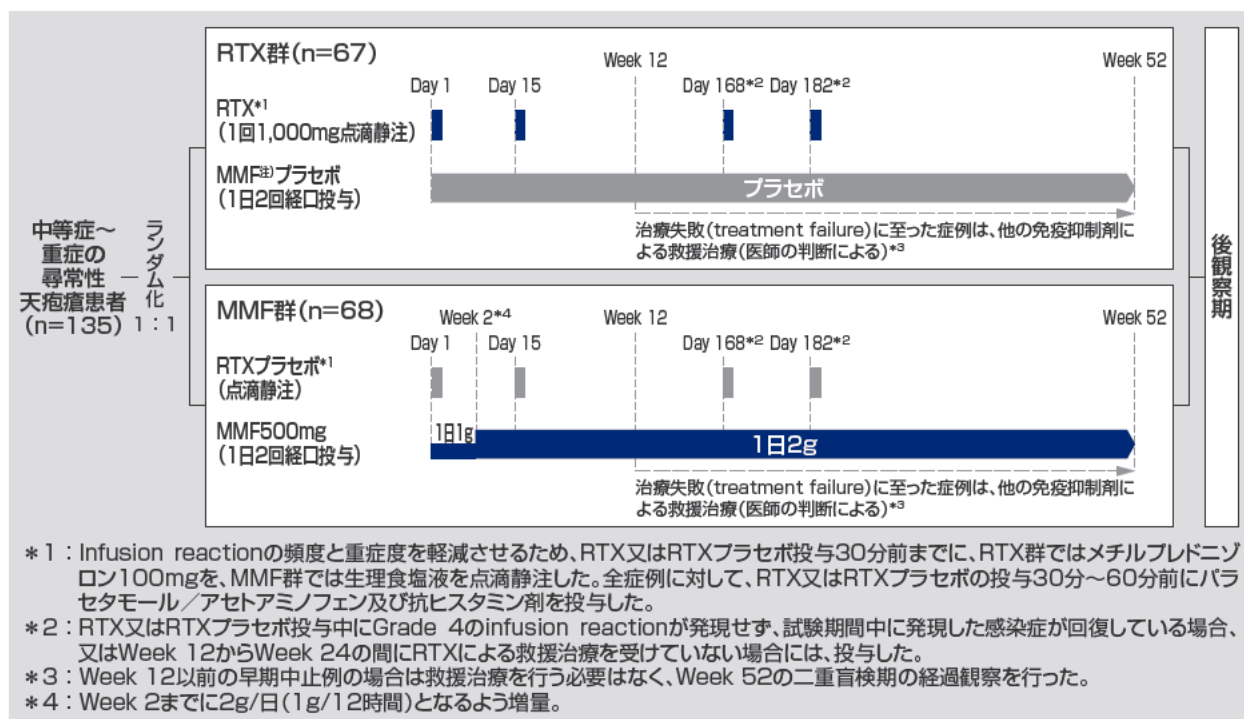
本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援によって実施された。

(1) 目的

中等症から重症の尋常性天疱瘡患者に対するリツキシマブ(RTX)の有効性及び安全性をミコフェノール酸モフェチル(mycophenolate mofetil、以下、MMF)²³⁾との比較において評価する。

(2) 試験デザイン

本試験は多施設共同、ランダム化(1:1)、二重盲検(ダブルダミー)試験で、二重盲検期(52週間: Week 52)及び後観察期(48週間: Week 48)で構成された。



注) 尋常性天疱瘡に国内未承認

ミコフェノール酸 モフェチルの効能又は効果:

- 腎移植後の難治性拒絶反応の治療
(既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合)
- 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、心移植、肝移植、肺移植、脾移植
- ループス腎炎
- 造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制
- 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

〈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。

1) 二重盲検期

二重盲検期では、登録された患者をRTX群又はMMF^注群のいずれかの群に1:1でランダム割付けした。割付けには、罹患期間(スクリーニング時点から1年以内又は1年を超える)及び国・地域(北米[米国/カナダ]又はその他の地域)を因子とした層別ランダム割付けを用いた。

RTX(RTX1,000mg又はRTXプラセボ)はDay 1及びDay 15に点滴静注し、RTX投与中にGrade 4のinfusion reactionが発現せず、試験期間中に発現した感染症が回復している場合には、同用法及び用量にてDay 168及びDay 182に繰り返し投与した。

MMF(MMF500mg又はMMFプラセボ)は、1日2回、経口(12時間毎)にてDay 1に1g/日で投与を開始し、Week 2までに2g/日(1g/12時間)となるよう増量した。なお、MMFの投与はWeek 52まで継続した。

適格症例に対しては、60~120mg/日又は1.0~1.5mg/kg/日相当量の経口プレドニゾン^{*1}が投与され、プレドニゾン^{*1}については計画的に漸減し、Week 24までに投与を終了した。

ステロイドの漸減規定

適格性評価のためのスクリーニング期間は最長28日であり(スクリーニング開始からDay 1まで最長28日)、この間に60~120mg/日又は1.0~1.5mg/kg/日相当量の経口プレドニゾン^{*1}による治療が開始された(プレドニゾン^{*1}の用量は治験医師の判断による)。ステロイドは疾患活動性等を評価しながらDay 1までの間にプレドニゾン^{*1}60mg/日又は80mg/日のいずれかに用量を調節し、その後は以下のとおり計画的に漸減した。

また、経口ステロイドの投与量は、Week 24までにプレドニゾン^{*1}0mg/日を目指し、Week 24からWeek 52までの間は投与量0mg/日を維持することとした。ステロイドの局所投与については、医師の判断にて慎重投与を可とした。

ステロイド漸減スケジュール

ステップ	プレドニゾン ^{*1} (mg/日)	投与期間	疾患活動性の有無 ^{*1}	
			無し	有り
1 ^{*2}	80	1週間	ステップ2へ	ステップAへ
A	120	1週間	ステップ2へ	ステップBへ
B	240	1週間	ステップAへ	試験中止 ^{*3}
2 ^{*2}	60	1週間	1ステップ進める	ステップ1へ
3	40	1週間		1ステップ戻る
4	30	2週間		
5	20	2週間		2ステップ戻る
6	15	2週間		
7	12.5	2週間		
8	10	2週間		
9	7.5	2週間		
10	5	2週間		
11	2.5	2週間	ステロイド中止	ステップ5から再開
12	0	完全寛解の間		

*1 疾患活動性の定義：新たな病変の出現、又は既存病変の増悪

*2 Day 1時点でのプレドニゾン^{*1}が80mg/日の症例はステップ1から開始、60mg/日の症例はステップ2から開始

*3 治療失敗(treatment failure)

2) 後観察期

後観察期では、二重盲検期を完遂した症例又は中止症例について48週間にわたって観察した。当該期間においては追加の治験治療は実施せず、医師判断に基づき適切な標準治療を受けた。

(3)対象患者

18歳以上75歳以下で、60～120mg/日又は1.0～1.5mg/kg/日相当量の経口プレドニゾン^{*1}投与が必要とされる尋常性天疱瘡患者のうち、PDAIスコア^{*2}≥15の中等症～重症の尋常性天疱瘡と診断された患者(有効性解析対象集団：125例、安全性解析対象集団：135例)

1)主な選択基準

- ・18歳以上75歳以下の患者
- ・24ヵ月以内に皮膚又は粘膜の病理学的診断で棘融解を認め、以下のいずれかの条件を満たす尋常性天疱瘡患者：
 - a)蛍光抗体直接法により、表皮細胞間にIgGの沈着が認められる
 - b)蛍光抗体間接法又はELISAにより、表皮細胞表面に対する抗Dsg3抗体が検出される
- ・60～120mg/日又は1.0～1.5mg/kg/日相当量の経口プレドニゾン^{*1}による標準治療を受けており、免疫抑制剤の追加投与が好ましいと予想される患者

2)主な除外基準

- ・落葉状天疱瘡又は尋常性天疱瘡以外のその他の自己免疫水疱症患者
- ・ランダム化前12週以内にステロイドの経口又は全身投与が必要な疾患を有していた患者
- ・ランダム化前8週以内にIVIg、血漿交換又は類似の治療を実施した患者
- ・固形がん、血液がん、上皮内がん(切除又は治癒した基底細胞がん及び扁平上皮がんを除く)を含むがんの罹患歴を有する患者、又は現在これらを有する患者
- ・AST、ALT又はアミラーゼの検査値が基準値上限の2.5倍を超える患者
- ・好中球絶対数 $<1.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ の患者
- ・ヘモグロビン $<8.0\text{g/dL}$ の患者

(4)評価項目

1)二重盲検期

主要評価項目：投与開始52週までに治療失敗(treatment failure)^{*3}に該当せず完全寛解持続^{*3}を達成した症例の割合(完全寛解持続達成率)(検証的な解析項目)

副次評価項目：再燃までの期間、持続的な完全寛解^{*3}までの期間、総再燃回数、Week 52までの経口ステロイド総投与量、Week 52までのDLQIスコア^{*4}によるQOL評価 等

探索的評価項目：Week 24又はWeek 52までの完全寛解^{*3}又は部分寛解^{*3}を達成している患者の割合、PDAIスコア^{*2}の変化、抗Dsg抗体価の評価 等

安全性評価項目：有害事象、転帰時期、転帰 等

2)後観察期

探索的評価項目：経口ステロイド総投与量、PDAIスコア^{*2}、再燃回数、抗Dsg抗体価の評価 等

安全性評価項目：重篤な有害事象、感染症

注釈(*)は試験概要の末尾(P47)に記載。

注) 尋常性天疱瘡に国内未承認

ミコフェノール酸 モフェチルの効能又は効果：

- 腎移植後の難治性拒絶反応の治療
(既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合)
- 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、心移植、肝移植、肺移植、膵移植
- ループス腎炎
- 造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制
- 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

〈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。

(5)解析計画

主要評価項目(完全寛解持続達成率)を、MMF^{※1)}群で約40%、RTX群で約65%と仮定し、両側有意水準5%、検出力80%とした場合の必要症例数は122例であった。主要な有効性解析から遠隔診療(telemedicine、以下、TM)による参加者10名(RTX群5例、MMF群5例)が除かれることを考慮し、最終的な目標症例数を欧米等10ヵ国49施設で132例と設定した。

主要な有効性の解析対象は、ランダム化された全症例(intent-to-treat、以下、ITT)のうちTMを実施した10例を除外した解析対象集団(modified intent-to-treat、以下、mITT)とした。

主要評価項目のMMF群に対するRTX群の優越性を検証した。主要評価項目及び5つの副次評価項目は固定順序法を用いて統計学的有意性を検討した。

第一種の過誤確率の制御のため、主要評価項目、副次評価項目の順に両側有意水準0.05で検定した。主要評価項目の検定結果が有意であれば帰無仮説を棄却し、以降の副次評価項目の群間比較を行った。以下に検定の順番と検定方法を示す。なお、有意差を認めなかった場合は以降の評価項目に有意差はないとみなすこととした。

No.	評価項目	検定方法
1	投与開始52週までに治療失敗(treatment failure) ^{※3)} に該当せず完全寛解持続 ^{※3)} を達成した症例の割合	主要 Cochran-Mantel-Haenszel test(CMH)検定 ^{※5)} により群間比較を実施した。
2	Week 52までの経口ステロイド総投与量	副次 Wilcoxon Mann-Whitney testを用いて群間比較を行った。
3	総再燃回数	副次 Negative binomial model ^{※6)} を用いて解析した。
4	持続的な完全寛解までの期間	副次 Kaplan-Meier法を用いて推定し、Cox比例ハザードモデル ^{※5)} を用いてハザード比の算出を行い、層別log-rank検定 ^{※5)} を用いて群間比較を行った。
5	再燃までの期間	副次 Kaplan-Meier法を用いて推定し、Cox比例ハザードモデル ^{※5)} を用いてハザード比の算出を行い、層別log-rank検定 ^{※5)} を用いて群間比較を行った。
6	Week 52におけるベースラインからのDLQIスコア変化量	副次 MMRM ^{※7)} を用いて解析した。

また、主要評価項目(完全寛解持続達成率)については、層別因子及びベースライン特性等によるサブグループ解析を行った(性別、年齢、国・地域、罹患期間、ベースラインのプレドニゾン^{※1)}投与量、病変部位、ベースラインのPDAIスコア^{※2)})。

安全性の解析対象は、ランダム割付けされ1回以上RTX又はMMFを投与された全症例とした。

※1：国内未承認

※2：PDAI(Pemphigus Disease Area Index、天疱瘡重症度判定基準)：皮疹、粘膜疹の範囲を指標として算出され、急性期における病勢の変化をより鋭敏に反映する、国際的評価(「別添-PDAI(天疱瘡重症度判定基準)」(P64)参照)。

※3：有効性の評価に関する定義一覧

完全寛解持続	PDAIスコア ^{※2)} が0点かつプレドニゾン ^{※1)} 0mg/日が16週間以上継続した場合
CR off therapy(CR off)	PDAIスコア ^{※2)} が0点かつプレドニゾン ^{※1)} 0mg/日が8週間以上持続した場合
CR on minimal therapy(CR on)	PDAIスコア ^{※2)} が0点かつステロイド外用剤を含む最低限の治療 ^{※1)} を実施した場合
PR off therapy(PR off)	無治療で、1週間以内に治癒する一過性の病変のみの発現を認める状態を8週間以上持続した場合
PR on minimal therapy(PR on)	ステロイド外用剤を含む最低限の治療 ^{※1)} で、1週間以内に治癒する一過性の病変のみの発現を認める場合
治療失敗 (treatment failure)	- 病勢が一旦制御された患者で、ステロイド漸減中の再燃により2週間を超えてプレドニゾン^{※1)}の2ステップ増量(20mg/日以上)の増量が必要となった場合 1週間にわたる経口プレドニゾン^{※1)}240mg/日の治療にもかかわらず病勢制御に至らなかった場合 - MMFを2g/日(又はプラセボ)を超えて投与した場合 - 医師の判断により、免疫抑制剤やRTXのオープンラベル投与、免疫グロブリン療法、血漿交換等の救済治療を実施した場合

※1：8週間以上にわたるプレドニゾン^{※1)}≤10mg/日(又は等量)の併用。

略語：CR、完全寛解；PR、部分寛解

※4：DLQI(Dermatology Life Quality Index)：アトピー性皮膚炎を含む皮膚疾患のQOL評価質問紙。

※5：層別因子(罹患期間、国・地域)

※6：対数(各群の投与期間)をオフセット項とし、共変量(治療、国・地域、罹患期間、ベースラインのPDAIスコア^{※2)}、及びベースラインのプレドニゾン^{※1)}投与量)で補正した。

※7：モデル因子(治療、国・地域、罹患期間、ベースラインDLQIスコア、期間、相互作用(期間 × ベースラインDLQIスコア及び期間 × 治療))

■患者背景

		RTX群 (n=62)	MMF ^{注)} 群 (n=63)
対象集団		mITT	mITT
性別	男	31例(50.0%)	28例(44.4%)
	女	31例(50.0%)	35例(55.6%)
年齢(歳)	中央値 (範囲)	50.0 (27~75)	46.0 (23~71)
身長(cm)	中央値 (範囲)	170.0 (147.0~198.0)	167.8 (150.0~188.0)
体重(kg)	中央値 (範囲)	75.8 (44.0~123.8)	79.2 (45.0~150.6)
病型	PV	62例(100%)	63例(100%)
	PF	0	0
	PV/PF	0	0
病態	初発	48例(77.4%)	44例(69.8%)
	既治療	14例(22.6%)	19例(30.2%)
重症度(PDAIスコア)	中央値 (範囲)	22.7 (1.0~77.4)	18.3 (0.0~78.0)
抗Dsg1抗体価(U/mL)	n	55	53
	中央値 (範囲)	46.4 (0.4~200.7)	26.1 (0.1~256.8)
抗Dsg3抗体価(U/mL)	n	55	53
	中央値 (範囲)	165.3 (0.0~228.3)	139.6 (2.1~226.2)

略語：Dsg, デスモグレイン; mITT, 遠隔診療を実施した10例を除外した解析対象集団; PF, 落葉状天疱瘡; PV, 尋常性天疱瘡

注) 尋常性天疱瘡に国内未承認

ミコフェノール酸 モフェチルの効能又は効果：

- 腎移植後の難治性拒絶反応の治療
(既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合)
- 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、心移植、肝移植、肺移植、膵移植
- ループス腎炎
- 造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制
- 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

〈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。

(6)有効性

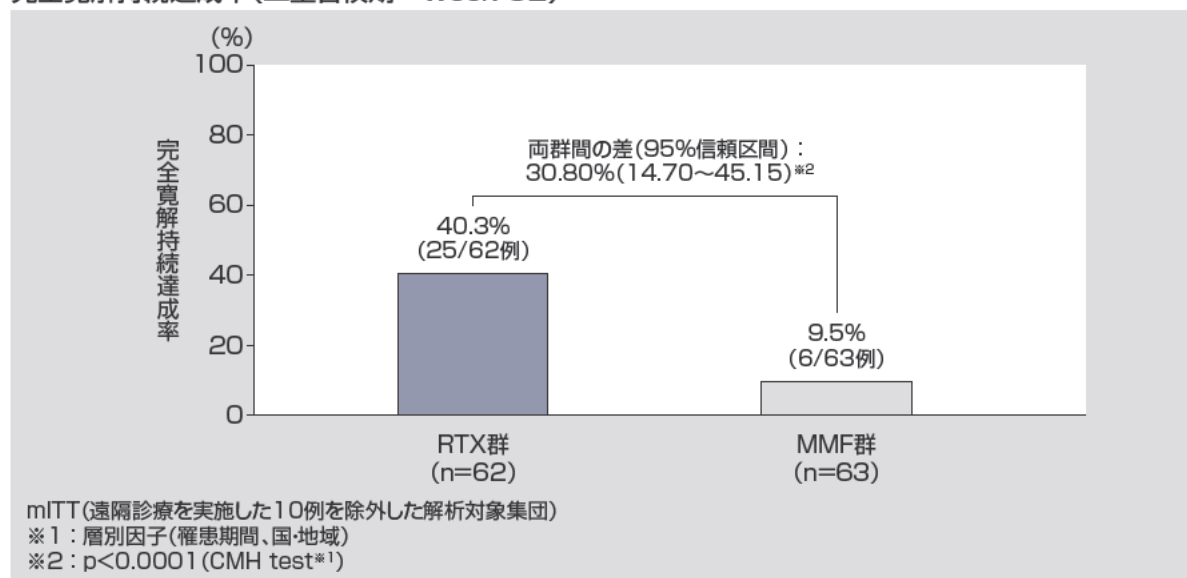
1)投与開始52週までに治療失敗(treatment failure)に該当せず完全寛解持続を達成した症例の割合

[主要評価項目：検証的な解析結果]

二重盲検期の投与開始52週までに治療失敗(treatment failure)に該当せず完全寛解持続を達成した症例の割合(完全寛解持続達成率)は、RTX群が40.3%(62例中25例)、MMF^{注)}群が9.5%(63例中6例)で、両群間の差は30.80%(95%信頼区間：14.70~45.15)であり、MMF群に対するRTX群の優越性が検証された($p<0.0001$ 、CMH test^{※1)}。

有効性の評価に関する定義はP47の※3に記載

完全寛解持続達成率(二重盲検期：Week 52)



層別因子・ベースライン特性別の完全寛解持続達成率(主要評価項目のサブグループ解析)

		RTX群 (n=62)	MMF群 (n=63)
対象集団		mITT	mITT
性別	女性	14/31(45.2%)	3/35(8.6%)
	男性	11/31(35.5%)	3/28(10.7%)
年齢(歳)	50歳以下	13/32(40.6%)	3/41(7.3%)
	50歳超	12/30(40.0%)	3/22(13.6%)
国・地域	北アメリカ	9/21(42.9%)	0/21(0.0%)
	その他の国	16/41(39.0%)	6/42(14.3%)
罹患期間	1年以内	23/55(41.8%)	4/53(7.5%)
	1年超	2/7	2/10(20.0%)
ベースラインの プレドニゾン ^{※1)} 投与量	Day 1に1日投与量が 60mg	14/39(35.9%)	5/35(14.3%)
	Day 1に1日投与量が 80mg	4/11(36.4%)	0/16(0.0%)
病変部位	粘膜のみ	1/9	0/13(0.0%)
	皮膚粘膜	20/45(44.4%)	4/41(9.8%)
	皮膚のみ	4/8	1/8
ベースラインのPDAIスコア	15未満	8/16(50.0%)	5/21(23.8%)
	15以上45以下	17/42(40.5%)	0/33(0.0%)
	45超	0/4	1/9

※1：国内未承認

mITT, 遠隔診療を実施した10例を除外した解析対象集団

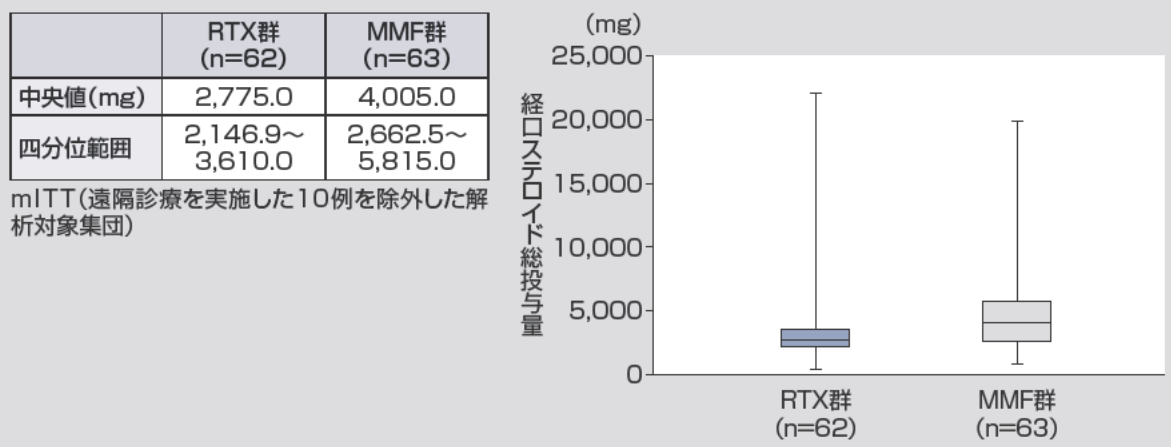
2) 経口ステロイド総投与量 [二重盲検期：副次評価項目、後観察期：探索的評価項目]

二重盲検期のWeek 52までの経口ステロイド総投与量の平均値±SDは、RTX群3,544.78±3,140.39、MMF^{注)}群5,140.02±3,836.12であり、RTX群で有意に低かった〔両群間の差：-1,595.23(95%信頼区間：-2,837.56～-352.91)、 $p=0.0005$ 、Wilcoxon Mann-Whitney test〕。

二重盲検期のWeek 52までの経口ステロイド総投与量の中央値(四分位範囲)は、RTX群2,775.0mg(2,146.9～3,610.0mg)に対し、MMF群4,005.0mg(2,662.5～5,815.0mg)であった。

後観察期の経口ステロイド総投与量の中央値(四分位範囲)は、RTX群0.0mg(0.0～767.5mg)に対し、MMF群1,980.0mg(240.0～5,676.7mg)であった。

経口ステロイド総投与量(二重盲検期：Week 52)



3) 総再燃回数 [二重盲検期：副次評価項目、後観察期：探索的評価項目]

二重盲検期の再燃回数はRTX群5例(8.1%)で6回、MMF^{注)}群26例(41.3%)で44回、補正再燃率比(RTX群/MMF群)は0.12(95%信頼区間：0.05～0.29)であり、RTX群の再燃率はMMF群と比較して有意に低かった($p<0.0001$ 、Negative Binomial model^{*1)})。

後観察期の再燃回数は、RTX群61例中4例(6.6%)で4回、MMF群53例中9例(17.0%)で9回であった。

注) 尋常性天疱瘡に国内未承認

ミコフェノール酸 モフェチルの効能又は効果：

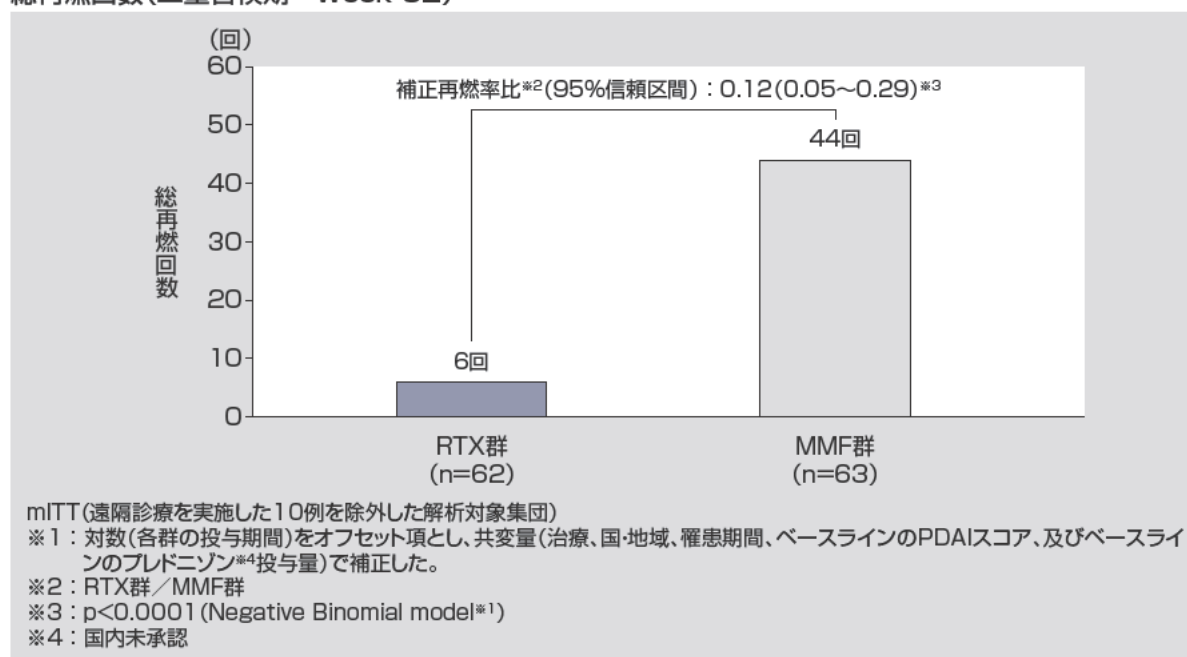
- 腎移植後の難治性拒絶反応の治療
(既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合)
- 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、心移植、肝移植、肺移植、脾移植
- ループス腎炎
- 造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制
- 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

〈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。

総再燃回数(二重盲検期: Week 52)



4) 持続的な完全寛解までの期間[副次評価項目]

二重盲検期の完全寛解持続達成率は両群とも50%に満たなかったことから、持続的な完全寛解までの期間の中央値を求めることはできなかったが、持続的な完全寛解までの期間のハザード比はRTX群 vs. MMF^{※1}群で4.83(95%信頼区間: 1.97~11.81, Cox比例ハザードモデル[※])であり、リツキシマブ群の完全寛解持続達成率はMMF群と比較して有意に高かった($p = 0.0003$, 層別log-rank検定[※])。

※: 層別因子(罹患期間、国・地域)

有効性の評価に関する定義はP47の※3に記載

5) 再燃までの期間[副次評価項目]

二重盲検期の再燃率が両群とも50%に満たなかったことから、再燃までの期間の中央値を求めることはできなかったが、再燃までの期間のハザード比はRTX群 vs. MMF^{※1}群で0.15(95%信頼区間: 0.06~0.39)であり、RTX群の再燃リスクはMMF群と比較して有意に低かった($p < 0.0001$, 層別log-rank検定^{※1})。

無再燃率はRTX群91.1%(95%信頼区間: 79.8~96.2) vs. MMF群52.3%(95%信頼区間: 38.1~64.7)であり、無再燃率の群間差は、-38.8%(95%信頼区間: -54.2~-23.4)であった。初回再燃までの期間に関するKaplan-Meier曲線を以下に示す。

再燃までの期間(二重盲検期)

	RTX群(n=62)	MMF群(n=63)
再燃症例数(n(%))	5(8.1)	26(41.3)
初回再燃までの期間(Week)		
中央値(95%信頼区間)	NE	NE(36.9~NE)
範囲	1 ^{※2} ~54 ^{※2}	2 ^{※2} ~54 ^{※2}
ハザード比(95%信頼区間)	0.15 ^{※3} (0.06~0.39)	—
無再燃率		
n	34	25
% (95%信頼区間)	91.1(79.8~96.2)	52.3(38.1~64.7)

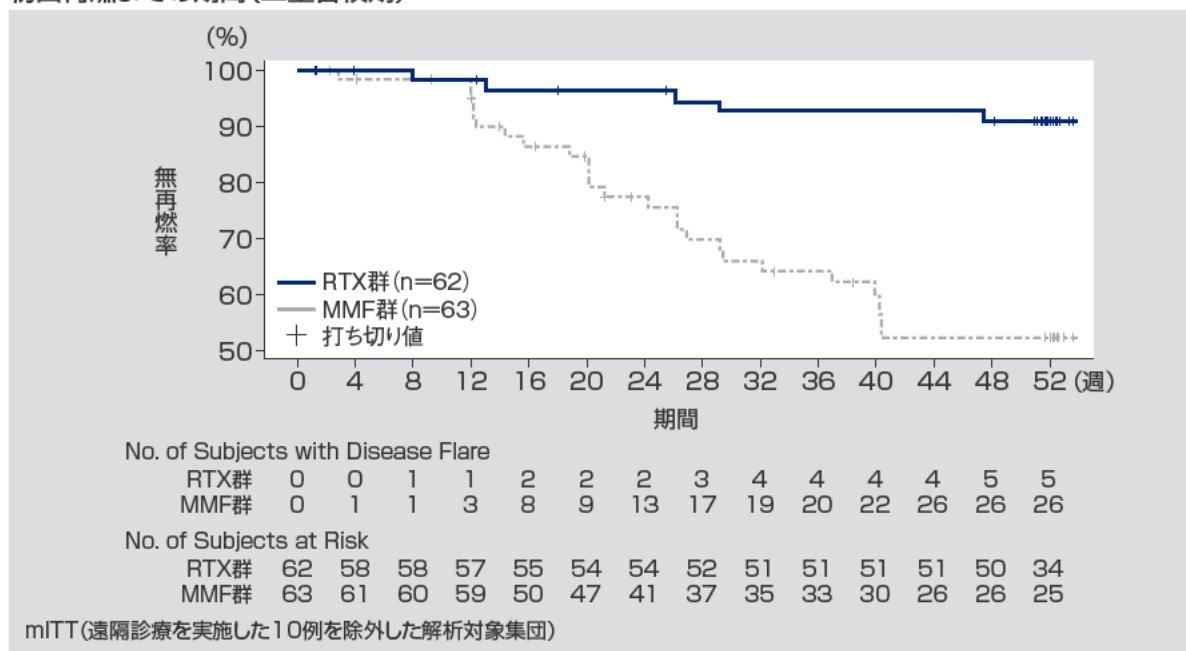
mITT(遠隔診療を実施した10例を除外した解析対象集団)

※1: 層別因子(罹患期間、国・地域)

※2: 打ち切り値

※3: $p < 0.0001$ (層別log-rank検定^{※1})

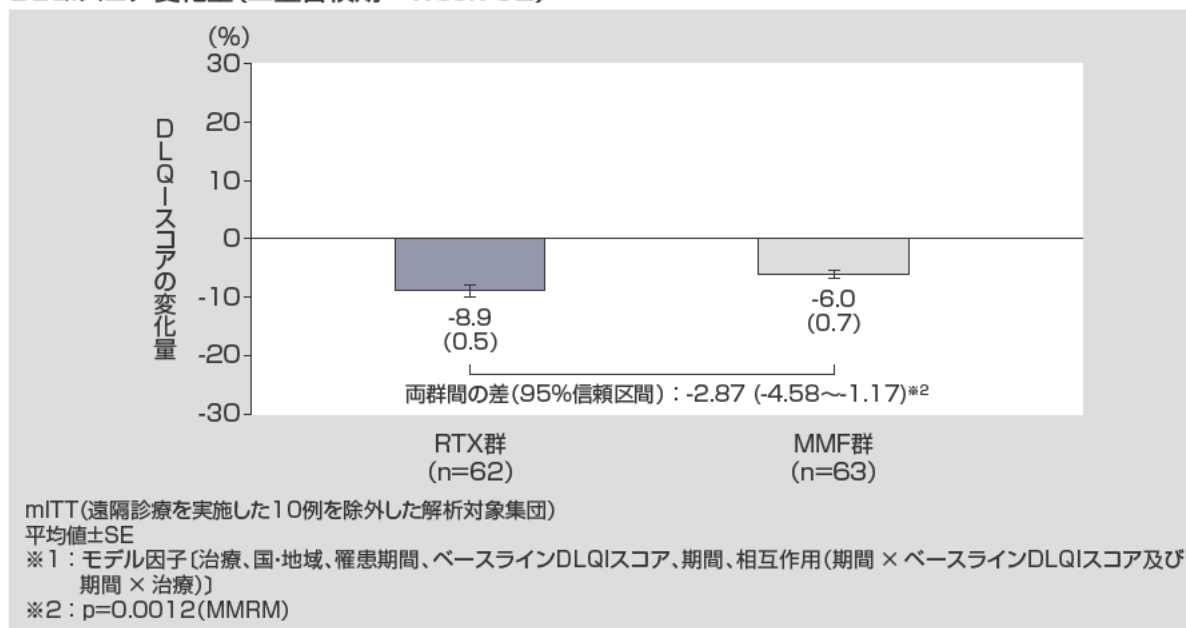
初回再燃までの期間(二重盲検期)



6) DLQIスコアによるQOL評価[副次評価項目]

二重盲検期のWeek 52までのベースラインからのDLQIスコア変化量の平均値±SEは、RTX群-8.9 (0.5)、MMF^(注)群-6.0 (0.7)で、両群間の差は-2.87 (95%信頼区間: -4.58~-1.17)であり、MMF群と比較してRTX群で統計学的に有意にDLQIスコアが減少した(p=0.0012、MMRM^(注1))。

DLQIスコア変化量(二重盲検期: Week 52)



注) 尋常性天疱瘡に国内未承認

ミコフェノール酸 モフェチルの効能又は効果:

- 腎移植後の難治性拒絶反応の治療
(既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合)
- 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、心移植、肝移植、肺移植、脾移植
- ループス腎炎
- 造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制
- 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

〈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。

7) Week 24又はWeek 52までの完全寛解又は部分寛解を達成している患者の割合【探索的評価項目】

CR off therapyの割合はWeek 24でRTX群27.4%、MMF^注群11.1%、Week 52でRTX群56.5%、MMF群15.9%であった。PR off therapyの割合は、Week 24でRTX群9.7%、MMF群7.9%、Week 52でRTX群16.1%、MMF群9.5%であった。

有効性の評価に関する定義はP47の※3に記載

完全寛解又は部分寛解を達成している患者の割合(二重盲検期：Week 24又はWeek 52)

n(%)		RTX群 (n=62)	MMF群 (n=63)
Week 24の寛解率	CR off	17(27.4)	7(11.1)
	CR on	3(4.8)	2(3.2)
	PR off	6(9.7)	5(7.9)
	PR on	1(1.6)	8(12.7)
Week 52の寛解率	CR off	35(56.5)	10(15.9)
	CR on	4(6.5)	3(4.8)
	PR off	10(16.1)	6(9.5)
	PR on	2(3.2)	10(15.9)

mITT(遠隔診療を実施した10例を除外した解析対象集団)

8) PDAIスコアの変化【探索的評価項目】

二重盲検期のPDAIスコアについて、ベースラインからのPDAIスコア減少量の中央値(四分位範囲)は、Week 24ではRTX群-18.5(-31.5~-11.3)、MMF^注群-10.0(-18.0~-2.3)であり、Week 52では、RTX群-20.1(-30.6~-11.7)、MMF群-12.3(-23.6~-7.9)であった。来院毎のPDAIスコアの推移を以下に示す。

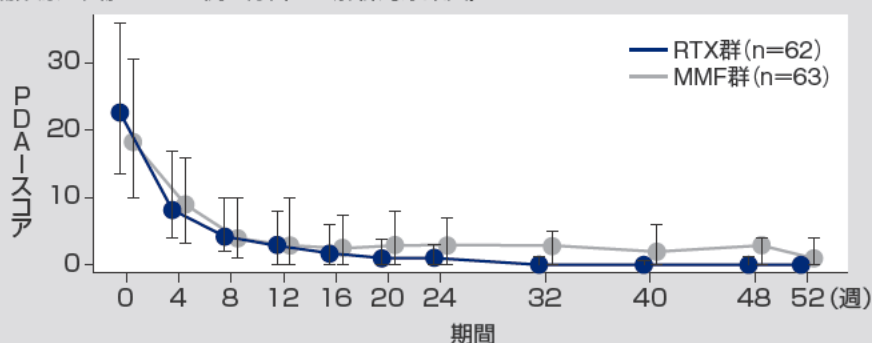
後観察期のPDAIスコアは、Week 12、24、36及びWeek 48に測定され、Week 12でMMF群の中央値が2であったが、その他の来院時では両群ともに中央値が0.00であった。

PDAIスコアの定義はP47の※2に記載

来院毎のPDAIスコアの推移(二重盲検期)

	RTX群		MMF群	
	n	平均値±SD(中央値：範囲)	n	平均値±SD(中央値：範囲)
ベースライン	62	24.9±14.4(22.7：1.0~77.4)	63	23.4±18.4(18.3：0.0~78.0)
Week 8	57	8.7±12.4(4.3：0.0~75.6)	61	9.4±13.1(4.0：0.0~55.3)
Week 16	56	5.2±12.9(1.8：0.0~91.3)	52	6.3± 9.3(2.5：0.0~44.0)
Week 24	55	2.3± 3.5(1.0：0.0~15.3)	43	6.2± 9.0(3.0：0.0~30.6)
Week 40	52	0.9± 2.3(0.0：0.0~11.0)	36	4.4± 5.6(2.0：0.0~19.3)
Week 52	48	0.5± 1.6(0.0：0.0~ 9.3)	27	3.1± 4.4(1.0：0.0~14.2)

mITT(遠隔診療を実施した10例を除外した解析対象集団)



RTX群(n)	62	61	57	57	56	55	55	53	52	51	48
MMF群(n)	63	61	61	59	52	47	43	41	36	32	27

mITT(遠隔診療を実施した10例を除外した解析対象集団)
中央値(四分位範囲)

9) 抗Dsg抗体価の評価[探索的評価項目]

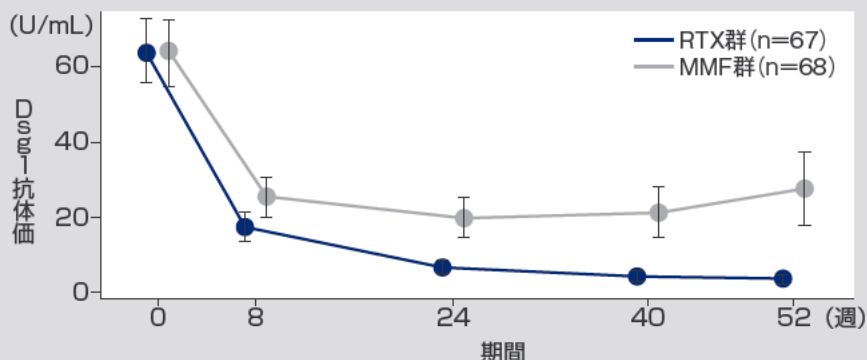
二重盲検期の来院毎の抗Dsg1抗体価及び抗Dsg3抗体価の推移を以下に示す。

後観察期のWeek 12及びWeek 48における抗Dsg1抗体価の平均値±SDは、RTX群で3.9(11.1)及び4.9(13.1)、MMF^注群で41.9(58.3)及び22.1(46.8)であった。Week 12及びWeek 48における抗Dsg3抗体価の平均値±SDは、RTX群で20.9(40.5)及び30.3(56.5)、MMF群で88.6(70.5)及び58.5(62.8)であった。

抗Dsg1抗体価の推移(二重盲検期)

	RTX群		MMF群	
	n	平均値±SD (U/mL)	n	平均値±SD (U/mL)
ベースライン	60	65.1±66.4	57	64.4±66.7
Week 8	50	17.7±28.1	56	25.9±40.6
Week 24	53	6.7±12.2	46	20.0±36.8
Week 40	49	4.2± 9.4	34	21.6±40.1
Week 52	40	3.3± 7.7	25	28.1±49.3

ITT(ランダム化された全症例)

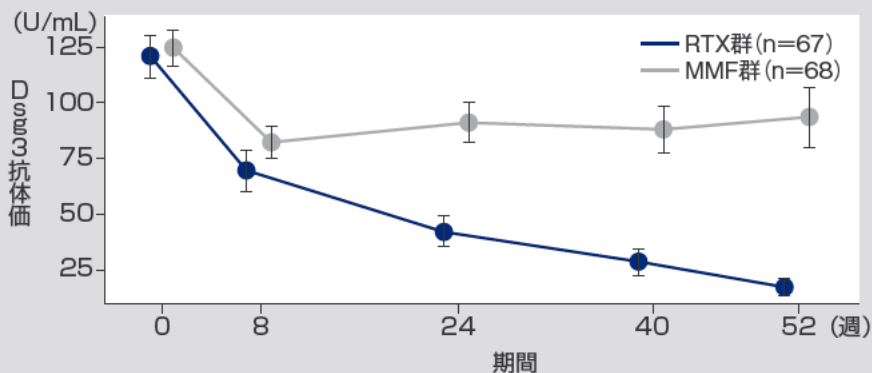


安全性解析対象集団 平均値±SE	RTX群(n)	60	50	53	49	40
	MMF群(n)	57	56	46	34	25

抗Dsg3抗体価の推移(二重盲検期)

	RTX群		MMF群	
	n	平均値±SD (U/mL)	n	平均値±SD (U/mL)
ベースライン	60	121.2±76.3	57	124.7±62.5
Week 8	50	69.7±67.2	56	82.7±57.8
Week 24	53	42.5±52.3	46	91.6±63.8
Week 40	49	28.4±43.7	34	88.6±62.4
Week 52	40	17.4±24.8	25	93.9±67.4

ITT(ランダム化された全症例)



安全性解析対象集団 平均値±SE	RTX群(n)	60	50	53	49	40
	MMF群(n)	57	56	46	34	25

(7)有害事象

1)二重盲検期

RTX又はMMF^{注)}が1回以上投与された患者135例(RTX群67例、MMF群68例)を、二重盲検期の安全性解析対象集団とした。なお、救済治療を受けたRTX群3例、MMF群26例については、救済治療開始までを安全性評価の対象とした。

例数(%)

	RTX群 (n=67)	MMF群 (n=68)
有害事象	57(85.1)	60(88.2)
発現割合が10%以上の有害事象	infusion reaction 15(22.4) 頭痛 10(14.9) リンパ球減少症 8(11.9) 上気道感染 7(10.4)	下痢 10(14.7) 上咽頭炎 8(11.8)
Grade 3以上の有害事象	17(25.4)	14(20.6)
2例以上で見られたGrade 3以上の有害事象	<因果関係あり> Grade 3 : infusion reaction 2(3.0) Grade 4 : infusion reaction 2(3.0) <因果関係なし> Grade 3 : 低リン酸血症 2(3.0)	<因果関係なし> Grade 3 : infusion reaction 2(2.9) 不眠症 2(2.9)
重篤な有害事象	15(22.4)	10(14.7)
内訳	<因果関係あり> infusion reaction 3(4.5) 肺炎 ^{*1a} 1(1.5) 感染性滑液包炎 1(1.5) 上気道感染 ^{*1a} 1(1.5) 腹痛 ^{*1b} 1(1.5) <因果関係なし> 蜂巣炎 ^{*1b} 1(1.5) 腎盂腎炎 1(1.5) ウイルス性肺炎 1(1.5) 急性腎盂腎炎 ^{*1b} 1(1.5) 皮膚感染 1(1.5) 腰椎骨折 1(1.5) 骨盤骨折 1(1.5) 肺塞栓症 1(1.5) イレウス 1(1.5) 嵌頓臍ヘルニア 1(1.5) 錯感覚 1(1.5)	<因果関係あり> 肺炎 ^{*1c} 1(1.5) 帯状疱疹 ^{*1d} 1(1.5) インフルエンザ ^{*1c} 1(1.5) 慢性閉塞性肺疾患 1(1.5) 尿閉 1(1.5) 皮膚潰瘍 1(1.5) <因果関係なし> 肺塞栓症 ^{*1c, e} 2(2.9) 蜂巣炎 ^{*1f} 1(1.5) 腎盂腎炎 1(1.5) 敗血症 ^{*1f} 1(1.5) infusion reaction 1(1.5) 急性肺水腫 ^{*1d} 1(1.5) 呼吸困難 ^{*1c} 1(1.5) 吐血 1(1.5) 心筋梗塞 ^{*1c} 1(1.5) 小細胞肺癌 ^{*1e} 1(1.5)

注) 尋常性天疱瘡に国内未承認

ミコフェノール酸 モフェチルの効能又は効果：

- 腎移植後の難治性拒絶反応の治療
(既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合)
- 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、心移植、肝移植、肺移植、膵移植
- ループス腎炎
- 造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制
- 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

〈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。

例数(%)

	RTX群 (n=67)	MMF群 (n=68)
投与中止に至った有害事象	6(9.0)	6(8.8)
内訳	<因果関係あり> infusion reaction ^{※2} 4(6.0) <因果関係なし> 腰椎骨折 1(1.5) 肺塞栓症 1(1.5)	<因果関係あり> 肺炎 ^{※1c} 1(1.5) インフルエンザ ^{※1c} 1(1.5) 高アミラーゼ血症 1(1.5) 尿閉 1(1.5) 肝炎 1(1.5) <因果関係なし> 蜂巣炎 1(1.5) 肺塞栓症 ^{※1c} 1(1.5) 小細胞肺癌 1(1.5)
死亡に至った有害事象	0	1(1.5)
内訳	—	<因果関係なし> 小細胞肺癌 1(1.5)

※1：a～fそれぞれ同一症例

※2：RTX初回投与又は2回目投与時に発現

2) 後観察期

後観察期では、有害事象として重篤な有害事象及び感染症を対象に評価した。なお、後観察期では、本剤の追加投与は実施せず、登録患者の重篤な有害事象、感染症の発現状況を確認し、本剤投与の中止に至った有害事象は評価しなかったため記載していない。

例数(%)

	RTX群 (n=66)	MMF群 (n=58)
重篤な有害事象	4(6.1)	1(1.7)
内訳	Grade 2 : 交通事故 1(1.5) Grade 3 : 失神 1(1.5) Grade 4 : 血球貪食性リンパ組織球症 ^{※1} 1(1.5) 敗血症性ショック ^{※1,2} 1(1.5) 脳血管発作 1(1.5)	Grade 3 : 好中球性皮膚症 1(1.7)
感染症	8(12.1)	6(10.3)
2例以上で見られた感染症	上気道感染 2(3.0)	上気道感染 2(3.4) 口腔カンジダ症 2(3.4)
死亡に至った有害事象	0	0

※1：同一症例

※2：RTXとの因果関係あり

注) 尋常性天疱瘡に国内未承認

ミコフェノール酸 モフェチルの効能又は効果：

- 腎移植後の難治性拒絶反応の治療
(既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合)
- 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、心移植、肝移植、肺移植、膵移植
- ループス腎炎
- 造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制
- 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

〈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。

◆調製について

Q リツキサンの希釈濃度による安全性に違いはありますか？

A 本剤の希釈濃度ごとの安全性を比較した臨床試験は実施されておりませんが、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(IDEA-C2B8-L7試験)において、第1サイクルに本剤を4mg/mLで投与した際に、1mg/mL(10倍希釈)で投与した際と明らかな安全性の違いは認められませんでした(第1サイクルに本剤を4mg/mLで投与した際の安全性プロファイルはP34参照)。

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

◆投与方法・治療について

Q 投与前に準備しておいた方がよいことはありますか？

A 気管支痙攣、アナフィラキシー等が生じることがあるので、緊急事態に即応できる態勢（酸素吸入の用意等）をとった上で、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、気管支拡張剤、強心剤、副腎皮質ホルモン剤等の薬剤を用意することが望ましいです。

Q フィルター付きのルートを使用してもよいですか？

A 日本における臨床試験³⁾では、テルモ社製の孔径0.2 μ mのインラインフィルター（テルフュージョン[®]ファイナルフィルターPS）の使用経験があり、経験の範囲内では問題はありませんでした。

Q 既に確保されているルートを他剤投与後に使用してもよいですか？

A 原則的には残液が存在しなければ可能と考えられますが、本剤はpHの変化による影響を受けやすい性質を有していますので、生理食塩液などでルート全体をフラッシングの上、本剤を投与してください。

Q 別ルートで他剤の同時投与をしてもよいですか？

A 別ルートでの同時投与の使用経験はなく、また、薬剤により副作用発現時の対処法が異なるため、別ルートであっても同時投与は行わないでください。
なお、本剤が凝集あるいは分解するおそれがあるため、他剤との混注を禁止しています。

Q 点滴時間を短縮するために注入速度を上げてもよいですか？

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、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、 $\text{pH}6.5\pm0.3$ 、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 Agency²³⁾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 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おらず、推奨できません。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回目の投与時には、投与回数の増加に伴い症状の発現頻度が低下し、症状の程度も軽減する傾向が認められています。

Q 従来はHBs抗原陽性例がB型肝炎増悪のリスク群とされてきましたが、リツキサンを使用する場合は、この他どのような患者に注意する必要がありますか？

A HBs抗原陰性であっても、HBc抗体又はHBs抗体陽性の患者ではB型肝炎増悪に対する注意が必要です²⁴⁾。

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²⁵⁾。

また国内での市販後の使用において296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159例がHBs抗原陰性からの発症でした(2024年5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^{24, 25)}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がありますか？

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）⁵⁾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（P24参照）。

Q 潜在性結核（LTBI）の患者さんへはどのような対応が必要でしょうか？

A 本剤を含めた生物学的製剤の使用により、結核の再活性化リスクが上がることが報告されています²⁶⁾。そのため、結核発症リスクが高い患者さんに対しては、日本結核病学会（現 日本結核・非結核性抗酸菌症学会）より発刊されている「結核診療ガイドライン2024」、及び「潜在性結核感染症治療レジメンの見直し²⁷⁾」（2019年9月改訂）をご参照の上、LTBI治療のご検討をお願い致します。

Q 進行性多巣性白質脳症（PML）診断のためには、どのような検査を行う必要がありますか？

A 意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等のPMLを疑うべき大脳症状があらわれた場合はまずMRI検査を行い、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2023²⁸⁾」をご参照の上、PML治療のご検討をお願い致します。

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1,199例報告されています。発現日までの期間が算出できる650例における病原体別の発現時期を示します（2024年5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}	266	92	1日～7年3ヵ月
細菌	160	64.5	4日～6年
真菌	87	89	8日～約6年8ヵ月
原虫・藻類	5	240	31日～510日
不明	189	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650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650例のデータ）

*3：肝炎ウイルス感染を除きます。

Q

ニューモシスチス肺炎の発現時期に一定の傾向は認められますか？

A

一定の傾向は認められておりません。本剤投与後重篤なニューモシスチス肺炎を発現した症例109例（転帰：回復 51例、軽快 19例、未回復 1例、死亡 24例、不明 14例）のうち、発現日までの期間が算出できる50例における発現時期中央値は90日（範囲14日～1,653日）でした。感染リスクの高い患者ではST合剤を投与するなど、必要に応じて、適切な予防措置を検討してください（2024年5月17日現在）。

Q

結核の発現時期に一定の傾向は認められますか？

A

一定の傾向は認められておりません。2013年11月までに収集した本剤投与後に重篤な結核を発現した症例7例（転帰：回復・軽快 6例、未回復 1例）のうち、発現日までの期間が算出できる5例における発現時期中央値は114日（範囲7日～229日）でした。結核の曝露歴・既往歴のある患者、IFN γ 遊離試験陽性(interferon-gamma release assays: IRGA)の患者などでは、潜在性結核の治療のための抗結核薬投与などを検討してください。

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、抗結核薬、ST合剤、抗真菌薬の投与を考慮してください。詳細は天疱瘡診療ガイドライン²⁹⁾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。

◆ワクチン接種について

Q リツキサンの投与を予定している患者に不活化ワクチンを接種する場合、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⁹⁾。

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⁸⁾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³⁰⁾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³¹⁾があります。

PDAI(天疱瘡重症度判定基準)²⁹⁾

1. 皮膚

部位	点数
耳	
鼻	
顔（鼻・耳を除く）	
頸部	
胸部	
腹部	
背部・臀部	
上肢	
手	
下肢	
足	
陰部	
A	

点数：

びらん/水疱または新しい紅斑

0点：なし

1点：1～3個 長径＞2cmの皮疹が1個以下

2点：2～3個 2個以上が長径＞2cm

3点：4個以上 長径＞6cmの皮疹がない

5点：4個以上 または 長径＞6cmの皮疹が1個以上

10点：4個以上 または 長径＞16cmの皮疹が1個以上
あるいは領域全体に認める

注＊上皮化した部分や炎症後の色素沈着は含まない

2. 頭皮

部位	点数
頭皮	
B	

点数：

びらん/水疱または新しい紅斑

0点：なし

1点：1/4領域に皮疹が限局

2点：1/2領域に皮疹が限局

3点：3/4領域に皮疹が限局

4点：頭皮全体に認める

10点：少なくとも1個は長径6cm以上

3. 粘膜

部位	点数
眼	
鼻腔	
頬粘膜	
硬口蓋	
軟口蓋	
上歯肉	
下歯肉	
舌	
口腔底	
口唇	
後咽頭	
外陰部	
C	

点数：

びらん/水疱

0点：なし

1点：1個

2点：2～3個

5点：4個以上 または長径＞2cmが2個以上

10点：領域全体に認める

合計（A+B+C）

点

天谷雅行 他：天疱瘡診療ガイドライン、日本皮膚科学会雑誌：120：1443-1460，2010 ©日本皮膚科学会

参考文献

- 1) IDEC-C2B8 難治性天疱瘡(腫瘍随伴性天疱瘡を除く)国内臨床試験の概要(全薬工業株式会社社内資料)(承認時評価資料)
- 2) IDEC-C2B8 尋常性天疱瘡海外臨床試験の概要(全薬工業株式会社社内資料)(承認時評価資料)
- 3) 再発・再燃又は治療抵抗性indolent B細胞性リンパ腫を対象としたIDEC-C2B8単剤の反復4回投与による国内臨床第Ⅱ相試験(4回投与)(承認時評価資料)
- 4) Dervite I et al: N Engl J Med 344(1): 68-69, 2001
- 5) 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
- 6) Maloney DG et al: Blood 90(6): 2188-2195, 1997
- 7) 2005年3月 使用成績調査最終結果(調査対象: CD20陽性の低悪性度又はろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫)
- 8) Ljungman P et al: Br J Haematol 130(1): 96-98, 2005
- 9) Rituxan米国添付文書: 2021
- 10) Krysko KM et al: Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 7(1): e637, 2020
- 11) 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)及び中・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)(承認時評価資料)
- 12) 再発・再燃又は治療抵抗性B細胞性リンパ腫患者を対象とした反復4回投与国内臨床第Ⅰ相試験(4回投与)(承認時評価資料)
- 13) 再発・治療抵抗性の中・高悪性度非ホジキンリンパ腫を対象としたIDEC-C2B8単剤の国内臨床第Ⅱ相試験(8回投与)(承認時評価資料)
- 14) 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を対象とした特別調査(再投与)(再審査申請時資料)
- 15) 低悪性度リンパ腫に対する国内臨床第Ⅱ相試験(90例)及び中・高悪性度非ホジキンリンパ腫に対する国内臨床第Ⅱ相試験(67例)(承認時評価資料)
- 16) 中・高悪性度非ホジキンリンパ腫に対する国内臨床第Ⅱ相試験(67例)(承認時評価資料)
- 17) Molloy ES et al: Arthritis Rheum 64(9): 3043-3051, 2012
- 18) Bennett CL et al: Lancet Haematol 8(8): e593-e604, 2021
- 19) 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)(承認時評価資料)
- 20) 未治療indolent B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象としたリツキシマブ維持療法の国内臨床第Ⅱ相試験(承認時評価資料)
- 21) 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)
- 22) Victoria P Werth, Pascal Joly, et al: N Engl J Med 384(24): 2295-2305, 2021
- 23) BC Cancer Agency <http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Documents/Extravasation%20Hazard%20Table.pdf>(2024年10月閲覧)
- 24) 楠本茂 他: 血液・腫瘍科 54(6): 737-742, 2007
- 25) Hui CK et al: Gastroenterology 131(1): 59-68, 2006
- 26) Singh JA et al: Cochrane Database Syst Rev 2011(2): CD008794
- 27) 日本結核病学会予防委員会・治療委員会: 結核 94(10): 515-518, 2019
- 28) 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(2024年10月閲覧)
- 29) 天谷雅行 他: 天疱瘡診療ガイドライン、日本皮膚科学会雑誌: 120(7): 1443-1460, 2010
- 30) Takata T et al: J Clin Exp Hematopathol 49(1): 9-13, 2009
- 31) 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)注意—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	2024年9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
- 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、膵移植、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、膵移植、小腸移植
- インジウム（¹¹¹In）イbrittomab 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brittomab 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。
- 〈難治性のネフローゼ症候群〉
- 5.5 小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症した以下の患者に限ること。[17.1.5、17.1.6 参照]
- ・頻回再発型あるいはステロイド依存性を示し、既存治療（ステロイド、免疫抑制剤等）では寛解が維持できない患者
 - ・ステロイド抵抗性を示し、既存治療（ステロイド、免疫抑制剤等）では寛解が得られない患者
- 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、抗アケアリン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。

〈難治性のネフローゼ症候群〉

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。ただし、1回あたりの最大投与量は500mgまでとする。

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量1,000mg/bodyを2週間間隔で2回点滴静注する。

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。その後、初回投与から6ヵ月毎に1回量1,000mg/body（固定用量）を2週間間隔で2回点滴静注する。

〈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/μL未満である場合、90分間で投与（最初の30分で投与量の20%を投与し、その後60分で投与量の80%を投与）することができる。
・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 ・難治性のネフローゼ症候群 ・慢性特発性血小板減少性紫斑病 ・後天性血栓性血小板減少性紫斑病 ・全身性強皮症 ・難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡 ・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、難治性のネフローゼ症候群、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

7.4 再投与時の有効性及び安全性に関する情報は限られているため、本剤の再投与に関しては、実施の可否を慎重に検討すること。

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

7.5 維持療法に用いる場合は、臨床試験に組み入れられた患者の組織型等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考に本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。〔17.1.2 参照〕

7.6 中・高悪性度リンパ腫に対する本剤の維持療法の有効性及び安全性は確立していない。

7.7 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、臨床試験において検討された本剤の投与間隔、投与時期等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。〔17.1.2 参照〕

7.8 本剤投与時に頻発してあらわれるinfusion reactionを軽減させるために、本剤を90分間で投与するに際し、併用する化学療法に副腎皮質ホルモン剤が含まれる場合には、当該副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。〔1.2、7.1、11.1.1 参照〕

〈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。

〈難治性のネフローゼ症候群〉

7.10 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。〔17.1.6 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、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チス肺炎発現のおそれがあるため、適切な予防措置を考慮すること。[9.1.4、11.1.7 参照]
8.7 消化管穿孔・閉塞があらわれることがあるので、初期症状としての腹痛、腹部膨満感、下血、吐血、貧血等の観察を十分に行うこと。[11.1.12 参照]
8.8 現在までに、本剤の投与により伝達性海綿状脳症(TSE)がヒトに伝播したとの報告はない。本剤は、マスターセルバンク構築時にカナダ、米国又はニュージーランド産ウシの血清由来成分を使用しているが、理論的なリスク評価を行い一定の安全性を確保する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 薬物過敏性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、イブリットマブ 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、17.1.7 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、イブリットマブ 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、難治性のネフローゼ症候群、慢性特発性血小板減少性紫斑病、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 [11.1.13 参照]	一過性の血圧下降があらわれることがある。	血圧下降を増強させるおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 Infusion reaction(頻度不明)

本剤の投与中又は投与開始後24時間以内に多くあらわれるinfusion reaction(症状:発熱、悪寒、悪心、頭痛、疼痛、そう痒、発疹、咳、虚脱感、血管浮腫等)が、投与患者の約90%に報告されており、これらの症状は、通常軽微〜中等度で、主に本剤の初回投与時にあらわれている。また、アナフィラキシー、肺障害、心障害等の重篤な副作用(低血圧、血管浮腫、低酸素血症、気管支痙攣、肺炎(間質性肺炎、アレルギー性肺炎等を含む)、閉塞性細気管支炎、肺浸潤、急性呼吸促進症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等)があらわれることがある。抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行った患者においても、重篤なinfusion reactionが発現したとの報告がある。異常が認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置(酸素吸入、昇圧剤、気管支拡張剤、副腎皮質ホルモン剤、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤の投与等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[1.2、7.1、7.2、7.8、8.1、9.1.2 参照]

11.1.2 腫瘍崩壊症候群(頻度不明)

異常が認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[1.3、8.2 参照]

11.1.3 B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪(頻度不明)

B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎の増悪による肝不全があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。異常が認められた場合には、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。[1.4、8.3、9.1.3 参照]

11.1.4 肝機能障害、黄疸(頻度不明)

AST上昇(8.6%)、ALT上昇(8.8%)、ALP上昇(3.6%)、総ビリルビン上昇(3.4%)等の肝機能検査値異常を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがある。[8.4 参照]

11.1.5 皮膚粘膜症候群(頻度不明)

皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)、天疱瘡様症状、苔癬状皮膚炎、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(41.1%)、好中球減少(39.2%)、無顆粒球症(頻度不明)、血小板減少(12.2%)があらわれることがあり、重篤な血球減少も報告されている。好中球減少については、本剤の最終投与から4週

- 間以上経過して発現する例が報告されている。[8.5、9.1.5 参照]
- 11.1.7 感染症 (43.0%)
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 (10.1%)
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 (2.3%) 等の腎障害があらわれることがあり、透析を必要とする腎障害が報告されている。尿量減少、血清クレアチニンやBUNの上昇が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11.1.12 消化管穿孔・閉塞 (頻度不明)
異常が認められた場合は、直ちにX線、CT検査等を実施して出血部位、穿孔・閉塞所見の有無を確認し、適切な処置を行うこと。[8.7 参照]
- 11.1.13 血圧下降 (6.1%)
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 (26.4%)、鼻炎 (16.6%)、口腔咽頭不快感 (12.4%)、咳	呼吸障害、喘鳴、鼻出血	
循環器	血圧上昇 (12.6%)、頻脈、潮紅	動悸、血管拡張、徐脈、末梢性虚血	
消化器	悪心・嘔吐 (16.4%)、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 (31.7%)、そう痒 (14.5%)、発疹 (14.0%)、悪寒 (13.6%)、ほてり	関節痛、蕁麻疹、筋肉痛、インフルエンザ様症候群	血清病
全身状態	疼痛 (26.6%)、倦怠感 (16.4%)、虚脱感 (15.7%)、頭痛 (14.3%)、多汗、浮腫	胸痛、体重増加、無力症	
精神神経系		異常感覚、しびれ感、眩暈、不眠症	
血液・凝固	貧血 (18.4%)	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	ALP上昇、総ビリルビン上昇	
その他	CRP上昇 (15.0%)、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、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) 難治性の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60例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は11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。
〈ABO血液型不適合腎移植・肝移植〉
- 21.2 ABO血液型不適合肝移植については、国内での使用経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

〈リツキサン点滴静注 100mg〉
10mL [1バイアル]
〈リツキサン点滴静注 500mg〉
50mL [1バイアル]

[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