

Rituxan[®]

Rituximab

警告- WARNINGS -

致死的な輸注反応: リツキサンの輸注開始から 24 時間以内の死亡が報告されている。これらの致死的な反応は、本剤の輸注反応症候群として発現し、低酸素症、肺浸潤、急性呼吸障害窮迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心臓性ショックなどの症状を呈する。致死的な輸注反応は、その約 80%が、本剤の初回の投与時に出現している（警告－WARNINGS－及び 有害事象－ADVERSE REACTION－の項参照）。

高度な輸注反応を呈した患者は、リツキサンの輸注を中止し、支持療法を受けるべきである。

腫瘍崩壊症候群 (TLS): リツキサンによる非ホジキンリンパ腫の治療に際して、透析を必要とする急性腎不全が出現し、死に至ることが報告されている（警告－WARNINGS－の項参照）。

重篤な皮膚粘膜反応: リツキサンによる治療に際して、重篤な皮膚粘膜症候群が出現し、死に至った例が報告されている（警告－WARNINGS－及び 有害事象－ADVERSE REACTION－の項参照）。

組成- DESCRIPTION -

リツキサン（リツキシマブ）は、正常及び腫瘍化 B 細胞表面の CD20 抗原に対して作製されたマウスとヒトのキメラ型モノクローナル抗体である。この抗体は、マウス由来の軽鎖／重鎖可変領域と、ヒト由来の定常部からなる IgG1 κ 免疫グロブリンである。リツキシマブは、451 アミノ酸から成る 2 つの重鎖と 213 アミノ酸から成る 2 つの軽鎖（アミノ酸数は cDNA 分析による）で構成されており、分子量は約 145 kD である。CD20 抗原との結合親和性は約 8.0 nM である。

本抗 CD20 キメラ抗体は、ほ乳類細胞（チャイニーズハムスター卵巣細胞）をゲンタマイシン含有培地に浮遊培養することで産生される。ゲンタマイシンは最終製品中には検出されない。本抗 CD20 抗体は、アフィニティークロマトグラフィー及びイオン交換クロマトグラフィーにより精製され、この精製過程で特定のウイルスの不活化及び除去が行われる。リツキシマブの最終製品は、Genentech, Inc. が製造する原薬（US License No. 1048）より製造される。

リツキサンは、静脈内投与用に濃縮された無菌、無色澄明の液体であり、防腐剤は使用されていない。リツキサンは、10 mg/mL の濃度で 100 mg (10 mL) と 500 mg (50 mL) の 2 容量の単回使用バイアルとして供給される。製品は、静脈内投与用として塩化ナトリウム (9.0 mg/mL)、クエン酸ナトリウム二水和物 (7.35 mg/mL)、ポリソルベート 80 (0.7 mg/mL) 及び注射用蒸留水で調剤されており、pH は 6.5 に調整されている。

臨床薬理—CLINICAL PHARMACOLOGY—

概論—GENERAL—

リツキシマブは、CD20 抗原（ヒト B 細胞だけに発現する分化抗原、別名 Bp35）と特異的に結合する。CD20 抗原は、分子量約 35 kD の疎水性膜貫通型タンパク質で、pre-B 細胞及び成熟 B 細胞に発現している^{1,2}。CD20 抗原は B 細胞性非ホジキンリンパ腫（NHL）の 90%超に発現しているが³、造血幹細胞や pro-B 細胞、正常形質細胞、他の正常組織には発現していない⁴。CD20 は細胞周期の開始や分化の活性化プロセスの早い段階を制御しており⁴、カルシウムイオンチャンネルとして機能しているものと推察されている⁵。CD20 は細胞表面から脱離せず、抗体と結合した後に細胞内部へ移動することもない⁶。血液中には遊離した CD20 抗原の存在が認められない²。B 細胞は、関節リウマチ（RA）及びそれに関連する慢性の滑膜炎の発症機序に関与していると推定されている。こうした背景の下、B 細胞は、リウマチ因子や他の抗体の産生、抗原提示、T 細胞の活性化及び／又は炎症性サイトカインの産生などを通じて、自己免疫疾患／炎症における様々な過程で活動していると考えられている⁷。

非臨床薬理及び毒性試験—Preclinical Pharmacology and Toxicology—

作用機序： *In vitro*においてリツキシマブは、Fab ドメインで B 細胞表面の CD20 抗原に結合し、その後、Fc ドメインを介したエフェクター機能により B 細胞を傷害する。細胞傷害作用のメカニズムとして、補体依存性細胞傷害作用（CDC）⁸ や、抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用（ADCC）が推測されている。また、本抗体は DHL-4 ヒト B 細胞リンパ腫株にアポトーシスを引き起こすことが知られている⁹。

正常組織との交差反応性： リツキシマブは、胸腺内のリンパ球、脾臓の白色髄、末梢血中及びリンパ節中の B 細胞との結合が認められた。一方、試験に供した非リンパ系組織とは全く結合しないか、ほとんど結合しなかった。

薬物動態—Pharmacokinetics—

患者に 10, 50, 100, 250 又は 500 mg/m²を単回投与（輸注）した時のリツキシマブの血清中濃度及び半減期は投与量に比例した¹⁰。14 例の患者に 375 mg/m²、週 1 回反復 4 回投与した時の血清中濃度半減期の平均値は、第 1 回目投与後が 76.3 時間（範囲：31.5～152.6 時間）、第 4 回目投与後が 205.8 時間（範囲：83.9～407.0 時間）であった^{11,12,13}。半減期の範囲が広い理由として、患者間における腫瘍量の差及び反復投与による CD20 陽性 B 細胞数（正常及び腫瘍化 B 細胞）の変化が考えられる。

リツキサン未使用患者 203 例を対象とした臨床試験において、リツキシマブを 375 mg/m²、週 1 回 4 回投与した場合、第 4 回目投与後の最高血清中濃度（C_{max}）の平均値は、486 µg/mL（範囲：77.5～999.6 µg/mL）であった。本剤の血清中濃度のピーク値とトラフ値は、投与開始前における末梢血中の CD20 陽性 B 細胞数及び腫瘍量に逆相関した。定常状態における血清中濃度の中央値は、有効症例の方が無効症例に比べて高かったが、半減期を指標とした血清中からの消失速度には差がなかった。また、国際ワーキングフォーミュレーション（IWF）分類のサブタイプ B, C, D の患者はサブタイプ A より血清中濃度が高かった^{11,14}。血清中リツキサンは治療終了 3～6 ヶ

月後まで検出可能であった。

リツキサンを 375 mg/m^2 、週 1 回 8 回投与した場合、第 8 回目投与後の最高血清中濃度（Cmax）の平均値は、 $550 \text{ } \mu\text{g/mL}$ （範囲: $171 \sim 1177 \text{ } \mu\text{g/mL}$ ）であった¹⁵。8 回の投与を通して、最高血清中濃度の平均値は、投与回数を重ねるとともに増加した（表 1 参照）。

表 1
リツキサンの最高血中濃度値

輸注回数	平均 Cmax $\mu\text{g/mL}$	範囲 $\mu\text{g/mL}$
1	242.6	16.1～581.9
2	357.5	106.8～948.6
3	381.3	110.5～731.2
4	460.0	138.0～835.8
5	475.3	156.0～929.1
6	515.4	152.7～865.2
7	544.6	187.0～936.8
8	550.0	170.6～1177.0

CHOP 療法の 6 サイクルに併用し、リツキシマブ 375 mg/m^2 を 6 回投与した場合の、リツキシマブの薬物動態はリツキシマブ単独投与の場合と同様であった¹⁶。

関節リウマチ患者にリツキシマブを 2 回投与した後の最高血清中濃度（Cmax）の平均値は、投与量が $500 \text{ mg} \times 2$ 回の場合が 183 mcg/mL （CV=24%）であり、 $1,000 \text{ mg} \times 2$ 回の投与量の場合が 370 mcg/mL （CV=25%）であった。 $1,000 \text{ mg} \times 2$ 回の投与時の定常状態における平均分布容積は 4.3L （CV=28%）であった。血清クリアランスの平均値は 0.01 L/h （CV=38%）であり、第 2 回目投与後の最終消失半減期の平均値は 19 日（CV=32%）であった。

特別な集団—Special Population—

性別: 女性のリウマチ患者は男性患者に比べて 37%低いクリアランス値を示した。リツキシマブの有効性と安全性においては性差が認められなかったため、リツキシマブ・クリアランスの性差により投与量を調整する必要はない。

小児及び思春期の患者においては、リツキシマブの薬物動態は検討されていない。腎障害や肝障害を有する患者における薬物動態も公式には検討されていない。

薬力学—Pharmacodynamics—

リツキサンの投与により、末梢血中の B 細胞及び組織中の B 細胞は急速かつ持続的に消失する。リツキシマブの 100 mg/m^2 以上の単回投与を受けた患者 8 人中 7 人が、治療 14 日後におけるリンパ節組織診で B 細胞比率の減少を示した^{2,10}。166 人の患者を対象とした pivotal 臨床試験において、83%の症例がリツキシマブの最初の 3 回投与までに末梢血中の B 細胞数（CD19 陽性細胞により測定）が有意に減少し、その状態は治療後 6～9 ヶ月の間持続した¹⁴。リツキシマブの 3 回

目投与までに末梢血中 B 細胞数 (CD19 陽性細胞により測定) の有意な減少が認められなかった症例の割合は、有効例 (n=80) において 1%であったのに対し、無効例においては 19%であった。B 細胞数の回復は、治療終了約 6 ヶ月後から始まり、正常値範囲まで回復するのに要した期間は 12 ヶ月 (中央値) であった¹⁴。

血清中 IgM 及び IgG の濃度は、リツキシマブ投与後 5~11 ヶ月の間、有意に減少したが、IgM 及び/又は IgG が正常値の範囲を下回ったのは、14%の患者のみであった¹⁴。

リウマチ患者においては、リツキサンの最初の投与から起算して 2 週間以内にほぼ完全な B 細胞減少が誘起された。多くの患者は、6 ヶ月以上に亘って末梢血中 B 細胞の減少を持続し、その後、徐々に回復を示した。限られた一部の患者 (4%) は、リツキサン投与 1 コースのみで、3 年以上に亘る B 細胞減少を維持した。

リウマチ患者においては、6 ヶ月目に免疫グロブリン (IgM, IgG, IgA) の値の総和が減少し、IgM の減少がもっとも大きかった。しかしながら、免疫グロブリンの平均値は、観察期間 24 週間を通して正常値範囲内にとどまった。少数の患者 (IgM 減少例 7%, IgG 減少例 2%, IgA 減少例 1%) が正常値下限を超える減少を示した。関節リウマチにおける免疫グロブリンの減少の臨床的意義は明らかでない。

関節リウマチ患者をリツキサンの治療するとインターロイキン-6 (IL-6) , C 反応性蛋白 (CRP), 血性アミロイド蛋白 (SAA), S100 A8/S100 A9 異種二量体複合体 (S100 A8/9), 抗シトルリン化ペプチド (anti-CCP), リウマチ因子など炎症性生物学的マーカーの減少がもたらされた。

臨床試験 – CLINICAL STUDIES –

再発・治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性 CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 – Relapsed or Refractory, Low-Grade or Follicular, CD20-Positive, B-Cell, NHL –

試験されたリツキサンのレジメンは、週 1 回 4 回投与と週 1 回 8 回投与である。合計 296 例の患者が参加した臨床試験の成績を表 2 に要約した。

週 1 回 4 回投与

多施設協同の単一アーム試験において、166 例の再発又は治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性 NHL 患者に、リツキサン 375mg/m²が 1 週間間隔で 4 回、輸注された¹⁴。腫瘍の大きさが 10 cm を超える患者や末梢血液中のリンパ球数が 5,000/μL を超える患者はこの試験からは除外された。成績は表 2 に要約している。効果発現までの期間の中央値は 50 日であり、奏効期間の中央値は 11.2 ヶ月 (範囲: 1.9~42.1 ヶ月+) であった。登録時点で原疾患に関連する症状や兆候 (含 B 症状) を顕示する患者は 23% (39/166) であり、その 64% (25/39) が改善した。

多変量解析において、ORR は IWF の組織学的分類で A 型の患者よりも B, C 及び D 型の患者の奏効率が高く (58%対 12%)、最大病巣 5cm 未満の患者が最大病巣 7cm 超 (最大 21cm) の患者よりも奏効率が高かった (53%対 38%)。また、化学療法感受性再発の患者が化学療法抵抗性再発 (定義: 奏効期間 3 ヶ月未満) の患者よりも奏効率が高かった (53%対 36%)

以前に自家骨髄移植で治療された患者の ORR は、78% (18/23) であった。年齢 60 歳以上、節外

病変、先行アントラサイクリン療法及び骨髄浸潤などの予後因子は、本試験においては、奏効率の低下を招いていなかった。

表 2
リツキサンの有効性に関する臨床試験別及び投与スケジュール別の要約
(有害事象の増加に関連するリスク・ファクターについては
”有害反応-ADVERSE REACTION-“の項を参照)

	投与回数	週 1 回 4 回 N=166	週 1 回 8 回 N=37	Bulky 病変 週 1 回 4 回 N=39 ^a	再投与 週 1 回 4 回 N=60
全奏効率		48%	57%	36%	38%
完全寛解率		6%	14%	3%	10%
奏効期間中央値 ^{b,c,d} (月)		11.2	13.4	6.9	15
(範囲)		1.9~42.1+	2.5~36.5+	2.8~25.0+	3.0~25.1+

^a これら患者のうちの 6 例は最初のカラムに含まれている (重複掲載されている)。本表は、296 例の intent to treat 患者の成績に基づいて作表されている。

^b 観察範囲における Kaplan-Meier 曲線から算出した。

^c “+”の意味は効果が持続していることを意味する。

^d 奏効期間: 効果出現日から再燃を認めるまでの期間

週 1 回 8 回投与

多施設共同の単一アーム試験において、37 例の再発又は治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性 NHL 患者に、リツキサン 375mg/m² が 1 週間間隔で 8 回投与された。その結果を表 2 にまとめた (“有害反応 –ADVERSE REACTION–” の項の事象の増加に関連するリスク・ファクターを参照)。

Bulky 病変を有する患者に対する週 1 回 4 回投与

リツキサンに関する複数の臨床研究から寄せ集めたデータにより、リツキサン 375mg/m² が 1 週間間隔で 4 回投与された bulky 病変 (単一病変として直径 10 cm 以上) を有する再発又は治療抵抗性の低悪性度 NHL 患者 39 例に関する成績を表 2 に示した^{16,17} (Grade 3 又は grade 4 の有害事象の高頻度な出現に関する情報は、“有害反応 –ADVERSE REACTION–” の項の有害事象の増加に関連するリスク・ファクター-Risk Factors associated with Increased Rates of Adverse Events-を参照)。

週 1 回 4 回投与による再投与

多施設共同の単一アーム試験において、60 例の患者にリツキサン 375mg/m² が 1 週間間隔で 4 回投与された¹⁸。全ての患者は、再発又は治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性の B 細胞性 NHL であり、先行リツキサン療法が奏効した患者であった。リツキサンの初回投与から再投与までの期間は 3.8~35.6 ヶ月 (中央値: 14.5 ヶ月) であった。この 60 例の患者のうち、55 例は再投与を受けた患者であり、3 例は再々投与を、2 例は再投与及び再々投与を受けた患者である。試験の成績は、表 2 に示した。

び慢性大細胞型 NHL—Diffuse, Large B-Cell, NHL

リツキサンの安全性と有効性は、実薬を対照とするオープン・ラベル、多施設協同、ランダム化試験により評価された。3種類の試験が実施され、登録患者の合計は、1,854例であった。患者は、未治療のび慢性大細胞型 NHL (DLBCL) であり、リツキサンがシクロホスファミド、ドキシソルビン、ビンクリスチン及びプレドニゾンの 4 剤併用化学療法 (CHOP)、又は他のアントラサイクリン系薬剤含有多剤併用化学療法との併用下に投与された。

臨床試験 1

国際ワーキンググループ分類基準による Grade F, G, H の組織型を示す B 細胞リンパ腫、又は REAL 分類における DLBCL (含、原発性縦隔 B 細胞リンパ腫) 患者の合計計 632 人 (60 歳以上) が、1:1 の比率で CHOP 療法又は R-CHOP 療法にランダム化割付された。各患者には 21 日間隔の CHOP 療法が 6 又は 8 サイクル施行され、R-CHOP 療法に割付けられた患者には、リツキサン 375mg/m² が 4 又は 5 回上乘せ (すなわち、CHOP 療法の第 1 サイクル開始日より起算して 7 日目と 3 日目、及び第 3 及び第 5 サイクルの各サイクル開始時から起算して 48~72 時間前、更に 8 サイクル施行患者においては第 7 サイクルの開始時から起算して 48~72 時間前に追加投与) された。本試験の主たる評価は無増悪生存期間 (PFS) であった。PFS は、ランダム化割付日から起算して、疾患の進行、再燃又は死亡を最初に認めた日までの期間と定義された。奏効した患者は、その後、第 2 回目のランダム化試験で、リツキサンによる維持療法施行群と無治療観察群に割付けられた。

登録全患者のうち 62% は中央判定により DLBCL の組織型であると確診された。73% は臨床病期 III~IV、56% は IPI スコア 2 以上、86% は PS (ECOG) 2 未満、57% は LDH 高値、30% は節外病変 2 部位以上を有する患者であった。本試験における有効性を表 3 に示した。これらの結果は、統計学的処理により、第 2 回目のランダム化試験におけるリツキサンの効果を除外し、寛解導入療法のみにおけるリツキサンの治療効果の増強を反映させたものである。

臨床試験 2

合計 399 人の DLBCL 患者 (年齢 60 歳以上) が 1:1 の比率で CHOP 又は R-CHOP による寛解導入療法にランダム化割付された。全ての患者は、CHOP 療法による寛解導入療法を 3 週間間隔で最高 8 サイクルを受け、R-CHOP 群の患者は、CHOP 療法の各サイクルの初日にリツキサン 375mg/m² の投与を受けた。本試験の主たる評価は無イベント生存期間 (EFS) であった。EFS は、ランダム化割付日から起算して、疾患の進行、治療の変更、又は何らかの原因による死亡を最初に認めた日までの期間と定義された。登録全患者のうち、80% が臨床病期 III~IV、60% が年齢補正 IPI 2 以上、80% が PS (ECOG) 2 未満、66% が LDH 高値であり、52% には少なくとも 2 つ部位に節外病変が存在した。本試験における有効性を、表 3 に示した。

臨床試験 3

合計 823 例の DLBCL 患者 (年齢 18~60 歳) が、アントラサイクリンを含む化学療法の単独群、又は、リツキサンとの併用群に 1:1 にランダム化割付けされた。本臨床試験の主たる評価は、治療失敗までの期間 (TTF) であり、ランダム化割付日から起算して疾患の進行、完全寛解到達への失敗、再発又は死亡などのイベントを確認した最初の日までの期間と定義した。登録全患者のう

ち 28%は臨床病期が III～IV であり、100%は IPI スコアの 1 以下、99%は PS (ECOG) が 2 未満、29%が LDH 高値、49%が bulky 病変を有する患者であった。また、34%には節外病変が存在した。本試験における有効性を、表 3 に示した。

表 3
臨床試験 1、臨床試験 2 及び臨床試験 3 における有効性

	臨床試験 1 (N=632)		臨床試験 2 (N=399)		臨床試験 3 (N=823)	
	CHOP	R-CHOP	CHOP	R-CHOP	Chemo	R-Chemo
主評価項目	無増悪生存期間(年)		無イベント生存期間(年)		治療失敗までの期間(年)	
主評価項目 の中央値	1.6 年	3.1 年	1.1 年	2.9 年	NE ^b	NE ^b
ハザード比 ^d	0.69 ^a		0.60 ^a		0.45 ^a	
2 年生存率 ^c	63%	74%	58%	69%	86%	95%
ハザード比 ^d	0.72 ^a		0.68 ^a		0.4 ^a	

^a P<0.05 (両側) で有意差 ^b NE=信頼できる推定値なし ^c Kaplan-Meier による推定

^d R-CHOP 対 CHOP

臨床試験 2 において、5 年全生存率は R-CHOP で 58%、CHOP で 46%と推定される。

関節リウマチーRheumatoid Arthritis (RA)ー

リツキサンの有効性と安全性は、メトトレキサートで治療中であり、かつ、先行治療において少なくとも 1 種類の TNF 拮抗剤へ十分な反応を示さなかった 517 人の進行性リウマチ (RA) 患者を対象として評価された。米国リウマチ学会 (ACR) の基準で RA と診断され、少なくとも 8 つの腫脹関節数と 8 つの疼痛関節数を有する 18 歳以上の患者に、メトトレキサート (10～25mg/週、継続投与) と共にリツキサン 1,000 mg 又は偽薬が 2 週間間隔で 2 回輸注された。

有効性は 24 週目に評価された。リツキサンの各輸注開始前にグルココルチコイドを、前投与薬として静脈注射した。また、その後は経口投与にて試験開始日より 16 日目までグルココルチコイドを漸減 (tapering) した。

この臨床試験で、リツキサン(1,000mg) 投与患者が、ACR 20、ACR50 又は ACR70 基準に達した割合を表 4 に示した。

表 4
偽薬を対照とした試験における第 24 週目における ACR 反応 (患者の割合)
(部分修正した Intent-to-Treat 患者を対象として評価)

反応	偽薬+メトトレキサート N=201	リツキサン+メトトレキサート N=298
ACR20	18%	51%
		$p < 0.0001$
ACR50	5%	27%
		$p < 0.0001$
ACR70	1%	12%
		$p < 0.0001$

また、表 5 に示したように、リツキサン投与群においては、ACR を構成する全ての症状で改善が認められた。

表 5
ACR 反応の内容
(部分修正した Intent-to Treat 患者を対象として評価)

反応	偽薬+メトトレキサート N=201		リツキサン+メトトレキサート N=298	
	投与開始前	24 週後	投与開始前	24 週後
疼痛関節数	31.0	27.0	33.0	13.0
腫脹関節数	20.0	19.0	21.0	9.5
医師の総合評価	71.0	69.0	71.0	36.0
患者の総合評価	73.0	68.0	71.0	41.0
疼痛 ^a	68.0	68.0	67.0	38.5
機能障害指数 (HAQ) ^b	2.0	1.9	1.9	1.5
CRP (mg/dL)	2.4	2.5	2.6	0.9

^a 視診アナログ尺度: 0=最良、100=最悪

^b 健康状態に関するアンケートによる機能障害指数: 0=最良、3=最悪

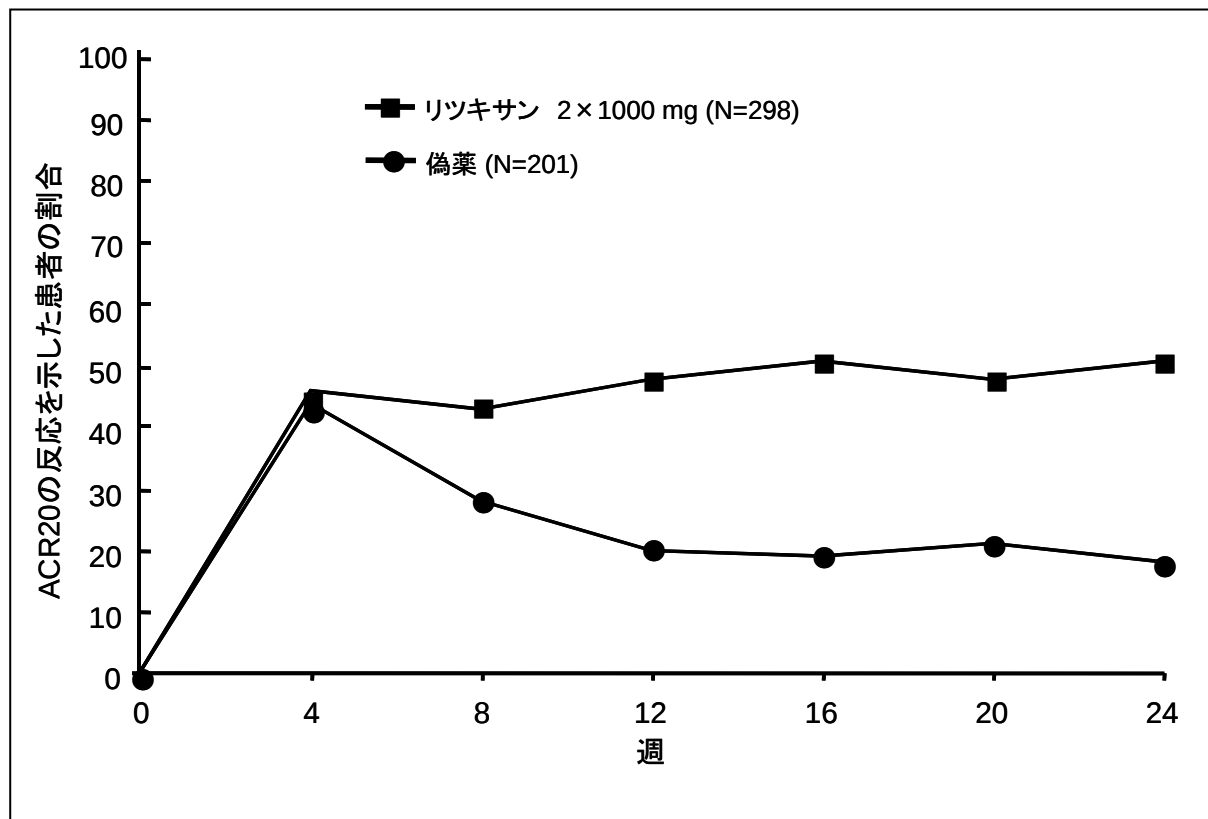
* $p<0.001$ 、リツキサン+メトトレキサート 対 偽薬 + メトトレキサート

この臨床試験において、ACR 20 の改善を示した患者の割合の時間的過程を図 1 に示した。両群がグルココルチコイドの輸注及び短期間の経口投与を受けていたためか、第 4 週目においては ACR20 の改善を示した患者の割合に差が無かったが、第 8 週目において、ACR20 の改善を示した患者の割合は、リツキサン投与 (2 回の輸注) 群が高く、それ以降、第 24 週目までリツキサン投与群に ACR 20 の改善を示す患者の割合が高く維持された。ACR50 及び ACR70 の改善を示す患者の割合の時間的過程に関しても同じ傾向が認められた。

よく管理された臨床試験で、非生物学的製剤である DMARD へ十分な反応を示さなかった RA 患者に対してもリツキサンの効果は確認されている。しかし、これらの患者は TNF 拮抗剤に反応するため、リスク・ベネフィット評価において、リツキサン投与の有益性は確立されていない。(事前注意 –PRECAUTIONS– 参照)

図 1

24 週目までの ACR20 反応



適応症と用法 – INDICATIONS AND USAGE –

非ホジキンリンパ腫 – Non-Hodgkin's Lymphoma –

リツキサン（リツキシマブ）は、再発又は治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性である CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に使用される。

リツキサン（リツキシマブ）は、び慢性大細胞型の CD20 陽性の非ホジキンリンパ腫に対する初回治療法として CHOP 療法又はアントラサイクリン含有多剤併用化学療法に併用して使用される。

関節リウマチ – Rheumatoid Arthritis –

リツキサン（リツキシマブ）は、中等度ないし高度の活動性の症状又は兆候を呈する関節リウマチ患者であって TNF 拮抗剤 1 剤以上に十分な反応を示さない患者に対して、メトトレキサートと併用して使用される。

禁忌 – CONTRAINDICATIONS –

リツキサンは、マウスのタンパク質や本製剤の構成成分に対し、I 型過敏反応もしくはアナフィラキシー反応の既往歴のある患者には禁忌である（警告 – WARNINGS – の項参照）。

警告－WARNINGS－（枠内警告：BOXED WARNINGS 参照）

高度な輸注反応－Severe Infusion-Related Events－（枠内警告－BOXED WARNINGS、有害反応－ADVERSE REACTIONS－及び過敏反応－Hypersensitivity Reactions－参照）

リツキサンは、高度な輸注反応を引き起こしている。幾つかの症例では致死性であった。これらの高度な輸注反応の典型的なものは、初回輸注時の 30～120 分に発症している。高度な輸注反応の症状や兆候には、蕁麻疹、低血圧、血管浮腫、低酸素症、気管支痙攣が含まれ、リツキサンの投与中止が必要となる可能性がある。最も重篤な症状や後遺症は、肺浸潤、急性呼吸困難、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック及びアナフラキシー又はアナフリラキシー様症状である。

症例報告によると、女性、肺浸潤、慢性リンパ性白血病、マントル細胞リンパ腫が死に至る要因となっている。

高度な輸注反応の処置：リツキサンの輸注を中止すべきである。エピネフリン、抗ヒスタミン剤、グルココルチコイド、輸液、昇圧剤、酸素吸入、気管支拡張剤、アセトアミノフェンなどを用いた支持療法ができる状態にしておき、輸注中に高度な輸注反応が生じた場合には、直ちに支持療法を開始すべきである。多くの症例においては、症状が完全に消失した後に、輸注速度を（例えば、100 mg/hr から 50 mg/hr へと）50%減じてリツキサン投与を再開することができる。第 1 回目及びその後のリツキサン投与に際して入念な監視が必要となる患者は、心臓又は肺臓に障害の有る患者、心肺に及ぶ薬物有害反応を発症したことのある患者、腫瘍量の多少に拘わらず血液中の腫瘍細胞数が多い（25,000/mm³ 以上）患者である（警告の心血管系－WARNING, Cardiovascular－及び有害反応－ADVERSE REACTIONS－参照）

腫瘍崩壊症候群－Tumor Lysis Syndrome－（枠内警告－BOXED WARNINGS－及び有害反応－ADVERSE REACTIONS－参照）

NHL の治療に際しては、腫瘍細胞の急激な崩壊による腎機能障害、高カリウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症もしくは高ホスファターゼ血症といった腫瘍崩壊症候群（TLS）が、リツキサンの初回投与後 12～24 時間の間に発現し、稀に致死性であったことも報告されている。特に、血中の腫瘍細胞数が多い（25,000/mm³ 以上）患者もしくは腫瘍量の多い患者に TLS 発現のリスクが高い。リスクが高い患者に対しては予防法を考慮すること。TLS が発症した場合には血清電解質異常の補正、腎機能及び体液バランスのモニター及び透析等の支持療法を必要に応じて行うこと。限られた症例数ではあるが、TLS が消失した後、TLS の予防法を併用してリツキサンの投与が再開され、問題は生じていない。

劇症肝炎を伴う B 型肝炎の再燃及び他のウイルス感染－Hepatitis B Reactivation with Related Fulminant Hepatitis and Other Viral Infections－

リツキサンによる血液腫瘍の治療に際して、劇症肝炎を伴う B 型肝炎ウイルス（HBV）の再燃、肝障害及び死亡が報告されている。大多数の患者はリツキサンを化学療法剤に併用して使用していたものである。肝炎診断までの期間の中央値は、リツキサン投与開始から起算して約 4 ヶ月後、最後のリツキサン投与から起算して約 1 ヶ月後である。

B 型肝炎に感染するリスクが高い患者は、リツキサン投与開始前にスクリーニングすべきである。

B型肝炎ウイルスのキャリアーは、臨床的所見及び血液学的検査所見により活動性 HBV 感染と肝炎の兆候を、リツキサンによる治療中及び治療終了後数ヶ月間、綿密にモニターすべきである。ウイルス性肝炎を発症した場合には、リツキサン及びリツキサンと同時に使用している化学療法を中止し、抗ウイルス薬を含む適切な治療を開始すべきである。HBV 再燃による肝炎発症後にリツキサンによる再治療を行った事例については、安全性に関する十分なデータがない。

新規感染、再燃又は増悪の如何を問わず、JC ウイルス [進行性多病巣性白質脳症 (PML)]、サイトメガロウイルス、単純ヘルペスウイルス、パルボウイルス B19、帯状疱疹ウイルス、西ナイルウイルス、C 型肝炎ウイルスなどの重篤なウイルス感染症が、臨床試験又は市販後調査で見ついている。大多数の患者はリツキサンを化学療法剤あるいは造血幹細胞移植に併用して使用していたものである。幾つかの症例では、リツキサン投与終了後 1 年までに発症し、死の転帰をとっている。

過敏反応–Hypersensitivity Reactions –

リツキサンにより、投与速度の調整や支持療法が必要となる可能性のある過敏反応（非 IgE 関連反応）が報告されている。

低血圧、気管支痙攣及び血管浮腫がリツキサンの投与に関連して出現している（高度な輸注反応 –Severe Infusion Reactions – 参照）。

高度の過敏反応が出現した場合には、リツキサンの輸注を中止すべきであり、症状が完全に消失した後は、（例えば、100 mg/hr から 50 mg/hr へと）50%に減じた輸注速度でリツキサン投与を再開してよい。対症療法としては、ジフェンヒドラミン及びアセトアミノフェンが推奨される。気管支拡張剤や生理食塩液の静注を追加してもよい。

生命を脅かす程度でない過敏反応の場合、殆どの患者が、規定コース（用法・用量 –DOSAGE and ADMINISTRATION–の項参照）の投与を完了している。投与中に生じる過敏反応に対して直ちに使用できるように、エピネフリン、抗ヒスタミン剤、グルココルチコイドを治療薬として備えておくこと（警告–WARNING–、高度な輸注反応の管理–Management of sever infusion reactions–、及び心血管系–Cardiovascular、及び有害反応–ADVERSE REACTIONS–参照）。

心血管系– Cardiovascular –

重篤なあるいは生命を脅かす不整脈が発現した場合には本剤の投与を中断すること。臨床的に注意を要する不整脈を発現した患者については、本剤の投与中、及びその後の本剤投与に当たっても心臓モニタリングを行うこと。不整脈や狭心症等の心障害を合併する患者については、リツキサンによる治療中にこれらの症状が再発していることから、投与期間中及び投与終了直後に十分観察すること。

腎臓 –Renal- (枠付警告: 腫瘍崩壊症候群–BOXED WARNINGS: Tumor Lysis Symdrome [TLS] –及び有害反応 –ADVERSE REACTIONS–参照)

血液腫瘍にリツキサンを使用した場合、透析を必要とする急性腎不全を含む重篤な腎障害が出現し、幾例かの患者は死の転帰をとっている。腎毒性は、血液中に腫瘍細胞が多い (25,000/mm³)

患者や腫瘍量の多い患者であって、腫瘍崩壊症候群をきたした患者、あるいは臨床試験中にリツキサンがシスプラチンと同時に投与された NHL 患者に出現している。

シスプラチンとリツキサンの併用は、承認されている治療レジメンではない。この併用療法を臨床試験として検討する場合には、特別に注意を払うべきであり、患者に腎不全の兆候が出現していないかどうか綿密にモニターすべきである。血清中のクレアチニンが上昇した場合や尿量減少の兆候を認めた場合には、リツキサンを中止すべきである。

重篤な皮膚粘膜反応 –Severe Mucocutaneous Reactions – (枠付警告 –BOXED WARNINGS– 参照)

リツキサンの投与を受けた患者に皮膚粘膜反応が出現し、幾例かが死亡したという報告がある。それらの報告には、腫瘍随伴性天疱瘡（腫瘍患者に稀に見られる症状）¹⁹、 スチーブンス・ジョンソン症候群、苔癬様皮膚炎、水疱性皮膚炎、中毒性皮膚壊死症が含まれている。これらの報告に見られる症状発現時期は、リツキサンの投与から起算して 1 週間後から 13 週間後と広範に亘っている。

重篤な皮膚粘膜反応が出現した患者に対しては、更なるリツキサンの投与を行わず、適切な医学的評価を行うべきである。皮膚の生検は、皮膚粘膜反応間の鑑別に有用であり、治療法選択に役立つ可能性がある。これらの皮膚粘膜反応出現症例に対するリツキサンの再投与に関する安全性は明らかでない。

関節リウマチにおけるメトトレキサート以外の生物学的製剤及び DMARD 類との併用 – Concomitant use with biologic agents and DMARDs other than methotrexate in RA –

リツキシマブによる治療により、末梢血液中の B 細胞が減少した患者に対するメトトレキサート以外の生物学的製剤又は DMARD 類との同時使用に関する安全性については、限られたデータしかない。生物学的製剤及び／又は DMARD 類が同時に使用される場合には、感染症の兆候について綿密に観察すべきである。

腸の閉塞及び穿孔 –Bowel Obstruction and Perforation –

DLBCL に対する化学療法との併用に際して、腹部痛、腸閉塞及び腸穿孔が観察され、幾例かの患者は死の転帰をとっている。市販後調査においては、低悪性度又はろ胞性リンパ腫と DLBCL の双方に出現している。胃腸管穿孔出現までの平均日数は 6 日（範囲: 1~77 日）であった。特に、治療初期に腹部通を訴える患者については、迅速に十分な診断を行い、適切な治療を講じるべきである。

事前注意 –PRECAUTIONS–

患者への情報提供 – Information for Patients –

患者へは、リツキサン®の患者用情報リーフレットを提供し、リツキサンの投与に先立ってそれを読む機会を与えるべきである。活動性の感染症を有する患者へリツキサンを投与する場合には、注意が必要となるため、患者の健康状態を来院の都度評価することが重要である。また、患者用情報リーフレットを読んだ患者からの疑問点に関しては、十分話し合うことが重要である。

臨床検査値のモニタリング–Laboratory Monitoring–

リツキサンは、(腫瘍と正常を問わず) CD20 陽性細胞の全てを標的とするため、リツキサンを投与した全ての患者について全血球検査 (CBC)、血小板数検査を一定の間隔で実施すべきであり、血球減少症を来した患者に関してはより頻繁に検査すべきである (有害反応 –ADVERSE REACTIONS-参照)。リツキサンに起因する血球減少症の持続は、治療期間よりも長期に及ぶ。

薬物/臨床検査の相互作用 –Drug/Laboratory Interactions–

リツキサンに関して薬物相互作用に関する公式の研究は実施されていない。しかしながら、シスプラチンとの併用投与による臨床試験において、腎毒性が観察されている (警告, 腎臓 –WARNING, Renal-参照)。RA を対象とした臨床試験において、メトトレキサート又はシクロホスファミドとの併用は、リツキシマブの薬物動態に変化を与えなかった。

免疫応答– Immunization–

リツキサン投与後における生ワクチン接種の安全性については検討していないため、生ワクチン接種は推奨しない。また、ワクチン接種に対する一次性 (primary) 又は既往性の体液性反応 (anamnestic humoral response) が惹起されるか否かについては、現在、試験中である。

関節リウマチ患者にリツキサンを使用しようとしている内科医は、患者の予防接種状況を再吟味し、投与に先立ち the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) における感染症予防のための非生ワクチンの成人への予防接種ガイドラインに従うべきである。

NHL 患者に対しては、primary 及び/又は booster の予防接種のベネフィットと、リツキサンの治療時期開始の遅れによるリスクとの比較のもとに判断すべきである。

TNF 拮抗剤に適切に反応していない患者以外の RA 患者に対する使用 –Use in patients with RA who had no prior inadequate response to TNF antagonists–

リツキサンに関しては、非生物学的製剤である DMARD 類へ十分な反応を示さなかった RA 患者を対象として、よく管理された 2 種類の試験が実施されているが、リスク・ベネフィットに関する評価はまだ確立していないため、TNF 拮抗剤の 1 種類以上に適切な反応を示さなかった患者以外の患者に対するリツキサンの使用は推奨されない (臨床試験、関節リウマチ-CLINICAL STUDIES, Rheumatoid Arthritis-参照)。

RA 患者に対する再投与–Retreatment in patients with RA–

RA 患者に対する再投与の安全性及び有効性に関しては、よく管理された臨床試験が実施されていない。管理されていない臨床試験においては、限られた患者が 2~5 コース (2 回投与/コース) の投与を受けている。RA を対象とした臨床試験においては、殆どの患者が前コースの観察期間である 24 週間を経た後に再投与を受けており、16 週経過前に投与された患者はいない。

がん原性, 変異原性, 生殖への影響– Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility –

リツキサンのがん原性を評価するための長期投与動物試験は実施されていない。変異原性を評価

する試験や雌雄の生殖能への影響を検討する試験も完了していない。妊娠の可能性のある女性では、リツキシサンの投与中及び投与後 12 ヶ月まで有効な避妊法を使用すること。

妊婦への投与— Pregnancy Category C —

妊娠カニクイザルを用いて胚・胎児発生への影響に関する試験が実施された。リツキシマブは、妊娠初期（器官形成期；交尾 20～50 日後）に、交尾から起算して 20, 21 及び 22 日後に 15, 37.5 又は 75 mg/kg/日の投与量、その後更に、29, 36, 43 及び 50 日後に 20, 50 又は 100 mg/kg/週の投与量で静脈内投与された。100 mg/kg/週の投与量は、AUC にしてヒト 2g 投与時の 0.8 倍の薬剤暴露となる。リツキシマブはサルの子宮内を通過したが、本試験条件下にて催奇形成は認められなかった。

催奇形成以外の作用：上述した肺・胎児発生への影響に関する試験において、リツキシマブを投与した母体における胎児リンパ組織中の B 細胞の減少が観察された。

引き続いて実施されたカニクイザルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において発生毒性の発現、並びに子宮内でリツキシマブに暴露された新生児について、B 細胞及び免疫機能の回復が検討された。

リツキシマブは妊娠初期（交尾 20 日後）から授乳期（分娩 28 日後）まで投与された。このように長期間投与するとリツキシマブに対する抗体が出現する可能性があるため、動物は 3 セットの投与期間で試験された。第一番目のセットは、交尾 20 日後から分娩、そして分娩 28 日後（～25 週）までリツキシマブ（20 又は 100 mg/kg/週）が投与された。第二番目のセットでは、交尾 50 日後から交尾 76 日後（8 週）まで、また、第三番目のセットでは交尾 76 日後から分娩、そして分娩後 28 日後（～8 週）まで、それぞれリツキシマブ（20 又は 100 mg/kg/週）が投与された。これらの各投与期間、最初の 3 日間は 15 又は 75 mg/kg/日が投与された。20 又は 100 mg/kg/週のリツキシマブが投与された母体からの出生児には、B 細胞の減少及び免疫抑制が認められたが、出生後 6 ヶ月以内には正常値及び正常な機能に回復した。

しかしながら、ヒトにおいて適切かつよく管理された試験は実施されていない。動物による生殖・発生試験は必ずしもヒトにおける反応を予測できるとは限らないため、妊婦に対しては、ベネフィットが胎児に対するリスクを上回ると判断される場合のみ投与すること。

授乳婦への投与— Nursing Mothers —

リツキシサンは、授乳中のカニクイザルの乳中に排泄される。リツキシサンがヒトの母乳中に排出されるかどうかは分かっていない。ヒト IgG はヒト母乳中に分泌されるが、乳児における吸収や免疫抑制の可能性については未知であることから、少なくとも本剤が血液中に検出されなくなるまでは授乳を中断するよう指導すること（臨床薬理-CLINICAL Pharmacology-の項参照）。

小児への投与— Pediatric use —

小児におけるリツキシサン投与の安全性、有効性は確立していない。

高齢者への投与— Geriatric use —

3種類のDLBCLを対象とした実薬対照のランダム化試験において、927例の患者が化学療法との併用下にリツキサンの投与を受けた。これらのうち396例（43%）は65歳以上であり、123例は75歳以上であった。これらの高齢者と若い患者との間に有効性の差は認められなかった。しかしながら、高齢者には、主として上室性不整脈などの心臓系の有害事象や、肺炎など重篤な肺臓系の有害事象がしばしば認められた。

リツキサン単剤の臨床試験に登録された331例の低悪性度又はろ胞性リンパ腫患者のうち、24%が65から75歳であり、5%が75歳以上であった。これらの高齢者と若い患者との間に安全性及び有効性の差は認められなかった。

RA対象臨床第III相試験に参加した517例の患者のうち、16%が65～75歳の患者であり、2%が75歳以上であった。リツキサンのACR20への奏効率は、高齢患者（65歳以上）と若年患者（65歳未満）の間で差が無かった（それぞれ、53%対51%）。有害反応の発現率、重篤度及び種類に関しても、高齢患者と若年患者間で差が無かった。

有害反応—ADVERSE REACTIONS—

臨床試験は、幅広く異なった条件下で実施されるため、ある薬剤に関する臨床試験で観察された有害反応を他の薬剤に関する臨床試験で観察された発現率と比較することはできない。また、実地治療における有害反応発現率を反映したものとはならない。しかしながら、臨床試験における薬物有害反応情報は薬剤に関連した有害反応の識別や大まかな発現率を知る基準となる。

時には致死経過をとる重篤な有害反応として、重篤又は致死の輸注反応、腫瘍崩壊症候群、重篤な皮膚粘膜反応、劇症肝炎を伴うB型肝炎再燃、その他のウイルス感染、過敏反応、心性不整脈、腎毒性、腸閉塞及び穿孔が、リツキサンを投与された患者に報告されている（枠付警告—BOXED WARNINGS—及び警告—WARNINGS—参照）。

非ホジキンリンパ腫患者における有害反応—Adverse Reactions in Patients with Non-Hodgkin's lymphoma—

リツキサンに関する包括的な安全性データベースは、1,283例のリツキサン単独又は化学療法との併用による非ホジキンリンパ腫患者を対象とした臨床試験データに基づいている。更なる安全性情報は安全性に関する市販後調査の成績に基づいている。最もよく認められた有害反応は、輸注反応であった（下記の輸注反応—INFUSION REACTIONS—参照）。

輸注反応 —Infusion Reaction —（枠内警告—BOXED WARNINGS—及び警告—WARNINGS—参照）

軽度～中等度の発熱、悪寒／戦慄などの輸注反応が、最初のリツキサン投与に際して大多数の患者に発現している。その他のよくみられる輸注反応としては、悪心、そう痒、血管浮腫、倦怠感、低血圧、頭痛、気管支痙攣、喉頭刺激感、鼻炎、蕁麻疹、発疹、嘔吐、筋肉痛、めまい及び高血圧が挙げられる。これらの反応は、通常、最初のリツキサン投与の輸注開始30～120分以内に出現し、リツキサンの投与速度を低下するか中止し、支持療法（ジフェンヒドラミン、アセトアミ

ノフェン、生理食塩水の静注、及び昇圧剤)を施行することにより改善する。輸注反応発現率は、最初の輸注時が最も高く(77%)その後の輸注時には低下する(第4回目の投与時30%、第8回目の投与時14%)。静注部位における疼痛は、5%未満の患者で報告されている。

感染症—Infectious Events—(警告: 劇症肝炎を伴う B 型肝炎の再燃及び他のウイルス感染症—WARNINGS: Hepatitis B Reactivation with Related Fulminant Hepatitis and Other Viral Infections—参照)

リツキサンにより B 細胞の減少が 70~80%の NHL 患者に認められ、少数の患者においては血清免疫グロブリンの低下に影響していた。リンパ球減少の持続期間中央値は、14 日(範囲: 1~588 日)であった。感染症関連事象は 31%の患者に出現し、19%が細菌感染、10%がウイルス感染、1%が真菌感染、6%が原因菌不明であった。一人の患者が複数の感染症を生じており、感染症発現率はその和となっていない。敗血症など grade 3 又は 4 の重篤な感染症は 2%の患者に発現した。

血液学的事象—Hematological Events—

Grade 3 及び 4 の血球減少症が、リツキサンを投与された患者の 48%に報告されており、リンパ球減少(40%)、好中球減少(6%)、白血球減少(4%)、貧血(3%)及び血小板減少(2%)であった。リンパ球減少症の持続期間中央値は 14 日(範囲: 1~588 日)、好中球減少症のそれは 13 日(範囲: 2~116 日)であった。一時的な再生不良性貧血(純赤血球形成不良)が 1 例、溶血性貧血が、リツキサン投与後に、2 例報告されている。

肺臓関連事象—Pulmonary Events—

臨床試験において 135 例(38%)の患者に肺臓関連事象が出現した。最も多く認められた呼吸器系事象は、咳の増加、鼻炎、気管支痙攣、呼吸困難及び副鼻腔炎であった。臨床試験及び市販後調査において、少数例ながら、リツキサン輸注の 6 ヶ月後までに閉塞性細気管支炎の発現、及び、リツキサン輸注の 3 月後までに肺炎(含間質性肺炎)の発現が認められ、死の転帰をとった例も報告されている。肺炎及び閉塞性細気管支炎を発症した患者に対するリツキサンの再投与又は継続投与に関連した安全性情報はない。

免疫原性—Immunogenicity—

アッセイによる抗体出現率は、アッセイ方法の特異性と感受性に強く依存する。また、測定検体の取り扱い方法、併用薬剤、及び背景疾患などの影響も受ける。従って、抗リツキサン抗体の出現率を他の薬剤に対する抗体の出現率と比較しても、誤った解釈をもたらす。

低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした臨床試験でリツキサン単剤の投与を受けた患者において、ヒト抗キメラ抗体(HACA)が 356 例中 4 例(1.1%)に認められ、そのうちの 3 例においては臨床効果が認められた。これらのデータは、ELISA 法(検出限界=7 ng/mL)で検出されたものであり、リツキサンに対する抗体が陽性であったと解釈される患者割合を反映している。

再発又は治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対するリツキサンの単

独投与ーSingle Agent RITUXAN for Relapsed or Refractory, Low-grade or Follicular, CD20-Positive, B-Cell, NHLー

被験者は、年齢が 22～81 歳、60%が男性、93%がカフカス系、1%がアフリカ系、2%がヒスパニック系、2%がアジア系、2%がその他人種であった。表 6 は最も普遍的で有害事象及び grade 3 及び grade 4 の有害事象を記載している。

表 6

リツキサン単独投与を受けた再発又は治療抵抗性低悪性度又はろ胞性 NHL 患者
の 5%以上に出現した有害事象 (N=356) ^{a,b}

	全 grade (%)	Grade 3 及び 4 (%)
全有害事象	99	57
一般的全身障害	86	10
発熱	53	1
悪寒	33	3
感染症	31	4
倦怠感	26	1
頭痛	19	1
腹痛	14	1
疼痛	12	1
背部痛	10	1
喉頭刺激感	9	0
顔面紅潮	5	0
心・血管系	25	3
低血圧	10	1
高血圧	6	1
消化器系	37	2
悪心	23	1
下痢	10	1
嘔吐	10	1
血液・リンパ液系	67	48
リンパ球減少症	48	40
白血球減少症	14	4
好中球減少症	14	6
血小板減少症	12	2
貧血	8	3
代謝・栄養系障害	38	3
血管浮腫	11	1
高血糖	9	1
末梢浮腫	8	0
LDH 上昇	7	0
筋骨格系	26	3
筋肉痛	10	1
関節痛	10	1
神経系	32	1
めまい	10	1
不安	5	1
呼吸器系	38	4
咳の増加	13	1
鼻炎	12	1
気管支痙攣	8	1
呼吸困難	7	1

	全 grade (%)	Grade 3 及び 4 (%)
副鼻腔炎	6	0
皮膚及び付属器系	44	2
盗汗	15	1
湿疹	15	1
そう痒	14	1
蕁麻疹	8	1

a リツキサン投与 12 ヶ月後までの間に発現した有害事象

b 有害事象の grade 分類は、NCI-CTC の判定基準²⁰による。

有害事象の増加に関連するリスク・ファクター—Risk Factors Associated with increased Rates of Adverse Events—

リツキサンの週 1 回 8 回投与においては grade 3 及び 4 の有害事象発現率が高かった¹⁵。週 1 回 8 回投与の場合と週 1 回 4 回投与の場合の全有害事象は、それぞれ 70%と 57%であった。リツキサンが再投与された患者における grade 3 及び 4 の有害事象発現率は、初回投与時と同じであった（それぞれ 58%対 57%）。bulky 病変（10 cm 以上）を有する患者（N=39）においては bulky 病変（10 cm 以上）を有さない患者（N=195）に比べて腹痛、貧血、呼吸困難、低血圧及び好中球減少症など臨床的に意味の有る有害事象の発現率が高かった。

び慢性大細胞型非ホジキンリンパ腫に対する化学療法剤とリツキサンの併用 —RITUXAN in Combination with Chemotherapy for DLBCL-

特に註釈しない限り、DLBCL に関する有害事象は、3 種類の実薬対照ランダム化試験、(化学療法とリツキサンの併用療法施行群 927 例、化学療法のみ施行群 802 例) の成績に基づいて記述した。詳細な安全性データ収集は、主として、grade 3 及び 4 の有害事象、ならびに重篤な有害事象に限った。

試験参加集団は 18～92 歳、男性 55%であり、人種に関しては臨床試験 1 (臨床試験 -CLINICAL STUDY- の項 参照) のみについて収集されたが、カフカス系が 90%、アフリカ系アメリカ人が 5%、ヒスパニック系が 3%、その他の人種 2%であった。患者にはリツキサン 375 mg/m² が 4 回～8 回投与された。

60 歳以上を対象に実施された R-CHOP 療法と CHOP 療法の比較臨床試験において、重篤度に拘らず高頻度（5%以上）に認められた有害事象は、心臓障害（29%対 21%）、発熱（56%対 46%）、悪寒（13%対 4%）及び肺障害（31%対 24%）であった。3 種類の臨床試験のうち 1 種類（臨床試験 2）において心臓障害が詳細に検討されているが、上室性不整脈又は頻脈が R-CHOP 療法と CHOP 療法にそれぞれ 4.5%と 1.0%出現し、両治療間に差が最も大きかった。

R-CHOP 療法 対 CHOP 療法の臨床試験における grade 3 又は grade 4 の有害事象として、血小板減少症（9%対 7%）及び肺障害（6%対 3%）が報告されている。その他の重篤な有害事象として、R-CHOP 療法を受けた患者にウイルス感染症、好中球減少症及び貧血が多く報告されている。

市販後調査報告－Post-Marketing Reports－

リツキサン承認後に以下のような有害反応が判明している。これらの反応は、自発的に報告されたものであり、母集団のサイズが特定されていないため、発現頻度及びリツキサンとの関連性について、常に信頼性ある推定を行うことは不可能である。る有害事象をラベルに記載するための判断基準は、(1)反応の重篤性、(2)報告された頻度、(3)リツキサンとの関連性の強さである。

血液: 遷延性の汎血球減少、骨髓低形成、遅発性好中球減少症、**Waldenstrom** マクログロブリン血症における高粘度症候群

心臓: 致死性心障害

免疫／自己免疫学的有害事象: ブドウ膜炎、視神経炎、全身性脈管炎、胸膜炎、エリテマトーデス様症候群、血清病、多関節性関節炎、湿疹を伴う脈管炎

感染症: HIV 関連リンパ腫における致命的感染症の増加

皮膚: 重篤な皮膚粘膜症候群

消化管: 腸閉塞、腸穿孔

関節リウマチ患者における有害事象－Adverse Reactions in Patients with Rheumatoid Arthritis－

RA 患者に認められた有害事象のタイプは、概して非ホジキンリンパ腫患者に認められているタイプに類似していた（警告の事前注意－WARNINGS, PRECAUTIONS－及び有害事象のその他のセクション－other sections under ADVERSE REACTIONS－参照）。本適応症において留意すべき安全性情報を以下に掲載した。

記載されている発現率は、臨床第 II 相試験及び臨床第 III 相試験でリツキサン（2×2,000 mg）＋メトトレキサートが投与された患者と偽薬＋メトトレキサートが投与された患者の合計 938 例のデータに基づいている。

表 7

RA 患者対象試験の観察期間 24 週間までにおいて 2%以上の患者に出現し、かつ偽薬群に比べて 1%を超えて多く発現した有害事象*の全て（プールしたデータ）

	偽薬＋メトトレキサート N=398 n (%)	リツキサン＋メトトレキサート N=540 n (%)
上腹部痛	4 (1)	11 (2)
不安	5 (1)	9 (2)
関節痛	14 (4)	31 (6)
倦怠感	1 (<1)	9 (2)
悪寒	9 (2)	16 (3)
消化不良	3 (<1)	16 (3)
高コレステロール血症	1 (<1)	9 (2)

高血圧	21(5)	43 (8)
偏頭痛	2 (<1)	9 (2)
悪心	19 (5)	41 (8)
知覚障害	3 (<1)	12 (2)
そう痒	5 (1)	26 (5)
発熱	8 (2)	27 (5)
鼻炎	6 (2)	14 (3)
喉頭刺激感	0 (0)	11 (2)
上気道感染症	23 (6)	37 (7)
蕁麻疹	3 (<1)	12 (2)

*MedDRA によりコード化している。

輸注反応－Infusion Reactions－

偽薬を対照としたリツキサンの RA 対象試験において、リツキサンが投与された患者の第 1 回目のリツキサン輸注中ないし輸注開始後 24 時間以内の有害事象発現率は 32%であり、偽薬が投与された患者の偽薬投与中ないし投与 24 時間以内の有害事象発現率は 23%であった。

第 2 回目の投与後 24 時間までの有害事象発現割合は、リツキサン投与患者と偽薬投与患者それぞれ 11%と 13%に減少した。第 1 回目の投与時に急性の輸注反応（発熱、悪寒、戦慄、そう痒、蕁麻疹/湿疹、血管浮腫、くしゃみ、喉頭刺激感、咳、及び/又は気管支痙攣などの症状が高血圧又は低血圧を伴い、又は伴わず出現）を発現した患者の割合は、リツキサン投与患者で 27%、偽薬投与患者で 19%であった。第 2 回目の投与時のこれらの急性輸注反応発現割合は、リツキサン投与患者の 9%、偽薬投与患者の 11%に認められた。重篤な急性輸注反応は、リツキサン投与患者、偽薬投与患者共に 1%未満であった。第 1 コースの投与において、投与の調節（投与中止、投与速度の低下又は中断）を必要とした急性輸注反応は、リツキサン投与患者の 10%、偽薬投与患者の 2%に認められた。急性輸注反応は、第 2 コース目以降減少した。リツキサンの投与開始前にグルココルチコイドを静注すると反応の頻度と程度が低減した。しかしながら、経口投与によるグルココルチコイドの急性輸注反応の防止効果は明らかでなかった。臨床試験においては、アセトアミノフェンと抗ヒスタミン剤も、リツキサンの投与に先立って、投与された。

感染症－Infections－

RA を対象とした臨床試験で、リツキサン投与患者の 39%、偽薬投与患者の 34%が何らかの感染症を発現した。最も多く認められた感染症は、鼻咽頭炎、上気道感染症、尿路感染症、気管支炎及び副鼻腔炎であった。リツキサン投与患者が偽薬投与患者より 1%以上高い発現率を示した感染症は、上気道感染症（リツキサン投与患者 7%、偽薬投与患者 6%）と鼻炎（リツキサン投与患者 3%、偽薬投与患者 2%）のみであった。

重篤な感染症は、リツキサン投与患者の 2%、偽薬投与患者の 1%に認められた。リツキサン単剤投与により 1 例の致命的感染症（気管支肺炎）が、RA 対象臨床第 II 相試験における 24 週間の観察期間中に出現した。

心臓系有害事象－Cardiac Events－

RA 対象臨床試験の二重盲検部分における重篤な心血管系有害事象の発現率は、リツキサン投与患者 1.7%、偽薬投与患者 1.3%であった。RA 対象臨床試験の二重盲検期間においてリツキサン投与患者の 3 例 (3/769=0.4%) が、心血管系の有害事象で死亡したが、偽薬投与患者には死亡例はなかった(0/389)。

RA 患者は一般人に比し、心血管系有害事象の発現リスクが高いため、RA 患者にリツキサンを投与する場合、輸注期間中は心臓系の有害事象の発現を十分モニターするべきである。また、重篤又は生命を脅かす心臓系有害事象が出現した場合にはリツキサンの投与を中止すべきである。

免疫原性－Immunogenicity－

RA 患者 990 例中 54 例 (5%) に HACA 陽性が観察された。これらの殆どは 24 週後までに陽性となったが、第 1 コースの後、16 週目又は 24 週以降に陽性となった患者もいた。また、リツキサン投与の第 2 コース後に陽性となった患者もいた。HACA が出現した患者にリツキサンを再投与した際の有効性と安全性に関しては限られたデータしかない。HACA 陽性であった 10 例の患者のうち 1 例にリツキサンを再投与した際に重篤な急性の輸注反応（気管支痙攣）が出現した。リツキシマブ投与による HACA 出現の臨床的意義は明らかでない。

過量投与－OVERDOSAGE－

ヒトの臨床試験において過量投与の検討は行っていない。増量法による単回投与試験では、500 mg/m²までの投与量が試験されている¹⁰。

用法・用量－DOSE AND ADMINISTRATION－

再発又は治療抵抗性低悪性度又はろ胞性 CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 –Relapsed or Refractory, Low-grade or Follicular, CD20-Positive, B-Cell, Non-Hodgkin's Lymphoma－

リツキサンの推奨用量・用法は、1 回 375 mg/m²を週 1 回 4 回又は 8 回静脈内へ輸注する。

再投与による治療－Retreatment Therapy－

リツキサンの推奨推奨用量・用法は、先行リツキサン治療が奏効し再燃した患者に対して 1 回 375 mg/m²を週 1 回 4 回、静脈内へ輸注する。現時点では、2 コース以上の再投与データは限られている。

び慢性大細胞型 B-NHL－Diffuse Large B-Cell NHL－

リツキサンの推奨推奨用量・用法は、1 回 375 mg/m²を化学療法の各サイクル開始日に静脈内へ輸注する。但し、投与は 8 回までとする。

関節リウマチ－Rheumatoid Arthritis－

1 回 1,000 mg を 2 週間の間隔をあけ 2 回静脈内へ輸注する。輸注反応の出現頻度と程度を低減するために、メチルプレドニゾン換算 100 mg のグルココルチコイドをリツキサンの各輸注開始の

30 分前に静注することが推奨される。再投与の安全性と有効性に関してはよく管理された臨床試験にて確立したものはない（予防的措置、RA 患者に対する再投与 -PRECAUTIONS, Retreatment in patients with RA- 参照）。

ゼヴァリン治療レジメンの構成要素としてのリツキサン—RITUXAN as a Component of Zevalin® (Ibritumomab Tiuxetan) Therapeutic Regimen—

ゼヴァリン治療レジメンの構成要素として、リツキサン 250 mg/m²が、インジウム-111 (In-111) -ゼヴァリン及びイットリウム-90 (Y-90) -ゼヴァリンを投与する前 4 時間以内に輸注されるべきである。リツキサンと In-111-ゼヴァリンは、リツキサンと Y-90-ゼヴァリンの投与の 7～9 日前に投与されるべきである。ゼヴァリン治療レジメンに関する詳細な情報はゼヴァリンの添付文書を参照すること。

リツキサンは、外来で投与してもよい。輸注以外の静注 (push 又は bolus) にて投与しないこと（投与 -Administration- 参照）。

投与に際しての説明— Instructions for Administration —

輸注用の溶液の調製方法— Preparation for Administration —

調製に際しては無菌手法を用いること。リツキサンの必要量を取り出し、局方 (USP) 0.9%塩化ナトリウム液又は局方 (USP) 5%ブドウ糖液を含む輸注用バッグに、リツキサン最終濃度が 1～4 mg/mL になるように希釈調製し、輸注用バッグを穏やかに反転して溶液を混合する。バイアルに残った未使用分は廃棄する。輸注用バッグ中の溶液について微粒子や変色が無いことを投与前に目視にて点検する。

輸注用リツキサン溶液は、2°C～8°C (36～46°F) で 24 時間安定であり、更に、室温で 24 時間安定である。しかしながら、リツキサン溶液は防腐剤を含んでいないので、希釈した溶液は、冷蔵庫 (2°C～8°C) 中で保管すること。ポリ塩化ビニルやポリエチレン製の輸注用バッグとリツキサンとの間に相互作用は認められていない。

投与方法— Administration —単純静注 (Push や Bolus) しないこと。

輸注反応及び過敏反応が起こる場合がある（枠付警告-BOXED WARNING、警告-WARNINGS 及び有害事象-AVERSE REACTIONS-参照）。リツキサンの各回投与前に、アセトアミノフェンとジフェンドヒドラミンによるプレメディケーションを行うこと。プレメディケーションにより輸注反応の発現を減弱できる。リツキサン投与中に一過性の低血圧が起こる場合があるので、投与 12 時間前には降圧剤の投薬を控えること。

初回投与：輸注用リツキサン溶液は、初速度 50mg/hr で静脈内に輸注すること。リツキサンを他の薬剤で希釈したり混合したりしないこと。過敏反応や輸注反応が発現しない場合には、輸注速度を 30 分毎に 50 mg/hr ずつ、最大で 400 mg/hr まで上げることができる。もし過敏反応（非 IgE 介在性）や輸注反応が発生した場合には、一時的に輸注の速度を下げるか、輸注を中断すること（枠付警告-BOXED WARNINGS 及び警告 WARNINGS の項参照）。患者の症状が改善した場

合、輸注中断時の半分の速度で投与を再開することができる。

その後の投与：初回投与時に患者が耐えられることが判ったならば、2 回目以降の投与に際しては、初速度を 100 mg/hr で開始し、30 分毎に 100 mg/hr、忍容性に応じて最大 400 mg/hr まで上げることができる。初回投与時に患者が耐えられなかった場合は、初回投与のガイドラインに従うこと。

安定性及び保管– Stability and Storage –

リツキサンのバイアルは 2°C～8°C (36～46°F) で安定である。包装箱に記載された有効期限を過ぎたものは使用しないこと。また、バイアルは直射日光を避けること。凍結や振動しないこと。希釈したリツキサン液の安定性と貯蔵方法については、“輸注溶液の調整法–Preparation for Administration–” の項を参照のこと。

供給形態– HOW SUPPLIED –

リツキサンは、100mg と 500mg の 2 用量の単回使用無菌バイアルとして供給されており、防腐剤は使用されていない。包装単位は、以下の 2 種類である。

100 mg カートン：10 mL バイアル×1 (リツキサン 10 mg/mL) NDC 50242-051-21

500 mg カートン：50 mL バイアル×1 (リツキサン 10 mg/mL) NDC 50242-053-06

参考文献– REFERENCES –

- 1) Valentine MA, Meier KE, Rossie S, et al. Phosphorylation of the CD20 phosphoprotein in resting B lymphocytes. *J Biol Chem* 1989 264(19): 11282—11287.
- 2) Einfeld DA, Brown JP, Valentine MA, et al. Molecular cloning of the human B cell CD20 receptor predicts a hydrophobic protein with multiple transmembrane domains. *EMBO J* 1988;7(3):711-717.
- 3) Anderson KC, Bates MP, Slaughenhaupt BL, et al. Expression of human B cell-associated antigens on leukemias and lymphomas: A model of human B cell differentiation. *Blood* 1984;63(6):1424-1433.
- 4) Tedder TF, Boyd AW, Freedman AS, et al. The B cell surface molecule B1 is functionally linked with B-cell activation and differentiation. *J Immunol* 1985;135(2):973-9.
- 5) Tedder TF, Zhou LJ, Bell PD, et al. The CD20 surface molecule of B lymphocytes functions as a calcium channel. *J Cell Biochem* 1990;14D:195.
- 6) Press OW, Applebaum F, Ledbetter JA, Martin PJ, Zarling J, Kidd P, et al. Monoclonal antibody 1F5 (anti-CD20) serotherapy of human B-cell lymphomas. *Blood* 1987;69(2):584-91.
- 7) Dorner T, Rümster G. The role of B-cells in rheumatoid arthritis: mechanisms and therapeutic targets. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:246-52.
- 8) Reff ME, Carner C, Chambers KS, Chinn PC, Leonard JE, Raab R, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood*

- 1994;83(2):435-45.
- 9) Demidem A, Lam T, Alas S, Hariharan K, Hanna N, and Bonavida B. Chimeric anti-CD20 (IDEC-C2B8) monoclonal antibody sensitizes a B cell lymphoma cell line to cell killing by cytotoxic drugs. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals* 1997;12(3):177-86.
 - 10) Maloney DG, Liles TM, Czerwinski C, Waldichuk J, Rosenberg J, Grillo-López A, et al. Phase I clinical trial using escalating single dose infusion of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8) in patients with recurrent B-cell lymphoma. *Blood* 1994;84(8):2457-66.
 - 11) Berinstein NL, Grillo-López AJ, White CA, Bence-Bruckler I, Maloney D, Czuczman M, et al. Association of serum Rituximab (IDEC-C2B8) concentration and anti-tumor response in the treatment of recurrent low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Annals of Oncology* 1998;9:995-1001.
 - 12) Maloney DG, Grillo-López AJ, Bodkin D, White CA, Liles T-M, Royston I, et al. IDEC-C2B8: Results of a phase I multiple-dose trial in patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1997;15(10):3266-74.
 - 13) Maloney DG, Grillo-López AJ, White CA, Bodkin D, Schilder RJ, Neidhart JA, et al. IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997;90(6):2188-95.
 - 14) McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998;16(8):2825-33.
 - 15) Piro LD, White CA, Grillo-López AJ, Janakiraman N, Saven A, Beck TM, et al. Extended Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) therapy for relapsed or refractory low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Annals of Oncology* 1999;10:655-61.
 - 16) Data on file.
 - 17) Davis TA, White CA, Grillo-López AJ, et al. Single-agent monoclonal antibody efficacy in bulky non-Hodgkin's lymphoma: results of a phase II trial of rituximab. *J Clin Oncol*. 1999;17:1851-7.
 - 18) Davis TA, Grillo-López AJ, White CA, McLaughlin P, Czuczman MS, Link BK, Maloney DG, Weaver RL, Rosenberg J, Levy R. Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of re-treatment. *J Clin Oncol* 2000;18(17):3135-43.
 - 19) Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, Korman NJ, Jabs DA, Kory M, Izumi H, Ratrie H, Mutasim D, Ariss-Abdo L, Labib RS. Paraneoplastic Pemphigus, an autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *NEJM* 1990;323(25):1729-35.
 - 20) National Institutes of Health (US), National Cancer Institute. Common Toxicity Criteria. [Bethesda, MD.] : National Institutes of Health, National Cancer Institute; c1998;73p.

Biogen idec Inc.と Genentch Inc.の協同販売
RITUXAN® (Rituximab)
製造: Genentch Inc. 1DNA Way South SanFrancisco CA 94080-4990
714413、LJ1240, 4835500

1.6.2 Core Data Sheet

Core Data Sheet 1.9

January 10, 2005

MabThera® / Rituxan®

Rituximab

Antineoplastic agent

1. PHARMACEUTICAL FORM

MabThera/Rituxan is a clear, colorless liquid supplied in sterile, preservative-free, nonpyrogenic single-dose vials.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Active ingredient: rituximab

Vials contain 100 mg/10 mL and 500 mg/50 mL

3. CLINICAL PARTICULARS

3.1 Therapeutic Indications

MabThera/Rituxan is indicated for the treatment of

- patients with relapsed or chemoresistant low-grade or follicular, CD20-positive, B-cell non-Hodgkin's lymphoma [13, 15, 16, 30];
- previously untreated patients with stage III-IV follicular lymphoma in combination with CVP chemotherapy [65];
- patients with CD20-positive diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma in combination with CHOP chemotherapy [31, 61].

3.2 Dosage and Method of Administration

3.2.1 Standard Dosage

MabThera/Rituxan should be administered as an IV infusion through a dedicated line. Premedication consisting of an analgesic/antipyretic (e.g. paracetamol) and an antihistaminic drug (e.g. diphenhydramine) should always be administered before each infusion of MabThera/Rituxan [30, 32]. Premedication with corticosteroids should also be considered if MabThera/Rituxan is not given in combination with CHOP chemotherapy (see subsection below: Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma) [32].

3.2.1.1 Low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma

Initial treatment

The recommended dosage of MabThera/Rituxan used as monotherapy for adult patients is 375 mg/m² body surface area, administered as an IV infusion (see infusion rate section 3.2.1.3) once weekly for 4 weeks [13, 15, 16, 30]. The recommended dosage of MabThera in combination with CVP (cyclophosphamide, vincristine and prednisolone)

chemotherapy is 375 mg/m² body surface area for 8 cycles (21 days/cycle), administered on day 1 of each chemotherapy cycle after IV administration of the corticosteroid component of CVP [65].

Re-treatment following relapse

Patients who have responded to MabThera/Rituxan initially have been treated again with MabThera/Rituxan at a dose of 375 mg/m² body surface area, administered as an IV infusion once weekly for 4 weeks (see Re-treatment, weekly for 4 doses) [23, 24, 33].

3.2.1.2 Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma

MabThera/Rituxan should be used in combination with CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, prednisone and vincristine) chemotherapy. The recommended dosage of MabThera/Rituxan is 375 mg/m² body surface area, administered on day 1 of each chemotherapy cycle for 8 cycles after i.v. administration of the corticosteroid component of CHOP. The other components of CHOP should be given after the administration of MabThera/Rituxan [31, 61]. (See sections 3.2.1.3 and 3.2.1.4 for exact timing of MabThera after CHOP treatment).

3.2.1.3 First infusion

The recommended initial infusion rate is 50 mg/h; subsequently, the rate can be escalated in 50 mg/h increments every 30 minutes to a maximum of 400 mg/h.

3.2.1.4 Subsequent infusions

Subsequent infusions of MabThera/Rituxan can be started at a rate of 100 mg/h and increased by 100 mg/h increments every 30 minutes to a maximum of 400 mg/h.

3.2.1.5 Dosage adjustments during treatment

No dose reductions of MabThera/Rituxan are recommended [61]. When MabThera/Rituxan is given in combination with CHOP or CVP chemotherapy, standard dose reductions for the chemotherapeutic drugs should be applied [65].

3.2.2 Special Dosage Instructions

Children

The safety and effectiveness of MabThera/Rituxan in pediatric patients have not been established.

3.3 Contraindications

MabThera/Rituxan is contraindicated in patients with known hypersensitivity to rituximab, to any component of the product or to murine proteins [34].

3.4 Special Warnings and Special Precautions for Use

MabThera/Rituxan is associated with infusion-related reactions, which may be related to release of cytokines and/or other chemical mediators. Severe infusion-related reactions might be clinically indistinguishable from hypersensitivity reactions or cytokine release syndrome. Severe infusion-related reactions with fatal outcome have been reported during post-marketing use. Severe reactions usually manifested within 1 to 2 hours after starting the first MabThera/Rituxan infusion, were characterized by *pulmonary events* and included, in some cases, *rapid tumor lysis* and *features of tumor lysis syndrome* in addition to fever, chills, rigors, hypotension, urticaria, angioedema and other symptoms (see sections 3.4 Special Warnings and Special Precautions for Use and 3.8 Undesirable effects). Patients with a high tumor burden or with a high number ($>25 \times 10^9/L$) of circulating malignant cells such as patients with CLL and mantle cell lymphoma [35, 36]

may be at higher risk of developing severe infusion-related reactions [32, 37].

Pulmonary events. Pulmonary events have included hypoxia, pulmonary infiltrates, and acute respiratory failure. Some of these events have been preceded by severe bronchospasm and dyspnea. In some cases, symptoms worsened over time, while in others initial improvement was followed by clinical deterioration. Therefore, patients experiencing pulmonary events or other severe infusion-related symptoms should be closely monitored until complete resolution of their symptoms occurs. Patients with a history of pulmonary insufficiency or those with pulmonary tumor infiltration may be at greater risk of poor outcome and should be treated with increased caution. Further treatment of patients after complete resolution of signs and symptoms has rarely resulted in repeated severe infusion-related reactions [32].

Rapid tumor lysis. MabThera/Rituxan mediates the rapid lysis of benign and malignant CD20-positive cells. Signs and symptoms (e.g. hyperuricemia, hyperkalemia, hypocalcemia, acute renal failure, elevated LDH) consistent with tumor lysis syndrome (TLS) have been reported to occur after the first MabThera/Rituxan infusion in patients with high numbers of circulating malignant lymphocytes. Prophylaxis for TLS should be considered for patients at risk of developing rapid tumor lysis. These patients should be followed closely and appropriate laboratory monitoring performed. Appropriate medical therapy should be provided for patients who develop signs and symptoms consistent with rapid tumor lysis. Following treatment for and complete resolution of signs and symptoms, subsequent MabThera/Rituxan therapy has been administered in conjunction with prophylactic therapy for TLS in a limited number of cases [32, 37].

MabThera/Rituxan infusions should be administered in an environment where full resuscitation facilities are immediately available, and under the close supervision of an experienced oncologist/hematologist [32].

Hypotension, fever, chills, rigors, urticaria, bronchospasm, and angioedema have occurred in association with MabThera/Rituxan infusion as part of an infusion-related symptom complex. These symptoms are usually reversible with interruption of the infusion. Treatment of infusion-related symptoms with diphenhydramine and acetaminophen is recommended. Additional treatment with bronchodilators or IV saline may be indicated. In most cases, the infusion can be resumed at a 50% reduction in rate (e.g. from 100 mg/h to 50 mg/h) when symptoms have completely resolved. Most patients who have experienced non-life threatening infusion-related reactions have been able to complete the full course of MabThera/Rituxan therapy [32].

Patients with a high number ($>25 \times 10^9/L$) of circulating malignant cells or high tumor burden such as patients with CLL and mantle cell lymphoma [35, 36], who may be at higher risk of especially severe infusion-related reactions, should only be treated with extreme caution and when other therapeutic alternatives have been exhausted. These patients should be very closely monitored throughout the first infusion. Consideration should be given to the use of a reduced infusion rate for the first infusion in these patients [32].

Acute respiratory failure may be accompanied by events such as pulmonary interstitial infiltration or edema, visible on a chest x-ray. The syndrome usually manifests itself within one or two hours of initiating the first infusion. Patients who experience severe pulmonary events should have their infusion interrupted immediately (see section 3.2 Dosage and Method of Administration) and should receive aggressive symptomatic

treatment. Since initial improvement of clinical symptoms may be followed by deterioration, these patients should be closely monitored until the pulmonary event has resolved [32]. Anaphylactic and other hypersensitivity reactions have been reported following the intravenous administration of proteins to patients. Adrenaline, antihistamines and corticosteroids should be available for immediate use in the event of a hypersensitivity reaction to MabThera/Rituxan [32].

Since hypotension may occur during MabThera/Rituxan infusion, consideration should be given to withholding antihypertensive medications 12 hours prior to and throughout MabThera/Rituxan infusion. Angina pectoris or cardiac arrhythmia, such as atrial flutter and fibrillation have occurred in patients treated with MabThera/Rituxan. Therefore patients with a history of cardiac disease should be monitored closely [13, 61].

Although MabThera/Rituxan is not myelosuppressive in monotherapy, caution should be exercised when considering treatment of patients with neutrophil counts of $<1.5 \times 10^9/L$ and/or platelet counts of $<75 \times 10^9/L$, as clinical experience with such patients is limited [38]. MabThera/Rituxan has been used in patients who underwent autologous bone marrow transplantation and in other risk groups with a presumable reduced bone marrow function without inducing myelotoxicity [39].

Consideration should be given to the need for regular full blood counts, including platelet counts, during monotherapy with MabThera/Rituxan. When MabThera/Rituxan is given in combination with CHOP or CVP chemotherapy, regular full blood counts should be performed according to usual medical practice [65].

Infections: Very rare cases of hepatitis B reactivation, including reports of fulminant hepatitis, have been reported in subjects receiving rituximab, although these subjects were also exposed to cytotoxic chemotherapy. The reports are confounded by both the underlying disease state and the cytotoxic chemotherapy, and a causal relationship with rituximab cannot be established. No evidence has been identified to support the hypothesis that hepatitis B reactivation is attributable to rituximab alone. Patients with a history of hepatitis B infection should be carefully monitored for signs of active hepatitis B infection when rituximab is used in association with cytotoxic chemotherapy [66].

Immunization. The safety of immunization with any vaccine, particularly live viral vaccines, following MabThera/Rituxan therapy has not been studied. The ability to generate a primary or anamnestic humoral response to any vaccine has also not been studied.

3.5 Interactions with other Medical Products and other Forms of Interaction

At present, no data are available on possible drug interactions with MabThera/Rituxan [30]. Patients with human anti-mouse antibody (HAMA) or human anti-chimeric antibody (HACA) titers may develop allergic or hypersensitivity reactions when treated with other diagnostic or therapeutic monoclonal antibodies [34]. The tolerability of simultaneous or sequential combination of MabThera/Rituxan with chemotherapy other than CHOP or CVP, or agents which are liable to cause depletion of normal B-cells is not well defined [65].

3.6 Pregnancy and Lactation

Animal reproduction toxicology studies have not been conducted with rituximab. Nor is it known whether MabThera/Rituxan can cause fetal harm when administered to pregnant

women or whether it affects reproductive capacity. However, as IgG immunoglobulins are known to cross the placental barrier, rituximab may cause B-cell depletion in the fetus. For these reasons MabThera/Rituxan should not be administered to pregnant women unless the possible benefit outweighs the potential risk.

Women of childbearing age should employ effective contraceptive methods during and for up to 12 months after treatment with MabThera/Rituxan.

It is not known whether rituximab is excreted in human breast milk. Given, however, that maternal IgG enters breast milk, MabThera/Rituxan should not be administered to nursing mothers.

3.7 Effects on Ability to Drive and Use Machines

No studies on the effect on the ability to drive and use machines have been performed although the pharmacological activity and adverse events reported to date do not indicate that such an effect is likely.

3.8 Undesirable Effects

3.8.1 Experience from Clinical Trials

3.8.1.1 MabThera/Rituxan monotherapy [12, 16, 26, 27, 40, 41]

The following data are based on 356 patients treated with MabThera/Rituxan as single agent. Most patients received MabThera/Rituxan 375 mg/m² weekly for 4 doses. These include 39 patients with bulky disease (lesions ≥ 10 cm) (see section 4.1.2.1, paragraph Initial treatment, bulky disease, weekly for 4 doses) and 58 patients who received more than one course of MabThera/Rituxan (60 re-treatments) (see Re-treatment, weekly for 4 doses). Thirty-seven patients received 375 mg/m² for eight doses (see Initial treatment, weekly for 8 doses) and 25 patients received doses other than 375 mg/m² for four doses and up to 500 mg/m² single dose in the Phase I setting [12, 26, 27].

The adverse events listed were considered by the investigator to be related or of unknown relationship to MabThera/Rituxan and were reported during or up to 12 months after treatment. Adverse events were graded according to the four-scale National Cancer Institute (NCI) Common Toxicity Criteria.

Table 1 Summary of adverse events reported in $\geq 5\%$ of 356 patients receiving MabThera/Rituxan monotherapy in clinical trials [42]

Body system Adverse event	All grades		Grade 3 and 4	
	N	%	N	%
Any adverse event	324	91.0	63	17.7
Body as a whole				
Fever	172	48.3	2	0.6
Chills	113	31.7	8	2.2
Asthenia	64	18.0	1	0.3
Headache	45	12.6	2	0.6

	All grades		Grade 3 and 4	
Body system	N	%	N	%
Adverse event				
Throat irritation	27	7.6	-	-
Abdominal pain	25	7.0	2	0.6
Cardiovascular system				
Hypotension	35	9.8	3	0.8
Digestive system				
Nausea	61	17.1	1	0.3
Vomiting	24	6.7	1	0.3
Blood and lymphatic system				
Leukopenia	44	12.4	10	2.8
Neutropenia	40	11.2	15	4.2
Thrombocytopenia	34	9.6	6	1.7
Metabolic and nutritional disorders				
Angioedema	38	10.7	1	0.3
Hyperglycaemia	19	5.3	1	0.3
Musculoskeletal system				
Myalgia	29	8.1	1	0.3
Arthralgia	21	5.9	2	0.6
Nervous system				
Dizziness	26	7.3	-	-
Respiratory system				
Bronchospasm	28	7.9	5	1.4
Rhinitis	26	7.3	1	0.3
Increased cough	18	5.1	1	0.3
Skin and appendages				
Pruritus	44	12.4	1	0.3
Rash	40	11.2	1	0.3
Urticaria	26	7.3	3	0.8

Additional adverse events that occurred in <5% and ≥1% of patients are listed below. The percentage of patients with grade 3 and 4 events is indicated in brackets. Infections are excluded and summarized in a separate section below.

- Body as a whole: back pain (0.3%), chest pain, neck pain, tumor pain, pain, flushing, malaise, cold syndrome.
- Cardiovascular system: hypertension (0.3%), tachycardia, arrhythmia (0.6%), orthostatic hypotension.
- Digestive system: diarrhea, dyspepsia, anorexia, dysphagia (0.3%), stomatitis,

- constipation.
- Blood and lymphatic system: anemia (1.1%).
- Metabolic and nutritional disorders: peripheral edema, face edema, LDH increase, hypocalcemia, weight decrease.
- Musculoskeletal system: pain (0.3%), hypertonia.
- Nervous system: anxiety, paresthesia, hypoesthesia, agitation, insomnia, vasodilatation.
- Respiratory system: dyspnea (0.8%), chest pain, respiratory disease.
- Skin and appendages: night sweats, sweating.
- Special senses: lacrimation disorder, conjunctivitis, ear pain, tinnitus.

The following adverse events were also reported (<1%): coagulation disorders, asthma, lung disorder, bronchiolitis obliterans, hypoxia, abdominal enlargement, pain at the infusion site, bradycardia, lymphadenopathy, nervousness, depression, dysgeusia.

Infusion-related reactions. An infusion-related symptom complex consisting of fever and chills/rigors occurred in the majority of patients during the first MabThera/Rituxan infusion [16]. Other frequent infusion-related symptoms included nausea, urticaria, fatigue, headache, pruritus, bronchospasm, dyspnea, sensation of tongue or throat swelling (angioedema), rhinitis, vomiting, hypotension, flushing, and pain at disease sites. These reactions generally occurred within 30 minutes to 2 hours of beginning the first infusion, and resolved with slowing or interruption of the MabThera/Rituxan infusion and with supportive care (IV saline, diphenhydramine, and acetaminophen). The incidence of infusion-related symptoms decreased from 77% (7% grade 3/4) with the first infusion to approximately 30% (2% grade 3/4) with the fourth infusion and to 14% (no grade 3/4 events) with the eighth infusion [16, 43].

Infections. MabThera/Rituxan induced B-cell depletion in 70% to 80% of patients but was associated with decreased serum immunoglobulins only in a minority of patients.

Infectious events, irrespective of causal assessment, occurred in 30.3% of 356 patients: 18.8% of patients had bacterial infections, 10.4% had viral infections, 1.4% had fungal infections, and 5.9% had infections of unknown etiology. Severe infectious events (grade 3 or 4), including sepsis occurred in 3.9% of patients; in 1.4% during the treatment period and in 2.5% during the follow-up period. As these were single-arm trials, the contributory role of MabThera/Rituxan or of the underlying NHL and its previous treatment to the development of these infectious events cannot be determined [44, 45].

Hematologic events. Severe (grade 3 and 4) thrombocytopenia was reported in 1.7% of patients, severe neutropenia was reported in 4.2% of patients, and severe anemia was reported in 1.1% of patients. A single occurrence of transient aplastic anemia (pure red cell aplasia) and two occurrences of hemolytic anemia following MabThera/Rituxan therapy were reported [46, 47].

Cardiovascular events. Cardiovascular events were reported in 18.8% of patients during the treatment period. The most frequently reported events were hypotension and hypertension [48]. Two patients (0.6%) experienced grade 3 or 4 arrhythmia (including ventricular and supraventricular tachycardia) [16, 49] during a MabThera/Rituxan infusion and one patient with a history of myocardial infarction experienced angina pectoris, evolving into myocardial infarction 4 days later [12, 16, 50].

Subpopulations

Elderly patients (≥65 years). The incidence of any adverse event and of grade 3 and 4

adverse events was similar in elderly (N=94) and younger (N=237) patients (88.3% versus 92.0% for any adverse event and 16.0% versus 18.1% for grade 3 and 4 adverse events) [51].

Bulky disease. Patients with bulky disease (N=39) had a higher incidence of grade 3 and 4 adverse events than patients without bulky disease (N=195; 25.6% versus 15.4%). The incidence of any adverse event was similar in these two groups (92.3% in bulky disease versus 89.2% in non-bulky disease) [52].

Re-treatment. The percentage of patients reporting any adverse event and grade 3 and 4 adverse events upon re-treatment (N=60) with further courses of MabThera/Rituxan was similar to the percentage of patients reporting any adverse event and grade 3 and 4 adverse events upon initial exposure (N=203; 95.0% versus 89.7% for any adverse event and 13.3% versus 14.8% for grade 3 and 4 adverse events) [42].

3.8.1.2 MabThera/Rituxan in combination with CVP chemotherapy [65]

The following data are based on 321 patients from a randomized phase III clinical trial comparing MabThera/Rituxan plus CVP (R-CVP) to CVP alone (162 R-CVP, 159 CVP).

Differences between the treatment groups with respect to the type and incidence of adverse event were mainly accounted for by typical adverse events associated with MabThera/Rituxan monotherapy.

The following grade 3 to 4 clinical adverse events were reported in $\geq 2\%$ higher incidence in patients receiving R-CVP compared to CVP treatment group and therefore may be attributable to R-CVP. Adverse events were graded according to the four-scale National Cancer Institute (NCI) Common Toxicity Criteria:

- Fatigue: 3.7% (R-CVP), 1.3% (CVP)
- Neutropenia: 3.1% (R-CVP), 0.6% (CVP)

Infusion-related reactions: The signs and symptoms of severe or life-threatening (NCI CTC grades 3 and 4) infusion-related reactions (defined as starting during or within one day of an infusion with MabThera/Rituxan) occurred in 9% of all patients who received R-CVP. These results are consistent with those observed during monotherapy (see section 3.8.1.1. Undesirable effects, monotherapy), and included rigors, fatigue, dyspnoea, dyspepsia, nausea, rash NOS, flushing.

Infections: The overall proportion of patients with infections or infestations during treatment and for 28 days after trial treatment end was comparable between the treatment groups (33% R-CVP, 32% CVP). The most common infections were upper respiratory tract infections which were reported for 12.3% patients on R-CVP and 16.4% patients receiving CVP; most of these infections were nasopharyngitis.

Serious infections were reported in 4.3% of the patients receiving R-CVP and 4.4% of the patients receiving CVP. No life-threatening infections were reported during this study.

Hematologic laboratory abnormalities: 24% of patients on R-CVP and 14% of patients on CVP experienced grade 3 or 4 neutropenia during treatment. The proportion of patients with grade 4 neutropenia was comparable between the treatment groups. These laboratory findings were reported as adverse events and resulted in medical intervention in 3.1% of patients on R-CVP and 0.6% of patients on CVP. All other laboratory abnormalities were not treated and resolved without any intervention. In addition, the higher incidence of neutropenia in the R-CVP group was not associated with a higher

incidence of infections and infestations.

No relevant difference between the two treatment arms was observed with respect to grade 3 and 4 anaemia (0.6% R-CVP and 1.9% CVP) and thrombocytopenia (1.2% in the R-CVP group and no events reported in the CVP group).

Cardiac events: The overall incidence of cardiac disorders in the safety population was low (4% R-CVP, 5% CVP), with no relevant differences between the treatment groups.

3.8.1.3 MabThera/Rituxan in combination with CHOP chemotherapy [61]

The following table shows all grade 3 to 4 clinical adverse events, including grade 2 infections, reported in $\geq 2\%$ of patients in either treatment group (CHOP and R-CHOP) in a randomized phase III clinical trial in the total safety population (N=398) [61]. Adverse events were graded according to the four-scale National Cancer Institute of Canada (NCIC) Common Toxicity Criteria.

Table 2 Summary grade 3 and 4 adverse events (including grade 2 infections) reported in $\geq 2\%$ of 398 patients in either treatment group (CHOP or R-CHOP) [61]

	Incidence N (%)	
	CHOP N = 196	R-CHOP N = 202
Any grade 3 and 4 adverse event (including grade 2 infections)	148 (75.5)	164 (81.2)
Infections and infestations		
Bronchitis *	16 (8.2)	24 (11.9)
Urinary tract infection	18 (9.2)	20 (9.9)
Pneumonia	15 (7.7)	11 (5.4)
Herpes zoster *	3 (1.5)	8 (4.0)
Sepsis	7 (3.6)	4 (2.0)
Septic shock	7 (3.6)	4 (2.0)
Implant infection	5 (2.6)	4 (2.0)
Superinfection lung	4 (2.0)	5 (2.5)
Septicaemia staphylococcal	3 (1.5)	5 (2.5)
Acute Bronchitis *	1 (0.5)	5 (2.5)
Lung infection	4 (2.0)	2 (1.0)
Sinusitis *	-	5 (2.5)
Blood and lymphatic system disorders		
Febrile neutropenia #	47 (24.0)	46 (22.8)
Neutropenia	10 (5.1)	11 (5.4)
Anaemia	10 (5.1)	9 (4.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Total patients with at least one adverse event	23 (11.7)	35 (17.3)
Dyspnoea *	7 (3.6)	18 (8.9)

	Incidence N (%)	
	CHOP N = 196	R-CHOP N = 202
Cough	7 (3.6)	8 (4.0)
Rhinitis	5 (2.6)	2 (1.0)
Rhinorrhoea	4 (2.0)	1 (0.5)
General disorders and administration site		
Pyrexia	34 (17.3)	26 (12.9)
Fatigue	14 (7.1)	9 (4.5)
General physical health deterioration	10 (5.1)	10 (5.0)
Mucosal inflammation nos	5 (2.6)	8 (4.0)
Shivering *	2 (1.0)	7 (3.5)
Chest pain	4 (2.0)	4 (2.0)
Fall	4 (2.0)	3 (1.5)
Influenza like illness	3 (1.5)	4 (2.0)
Malaise	4 (2.0)	2 (1.0)
Multi-organ failure	4 (2.0)	2 (1.0)
Asthenia	1 (0.5)	4 (2.0)
Oedema lower limb	1 (0.5)	4 (2.0)
Gastrointestinal disorders		
Vomiting	13 (6.6)	8 (4.0)
Abdominal pain *	9 (4.6)	13 (6.4)
Constipation	8 (4.1)	6 (3.0)
Nausea	9 (4.6)	4 (2.0)
Diarrhoea	5 (2.6)	5 (2.5)
Vascular disorders		
Venous thrombosis deep limb	6 (3.1)	6 (3.0)
Hypotension	3 (1.5)	5 (2.5)
Hypertension *	1 (0.5)	5 (2.5)
Venous thrombosis	1 (0.5)	4 (2.0)
Cardiac disorders		
Cardiac failure	11 (5.6)	9 (4.5)
Atrial fibrillation *	1 (0.5)	5 (2.5)
Pulmonary oedema	2 (1.0)	4 (2.0)
Nervous system disorders		
Total patients with at least one adverse event	19 (9.7)	22 (10.9)
Paraesthesia	2 (1.0)	5 (2.5)
Investigations		
Abnormal ejection fraction	4 (2.0)	4 (2.0)

	Incidence N (%)	
	CHOP N = 196	R-CHOP N = 202
Positive blood culture	4 (2.0)	1 (0.5)
Metabolism and nutrition disorders		
Anorexia	5 (2.6)	4 (2.0)
Musculoskeletal, connective tissue and bone		
Back pain	2 (1.0)	5 (2.5)
Psychiatric disorders		
Confusion	5 (2.6)	-
Endocrine disorders		
Diabetes mellitus inadequate control	4 (2.0)	2 (1.0)

* Adverse events that were reported at a higher incidence ($\geq 2\%$ difference) in the R-CHOP group as compared to the CHOP group and, therefore, may be attributable to R-CHOP.

Febrile neutropenia as reported by investigators: fever and neutropenia with or without documented infection. See also below, section Infections.

Infusion-related reactions. Grade 3 and 4 infusion-related reactions (defined as starting, during or within one day of an infusion with MabThera/Rituxan) occurred in approximately 9% of patients at the time of the first cycle of R-CHOP. The incidence of grade 3 and 4 infusion-related reactions decreased to less than 1% by the eighth cycle of R-CHOP. The signs and symptoms were consistent with those observed during monotherapy (see sections 3.4 Special Warnings and Special Precautions for Use, and 3.8 Undesirable Effects/Monotherapy), and included fever, chills, hypotension, hypertension, tachycardia, dyspnea, bronchospasm, nausea, vomiting, pain and features of tumor lysis syndrome. Additional reactions reported in isolated cases at the time of R-CHOP therapy were myocardial infarction, atrial fibrillation and pulmonary edema [20].

Infections. The proportion of patients with grade 2 to 4 infections and/or febrile neutropenia was 55.4% in the R-CHOP group and 51.5% in the CHOP group. Febrile neutropenia (i.e. no report of concomitant documented infection) was reported only during the treatment period, in 20.8% in the R-CHOP group and 15.3% in the CHOP group. The overall incidence of grade 2 to 4 infections was 45.5% in the R-CHOP group and 42.3% in the CHOP group with no difference in the incidence of systemic bacterial and fungal infections. Grade 2 to 4 fungal infections were more frequent in the R-CHOP group (4.5% vs 2.6% in the CHOP group); this difference was due to a higher incidence of localized Candida infections during the treatment period. The incidence of grade 2 to 4 herpes zoster, including ophthalmic herpes zoster, was higher in the R-CHOP group (4.5%) than in the CHOP group (1.5%), with 7 of a total of 9 cases in the R-CHOP group occurring during the treatment phase [20, 61].

Hematologic events. After each treatment cycle, grade 3 and 4 leukopenia (88% vs 79%) and neutropenia (97% vs 88%) occurred more frequently in the R-CHOP group than in the CHOP group (see section 3.4 Special Warnings and Special Precautions for Use). There was no evidence that neutropenia was more prolonged in the R-CHOP group. No difference between the two treatment arms was observed with respect to grade 3 and 4 anemia (19% in the CHOP group vs 14% in the R-CHOP group) and thrombocytopenia

(16% in the CHOP group vs 15% in the R-CHOP group). The time to recovery from all hematological abnormalities was comparable in the two treatment groups [20, 61].

Cardiac events. The incidence of grade 3 and 4 cardiac arrhythmias, predominantly supraventricular arrhythmias such as tachycardia and atrial flutter/fibrillation, was higher in the R-CHOP group (14 patients, 6.9%) as compared to the CHOP group (3 patients, 1.5%). All of these arrhythmias either occurred in the context of a MabThera/Rituxan infusion or were associated with predisposing conditions such as fever, infection, acute myocardial infarction or pre-existing respiratory and cardiovascular disease (see section 3.4 Special warnings and special precautions for use). No difference between the RCHOP and CHOP group was observed in the incidence of other grade 3 and 4 cardiac events including heart failure, myocardial disease and manifestations of coronary artery disease [20, 61].

Neurologic events. During the treatment period, four patients (2%) in the R-CHOP group, all with cardiovascular risk factors, experienced thromboembolic cerebrovascular accidents during the first treatment cycle. There was no difference between the treatment group in the incidence of other thromboembolic events [20]. In contrast, three patients (1.5%) had cerebrovascular events in the CHOP group, all of which occurred during the follow-up period [61].

3.8.2 Post-Marketing Experience

Additional cases of severe infusion-related reactions have been reported during postmarketing use of MabThera/Rituxan [32, 37] (see section 3.4 Special Warnings and Special Precautions for Use). As part of the continuing post-marketing surveillance of MabThera/Rituxan safety, the following serious adverse reactions have been observed:

- *Cardiovascular system:* severe cardiac events, including heart failure and myocardial infarction have been observed, mainly in patients with prior cardiac condition and/or cardiotoxic chemotherapy and mostly associated with infusion-related reactions [53]. Vasculitis, predominantly cutaneous, such as leukocytoclastic vasculitis, has been reported very rarely [54].
- *Blood and lymphatic system:* cases of pancytopenia have been rarely reported [55].
Neutropenia: Rarely the onset of neutropenia has occurred more than four weeks after the last infusion of MabThera/Rituxan [62].
- *In post-marketing:* studies of rituximab in patients with Waldenstrom's macroglobulinemia, transient increases in serum IgM levels have been observed following treatment initiation, which may be associated with hyperviscosity and related symptoms. The transient IgM increase usually returned to at least baseline level within 4 months [67].
- *Respiratory system:* respiratory failure/insufficiency and pulmonary infiltrates in the context of infusion-related reactions (see section 3.4 Special Warnings and Special Precautions for Use) [32, 37]. Pulmonary infiltrates outside of infusion-related reactions and interstitial pneumonitis have been reported rarely [56].
- *Skin and appendages:* severe bullous skin reactions including fatal cases of toxic epidermal necrolysis have been reported rarely [57].
- *Nervous system:* cases of cranial neuropathy with or without peripheral neuropathy have been reported rarely. Signs and symptoms of cranial neuropathy, such as severe vision loss, hearing loss, loss of other senses and facial nerve palsy, occurred at various

times up to several months after completion of MabThera/Rituxan therapy [58].

- *Body as a whole*: serum sickness-like reactions have been reported rarely [59].
- *Infections*: Very rare cases of hepatitis B reactivation, have been reported in subjects receiving rituximab in combination with cytotoxic chemotherapy [66] (see section 3.4 Special Warnings and Special Precautions for Use).

3.9 Overdose

No experience with overdosage is available from clinical trials in humans. Single doses higher than 500 mg/m² body surface area have not been tested in controlled clinical trials.

4. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES & EFFECTS

4.1 Pharmacodynamic Properties

4.1.1 Mechanism of Action

Rituximab is a chimeric mouse/human monoclonal antibody that binds specifically to the transmembrane antigen CD20 [1]. This antigen is located on pre-B- and mature B-lymphocytes, but not on hemopoietic stem cells, pro-B-cells, normal plasma cells or other normal tissue [2]. The antigen is expressed on >95% of all B-cell non-Hodgkin's lymphomas (NHLs) [3]. Following antibody binding, CD20 is not internalized or shed from the cell membrane into the environment [4]. CD20 does not circulate in the plasma as a free antigen and, thus, does not compete for antibody binding [5]. Rituximab binds to the CD20 antigen on B-lymphocytes and initiates immunologic reactions that mediate B-cell lysis [6]. Possible mechanisms of cell lysis include complement-dependent cytotoxicity (CDC), antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC), and induction of apoptosis [6, 7, 8]. Finally, in vitro studies have demonstrated that rituximab sensitizes drug-resistant human B-cell lymphoma lines to the cytotoxic effects of some chemotherapeutic agents [9, 11].

Median peripheral B-cell counts declined to levels below normal following the first dose and began to recover after 6 months, returning to normal levels between 9 and 12 months after the completion of therapy [12, 13, 14, 15].

Of 67 patients evaluated for human anti-mouse antibody (HAMA), none were positive [16]. Of 356 patients evaluated for HACA, 1.1% (4 patients) were positive [17].

4.1.2 Efficacy / Clinical Studies

4.1.2.1 Low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma

Monotherapy

Initial treatment, weekly for 4 doses [13, 15]

In the pivotal study, 166 patients with relapsed or chemoresistant low-grade or follicular B-cell NHL received 375 mg/m² of MabThera/Rituxan as an IV infusion weekly for four doses. The overall response rate (ORR) in the intent-to-treat (ITT) population was 48% (CI_{95%} 41% - 56%) with a 6% complete response (CR) and a 42% partial response (PR) rate. The projected median time to progression (TTP) for responding patients was 13.0 months.

In a subgroup analysis, the ORR was higher in patients with IWF B, C, and D histologic

subtypes as compared to IWF A subtype (58% vs 12%), higher in patients whose largest lesion was <5 cm vs >7 cm in greatest diameter (53% vs 38%), and higher in patients with chemosensitive relapse as compared to chemoresistant (defined as duration of response <3 months) relapse (50% vs 22%). ORR in patients previously treated with autologous bone marrow transplant (ABMT) was 78% versus 43% in patients with no ABMT. Neither age, sex, lymphoma grade, initial diagnosis, presence or absence of bulky disease, normal or high LDH nor presence of extranodal disease had a statistically significant effect (Fisher's exact test) on response to MabThera/Rituxan.

A statistically significant correlation was noted between response rates and bone marrow involvement. 40% of patients with bone marrow involvement responded compared to 59% of patients with no bone marrow involvement ($p=0.0186$). This finding was not supported by a stepwise logistic regression analysis in which the following factors were identified as prognostic factors: histologic type, bcl-2 positivity at baseline, resistance to last chemotherapy and bulky disease.

Initial treatment, weekly for 8 doses [18, 19, 20]

In a multi-center, single-arm study, 37 patients with relapsed or chemoresistant, low grade or follicular B-cell NHL received 375 mg/m² of MabThera/Rituxan as IV infusion weekly for eight doses. The ORR was 57% (CI_{95%} 41% - 73%; CR 14%, PR 43%) with a projected median TTP for responding patients of 19.4 months (range 5.3 to 38.9 months).

Initial treatment, bulky disease, weekly for 4 doses [21]

In pooled data from three studies, 39 patients with relapsed or chemoresistant, bulky disease (single lesion ≥ 10 cm in diameter), low grade or follicular B-cell NHL received 375 mg/m² of MabThera/Rituxan as IV infusion weekly for four doses. The ORR was 36% (CI_{95%} 21% - 51%; CR 3%, PR 33%) with a median TTP for responding patients of 9.6 months (range 4.5 to 26.8 months).

Re-treatment, weekly for 4 doses [22, 23, 24]

In a multi-center, single-arm study, 58 patients with relapsed or chemoresistant low grade or follicular B-cell NHL, who had achieved an objective clinical response to a prior course of MabThera/Rituxan, were re-treated with 375 mg/m² of MabThera/Rituxan as IV infusion weekly for four doses. Three of the patients had received two courses of MabThera/Rituxan before enrollment and thus were given a third course in the study. Two patients were re-treated twice in the study. For the 60 re-treatments on study, the ORR was 38% (CI_{95%} 26% - 51%; 10% CR, 28% PR) with a projected median TTP for responding patients of 17.8 months (range 5.4 - 26.6). This compares favorably with the TTP achieved after the prior course of MabThera/Rituxan (12.4 months).

In combination with CVP chemotherapy [65]

Initial treatment

In an open-label randomized trial, a total of 322 previously untreated low-grade or follicular B-cell NHL patients were randomized to receive either CVP chemotherapy (cyclophosphamide 750 mg/m², vincristine 1.4 mg/m² up to a maximum of 2 mg on day 1, and prednisolone 40 mg/m²/day on days 1-5) every 3 weeks for 8 cycles or MabThera/Rituxan 375 mg/m² in combination with CVP (R-CVP). MabThera/Rituxan was administered on the first day of each treatment cycle. A total of 321 patients (162 RCVP, 159 CVP) received therapy and were analyzed for efficacy. At the time of the analysis, the median observation time was 18 months. R-CVP led to a significant benefit over CVP for the primary endpoint, time to treatment failure (25.9 months vs. 6.7 months,

$p < 0.0001$, log-rank test). The risk of experiencing a treatment failure event was reduced by 67% (95% CI: 56% - 76%) with R-CVP compared with CVP alone, using a Cox regression analysis. The Kaplan-Meier estimated event-free rate at 12 months was 69% in the R-CVP group compared with 32% in the CVP group. The proportion of patients with a tumor response (CR, CRu, PR) was significantly higher ($p < 0.0001$ Chi-Square test) in the R-CVP group (80.9%) than the CVP group (57.2%). At 18 months, the median duration of response had not been reached in the R-CVP group and was 9.8 months in the CVP group ($p < 0.0001$, log-rank test). Amongst responding patients, Cox regression analysis showed that the risk of relapse was reduced by 70% (95% CI: 55% - 81%) in the R-CVP group compared to the CVP group. The time to institution of new lymphoma treatment or death was significantly longer in the R-CVP group (not estimable), compared to the CVP group (12.3 months) ($p < 0.0001$, log-rank test). Treatment with R-CVP significantly prolonged the time to disease progression compared to CVP, 27 months and 14.5 months, respectively. At 12 months, 81% in the R-CVP group had not relapsed compared to 58% of patients receiving CVP. The benefit of adding rituximab to CVP was seen consistently throughout the population recruited in study M39021; [randomized according to BNLI criteria (no versus yes), age (≤ 60 years, > 60 years), number of extra-nodal sites (0-1 versus > 1), bone marrow involvement (no versus yes), LDH (elevated, not elevated), β_2 -microglobulin (elevated, not elevated), B symptoms (absent, present), bulky disease (absent, present), number of nodal sites (< 5 versus ≥ 5), hemoglobin (≤ 12 g/dL versus > 12 g/dL), IPI (≤ 1 versus > 1), and FLIPI index (0-2 versus 3-5)]. Due to the number of events at the time of analysis and the relatively short observation time of 18 months, conclusion regarding differences for overall survival cannot be drawn.

4.1.2.2 Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma [25, 61]

In a randomized, open-label trial, a total of 399 previously untreated elderly patients (age 60 to 80 years) with diffuse large B-cell lymphoma received standard CHOP chemotherapy (cyclophosphamide 750 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², vincristine 1.4 mg/m² up to a maximum of 2 mg on day 1, and prednisone 40 mg/m²/day on days 1 - 5) every 3 weeks for eight cycles, or MabThera/Rituxan 375 mg/m² plus CHOP (R-CHOP). MabThera/Rituxan was administered on the first day of the treatment cycle. The final efficacy analysis included all randomized patients (197 CHOP, 202 R-CHOP), and had a median follow-up duration of approximately 31 months. The two treatment groups were well balanced in baseline characteristics and disease status. The final analysis confirmed that R-CHOP significantly increased the duration of event-free survival (the primary efficacy parameter, where events were death, relapse or progression of lymphoma, or institution of a new anti-lymphoma treatment) ($p=0.0001$). Kaplan Meier estimates of the median duration of event-free survival were 35 months in the RCHOP arm compared to 13 months in the CHOP arm, representing a risk reduction of 41%. At 24 months, estimates for overall survival were 68.2% in the R-CHOP arm compared to 57.4% in the CHOP arm. A subsequent analysis of the duration of overall survival, carried out with a median follow-up duration of 38 months, confirmed the benefit of R-CHOP over CHOP treatment ($p=0.0094$), representing a risk reduction of 33%. The analysis of all secondary parameters (response rates, progression-free survival, disease-free survival, duration of response) verified the treatment effect of R-CHOP compared to CHOP. The complete response rate after cycle 8 was 76.2% in the R-CHOP group and 62.4% in the CHOP group ($p=0.0028$). The risk of disease progression was reduced by 46% and the risk of relapse by 51%. In all patient subgroups (gender, age, age-adjusted IPI, Ann Arbor

stage, ECOG, Beta 2 Microglobulin, LDH, Albumin, B-symptoms, Bulky disease, extranodal sites, bone marrow involvement), the risk ratios for event-free survival and overall survival (RCHOP compared with CHOP) were less than 0.83 and 0.95; respectively. R-CHOP associated with improvements in outcome for both high- and low-risk patients according to age-adjusted IPI. [61].

4.2 Pharmacokinetic Properties

4.2.1 Absorption

4.2.2 Distribution

Pharmacokinetic studies performed in a phase I study in which patients (N=15) with relapsed B cell lymphoma were given single doses of rituximab at 10, 50, 100 or 500 mg/m² indicated that serum levels and half-life of rituximab were proportional to dose [26, 27]. In a cohort of 14 patients among the 166 patients with relapsed or chemoresistant lowgrade or follicular non-Hodgkin's lymphoma enrolled in the phase III pivotal trial and given rituximab 375 mg/m² as an IV infusion for 4 weekly doses, the mean serum half-life was 76.3 hours (range 31.5 to 152.6 hours) after the first infusion and 205.8 hours (range, 83.9 to 407.0 hours) after the fourth infusion. The mean C_{max} after the first and fourth infusion were 205.6 ± 59.9 µg/mL and 464.7 ± 119.0 µg/mL, respectively. The mean plasma clearance after the first and fourth infusion was 0.0382 ± 0.0182 L/h and 0.0092 ± 0.0033 L/h, respectively. However, variability in serum levels was large. Rituximab serum concentrations were statistically significantly higher in responding patients than in non-responding patients just prior to and after the fourth infusion and post-treatment. Serum concentrations were negatively correlated with tumor burden and the number of circulating B-cells at baseline. Typically, rituximab was detectable for 3 – 6 months after administration of the last infusion [13, 28]. Distribution and elimination have not been extensively studied in patients with DLCL, but available data indicate that serum levels of rituximab in DLCL patients are comparable to those in patients with low-grade or follicular NHL following treatment with similar doses [29].

4.2.3 Metabolism

4.2.4 Elimination

See section 4.2.2 Distribution.

4.2.5 Pharmacokinetics in Special Populations

4.2.6 Preclinical Safety

5. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

5.1 List of Excipients

Excipients: described as per local requirements.

5.2 Incompatibilities

No incompatibilities between MabThera/Rituxan and polyvinyl chloride or polyethylene bags or infusion sets have been observed [60].

5.3 Stability

The prepared infusion solution of MabThera/Rituxan is physically and chemically stable

for 24 hours at 2°C - 8°C and subsequently 12 hours at room temperature [63, 64].

5.4 Special Remarks

5.4.1 Special Precautions for Storage

Store vials at 2°C - 8°C (in a refrigerator). Keep the container in the outer carton in order to protect from light. See also sections 5.3 Stability and 5.4.2 Instructions for Use, Handling and Disposal.

5.4.2 Instructions for Use, Handling and Disposal

Withdraw the required amount of MabThera/Rituxan under aseptic conditions and dilute to a calculated rituximab concentration of 1 到 4 mg/mL in an infusion bag containing sterile, non-pyrogenic 0.9%, aqueous saline solution or 5% aqueous dextrose solution. To mix the solution, gently invert the bag to avoid foaming. Parenteral medications should be inspected visually for particulate matter or discoloration prior to administration. From a microbiological point of view, the prepared infusion solution should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2°C - 8°C, unless dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions [63, 64]. This medicine should not be used after the expiry date (EXP) shown on the pack.

6. PACKS

As per local requirements.

Medicine: keep out of reach and sight of children

Approved by Chairman of Drug Safety Committee, January 10, 2005
F. Hoffmann- La Roche Ltd, Basel, Switzerland

7. REFERENCES

1. Valentine MA., Meier KE., Rossie S., et al. Phosphorylation of the CD 20 phosphoprotein in resting B lymphocytes. *J Biol Chem* 1989; 264(19): 11282-11287
2. Stashenko P., Nadler LM., Hardy R., et al. Characterization of a human B lymphocyte-specific antigen. *J Immunol* 1980; 125(4): 1678-1685
3. Anderson KC., Bates MP., Slaughenhaupt BL., et al. Expression of human B cell-associated antigens on leukemias and lymphomas: a model of human B cell differentiation. *Blood* 1984; 63: 1424-1433
4. Press OW., Applebaum F., Ledbetter JA., et al. Monoclonal antibody 1F5 (anti-CD20) serotherapy of human B-cell lymphomas. *Blood* 1987; 69: 584-591
5. Einfeld DA., Brown JP., Valentine MA., et al. Molecular cloning of the human B cell CD20 receptor predicts a hydrophobic protein with multiple transmembrane domains. *EMBO J* 1988; 7: 711-717
6. Reff ME., Carner K., Chambers KS., et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994; 83: 435-445
7. Maloney DG., Smith B., Appelbaum FR. The anti-tumor effect of monoclonal anti-CD20 antibody (mAb) therapy includes direct anti-proliferative activity and induction of apoptosis in CD20 positive non-Hodgkin's lymphoma (NHL) cell lines. *Blood* 1996; 88(Suppl 1): 2535 (Abstract)
8. Golay J., Zaffaroni L., Vaccari T., et al. Biologic response of B lymphoma cells to anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in vitro: CD55 and CD59 regulate complement-mediated cell lysis. *Blood* 2000; 95: 3900-3908
9. Demidem A., Hanna N., Hariharan H., et al. Chimeric anti-CD20 antibody (IDEC-C2B8) is apoptotic and sensitizes drugresistant human B-cell lymphomas and AIDS-related lymphomas to the cytotoxic effect of CDDP, VP-16 and toxins. *FASEB Journal* 1995; 9: A206
10. Demidem A., Lam T., Alas S., Hariharan K., et al. Chimeric anti-CD20 (IDEC-C2B8) monoclonal antibody sensitizes a B-cell lymphoma cell line to cell killing by cytotoxic drugs. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals* 1997; 12: 177-186
11. Alas S., Emmanouilides C., Bonavida B. Inhibition of interleukin 10 by rituximab results in down-regulation of Bcl-2 and sensitization of B-cell non-Hodgkin's lymphoma to apoptosis. *Clinical Cancer Research* 2001; 7: 709-723
12. McClure A., White CA., Shen CD., et al. Phase I/II clinical trial to evaluate the safety and efficacy of IDEC-C2B8 given weekly to patients with B-cell lymphoma. Protocol IDEC-102-02 (1420) IDEC Clinical Study Report 102-01-02, August 8, 1996
13. Weaver R., Shen CD., Grillo-Lopez AJ. Pivotal phase III multi-center study to evaluate the safety and efficacy of once weekly times four dosing of IDEC-C2B8 (IDEC-102) in patients with relapsed low-grade or follicular B-cell lymphoma. Protocol IDEC-102-05. IDEC Clinical Study Report 102-01-04, January 15, 1997
14. Weaver R. Phase II Multi-center study to evaluate the safety and efficacy of once weekly times four dosing of Rituxan (IDEC-102) in selected patients with low-grade or follicular B-cell lymphoma (bulky disease). IDEC Clinical Study Report 102-01-07, April 27, 1998
15. McLaughlin P., Grillo-Lopez AJ., Link BK., et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2825-2833
16. Brown T. Clinical Summary for MabThera (rituximab, INN/IDEC C2B8) in relapsed or chemoresistant indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma. EU-MAA part I, Vol 4, p.158
17. Weaver R., Eldredge E., Alkuzweny B. Integrated summary of efficacy and safety of

- rituximab, September 27, 1999. Section 4.B.4.k. Immunologic studies, HACA response IDEC Pharmaceuticals Corporation, Rituxan Biologic License Application Supplement, October 19, 1999
18. Weaver R., Eldredge E., Alkuzweny B. Integrated summary of efficacy and safety of rituximab, September 27, 1999. Section 3.C.4. Claimed Effect, Response Rate/Time to Progression IDEC Pharmaceuticals Corporation, Rituxan Biologic License Application Supplement, October 19, 1999
 19. Deardorff J. Clinical Study Report 102-01-06. A phase II multi-center study to evaluate the safety and efficacy of once weekly times eight dosing of rituximab (Rituxan , IDEC-C2B8) in patients with relapsed low-grade or follicular B-cell lymphoma, December 23, 1997
 20. Piro LD., White CA., Grillo-Lopez AJ., et al. Extended rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) therapy for relapsed or refractory low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*, 2000; 10: 655-661
 21. Weaver R., Eldredge E., Alkuzweny B. Integrated summary of efficacy and safety of rituximab, September 27, 1999. Section 3.A.4. Claimed effect, response rate/time to progression IDEC Pharmaceuticals Corporation, Rituxan Biologic License Application Supplement, October 19, 1999
 22. Weaver R., Eldredge E., Alkuzweny B. Integrated Summary of Efficacy and Safety of Rituximab, September 27, 1999. Section 3.B.3. Claimed Effect, Response Rate/Time to Progression IDEC Pharmaceuticals Corporation, Rituxan Biologic License Application Supplement, October 19, 1999
 23. Weaver R. Clinical Study Report 102-01-10. Phase II multi-center study to evaluate the safety and efficacy of once weekly times four dosing of Rituxan (IDEC-102) in selected patients with low-grade or follicular B-cell lymphoma (retreatment), Protocol IDEC-102-08-R, March 22, 1999
 24. Davis TA., Grillo-Lopez AJ., White CA., et al. Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of re-treatment. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3135-3143
 25. MabThera (rituximab). Applicant's consolidated response to issues.
 26. Maloney DG., Liles TM., Czerwinski DK., et al. Phase I clinical trial using escalating single dose infusion of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8) in patients with recurrent B-cell lymphoma. *Blood* 1994; 84: 2457-2466
 27. Berlefein JR., Shen C. A phase I/II single-dose, dose-escalation trial of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody IDEC-C2B8 in the treatment of patients with recurrent B-cell lymphoma; Protocol IDEC-102-01 (1400) Clinical Study Report No. 102-01-01, April 16, 1996
 28. Bernstein NL., Grillo-Lopez AJ., White CA., et al. Association of serum rituximab (IDEC-C2B8) concentration and anti-tumor response in the treatment of recurrent low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 1998; 9: 995-1001
 29. Wade-Evans V. Addendum to Clinical Study Report, Protocol 15165. An open-label, multicenter, randomized phase II study evaluating two dosing regimens of rituximab (IDEC C2B8) monotherapy in patients with relapsed or refractory intermediate or high-grade non-Hodgkin's lymphoma: Summary of pharmacokinetic data. Research Report 1004580, April 2001
 30. Coiffier B., Lister A., Hagenbeek A., et al. Clinical Expert Report: A critical assessment of clinical trials with MabThera (Rituximab, INN/IDEC C2B8/Ro 45-2294), an anti-CD20 humanized monoclonal antibody in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. Research Report B-116415, February 19, 1997
 31. Coiffier B. Expert Report on the

- clinical documentation supporting the use of MabThera (rituximab) in combination with CHOP chemotherapy in the treatment of patients with CD20-positive diffuse large B-cell lymphoma. Research Report 1003803, April 2001
32. Huber M. Expert statement for MabThera, December 1, 1998 33. Weaver R., Eldredge E., Alkuzweny B. Integrated summary of efficacy and safety of rituximab, September 27, 1999. Retreatment Study IDEC Pharmaceuticals Corporation, Rituxan Biologic License Application Supplement, October 19, 1999
 34. Kornbrot B., Kobayashi RH., Singer A. et al. Hypersensitivity to therapeutic murine monoclonal antibodies. *Nebr Med J* 1994; 79(12): 393-8, ISSN: 0091-6730 35. Jensen M., Winkler U., Manske O. Rapid tumor lysis in a patient with B-cell chronic lymphocytic leukemia and lymphocytosis treated with an anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8, rituximab). *Ann Hematol* 1998; 77: 89-91
 36. MED WATCH Form, Genentech Report #092196 July 28, 1999 MED WATCH Form, Genentech Report #090358 July 28, 1999 MED WATCH Form, Genentech Report #030435 July 28, 1999
 37. Byrd JC., Waschenko JK., Maneatis TJ., et al. Rituximab therapy in hematologic malignancy patients with circulating blood tumor cells: Association with increased infusion-related side effects and rapid blood tumor clearance. *J Clin Oncol* 1999; 17: 791-795
 38. Weaver R., Eldredge E., Alkuzweny B. Integrated summary of efficacy and safety of rituximab, September 27, 1999. Section 2.B. Study Population IDEC Pharmaceuticals Corporation, Rituxan Biologic License Application Supplement, October 19, 1999
 39. Brown T. Efficacy and safety of MabThera in patients with reduced marrow reserves for MabThera (in response to CPMP request for information). January 25, 1999
 40. Weaver R., Eldredge E., Alkuzweny B. Integrated summary of efficacy and safety of rituximab, September 27, 1999. IDEC Pharmaceuticals Corporation, Rituxan Biologic License Application Supplement, October 19, 1999
 41. MabThera / Rituxan (rituximab) in low grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma: summary tables of adverse events based on pooled safety population from IDEC study protocols 102-01, 102-02, 102-05, 102-06, 102- 08B and 102-08R, November 3, 2001
 42. MabThera / Rituxan (rituximab) in low grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma: summary tables of adverse events based on pooled safety population from IDEC study protocols 102-01, 102-02, 102-05, 102-06, 102- 08B and 102-08R, November 3, 2001 Appendices C5 and C6
 43. Weaver R., Eldredge E., Alkuzweny B. Integrated summary of efficacy and safety of rituximab, September 27, 1999. Section 4.B.4.c. and Appendix B20 IDEC Pharmaceuticals Corporation, Rituxan Biologic License Application Supplement, October 19, 1999
 44. Weaver R., Eldredge E., Alkuzweny B. Integrated summary of efficacy and safety of rituximab, September 27, 1999. Section 4.B.4.i., Tables 43 and 44 IDEC Pharmaceuticals Corporation, Rituxan Biologic License Application Supplement, October 19, 1999
 45. MabThera / Rituxan (rituximab) in low grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma: summary tables of adverse events based on pooled safety population from IDEC study protocols 102-01, 102-02, 102-05, 102-06, 102- 08B and 102-08R, November 3, 2001 Appendices D7 and D8
 46. Weaver R., Eldredge E., Alkuzweny B. Integrated Summary of Efficacy and Safety of Rituximab, September 27, 1999. Section 4.B.4.j.1. IDEC Pharmaceuticals Corporation, Rituxan Biologic License Application Supplement, October 19, 1999
 47. MabThera / Rituxan (rituximab) in Low Grade or Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma:

summary tables of adverse events based on pooled safety population from IDEC study protocols 102-01, 102-02, 102-05, 102-06, 102- 08B and 102-08R, November 3, 2001
Appendix C6

48. MabThera / Rituxan (rituximab) in low grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma: summary tables of adverse events based on pooled safety population from IDEC study protocols 102-01, 102-02, 102-05, 102-06, 102- 08B and 102-08R, November 3, 2001
Appendix C1
49. Weaver R., Eldredge E., Alkuzweny B. Integrated summary of efficacy and safety of rituximab, September 27, 1999. Section 4.B.4.f. IDEC Pharmaceuticals Corporation, Rituxan Biologic License Application Supplement, October 19, 1999
50. Weaver R., Eldredge E., Alkuzweny B. Integrated summary of efficacy and safety of rituximab, September 27, 1999. Section 4.B.4.i. IDEC Pharmaceuticals Corporation, Rituxan Biologic License Application Supplement, October 19, 1999
51. MabThera / Rituxan (rituximab) in low grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma: summary tables of adverse events based on pooled safety population from IDEC study protocols 102-01, 102-02, 102-05, 102-06, 102- 08B and 102-08R, November 3, 2001
Appendices G5 and G6
52. MabThera / Rituxan (rituximab) in low grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma: summary tables of adverse events based on pooled safety population from IDEC study protocols 102-01, 102-02, 102-05, 102-06, 102-08B and 102-08R, November 3, 2001
Appendices D3 and D6
53. Lardelli P. Drug safety issue work-up: Analysis of cardiac disorders in association with rituximab. F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, May 31, 1999
54. Longauer M., Wagner B. Drug Safety Report. Immune complex diseases: vasculitis including serum sickness-like reactions, and glomerulonephritis. Research Report 1006442, November 20, 2001
55. Lardelli P. Drug safety issue work-up: Analysis of pancytopenia in patients treated with rituximab. F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, May 31, 1999
56. Longauer M., Wagner B. Issue Work-up (Update): Safety evaluation on pulmonary reactions. F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, April 3, 2001
57. Lardelli P. Drug safety issue work-up: Severe dermatological adverse reactions in patients receiving rituximab. F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, April 24, 1999
58. Longauer M., Nickas J., Grillo-Lopez A., et al. Drug Safety Issue Work-up: MabThera and cranial neuropathy. Hoffmann-La Roche, Basel, September 27, 1999
59. Wong A., Longauer M. Periodic safety update report rituximab (MabThera/Rituxan) Period June 1, 1999 through November 30, 1999. Research Report B-172200, January 24, 2000
60. Smikahl J., Wang S., Oeswein JQ. Rituximab stability and compatibility with IV bags and infusion apparatus. Genentech, Inc. Pharmaceutical R and D Technical Report, June 25, 1997
61. Butcher RD. Final clinical study report - Protocol LNH-98-5 / BO 16368. Randomized trial comparing CHOP with CHOP + Rituximab in elderly patients with previously untreated large B-cell lymphoma 刼 A Study from the GELA. Research Report 1006234, February, 2003
62. Nickas J., et al. An evaluation of neutropenia associated with rituximab use. Drug Safety Report, Genentech, April 10, 2003
63. Reason for the wording update and correction of the use-up conditions. Mabthera (rituximab) Vials 100 mg/10 ml, 500 mg/50 ml, Ro 45-2294/V01 and /V02. Global Technical Development TRA, Basel, Switzerland. Research Report 110950, December 11,

2002

64. Validity following dilution. Mabthera (rituximab) vials 100 mg/10 ml, 500 mg/50 ml, Ro 45-2294/V01 and /V02. Global Technical Development TRA, Basel, Switzerland. Research Report 110949, December 11, 2002
65. Uduehi A., et al. Clinical Safety Study Report Protocol M39021. An OL, randomized, MC, phase III trial comparing CVP and Mabthera to standard CVP chemotherapy, in patients with previously untreated CD20 positive follicular lymphoma (Stage III-IV). Research Report 1010371, December 22, 2003
66. Vukovic I., et al. Drug Safety Report. Hepatitis B reactivation. Research Report 1016003, July 28, 2004
67. Kausar-Steiner R, Valente N, Vukovic I. Drug Safety Report. Transient increases in serum IgM levels in patients with Waldenstrom's Macroglobulinaemia. Research Report 1015945, March 29, 2004

リツキサン注10mg/mL

1.7 同種同効品一覧表

全薬工業株式会社

1.7 同種同効品一覧表

同種同効品については表 1.7-1 に示す。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販 売 名	リツキサン®注 10mg/mL	
規制区分	生物由来製品・指定医薬品・処方せん医薬品	
一般的名称	リツキシマブ(遺伝子組換え)製剤	クラドリビン注射液
会 社 名	全薬工業株式会社	
特殊記載項目(冒頭の枠囲み)	本剤は、マスターセルバンク構築時に米国、カナダ産を含むウシ血清由来成分を、また、生産培地にウシの脾臓由来成分を用いて製造されたものです。ウシ成分を製造工程に使用しており、伝達性海綿状脳症(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、本剤を投与するようお願いします(「重要な基本的注意」の項参照)。	
警告	1. 本剤の投与開始後 30 分～2 時間よりあらわれる infusion reaction のうちアナフィラキシー様症状、肺障害、心障害等の重篤な副作用(低酸素血症、肺浸潤、急性呼吸促進症候群、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(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。 (1) 血液中に大量の腫瘍細胞がある(25,000/μL 以上)など腫瘍量の多い患者 (2) 脾腫を伴う患者 (3) 心機能、肺機能障害を有する患者 2. 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 Al-P 血症等の腫瘍崩壊症候群(tumor lysis syndrome)があらわれ、本症候群に起因した急性腎不全による死亡例及び透析が必要となった患者が報告されている。血液中に大量の腫瘍細胞がある患者において、初回投与後 12～24 時間以内に高頻度に認められることから、急激に腫瘍量が減少した患者では、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある(「重大な副作用」の項参照)。 3. 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)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(「重大な副作用」の項参照)。 4. 投与に際しては、緊急時に十分対応できる施設及び造血器腫瘍の治療に対して十分な経験をもつ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例のみに投与すること。	

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称※	リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤※	クラドリビン注射液※																													
禁忌	（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分又はマウスタンパク質由来製品に対する重篤な過敏症又はアナフィラキシー反応の既往歴のある患者																														
組成・性状	<table><tr><th>販売名</th><th colspan="2">リツキサン注10mg/mL</th></tr><tr><th>成分・含量 (1瓶中)</th><th>10mL</th><th>50mL</th></tr><tr><td>有効成分 リツキシマブ (遺伝子組換え) *</td><td>100mg</td><td>500mg</td></tr><tr><td rowspan="5">添加物</td><td>ホリソルベート80 7mg</td><td>ホリソルベート80 35mg</td></tr><tr><td>塩化ナトリウム 90mg</td><td>塩化ナトリウム 450mg</td></tr><tr><td>クエン酸ナトリウム 71.4mg</td><td>クエン酸ナトリウム 357mg</td></tr><tr><td>無水クエン酸 1.4mg</td><td>無水クエン酸 7mg</td></tr><tr><td>pH調整剤 適量</td><td>pH調整剤 適量</td></tr><tr><td>性状</td><td colspan="2">無色～淡黄色の澄明又はわずかに白濁した液</td></tr><tr><td>pH</td><td colspan="2">6.5±0.3</td></tr><tr><td>浸透圧比</td><td colspan="2">約1（生理食塩液に対して）</td></tr></table> * 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心臓及び脾臓、ウマの脾臓及び脛、及びブタのラードウォーターを、ブタの膵臓由来酵素（パンクレアチン）及び胃液由来酵素（ペプシン）で処理したもの（ペプトン）、並びにウシの乳由来成分（D-ガラクトース）を使用している。		販売名	リツキサン注10mg/mL		成分・含量 (1瓶中)	10mL	50mL	有効成分 リツキシマブ (遺伝子組換え) *	100mg	500mg	添加物	ホリソルベート80 7mg	ホリソルベート80 35mg	塩化ナトリウム 90mg	塩化ナトリウム 450mg	クエン酸ナトリウム 71.4mg	クエン酸ナトリウム 357mg	無水クエン酸 1.4mg	無水クエン酸 7mg	pH調整剤 適量	pH調整剤 適量	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）	
販売名	リツキサン注10mg/mL																														
成分・含量 (1瓶中)	10mL	50mL																													
有効成分 リツキシマブ (遺伝子組換え) *	100mg	500mg																													
添加物	ホリソルベート80 7mg	ホリソルベート80 35mg																													
	塩化ナトリウム 90mg	塩化ナトリウム 450mg																													
	クエン酸ナトリウム 71.4mg	クエン酸ナトリウム 357mg																													
	無水クエン酸 1.4mg	無水クエン酸 7mg																													
	pH調整剤 適量	pH調整剤 適量																													
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）																														
効能・効果	1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 2. 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に対する ¹¹¹ In-イブリツモマブ チウキセタン又は ⁹⁰ Y-イブリツモマブ チウキセタン投与の前投与 ※CD: cluster of differentiation 効能・効果に関連する使用上の注意 1. 本剤投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験をもつ医師又は施設により行うこと。 2. CD20 抗原は、免疫組織染色法又はフローサイトメトリー法等により検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること。 3. ¹¹¹ In-イブリツモマブ チウキセタン又は ⁹⁰ Y-イブリツモマブ チウキセタン投与の前投与として使用する際には、それぞれの添付文書を熟読のこと。																														

表 1.7-1 同種同効品一覧表(続き)

一般的名称※	リツキシマブ(遺伝子組換え)製剤※	クラドリビン注射液※
用法・用量	1. <CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合> 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。 <¹¹¹In-イブリツモマブ チウキセタン又は ⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタン投与の前投与に用いる場合> 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。 2. 本剤は用時生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液にて 10 倍に希釈調製し使用する。 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 1. 本剤投与時に頻発してあらわれる infusion reaction(発熱、悪寒、頭痛等)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。 2. 初回投与時は、最初の 1 時間は 25mg/時の速度で点滴静注を開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後注入速度を 100mg/時に上げて 1 時間点滴静注し、さらにその後は 200mg/時まで速度を上げることができる。なお 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/時まで上げて開始できる。 3. 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ること。これらの症状は注入速度を上げた直後から 30 分以内に発現しやすいので、十分観察すること。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、25mg/時の注入速度で投与を開始する。	

表 1.7-1 同種同効品一覧表(続き)

一般的名称※	リツキシマブ(遺伝子組換え)製剤※	クラドリピン注射液※
使用上の注意	1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1)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。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。] (2)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(「重大な副作用」の項参照)。] (3)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(「重大な副作用」の項参照)。] (4)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(「重大な副作用」の項参照)。] (5)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る。] (6)薬物過敏症の既往歴のある患者 (7)アレルギー素因のある患者 2. 重要な基本的注意 (1)本剤の初回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)が約 90%の患者において報告されている。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。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(解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤等の投与)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(「重大な副作用」の項参照)。 (2)抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛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ので、患者の状態を十分に観察すること。 (3)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投与する場合は、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(「重大な副作用」の項参照)。 (4)咽頭扁桃、口蓋扁桃部位に病巣のある患者で、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。このような症状が発現した場合は、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。	

表 1.7-1 同種同効品一覧表(続き)

一般的名称※	リツキシマブ(遺伝子組換え)製剤※	クラドリビン注射液※									
使用上の注意(続き)	(5) B型肝炎ウイルスに感染している患者で、本剤投与後、肝炎が再燃することがあり、特に癌化学療法と併用した患者において多かった。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に投与する場合、本剤の治療期間中及び治療終了後は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、患者の状態を十分観察すること。異常が認められた場合は抗ウイルス剤の投与を行うなど適切な処置を行うこと(「重大な副作用」の項参照)。 (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から、細菌やウイルスによる感染症が生じる可能性があるので、患者の状態を十分観察すること。感染症が生じた場合は適切な治療を行うこと。 (7) 現在迄に、本剤の投与により伝達性海綿状脳症(TSE)を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。また、本剤の製造工程において使用されるウシ脾臓含有培地成分は、オーストラリア又はニュージーランド産ウシを用いて、ろ過処理により製造されている。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。 3. 相互作用 併用注意(併用に注意すること) <table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr><tr><td>生ワクチン又は弱毒生ワクチン</td><td>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。</td><td>本剤のリンパ球傷害作用により発病するおそれがある。</td></tr><tr><td>免疫抑制剤</td><td>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。</td><td>過度の免疫抑制作用による感染症誘発の危険性がある。</td></tr></table>	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。	本剤のリンパ球傷害作用により発病するおそれがある。	免疫抑制剤	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。	
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。	本剤のリンパ球傷害作用により発病するおそれがある。									
免疫抑制剤	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。									

表 1.7-1 同種同効品一覧表(続き)

一般的名称※	リツキシマブ(遺伝子組換え)製剤※	クラドリビン注射液※
使用上の注意(続き)	4. 副作用 (1) 副作用の概要(効能・効果追加時) 1) 国内臨床試験成績 安全性評価症例 157 例中、副作用は 93.6%に認められ、主な副作用は発熱(64.3%)、悪寒(34.4%)、そう痒(21.7%)、頭痛(21.0%)、ほてり(20.4%)、血圧上昇(17.8%)、頻脈(17.2%)、多汗(15.9%)、発疹(14.0%)等であった。臨床検査値異常は白血球減少(47.8%、2,000/μL未満の白血球減少 12.1%)、好中球減少(45.9%、1,000/μL未満の好中球減少 18.5%)、血小板減少(10.2%、5万/μL未満の血小板減少 1.9%)、AST(GOT)上昇(10.8%)等であった(血液障害については「臨床成績」の項参照)。 2) 国外臨床試験成績 安全性評価症例 356 例中、主な有害事象(本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した事象)は発熱(53%)、悪寒(33%)、感染症(31%)、虚脱/倦怠感(26%)、悪心(23%)、頭痛(19%)、発疹(15%)、寝汗(15%)等であり、臨床検査値異常は白血球減少(14%、2,000/μL未満の白血球減少 4%)、好中球減少(14%、1,000/μL未満の好中球減少 6%)、血小板減少(12%、5万/μL未満の血小板減少 2%)等であった。	

表 1.7-1 同種同効品一覧表(続き)

一般的名称※	リツキシマブ(遺伝子組換え)製剤※	クラドリビン注射液※
使用上の注意(続き)	(2)重大な副作用 1)アナフィラキシー様症状、肺障害、心障害(頻度不明^{※)}：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 infusion reaction の症状としてあらわれることがある(「警告」欄参照)。 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など、患者の状態を十分に観察すること。 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。	

表 1.7-1 同種同効品一覧表(続き)

一般的名称※	リツキシマブ(遺伝子組換え)製剤※	クラドリビン注射液※
使用上の注意(続き)	2)腫瘍崩壊症候群(頻度不明[※])：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。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。 3)皮膚粘膜症状(頻度不明[※])：皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)、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。これらの症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4)汎血球減少(頻度不明[※])、白血球減少、好中球減少(10%以上)、血小板減少(5%未満)：重篤な血球減少が起こることがあり、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し、異常が認められた場合は休薬等の適切な処置を行うこと。また、重篤な血球減少に伴い、感染症（敗血症、肺炎等）を合併することがあるので注意すること。 5)間質性肺炎(頻度不明[※])：間質性肺炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 6)心障害(頻度不明[※])：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。これらの症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 7)腎障害(頻度不明[※])：透析を必要とする腎障害が報告されていることから、患者の状態を十分に観察し、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。	

表 1.7-1 同種同効品一覧表(続き)

一般的名称※	リツキシマブ(遺伝子組換え)製剤※	クラドリピン注射液※
使用上の注意(続き)	8)肝機能障害、黄疸(0.1～5%未満)：AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、総ビリルビン等の肝機能検査値の上昇を伴う肝機能障害や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。異常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。なお、B型肝炎ウイルスに感染している患者で、本剤投与後、肝炎が再燃し、肝不全により死亡に至った例が報告されているので注意すること。 9)血圧下降(頻度不明[※])：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、適切な処置を行うこと。 10)脳神経症状(頻度不明[※])：本剤の治療終了後6か月までの間に、重篤な視覚障害、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。	

表 1.7-1 同種同効品一覧表(続き)

一般的名称※	リツキシマブ(遺伝子組換え)製剤※		クラドリビン注射液※
使用上の注意(続き)	(3) その他の副作用		
	(頻度不明は※)		
		5%以上又は頻度不明 ^{注)}	5%未満
	呼吸器	咽頭炎, 咳	鼻炎, 呼吸障害, 喘鳴, 咽頭異和感
	循環器	血圧上昇, 頻脈, 徐脈※	心悸亢進, 血管拡張, 潮紅, 末梢性虚血
	消化器	悪心・嘔吐	腹痛, 下痢, 便秘, しぶり腹, 食欲不振, 口内乾燥
	過敏症	発熱, 悪寒, そう痒, 発疹, ほてり	蕁麻疹, インフルエンザ様症候群, 関節痛, 筋肉痛
	全身状態	頭痛, 虚脱感, 疼痛, 多汗, 倦怠感	体重増加, 胸痛, 無力症, 浮腫
	精神神経系		眩暈, 異常感覚, しびれ感
	血液	貧血, 好酸球増多※	
	腎臓		BUN上昇, クレアチニン上昇, 電解質異常
肝臓	AST(GOT)上昇, ALT(GPT)上昇	ALP上昇, 総ビリルビン上昇	
その他	CRP上昇, 投与部位反応(疼痛, 腫脹等)※, 総蛋白減少※, アルブミン減少※, しゃっくり※	帯状疱疹, 感染, LDH上昇, 尿酸値上昇	
注): 自発報告又は国外において報告された頻度を算出できない副作用のため頻度不明とした。			

表 1.7-1 同種同効品一覧表(続き)

一般的名称※	リツキシマブ(遺伝子組換え)製剤※	クラドリビン注射液※
使用上の注意(続き)		
	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。	
	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合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。〔本剤を用いた動物での生殖・催奇形性試験は実施されていないが、ヒト IgG は胎盤関門を通過することが知られている。〕 (2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。〕	
	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。	

表 1.7-1 同種同効品一覧表(続き)

一般的名称※	リツキシマブ(遺伝子組換え)製剤※	クラドリビン注射液※
使用上の注意(続き)		
	8. 適用上の注意 調製時： (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こと。 (2) 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。 (3) 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。	

表 1.7-1 同種同効品一覧表(続き)

一般的名称※	リツキシマブ(遺伝子組換え)製剤※	クラドリビン注射液※
使用上の注意(続き)	投与時： (1) 本剤の投与は点滴静注のみとし、急速静注、静脈内大量投与はしないこと。 (2) 他剤との混注はしないこと。 (3) 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。	
	9. その他の注意 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（「臨床成績」の項参照）	