リツキサン注 10mg/mL
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全薬工業株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

全薬工業株式会社

リツキサン注 10mg/mL

（リツキシマブ（遺伝子組換え））

難治性ネフローゼ症候群

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

全薬工業株式会社

略号一覧

略号	英名	和名及び定義
AUC	area under the curve	血中濃度－時間曲線下面積
BSE	bovine spongiform encephalopathy	牛海綿状脳症
CD20	cluster of differentiation 20	（ヒト白血球分化抗原及びその抗原を認識するモノクローナル抗体の国際的分類法）
Cmax	maximum concentration	最高血中濃度
FSGS	focal segmental glomerular sclerosis	巣状分節性糸球体硬化症
IgAN	immunoglobulin A nephropathy	IgA　腎症
K10_HL	constant K10 half-life	中央コンパートメントにおける消失速度定数に基づく半減期
KDIGO	Kidney Disease : Improving Global Outcomes	国際腎臓病予後改善委員会
LDL	low-density lipoprotein	低比重リポ蛋白
MCNS	minimal change nephrotic syndrome	微小変化型ネフローゼ症候群
MN	membranous nephropathy	膜性腎症
MPGN	membranoproliferative glomerulonephritis	膜性増殖性糸球体腎炎
MRT	mean residual time	平均滞留時間
Vds	volume of distribution at steady state	定常状態分布容積

目次

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 4
1.5.1　ネフローゼ症候群について 7
1.5.2　ネフローゼ症候群の病態について 7
1.5.3　ネフローゼ症候群の臨床経過について 7
1.5.4　ネフローゼ症候群の診断について 8
1.5.5　ネフローゼ症候群の治療について 9
1.5.5.1　ネフローゼ症候群の治療について 9
1.5.5.2　ネフローゼ症候群の治療効果判定基準，治療反応の分類，及び治療について 10
1.5.6　申請製剤について 12
1.5.7　製剤開発及び品質に関する開発の経緯 13
1.5.8　非臨床試験に関する開発の経緯 13
1.5.9　臨床試験に関する開発の経緯 13
1.5.9.1　海外臨床試験 13
1.5.9.2　海外における承認 13
1.5.9.3　本邦における臨床開発 13
1.5.9.4　国内第 I 相試験 14
1.5.9.5　国内第 II 相試験 14
1.5.9.6　国内第 III 相試験 14
1.5.9.6.1　国内第 III 相試験の結果 14
1.5.10 その他の疾患に対する臨床試験実施状況及び計画 15
1.5.11 希少疾病用医薬品指定 16
1.5.12 小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する本剤の臨床的意義 16
1.5.13 開発の経緯図 17
1.5.14 参考文献 19

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

リツキシマブ（以下，本剤）は，1991 年に米国 Biogen IDEC 社（当時　IDEC 社）において，遺伝子組換え技術により創製されたマウス（可変部領域）とヒト（定常部領域）のキメラ型の抗 CD20 モノクローナル抗体（IgG1κ）であり，ヒト成熟 B 細胞の細胞表面に発現している CD20 に特異的に結合し，補体依存性細胞傷害作用，抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用及びアポトーシス誘導による直接的な細胞傷害作用などの作用メカニズムによって標的細胞を傷害し，薬理作用を示す。非ホジキンリンパ腫に対する初めてのモノクローナル抗体として，1997 年 11 月に米国で承認された後，CD20 陽性の B 細胞性が関連すると考えられる造血器腫瘍及び自己免疫疾患の治療薬として，日本，米国，欧州を含め 126 ヵ国で承認されている（2013 年 11 月現在）。本剤が使用された患者数は，全世界で延べ約 384 万人（1997 年 11 月～2013 年 11 月），日本国内で延べ 20 万人以上（2001 年 9 月～2013 年 11 月）と推定されている [1)]。

日本では，全薬工業株式会社が開発を行い，2001 年 6 月に「CD20 陽性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫，マントル細胞リンパ腫」を対象とする治療薬としての輸入承認を受けた後，2003 年 9 月に「CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫」に対する効能が追加承認された。また，2008 年 1 月にはインジウム（^{111}In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液の前投与としての効能が承認された。更に，2012 年 12 月に，医療上必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において，本剤の「免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患」及び「ヴェゲナ肉芽腫症，顕微鏡的多発血管炎」の公知申請が妥当と判断され，その後薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会の事前評価において公知申請を行っても差し支えないとの判断がなされたことから，公知申請への該当性に係る報告書（案）が了承され，「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 25 年 1 月 31 日付薬食審査発 0131 第 5 号），及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成 22 年 9 月 1 日付事務連絡）に基づく製造販売承認事項一部変更承認申請（以下，一変申請）を行い，2013 年 6 月 14 日に承認されている。

本効能・効果の追加に係る一変申請は、小児期（17 歳以下）にネフローゼ症候群を発症し，ステロイド感受性を有するものの，頻回再発型又はステロイド依存性を示し，副腎皮質ホルモン剤又は免疫抑制剤による既存治療では寛解維持が困難な「難治性ネフローゼ症候群」を対象としている。

ネフローゼ症候群は，腎臓の糸球体内で蛋白が血液から尿に漏れ出る状態で，その結果として低蛋白血症と全身性の浮腫があらわれる [2)]。病因として T 細胞から産生されるサイトカインがスリット膜に作用し，蛋白の透過性を亢進することが考えられており，B 細胞の影響も示唆されているが [3)4)]，明らかにされていない。また一部の病型では自己抗体の関与が認められている [5)6)7)8)9)]。

本邦では，2011 年に厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班難治性ネフローゼ症候群分科会より主に成人期発症患者を対象とした「ネフローゼ症候群診療指針」[2)]が公表されているほか，小児のネフローゼ症候群を対象としたガイドラインとして，2005 年に日本小児腎臓病学会学術委員会小委員会「小児ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン作成委員会」から「小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 第 1.0 版」[10)]が公表され，2013 年 9 月に「小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013」[11)]として改訂されている。なお，成人と小児のネフローゼ症候群では，病態，診断方法，治療体系や治療効果判定基準が異なり同一に扱うことは困難である。

小児のネフローゼ症候群に対する治療は，主に副腎皮質ホルモン剤及び免疫抑制剤により行われるが，副腎皮質ホルモン剤からの離脱が困難となったり，既存の免疫抑制剤治療で寛解を維持できない頻回再発型及びステロイド依存性となった小児期発症の難治性ネフローゼ症候群の患者では，副腎皮質ホルモン剤の長期継続投与が必要となる。長期間の副腎皮質ホルモン剤投与を継続せざるを得ない場合には，副腎皮質ホルモン剤の有害事象（成長障害，骨粗鬆症，高血圧，白内障，緑内障，糖尿病，中心性肥満，感染症，消化管潰瘍，精神障害，副腎機能不全など）が著明となることが多い。乳幼児期（2～6 歳）に発症した場合，小児期を経て，思春期及び成人期まで疾患が持続する患者が少なくなく[12)13)]，特に小児では，低身長と骨粗鬆症が問題となる[14)]。思春期や成人期まで疾患が持続し，思春期前から思春期にかけて副腎皮質ホルモン剤が投与された場合には低身長の懸念が大きい。また，骨粗鬆症による圧迫骨折や大腿骨頭壊死により，日常生活に著しい影響を及ぼす。したがって，「小児期発症の難治性ネフローゼ症候群」患者においては，寛解導入後の再発を抑制でき，可能な限り長期間にわたり再発を認めない状態を誘導することが重要であり，また，副腎皮質ホルモン剤の減量又は離脱を可能とする新たな治療法を開発する必要がある。

2004 年に海外において特発性血小板減少性紫斑病を合併した 16 歳の難治性ネフローゼ症候群患者（発症年齢 2 歳）に，特発性血小板減少性紫斑病の治療目的で本剤を投与した際にネフローゼ症候群が寛解したという報告がある[15)]。国内では，2005 年に巣状分節性糸球体硬化症により腎移植を実施した 12 歳の患者が，移植後リンパ増殖性疾患とネフローゼ症候群を発症し，リンパ増殖性疾患に対して本剤を投与したところネフローゼ症候群も寛解したという報告があり[16)]，その後，難治性ネフローゼ症候群に対する本剤の投与について検討されるようになった。

このような状況から，日本小児腎臓病学会学術委員会小委員会の委員でもある[redacted]を中心として，小児期発症の難治性ネフローゼ症候群を対象とした本剤の適応追加についての検討が行われた。

小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対して本剤が使用された日本国内及び海外の報告はいずれも臨床研究と症例報告であったことから，薬事法第 14 条第 9 項に係る一変申請を意図し，薬事法第 14 条第 3 項に則った，有効性と安全性を評価するための臨床試験が必要であると考えられた。しかし，日本国内において，本剤の治療対象となる小児期発症の難治性ネフローゼ症候群患者の推定患者数は約 1000 人程度と考えられ，企業主導による開発計画も策定されていなかったことから，医師主導による，小児期発症の難治性ネフローゼ症候群（頻回再発又はステロイド依存性）に対する臨床試験の実施が検討された。その結果，公益社団法人日本医師会治験促進センターの平成 19 年度治験推進研究事業研究に採択され，医師主導による多施設共同治験（以下，医師主導治験）として実施されることが決定した。

その後，[redacted]が治験調整医師となる治験組織が構成され，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施された医薬品医療機器総合機構との医薬品[redacted]相談を経て，2008 年9 月より本医師主導治験が開始された。

医師主導治験は 2012 年 6 月に終了し，小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する本剤の有効性及び安全性が確認され，治験のデータ及び関連資料が本剤の製造販売元である全薬工業株式会社に提供された。全薬工業株式会社は，医師主導治験の治験のデータ及び関連資料を用いた一変申請の可能性について確認するため，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品医療機器総合機構と医薬品[redacted]相談を行い，この度，本剤の「難治性ネフローゼ症候群」に係る効能・効果追加の一変申請を行うに至った。

以下に，本申請以外の一変申請及び軽微変更届出の状況をまとめた（表 1.5-1）。

表 1.5-1　本剤の一変申請，軽微変更届出の状況

申請日 届出年月日	一変 軽微	申請，届出内容	承認状況
2002 年 5 月 10 日	一変	CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫への適応拡大。	2003 年 9 月 19 日 承認
[redacted]			
2006 年 6 月 23 日	一変	ゼヴァリン併用療法の効能・効果追加。	2008 年 1 月 25 日 承認
[redacted]			
2013 年 2 月 20 日	一変	医療上必要性の高い未承認薬・適応外薬に係る公知申請 ・免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患 ・ヴェゲナ肉芽腫症，顕微鏡的多発血管炎	2013 年 6 月 14 日 承認
[redacted]			

1.5.1　ネフローゼ症候群について

ネフローゼ症候群は，糸球体性の大量の蛋白尿による低アルブミン血症の結果，浮腫が出現する腎疾患である[2)10)11)17)18)]。臨床上の特徴として，重度の蛋白尿，軽微な血尿，低アルブミン血症，高コレステロール血症，浮腫，高血圧を呈し、診断や治療が行われない場合には，多くの糸球体が進行性に障害を受け，糸球体濾過量が減少し，腎不全に至る[17)]。

また，凝固亢進状態，血清中の結合蛋白喪失による関連機能異常が認められるほか，尿蛋白自体が腎毒性物質として作用すると考えられている[17)]。

1.5.2　ネフローゼ症候群の病態について

ネフローゼ症候群では，糸球体の形態変化のほか，一部の病型では免疫グロブリンや補体の沈着も確認されているが[17)]，その病因は十分明らかにされていない。何らかの原因による糸球体基底膜又は足細胞（podocyte）の関連分子の異常，若しくは糸球体内皮細胞の傷害等により，蛋白尿が惹起されると推測されている。小児期発症のネフローゼ症候群で多く認められる組織型である微小変化型では，T 細胞の反応に関与するサイトカインが循環血液中に存在し，これが毛細血管の荷電状態や正常な臓側上皮細胞の状態に変化を与えるという説が最も支持されているほか[17)]，B 細胞との関連も示唆されている[3)4)19)20)]。成人のネフローゼ症候群で比較的多く認められる組織型である膜性腎症では自己抗体の関与が示されている[5)6)7)8)9)]。

また，原因となる糸球体疾患の発症機序に基づき，大きく 2 つに分類され，一つは原発性の糸球体疾患，もう一つは糖尿病や全身性エリテマトーデス等の様々な全身性疾患に起因する続発性の糸球体疾患である[2)10)11)17)18)21)]。原発性糸球体疾患に起因するものは「原発性ネフローゼ症候群（又は，一次性ネフローゼ症候群，特発性ネフローゼ症候群）」（以下，特発性ネフローゼ症候群），続発性糸球体疾患に起因するものは，「続発性ネフローゼ症候群（又は，二次性ネフローゼ症候群）」と呼ばれる。

特発性ネフローゼ症候群の発症機序は十分に解明されていないが，持続性の高度蛋白尿は腎不全の独立した危険因子であるため[17)]，特発性ネフローゼ症候群の治療は蛋白尿の抑制が主な目的となる。一方，続発性ネフローゼ症候群では，糸球体疾患を引き起こす原因疾患は様々であり，通常，その治療は原因疾患の治療方針に従う。

また，特発性ネフローゼ症候群の組織学的病型は，主に微小変化型ネフローゼ症候群（minimal change nephrotic syndrome，以下，MCNS），巣状分節性糸球体硬化症（focal segmental glomerular sclerosis，以下，FSGS），びまん性メサンギウム増殖性糸球体腎炎（diffuse mesangial proliferative glomerulonephritis），膜性腎症（membranous nephropathy，以下，MN），膜性増殖性糸球体腎炎（membranoproliferative glomerulonephritis，以下，MPGN）等に分類することができる[2)17)18)21)22)]。

各病型の発現は年齢により異なり，特発性ネフローゼ症候群では，40 歳未満では MCNS が 67.5～77.1%を占めるが 40 歳以上では減少し，MN については 20 歳以降に多く認められ，40 歳以上では 54.6%～58.2%となることが報告されている[2)]。

1.5.3　ネフローゼ症候群の臨床経過について

特発性ネフローゼ症候群の組織学的分類ごとの予後について，MCNS の殆どは，ステロイド感受性であれば腎不全に至らないと言われているが[23)]，FSGS は腎生存率が 5 年で 85.3%，

10 年で 70.9%，15 年で 60.9%，20 年で 43.5%とほぼ直線的に低下し，予後不良とされている[24]。成人期に多く認められる MN の予後も一般に不良とされるが，日本人では 20%は無治療で自然寛解し，腎不全に陥るのは 17%程度であることから，比較的良好と言われている[24]。MPGN は，10 年間で約 50%が末期腎不全となり予後不良とされる[17]。国内データによると，成人期発症患者においては，治療開始後 6 ヵ月後に不完全寛解 I 型（1 日尿蛋白が 1 g 未満），及び完全寛解に至る患者は，MCNS，FSGS，MN で，それぞれ 90%，75%，49%であった[25]。

1.5.4　ネフローゼ症候群の診断について

ネフローゼ症候群の特徴としては高度蛋白尿，低蛋白血症（低アルブミン血症），高脂血症及び浮腫があるが，高度蛋白尿と低アルブミン血症が診断のための必須事項となっている[2)10)11)]。

ネフローゼ症候群においては，患者を発症時期によって分けて，「小児期発症」又は「成人期発症」と区別することが一般的である。「小児期発症」又は「成人期発症」では治療方針が異なるため，それぞれに診療方針・ガイドラインが作成されている[2)10)11)]。

本邦におけるガイドラインとしては，主に成人期発症の患者に使用されている「ネフローゼ症候群診療指針[2)]」と，小児期発症の患者に使用されている「小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0 版[10)]」がある。小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0 版[10)]は，2013 年 9 月に改訂され，「小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013[11)]」が公表されている。

成人の場合，病型の確定診断，治療法の決定，予後の予測のために腎生検が実施されることから，「ネフローゼ症候群診療指針[2)]」において，病型ごとの診断について解説されている。

一方，小児期発症のネフローゼ症候群は 2～6 歳の乳幼児期に好発し，発症時には眼瞼及び下腿の浮腫で発見されることが多く，約 90%は特発性ネフローゼ症候群で，患者の多くが光学顕微鏡所見で糸球体にほとんど変化が認められない MCNS を示す[2)17)26)]。MCNS のほとんどは副腎皮質ホルモン剤による治療に反応するため，多くの場合腎生検は行わず治療が開始される。

ネフローゼ症候群の診断基準は，成人と小児で異なる場合があり，それぞれの診断基準を以下に示す（表 1.5.4-1）。

表 1.5.4-1　ネフローゼ症候群の診断基準

小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン第 1.0 版 [10]	小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013[11]	ネフローゼ症候群診療指針 [2]
高度蛋白尿（夜間蓄尿で 40 mg/hr/m^2 以上）+低アルブミン血症（血清アルブミン 2.5 g/dL 以下）。	高度蛋白尿（夜間蓄尿で 40 mg/hr/m^2 以上）または早朝尿で尿蛋白/クレアチニン比 2.0 g/gCr 以上，かつ低アルブミン血症（血清アルブミン 2.5 g/dL 以下）。	・ 蛋白尿：3.5 g/日以上が持続する（随時尿において尿蛋白/尿クレアチニン比が 3.5 g/gCr 以上の場合もこれに準じる）。 ・ 低アルブミン血症：血清アルブミン値 3.0 g/dL 以下。血清総蛋白量 6.0 g/dL 以下も参考になる ・ 浮腫 ・ 脂質異常症（高 LDL コレステロール） 注： 1) 上記の尿蛋白量，低アルブミン血症（低蛋白血症）の両所見を認めることが本症候群の診断の必須条件である。 2) 浮腫は本症候群の必須条件ではないが，重要な所見である。 3) 脂質異常症は本症候群の必須条件ではない。 4) 卵円形脂肪体は本症候群の診断の参考となる。

1.5.5　ネフローゼ症候群の治療について

1.5.5.1　ネフローゼ症候群の治療について

ネフローゼ症候群に対する治療方針は、成人と小児で異なる。

成人の場合，病型の確定診断，治療法の決定，予後の予測のために腎生検が実施され，病型が確定した後に治療が開始される [2]。

一方，小児の場合は，多くの場合腎生検は行わずステロイドによる治療が開始される [10)11)]。小児期発症特発性ネフローゼ症候群に対する第一選択薬は，副腎皮質ホルモン剤の経口投与である。ステロイド感受性が重要な予後因子である [27)]。ステロイド感受性ネフローゼ症候群に対する初発時の治療として，プレドニゾロン 60 mg/m^2/日（最大 80 mg/日）の分 3 投与

を尿蛋白消失確認後 3 日まで [10]又は 4 週間行う [11]方法, 又はプレドニゾロン 40 mg/m^2/日（最大 80 mg/日）の隔日朝 1 回投与を 4 週間投与する方法の 2 つが推奨されている [10][11]。

1.5.5.2　ネフローゼ症候群の治療効果判定基準，治療反応の分類，及び治療について

ネフローゼ症候群診療指針 [2]，小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0 版 [10], 及び小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013[11]それぞれに規定されている治療効果判定基準を以下に示す（表 1.5.5.2-1）。

表 1.5.5.2-1　ネフローゼ症候群の治療効果判定基準

小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン第 1.0 版 [10]	小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013[11]	ネフローゼ症候群診療指針 [2]
・ 再発：寛解後尿蛋白 40 mg/hr/m^2 以上あるいは試験紙法で早朝尿蛋白 100 mg/dL 以上を 3 日間示すもの。	完全寛解 : 試験紙法で早朝尿蛋白陰性を 3 日連続して示すもの，または早朝尿で尿蛋白/クレアチニン比 0.2 g/gCr 未満を 3 日連続して示すもの。 不完全寛解 : 試験紙法で早朝尿蛋白 1+以上またはまたは早朝尿で尿蛋白/クレアチニン比 0.2 g/gCr 以上を示し，かつ血清アルブミン 2.5 g/dL を超えるもの。 再発 : 試験紙法で早朝尿蛋白 3+以上を 3 日連続して示すもの。	・ 治療効果の判定は治療開始後 1 ヵ月, 6 ヵ月の尿蛋白量定量で行う。 ・ 完全寛解：尿蛋白<0.3 g/日 ・ 不完全寛解 I 型判定基準 : 0.3 g/日≤尿蛋白<1.0 g/日 ・ 不完全寛解 II 型判定基準 : 1.0 g/日≤尿蛋白<3.5 g/日 ・ 無効：尿蛋白≥3.5 g/日

また，ネフローゼ症候群に対する治療の反応性が，成人期発症及び小児期発症それぞれについて表 1.5.5.2-2 のとおり定義されており，反応性の分類ごとに推奨される治療方針が示されている [2][10][11]。

なお，難治性のネフローゼ症候群の患者数について，日本国内における特発性ネフローゼ症候群の患者数は，厚生労働省の平成 20 年度患者調査 [28]における日本国内の特発性ネフローゼ症候群の患者 23000 人のうち，0 歳～19 歳までの患者が 4000 人と推定されており，小児患者の 32%が頻回再発型又はステロイド依存性と報告されていることから [10]，本剤の投与対象となる患者数は最大で約 1300 人と推定される。

表 1.5.5.2-2　ネフローゼ症候群の治療反応による分類

小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン第 1.0 版[10]	小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013[11]	ネフローゼ症候群診療指針[2]
頻回再発型ネフローゼ症候群		
初発時ステロイド治療を施行して寛解となった後 6 ヵ月以内に 2 回以上の再発，又は任意の 12 ヵ月以内に 4 回以上再発する場合。	初回寛解後 6 ヵ月以内に 2 回以上再発，または任意の 12 ヵ月以内に 4 回以上再発したもの。	6 ヵ月間に 2 回以上再発する場合。
ステロイド依存性ネフローゼ症候群		
ステロイド治療中あるいはステロイド中止 2 週間以内に 2 回連続再発するもの。	プレドニゾロン治療中またはプレドニゾロン中止後 14 日以内に 2 回連続して再発したもの。	ステロイドを減量または中止後再発を 2 回以上繰り返すため，ステロイドを中止できない場合。
ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群		
4 週間のプレドニゾロン治療でも蛋白尿が消失せず低アルブミン血症（血清アルブミン 2.5 g/dL 以下）のもの。	プレドニゾロンを 4 週間以上連日投与しても，完全寛解しないもの。	十分量のステロイドのみで治療して 1 ヵ月後の判定で完全寛解または不完全寛解 I 型に至らない場合。
難治性ネフローゼ症候群		
・ ステロイド感受性を有するものの，頻回再発型やステロイド依存性となり，既存の治療では寛解を維持できずにステロイド薬（副腎皮質ホルモン剤）から離脱できないもの。* ・ ステロイド抵抗性のうち既存治療に反応せず，末期腎不全に進行するもの。*	・ ステロイド感受性のうち，標準的な免疫抑制薬治療では寛解を維持できず，頻回再発型やステロイド依存性のままで，ステロイド薬から離脱できないもの。 ・ ステロイド抵抗性のうち，標準的な免疫抑制薬治療では完全寛解しないもの。	ステロイドと免疫抑制薬を含む種々の治療を 6 ヵ月行っても，完全寛解または不完全寛解 I 型に至らない場合。
その他		
・ ステロイド感受性ネフローゼ症候群 プレドニゾロン連日投与 4 週以内に寛解に至るもの。	・ ステロイド感受性ネフローゼ症候群 プレドニゾロン連日投与開始後 4 週間以内に寛解するもの。	・ 長期治療依存型ネフローゼ症候群 2 年間以上継続してステロイド，免疫抑制薬等で治療されている場合。

* ガイドラインには規定されていないが，小児腎臓病医のコンセンサスとして扱われている。

ネフローゼ症候群の治療では，成人及び小児いずれにおいても，主に副腎皮質ホルモン剤と免疫抑制剤が使用される[2)10)11)]。日本においては，副腎皮質ホルモン剤以外の薬剤として，シクロスポリン，ミゾリビン，シクロホスファミド水和物，ジピリダモール（ステロイドに抵抗性を示すネフローゼ症候群の尿蛋白減少）が承認されている。また，日本においてネフローゼ症候群に対する適応は承認されていないが，タクロリムス，ミコフェノール酸モフェチル，クロラムブシルが有用であることが報告されている[2)11)]。

小児期発症特発性ネフローゼ症候群の治療方針は以下のとおりである。

患者の 80～90%は，副腎皮質ホルモン剤により速やかに寛解するステロイド感受性ネフローゼ症候群（以下，ステロイド感受性）で，残りの 10～20%は副腎皮質ホルモン剤で寛解しないステロイド抵抗性ネフローゼ症候群（以下，ステロイド抵抗性）である[29)]。ステロイド感受性のうち約 30～40%は，比較的短期間に再発を繰り返す頻回再発型ネフローゼ症候群（以下，頻回再発型）や副腎皮質ホルモン剤の減量や中止に伴い再発するステロイド依存性ネフローゼ症候群（以下，ステロイド依存性）に移行する[30)31)]。頻回再発型やステロイド依存性になると，再発するたびに大量の副腎皮質ホルモン剤投与が必要となるため，副腎皮質ホルモン剤特有の有害事象が小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する治療継続上の問題となる。これを回避するため，副腎皮質ホルモン剤からの離脱と減量を目的に免疫抑制剤による治療を行う。日本小児腎臓病学会が作成した小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 第 1.0 版[10)]では，ステロイド依存性及び頻回再発型に対する免疫抑制剤として，シクロスポリン（3～6 mg/kg 標準体重/日で 2 年間投与），シクロホスファミド（2～3 mg/kg 標準体重/日で 8～12 週間投与），ミゾリビン（4 mg/kg 標準体重/日投与），小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013[11)]では，シクロスポリン（2.5～5 mg/kg/日 分 2 で開始，2～3 年後に腎生検で慢性腎障害を評価），シクロホスファミド（2～2.5 mg/kg/日，8～12 週間投与，分 1），ミゾリビン（通常用量 4 mg/kg/日，最大 150 mg/日，高用量 7～10 mg/kg/日 分 1）が推奨されている。

一方で，免疫抑制剤治療の問題点についても指摘されている。

シクロスポリンは，再発抑制や副腎皮質ホルモン剤からの離脱効果が高いが[32)33)]，シクロスポリンに反応しない患者が約 20%存在し，また，投与を中止すると，多くの患者が頻回再発型及びステロイド依存性になることが報告されている[32)33)]。

シクロホスファミドの 2～3 mg/kg/日，8 週間投与は，頻回再発型に対して有用であるが[34)]，ステロイド依存性に対しては無効とされている。2 mg/kg/日の 12 週間投与が有効とする報告もあるが[35)]，無効とする報告もある[36)]。

ミゾリビンは安全性が高いが，十分な再発抑制効果は認められないという報告もあり[37)]，高用量ミゾリビン投与の有効性と安全性は評価が確定していない[10)11)]。

また，シクロスポリンは中等量（トラフ値で 100 ng/ml 程度）を 2 年間以上投与すると慢性腎障害の頻度が増加すること[38)]，シクロホスファミドは累積投与量が 300 mg/kg を超えると無精子症などの性腺障害の頻度が増加することが報告されていることから[39)]，小児期発症のネフローゼ症候群患者への長期投与や再投与は困難となる。既存の免疫抑制剤治療で寛解を維持できない頻回再発型及びステロイド依存性患者は，副腎皮質ホルモン剤からの離脱が困難となる。

1.5.6　申請製剤について

本効能・効果の追加に係る一変申請のために実施された医師主導治験において使用されたリツキシマブは，市販品と同一製剤であり，本一変申請において本剤の品質，規格及び試験方法についての変更はない。

1.5.7　製剤開発及び品質に関する開発の経緯

本効能･効果の追加に係る一変申請に際し, 本剤の品質, 規格及び試験方法に変更はない。

1.5.8　非臨床試験に関する開発の経緯

本効能・効果の追加に係る一変申請に際し，新たな非臨床試験は実施していない。

1.5.9　臨床試験に関する開発の経緯

1.5.9.1　海外臨床試験

本効能・効果の追加に係る一変申請時点において，日本以外の国又は地域で本剤のネフローゼ症候群に対する効能・効果追加は計画されていない。

海外臨床試験の実施状況について，ClinicalTrials.gov（http://clinicaltrials.gov/ct）にて、rituximab と nephrophathy をキーワードに検索を行い、関連する臨床試験を確認した（2013 年 10 月 4 日現在)。

対象患者として小児患者を含む臨床試験が 5 件（NCT00550342，NCT00981838，NCT01268033，NCT01573533，NCT01716442）確認され，そのうちの 2 件が完了し，1 件が登録終了、2 件が被験者を登録中であった。また，成人患者を対象とした臨床試験が 6 件確認され（NCT00275613，NCT00405340，NCT00425217，NCT00977977，NCT01180036，NCT01508468)，3 件が完了し，3 件が被験者を登録中であった。

なお，海外の開発・製造販売元である Roche 社及び Genentech 社が主導する臨床試験は実施されていないが, 上記 11 試験のうち 5 試験（NCT00550342, NCT01268033, NCT01573533, NCT00405340，　NCT00425217）に協力している。

1.5.9.2　海外における承認

海外のいずれの国においても, 難治性ネフローゼ症候群を含むネフローゼ症候群の承認は取得されていない。

1.5.9.3　本邦における臨床開発

本効能・効果の追加に係る本邦での開発は，公益社団法人日本医師会治験促進センターの平成 19 年度治験推進研究事業研究により，多施設共同の医師主導治験として進められた。

本邦における医師主導治験を開始するにあたり，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品医療機器総合機構との医薬品[redacted]相談を行い，助言に基づき，臨床開発及び臨床試験について検討が行われた。

1.5.9.4　国内第 I 相試験

本効能・効果の追加に係る一変申請に際し，新たな第 I 相試験は実施していない。

1.5.9.5　国内第 II 相試験

小児期発症のネフローゼ症候群を対象とした治験について，[redacted]年[redacted]月[redacted]日の医薬品医療機器総合機構との医薬品[redacted]相談後に治験デザインを再考し，第III相試験として治験を実施することを決定した。

本効能・効果の追加に係る一変申請に際し，新たな第 II 相試験は実施していない。

1.5.9.6　国内第 III 相試験

[redacted]年[redacted]月[redacted]日の医薬品医療機器総合機構との医薬品[redacted]相談後に治験デザインを再考し，小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する本剤の多施設共同重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験（治験実施計画書番号：RCRNS-01）と，小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する本剤の薬物動態試験（治験実施計画書番号：RCRNS-02）を実施した。

1.5.9.6.1　国内第 III 相試験の結果

1. 小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する本剤の多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験（試験番号：RCRNS-01）

目標被験者数を 60 例（各群 30 例）とし，治験実施予定期間を 2008 年 9 月から 2012 年 6 月までの 4 年間として，日本国内の 9 施設で実施された。

小児期発症の難治性ネフローゼ症候群患者でステロイド感受性を確認したステロイド依存性及び頻回再発型の症例を対象として，本剤 375 mg/m^2/回（最大量 500 mg/回）を 1 週間ごとに 4 回投与する群（以下，本剤投与群）とプラセボ投与群にランダム化しプロトコール治療開始日から 1 年間観察を行った。

第 1 回目再発を認めた被験者が 30 例に達した時点で有効性に関する中間解析を行うことが予め規定されていたことから，2010 年 5 月 11 日に 42 例を対象として中間解析が実施された。その結果，主要評価項目である無再発期間のほか，有効性の中間解析時点までの再発率及び第 2 回目再発発生までの期間について治験実施計画書に定められた有意水準を下回り，本剤投与群の優越性が示された。また，安全性について，重篤な有害事象の発現割合は，プラセボ群よりも本剤投与群で高かったが，両群間に有意差を認めなかったことから，効果安全性評価委員会の勧告に基づき，プラセボ群へのランダム化を終了し，本剤投与群の目標症例数である 30 例に達するまで本剤投与群への登録を続行することとした。2010 年 11 月 15 日に 59 例目の最終登録者を以て本治験の登録を完了した。

有効性の中間解析の対象である 42 例について，主要評価項目である無再発期間の中央値は，本剤投与群では 234 日（95%信頼区間 170～358 日），プラセボ群では 100 日（95%信頼区間 76～156 日）であり，本剤投与群で有意な延長が認められた（log-rank 検定，p=0.00015）。最終解析は，ランダム化割付された 48 例（本剤投与群 24 例，プラセボ群 24 例）を対象に行われた。無再発期間の中央値は，本剤投与群では 267.0 日（95%信頼区間 223.0～374.0 日），

プラセボ群では 101.0 日（95%信頼区間 70.0～155.0 日）であり，本剤投与群で有意に延長していた（ハザード比 0.267，95%信頼区間 0.135～0.528；log-rank 検定，p<0.001）。また，本剤投与群では，プラセボ群と比較し再発率（回/人年，本剤投与群：1.542，プラセボ群：4.171，p<0.001）が減少し，副腎皮質ホルモン剤の 1 日あたりの投与量もプラセボ群と比較し減少する傾向にあった。

安全性について，有害事象の発現は本剤投与群とプラセボ群で同程度であった。また，医師主導治験の中で，未知の有害事象及び死亡例は認めなかった。重篤な有害事象は，本剤投与群では 10 例（41.7%）に 16 件，プラセボ群では 6 例（25.0%）に 7 件発現したが，全て回復又は軽快を認めた。本剤の重要な有害事象である infusion reaction は，本剤投与群では 19 例（79.2%）に 41 件，プラセボ群でも 13 例（54.2%）に 26 件発現したが，grade 3 以上の事象は認めなかった。治療を必要とする感染症の発現率（件/人年）は，本剤投与群では 4.550，プラセボ群では 3.447 と群間に有意差を認めなかったが，末梢血中 B 細胞が枯渇状態の被験者では 8.440 に対し，回復・未枯渇状態の被験者では 3.242 と有意に低かった（ハザード比 0.412，95%信頼区間 0.278～0.609；p<0.001）。

以上より，小児期発症の難治性ネフローゼ症候群（ステロイド依存性及び頻回再発）に対する本剤の有効性及び安全性が確認された。

2.　小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する本剤の薬物動態試験（試験番号：RCRNS-02）

オープンラベルの単一治療群試験として，目標被験者数を 20 例とし，治験実施予定期間を 2008 年 9 月から 2012 年 6 月までの 4 年間として，日本国内の 9 施設で実施された。

RCRNS-01 試験に参加した被験者のうち treatment failure と判定されかつプラセボが投与された症例，又は[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに本剤を投与された患者でステロイド感受性を確認したステロイド依存性及び頻回再発型の症例 23 例を対象として，本剤を 375 mg/m^2/回（最大量 500 mg/回）を 1 週間ごとに 4 回投与し，プロトコール治療開始日から 1 年間の観察を行った。

登録した 23 例に治験薬が投与され，22 例が規定どおりの 4 回投与を完了した。23 例の IDEC-C2B8 血中濃度は，各回の治験薬投与直後に上昇し，時間の経過とともに下降したが，治験薬投与中は一定の濃度を保持していた。また，4 回投与を完了した 22 例の薬物動態パラメータは，AUC が 366000±110000μg・hr/mL，C_{max} が 421000±84700 ng/mL，半減期 K10_HL が 234±86.7 hr，クリアランスが 0.00750±0.00236 L/hr，MRT が 337±125 hr，Vds が 2.42±0.877 L であった（平均値±標準偏差）。

有効性について，23 例を対象とした無再発期間の中央値は 287.0（95%信頼区間 211.0～344.0）日であった。

安全性について，発現した有害事象は全て既知であり，死亡は認めなかった。重篤な有害事象は 4 例（17.4%）に 7 件発現したが，全て回復又は軽快を認めた。

以上より，本剤を 375 mg/m^2/回（最大量 500 mg/回）を 1 週間ごとに 4 回投与した場合，投与に伴い本剤の血中濃度は上昇し，本剤投与後速やかに B 細胞が枯渇した。併せて，小児期発症の難治性ネフローゼ症候群のうちステロイド依存性及び頻回再発型に対する本剤の有効性及び安全性が確認された。

1.5.10　その他の疾患に対する臨床試験実施状況及び計画

本剤について，本邦で現在進行中及び計画中の臨床試験及び開発計画を以下に示す（表 1.5.10-1）。

表 1.5.10-1　本邦で現在進行中及び計画中の臨床試験及び開発計画

対象疾患	治験期間	状況
[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]
治療抵抗性の慢性特発性血小板減少性紫斑病	2011 年 10 月～2013 年 8 月（医師主導治験）	治験終了
[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]
	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]

1.5.11　希少疾病用医薬品指定

本剤について，希少疾病用医薬品指定状況を以下に示す（表 1.5.11-1）。

表 1.5.11-1　本剤の希少疾病用医薬品指定状況

指定年月日	指定番号	指定を受けた、予定される効能、効果又は対象疾病
1998 年 11 月 27 日	（10 薬 A）第 114 号	B 細胞性非ホジキンリンパ腫（ただし，腫瘍細胞表面に分化抗原 CD20 が確認されたものに限る。）
2012 年 9 月 13 日	（24 薬）第 282 号	難治性ネフローゼ症候群
2013 年 9 月 3 日	（25 薬）第 311 号	慢性特発性血小板減少性紫斑病

1.5.12　小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する本剤の臨床的意義

日本国内で行われた医師主導治験結果，及び海外及び日本国内からの臨床研究報告及び症例報告から，以下のとおり本剤の臨床的意義が認められた。

(1)　有効性について

1)　日本国内で実施された，小児期発症の難治性ネフローゼ症候群患者でステロイド感受性を確認したステロイド依存性及び頻回再発型の症例を対象とした多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験（RCRNS-01）において，本剤投与群はプラセボ群と比較して，無再発期間を有意に延長し（ハザード比 0.267，95%信頼区間 0.135～0.528；log-rank 検定，p<0.001），再発率（回/人年，本剤投与群：1.542，プラセボ群：4.171，p<0.001）及び副腎皮質ホルモン剤の 1 日あたりの投与量を減少させた。

2)　日本の小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0 版 [10]では本剤に関する記載はないが，小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013[11]では，「難治性の頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群患者に対する有効性が示唆されており，難治性に対する治療として検討してもよい（推奨グレード C1：科学的根拠はないが，行うよう勧められる）」との記載がある。また，ネフローゼ症候群治療指針 [2]において，十分な知見は得られていないが小児の難治性ネフローゼ症候群への有効性が報告されていることが記載されている。海外の Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline では [40]，ステロイド感受性を有するステロイド依存

性小児患者で，プレドニゾンや代替療法で頻回再発を繰り返す場合や治療による重篤な有害事象を発現した場合に本剤の投与を推奨している。

3) 小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する本剤の臨床使用成績について，国内外から報告があり，本剤の有効性が示されている。

(2) 安全性について

1) 日本国内で実施された，小児期発症の難治性ネフローゼ症候群患者でステロイド感受性を確認したステロイド依存性及び頻回再発型の症例を対象とした多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験（RCRNS-01）において，有害事象は本剤投与群とプラセボ群で同程度発現した。未知の有害事象及び本治験中の死亡例は認めなかった。重篤な有害事象は，本剤投与群では 24 例中 10 例（41.7%）に 16 件，プラセボ群では 24 例中 6 例（25.0%）に 7 件発現したが，全て回復又は軽快を認めた。Infusion reaction は，本剤投与群では 24 例中 19 例（79.2%）に 41 件，プラセボ群では 24 例中 13 例（54.2%）に 26 件発現したが，grade 3 以上の事象を認めなかった。治療を必要とする感染症の発現率（件/人年）は，本剤投与群では 4.550，プラセボ群では 3.447 と群間に有意差を認めなかったが，末梢血中 B 細胞が枯渇状態の被験者では 8.440 に対し，回復・未枯渇状態の被験者では 3.242 と有意に低かった（ハザード比 0.412，95%信頼区間 0.278～0.609； $p<0.001$）。

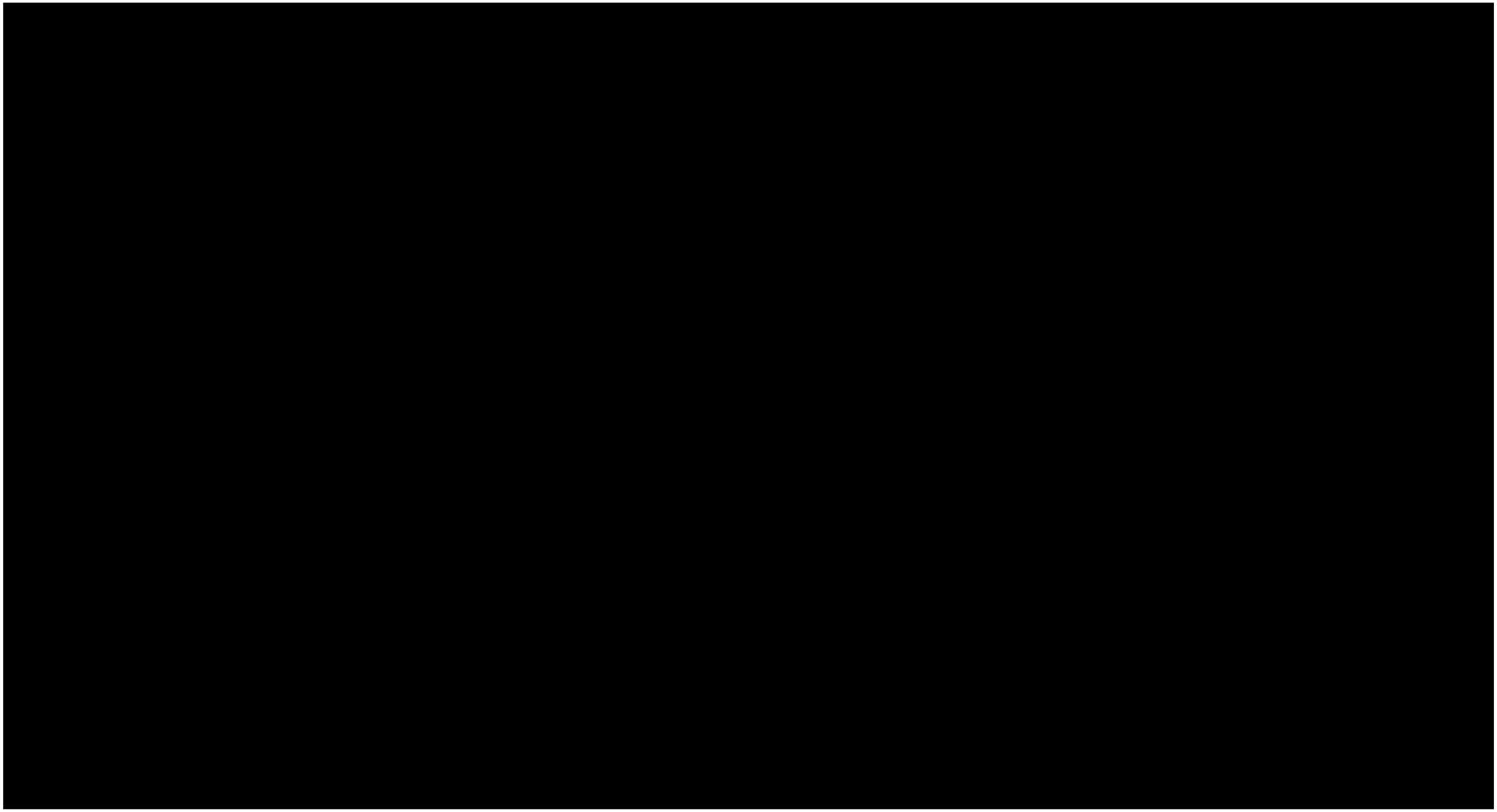
2) 小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する本剤の臨床使用成績について，国内外から報告があり，忍容性は認められている。なお，呼吸器系の重篤な有害事象の発現[41)42)]や重篤な感染症の発現も認められていることから，十分な注意が必要であると考える。

以上より，本剤の難治性ネフローゼ症候群（ステロイド依存性及び頻回再発型）に対する治療において有効性及び安全性が認められており，副腎皮質ホルモン剤による治療を行っても再発を繰り返す患者や寛解を導入できない小児期発症患者に対して本剤は有用であり，また，副腎皮質ホルモン剤や免疫抑制剤による副作用を本剤により軽減できることは，臨床的に意義深いと考える。

1.5.13　開発の経緯図

本剤の小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する開発の経緯を図 1.5.13-1 に示す。

図 1.5.13-1　小児期発症の難治性ネフローゼ症候群の開発の経緯



1.5.14　参考文献

1) Roche Periodic Safety Update Report (PSUR) / Periodic Benefit Risk Evaluation Report (PBRER) No. 1053866, 2014.
2) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班難治性ネフローゼ症候群分科会.　ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌. 2011;53: 78-122.
3) Tani Y, Kida H, Abe T, Tomosugi N, Saito Y, Asamoto T, et al. B lymphocyte subset patterns and their significance in idiopathic glomerulonephritis. Clin Exp Immunol. 1982; 48: 201-204.
4) Yokoyama H, Kida H, Tani Y, Abe T, Tomosugi N, Koshino Y, et al. Immunodynamics of minimal change nephrotic syndrome in adults T and B lymphocyte subsets and serum immunoglobulin levels. Clin Exp Immunol. 1985; 61: 601-607
5) Beck LH Jr, Ramon R.G.B., Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med. 2009; 361: 11-21.
6) Hofstra JM, Beck LH Jr, Beck DM, Wetzels JF, Salant DJ. Anti-phospholipase A_2 receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol. 2011; 6: 1286-1291.
7) Hoxha E, Harendza S, Zahner G, Panzer U, Steinmetz O, Fechner K, et al. An immunofluorescence test for phospholipase-A_2-receptor antibodies and its clinical usefulness in patients with membranous glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant. 2011; 26: 2526-2532.
8) Beck LH Jr, Fervenza FC, Beck DM, Bonegio RG, Malik FA, Erickson SB et al. Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy.J Am Soc Nephrol. 2011; 22: 1543-1550.
9) Debiec H, Ronco P. PLA2R autoantibodies and PLA2R glomerular deposits in membranous nephropathy. N Engl J Med. 2011; 364: 689-690.
10) 吉川 徳茂，本田 雅敬，飯島 一誠他. 日本小児腎臓病学会学術委員会小委員会編「小児ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン作成委員会」;　小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0 版.　日本小児科学会雑誌 2005; 109: 1066-1075.，日本腎臓学会誌 2005; 47: 790-803.，日本小児腎臓病学会雑誌 2005; 18: 170-181.
11) 日本小児腎臓病学会編. 小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013. 診断と治療社, 2013.
12) Fakhouri F, Bocquet N, Taupin P, Presne C, Gagnadoux MF, Landais P et al. Steroid-sensitive nephrotic syndrome: from childhood to adulthood. Am J Kidney Dis. 2003; 41: 550-557.
13) 早川広史，冠木直之，奥川敬祥. 小児期発症特発性ネフローゼ症候群の長期予後 成人期キャリーオーバーについての検討. 小児科(0037-4121) 1998: 359-368.
14) 幡谷浩史，本田雅敬，長秀男. 二次性骨粗鬆症(5) 小児におけるステロイド療法と骨病変 －成長障害を含めて－Clinical Calcium. 1999; 9: 658-660.
15) Benz K, Dotsch J, Rascher W and Stachel D. Change of the course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy. Pediatr Nephrol. 2004; 19: 794–797.
16) Nozu K, Iijima K, Fujisawa M, Nakagawa A, Yoshikawa N, Matsuo M. Rituximab treatment for posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) induces complete remission of recurrent nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2005; 20: 1660–1663.
17) 福井次矢、黒川清.　ハリソン内科学第 4 版,メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2013; 2032-2033.

18) Taal MW, Chertow GM, Marsden PA, Skorecki K, Yu S.L.A., Brenner BM. Primary glomerular diseases. In :Brenner BM (ed) Brenner & Rector's The Kidney, 9th ed, Philadelphia : Saunders Elsevier, 2012.
19) Kemper MJ, Meyer-Jark T, Lilova M, Muller-Wiefel DE. Combined T- and B cell activation in childhood steroid-sensitive nephrotic syndrome. Clin Nephrol. 2003; 60: 242-247.
20) Kemper MJ, Zepf K, Klaassen I, Link A, Muller-Wiefel DE. Changes of Lymphocyte Populations in Pediatric Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome Are More Pronounced in Remission than in Relapse. Am J Nephrol. 2005; 25: 132-137
21) 杉山 斉，柏原 直樹，槇野 博史. ネフローゼ症候群の診断に関する最近の動向－原因疾患とその検索－. 内科. 1997; 79: 873-878.
22) 太田善介. ネフローゼ症候群の成因. 日本内科学会雑誌. 1993; 82: 250-255.
23) 斉藤喬雄. 薬物療法の基本―成人. 腎と透析. 2005; 59: 214-217.
24) 堺秀人，黒川清，斉藤喬雄，椎木英夫，西慎一，御手洗哲也，他. 難治性ネフローゼ症候群（成人例）の診療指針. 日腎会誌. 2002； 44：751－761.
25) 厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）平成 23 年度進行性腎障害に関する調査研究　難治性ネフローゼ症候群分科会　分担研究報告書.
26) Robert M, Bonita M.D., Joseph St., Richard E. Nephrotic syndrome. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: Saunders 2007, 2190-2195.
27) Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. Lancet. 2003; 362: 629-639.
28) 厚生労働統計一覧、患者調査-平成 20 年患者調査- 閲覧-年次-2008 年. Available from: http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001060268 [cited 2013 July 5]
29) Koskimies O, Vilska J, Rapola J, Hallman N. Long-term outcome of primary nephrotic syndrome. Arch Dis Child. 1982; 57: 544-548.
30) Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie. Short versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. Lancet. 1988; 1: 380-383.
31) Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelman CM Jr. Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children. J Am Soc Nephrol. 1997; 8: 769-776.
32) Kitano Y, Yoshikawa N, Tanaka R, Nakamura H, Ninomiya M, Ito H. Ciclosporin treatment inchildren with steroid-dependent nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 1990; 4: 474-477.
33) Tanaka R, Yoshikawa N, Kitano Y, Ito H, Nakamura H. Long-term ciclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 1993; 7: 249-252.
34) Barratt TM, Soothill JF. Controlled trial of cyclophosphamide in steroid-sensitive relapsing nephrotic syndrome of childhood. Lancet. 1970; 2: 479-482.
35) Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome: comparison of eight week with 12 week course. Arch Dis Child. 1987; 62: 1102-1106.
36) Ueda N, Kuno K, Ito S. Eight and 12 week courses of cyclophosphamide in nephrotic syndrome. Arch Dis Child. 1990; 65: 1147-1150.
37) Yoshioka K, Ohashi Y, Sakai T, Ito H, Yoshikawa N, Nakamura H, et al. A multicenter trial of mizoribine compared with placebo in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. Kidney Int. 2000; 58: 317-324.
38) Iijima K, Hamahira K, Tanaka R, Kobayashi A, Nozu K, Nakamura H, et al. Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. Kidney Int. 2002; 61: 1801-1805.
39) Latta K, von Schnakenburg C, Ehrich JH.A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. Pediatr Nephrol. 2001; 16: 271-282.

40) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney inter., Suppl. 2012; 2: 139–274.
41) Bitzan M, Anselmo M, Carpineta L. Rituximab (B-cell depleting antibody) associated lung injury (RALI); a pediatric case and systematic review of the literature. Pediatr Pulmonol. 2009; 44: 922-934.
42) Heresi GA、Farver CF, Stoller JK. Interstitial pneumonitis and alveolar hemorrhage complicating use of rituximab: case report and review of the literature. Respiration. 2008; 76: 449-453.

リツキサン注 10mg/mL
（リツキシマブ（遺伝子組換え））

難治性ネフローゼ症候群

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6　外国における使用状況等に関する資料

全薬工業株式会社

目次

1.6　外国における使用状況等に関する資料 3
1.6.1　外国における状況 3
1.6.1.1　米国における使用状況 3
1.6.1.2　欧州における使用状況 3
1.6.1.3　世界各国における承認状況 4
1.6.2　米国添付文書 5
1.6.3　米国添付文書（和訳） 5
1.6.4　欧州製品情報 5
1.6.5　欧州製品情報（和訳） 5
1.6.6　企業中核データシート（CDS） 5
1.6.7　企業中核データシート（CDS）（和訳） 5
1.6.8　参考文献 5

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国における状況

1.6.1.1　米国における使用状況

米国では，1991 年から IDEC 社により，また，1995 年からは IDEC 社と Genentech 社により共同で開発が進められた。1997 年 2 月に再発若しくは治療抵抗性の低悪性度またはろ胞性 CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫を適応症とし，375 mg/m^2/回，週 1 回 4 回投与の用法･用量にて承認申請し，1997 年 11 月に米国食品医薬品庁 (FDA) より承認を得ている。また，2001 年 4 月の添付文書改訂に際して，適応症に変更はないが，375 mg/m^2/回，週 1 回 8 回投与の用法・用量が追加されている。更に，2002 年 2 月にゼヴァリン療法の前投与薬としての効能・効果が承認されている。

その後，2006 年 2 月には，未治療の CD20 陽性びまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対して，CHOP (cyclophosphamide + doxorubicin + vincristine + prednisone) 療法若しくはアントラサイクリンを含む多剤併用化学療法との併用において，本剤 375 mg/m^2/回を化学療法の各サイクルの初日に併用し 3 週ごとに最大 8 サイクルまで投与する効能･効果及び用法・用量が承認され，更に，2006 年 9 月には，CVP (cyclophosphamide + vincristine + prednisone) 療法との併用による未治療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に対する寛解導入療法，及び CVP 療法後の本剤投与について承認を取得している。2011 年 1 月には，未治療ろ胞性リンパ腫患者に対し本剤と化学療法を併用した寛解導入療法で効果が認められ後，本剤を 2 ヵ月ごとに最大 12 回投与する維持療法が承認され，更に，未治療のろ胞性 B 細胞性リンパ腫，並びにびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫に対して，副腎皮質ホルモン剤を含む化学療法と本剤の併用療法で，第 1 サイクル目に grade 3 又は 4 の infusion reaction の発現を認めなかった患者に対して，第 2 サイクル目以降に本剤を 90 分間で投与する用法・用量が承認されている。

また，慢性リンパ性白血病（CLL）を対象とした開発も進められ，2010 年 2 月に未治療又は既治療の CLL 患者に対して，化学療法との併用療法による本剤投与が承認されている。CLL に対して本剤を投与する場合には，第 1 サイクル目に 375 mg/m^2 を投与し，第 2 サイクル目以降は，500 mg/m^2 を投与する。

一方，自己免疫疾患に対しては，2006 年 2 月にメトトレキサートとの併用により TNF 阻害剤の効果が不十分な中等度～高度の関節リウマチ患者へ，本剤 1000 mg/回を 2 週間間隔で 2 回投与する効能・効果及び用法・用量が承認され，更に，2011 年 4 月に副腎皮質ホルモン剤との併用によりヴェゲナ肉芽腫症（2012 年に疾患名を，Granulomatosis with Polyangiitis [多発血管炎性肉芽腫症]に変更）及び顕微鏡的多発血管炎に対して承認を受けている。

1.6.1.2　欧州における使用状況

欧州では，Genentech 社の親会社である F. Hoffmann La Roche 社が，本剤の開発，製造販売を行っている。

1997 年 2 月に，米国治験成績に基づいて承認申請し，1998 年 6 月に，再発若しくは治療抵抗性の III～IV 期ろ胞性 CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫を効能・効果とし，375 mg/m^2/回，週 1 回 4 回投与の用法・用量で，欧州医薬品庁 (当時の EMEA，現 EMA) より

承認を得ている。その後，2002 年 3 月には，CHOP 療法との併用による CD20 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫への適応が承認されている。更に，2004 年 8 月には CVP 療法との併用による未治療の III～IV 期ろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫への寛解導入療法が承認されている。2006 年 7 月には再発又は治療抵抗性のろ胞性 CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対して，化学療法単独又は本剤と化学療法との併用療法による寛解導入療法で効果が認められた患者に対して，本剤を 375 mg/m^2 を 3 ヵ月ごとに最大 8 回投与する維持療法が承認され，2008 年 1 月には未治療のろ胞性リンパ腫に対する寛解導入療法において，化学療法の種類にかかわらず本剤との併用が可能となるよう，効能・効果及び用法・用量が整備された。2010 年 10 月には，未治療ろ胞性リンパ腫患者に対し，本剤と化学療法を併用した寛解導入療法で効果が認められ後の本剤維持療法について承認された。

また，慢性リンパ性白血病（CLL）を対象とした開発も行われ，2009 年 2 月に未治療患者に対する承認を取得し，同年 8 月には，CLL に対する適応が再発又は治療抵抗性の CLL にまで拡大された。

自己免疫疾患に対しては，米国の臨床試験成績に基づき，TNF 阻害剤に治療抵抗性を示す関節リウマチへの適応拡大が 2006 年 7 月に承認されている。なお，ヴェゲナ肉芽腫症（Granulomatosis with Polyangiitis [多発血管炎性肉芽腫症]）及び顕微鏡的多発血管炎に対しても，2013 年 3 月に承認を得ている。

1.6.1.3　世界各国における承認状況

最新の PBRER[1)]によると，2013 年 11 月 18 日時点において，本剤が全世界で延べ 384 万人に投与されている。販売名は米国及びカナダが Rituxan，日本がリツキサン，米国，カナダ，日本以外は MabThera であり，その他の 9 ヵ国において，Ristova，Rituxim，Rituxera 又は Mabthera-i の名称でも販売されている [1)]。

本剤の承認国数は，126 ヵ国であり，適応症別の承認国数は以下のとおりである（2013 年 11 月 18 日現在）。

- B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する適応を取得した国：111 ヵ国
- 慢性リンパ性白血病（CLL）に対する適応を取得した国：82 ヵ国
- 関節リウマチに対する適応を取得した国：99 ヵ国
- ヴェゲナ肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎，又は，ANCA 関連血管炎に対する適応を取得した国：56 ヵ国
- 適応症の記載がないが，医薬品として承認されている国：14 ヵ国

当初本剤は，[redacted]社（[redacted]トンタンク培養）と Genentech 社（[redacted]トンタンク培養）の 2 社で製造されていたが，Genentech 社のみの製造期間を経て，現在では，Genentech 社 Vacaville工場（[redacted]トンタンク培養）及び Genentech 社 Oceanside 工場（[redacted]トンタンク培養）で製造され，全世界に供給されている。

なお，小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対して，海外のいずれの国においても承認は得られていない。また，本効能・効果追加に係る開発計画は確認できていない。

1.6.2　米国添付文書

資料番号 1.6-02：米国添付文書を参照。

1.6.3　米国添付文書（和訳）

資料番号 1.6-03：米国添付文書（和訳）を参照。

1.6.4　欧州製品情報

資料番号 1.6-04：欧州製品情報を参照。

1.6.5　欧州製品情報（和訳）

資料番号 1.6-05：欧州製品情報（和訳）を参照。

1.6.6　企業中核データシート（CDS）

資料番号 1.6-06：企業中核データシート（CDS）を参照。

1.6.7　企業中核データシート（CDS）（和訳）

資料番号 1.6-07：企業中核データシート（CDS）（和訳）を参照。

1.6.8　参考文献

1)　Roche Periodic Safety Update Report (PSUR) / Periodic Benefit Risk Evaluation Report (PBRER) No. 1053866, 2014.

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use RITUXAN safely and effectively. See full prescribing information for RITUXAN.

RITUXAN (rituximab)
Injection for Intravenous Use
Initial U.S. Approval: 1997

WARNING: FATAL INFUSION REACTIONS, TUMOR LYSIS SYNDROME (TLS), SEVERE MUCOCUTANEOUS REACTIONS, and PROGRESSIVE MULTIFOCAL LEUKOENCEPHALOPATHY (PML)

See full prescribing information for complete boxed warning.

- **Fatal infusion reactions within 24 hours of RITUXAN infusion occur; approximately 80% of fatal reactions occurred with first infusion. Monitor patients and discontinue RITUXAN infusion for severe reactions (5.1).**
- **Tumor lysis syndrome (5.2).**
- **Severe mucocutaneous reactions, some with fatal outcomes (5.3).**
- **PML resulting in death (5.4).**

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Warnings and Precautions (5.3)	04/2013
Dosage and Administration (2.1)	10/2012
Dosage and Administration, Recommended Concomitant Medications (2.7)	10/2012

----------INDICATIONS AND USAGE----------

RITUXAN is a CD20-directed cytolytic antibody indicated for the treatment of patients with:

- Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) (1.1)
- Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (1.2)
- Rheumatoid Arthritis (RA) in combination with methotrexate in adult patients with moderately-to severely-active RA who have inadequate response to one or more TNF antagonist therapies (1.3)
- Granulomatosis with Polyangiitis (GPA) (Wegener's Granulomatosis) and Microscopic Polyangiitis (MPA) in adult patients in combination with glucocorticoids (1.4)

Limitations of Use: RITUXAN is not recommended for use in patients with severe, active infections (1.5).

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

Administer Only as an Intravenous Infusion.
Do not administer as an intravenous push or bolus.

- The dose for NHL is 375 mg/m^2 (2.2).
- The dose for CLL is 375 mg/m^2 in the first cycle and 500 mg/m^2 in cycles 2–6, in combination with FC, administered every 28 days (2.3).
- The dose as a component of Zevalin® (Ibritumomab tiuxetan) Therapeutic Regimen is 250 mg/m^2 (2.4).
- The dose for RA in combination with methotrexate is two-1000 mg intravenous infusions separated by 2 weeks (one course) every 24 weeks or based on clinical evaluation, but not sooner than every 16 weeks. Methylprednisolone 100 mg intravenous or equivalent glucocorticoid is recommended 30 minutes prior to each infusion (2.5).
- The dose for GPA and MPA in combination with glucocorticoids is 375 mg/m^2 once weekly for 4 weeks (2.6).

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

- 100 mg/10 mL and 500 mg/50 mL solution in a single-use vial (3).

----------CONTRAINDICATIONS----------

None.

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Tumor lysis syndrome - administer aggressive intravenous hydration, anti-hyperuricemic agents, and monitor renal function (5.2).
- PML - monitor neurologic function. Discontinue RITUXAN (5.4).
- Hepatitis B reactivation with fulminant hepatitis, sometimes fatal - screen high risk patients and monitor HBV carriers during and several months after therapy. Discontinue RITUXAN if reactivation occurs (5.5).
- Infections - withhold RITUXAN and institute appropriate anti-infective therapy (5.6).
- Cardiac arrhythmias and angina can occur and can be life threatening. Monitor patients with these conditions closely (5.7).
- Bowel obstruction and perforation - evaluate complaints of abdominal pain (5.9).
- Do not administer live virus vaccines prior to or during RITUXAN (5.10).
- Monitor CBC at regular intervals for severe cytopenias (5.11, 6.1).

----------ADVERSE REACTIONS----------

- Lymphoid Malignancies: Common adverse reactions (≥25%) in clinical trials of NHL were: infusion reactions, fever, lymphopenia, chills, infection and asthenia. Common adverse reactions (≥25%) in clinical trials of CLL were: infusion reactions and neutropenia (6.1).
- Rheumatoid Arthritis (RA): Common adverse reactions (≥10%) in clinical trials: upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, urinary tract infection, and bronchitis (6.2). Other important adverse reactions include infusion reactions, serious infections, and cardiovascular events (6.2).
- Granulomatosis with Polyangiitis (GPA) (Wegener's Granulomatosis) and Microscopic Polyangiitis (MPA): Common adverse reactions (≥15 %) in the clinical study were infections, nausea, diarrhea, headache, muscle spasms, anemia, peripheral edema (6.3). Other important adverse reactions include infusion reactions (6.3).

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Genentech at 1-888-835-2555 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------DRUG INTERACTIONS----------

- Renal toxicity when used in combination with cisplatin (5.8).

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

- Pregnancy: Limited human data; B-cell lymphocytopenia occurred in infants exposed in utero (8.1).
- Nursing Mothers: Caution should be exercised when administered to a nursing woman (8.3).
- Geriatric Use: In CLL patients older than 70 years of age, exploratory analyses suggest no benefit with the addition of RITUXAN to FC (8.5).

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 05/2013

Reference ID: 3306035

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: FATAL INFUSION REACTIONS, TUMOR LYSIS SYNDROME (TLS), SEVERE MUCOCUTANEOUS REACTIONS, and PROGRESSIVE MULTIFOCAL LEUKOENCEPHALOPATHY (PML)

1 INDICATIONS AND USAGE
- 1.1 Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL)
- 1.2 Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)
- 1.3 Rheumatoid Arthritis (RA)
- 1.4 Granulomatosis with Polyangiitis (GPA) (Wegener's Granulomatosis) and Microscopic Polyangiitis (MPA)
- 1.5 Limitations of Use

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Administration
- 2.2 Recommended Dose for Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL)
- 2.3 Recommended Dose for Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)
- 2.4 Recommended Dose as a Component of Zevalin®
- 2.5 Recommended Dose for Rheumatoid Arthritis (RA)
- 2.6 Recommended Dose for Granulomatosis with Polyangiitis (GPA) (Wegener's Granulomatosis) and Microscopic Polyangiitis (MPA)
- 2.7 Recommended Concomitant Medications
- 2.8 Preparation for Administration

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 5.1 Infusion Reactions
- 5.2 Tumor Lysis Syndrome (TLS)
- 5.3 Severe Mucocutaneous Reactions
- 5.4 Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML)
- 5.5 Hepatitis B Virus (HBV) Reactivation
- 5.6 Infections
- 5.7 Cardiovascular
- 5.8 Renal
- 5.9 Bowel Obstruction and Perforation
- 5.10 Immunization
- 5.11 Laboratory Monitoring
- 5.12 Concomitant Use with Biologic Agents and DMARDS other than Methotrexate in RA, GPA and MPA
- 5.13 Use in RA Patients Who Have Not Had Prior Inadequate Response to Tumor Necrosis Factor (TNF) Antagonists
- 5.14 Retreatment in Patients with Granulomatosis with Polyangiitis (GPA) (Wegener's Granulomatosis) and Microscopic Polyangiitis (MPA)

6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 Clinical Trials Experience in Lymphoid Malignancies
- 6.2 Clinical Trials Experience in Rheumatoid Arthritis
- 6.3 Clinical Trials Experience in Granulomatosis with Polyangiitis (GPA) (Wegener's Granulomatosis) and Microscopic Polyangiitis (MPA)
- 6.4 Immunogenicity
- 6.5 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES
- 14.1 Relapsed or Refractory, Low-Grade or Follicular, CD20-Positive, B-Cell NHL
- 14.2 Previously Untreated, Low-Grade or Follicular, CD20-Positive, B-Cell NHL
- 14.3 Diffuse Large B-Cell NHL (DLBCL)
- 14.4 Ninety-Minute Infusions in Previously Untreated Follicular NHL and DLBCL
- 14.5 Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)
- 14.6 Rheumatoid Arthritis (RA)
- 14.7 Granulomatosis with Polyangiitis (GPA) (Wegener's Granulomatosis) and Microscopic Polyangiitis (MPA)

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

Reference ID: 3306035

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: FATAL INFUSION REACTIONS, TUMOR LYSIS SYNDROME (TLS), SEVERE MUCOCUTANEOUS REACTIONS, and PROGRESSIVE MULTIFOCAL LEUKOENCEPHALOPATHY (PML)

Infusion Reactions

Rituxan administration can result in serious, including fatal infusion reactions. Deaths within 24 hours of Rituxan infusion have occurred. Approximately 80% of fatal infusion reactions occurred in association with the first infusion. Carefully monitor patients during infusions. Discontinue Rituxan infusion and provide medical treatment for Grade 3 or 4 infusion reactions [*see Warnings and Precautions (5.1), Adverse Reactions (6.1)*].

Tumor Lysis Syndrome (TLS)

Acute renal failure requiring dialysis with instances of fatal outcome can occur in the setting of TLS following treatment of non-Hodgkin's lymphoma (NHL) with Rituxan monotherapy [*see Warnings and Precautions (5.2), Adverse Reactions (6)*].

Severe Mucocutaneous Reactions

Severe, including fatal, mucocutaneous reactions can occur in patients receiving Rituxan [*see Warnings and Precautions (5.3), Adverse Reactions (6)*].

Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML)

JC virus infection resulting in PML and death can occur in patients receiving Rituxan [*see Warnings and Precautions (5.4), Adverse Reactions (6)*].

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Non–Hodgkin's Lymphoma (NHL)

Rituxan® (rituximab) is indicated for the treatment of patients with:

- Relapsed or refractory, low-grade or follicular, CD20-positive, B-cell NHL as a single agent
- Previously untreated follicular, CD20-positive, B-cell NHL in combination with first line chemotherapy and, in patients achieving a complete or partial response to Rituxan in combination with chemotherapy, as single-agent maintenance therapy.
- Non-progressing (including stable disease), low-grade, CD20-positive, B-cell NHL as a single agent after first-line CVP chemotherapy
- Previously untreated diffuse large B-cell, CD20-positive NHL in combination with CHOP or other anthracycline-based chemotherapy regimens

1.2 Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)

Rituxan® (rituximab) is indicated, in combination with fludarabine and cyclophosphamide (FC), for the treatment of patients with previously untreated and previously treated CD20-positive CLL.

1.3 Rheumatoid Arthritis (RA)

Rituxan® (rituximab) in combination with methotrexate is indicated for the treatment of adult patients with moderately- to severely- active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to one or more TNF antagonist therapies.

1.4 Granulomatosis with Polyangiitis (GPA) (Wegener's Granulomatosis) and Microscopic Polyangiitis (MPA)

Rituxan® (rituximab), in combination with glucocorticoids, is indicated for the treatment of adult patients with Granulomatosis with Polyangiitis (GPA) (Wegener's Granulomatosis) and Microscopic Polyangiitis (MPA).

1.5 Limitations of Use

Rituxan is not recommended for use in patients with severe, active infections.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Administration

Administer Only as an Intravenous Infusion [*see Dosage and Administration (2.7)*].

Do not administer as an intravenous push or bolus.

Premedicate before each infusion [*see Dosage and Administration (2.7)*].

- **First Infusion**: Initiate infusion at a rate of 50 mg/hr. In the absence of infusion toxicity, increase infusion rate by 50 mg/hr increments every 30 minutes, to a maximum of 400 mg/hr.
- **Subsequent Infusions**:
  Standard Infusion: Initiate infusion at a rate of 100 mg/hr. In the absence of infusion toxicity, increase rate by 100 mg/hr increments at 30-minute intervals, to a maximum of 400 mg/hr.
  For previously untreated follicular NHL and DLBCL patients:
  If patients did not experience a Grade 3 or 4 infusion related adverse event during Cycle 1, a 90-minute infusion can be administered in Cycle 2 with a glucocorticoid-containing chemotherapy regimen.
  Initiate at a rate of 20% of the total dose given in the first 30 minutes and the remaining 80% of the total dose given over the next 60 minutes. If the 90-minute infusion is tolerated in Cycle 2, the same rate can be used when administering the remainder of the treatment regimen (through Cycle 6 or 8).
  Patients who have clinically significant cardiovascular disease or who have a circulating lymphocyte count $\geq 5000/mm^3$ before Cycle 2 should not be administered the 90-minute infusion [see Clinical Studies (14.4)].
- Interrupt the infusion or slow the infusion rate for infusion reactions [*see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.1)*]. Continue the infusion at one-half the previous rate upon improvement of symptoms.

2.2 Recommended Dose for Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL)

The recommended dose is 375 mg/m^2 as an intravenous infusion according to the following schedules:

- **Relapsed or Refractory, Low-Grade or Follicular, CD20-Positive, B-Cell NHL**
  Administer once weekly for 4 or 8 doses.
- **Retreatment for Relapsed or Refractory, Low-Grade or Follicular, CD20-Positive, B-Cell NHL**
  Administer once weekly for 4 doses.
- **Previously Untreated, Follicular, CD20-Positive, B-Cell NHL**
  Administer on Day 1 of each cycle of chemotherapy, for up to 8 doses. In patients with complete or partial response, initiate Rituxan maintenance eight weeks following completion of Rituxan in combination with chemotherapy. Administer Rituxan as a single-agent every 8 weeks for 12 doses.
- **Non-progressing, Low-Grade, CD20-Positive, B-cell NHL, after first-line CVP chemotherapy**
  Following completion of 6–8 cycles of CVP chemotherapy, administer once weekly for 4 doses at 6-month intervals to a maximum of 16 doses.
- **Diffuse Large B-Cell NHL**
  Administer on Day 1 of each cycle of chemotherapy for up to 8 infusions.

2.3 Recommended Dose for Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)

The recommended dose is:

- 375 mg/m^2 the day prior to the initiation of FC chemotherapy, then 500 mg/m^2 on Day 1 of cycles 2–6 (every 28 days).

2.4 Recommended Dose as a Component of Zevalin®

- Infuse rituximab 250 mg/m^2 within 4 hours prior to the administration of Indium-111-(In-111-) Zevalin and within 4 hours prior to the administration of Yttrium-90- (Y-90-) Zevalin.
- Administer Rituxan and In-111-Zevalin 7–9 days prior to Rituxan and Y-90- Zevalin.
- Refer to the Zevalin package insert for full prescribing information regarding the Zevalin therapeutic regimen.

2.5 Recommended Dose for Rheumatoid Arthritis (RA)

- Administer Rituxan as two-1000 mg intravenous infusions separated by 2 weeks.
- Glucocorticoids administered as methylprednisolone 100 mg intravenous or its equivalent 30 minutes prior to each infusion are recommended to reduce the incidence and severity of infusion reactions.
- Subsequent courses should be administered every 24 weeks or based on clinical evaluation, but not sooner than every 16 weeks.
- Rituxan is given in combination with methotrexate.

2.6 Recommended Dose for Granulomatosis with Polyangiitis (GPA) (Wegener's Granulomatosis) and Microscopic Polyangiitis (MPA)

- Administer Rituxan as a 375 mg/m^2 intravenous infusion once weekly for 4 weeks.
- Glucocorticoids administered as methylprednisolone 1000 mg intravenously per day for 1 to 3 days followed by oral prednisone 1 mg/kg/day (not to exceed 80 mg/day and tapered per clinical need) are recommended to treat severe vasculitis symptoms. This regimen should begin within 14 days prior to or with the initiation of Rituxan and may continue during and after the 4 week course of Rituximab treatment.
- Safety and efficacy of treatment with subsequent courses of Rituxan have not been established [*see Warnings and Precautions (5.14)*].

2.7 Recommended Concomitant Medications

Premedicate before each infusion with acetaminophen and an antihistamine. For patients administered Rituxan according to the 90-minute infusion rate, the glucocorticoid component of their chemotherapy regimen should be administered prior to infusion [*see Clinical Studies (14.4)*].

For RA patients, methylprednisolone 100 mg intravenously or its equivalent is recommended 30 minutes prior to each infusion.

For GPA and MPA patients, glucocorticoids are given in combination with Rituxan [*see Dosage and Administration (2.6)*].

Pneumocystis jiroveci pneumonia (PCP) and anti-herpetic viral prophylaxis is recommended for patients with CLL during treatment and for up to 12 months following treatment as appropriate.

PCP prophylaxis is also recommended for patients with GPA and MPA during treatment and for at least 6 months following the last Rituxan infusion.

2.8 Preparation for Administration

Use appropriate aseptic technique. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration. Do not use vial if particulates or discoloration is present. Withdraw the necessary amount of Rituxan and dilute to a final concentration of 1 to 4 mg/mL in an infusion bag containing either 0.9% Sodium Chloride, USP, or 5% Dextrose in Water, USP. Gently invert the bag to mix the solution. Do not mix or dilute with other drugs. Discard any unused portion left in the vial.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

100 mg/10 mL single-use vial
500 mg/50 mL single-use vial

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Infusion Reactions

Rituxan can cause severe, including fatal, infusion reactions. Severe reactions typically occurred during the first infusion with time to onset of 30–120 minutes. Rituxan-induced infusion reactions and sequelae include urticaria, hypotension, angioedema, hypoxia, bronchospasm, pulmonary infiltrates, acute respiratory distress syndrome, myocardial infarction, ventricular fibrillation, cardiogenic shock, anaphylactoid events, or death.

Premedicate patients with an antihistamine and acetaminophen prior to dosing. For RA patients, methylprednisolone 100 mg intravenously or its equivalent is recommended 30 minutes prior to each infusion. Institute medical management (e.g. glucocorticoids, epinephrine, bronchodilators, or oxygen) for infusion reactions as needed. Depending on the severity of the infusion reaction and the required interventions, temporarily or permanently discontinue Rituxan. Resume infusion at a minimum 50% reduction in rate after symptoms have resolved. Closely monitor the following patients: those with pre-existing cardiac or pulmonary conditions, those who experienced prior cardiopulmonary adverse reactions, and those with high numbers of circulating malignant cells ($\geq$25,000/mm^3). [*See Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.7), Adverse Reactions (6.1)*].

5.2 Tumor Lysis Syndrome (TLS)

Acute renal failure, hyperkalemia, hypocalcemia, hyperuricemia, or hyperphosphatemia from tumor lysis, some fatal, can occur within 12–24 hours after the first infusion of Rituxan in patients with NHL. A high number of circulating malignant cells ($\geq$25,000/mm^3) or high tumor burden, confers a greater risk of TLS.

Administer aggressive intravenous hydration and anti-hyperuricemic therapy in patients at high risk for TLS. Correct electrolyte abnormalities, monitor renal function and fluid balance, and administer supportive care, including dialysis as indicated. [*See Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.8)*].

5.3 Severe Mucocutaneous Reactions

Mucocutaneous reactions, some with fatal outcome, can occur in patients treated with Rituxan. These reactions include paraneoplastic pemphigus, Stevens-Johnson syndrome, lichenoid dermatitis, vesiculobullous dermatitis, and toxic epidermal necrolysis. The onset of these reactions has been variable and includes reports with onset on the first day of Rituxan exposure. Discontinue Rituxan in patients who experience a severe mucocutaneous reaction. The safety of readministration of Rituxan to patients with severe mucocutaneous reactions has not been determined. [*See Boxed Warning, Adverse Reactions (6, 6.1)*].

5.4 Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML)

JC virus infection resulting in PML and death can occur in Rituxan-treated patients with hematologic malignancies or with autoimmune diseases. The majority of patients with hematologic malignancies diagnosed with PML received Rituxan in combination with chemotherapy or as part of a hematopoietic stem cell transplant. The patients with autoimmune diseases had prior or concurrent immunosuppressive therapy. Most cases of PML were diagnosed within 12 months of their last infusion of Rituxan.

Consider the diagnosis of PML in any patient presenting with new-onset neurologic manifestations. Evaluation of PML includes, but is not limited to, consultation with a neurologist, brain MRI, and lumbar puncture. Discontinue Rituxan and consider discontinuation or reduction of any concomitant chemotherapy or immunosuppressive therapy in patients who develop PML. [*See Boxed Warning, Adverse Reactions (6)*].

5.5 Hepatitis B Virus (HBV) Reactivation

Hepatitis B virus (HBV) reactivation with fulminant hepatitis, hepatic failure, and death can occur in patients treated with Rituxan. The median time to the diagnosis of hepatitis among patients with hematologic malignancies was approximately 4 months after the initiation of Rituxan and approximately one month after the last dose.

Screen patients at high risk of HBV infection before initiation of Rituxan. Closely monitor carriers of hepatitis B for clinical and laboratory signs of active HBV infection for several months following Rituxan therapy. Discontinue Rituxan and any concomitant chemotherapy in patients who develop viral hepatitis, and institute appropriate treatment including antiviral therapy. Insufficient data exist regarding the safety of resuming Rituxan in patients who develop hepatitis subsequent to HBV reactivation. [*See Adverse Reactions (6.5)*].

5.6 Infections

Serious, including fatal, bacterial, fungal, and new or reactivated viral infections can occur during and following the completion of Rituxan-based therapy. Infections have been reported in some patients with prolonged hypogammaglobulinemia (defined as hypogammaglobulinemia >11 months after rituximab exposure). New or reactivated viral infections included cytomegalovirus, herpes simplex virus, parvovirus B19, varicella zoster virus, West Nile virus, and hepatitis B and C. Discontinue Rituxan for serious infections and institute appropriate anti-infective therapy. [*See Adverse Reactions (6, 6.1)*].

5.7 Cardiovascular

Discontinue infusions for serious or life-threatening cardiac arrhythmias. Perform cardiac monitoring during and after all infusions of Rituxan for patients who develop clinically significant arrhythmias, or who have a history of arrhythmia or angina. [*See Adverse Reactions (6)*].

5.8 Renal

Severe, including fatal, renal toxicity can occur after Rituxan administration in patients with NHL. Renal toxicity has occurred in patients who experience tumor lysis syndrome and in patients with NHL administered concomitant cisplatin therapy during clinical trials. The combination of cisplatin and Rituxan is not an approved treatment regimen. Monitor closely for signs of renal failure and discontinue Rituxan in patients with a rising serum creatinine or oliguria. [*See Warnings and Precautions (5.2)*].

5.9 Bowel Obstruction and Perforation

Abdominal pain, bowel obstruction and perforation, in some cases leading to death, can occur in patients receiving Rituxan in combination with chemotherapy. In postmarketing reports, the mean time to documented gastrointestinal perforation was 6 (range 1–77) days in patients with NHL. Perform a thorough diagnostic evaluation and institute appropriate treatment for complaints of abdominal pain. [*See Adverse Reactions (6)*].

5.10 Immunization

The safety of immunization with live viral vaccines following Rituxan therapy has not been studied and vaccination with live virus vaccines is not recommended.

For RA patients, physicians should follow current immunization guidelines and administer non-live vaccines at least 4 weeks prior to a course of Rituxan.

The effect of Rituxan on immune responses was assessed in a randomized, controlled study in patients with RA treated with Rituxan and methotrexate (MTX) compared to patients treated with MTX alone.

A response to pneumococcal vaccination (a T-cell independent antigen) as measured by an increase in antibody titers to at least 6 of 12 serotypes was lower in patients treated with Rituxan plus MTX as compared to patients treated with MTX alone (19% vs. 61%). A lower proportion of patients in the Rituxan plus MTX group developed detectable levels of anti-keyhole limpet hemocyanin antibodies (a novel protein antigen) after vaccination compared to patients on MTX alone (47% vs. 93%).

A positive response to tetanus toxoid vaccine (a T-cell dependent antigen with existing immunity) was similar in patients treated with Rituxan plus MTX compared to patients on MTX alone (39% vs. 42%). The proportion of patients maintaining a positive Candida skin test (to evaluate delayed type hypersensitivity) was also similar (77% of patients on Rituxan plus MTX vs. 70% of patients on MTX alone).

Most patients in the Rituxan-treated group had B-cell counts below the lower limit of normal at the time of immunization. The clinical implications of these findings are not known.

5.11 Laboratory Monitoring

In patients with lymphoid malignancies, during treatment with Rituxan monotherapy, obtain complete blood counts (CBC) and platelet counts prior to each Rituxan course. During treatment with Rituxan and chemotherapy, obtain CBC and platelet counts at weekly to monthly intervals and more frequently in patients who develop cytopenias [*see Adverse Reactions (6.1)*]. In patients with RA, GPA or MPA, obtain CBC and platelet counts at two to four month intervals during Rituxan therapy. The duration of cytopenias caused by Rituxan can extend months beyond the treatment period.

5.12 Concomitant Use with Biologic Agents and DMARDS other than Methotrexate in RA, GPA and MPA

Limited data are available on the safety of the use of biologic agents or DMARDs other than methotrexate in RA patients exhibiting peripheral B-cell depletion following treatment with rituximab. Observe patients closely for signs of infection if biologic agents and/or DMARDs are used concomitantly. Use of concomitant immunosuppressants other than corticosteroids has not been studied in GPA or MPA patients exhibiting peripheral B-cell depletion following treatment with Rituxan.

5.13 Use in RA Patients Who Have Not Had Prior Inadequate Response to Tumor Necrosis Factor (TNF) Antagonists

While the efficacy of Rituxan was supported in four controlled trials in patients with RA with prior inadequate responses to non-biologic DMARDs, and in a controlled trial in MTX-naïve patients, a favorable risk-benefit relationship has not been established in these populations. The use of Rituxan in patients with RA who have not had prior inadequate response to one or more TNF antagonists is not recommended [*see Clinical Studies (14.6)*].

5.14 Retreatment in Patients with Granulomatosis with Polyangiitis (GPA) (Wegener's Granulomatosis) and Microscopic Polyangiitis (MPA)

Limited data are available on the safety and efficacy of subsequent courses of Rituxan in patients with GPA and MPA. The safety and efficacy of retreatment with Rituxan have not been established [*see Dosage and Administration (2.6), Adverse Reactions (6.3), and Clinical Studies (14.7)*].

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the labeling:

- Infusion reactions [*see Warnings and Precautions (5.1)*]
- Tumor lysis syndrome [*see Warnings and Precautions (5.2)*]
- Mucocutaneous reactions [*see Warnings and Precautions (5.3)*]
- Progressive multifocal leukoencephalopathy [*see Warnings and Precautions (5.4)*]
- Hepatitis B reactivation with fulminant hepatitis [*see Warnings and Precautions (5.5)*]
- Infections [*see Warnings and Precautions (5.6)*]
- Cardiac arrhythmias [*see Warnings and Precautions (5.7)*]
- Renal toxicity [*see Warnings and Precautions (5.8)*]
- Bowel obstruction and perforation [*see Warnings and Precautions (5.9)*]

The most common adverse reactions of Rituxan (incidence ≥25%) observed in clinical trials of patients with NHL were infusion reactions, fever, lymphopenia, chills, infection, and asthenia.

The most common adverse reactions of Rituxan (incidence≥25%) observed in clinical trials of patients with CLL were: infusion reactions and neutropenia.

6.1 Clinical Trials Experience in Lymphoid Malignancies

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

The data described below reflect exposure to Rituxan in 2783 patients, with exposures ranging from a single infusion up to 2 years. Rituxan was studied in both single-arm and controlled trials (n=356 and n = 2427). The population included 1180 patients with low grade or follicular lymphoma, 927 patients with DLBCL, and 676 patients with CLL. Most NHL patients received Rituxan as an infusion of 375 mg/m^2 per infusion, given as a single agent weekly for up to 8 doses, in combination with chemotherapy for up to 8 doses, or following chemotherapy for up to 16 doses. CLL patients received Rituxan 375 mg/m^2 as an initial infusion followed by 500 mg/m^2 for up to 5 doses, in combination with fludarabine and cyclophosphamide. Seventy-one percent of CLL patients received 6 cycles and 90% received at least 3 cycles of Rituxan-based therapy.

Infusion Reactions

In the majority of patients with NHL, infusion reactions consisting of fever, chills/rigors, nausea, pruritus, angioedema, hypotension, headache, bronchospasm, urticaria, rash, vomiting, myalgia, dizziness, or hypertension occurred during the first Rituxan infusion. Infusion reactions typically occurred within 30 to 120 minutes of beginning the first infusion and resolved with slowing or interruption of the Rituxan infusion and with supportive care (diphenhydramine, acetaminophen, and intravenous saline). The incidence of infusion reactions was highest during the first infusion (77%) and decreased with each subsequent infusion. [*See Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.1)*]. In patients with previously untreated follicular NHL or previously untreated DLBCL, who did not experience a Grade 3 or 4 infusion-related reaction in Cycle 1 and received a 90-minute infusion of Rituxan at Cycle 2, the incidence of Grade 3-4 infusion-related reactions on the day of, or day after the infusion was 1.1% (95% CI [0.3%, 2.8%]). For Cycles 2-8, the incidence of Grade 3-4 infusion reactions on the day of or day after the 90-minute infusion, was 2.8% (95% CI [1.3%, 5.0%]). [*See Warnings and Precautions (5.1), Clinical Studies (14.4)*].

Infections

Serious infections (NCI CTCAE Grade 3 or 4), including sepsis, occurred in less than 5% of patients with NHL in the single-arm studies. The overall incidence of infections was 31% (bacterial 19%, viral 10%, unknown 6%, and fungal 1%). [*See Warnings and Precautions (5.4), (5.5), (5.6)*].

In randomized, controlled studies where Rituxan was administered following chemotherapy for the treatment of follicular or low-grade NHL, the rate of infection was higher among patients who received Rituxan. In diffuse large B-cell lymphoma patients, viral infections occurred more frequently in those who received Rituxan.

Cytopenias and hypogammaglobulinemia

In patients with NHL receiving rituximab monotherapy, NCI-CTC Grade 3 and 4 cytopenias were reported in 48% of patients. These included lymphopenia (40%), neutropenia (6%), leukopenia (4%), anemia (3%), and thrombocytopenia (2%). The median duration of lymphopenia was 14 days (range, 1–588 days) and of neutropenia was 13 days (range, 2–116 days). A single occurrence of transient aplastic anemia (pure red cell aplasia) and two occurrences of hemolytic anemia following Rituxan therapy occurred during the single-arm studies.

In studies of monotherapy, Rituxan-induced B-cell depletion occurred in 70% to 80% of patients with NHL. Decreased IgM and IgG serum levels occurred in 14% of these patients.

In CLL trials, the frequency of prolonged neutropenia and late-onset neutropenia was higher in patients treated with R-FC compared to patients treated with FC. Prolonged neutropenia is defined as Grade 3-4 neutropenia that has not resolved between 24 and 42 days after the last dose of study treatment. Late-onset neutropenia is defined as Grade 3-4 neutropenia starting at least 42 days after the last treatment dose.

In patients with previously untreated CLL, the frequency of prolonged neutropenia was 8.5% for patients who received R-FC (n=402) and 5.8% for patients who received FC (n=398). In patients who did not have prolonged neutropenia, the frequency of late-onset neutropenia was 14.8% of 209 patients who received R-FC and 4.3% of 230 patients who received FC.

For patients with previously treated CLL, the frequency of prolonged neutropenia was 24.8% for patients who received R-FC (n=274) and 19.1% for patients who received FC (n=274). In patients who did not have prolonged neutropenia, the frequency of late-onset neutropenia was 38.7% in 160 patients who received R-FC and 13.6% of 147 patients who received FC.

Relapsed or Refractory, Low-Grade NHL

Adverse reactions in Table 1 occurred in 356 patients with relapsed or refractory, low-grade or follicular, CD20-positive, B-cell NHL treated in single-arm studies of Rituxan administered as a single agent [*see Clinical Studies (14.1)*]. Most patients received Rituxan 375 mg/m^2 weekly for 4 doses.

Table 1

Incidence of Adverse Reactions in ≥5% of Patients with Relapsed or Refractory, Low-Grade or Follicular NHL, Receiving Single-agent Rituxan (N=356)[a,b]

	All Grades (%)	Grade 3 and 4 (%)
Any Adverse Reactions	99	57
Body as a Whole	86	10
Fever	53	1
Chills	33	3
Infection	31	4
Asthenia	26	1
Headache	19	1
Abdominal Pain	14	1
Pain	12	1
Back Pain	10	1
Throat Irritation	9	0
Flushing	5	0
Heme and Lymphatic System	67	48
Lymphopenia	48	40
Leukopenia	14	4
Neutropenia	14	6
Thrombocytopenia	12	2
Anemia	8	3
Skin and Appendages	44	2
Night Sweats	15	1
Rash	15	1
Pruritus	14	1
Urticaria	8	1
Respiratory System	38	4
Increased Cough	13	1
Rhinitis	12	1
Bronchospasm	8	1
Dyspnea	7	1
Sinusitis	6	0
Metabolic and Nutritional Disorders	38	3
Angioedema	11	1
Hyperglycemia	9	1
Peripheral Edema	8	0
LDH Increase	7	0
Digestive System	37	2
Nausea	23	1
Diarrhea	10	1
Vomiting	10	1
Nervous System	32	1
Dizziness	10	1
Anxiety	5	1
Musculoskeletal System	26	3
Myalgia	10	1
Arthralgia	10	1

Table 1 (cont'd)
Incidence of Adverse Reactions in ≥ 5% of
Patients with Relapsed or Refractory, Low-Grade or Follicular
NHL, Receiving Single-agent Rituxan (N=356)[a,b]

	All Grades (%)	Grade 3 and 4 (%)
Cardiovascular System	25	3
Hypotension	10	1
Hypertension	6	1

[a] Adverse reactions observed up to 12 months following Rituxan.

[b] Adverse reactions graded for severity by NCI-CTC criteria.

In these single-arm Rituxan studies, bronchiolitis obliterans occurred during and up to 6 months after Rituxan infusion.

Previously Untreated, Low-Grade or Follicular, NHL

In Study 4, patients in the R-CVP arm experienced a higher incidence of infusional toxicity and neutropenia compared to patients in the CVP arm. The following adverse reactions occurred more frequently (≥5%) in patients receiving R-CVP compared to CVP alone: rash (17% vs. 5%), cough (15% vs. 6%), flushing (14% vs. 3%), rigors (10% vs. 2%), pruritus (10% vs. 1%), neutropenia (8% vs. 3%), and chest tightness (7% vs. 1%). [*See Clinical Studies (14.2)*].

In Study 5, detailed safety data collection was limited to serious adverse reactions, Grade ≥ 2 infections, and Grade ≥ 3 adverse reactions. In patients receiving Rituxan as single-agent maintenance therapy following Rituxan plus chemotherapy, infections were reported more frequently compared to the observation arm (37% vs. 22%). Grade 3-4 adverse reactions occurring at a higher incidence (≥ 2%) in the Rituxan group were infections (4% vs. 1%) and neutropenia (4% vs. <1%).

In Study 6, the following adverse reactions were reported more frequently (≥5%) in patients receiving Rituxan following CVP compared to patients who received no further therapy: fatigue (39% vs. 14%), anemia (35% vs. 20%), peripheral sensory neuropathy (30% vs. 18%), infections (19% vs. 9%), pulmonary toxicity (18% vs. 10%), hepato-biliary toxicity (17% vs. 7%), rash and/or pruritus (17% vs. 5%), arthralgia (12% vs. 3%), and weight gain (11% vs. 4%). Neutropenia was the only Grade 3 or 4 adverse reaction that occurred more frequently (≥2%) in the Rituxan arm compared with those who received no further therapy (4% vs. 1%). [*See Clinical Studies (14.3)*].

DLBCL

In Studies 7 and 8, [*see Clinical Studies (14.3)*], the following adverse reactions, regardless of severity, were reported more frequently (≥5%) in patients age ≥60 years receiving R-CHOP as compared to CHOP alone: pyrexia (56% vs. 46%), lung disorder (31% vs. 24%), cardiac disorder (29% vs. 21%), and chills (13% vs. 4%). Detailed safety data collection in these studies was primarily limited to Grade 3 and 4 adverse reactions and serious adverse reactions.

In Study 8, a review of cardiac toxicity determined that supraventricular arrhythmias or tachycardia accounted for most of the difference in cardiac disorders (4.5% for R-CHOP vs. 1.0% for CHOP).

The following Grade 3 or 4 adverse reactions occurred more frequently among patients in the R-CHOP arm compared with those in the CHOP arm: thrombocytopenia (9% vs. 7%) and lung disorder (6% vs. 3%). Other Grade 3 or 4 adverse reactions occurring more frequently among patients receiving R-CHOP were viral infection (Study 8), neutropenia (Studies 8 and 9), and anemia (Study 9).

Reference ID: 3306035

CLL

The data below reflect exposure to Rituxan in combination with fludarabine and cyclophosphamide in 676 patients with CLL in Study 11 or Study 12 [*see Clinical Studies (14.5)*]. The age range was 30–83 years and 71% were men. Detailed safety data collection in Study 11 was limited to Grade 3 and 4 adverse reactions and serious adverse reactions.

Infusion-related adverse reactions were defined by any of the following adverse events occurring during or within 24 hours of the start of infusion: nausea, pyrexia, chills, hypotension, vomiting, and dyspnea.

In Study 11, the following Grade 3 and 4 adverse reactions occurred more frequently in R-FC-treated patients compared to FC-treated patients: infusion reactions (9% in R-FC arm), neutropenia (30% vs. 19%), febrile neutropenia (9% vs. 6%), leukopenia (23% vs. 12%), and pancytopenia (3% vs. 1%).

In Study 12, the following Grade 3 or 4 adverse reactions occurred more frequently in R-FC-treated patients compared to FC-treated patients: infusion reactions (7% in R-FC arm), neutropenia (49% vs. 44%), febrile neutropenia (15% vs. 12%), thrombocytopenia (11% vs. 9%), hypotension (2% vs. 0%), and hepatitis B (2% vs.<1%). Fifty-nine percent of R-FC-treated patients experienced an infusion reaction of any severity.

6.2 Clinical Trials Experience in Rheumatoid Arthritis

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The data presented below reflect the experience in 2578 RA patients treated with Rituxan in controlled and long-term studies with a total exposure of 5014 patient-years.

Among all exposed patients, adverse reactions reported in greater than 10% of patients include infusion-related reactions, upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, urinary tract infection, and bronchitis.

In placebo-controlled studies, patients received 2 x 500 mg or 2 x 1000 mg intravenous infusions of Rituxan or placebo, in combination with methotrexate, during a 24-week period. From these studies, 938 patients treated with Rituxan (2 x 1000 mg) or placebo have been pooled (see Table 2). Adverse reactions reported in ≥ 5% of patients were hypertension, nausea, upper respiratory tract infection, arthralgia, pyrexia and pruritus (see Table 2). The rates and types of adverse reactions in patients who received Rituxan 2 x 500 mg were similar to those observed in patients who received Rituxan 2 x 1000 mg.

Table 2*

Incidence of All Adverse Reactions** Occurring in ≥2% and at Least 1% Greater than Placebo Among Rheumatoid Arthritis Patients in Clinical Studies Up to Week 24 (Pooled)

Preferred Term	Placebo + MTX N = 398 n (%)	Rituxan + MTX N = 540 n (%)
Hypertension	21 (5)	43 (8)
Nausea	19 (5)	41 (8)
Upper Respiratory Tract Infection	23 (6)	37 (7)
Arthralgia	14 (4)	31 (6)
Pyrexia	8 (2)	27 (5)
Pruritus	5 (1)	26 (5)
Chills	9 (2)	16 (3)
Dyspepsia	3 (<1)	16 (3)
Rhinitis	6 (2)	14 (3)
Paresthesia	3 (<1)	12 (2)
Urticaria	3 (<1)	12 (2)
Abdominal Pain Upper	4 (1)	11 (2)
Throat Irritation	0 (0)	11 (2)
Anxiety	5 (1)	9 (2)
Migraine	2 (<1)	9 (2)
Asthenia	1 (<1)	9 (2)

*These data are based on 938 patients treated in Phase 2 and 3 studies of Rituxan (2 × 1000 mg) or placebo administered in combination with methotrexate.

**Coded using MedDRA.

Infusion Reactions

In the Rituxan RA pooled placebo-controlled studies, 32% of Rituxan-treated patients experienced an adverse reaction during or within 24 hours following their first infusion, compared to 23% of placebo-treated patients receiving their first infusion. The incidence of adverse reactions during the 24-hour period following the second infusion, Rituxan or placebo, decreased to 11% and 13%, respectively. Acute infusion reactions (manifested by fever, chills, rigors, pruritus, urticaria/rash, angioedema, sneezing, throat irritation, cough, and/or bronchospasm, with or without associated hypotension or hypertension) were experienced by 27% of Rituxan-treated patients following their first infusion, compared to 19% of placebo-treated patients receiving their first placebo infusion. The incidence of these acute infusion reactions following the second infusion of Rituxan or placebo decreased to 9% and 11%, respectively. Serious acute infusion reactions were experienced by <1% of patients in either treatment group. Acute infusion reactions required dose modification (stopping, slowing, or interruption of the infusion) in 10% and 2% of patients receiving rituximab or placebo, respectively, after the first course. The proportion of patients experiencing acute infusion reactions decreased with subsequent courses of Rituxan. The administration of intravenous glucocorticoids prior to Rituxan infusions reduced the incidence and severity of such reactions, however, there was no clear benefit from the administration of oral glucocorticoids for the prevention of acute infusion

reactions. Patients in clinical studies also received antihistamines and acetaminophen prior to Rituxan infusions.

Infections

In the pooled, placebo-controlled studies, 39% of patients in the Rituxan group experienced an infection of any type compared to 34% of patients in the placebo group. The most common infections were nasopharyngitis, upper respiratory tract infections, urinary tract infections, bronchitis, and sinusitis.

The incidence of serious infections was 2% in the Rituxan-treated patients and 1% in the placebo group.

In the experience with Rituxan in 2578 RA patients, the rate of serious infections was 4.31 per 100 patient years. The most common serious infections (≥0.5%) were pneumonia or lower respiratory tract infections, cellulitis and urinary tract infections. Fatal serious infections included pneumonia, sepsis and colitis. Rates of serious infection remained stable in patients receiving subsequent courses. In 185 Rituxan-treated RA patients with active disease, subsequent treatment with a biologic DMARD, the majority of which were TNF antagonists, did not appear to increase the rate of serious infection. Thirteen serious infections were observed in 186.1 patient years (6.99 per 100 patient years) prior to exposure and 10 were observed in 182.3 patient years (5.49 per 100 patient years) after exposure.

Cardiac Adverse Reactions

In the pooled, placebo-controlled studies, the proportion of patients with serious cardiovascular reactions was 1.7% and 1.3% in the Rituxan and placebo treatment groups, respectively. Three cardiovascular deaths occurred during the double-blind period of the RA studies including all rituximab regimens (3/769=0.4%) as compared to none in the placebo treatment group (0/389).

In the experience with Rituxan in 2578 RA patients, the rate of serious cardiac reactions was 1.93 per 100 patient years. The rate of myocardial infarction (MI) was 0.56 per 100 patient years (28 events in 26 patients), which is consistent with MI rates in the general RA population. These rates did not increase over three courses of Rituxan.

Since patients with RA are at increased risk for cardiovascular events compared with the general population, patients with RA should be monitored throughout the infusion and Rituxan should be discontinued in the event of a serious or life-threatening cardiac event.

Hypophosphatemia and hyperuricemia

In the pooled, placebo-controlled studies, newly-occurring hypophosphatemia (<2.0 mg/dl) was observed in 12% (67/540) of patients on Rituxan versus 10% (39/398) of patients on placebo. Hypophosphatemia was more common in patients who received corticosteroids. Newly-occurring hyperuricemia (>10 mg/dl) was observed in 1.5% (8/540) of patients on Rituxan versus 0.3% (1/398) of patients on placebo.

In the experience with Rituxan in RA patients, newly-occurring hypophosphatemia was observed in 21% (528/2570) of patients and newly-occurring hyperuricemia was observed in 2% (56/2570) of patients. The majority of the observed hypophosphatemia occurred at the time of the infusions and was transient.

Retreatment in Patients with RA

In the experience with Rituxan in RA patients, 2578 patients have been exposed to Rituxan and have received up to 10 courses of Rituxan in RA clinical trials, with 1890, 1043, and 425 patients having received at least two, three, and four courses, respectively. Most of the patients who received additional courses did so 24 weeks or more after the previous course and none were retreated sooner than 16 weeks. The rates and types of adverse reactions reported for subsequent courses of Rituxan were similar to rates and types seen for a single course of Rituxan.

Reference ID: 3306035

In RA Study 2, where all patients initially received Rituxan, the safety profile of patients who were retreated with Rituxan was similar to those who were retreated with placebo [*see Clinical Studies (14.6), and Dosage and Administration (2.5)*].

6.3 Clinical Trials Experience in Granulomatosis with Polyangiitis (GPA) (Wegener's Granulomatosis) and Microscopic Polyangiitis (MPA)

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The data presented below reflect the experience in 197 patients with GPA and MPA treated with Rituxan or cyclophosphamide in a single controlled study, which was conducted in two phases: a 6 month randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled remission induction phase and an additional 12 month remission maintenance phase. In the 6-month remission induction phase, 197 patients with GPA and MPA were randomized to either Rituxan 375 mg/ m^2 once weekly for 4 weeks plus glucocorticoids, or oral cyclophosphamide 2 mg/kg daily (adjusted for renal function, white blood cell count, and other factors) plus glucocorticoids to induce remission. Once remission was achieved or at the end of the 6 month remission induction period, the cyclophosphamide group received azathioprine to maintain remission. The Rituxan group did not receive additional therapy to maintain remission. The primary analysis was at the end of the 6 month remission induction period and the safety results for this period are described below.

Adverse reactions presented below in Table 3 were adverse events which occurred at a rate of greater than or equal to 10% in the Rituxan group. This table reflects experience in 99 GPA and MPA patients treated with Rituxan, with a total of 47.6 patient-years of observation and 98 GPA and MPA patients treated with cyclophosphamide, with a total of 47.0 patient-years of observation. Infection was the most common category of adverse events reported (47-62%) and is discussed below.

Table 3
Incidence of All Adverse Reactions
Occurring in ≥ 10% of Rituxan-treated GPA and MPA
Patients in the Clinical Study Up to Month 6*

Preferred Term	Rituxan N=99 n (%)	Cyclophosphamide N=98 n (%)
Nausea	18 (18%)	20 (20%)
Diarrhea	17 (17%)	12 (12%)
Headache	17 (17%)	19 (19%)
Muscle spasms	17 (17%)	15 (15%)
Anemia	16 (16%)	20 (20%)
Peripheral edema	16 (16%)	6 (6%)
Insomnia	14 (14%)	12 (12%)
Arthralgia	13 (13%)	9 (9%)
Cough	13 (13%)	11 (11%)
Fatigue	13 (13%)	21 (21%)
Increased ALT	13 (13%)	15 (15%)
Hypertension	12 (12%)	5 (5%)
Epistaxis	11 (11%)	6 (6%)
Dyspnea	10 (10%)	11 (11%)
Leukopenia	10 (10%)	26 (27%)
Rash	10 (10%)	17 (17%)

*The study design allowed for crossover or treatment by best medical judgment, and 13 patients in each treatment group received a second therapy during the 6 month study period.

Infusion Reactions

Infusion-related reactions in the active-controlled, double-blind study were defined as any adverse event occurring within 24 hours of an infusion and considered to be infusion-related by investigators. Among the 99 patients treated with Rituxan, 12% experienced at least one infusion related reaction, compared with 11% of the 98 patients in the cyclophosphamide group. Infusion-related reactions included cytokine release syndrome, flushing, throat irritation, and tremor. In the Rituxan group, the proportion of patients experiencing an infusion related reaction was 12%, 5%, 4%, and 1% following the first, second, third, and fourth infusions, respectively. Patients were pre-medicated with antihistamine and acetaminophen before each Rituxan infusion and were on background oral corticosteroids which may have mitigated or masked an infusion reaction; however, there is insufficient evidence to determine whether premedication diminishes the frequency or severity of infusion reactions.

Infections

In the active-controlled, double-blind study, 62% (61/99) of patients in the Rituxan group experienced an infection of any type compared to 47% (46/98) patients in the cyclophosphamide group by Month 6. The most common infections in the Rituxan group were upper respiratory tract infections, urinary tract infections, and herpes zoster.

Reference ID: 3306035

The incidence of serious infections was 11% in the Rituxan-treated patients and 10% in the cyclophosphamide treated patients, with rates of approximately 25 and 28 per 100 patient-years, respectively. The most common serious infection was pneumonia.

Hypogammaglobulinemia

Hypogammaglobulinemia (IgA, IgG or IgM below the lower limit of normal) has been observed in patients with GPA and MPA treated with Rituxan. At 6 months, in the Rituxan group, 27%, 58% and 51% of patients with normal immunoglobulin levels at baseline, had low IgA, IgG and IgM levels, respectively compared to 25%, 50% and 46% in the cyclophosphamide group.

Retreatment in Patients with GPA and MPA

In the active-controlled, double-blind study, subsequent courses of Rituxan were allowed for patients experiencing a relapse of disease. The limited data preclude any conclusions regarding the safety of subsequent courses of Rituxan with GPA and MPA [*see Dosage and Administration (2.6), and Warnings and Precautions (5.14)*].

6.4 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is a potential for immunogenicity. The observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay is highly dependent on several factors including assay sensitivity and specificity, assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to Rituxan with the incidence of antibodies to other products may be misleading.

Using an ELISA assay, anti-human anti-chimeric antibody (HACA) was detected in 4 of 356 (1.1%) patients with low-grade or follicular NHL receiving single-agent Rituxan. Three of the four patients had an objective clinical response.

A total of 273/2578 (11%) patients with RA tested positive for HACA at any time after receiving Rituxan. HACA positivity was not associated with increased infusion reactions or other adverse reactions. Upon further treatment, the proportions of patients with infusion reactions were similar between HACA positive and negative patients, and most reactions were mild to moderate. Four HACA positive patients had serious infusion reactions, and the temporal relationship between HACA positivity and infusion reaction was variable.

A total of 23/99 (23%) Rituxan-treated patients with GPA and MPA tested positive for HACA by 18 months. The clinical relevance of HACA formation in Rituxan-treated patients is unclear.

6.5 Postmarketing Experience

Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure. Decisions to include these reactions in labeling are typically based on one or more of the following factors: (1) seriousness of the reaction, (2) frequency of reporting, or (3) strength of causal connection to Rituxan.

- Hematologic: prolonged pancytopenia, marrow hypoplasia, Grade 3-4 prolonged or late-onset neutropenia, hyperviscosity syndrome in Waldenstrom's macroglobulinemia, prolonged hypogammaglobulinemia [*see Warnings and Precautions (5.6)*].
- Cardiac: fatal cardiac failure.
- Immune/Autoimmune Events: uveitis, optic neuritis, systemic vasculitis, pleuritis, lupus-like syndrome, serum sickness, polyarticular arthritis, and vasculitis with rash.
- Infection: viral infections, including progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), increase in fatal infections in HIV-associated lymphoma, and a reported increased incidence of Grade 3 and 4 infections [*see Warnings and Precautions (5.6)*].
- Neoplasia: disease progression of Kaposi's sarcoma.
- Skin: severe mucocutaneous reactions.
- Gastrointestinal: bowel obstruction and perforation.
- Pulmonary: fatal bronchiolitis obliterans and fatal interstitial lung disease.

Reference ID: 3306035

- Nervous system: Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) / Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome (RPLS).

7 DRUG INTERACTIONS

Formal drug interaction studies have not been performed with Rituxan. In patients with CLL, Rituxan did not alter systemic exposure to fludarabine or cyclophosphamide. In clinical trials of patients with RA, concomitant administration of methotrexate or cyclophosphamide did not alter the pharmacokinetics of rituximab.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Category C: There are no adequate and well-controlled studies of rituximab in pregnant women. Postmarketing data indicate that B-cell lymphocytopenia generally lasting less than six months can occur in infants exposed to rituximab in-utero. Rituximab was detected postnatally in the serum of infants exposed in-utero.

Non-Hodgkin's lymphoma, moderate-severe rheumatoid arthritis, Granulomatosis with Polyangiitis (GPA) (Wegener's Granulomatosis) and Microscopic Polyangiitis are serious conditions that require treatment. Rituximab should be used during pregnancy only if the potential benefit to the mother justifies the potential risk to the fetus.

Reproduction studies in cynomolgus monkeys at maternal exposures similar to human therapeutic exposures showed no evidence of teratogenic effects. However, B-cell lymphoid tissue was reduced in the offspring of treated dams. The B-cell counts returned to normal levels, and immunologic function was restored within 6 months of birth [*see Non-Clinical Toxicology (13.2)*].

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether Rituxan is secreted into human milk. However, Rituxan is secreted in the milk of lactating cynomolgus monkeys, and IgG is excreted in human milk. Published data suggest that antibodies in breast milk do not enter the neonatal and infant circulations in substantial amounts. The unknown risks to the infant from oral ingestion of Rituxan should be weighed against the known benefits of breastfeeding.

8.4 Pediatric Use

FDA has not required pediatric studies in polyarticular juvenile idiopathic arthritis (PJIA) patients ages 0 to 16 due to concerns regarding the potential for prolonged immunosuppression as a result of B-cell depletion in the developing juvenile immune system. Hypogammaglobulinemia has been observed in pediatric patients treated with Rituxan.

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

8.5 Geriatric Use

Diffuse Large B-Cell NHL

Among patients with DLBCL evaluated in three randomized, active-controlled trials, 927 patients received Rituxan in combination with chemotherapy. Of these, 396 (43%) were age 65 or greater and 123 (13%) were age 75 or greater. No overall differences in effectiveness were observed between these patients and younger patients. Cardiac adverse reactions, mostly supraventricular arrhythmias, occurred more frequently among elderly patients. Serious pulmonary adverse reactions were also more common among the elderly, including pneumonia and pneumonitis.

Low-Grade or Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma

Patients with previously untreated follicular NHL evaluated in Study 5 were randomized to Rituxan as single-agent maintenance therapy (n = 505) or observation (n = 513) after achieving a response to Rituxan in combination with chemotherapy. Of these, 123 (24%) patients in the Rituxan arm were age 65 or older. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these patients and younger patients. Other clinical studies of Rituxan in low-grade or follicular, CD20-positive, B-cell NHL did not include sufficient numbers of patients aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects.

Chronic Lymphocytic Leukemia

Among patients with CLL evaluated in two randomized active-controlled trials, 243 of 676 Rituxan-treated patients (36%) were 65 years of age or older; of these, 100 Rituxan-treated patients (15%) were 70 years of age or older.

In exploratory analyses defined by age, there was no observed benefit from the addition of Rituxan to fludarabine and cyclophosphamide among patients 70 years of age or older in Study 11 or in Study 12; there was also no observed benefit from the addition of Rituxan to fludarabine and cyclophosphamide among patients 65 years of age or older in Study 12 [*see Clinical Studies (14.5)*]. Patients 70 years or older received lower dose intensity of fludarabine and cyclophosphamide compared to younger patients, regardless of the addition of Rituxan. In Study 11, the dose intensity of Rituxan was similar in older and younger patients, however in Study 12 older patients received a lower dose intensity of Rituxan.

The incidence of Grade 3 and 4 adverse reactions was higher among patients receiving R-FC who were 70 years or older compared to younger patients for neutropenia [44% vs. 31% (Study 11); 56% vs. 39% (Study 12)], febrile neutropenia [16% vs. 6% (Study 10)], anemia [5% vs. 2% (Study 11); 21% vs. 10% (Study 12)], thrombocytopenia [19% vs. 8% (Study 12)], pancytopenia [7% vs. 2% (Study 11); 7% vs. 2% (Study 12)] and infections [30% vs. 14% (Study 12)].

Rheumatoid Arthritis

Among the 2578 patients in global RA studies completed to date, 12% were 65−75 years old and 2% were 75 years old and older. The incidences of adverse reactions were similar between older and younger patients. The rates of serious adverse reactions, including serious infections, malignancies, and cardiovascular events were higher in older patients.

Granulomatosis with Polyangiitis (GPA) (Wegener's Granulomatosis) and Microscopic Polyangiitis

Of the 99 Rituxan-treated GPA and MPA patients, 36 (36%) were 65 years old and over, while 8 (8%) were 75 years and over. No overall differences in efficacy were observed between patients that were 65 years old and over and younger patients. The overall incidence and rate of all serious adverse events was higher in patients 65 years old and over. The clinical study did not include sufficient numbers of patients aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects.

10 OVERDOSAGE

There has been no experience with overdosage in human clinical trials. Single doses of up to 500 mg/m^2 have been administered in clinical trials.

11 DESCRIPTION

Rituxan® (rituximab) is a genetically engineered chimeric murine/human monoclonal IgG_1 kappa antibody directed against the CD20 antigen. Rituximab has an approximate molecular weight of 145 kD. Rituximab has a binding affinity for the CD20 antigen of approximately 8.0 nM.

Rituximab is produced by mammalian cell (Chinese Hamster Ovary) suspension culture in a nutrient medium containing the antibiotic gentamicin. Gentamicin is not detectable in the final product. Rituxan is a sterile, clear, colorless, preservative-free liquid concentrate for intravenous administration. Rituxan is supplied at a concentration of 10 mg/mL in either 100 mg/10 mL or 500 mg/50 mL single-use vials. The product is formulated in polysorbate 80 (0.7 mg/mL), sodium citrate dihydrate (7.35 mg/mL), sodium chloride (9 mg/mL) and Water for Injection. The pH is 6.5.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Rituximab binds specifically to the antigen CD20 (human B-lymphocyte-restricted differentiation antigen, Bp35), a hydrophobic transmembrane protein with a molecular weight of approximately 35 kD located on pre-B and mature B lymphocytes. The antigen is expressed on >90% of B-cell non-Hodgkin's lymphomas (NHL), but the antigen is not found on hematopoietic stem cells,

pro-B-cells, normal plasma cells or other normal tissues. CD20 regulates an early step(s) in the activation process for cell cycle initiation and differentiation, and possibly functions as a calcium ion channel. CD20 is not shed from the cell surface and does not internalize upon antibody binding. Free CD20 antigen is not found in the circulation.

B cells are believed to play a role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA) and associated chronic synovitis. In this setting, B cells may be acting at multiple sites in the autoimmune/inflammatory process, including through production of rheumatoid factor (RF) and other autoantibodies, antigen presentation, T-cell activation, and/or proinflammatory cytokine production.

Mechanism of Action: The Fab domain of rituximab binds to the CD20 antigen on B lymphocytes, and the Fc domain recruits immune effector functions to mediate B-cell lysis *in vitro*. Possible mechanisms of cell lysis include complement-dependent cytotoxicity (CDC) and antibody-dependent cell mediated cytotoxicity (ADCC). The antibody has been shown to induce apoptosis in the DHL-4 human B-cell lymphoma line.

Normal Tissue Cross-reactivity: Rituximab binding was observed on lymphoid cells in the thymus, the white pulp of the spleen, and a majority of B lymphocytes in peripheral blood and lymph nodes. Little or no binding was observed in the non-lymphoid tissues examined.

12.2 Pharmacodynamics

Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL)

In NHL patients, administration of Rituxan resulted in depletion of circulating and tissue-based B cells. Among 166 patients in Study 1, circulating CD19-positive B cells were depleted within the first three weeks with sustained depletion for up to 6 to 9 months post treatment in 83% of patients. B-cell recovery began at approximately 6 months and median B-cell levels returned to normal by 12 months following completion of treatment.

There were sustained and statistically significant reductions in both IgM and IgG serum levels observed from 5 through 11 months following rituximab administration; 14% of patients had IgM and/or IgG serum levels below the normal range.

Rheumatoid Arthritis

In RA patients, treatment with Rituxan induced depletion of peripheral B lymphocytes, with the majority of patients demonstrating near complete depletion (CD19 counts below the lower limit of quantification, 20 cells/μl) within 2 weeks after receiving the first dose of Rituxan. The majority of patients showed peripheral B-cell depletion for at least 6 months. A small proportion of patients (~4%) had prolonged peripheral B-cell depletion lasting more than 3 years after a single course of treatment.

Total serum immunoglobulin levels, IgM, IgG, and IgA were reduced at 6 months with the greatest change observed in IgM. At Week 24 of the first course of Rituxan treatment, small proportions of patients experienced decreases in IgM (10%), IgG (2.8%), and IgA (0.8%) levels below the lower limit of normal (LLN). In the experience with Rituxan in RA patients during repeated Rituxan treatment, 23.3%, 5.5%, and 0.5% of patients experienced decreases in IgM, IgG, and IgA concentrations below LLN at any time after receiving Rituxan, respectively. The clinical consequences of decreases in immunoglobulin levels in RA patients treated with Rituxan are unclear.

Treatment with rituximab in patients with RA was associated with reduction of certain biologic markers of inflammation such as interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), serum amyloid protein (SAA), S100 A8/S100 A9 heterodimer complex (S100 A8/9), anti-citrullinated peptide (anti-CCP), and RF.

Granulomatosis with Polyangiitis (GPA) (Wegener's Granulomatosis) and Microscopic Polyangiitis

In GPA and MPA patients, peripheral blood CD19 B-cells depleted to less than 10 cells/μl following the first two infusions of Rituxan, and remained at that level in most (84%) patients

through Month 6. By Month 12, the majority of patients (81%) showed signs of B-cell return with counts >10 cells/μL. By Month 18, most patients (87%) had counts >10 cells/μL.

12.3 Pharmacokinetics

Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL)

Pharmacokinetics were characterized in 203 NHL patients receiving 375 mg/m^2 Rituxan weekly by intravenous infusion for 4 doses. Rituximab was detectable in the serum of patients 3 to 6 months after completion of treatment.

The pharmacokinetic profile of rituximab when administered as 6 infusions of 375 mg/m^2 in combination with 6 cycles of CHOP chemotherapy was similar to that seen with rituximab alone.

Based on a population pharmacokinetic analysis of data from 298 NHL patients who received rituximab once weekly or once every three weeks, the estimated median terminal elimination half-life was 22 days (range, 6.1 to 52 days). Patients with higher CD19-positive cell counts or larger measurable tumor lesions at pretreatment had a higher clearance. However, dose adjustment for pretreatment CD19 count or size of tumor lesion is not necessary. Age and gender had no effect on the pharmacokinetics of rituximab.

Pharmacokinetics were characterized in 21 patients with CLL receiving rituximab according to the recommended dose and schedule. The estimated median terminal half-life of rituximab was 32 days (range, 14 to 62 days).

Rheumatoid Arthritis

Following administration of 2 doses of Rituxan in patients with RA, the mean (± S.D.; % CV) concentrations after the first infusion (Cmax first) and second infusion (Cmax second) were 157 (± 46; 29%) and 183 (± 55; 30%) mcg/mL, and 318 (± 86; 27%) and 381 (± 98; 26%) mcg/mL for the 2 × 500 mg and 2 × 1000 mg doses, respectively.

Based on a population pharmacokinetic analysis of data from 2005 RA patients who received Rituxan, the estimated clearance of rituximab was 0.335 L/day; volume of distribution was 3.1 L and mean terminal elimination half-life was 18.0 days (range, 5.17 to 77.5 days). Age, weight and gender had no effect on the pharmacokinetics of rituximab in RA patients.

Granulomatosis with Polyangiitis (GPA) (Wegener's Granulomatosis) and Microscopic Polyangiitis

Based on the population pharmacokinetic analysis of data in 97 GPA and MPA patients who received 375 mg/m^2 rituximab once weekly by intravenous infusion for four weeks, the estimated median terminal elimination half-life was 23 days (range, 9 to 49 days). Rituximab mean clearance and volume of distribution were 0. 312 L/day (range, 0.115 to 0.728 L/day) and 4.50 L (range, 2.21 to 7.52 L) respectively. Male patients and patients with higher BSA or positive HACA levels have higher clearance. However, further dose adjustment based on gender or HACA status is not necessary.

The pharmacokinetics of rituximab have not been studied in children and adolescents. No formal studies were conducted to examine the effects of either renal or hepatic impairment on the pharmacokinetics of rituximab.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No long-term animal studies have been performed to establish the carcinogenic or mutagenic potential of Rituxan or to determine potential effects on fertility in males or females.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Reproductive Toxicology Studies

An embryo-fetal developmental toxicity study was performed on pregnant cynomolgus monkeys. Pregnant animals received rituximab via the intravenous route during early gestation (organogenesis period; post-coitum days 20 through 50). Rituximab was administered as loading doses on post-coitum (PC) days 20, 21 and 22, at 15, 37.5 or 75 mg/kg/day, and then weekly on PC Days 29, 36,

43 and 50, at 20, 50 or 100 mg/kg/week. The 100 mg/kg/week dose resulted in 80% of the exposure (based on AUC) of those achieved following a dose of 2 grams in humans. Rituximab crosses the monkey placenta. Exposed offspring did not exhibit any teratogenic effects but did have decreased lymphoid tissue B cells.

A subsequent pre- and postnatal reproductive toxicity study in cynomolgus monkeys was completed to assess developmental effects including the recovery of B cells and immune function in infants exposed to rituximab in utero. Animals were treated with a loading dose of 0, 15, or 75 mg/kg every day for 3 days, followed by weekly dosing with 0, 20, or 100 mg/kg dose. Subsets of pregnant females were treated from PC Day 20 through postpartum Day 78, PC Day 76 through PC Day 134, and from PC Day 132 through delivery and postpartum Day 28. Regardless of the timing of treatment, decreased B cells and immunosuppression were noted in the offspring of rituximab-treated pregnant animals. The B-cell counts returned to normal levels, and immunologic function was restored within 6 months postpartum.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Relapsed or Refractory, Low-Grade or Follicular, CD20-Positive, B-Cell NHL

The safety and effectiveness of Rituxan in relapsed, refractory CD20+ NHL were demonstrated in 3 single-arm studies enrolling 296 patients.

Study 1

A multicenter, open-label, single-arm study was conducted in 166 patients with relapsed or refractory, low-grade or follicular, B-cell NHL who received 375 mg/m^2 of Rituxan given as an intravenous infusion weekly for 4 doses. Patients with tumor masses > 10 cm or with > 5000 lymphocytes/μL in the peripheral blood were excluded from the study.

Results are summarized in Table 4. The median time to onset of response was 50 days. Disease-related signs and symptoms (including B-symptoms) resolved in 64% (25/39) of those patients with such symptoms at study entry.

Study 2

In a multicenter, single-arm study, 37 patients with relapsed or refractory, low-grade NHL received 375 mg/m^2 of Rituxan weekly for 8 doses. Results are summarized in Table 4.

Study 3

In a multicenter, single-arm study, 60 patients received 375 mg/m^2 of Rituxan weekly for 4 doses. All patients had relapsed or refractory, low-grade or follicular, B-cell NHL and had achieved an objective clinical response to Rituxan administered 3.8–35.6 months (median 14.5 months) prior to retreatment with Rituxan. Of these 60 patients, 5 received more than one additional course of Rituxan. Results are summarized in Table 4.

Bulky Disease

In pooled data from studies 1 and 3, 39 patients with bulky (single lesion > 10 cm in diameter) and relapsed or refractory, low-grade NHL received Rituxan 375 mg/m^2 weekly for 4 doses. Results are summarized in Table 4.

Reference ID: 3306035

Table 4
Summary of Rituxan Efficacy Data by Schedule and Clinical Setting

	Study 1 Weekly×4 N=166	Study 2 Weekly×8 N=37	Study 1 and Study 3 Bulky disease, Weekly×4 N=39[a]	Study 3 Retreatment, Weekly×4 N=60
Overall Response Rate	48%	57%	36%	38%
Complete Response Rate	6%	14%	3%	10%
Median Duration of Response[b, c, d] (Months) [Range]	11.2 [1.9 to 42.1+]	13.4 [2.5 to 36.5+]	6.9 [2.8 to 25.0+]	15.0 [3.0 to 25.1+]

[a] Six of these patients are included in the first column. Thus, data from 296 intent-to-treat patients are provided in this table.

[b] Kaplan-Meier projected with observed range.

[c] "+" indicates an ongoing response.

[d] Duration of response: interval from the onset of response to disease progression.

14.2 Previously Untreated, Low-Grade or Follicular, CD20-Positive, B-Cell NHL

The safety and effectiveness of Rituxan in previously untreated, low-grade or follicular, CD20+ NHL were demonstrated in 3 randomized, controlled trials enrolling 1,662 patients.

Study 4

A total of 322 patients with previously untreated follicular NHL were randomized (1:1) to receive up to eight 3-week cycles of CVP chemotherapy alone (CVP) or in combination with Rituxan 375 mg/m^2 on Day 1 of each cycle (R-CVP) in an open-label, multicenter study. The main outcome measure of the study was progression-free survival (PFS) defined as the time from randomization to the first of progression, relapse, or death.

Twenty-six percent of the study population was >60 years of age, 99% had Stage III or IV disease, and 50% had an International Prognostic Index (IPI) score ≥2. The results for PFS as determined by a blinded, independent assessment of progression are presented in Table 5. The point estimates may be influenced by the presence of informative censoring. The PFS results based on investigator assessment of progression were similar to those obtained by the independent review assessment.

Table 5
Efficacy Results in Study 4

	Study Arm	
	R-CVP N=162	CVP N=160
Median PFS (years)[a]	2.4	1.4
Hazard ratio (95% CI)[b]	0.44 (0.29, 0.65)	

[a] $p < 0.0001$, two-sided stratified log-rank test.

[b] Estimates of Cox regression stratified by center.

Study 5

An open-label, multicenter, randomized (1:1) study was conducted in 1,018 patients with previously untreated follicular NHL who achieved a response (CR or PR) to Rituxan in combination with chemotherapy. Patients were randomized to Rituxan as single-agent maintenance therapy,

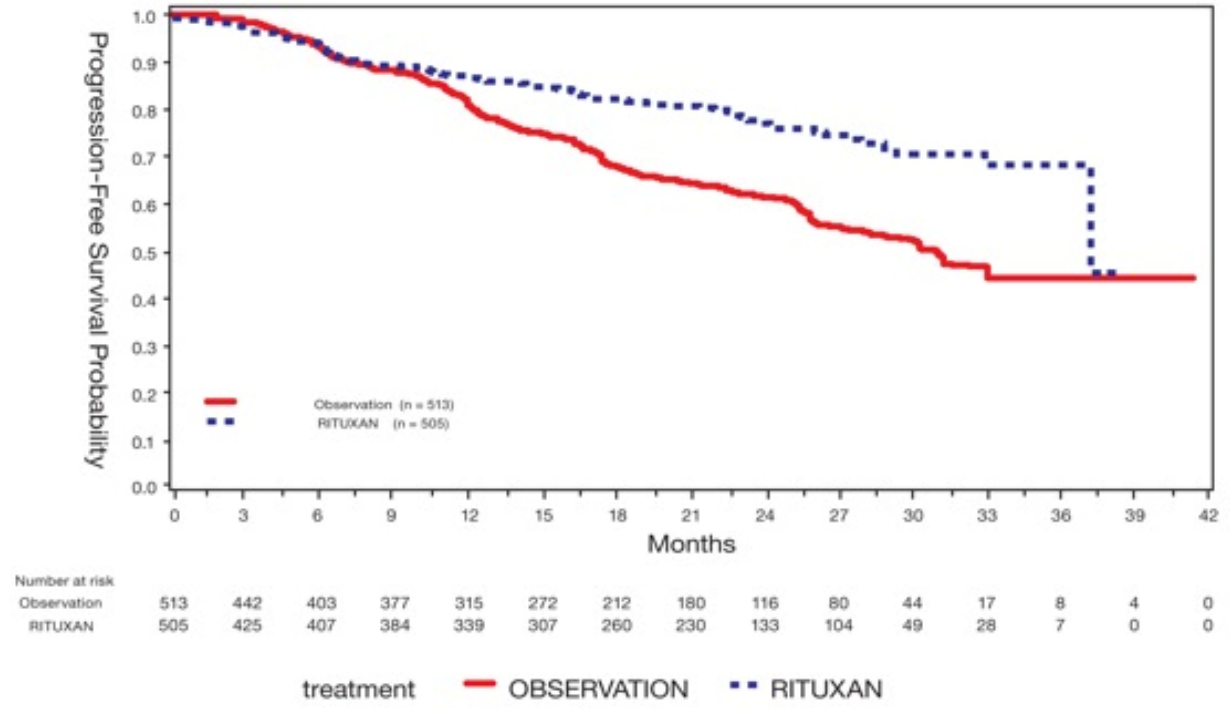
Reference ID: 3306035

375 mg/m^2 every 8 weeks for up to 12 doses or to observation. Rituxan was initiated at 8 weeks following completion of chemotherapy. The main outcome measure of the study was progression-free survival (PFS), defined as the time from randomization in the maintenance/observation phase to progression, relapse, or death, as determined by independent review.

Of the randomized patients, 40% were ≥60 years of age, 70% had Stage IV disease, 96% had ECOG performance status (PS) 0–1, and 42% had FLIPI scores of 3–5. Prior to randomization to maintenance therapy, patients had received R-CHOP (75%), R-CVP (22%), or R-FCM (3%); 71% had a complete or unconfirmed complete response and 28% had a partial response.

PFS was longer in patients randomized to Rituxan as single agent maintenance therapy (HR: 0.54, 95% CI: 0.42, 0.70). The PFS results based on investigator assessment of progression were similar to those obtained by the independent review assessment.

Figure 1
Kaplan-Meier Plot of IRC Assessed PFS



Study 6

A total of 322 patients with previously untreated low-grade, B-cell NHL who did not progress after 6 or 8 cycles of CVP chemotherapy were enrolled in an open-label, multicenter, randomized trial. Patients were randomized (1:1) to receive Rituxan, 375 mg/m^2 intravenous infusion, once weekly for 4 doses every 6 months for up to 16 doses or no further therapeutic intervention. The main outcome measure of the study was progression-free survival defined as the time from randomization to progression, relapse, or death. Thirty-seven percent of the study population was >60 years of age, 99% had Stage III or IV disease, and 63% had an IPI score ≥2.

There was a reduction in the risk of progression, relapse, or death (hazard ratio estimate in the range of 0.36 to 0.49) for patients randomized to Rituxan as compared to those who received no additional treatment.

14.3 Diffuse Large B-Cell NHL (DLBCL)

The safety and effectiveness of Rituxan were evaluated in three randomized, active-controlled, open-label, multicenter studies with a collective enrollment of 1854 patients. Patients with previously untreated diffuse large B-cell NHL received Rituxan in combination with

cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) or other anthracycline-based chemotherapy regimens.

Study 7

A total of 632 patients age ≥ 60 years with DLBCL (including primary mediastinal B-cell lymphoma) were randomized in a 1:1 ratio to treatment with CHOP or R-CHOP. Patients received 6 or 8 cycles of CHOP, each cycle lasting 21 days. All patients in the R-CHOP arm received 4 doses of Rituxan 375 mg/m^2 on Days −7 and −3 (prior to Cycle 1) and 48−72 hours prior to Cycles 3 and 5. Patients who received 8 cycles of CHOP also received Rituxan prior to Cycle 7. The main outcome measure of the study was progression-free survival, defined as the time from randomization to the first of progression, relapse, or death. Responding patients underwent a second randomization to receive Rituxan or no further therapy.

Among all enrolled patients, 62% had centrally confirmed DLBCL histology, 73% had Stage III–IV disease, 56% had IPI scores ≥ 2, 86% had ECOG performance status of < 2, 57% had elevated LDH levels, and 30% had two or more extranodal disease sites involved. Efficacy results are presented in Table 6. These results reflect a statistical approach which allows for an evaluation of Rituxan administered in the induction setting that excludes any potential impact of Rituxan given after the second randomization.

Analysis of results after the second randomization in Study 7 demonstrates that for patients randomized to R-CHOP, additional Rituxan exposure beyond induction was not associated with further improvements in progression-free survival or overall survival.

Study 8

A total of 399 patients with DLBCL, age ≥ 60 years, were randomized in a 1:1 ratio to receive CHOP or R-CHOP. All patients received up to eight 3-week cycles of CHOP induction; patients in the R-CHOP arm received Rituxan 375 mg/m^2 on Day 1 of each cycle. The main outcome measure of the study was event-free survival, defined as the time from randomization to relapse, progression, change in therapy, or death from any cause. Among all enrolled patients, 80% had Stage III or IV disease, 60% of patients had an age-adjusted IPI ≥ 2, 80% had ECOG performance status scores < 2, 66% had elevated LDH levels, and 52% had extranodal involvement in at least two sites. Efficacy results are presented in Table 6.

Study 9

A total of 823 patients with DLBCL, aged 18−60 years, were randomized in a 1:1 ratio to receive an anthracycline-containing chemotherapy regimen alone or in combination with Rituxan. The main outcome measure of the study was time to treatment failure, defined as time from randomization to the earliest of progressive disease, failure to achieve a complete response, relapse, or death. Among all enrolled patients, 28% had Stage III–IV disease, 100% had IPI scores of ≤ 1, 99% had ECOG performance status of < 2, 29% had elevated LDH levels, 49% had bulky disease, and 34% had extranodal involvement. Efficacy results are presented in Table 6.

Table 6
Efficacy Results in Studies 7, 8, and 9

	Study 7 (n=632)		Study 8 (n=399)		Study 9 (n=823)	
	R-CHOP	CHOP	R-CHOP	CHOP	R-Chemo	Chemo
Main outcome	Progression-free survival (years)		Event-free survival (years)		Time to treatment failure (years)	
Median of main outcome measure	3.1	1.6	2.9	1.1	NE[b]	NE[b]
Hazard ratio[d]	0.69[a]		0.60[a]		0.45[a]	
Overall survival at 2 years[c]	74%	63%	69%	58%	95%	86%
Hazard ratio[d]	0.72[a]		0.68[a]		0.40[a]	

[a] Significant at $p < 0.05$, 2-sided.

[b] NE = Not reliably estimable.

[c] Kaplan-Meier estimates.

[d] R-CHOP vs. CHOP.

In Study 8, overall survival estimates at 5 years were 58% vs. 46% for R-CHOP and CHOP, respectively.

14.4 Ninety-Minute Infusions in Previously Untreated Follicular NHL and DLBCL

In Study 10, a total of 363 patients with previously untreated follicular NHL (n = 113) or DLBCL (n = 250) were evaluated in a prospective, open-label, multi-center, single-arm trial for the safety of 90-minute rituximab infusions. Patients with follicular NHL received rituximab 375 mg/m^2 plus CVP chemotherapy. Patients with DLBCL received rituximab 375 mg/m^2 plus CHOP chemotherapy. Patients with clinically significant cardiovascular disease were excluded from the study. Patients were eligible for a 90-minute infusion at Cycle 2 if they did not experience a Grade 3-4 infusion-related adverse event with Cycle 1 and had a circulating lymphocyte count $\leq$ 5000/mm^3 before Cycle 2. All patients were pre-medicated with acetaminophen and an antihistamine and received the glucocorticoid component of their chemotherapy prior to Rituxan infusion. The main outcome measure was the development of Grade 3-4 infusion-related reactions on the day of, or day after, the 90-minute infusion at Cycle 2 [*see Adverse Reactions (6.1)*].

Eligible patients received their Cycle 2 rituximab infusion over 90 minutes as follows: 20% of the total dose given in the first 30 minutes and the remaining 80% of the total dose given over the next 60 minutes [*see Dosage and Administration (2.1)*]. Patients who tolerated the 90-minute rituximab infusion at Cycle 2 continued to receive subsequent rituximab infusions at the 90-minute infusion rate for the remainder of the treatment regimen (through Cycle 6 or Cycle 8).

The incidence of Grade 3-4 infusion-related reactions at Cycle 2 was 1.1% (95% CI [0.3%, 2.8%]) among all patients, 3.5% (95% CI [1.0%, 8.8%]) for those patients treated with R-CVP, and 0.0% (95% CI [0.0%, 1.5%]) for those patients treated with R-CHOP. For Cycles 2-8, the incidence of Grade 3-4 infusion-related reactions was 2.8% (95% CI [1.3%, 5.0%]). No acute fatal infusion related reactions were observed.

14.5 Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)

The safety and effectiveness of Rituxan were evaluated in two randomized (1:1) multicenter open-label studies comparing FC alone or in combination with Rituxan for up to 6 cycles in patients with previously untreated CLL [Study 11 (n = 817)] or previously treated CLL [Study 12 (n = 552)]. Patients received fludarabine 25 mg/m^2/day and cyclophosphamide 250 mg/m^2/day on days 1, 2 and 3 of each cycle, with or without Rituxan. In both studies, seventy-one percent of CLL patients received 6 cycles and 90% received at least 3 cycles of Rituxan-based therapy.

In Study 11, 30% of patients were 65 years or older, 31% were Binet stage C, 45% had B symptoms, more than 99% had ECOG performance status (PS) 0–1, 74% were male, and 100% were White. In Study 12, 44% of patients were 65 years or older, 28% had B symptoms, 82% received a prior alkylating drug, 18% received prior fludarabine, 100% had ECOG PS 0–1, 67% were male and 98% were White.

The main outcome measure in both studies was progression-free survival (PFS), defined as the time from randomization to progression, relapse, or death, as determined by investigators (Study 11) or an independent review committee (Study 12). The investigator assessed results in Study 12 were supportive of those obtained by the independent review committee. Efficacy results are presented in Table 7.

Table 7
Efficacy Results in Studies 11 and 12

	Study 11* (Previously untreated)		Study 12* (Previously treated)	
	R-FC N=408	FC N=409	R-FC N=276	FC N=276
Median PFS (months)	39.8	31.5	26.7	21.7
Hazard ratio (95% CI)	0.56 (0.43, 0.71)		0.76 (0.6, 0.96)	
P value (Log-Rank test)	<0.01		0.02	
Response rate (95% CI)	86% (82, 89)	73% (68, 77)	54% (48, 60)	45% (37, 51)

*As defined in 1996 National Cancer Institute Working Group guidelines.

Across both studies, 243 of 676 Rituxan-treated patients (36%) were 65 years of age or older and 100 Rituxan-treated patients (15%) were 70 years of age or older. The results of exploratory subset analyses in elderly patients are presented in Table 8.

Reference ID: 3306035

Table 8
Efficacy Results in Studies 11 and 12 in Subgroups Defined by Age[a]

	Study 11		Study 12	
Age subgroup	Number of Patients	Hazard Ratio for PFS (95% CI)	Number of Patients	Hazard Ratio for PFS (95% CI)
Age < 65 yrs	572	0.52 (0.39, 0.70)	313	0.61 (0.45, 0.84)
Age ≥ 65 yrs	245	0.62 (0.39, 0.99)	233	0.99 (0.70, 1.40)
Age < 70 yrs	736	0.51 (0.39, 0.67)	438	0.67 (0.51, 0.87)
Age ≥ 70 yrs	81	1.17 (0.51, 2.66)	108	1.22 (0.73, 2.04)

[a] From exploratory analyses.

14.6 Rheumatoid Arthritis (RA)

Reducing the Signs and Symptoms: Initial and Re-Treatment Courses

The efficacy and safety of Rituxan were evaluated in two randomized, double-blind, placebo-controlled studies of adult patients with moderately to severely active RA who had a prior inadequate response to at least one TNF inhibitor. Patients were 18 years of age or older, diagnosed with active RA according to American College of Rheumatology (ACR) criteria, and had at least 8 swollen and 8 tender joints.

In RA Study 1, patients were randomized to receive either Rituxan 2×1000 mg+MTX or placebo+MTX for 24 weeks. Further courses of Rituxan 2×1000 mg+MTX were administered in an open label extension study at a frequency determined by clinical evaluation, but no sooner than 16 weeks after the preceding course of Rituxan. In addition to the intravenous premedication, glucocorticoids were administered orally on a tapering schedule from baseline through Day 14. The proportions of patients achieving ACR 20, 50, and 70 responses at Week 24 of the placebo-controlled period are shown in Table 9.

In RA Study 2, all patients received the first course of Rituxan 2 × 1000 mg + MTX. Patients who experienced ongoing disease activity were randomized to receive a second course of either Rituxan 2 × 1000 mg + MTX or placebo + MTX, the majority between Weeks 24–28. The proportions of patients achieving ACR 20, 50, and 70 responses at Week 24, before the re-treatment course, and at Week 48, after retreatment, are shown in Table 9.

Table 9
ACR Responses in Study 1 and Study 2 (Percent of Patients)
(Modified Intent-to-Treat Population)

Inadequate Response to TNF Antagonists							
Study 1 24 Week Placebo-Controlled (Week 24)				Study 2 Placebo-Controlled Retreatment (Week 24 and Week 48)			
Response	Placebo + MTX n = 201	Rituxan + MTX n = 298	Treatment Difference (Rituxan – Placebo)[c] (95% CI)	Response	Placebo + MTX Retreatment n = 157	Rituxan + MTX Retreatment n = 318	Treatment Difference (Rituxan – Placebo)[a,b,c] (95% CI)
ACR20				ACR20			
Week 24	18%	51%	33% (26%, 41%)	Week 24	48%	45%	NA
				Week 48	45%	54%	11% (2%, 20%)
ACR50				ACR50			
Week 24	5%	27%	21% (15%, 27%)	Week 24	27%	21%	NA
				Week 48	26%	29%	4% (-4%, 13%)
ACR70				ACR70			
Week 24	1%	12%	11% (7%, 15%)	Week 24	11%	8%	NA
				Week 48	13%	14%	1% (-5%, 8%)

[a] In Study 2, all patients received a first course of Rituxan 2 x 1000 mg. Patients who experienced ongoing disease activity were randomized to receive a second course of either Rituxan 2 x 1000 mg + MTX or placebo + MTX at or after Week 24.

[b] Since all patients received a first course of Rituxan, no comparison between Placebo + MTX and Rituxan + MTX is made at Week 24.

[c] For Study 1, weighted difference stratified by region (US, rest of the world) and Rheumatoid Factor (RF) status (positive >20 IU/mL, negative <20 IU/mL) at baseline; For Study 2, weighted difference stratified by RF status at baseline and $\geq 20\%$ improvement from baseline in both SJC and TJC at Week 24 (Yes/No).

Improvement was also noted for all components of ACR response following treatment with Rituxan, as shown in Table 10.

Table 10
Components of ACR Response at Week 24 in Study 1
(Modified Intent-to-Treat Population)

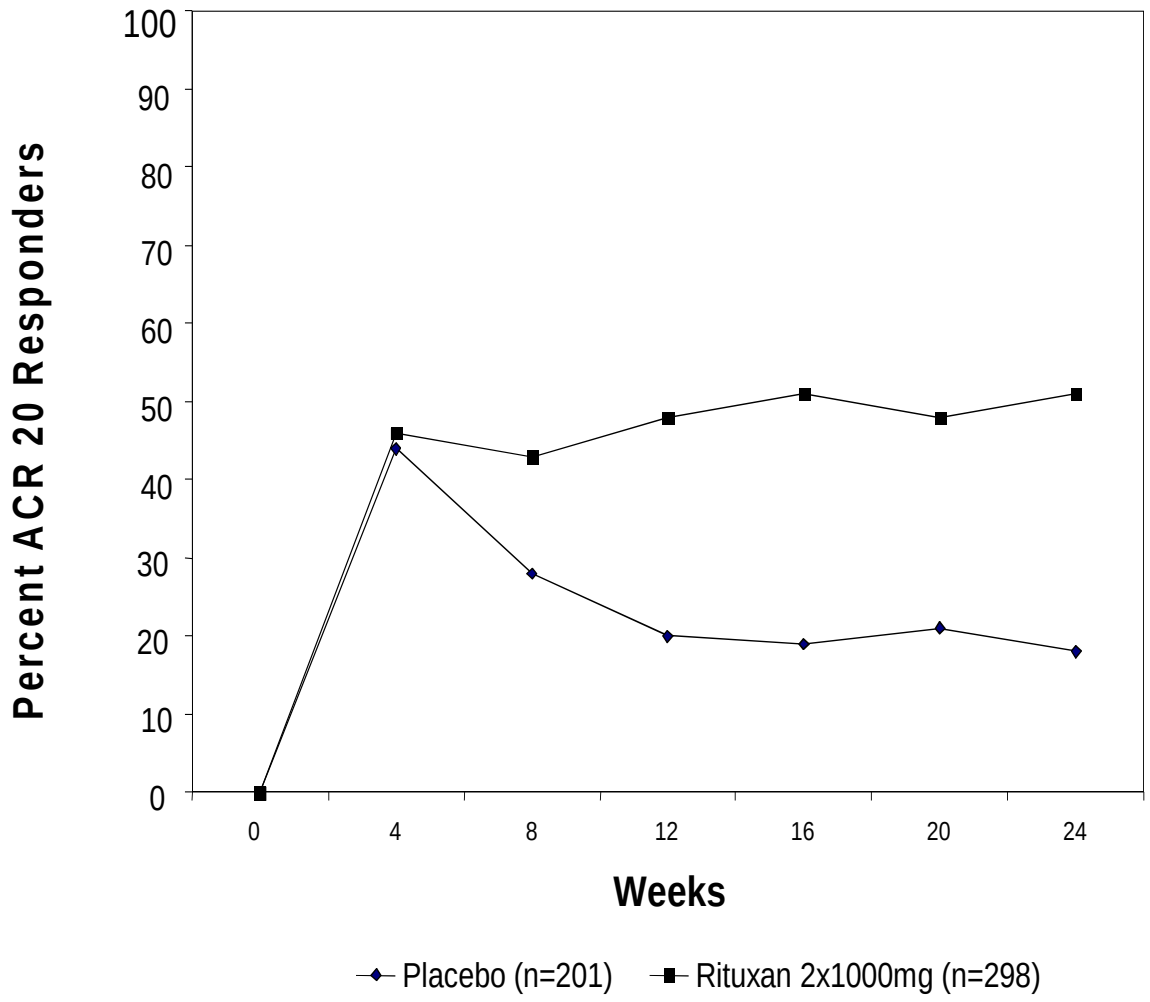
Inadequate Response to TNF Antagonists				
Parameter (median)	Placebo + MTX (n = 201)		Rituxan + MTX (n = 298)	
	Baseline	Wk 24	Baseline	Wk 24
Tender Joint Count	31.0	27.0	33.0	13.0
Swollen Joint Count	20.0	19.0	21.0	9.5
Physician Global Assessment[a]	71.0	69.0	71.0	36.0
Patient Global Assessment[a]	73.0	68.0	71.0	41.0
Pain[a]	68.0	68.0	67.0	38.5
Disability Index (HAQ)[b]	2.0	1.9	1.9	1.5
CRP (mg/dL)	2.4	2.5	2.6	0.9

[a] Visual Analogue Scale: 0 = best, 100 = worst.

[b] Disability Index of the Health Assessment Questionnaire: 0 = best, 3 = worst.

The time course of ACR 20 response for Study 1 is shown in Figure 2. Although both treatment groups received a brief course of intravenous and oral glucocorticoids, resulting in similar benefits at Week 4, higher ACR 20 responses were observed for the Rituxan group by Week 8. A similar proportion of patients achieved these responses through Week 24 after a single course of treatment (2 infusions) with Rituxan. Similar patterns were demonstrated for ACR 50 and 70 responses.

Figure 2
Percent of Patients Achieving ACR 20 Response by Visit*
Study 1 (Inadequate Response to TNF Antagonists)



*The same patients may not have responded at each time point.

Radiographic Response

In RA Study 1, structural joint damage was assessed radiographically and expressed as changes in Genant-modified Total Sharp Score (TSS) and its components, the erosion score (ES) and the joint space narrowing (JSN) score. Rituxan +MTX slowed the progression of structural damage compared to placebo +MTX after 1 year as shown in Table 11.

Table 11
Mean Radiographic Change From Baseline to 104 Weeks

Inadequate Response to TNF Antagonists				
Parameter	Rituxan 2 × 1000 mg + MTX[b]	Placebo + MTX[c]	Treatment Difference (Placebo – Rituxan)	95% CI
Change during First Year				
TSS	0.66	1.77	1.11	(0.47, 1.75)
ES	0.44	1.19	0.75	(0.32, 1.19)
JSN Score	0.22	0.58	0.36	(0.10, 0.62)
Change during Second Year[a]				
TSS	0.48	1.04	—	—
ES	0.28	0.62	—	—
JSN Score	0.20	0.42	—	—

[a] Based on radiographic scoring following 104 weeks of observation.

[b] Patients received up to 2 years of treatment with Rituxan + MTX.

[c] Patients receiving Placebo + MTX. Patients receiving Placebo + MTX could have received retreatment with Rituxan + MTX from Week 16 onward.

In RA Study 1 and its open-label extension, 70% of patients initially randomized to Rituxan + MTX and 72% of patients initially randomized to placebo + MTX were evaluated radiographically at Year 2. As shown in Table 11, progression of structural damage in Rituxan + MTX patients was further reduced in the second year of treatment.

Following 2 years of treatment with Rituxan + MTX, 57% of patients had no progression of structural damage. During the first year, 60% of Rituxan + MTX treated patients had no progression, defined as a change in TSS of zero or less compared to baseline, compared to 46% of placebo + MTX treated patients. In their second year of treatment with Rituxan + MTX, more patients had no progression than in the first year (68% vs. 60%), and 87% of the Rituxan + MTX treated patients who had no progression in the first year also had no progression in the second year.

Lesser Efficacy of 500 Vs. 1000 mg Treatment Courses for Radiographic Outcomes

RA Study 3 is a randomized, double-blind, placebo-controlled study which evaluated the effect of placebo + MTX compared to Rituxan 2 x 500 mg + MTX and Rituxan 2 × 1000 mg + MTX treatment courses in MTX-naïve RA patients with moderately to severely active disease. Patients received a first course of two infusions of rituximab or placebo on Days 1 and 15. MTX was initiated at 7.5 mg/week and escalated up to 20 mg/week by Week 8 in all three treatment arms. After a minimum of 24 weeks, patients with ongoing disease activity were eligible to receive re-treatment with additional courses of their assigned treatment. After one year of treatment, the proportion of patients achieving ACR 20/50/70 responses were similar in both Rituxan dose groups and were higher than in the placebo group. However, with respect to radiographic scores, only the Rituxan 1000 mg treatment group demonstrated a statistically significant reduction in TSS: a change of 0.36 units compared to 1.08 units for the placebo group, a 67% reduction.

Physical Function Response

RA Study 4 is a randomized, double-blind, placebo-controlled study in adult RA patients with moderately to severely active disease with inadequate response to MTX. Patients were randomized to receive an initial course of Rituxan 500 mg, Rituxan 1000 mg, or placebo in addition to background MTX.

Physical function was assessed at Weeks 24 and 48 using the Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI). From baseline to Week 24, a greater proportion of Rituxan-treated patients had an improvement in HAQ-DI of at least 0.22 (a minimal clinically important difference) and a greater mean HAQ-DI improvement compared to placebo, as shown in Table 12. HAQ-DI results for the Rituxan 500 mg treatment group were similar to the Rituxan 1000 mg treatment group; however radiographic responses were not assessed (see Dosing Precaution in the Radiographic Responses section above). These improvements were maintained at 48 weeks.

Table 12
Improvement from Baseline in Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) at Week 24 in Study 4

	Placebo + MTX n = 172	Rituxan 2 × 1000 mg + MTX n = 170	Treatment Difference (Rituxan – Placebo)[b] (95% CI)
Mean Improvement from Baseline	0.19	0.42	0.23 (0.11, 0.34)
Percent of patients with "Improved" score (Change from Baseline ≥ MCID)[a]	48%	58%	11% (0%, 21%)

[a] Minimal Clinically Important Difference: MCID for HAQ = 0.22.

[b] Adjusted difference stratified by region (US, rest of the world) and rheumatoid factor (RF) status (positive ≥ 20 IU/mL, negative < 20 IU/mL) at baseline.

14.7 Granulomatosis with Polyangiitis (GPA) (Wegener's Granulomatosis) and Microscopic Polyangiitis (MPA)

A total of 197 patients with active, severe GPA and MPA (two forms of ANCA Associated Vasculidities) were treated in a randomized, double-blind, active-controlled multicenter, non-inferiority study, conducted in two phases – a 6 month remission induction phase and a 12 month remission maintenance phase. Patients were 15 years of age or older, diagnosed with GPA (75% of patients) or MPA (24% of patients) according to the Chapel Hill Consensus conference criteria (1% of the patients had unknown vasculitis type). All patients had active disease, with a Birmingham Vasculitis Activity Score for Granulomatosis with Polyangiitis (BVAS/GPA) ≥ 3, and their disease was severe, with at least one major item on the BVAS/GPA. Ninety-six (49%) of patients had new disease and 101 (51%) of patients had relapsing disease.

Patients in both arms received 1000 mg of pulse intravenous methylprednisolone per day for 1 to 3 days within 14 days prior to initial infusion. Patients were randomized in a 1:1 ratio to receive either Rituxan 375 mg/m^2 once weekly for 4 weeks or oral cyclophosphamide 2 mg/kg daily for 3 to 6 months in the remission induction phase. Patients were pre-medicated with antihistamine and acetaminophen prior to Rituxan infusion. Following intravenous corticosteroid administration, all patients received oral prednisone (1 mg/kg/day, not exceeding 80 mg/day) with pre-specified tapering. Once remission was achieved or at the end of the 6 month remission induction period, the cyclophosphamide group received azathioprine to maintain remission. The Rituxan group did not receive additional therapy to maintain remission. The main outcome measure for both GPA and MPA patients was achievement of complete remission at 6 months defined as a BVAS/GPAof 0, and off glucocorticoid therapy. The pre-specified non-inferiority margin was a treatment difference of 20%. As shown in Table 13, the study demonstrated non-inferiority of Rituxan to cyclophosphamide for complete remission at 6 months.

Table 13
Percentage of Patients Who Achieved
Complete Remission at 6 Months (Intent-to-Treat Population)

	Rituxan (n=99)	Cyclophosphamide (n=98)	Treatment Difference (Rituxan – Cyclophosphamide)
Rate	64%	53%	11%
95.1%[b] CI	(54%, 73%)	(43%, 63%)	(–3%, 24%)[a]

[a] non-inferiority was demonstrated because the lower bound was higher than the prespecified non-inferiority margin (–3%>–20%).

[b] The 95.1% confidence level reflects an additional 0.001 alpha to account for an interim efficacy analysis.

Complete Remission (CR) at 12 and 18 months

In the Rituxan group, 44% of patients achieved CR at 6 and 12 months, and 38% of patients achieved CR at 6, 12, and 18 months. In patients treated with cyclophosphamide (followed by azathioprine for maintenance of CR), 38% of patients achieved CR at 6 and 12 months, and 31% of patients achieved CR at 6, 12, and 18 months.

Retreatment with Rituxan

Based upon investigator judgment, 15 patients received a second course of Rituxan therapy for treatment of relapse of disease activity which occurred between 8 and 17 months after the first course of Rituxan. The limited data preclude any conclusions regarding the efficacy of subsequent courses of Rituxan in patients with GPA and MPA [*see Warnings and Precautions (5.14)*].

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Rituxan vials [100 mg/10 mL single-use vials (NDC 50242-051-21) and 500 mg/50 mL single-use vials (NDC 50242-053-06)] are stable at 2°C–8°C (36°F–46°F). Do not use beyond expiration date stamped on carton. Rituxan vials should be protected from direct sunlight. Do not freeze or shake.

Rituxan solutions for infusion may be stored at 2°C–8°C (36°F–46°F) for 24 hours. Rituxan solutions for infusion have been shown to be stable for an additional 24 hours at room temperature. However, since Rituxan solutions do not contain a preservative, diluted solutions should be stored refrigerated (2°C–8°C). No incompatibilities between Rituxan and polyvinylchloride or polyethylene bags have been observed.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Patients should be provided the Rituxan Medication Guide and provided an opportunity to read prior to each treatment session. It is important that the patient's overall health be assessed at each visit and the risks of Rituxan therapy and any questions resulting from the patient's reading of the Medication Guide be discussed. See FDA approved patient labeling (Medication Guide).

Rituxan is detectable in serum for up to six months following completion of therapy. Individuals of childbearing potential should use effective contraception during treatment and for 12 months after Rituxan therapy.

RITUXAN® [rituximab]

Manufactured by:
Genentech, Inc.
A Member of the Roche Group
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080-4990

Initial US Approval: November 1997
PI Revision Date 05/2013

Rituxan® is a registered trademark of Biogen Idec, Inc.
©2013 Biogen Idec, Inc. and Genentech, Inc.

MEDICATION GUIDE
Rituxan® (ri-tuk-san)
(rituximab)
for injection

Read this Medication Guide before you start Rituxan and before each Rituxan infusion. There may be new information. This Medication Guide does not take the place of talking to your doctor about your medical condition or your treatment.

What is the most important information I should know about Rituxan?

Rituxan can cause serious side effects that can lead to death, including:

1. **Infusion reactions.** Infusion reactions are the most common side effect of Rituxan treatment. Serious infusion reactions can happen during your infusion or within 24 hours after your infusion of Rituxan. Your doctor should give you medicines before your infusion of Rituxan to decrease your chance of having a severe infusion reaction.

   Tell your doctor or get medical help right away if you get any of these symptoms during or after an infusion of Rituxan:
   - hives (red itchy welts) or rash
   - itching
   - swelling of your lips, tongue, throat or face
   - sudden cough
   - shortness of breath, difficulty breathing, or wheezing
   - weakness
   - dizziness or feel faint
   - palpitations (feel like your heart is racing or fluttering)
   - chest pain

2. **Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML).** PML is a rare, serious brain infection caused by a virus. People with weakened immune systems can get PML. Your chance of getting PML may be higher if you are treated with Rituxan alone or with other medicines that weaken your immune system. PML can result in death or severe disability. There is no known treatment, prevention, or cure for PML.

   Tell your doctor right away if you have any of the following symptoms or if anyone close to you notices these symptoms:
   - confusion or problems thinking
   - loss of balance
   - change in the way you walk or talk
   - decreased strength or weakness on one side of your body
   - blurred vision or loss of vision

3. **Tumor Lysis Syndrome (TLS).** TLS is caused by the fast breakdown of cancer cells. TLS can cause you to have:
   - kidney failure and the need for dialysis treatment
   - abnormal heart rhythm

   Your doctor may do blood tests to check you for TLS. Your doctor may give you medicine to help prevent TLS.

4. **Severe skin and mouth reactions.** Tell your doctor or get medical help right away if you get any of these symptoms at anytime during your treatment with Rituxan:
    - painful sores or ulcers on your skin, lips or in your mouth
    - blisters
    - peeling skin
    - rash
    - pustules

See "**What are possible side effects of Rituxan?"** for more information about side effects.

What is Rituxan?

Rituxan is a prescription medicine used to treat:

- **Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL):** alone or with other chemotherapy medicines.
- **Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL):** with the chemotherapy medicines fludarabine and cyclophosphamide.
- **Rheumatoid Arthritis (RA):** with another prescription medicine called methotrexate, to reduce the signs and symptoms of moderate to severe active RA in adults, after treatment with at least one other medicine called a Tumor Necrosis Factor (TNF) antagonist has been used and did not work well enough.
- **Granulomatosis with Polyangiitis (GPA) (Wegener's Granulomatosis) and Microscopic Polyangiitis (MPA):** with glucocorticoids, to treat GPA and MPA.

People with serious infections should not receive Rituxan.
It is not known if Rituxan is safe or effective in children.

What should I tell my doctor before receiving Rituxan?
Before receiving Rituxan, tell your doctor if you:

- have had a severe infusion reaction to Rituxan in the past
- have a history of heart problems, irregular heart beat or chest pain
- have lung or kidney problems
- have an infection or weakened immune system.
- have or have had any severe infections including:
    - Hepatitis B virus (HBV)
    - Hepatitis C virus (HCV)
    - Cytomegalovirus (CMV)
    - Herpes simplex virus (HSV)
    - Parvovirus B19
    - Varicella zoster virus (chickenpox or shingles)
    - West Nile Virus
- have had a recent vaccination or are scheduled to receive vaccinations. You should not receive certain vaccines before or after you receive Rituxan. Tell your doctor if anyone in your household is scheduled to receive a vaccination. Some types of vaccines can spread to people with a weakened immune system, and cause serious problems.
- have taken Rituxan for GPA or MPA in the past.

- have any other medical conditions
- are pregnant or planning to become pregnant. Rituxan may affect the white blood cell counts of your unborn baby. It is not known if Rituxan may harm your unborn baby in other ways. Women who are able to become pregnant should use effective birth-control (contraception) while using Rituxan and for 12 months after you finish treatment. Talk to your doctor about effective birth control.
- are breast-feeding or plan to breast-feed. It is not known if Rituxan passes into your breast milk. You and your doctor should decide the best way to feed your baby if you receive Rituxan.

Tell your doctor about all the medicines you take, including prescription and nonprescription medicines, vitamins, and herbal supplements. Especially tell your doctor if you take or have taken:

- a Tumor Necrosis Factor (TNF) inhibitor medicine
- a Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARD)

If you are not sure if your medicine is one listed above, ask your doctor or pharmacist.

Know the medicines you take. Keep a list of them to show to your doctor and pharmacist when you get a new medicine. Do not take any new medicine without talking with your doctor.

How will I receive Rituxan?

- Rituxan is given by infusion through a needle placed in a vein (intravenous infusion), in your arm. Talk to your doctor about how you will receive Rituxan.
- Your doctor may prescribe medicines before each infusion of Rituxan to reduce side effects of infusions such as fever and chills.
- Your doctor should do regular blood tests to check for side effects to Rituxan.

Before each Rituxan treatment, your doctor or nurse will ask you questions about your general health. Tell your doctor or nurse about any new symptoms.

What are the possible side effects of Rituxan?

Rituxan can cause serious and life-threatening side effects, including:

See **"What is the most important information I should know about Rituxan?"**

- **Hepatitis B virus (HBV) reactivation.** If you have had hepatitis B or are a carrier of hepatitis B virus, receiving Rituxan could cause the virus to become an active infection again. Hepatitis B reactivation may cause serious liver problems including liver failure, and death. You should not receive Rituxan if you have active hepatitis B liver disease. Your doctor should monitor you for hepatitis B infection during and for several months after you stop receiving Rituxan.

- **Serious infections.** Serious infections can happen during and after treatment with Rituxan, and can lead to death. Rituxan can lower the ability of your immune system to fight infections. Types of serious infections that can happen with Rituxan include bacterial, fungal, and viral infections. After receiving Rituxan, some patients have developed low levels of certain antibodies in their blood for a long period of time (longer than 11 months). Some of these patients with low antibody levels developed infections. Call your doctor right away if you have any symptoms of infection:
    - fever
    - cold symptoms, such as runny nose or sore throat that do not go away

- flu symptoms, such as cough, tiredness, and body aches
- earache or headache
- pain during urination
- white patches in the mouth or throat
- cuts, scrapes or incisions that are red, warm, swollen or painful

- **Heart problems.** Rituxan may cause chest pain and irregular heart beats which may need treatment, or your doctor may decide to stop your treatment with Rituxan.
- **Kidney problems,** especially if you are receiving Rituxan for NHL. Your doctor should do blood tests to check how well your kidneys are working.
- **Stomach and Serious bowel problems that can sometimes lead to death.** Bowel problems, including blockage or tears in the bowel can happen if you receive Rituxan with chemotherapy medicines to treat non-Hodgkin's lymphoma. Tell your doctor right away if you have any stomach area pain during treatment with Rituxan.
- **Low blood cell counts.** Your doctor may do blood tests during treatment with Rituxan to check your blood cell counts.
  - **White blood cells.** White blood cells fight against bacterial infections. Low white blood cells can cause you to get infections, which may be serious. See "Increased risk of infections" above for a list of symptoms of infection.
  - **Red blood cells.** Red blood cells carry oxygen to your body tissues and organs.
  - **Platelets.** Platelets are blood cells that help your blood to clot.

Common side effects during Rituxan treatment include:

- infusion reactions (see What is the most important information I should know about Rituxan?)
- chills
- infections
- body aches
- tiredness
- low white blood cells

Other side effects with Rituxan include:

- aching joints during or within hours of receiving an infusion
- more frequent upper respiratory tract infection

Tell your doctor about any side effect that bothers you or that does not go away.

These are not all of the possible side effects with Rituxan. For more information, ask your doctor or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

General information about Rituxan

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. This Medication Guide provides a summary of the most important information about Rituxan. If you would like more information, talk with your doctor. You can ask your doctor for information about Rituxan that is written for healthcare professionals.

For more information, go to www.Rituxan.com or call 1-877-474-8892.

Reference ID: 3306035

What are the ingredients in Rituxan?

Active ingredient: rituximab

Inactive ingredients: sodium chloride, sodium citrate dihydrate, polysorbate 80, and water for injection.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Jointly Marketed by: Biogen Idec Inc. and Genentech USA, Inc.

RITUXAN® [rituximab]

Manufactured by:
Genentech, Inc.
A Member of the Roche Group
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080-4990

Initial US Approval: November 1997
Med Guide Revision Date: July 2012

Rituxan® is a registered trademark of Biogen Idec, Inc.
©2013 Biogen Idec, Inc. and Genentech, Inc.

処方情報全文

警告- WARNINGS -: 致死的な Infusion reaction、腫瘍崩壊症候群 (TLS)、重篤な皮膚粘膜反応、進行性多巣性白質脳症 (PML)

Infusion reaction

リツキサンの投与により、致死的な事象を含む重篤な infusion reaction が生じる可能性がある。本剤の輸注開始から 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、その約 80%が、本剤の初回の投与時に出現している。輸注している間は、注意深く患者を観察すること。Grade 3 又は 4 の infusion reaction が出現した場合は、リツキサンの輸注を中止して医療処置を施すこと [警告及び事前注意 (5.1)、有害事象 (6.1) 参照]。

腫瘍崩壊症候群 (TLS)

リツキサン単剤による非ホジキンリンパ腫の治療に際して、透析を必要とする致死的な急性腎不全が出現する可能性がある[警告及び事前注意 (5.2)、有害事象 (6) 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、致死的となる重篤な皮膚粘膜症候群が出現する可能性がある。 [警告及び事前注意 (5.3)、有害事象 (6) 参照]。

進行性多巣性白質脳症 (PML)

リツキサンによる治療に際して、PML を発症して死に至る JC ウイルスに感染する可能性がある[警告及び事前注意 (5.4)、有害事象 (6) 参照]。

1　適応症と用法

1.1　非ホジキンリンパ腫 (NHL)

リツキサン®注 (リツキシマブ) は、以下の患者の治療に使用される。

- 再発性難治性、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL の単剤療法剤として
- 未治療のろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に初回化学療法と併用して、及び、リツキサン併用化学療法で完全寛解又は部分寛解した患者の単剤維持療法として
- 非進行性 (含 安定状態) の低悪性度、CD20 陽性、B 細胞性 NHL の初回 CVP 化学療法後の単剤療法として
- 未治療のび漫性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に CHOP 又はアントラサイクリンを基盤とする化学療法と併用して

1.2　慢性リンパ性白血病 (CLL)

リツキサン®注(リツキシマブ) は、フルダラビン及びシクロホスファミド (FC) に併用して未治療及び既治療の CD20 陽性 CLL の治療に使用される。

1.3　関節リウマチ (RA)

リツキサン®注(リツキシマブ) は、TNF 拮抗剤の効果が不十分な中等度～高度の関節リウマチ患者の治療にメトトレキサートと併用して使用される。

1.4　多発血管炎性肉芽腫症 (GPA、ヴェゲナ肉芽腫症)および顕微鏡的多発血管炎 (MPA)

リツキサン®注 (リツキシマブ) は、グルココルチコイドとの併用において成人の多発血管炎性肉芽腫症および顕微鏡的多発血管炎の治療に使用される。

1.5 使用の制限

重篤かつ活動性感染症を有する患者に対するリツキサンの使用は推奨されない。

2 投与量と投与法

2.1 投与法

投薬は静脈内への輸注のみとすること [投与量と投与法 (2.7) 参照]。
静脈内への push や bolus での投与はしないこと。
各回の輸注時にはプレメディケーションを実施すること [投与量と投与法 (2.7)参照]。

- **初回投与：**50 mg/hr で輸注を開始する。輸注に関連した毒性が発現しない場合は、30 分ごとに 50 mg/hr ずつ最大 400 mg/hr まで投与速度を上げる。
- **二回目以降の投与：**100 mg/hr で輸注を開始する。輸注に関連した毒性が発現しない場合は、30 分ごとに 100 mg/hr ずつ最大 400 mg/hr まで投与速度を上げる。
  未治療のろ胞性 B 細胞性リンパ腫、並びにびまん性大細胞性 B 細胞性リンパ腫に対するグルココルチコイド含有レジメンと本剤の併用療法において、第 1 サイクル目にグレード 3 又は 4 の infusion reaction の発現を認めなかった例においては、第 2 サイクル目は下記次第にて 90 分投与を行っても良い。
  投与開始から最初の 30 分間で総投与量の 20%を点滴投与し、残りの 80%を 60 分間で点滴投与する。第 2 サイクル目における 90 分投与に忍容性を示した例においては、以降のサイクルを 90 分投与で行っても良い（第 6 又は第 8 サイクルまで）。
  臨床的に注意を要する心血管疾患の合併例や、第 2 サイクル施行前の末梢血中リンパ球数が 5000 /mm^3 を超える例では、90 分投与を慎むこと。
- infusion reaction が出現した場合は、輸注を止めるか輸注速度を下げる[枠囲警告、警告及び事前注意 (5.1) 参照]。症状が改善したら、投与していた半分の投与速度で輸注を続ける。

2.2 非ホジキンリンパ腫 (NHL) への推奨投与量

推奨投与量は 375 mg/m^2 で、以下のスケジュールにより静脈内投与する。

- 再発性難治性、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する投与: 1 週間に 1 回 4 又は 8 回投与する。
- 再発性難治性、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する再投与: 1 週間に 1 回 4 回投与する。
- 未治療のろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する投与: 化学療法各サイクルの 1 日目に投与、最大 8 回まで。リツキサン併用化学療法が奏効した患者に対しては、その 8 週後よりリツキサン単剤を 8 週ごとに 12 回投与する。
- CVP 療法施行後の非進行性の低悪性度、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する投与: CVP 療法を 6～8 サイクル完了した後、6 ヵ月ごとに週 1 回 4 週投与、最大 16 回まで。
- び漫性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する投与: 化学療法各サイクルの 1 日目に投与、最大 8 回まで。

2.3 慢性リンパ性白血病 (CLL) への推奨投与量

推奨投与量は：

- FC 化学療法を施行する初日に 375 mg/m^2 を投与し、その後の 2-6 サイクル目の FC 療法施行 (28 日ごと) に際しては各サイクルの 1 日目に 500 mg/m^2 を投与する。

2.4　Zevalion®療法に使用する場合の推奨投与量

- Indium-111- (In-111-) Zevalin 及び Yttrium-90- (Y-90-) Zevalin.を投与する 4 時間前に 250 mg/m^2 を投与する。
- リツキサンと Indium-111- (In-111-) Zevalin の投与は、リツキサンと Yttrium-90- (Y-90-) Zevalin の投与の 7～9 日前に行う。
- Zevalin の治療レジメンに関しては Zevalin の処方情報全文を参照のこと。

2.5　関節リウマチ (RA) に使用する場合の推奨投与量

- 1000 mg を 2 週間の間隔を開けて 2 回静脈内に輸注する。
- Infusion reaction を軽減するために、メチルプレドニゾロン 100 mg 又はそれ相当のグルココルチコイドを各輸注の 30 分前に静注することが推奨される。
- それ以降の投与は、24 週ごと、又は臨床評価に基づいて行ってよいが、16 週間より以前に行ってはならない。
- リツキサンはメトトレキサートと併用して投与する。

2.6　多発血管炎性肉芽腫症 (GPA、ヴェゲナ肉芽腫症) 及び顕微鏡的多発血管炎 (MPA) に使用する場合の推奨投与量

- 375 mg/ m^2 を週 1 回間隔で 4 回静脈内に輸注する。
- 重症の血管炎の症例においては、Day 1～3 にメチルプレドニゾロン 1000 mg/回を投与し、その後、経口プレドニゾン 1mg/kg/day（但し 80 mg/day を超えない。経口プレドニゾンは臨床経過に応じて漸減する）を併用する。このレジメンは本剤投与開始前の 14 日以内、又は本剤投与と同時に開始し、本剤投与中、及び投与後も継続する。
- 本剤の再投与時の安全性、及び有効性については確立していない。[警告及び事前注意 (5.14) 参照]

2.7　推奨される併用療法

各輸注前にアセトアミノフェンと抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションを行うこと。90 分投与法によりリツキサンを投与する患者において、化学療法に含まれるグルココルチコイドをリツキサンの輸注前に投与すること[臨床試験 (14.4)参照]。

RA に使用する場合には、メチルプレドニゾロン 100 mg の静注又はそれ相当のグルココルチコイドの使用が各輸注の 30 分前に実施されることが推奨される。

GPA 及び MPA に使用する場合には、本剤にグルココルチコイドを併用すること[投与量と投与方法 (2.6) 参照]。

CLL 患者に投与する場合は、投与中及び投与 12 ヵ月後まで、適宜、ニューモシスティス肺炎 (PCP) 及びヘルペスウイルスに対する予防が推奨される。

GPA 及び MPA に対する使用時にもニューモシスティス肺炎 (PCP)に対する予防措置が推奨される。

2.8　投与に際しての準備

適切な無菌操作を採用のこと。注射用剤は、投与に先立って、粒子の存在や変色を目視で検査する必要がある。粒子の存在や変色を認めたら使用しないこと。必要量のリツキサンを採取して輸注バッグ中の最終濃度が 1～4 mg/mL となるよう 0.9%生理食塩液（米国薬局方）又は 5%ブドウ糖液（米国薬局方）で希釈して用いること。静かにバッグを反転し液を混和すること。他の薬剤で希釈したり、他の薬剤を混ぜたりしないこと。バイアル中に残存する未使用部分は全て破棄すること。

3　供給形態と濃度

100 mg/10 mL 単回使用バイアル
500 mg/50 mL 単回使用バイアル

4　禁忌

なし

5　警告及び事前注意

5.1　Infusion reaction

リツキサンは、重篤な infusion reaction を引き起こし、幾つかの症例では致死的であった。これらの重篤な infusion reaction の典型的なものは、初回輸注時の 30～120 分に発症している。重篤な infusion reaction や続発症状は、蕁麻疹、低血圧、血管浮腫、低酸素症、気管支痙攣、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ィラキシー様症状であり、死亡する場合もある。

投与開始に先立ってアセトアミノフェンや抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションを行うこと。RA 患者の場合には、メチルプレドニゾロン 100 mg を静注又はそれに相当するプレメディケーションを各輸注の 30 分前に行うことが推奨される。Infusion reaction の発現に備えて、必要な支持療法 (例えば、グルココルチコイド、エピネフリン、気管支拡張剤、酸素など) を準備しておくとよい。Infusion reaction の重篤度と治療手段に応じて、リツキサンの投与を一時的又は全面的に中止すること。輸注関連症状が治まったらリツキサンの投与速度を 50%に減らして再開する。心臓又は肺臓に障害のある患者、心肺に及ぶ薬物有害反応を発症したことのある患者、血液中の腫瘍細胞数が多い (25000 /mm^3 以上) 患者は、特に密に観察を行うこと [枠囲警告、警告及び事前注意 (5.7)、有害事象 (6.1) 参照]。

5.2　腫瘍崩壊症候群 (TLS)

NHL 患者においては、急性の腎機能障害、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、幾例かは致死的であったと報告されている。特に、血中の腫瘍細胞数が多い (25000 /mm^3 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、積極的な静脈内水分補給及び高尿酸血症予防を行う。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 [枠囲警告、警告及び事前注意 (5.8)]。

5.3　重篤な皮膚粘膜反応

皮膚粘膜反応 (致命的転帰を辿る例もある) が、リツキサンで治療された患者に発症する。これらの反応には、腫瘍随伴天疱瘡、スティーブンス・ジョンソン症候群、苔癬様皮膚炎、水疱症性皮膚炎と中毒性表皮壊死症が含まれる。これらの反応の発現時期は多様であり、リツキサン投与の初日に発現した報告もある。重篤な皮膚粘膜反応を経験した患者では、リツキサンの投与を中止すること。重症の皮膚粘膜反応を経験した患者へのリツキサン再投与の安全性は確認されていない [枠囲警告、有害事象 (6, 6.1) 参照]。

5.4　進行性多巣性白質脳症 (PML)

リツキサンによる治療を受けた血液腫瘍患者や自己免疫疾患患者において、PML を発症して死に至る JC ウイルス感染を発症する可能性がある。PML と診断された大多数の血液腫瘍患者は、化学療法と併用して、又は造血幹細胞移植の一環として、リツキサンの投与を受

けていた。自己免疫疾患患者は、リツキサン投与に先行するか、又は並行して免疫抑制療法を受けていた。PML を発症した大部分の症例は、リツキサンの最後の輸注から 12 ヵ月以内に診断された。

新しく神経病的徴候を呈した患者については、いかなる患者でも PML の診断を考慮すること。PML の診断は、神経科医、脳 MRI と腰椎穿刺によるが、これに限定されるものではない。PML を発症した患者では、リツキサンを中止し、併用している化学療法又は免疫抑制療法の停止や減量を考慮すること [枠囲警告、有害事象 (6) 参照]。

5.5 B 型肝炎ウイルス (HBV) 再活性化

劇症肝炎、肝不全及び死に至る B 型肝炎ウイルス (HBV) の再活性化が、リツキサンを投与された患者に生じることがある。血液腫瘍患者における肝炎診断までの期間の中央値は、リツキサンの投与開始後およそ 4 ヵ月であり、リツキサンの最後の投与後およそ 1 ヵ月であった。

リツキサンの投与開始前に HBV 感染症の危険性が高い患者を分別すること。B 型肝炎ウイルス保有者については、リツキサン療法を施行した後数ヵ月間は HBV 感染症の臨床的および検査上の徴候を密にモニターすること。ウイルス性肝炎を発症した患者では、リツキサン投与及びいかなる併用化学療法も中止し、抗ウイルス剤による治療を含めて適切な処置を実施すること。

HBV 再活性により肝炎を発症した後の患者に対するリツキサン再投与に関しては、十分なデータが存在していない [有害事象 (6.5) 参照]。

5.6 感染

致命的なものを含む、深刻な細菌、真菌、新規あるいは再活性化ウイルス感染が、リツキサン治療中、及び治療終了後に起こる可能性がある。持続性の低ガンマグロブリン血症（定義：リツキサン治療後、11 ヵ月を超えて持続する低ガンマグロブリン血症）を発現した数例に感染症の報告がある。新規あるいは再活性化ウイルス感染には、サイトメガロウイルス、単純疱疹ウイルス、パーボウイルス B19、水痘帯状疱疹ウイルス、西ナイルウイルスと B 型・C 型肝炎が含まれる。リツキサンを中止し、適切な抗感染性療法を施すこと [有害事象 (6, 6.1) 参照]。

5.7 心血管系

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、あるいは不整脈や血管浮腫の病歴がある患者については、リツキサンの投与中、及び、その後のリツキサン投与に当っても心臓モニタリングを行うこと [有害事象 (6) 参照]。

5.8 腎臓

死亡例を含む重篤な腎毒性が NHL 患者にリツキサンを使用した際に発現している。腎毒性は、腫瘍崩壊症候群を発症した患者や臨床試験中にシスプラチンとリツキサンを併用した患者に発現している。シスプラチンとリツキサンの組合せは承認された治療法ではない。腎不全の徴候を密接にモニターして、血清クレアチニンが上昇する患者又は乏尿患者についてはリツキサン投与を中止すること [警告及び事前注意 (5.2) 参照]。

5.9 腸の閉塞及び穿孔

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辿っている。市販後調査における、胃腸管穿孔出現までの平均日数は、NHL 患者の

場合 6 日 (範囲: 1～77 日) であった。特に、治療初期に腹部痛を訴える患者については、迅速に十分な診断を行い、適切な処置を講じるべきである [有害事象 (6) 参照]。

5.10　予防接種

リツキサン療法後の生ウイルスワクチンによる予防接種の安全は調べられていないため、生のウイルスワクチンによる予防接種は推奨されない。

RA 患者に投与する場合には、医師は現在の予防接種ガイドラインに従わなければならない。またリツキサンの各コースの少なくとも 4 週前に不活性化ワクチンを投与しなければならない。

免疫応答に関するリツキサンの影響は、メトトレキサート (MTX) 単独で処置された患者とリツキサンと MTX の併用で処置された患者のランダム化比較試験により評価された。

12 種の血清型のうちの 6 種に対する抗体価の上昇を測定する肺炎双球菌予防接種への反応性は、MTX+リツキサン投与群の患者のほうが MTX 単独投与群の患者よりも低かった (19% 対 61%)。また、リツキサン+MTX 群のほうが、MTX 単独群に比べて、検出可能レベルの抗キーホール・リンペット ヘモシアニン (新たんぱく質抗原) 抗体が産生される割合がより少なかった (47% 対 93%)。

破傷風トキソイドワクチン (既存の免疫による T 細胞に依存する抗原) への陽性反応は、MTX 単独投与患者と MTX+リツキサン投与患者は同程度であった (39% 対 42%)。カンジダ皮膚試験 (遅延型過敏症を評価する試験)陽性を維持している患者の割合も同程度であった (MTX 単独 70%、MTX+リツキサン 77%)。

リツキサン治療を受けているグループの大部分の患者は、予防接種時点で正常値下限の B 細胞数を有していた。この知見の臨床的意味は不明である。

5.11　臨床検査室でのモニタリング

悪性リンパ腫患者においては、リツキサン単独療法を行う場合は、リツキサン各コースの施行前に全血球測定 (CBC) と血小板数測定を行うこと。リツキサンと化学療法による治療を行う場合は、1 週間～1 ヵ月のインターバルで CBC と血小板数を測定すること。血球減少が認められた患者についてはより頻繁に測定すること [有害事象 (6.1) 参照]。RA 患者においては、2～4 ヵ月間隔で測定し、リツキサンによる血球減少が認められた患者については、処置期間が過ぎても更に測定を継続すること。

5.12　RA、GPA 及び MPA におけるメトトレキサート以外の生物製剤及び DMARD との同時使用

リツキサン投与後に B 細胞数の減少をきたしている患者に対して、メトトレキサート以外の生物製剤及び DMARD 投与を行った場合の安全性に関するデータは限られている。生物製剤又は／及び DMARD を同時に使用する場合には、感染の兆候を密に観察すること。リツキサン投与後に B 細胞数の減少をきたしている GPA 及び MPA の患者に対して、コルチコステロイド以外の免疫抑制剤を使用した試験は実施されていない。

5.13　腫瘍壊死因子 (TNF) 拮抗剤への反応が不十分となっていない(=応答性を維持している）RA 患者への使用

非生物製剤である DMARD が十分奏効しない患者を対象とした 4 件の比較試験や MTX 未使用患者を対象とした比較試験でリツキサンの有効性が認められているが、これらの患者集団に対しては望ましいリスクーベネフィットは確認されていない。腫瘍壊死因子 (TNF) 拮

抗剤への反応が不十分となっていない（=応答性を維持している）RA 患者への使用は推奨されない [臨床試験 (14.6) 参照]。

5.14 GPA 及び MPA に対する再投与

GPA 及び MPA の患者に対するリツキサン再投与時の安全性及び有効性に関するデータは限られており、リツキサン再投与による安全性及び有効性は確立していない。[投与量と投与法 (2.6)、有害事象 (6.3)、臨床試験 (14.7) 参照]

6 有害事象

以下の重篤な有害事象は他のセグメントにおいて詳細に検討されている。

- infusion reaction [警告及び事前注意 (5.1) 参照]
- 腫瘍崩壊症候群 [警告及び事前注意 (5.2) 参照]
- 皮膚粘膜反応 [警告及び事前注意 (5.3) 参照]
- 進行性多巣性白質脳症 [警告及び事前注意 (5.4) 参照]
- 劇症肝炎を伴った B 型肝炎再活性化 [警告及び事前注意 (5.5) 参照]
- 感染 [警告及び事前注意 (5.6) 参照]
- 心不整脈 [警告及び事前注意 (5.7) 参照]
- 腎毒性 [警告及び事前注意 (5.8) 参照]
- 腸の閉塞及び穿孔 [警告及び事前注意 (5.9) 参照]

NHL を対象とした臨床試験において、リツキサン投与による最も一般的な有害事象 (発生率 ≧25%) は、infusion reaction、発熱、リンパ球減少症、悪寒、感染及び虚脱であった。

CLL を対象とした臨床試験において、リツキサン投与による最も一般的な有害事象 (発生率 ≧25%) は、infusion reaction と好中球減少症であった。

6.1 リンパ系悪性腫瘍における臨床試験

臨床試験は極めて様々な状況下で行われるため、ある臨床試験で認められた有害事象出現率を他の臨床試験で認められた有害事象と直接比較することはできない。それ故、実際の診療における有害事象出現率を反映していない可能性もある。

以下に示すデータは、リツキサンを投与された患者 2783 名のものであり、リツキサンの投与は単回輸注から 2 年間投与にわたっている。リツキサンの試験は、単一アーム試験あるいはコントロール試験にて行われた(n=356 と n=2427)。患者の組織型は、1180 名が低悪性度又はろ胞性リンパ腫、927 名がび慢性大細胞型、676 名が CLL であった。殆どの患者は 1 回の輸注当り 375 mg/m^2 を、リツキサン単剤療法として毎週 1 回 8 回まで、化学療法剤との併用療法として 8 回まで、化学療法後の維持療法として 16 回まで投与された。CLL 患者は、フルダラビン及びシクロホスファミドとの併用療法で、初回は 375 mg/m^2、2 回目以降は 500 mg/m^2 の投与量で 5 回まで投与された。71%の CLL 患者が 6 サイクルの治療を受け、90%の患者が、リツキサンをベースとした治療を少なくとも 3 サイクル受けた。

infusion reaction

最初のリツキサンの輸注時に、大多数の NHL 患者において、発熱、悪寒／戦慄、吐気、掻痒、血管浮腫、低血圧症、頭痛、気管支痙攣、蕁麻疹、発疹、嘔吐、筋肉痛、眩暈あるいは高血圧症からなる infusion reaction が発現した。典型的な infusion reaction は、最初の注入開始後 30～120 分以内に発現し、注入速度の減速又は注入を中断して、支持療法 (ジフェンヒドラミン、アセトアミノフェンと生理食塩液の静脈内投与) で軽快している。infusion reaction 発現率は、最初の注入時 (77%) の間が最も高く、その後の注入時には減少していた [枠囲警告、警告と事前注意 (5.1) 参照]。未治療ろ胞性 NHL 又は未治療 DLBCL 患者のうち、初回投与時にグレード 3 又は 4 の輸注関連反応を発現せず、第 2 サイクルで 90 分投与を行

った患者で、投与当日又は投与翌日の grade 3～4 の輸注関連反応発現頻度は 1.1%（95%信頼区間: 0.3%, 2.8%）であった。第 2 サイクルから第 8 サイクルにおける 90 分投与当日又は投与翌日に、grade 3～4 の infusion reaction の発現頻度は 2.8%（95%信頼区間: 1.3%, 5.0%）であった[警告と事前注意 (5.1)、臨床試験(14.4) 参照]。

感染症

重篤な感染症 (NCI-CTCAE grade 3 又は 4)(含 敗血症) は、単一アームの臨床試験において 5%未満の NHL 患者に認められた。感染症の全発現率は、31% (細菌 19%、ウイルス 10%、不明 6%、真菌 1%) であった。[警告及び事前注意 (5.4)、(5.5)、(5.6) 参照]。

ろ胞性又は低悪性度リンパ腫を対象としたランダム化試験において、化学療法施行後にリツキサンを投与する群とリツキサンを投与しない群の比較が行われたが、感染症発現率はリツキサンの投与を受けた患者群のほうが高かった。また、び慢性大細胞型リンパ腫患者において、ウイルス感染はリツキサンの投与を受けた患者の方により多く発現した。

血球減少症及び低ガンマグロブリン血症

リツキシマブ単剤療法を受けた NHL 患者の 48%において、NCI-CTC grade 3 及び 4 の血球減少症が報告された。それらは、リンパ球減少症 (40%)、好中球減少症 (6%)、白血球減少症 (4%)、貧血症 (3%) 及び血小板減少症 (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。単一アーム試験において、一過性の無形成性貧血 (純粋な赤血球形成不全) が 1 件認められ、リツキサン療法後の溶血性貧血が 2 件認められた。

リツキサン単剤の試験において、リツキサンによって誘発された B 細胞数減少は、70%～80%の NHL 患者に生じ、これらの患者の 14%に IgM と IgG の血清濃度の減少が認められた。

CLL 治験において、遷延性の好中球減少症及び遅発性好中球減少症の発現頻度は、FC 療法と比較し、R-FC 療法で治療された患者で高かった。遷延性の好中球減少症は、grade 3～4 の好中球減少が本剤最終投与後の 24 日から 48 日の間に回復しない場合と定義された。遅発性好中球減少症は、本剤の最終投与から 42 日以降に grade 3～4 の好中球減少症が発現した場合と定義した。

未治療 CLL 患者において、遷延性の好中球減少症は、R-FC 療法（n=402）では 8.5%の患者で認められ、FC 療法（n=398）では 5.8%であった。遷延性の好中球減少症を発現しなかった患者で、遅発性好中球減少症を発現した症例は、R-FC 療法では 209 例中 14.8%、FC 療法では 230 例中 4.3%であった。

既治療 CLL 患者では、遷延性の好中球減少症は、R-FC 療法（n=274）では 24.8%の患者で認められ、FC 療法（n=274）では 19.1%であった。遷延性の好中球減少症を発現しなかった患者で、遅発性好中球減少症を発現した症例は、R-FC 療法では 160 例中 38.7%、FC 療法では 147 例中 13.6%であった。

再発性又は治療抵抗性、低悪性度 NHL

表 1 に示した有害事象は、リツキサン単剤による単一アームの試験に参加した 356 人の再発又は治療抵抗性、低悪性度、CD20 陽性、B 細胞性 NHL 患者に認められたものである [臨床試験 (14.1)参照]。大部分の患者は、リツキサン 375 mg/m^2 を週 1 回 4 回投与された。

表 1

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
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
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
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
副鼻腔炎	6	0
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
消化器系	37	2
悪心	23	1
下痢	10	1
嘔吐	10	1
神経系	32	1
めまい	10	1
不安	5	1

	全 grade (%)	Grade 3 及び 4 (%)
筋骨格系	26	3
筋肉痛	10	1
関節痛	10	1
心・血管系	25	3
低血圧	10	1
高血圧	6	1

a リツキサン投与 12 ヵ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 の判定基準による。

これら単一アームの臨床試験において、閉塞性細気管支炎は、リツキサン注入中もしくは注入後 6 ヵ月までの間に発現していた。

未治療の低悪性度 NHL

試験 4 において、R-CVP 療法群に割り付けられた患者は、単独 CVP 療法群に割り付けられた患者に比べて、輸注関連毒性と好中球減少症がより高率に発現していた。次の有害事象は、R-CVP 療法を受けた患者のほうが、単独の CVP 療法を受けた患者よりも、より高頻度 (5% ≦) に発現していた。発疹 (17% 対 5%)、咳 (15% 対 6%)、顔面紅潮 (14% 対 3%)、戦慄 (10% 対 2%)、掻痒 (10% 対 1%)、好中球減少症 (8% 対 3%)と胸部圧迫感 (7% 対 1%)。[臨床試験 (14.2) 参照]

試験 5 において、詳細な安全性データの収集は、grade 2 以上の感染症及び grad 3 以上有害事象に限られている。リツキサン+化学療法による治療を受けた後、リツキサン単剤による維持療法を受けた患者は、観察のみが行われた患者に比べて高頻度に感染症が発現している（37% 対 22%）リツキサンによる維持療法群に高頻度 (2%≦) に認められた grad 3-4 の有害事象は、感染症 (4% 対 1%) と好中球減少症 (4% 対 1%) であった。

試験 6 において、CVP 療法の後でリツキサンの投与を受けた患者は、CVP 療法の後でリツキサンの投与を受けなかった患者に比べて、以下の有害事象がより高頻度(5% ≦) に報告された。脱力感 (39% 対 14%)、貧血症 (35% 対 20%)、末梢性感覚の神経障害 (30% 対 18%)、感染症 (19% 対 9%)、肺毒性 (18% 対 10%)、肝胆道系毒性 (17% 対 7%)、発疹や掻痒 (17% 対 5%)、関節痛 (12% 対 3%) 及び体重増加 (11% 対 4%)。Grade 3 及び 4 の好中球減少症は、CVP 療法後にリツキサンによる治療を受けた患者群のほうに高頻度（2% ≦）に認められた唯一の有害事象であった (4% 対 1%) [臨床試験 (14.3) 参照]。

び慢性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL)

試験 7 及び 8 において [臨床試験 (14.3) 参照]、重篤度に関わらず、次の有害事象が、単独 CHOP 療法を受けた 60 歳以上の患者よりも、R-CHOP 療法を受けた 60 歳以上の患者のほうに高頻度（5% ≦）に報告された。発熱 (56% 対 46%)、肺障害 (31% 対 24%)、心臓障害 (29%対 21%) 及び悪寒 (13% 対 4%)。これらの試験における詳細な安全性データは、主として grade 3 及び 4 ならびに重大な有害事象に限定して収集されている。

試験 8 において、両群の心毒性について吟味したところ、上室性不整脈又は頻脈の発生頻度に大きな違いがある(R-CHOP 4.5% 対 CHOP 1.0%) ことが判明した。

次の grade 3 及び 4 の有害事象は、CHOP 療法を受けた患者に比べて、R-CHOP 療法を受けた患者により高頻度に発現していた。血小板減少 (9% 対 7%) 、肺障害 (6% 対 3%)。その他、R-CHOP 療法を受けた患者に高頻度に発現している grade 3 及び 4 の有害事象は、ウイルス感染 (試験 8)、好中球減少症 (試験 8 と 9) 及び貧血 (試験 9) であった。

慢性リンパ性白血病

以下に示すデータは、試験 11 又は試験 12 で、フルダラビンとシクロホスファミドとの併用にてリツキサンを投与された 676 人の CLL 患者のものである [臨床試験 (14.5) 参照]。年

齢の範囲は 30～83 歳、71%が男性患者であった。試験 11 における詳細な安全性データの収集は、主として grade 3 及び 4、ならびに重篤な有害事象に限定された。

輸注に関連した有害反応は、注入開始 24 時間以内の間に発現した次の有害事象であった。吐気、発熱、悪寒、低血圧症、嘔吐ならびに呼吸困難。

試験 11 において、grade 3 及び 4 の以下の有害事象は、FC 療法を受けた患者に比べて、R-FC 療法を受けている患者のほうに高頻度に発現している。infusion reaction (R-FC 9%)、好中球減少症 (30% 対 19%)、発熱性好中球減少症 (9% 対 6%)、白血球減少症 (23% 対 12%) 及び 汎血球減少症 (3% 対 1%)。

試験 12 において、次の grade 3 又は 4 の有害事象は、FC 療法を受けた患者に比べて、R-FC 療法を受けている患者のほうに高頻度に発現していた。infusion reaction（R-FC 7%)、好中球減少症 (49% 対 44%)、発熱性好中球減少症 (15% 対 12%)、血小板減少症 (11% 対 9%)、低血圧症 (2% 対 0%) 及び B 型肝炎 (2% 対 1%)。R-FC 療法を受けた患者の 59%が、いずれかの重症度の infusion reaction を経験していた。

6.2　関節リウマチにおける臨床使用経験

臨床試験は非常に様々な状況の下で行われるため、ある臨床試験で認められた有害事象出現率を他の臨床試験で認められた有害事象と直接比較することはできない。それ故、実際の診療における有害事象出現率を反映していない可能性もある。

以下に示すデータは、比較試験及び長期投与試験（5014 患者/年）において、リツキサンで治療された 2578 例の RA 患者のものである。

リツキサンが投与された全患者のうち、10%以上に認められた有害事象は、infusion reaction、上気道感染症、鼻咽頭炎、尿路感染症 及び 気管支炎であった。

プラセボを対象とした試験において、患者はリツキサン 500 mg を 2 回、リツキサン 1000 mg を 2 回、又はプラセボが、24 週間の期間メトトレキサートに併用して投与された。これらの試験においてリツキサン (1000 mg×2 回）又はプラセボが投与された 938 例の患者がプールされた[表 2 参照]。被験者の 5%以上に報告された有害事象は、高血圧症、悪心、上気道感染症、関節痛、発熱 及び 掻痒であった [表 2 参照]。リツキサン 500 mg が 2 回投与された患者に認められた有害事象の出現率とタイプは、リツキサン 1000 mg が 2 回投与された患者と同様であった。

表 2*

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、
かつプラセボ群に比べて 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)

	プラセボ＋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 (%)
高血圧	21(5)	43 (8)
悪心	19 (5)	41 (8)
上気道感染症	23 (6)	37 (7)
関節痛	14 (4)	31 (6)
発熱	8 (2)	27 (5)
そう痒	5 (1)	26 (5)
悪寒	9 (2)	16 (3)
消化不良	3 (<1)	16 (3)
鼻炎	6 (2)	14 (3)
知覚障害	3 (<1)	12 (2)
蕁麻疹	3 (<1)	12 (2)
上腹部痛	4 (1)	11 (2)
喉頭刺激感	0 (0)	11 (2)
不安	5 (1)	9 (2)
偏頭痛	2 (<1)	9 (2)
倦怠感	1 (<1)	9 (2)

*　これらのデータは、リツキサン (2×1000 mg) 又はプラセボがメトトレキサートと併用投与された臨床第 2 相試験及び臨床第 3 相試験における 938 例の患者のデータに基づいている。
**　MedDRA によりコード化している。

Infusion Reaction

プールされたリツキサンの RA 対象試験において、リツキサン投与を受けた被験者の 32%が、最初のリツキサン投与から 24 時間以内に有害事象を経験していた。一方、プラセボが投与された被験者の場合は 23%であった。第 2 回目の輸注に際しては、リツキサン及びプラセボ共に、有害事象の出現率は、それぞれ 11%及び 13%に減少した。急性の infusion reaction (発熱、悪寒、戦慄、掻痒、蕁麻疹／湿疹、血管浮腫、くしゃみ、喉の刺激感、咳 及び／又は 気管支痙攣) は、リツキサン投与患者の 27%に初回投与後に認められ、一方、プラセボ投与患者の 19%に初回投与後に認められた。

第 2 回目の輸注に際する急性の infusion reaction は、リツキサンとプラセボの投与時それぞれ 9%と 11%に減少した。重篤な急性の infusion reaction は、リツキサン投与患者とプラセボ投与患者共に、1%未満であった。初回投与時の急性の infusion reaction により投与の変更 (中断、減速、輸注中止) を必要とした患者は、リツキサン投与患者で 10%、プラセボ投与患者で 2%であった。2 回目以降の投与に際しての急性の infusion reaction は減少した。リツキサン投与開始前にグルココルチコステロイドを静脈注射すると、そのような急性の infusion reaction を減じた。しかしながら、グルココルチコステロイド経口投与による急性の infusion reaction 防止効果に関しては明らかでなかった。これらの臨床試験において被験者は、リツキサン投与前に抗ヒスタミン剤とアセトアミノフェンの投与も受けていた。

感染症

プールされたリツキサンのプラセボ対照試験において、リツキサン投与群の 39%が何らかの感染症を発症した。一方、プラセボ群では 34%であった。最も一般的に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。

重篤な感染症は、リツキサン投与群の 2%、プラセボ群の 1%に認められた。

2578 例の RA 患者において、重篤な感染症発現率は、100 患者・年あたり 4.31 であった。最も一般的に認められた感染症 (0.5%≦) は、肺炎又は下気道感染症、蜂巣炎及び尿路感染症であった。致死的重篤な感染症は、肺炎、敗血症、結腸炎であった。2 回目以降のリツキサン投与患者の感染症発症率には変化がなかった。リツキサンが投与された 185 例の活動性 RA 患者において、その後の生物製剤系 DMARD (その殆どは TNF 拮抗剤である)投与は重篤な感染症を増加させる傾向はなかった。リツキサン投与前、186.1 患者・年あたり 13　(100 患者・年あたり 6.99) の重篤な感染症が観察され、投与後は、182.3 患者あたり 10（100 患者・年あたり 5.49）の重篤な感染症が観察された。

心臓系有害反応

プールされたリツキサンのプラセボ対照試験において、リツキサン投与群とプラセボ投与群それぞれ 1.7%と 1.3%に重篤な心有害反応が認められた。3 例の心血管系有害反応による死亡が、RA の二重盲検試験期間中に、リツキサン群 (3/769 = 0.4%) に認められたが、プラセボ群には認められなかった (0/389)。

2578 例の RA 患者について、リツキサン投与患者の心血管系有害反応発現割合は、100 患者・年あたり 1.93 であった。心筋梗塞 (MI) の発現割合は、100 患者・年あたり 0.56 であった (26 患者に 28 件)。この発現割合は、一般の RA 患者における MI 発現率と同じ割合であった。またこれらの発現率は、リツキサン 3 コースを通じて増加はしていなかった。

RA 患者は健常人集団と比べて心血管系有害事象の発現割合が増加しているので、リツキサンを投与する間は十分患者を観察し、重篤又は生命を脅かすような心血管系有害反応の発現をみたら、投与は中止すること。

低リン血症及び高尿酸血症

プールされたリツキサンのプラセボ対照試験において、低リン血症 (＜2.0 mg/dl) の新規発症が、リツキサン群の 12% (67/540) 及びプラセボ群の 10% (39/398) に認められた。低リン血症は、コルチコステロイドが投与された患者により多く認められた。高尿酸血症 (＞10 mg/dl) の新規発症が、リツキサン群の 1.5% (8/540)、プラセボ群の 0.3% (1/398) に認められた。

RA 患者にリツキサンを使用した場合、低リン血症の新規発症が 21% (528/2570) の患者に、高尿酸血症が 2% (56/2570) の患者に認められた。大多数の低リン血症は輸注中に出現し一過性であった。

RA 患者に対する再投与

リツキサンの RA を対象とした試験で、2578 例の患者が最大 10 コースまでリツキサンの投与を受け、1890 例、1043 例及び 425 例がそれぞれ 2 コース、3 コース及び 4 コースの投与を受けた。複数コースを受けた患者の多くは、前コースから 24 週間経過した後に次コースの投与を受け、16 週経過前に次コースを受けた患者はなかった。次コースにおけるリツキサンによる有害反応の割合と種類は、リツキサンを単コース受けた患者と同様であった。

RA を対象とした試験 2（全症例リツキサン治療経験なし）において、リツキサンを投与された患者の安全性プロフィールは、プラセボが投与された患者のそれと同様であった [臨床試験 (14.6) 及び用法・用量 (2.5) 参照]

6.3　多発血管炎性肉芽腫症 (GPA、ヴェゲナ肉芽腫症) 及び顕微鏡的多発血管炎 (MPA) における臨床使用経験

臨床試験は非常に様々な状況の下で行われるため、ある臨床試験で認められた有害事象出現率を他の臨床試験で認められた有害事象と直接比較することはできない。それ故、実際の診療における有害事象出現率を反映していない可能性もある。

以下に示すデータは、197 例の GPA 又は GPA を対象としたシクロホスファミドとリツキサンとを比較したランダム化割付二重盲検比較試験から得られたものである。この試験は、6 ヵ月間の寛解導入部分と、その後の 12 ヵ月間の寛解維持部分から成っている。6 ヵ月の寛解維持部分においては、リツキサンの 1 回当たり 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回投与、又は経口シクロホスファミドの 1 日当たり 2 mg/kg のいずれかに無作為化割り付けされた。寛解が得られた時点又は 6 ヵ月の寛解導入期間が終了した後、シクロホスファミド群ではシクロホスファミドからアザチオプリンに切り替えられているが、リツキサン群では無治療にて観察された。

6 ヵ月間の寛解導入期間に観察された有害事象のうち、10%以上の発現率のものについて表 3 に示した。リツキサン群では GPA 又は MPA の計 99 例について 47.6 患者･年の観察が、シクロホスファミド群では計 98 例について 47.0 患者・年の観察が行われている。最も一般的に報告された有害事象は感染症であり（47～62%）、後述している。

表 3

GPA、MPA 対象試験における寛解導入期間 6 ヵ月に発現した、
発現率 10%以上の有害事象

PT	リツキサン投与群 N=99 n (%)	シクロホスファミド投与群 N=98 n (%)
悪心	18 (18)	20 (20)
下痢	17 (17)	12 (12)
頭痛	17 (17)	19 (19)
筋肉けいれん	17 (17)	15 (15)
貧血	16 (16)	20 (20)
末梢浮腫	16 (16)	6 (6)
不眠	14 (14)	12 (12)
関節痛	13 (13)	9 (9)
咳	13 (13)	11 (11)
疲労	13 (13)	21 (21)
ALT 上昇	13 (13)	15 (15)
高血圧	12 (12)	5 (5)
鼻出血	11 (11)	6 (6)
呼吸困難	10 (10)	11 (11)
白血球減少	10 (10)	26 (27)
皮疹	10 (10)	17 (17)

Infusion Reaction

Infusion reaction の定義をリツキサン（又はプラセボ）投与 24 時間以内に発現し、担当医が薬剤との関連性を否定しなかった事象として集計した場合、リツキサン群の 99 例中 12%、シクロホスファミド群の 98 例中 11%に少なくとも 1 回の infusion reaction の発現が認められた。Infusion reaction の症状としては、サイトカイン放出症候群や紅潮、咽頭違和感、悪寒であった。リツキサン群における infusion reaction の発現頻度は、1 回目、2 回目、3 回目、4 回目投与時それぞれ、12%、5%、4%、1%であった。各リツキサン投与の前に、抗ヒスタミン剤及びアセトアミノフェンによる pre-medication を行っているが、infusion reaction の軽減に効果的なステロイドが併用されていることから、infusion

reaction の発現頻度および重篤度の軽減に、pre-medication がどの程度寄与しているかについては不明である。

感染症

寛解導入期間の 6 ヵ月の間に、リツキサン群の 62% (61/99)が、シクロホスファミド群の 47% (46/98) が何らかの感染症を発症した。リツキサン群に最も一般的に認められた感染症は、上気道感染症、尿路感染症、および帯状疱疹であった。　重篤な感染症の発現率は、リツキサン群で 11% (100 患者・年あたり 25)、シクロホスファミド群で 10%（100 患者・年あたり 28）であった。重篤な感染症で最も一般的なものは肺炎であった。

低ガンマグロブリン血症

GPA 及び MPA において低ガンマグロブリン血症（IgA、IgG 又は IgM の正常値下限以下への低下）が認められている。6 ヵ月時において IgA、IgG、IgM が正常値下限以下へ低下した割合は、リツキサン群でそれぞれ 27%、58%、51%であり、シクロホスファミド群でそれぞれ 25%、50%、46%であった。

GPA 及び MPA 患者に対する再投与

リツキサンのシクロホスファミドとの比較試験では、再発例に対するリツキサン再投与が可能であったが、リツキサン再投与時の安全性と有効性を評価するに十分なデータは得られていない[投与量と投与法 (2.6) 及び警告及び事前注意 (5.14) 参照]

6.4　免疫原性

リツキサンには、治療に用いる他の全ての蛋白質製剤と同様に免疫原性がある。アッセイにおいて観測される抗体（中和抗体を含む）の陽性度は、アッセイ感度と特異性、アッセイ方法、検体の取り扱い、検体収集時期、同時に投与される薬剤及び基礎疾患など、様々な要因により強く影響を受ける。こうした理由により、リツキサンに対する抗体出現率を他の蛋白質製剤により出現する抗体出現率と比較することは、間違いのもととなる。

ELISA を用いたアッセイにより、リツキサン単剤による治療を受けた低悪性度又はろ胞性リンパ腫患者 356 例中 4 例 (1.1%) に、ヒト抗キメラ抗体 (HACA) が検出された。4 例中 3 例には臨床上客観的な腫瘍縮小効果が認められた。

RA 患者 2578 例のうち 273 例 (11%)は、リツキサンの投与を受けた後に、HACA 陽性反応を示した。HACA 陽性は、infusion reaction の増大や他の有害反応とは相関していなかった。その後のリツキサンによる更なる処置において、infusion reaction を示す患者の割合は、HACA 陽性例も陰性例も同程度であり、大部分の infusion reaction は軽度から中等度であった。4 例の HACA 陽性患者が重篤な infusion reaction を示し、HACA 陽性と infusion reaction の時間的関連は様々であった。

リツキサンを投与した GPA 及び MPA 患者 99 例中 23 例（23%）で、18 ヵ月までに HACA が陽性となった。リツキサンを投与されている患者における HACA 出現と臨床的意味は明らかになっていない。

6.5　市販後における使用経験

市販後の使用における有害事象は、母数が明確でない集団から自発的に報告されたものであるため、発現頻度や投与された薬剤との因果関係を信頼性高く推定することは必ずしも可能ではない。これらの有害事象をラベルに記載する時は、通常、次の要素の一つ以上に該当する場合である。(1)有害事象の重大性、(2)報告頻度、(3)リツキサンとの因果関係の強度。

- 血液学的なもの: 遷延性の血球減少症、骨髄低形成、遅発性好中球減少症、Waldenstrom's マクログロブリン血症における過粘稠度症候群　[警告と事前注意 (5.6) 参照]
- 心臓: 致死的心不全
- 免疫・自己免疫: ブドウ膜炎、視神経炎、全身性血管炎、胸水、ループス様症候群、血清病、多関節関節炎、湿疹を伴った血管炎

- 感染症: 進行性多巣性白質脳症 (PML) を含むウイルス感染、HIV 関連リンパ腫における致死的感染症の増加、HIV ウイルス感染を伴わない既治療リンパ腫患者における grade 3 及び 4 の感染症の出現割合の増加　[警告と事前注意 (5.6) 参照]
- 悪性腫瘍: Kaposi サルコーマの進行増悪
- 皮膚：重篤な皮膚・粘膜症状
- 消化器系: 腸閉塞と穿孔
- 肺: 致死的閉塞性細気管支炎及び致死的間質性肺疾患
- 神経系: 可逆性後白質脳症症候群 (PRES)/(RPLS)

7　薬物相互作用

リツキサンに関しての薬物相互作用に関する試験は公式には実施されていない。CLL 患者において、リツキサンは、フルダラビンやシクロホスファミドの全身暴露状況を変えてはいない。RA 患者を対象とした臨床試験において、同時に投与されたメトトレキサートやシクロホスファミドはリツキサンの薬物動態を変えてはいない。

8　特定の患者への使用

8.1　妊婦

カテゴリーC: 妊婦に対する適切でよく管理された臨床試験はない。市販後のデータによれば、子宮内でリツキシマブに暴露された幼児に、通常 6 カ月以内に治まる B 細胞減少症が生じている。またリツキシマブは、子宮内で暴露された新生児の出産後の血清に検出されている。

非ホジキンリンパ腫及び中等－高度関節リウマチ、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) および顕微鏡的多発血管炎は、治療を必要とする重大な疾病である。妊婦に対するリツキシマブの使用は、予想される利益が危険性を上回ると判断される場合のみに使用すべきである。

カニクイザルによる生殖試験において、ヒトと同様の投与量を母体に処理した場合に催奇形性を来すエビデンスは認められなかった。しかしながら、投与した母体から出産された子の B 細胞リンパ組織は縮小した。生まれた後 6 ヵ月以内に B 細胞数は正常域に回復し、免疫能も回復した[非臨床毒性試験 (13.2)参照]。

8.3　授乳婦

リツキサンがヒト母乳中に分泌されるかどうかは知られていない。しかしながら、リツキサンは授乳中のカニクイザルの母乳中に分泌され、IgG はヒト母乳中に分泌される。公表されたデータによると、母乳中の抗体は新生児や幼児に実質的な量が取り込まれることはない。リツキサンの経口投与による幼児へのリスクは知られていないので、授乳によるベネフィットと天秤にかけて判断すること。

8.4　小児への使用

FDA は、免疫系が発達中における B 細胞の枯渇に基づく長期免疫抑制の可能性を考慮して、0 歳～16 歳の多関節性若年性関節炎 (PJIA) 患者に対する小児試験を要請しなかった。低ガンマグロブリン血症が、リツキサン投与を受けた小児患者で認められている。

リツキサンの小児患者に対する安全性と有効性は確立していない。

8.5　高齢者への使用

び漫性大細胞型 NHL

3 種類の実薬対照ランダム化試験で評価された DLBCL 患者のうち、927 例の患者が化学療法と併用でリツキサンの投与を受けていた。これら患者のうち、396 例 (43%) は 65 歳以

上で、123 例 (13%) は 75 歳以上であった。効果の全般的相違は、これらの高齢患者と若年患者間で認められなかった。心性有害反応 (大部分は上室性不整脈) は、高齢患者においてより頻繁に発生した。肺炎と肺臓炎などの重大な肺有害反応は、高齢患者のほうがより一般的であった。

低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫

試験 5 において、未治療のろ胞性 NHL 患者が、リツキサン＋化学療法による治療で寛解した後、リツキサン単剤による維持療法群 (n=505) と無治療観察群 (n=513) に割りつけられた。リツキサン群のうちの 123 例 (24%) は 65 歳以上であった。65 歳以上の患者とそれ以下の年齢の患者との間に有効性及び安全性の相違は観察されなかった。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を対象としたその他の臨床試験では、65 歳以上の患者とそれ以下の年齢の患者との差を検討するに十分な被験者が登録されていなかった。

慢性リンパ性白血病

2 種類の実薬対照ランダム化試験でリツキサンを投与された 676 例の CLL 患者のうち、243 例 (36%) が 65 歳以上の患者であった。また 100 例 (15%) が 70 歳以上の患者であった。

年齢で定義する外挿分析の結果、試験 11 又は試験 12 においては、70 歳以上の患者にリツキサンをフルダラビンとシクロホスファミドに上乗せするベネフィットは認められなかった。また、試験 12 においては、65 歳以上の患者についても、リツキサンをフルダラビンとシクロホスファミドに上乗せするベネフィットは認められなかった [臨床試験 (14.5) 参照]。リツキサンを上乗せするかどうかに関わらず、70 歳以上の患者は、若年患者よりも低い薬剤強度（単位時間当たりの投与量）のフルダラビンとシクロホスファミドが投与されていた。試験 11 において、リツキサンの薬剤強度は、老齢者と若年者の間で差がなかった。しかしながら、試験 12 においては老齢者が低い薬剤強度のリツキサンを投与されていた。

Grade 3 及び 4 の有害事象の発現率は、R-FC 療法を受けた 70 歳以上の患者が若年患者に比べて次の有害事象ついて高頻度に発現した。好中球減少症［44% 対 31% (試験 11); 56% 対 39% (試験 12)］、発熱性好中球減少症［16% 対 6% (試験 10)］、貧血［5% 対 2% (試験 11); 21% 対 10% (試験 12)］、血小板減少症［19% 対 8% (試験 12)］、汎血球減少症［7% 対 2% (試験 11); 7% 対 2% (試験 12)］、及び感染症［30% 対 14% (試験 12)］。

関節リウマチ

これまで完了したグローバル試験 2578 例の患者において 12%が 65～75 歳であり、2%が 75 歳以上であった。有害事象の発現率は、老齢者と若年者の間で差がなかった。重大な感染症、悪性腫瘍、心血管系反応など重大な有害事象の発現割合は老齢者のほうが多かった。

多発血管炎性肉芽腫症 (GPA、ヴェゲナ肉芽腫症) 及び顕微鏡的多発血管炎 (MPA)

リツキサンで治療した GPA 及び MPA 患者患者 99 例において、65 歳以上の患者は 36 例（35%）であり、75 歳以上の患者は 8 例（8%）であった。65 歳以上の患者と若年患者との間で、有効性に差はなかった。全有害事象の発現頻度及び重篤な有害事象の発現率は、65 歳以上の患者で高かった。臨床試験では、65 歳以上の患者に対する反応性を若年患者と比較検討するに十分な患者数は登録されていない。

10 過量投与

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。単回投与で 500 mg/m^2 までの投与量が試験されている。

11 組成

リツキサン®注 (リツキシマブ) は、遺伝子操作により CD20 抗原に対して作製されたキメラ型モノクローナル抗体である。リツキシマブの分子量は、約 145 kD であり、CD20 抗原との結合親和性は約 8.0 nM である。

リツキシマブは、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により産生される。ゲンタマイシンは最終製品中には検出されない。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。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

リツキシマブは、pre-B 細胞と成熟 B 細胞に存在する疎水性、分子量約 35 kD、膜貫通型のたんぱく質である CD20 抗原 (ヒト B リンパ球に限定して発現する分化抗体; Bp35) に特異的に結合する。その CD20 抗原は、B 細胞性非ホジキンリンパ腫 (NHL) の＞90%に発現している。しかし、CD20 抗原は、造血幹細胞や pro-B 細胞、正常形質細胞には発現していない。CD20 は、細胞分裂サイクル活性化の最初のステップを制御しており、カルシウムイオンチャンネルとして機能しているとされている。CD20 は、細胞表面から離脱せず、抗体が結合しても細胞内に取り込まれない。また、遊離した CD20 が血流中を循環することもない。

B 細胞は、関節リウマチ (RA) 及び関連する慢性滑膜炎の病原としての役割を担っている可能性が高い。すなわち、B 細胞は、リウマチ因子 (RF) や他の抗体の産生、抗原提示、T 細胞活性化、炎症性サイトカイン産生 など、自己免疫／炎症プロセスの様々な場所で活動している可能性がある。

作用機序: In vitro 試験でリツキシマブは、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) や、抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用 (ADCC)が推定されている。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。

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。

12.2 薬力学

非ホジキンリンパ腫（NHL）

NHL 患者において、リツキサンの投与によって、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した。166 例の患者を対象とした試験 1 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 ヵ月まで持続した。B 細胞数の回復は治療終了約 6 ヵ月後から始まり、正常値範囲まで回復するのに要した期間の中央値は 12 ヵ月であった。

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

関節リウマチ

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 (CD19 陽性細胞が下限値以下、20 細胞/μL) B 細胞減少が誘起された。多くの患者は、6 ヵ月

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。

6 ヵ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。初回コースの 24 週目には、少数の患者の IgM (10%)、IgG (2.8%)、IgA (0.8%) が正常値の下限値 (LLN) よりも低値を示した。リウマチ患者の再投与例においては、IgM (23.3%)、IgG (5.5%)、IgA (0.5%)が、いずれかの時点で LLN よりも低値を示した。リツキサンを投与した RA 患者における免疫グロブリンの臨床的重要性は不明である。

RA 患者におけるリツキシマブによる治療効果は、インターロイキン 6 (IL-6)、C 反応性たんぱく質(CRP)、血漿アミロイドたんぱく質 (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)及びリウマチ因子など炎症性生物学的マーカーと関連していた。

ヴェゲナ肉芽腫症 (GPA)および顕微鏡的多発血管炎

GPA 及び MPA において、末梢血 CD19 陽性 B 細胞は、リツキサンの 2 回目投与後に 10 細胞/μL 未満に低下し、多くの患者 (84%)で 6 ヵ月間その値が持続した。12 ヵ月までに、大部分の患者 (81%)で B 細胞が 10 細胞/μL を超える回復の兆候が認められ、18 ヵ月までに多くの患者 (87%)で 10 細胞/μL を超えた。

12.3　薬物動態

非ホジキンリンパ腫（NHL）

薬物動態は、リツキシマブを 375 mg/m^2、週 1 回 4 回投与した 203 例の NHL 患者について検討された。リツキサンは投与が終了後 3～6 カ月患者の血中に検出された。

リツキサン 375 mg/m^2 を CHOP 療法と併用で 6 サイクル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剤投与の際に認められた薬物動態と同様であった。リツキシマブを毎週又は 3 週ごとに投与された NHL 患者 298 例の母集団薬物動態解析によると、最終排泄半減期の中央値は、22 日と推定された (範囲 6.1～52 日)。リツキサン投与前に CD19 陽性細胞が多かった患者や大きな計測可能病変を有した患者の排泄は早かった。しかしながら、本剤投与における投与開始前の CD19 陽性細胞数や病変サイズによる投与量調節は必要とされていない。患者の年齢や性別は、リツキシマブの薬物動態に影響しなかった。

リツキシマブを推奨投与量・投与スケジュールにて投与された 21 例の CLL 患者について、薬物動態が検討された。最終的排出半減期の中央値は 32 日と推定された (範囲 14～62 日)。

関節リウマチ

RA 患者に 2 回リツキサンを投与した後、初回投与 (First Cmax) と 2 回目投与 (Second Cmax) の平均 (±SD; %CV) 血中濃度 Cmax は、投与量が 500 mg の場合にはそれぞれ 157 (±46; 29%)と 183 (±55; 30%) mcg/mL であり、投与量が 1000 mg の場合には 318 (±86; 27%) と 381 (±98; 26%) mcg/mL であった。

リツキサンの投与を受けた RA 患者 2005 例の母集団薬物動態解析によると、リツキシマブの排泄は 0.335L/日、分布容積は 3.1L、最終排泄半減期は 18.0 日（範囲 5.17～77.5 日）であった。RA 患者の年齢、体重や性別は、リツキシマブの薬物動態に影響しなかった。

ヴェゲナ肉芽腫症 (GPA)および顕微鏡的多発血管炎

リツキシマブ 375 mg/m^2 を週 1 回、4 週間点滴静注した GPA 及び MPA 患者 97 例のデータに基づく薬物動態解析集団における最終排泄半減期は 23 日（範囲: 9～49 日）であった。リツキシマブの平均クリアランスと分布容積は、それぞれ 0.312 L/日（範囲: 0.115～0.728 L/日）と 4.50 L（範囲: 2.21～7.52 L）であった。男性患者及び BSA が大きい患者、又は HACA 陽性患者でクリアランスが高かった。しかし、性別又は HACA の有無による投与量の調整は必要なかった。

リツキシマブの薬物動態は、小児や若年の患者では試験されていない。また、腎臓や肝臓に障害がある患者での正式な試験は実施されていない。

13 非臨床毒性試験

13.1 がん原性、催奇形性、妊娠障害

リツキサンによるがん原性や催奇形性の可能性を確認するための長期投与動物試験は実施されていない。また、男性及び女性の妊娠の可能性に及ぼす影響に関しても試験されていない。

13.2 動物による毒性試験及び/又は薬理試験

生殖毒性試験

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 80%の薬剤暴露となる。リツキシマブはサルの胎盤を通過したが、本試験条件下にて催奇形性は認められなかった。しかし、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。カニクイザルには、リツキシマブが 3 日間連続して 0、15 又は 75 mg/kg/日投与され、引き続いて 0、20 又は 100 mg/kg が毎週投与された。妊娠した雌動物のサブセットには、交尾 20 日後～分娩 78 日後、交尾 76 日後～134 日後、交尾 132 目後～分娩及び分娩 28 日後までリツキシマブが投与された。リツキシマブの投与タイミングに拘わらず、リツキシマブが投与された母体からの出生児には、B 細胞数減少と免疫抑制が認められた。出生後 6 ヵ月以内には B 細胞数が正常レベルに回復し、免疫能も回復した。

14 臨床試験

14.1 再発又は治療抵抗性、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性リンパ腫

再発・治療抵抗性 CD20 陽性 NHL に対するリツキサンの安全性及び有効性評価に関する 3 つの単アーム試験が実施され 296 例を登録した。

試験 1

多施設共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 375 mg/m^2 が 1 週間間隔で 4 回投与された。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 5000 /μL を超える患者はこの試験からは除外された。成績は表 4 に要約している。効果発現までの期間の中央値は 50 日であった。登録時点で原疾患に関連する症状や兆候 (含 B 症状) の 64% (25/39) が改善した。

試験 2

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 375 mg/m^2 が 1 週間間隔で 8 回投与された。その結果を表 4 にまとめた。

試験 3

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 375 mg/m^2 が 1 週間間隔で 4 回投与された。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 ヵ月 (中央値: 14.5 ヵ月) であった。この 60 例の患者のうち、5 例は 2 度以上再投与を受けた患者であった。試験の成績は、表 4 に示した。

Bulky 病変を有する患者

試験 1 と試験 3 から集めたデータにより、リツキサン 375 mg/m^2 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 を超える) 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 4 に示した。

表 4

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

	試験 1	試験 2	試験 1、試験 3 Bulky 病変	試験 3 再投与
投与回数	週 1 回 4 回	週 1 回 8 回	週 1 回 4 回	週 1 回 4 回
	N=166	N=37	N=39[a]	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

14.2　未治療の低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性 B 細胞性 NHL

未治療の低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性 B 細胞性 NHL に対するリツキサンの有効性と安全性は、合計 1662 例の患者を登録した 3 種類の無作為化臨床試験により証明された。

試験 4

未治療のろ胞性 NHL 患者を対象としたオープン・ラベル、多施設共同試験において、合計 322 例の患者が、3 週間ごと 8 サイクルまでの CVP 単独療法 (CVP) 又はリツキサン 375 mg/m^2 併用 CVP 療法 (R-CVP) に 1:1 に割りつけられた。R-CVP においては、リツキサンが各サイクルの第 1 日目に投与された。この試験における主評価項目は、無増悪生存期間 (PFS) であり、PFS はランダム化から起算して最初の増悪、再発又は死亡までの期間と定義された。

試験した患者の 26%が 60 歳を超えており、99%が臨床病期 III 又は IV であった。また、50%の患者が国際予後因子 (IPI) スコアの 2 以上であった。独立してブラインド下に行われた PFS 評価結果は表 5 に示したとおりである。点推定値、センサー症例の影響を受けている可能性はある。試験を実施した医師本人の評価結果は、独立評価委員会の評価結果と同様であった。

表 5
試験 4 における有効性に関する結果

	試験アーム	
	R-CVP N=162	CVP N=160
PFS 中央値 (年)[a]	2.4	1.4
ハザード比 (95%CI)[b]	0.44 (0.29, 0.65)	

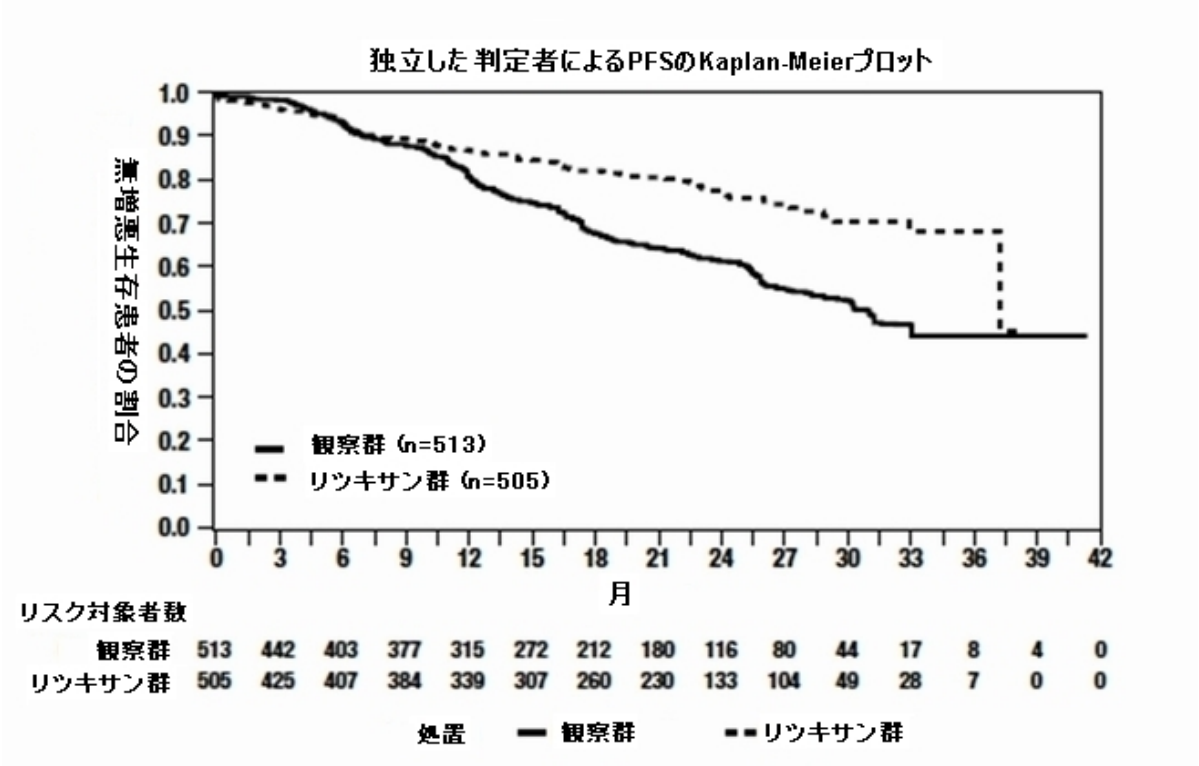
a　P<0.0001、log-rank test、両側
b　医療機関別に層別した Cox regression による推定

試験 5

リツキサン併用化学療法に奏効（CR 又は PR）した未治療のろ胞性 NHL 患者 1018 例を対象としたオープンラベル、多施設共同、無作為化（1 : 1）臨床試験が実施された。患者は、リツキサン単剤 375 mg/m^2、8 週ごと 12 回投与による維持療法を行うリツキサン群もしくは観察群に割りつけられた。リツキサンによる維持療法は化学療法終了 8 週後に開始された。主要評価項目は無増悪生存期間 (PFS) であり、維持療法段階のリツキサン群又は観察群に割りつけられた日から起算して、増悪、再発又は死亡するまでの期間と定義された。患者は、40%が 60 歳以上、70%が病期 IV 期、96%は ECOG の全身状態 (PS) が 0-1、42%が FLIPI スコア 3-5 であった。維持療法に無作為化される前に患者は R-CHOP (75%)、R-CVP (22%) 又は R-FCM (31%) の治療を受けており、71%が完全寛解又は不確定完全寛解、28%が部分寛解であった。

PFS は、リツキサン単剤による維持療法、すなわちリツキサン群に無作為化されたほうが観察群よりも長かった (HR: 0.54、95%CI: 0.42-0.70)。各担当医師が評価した PFS と独立した判定者が評価した PFS は同じであった。

図 1



試験 6

未治療の低悪性度 B 細胞性 NHL 患者が、先ず、6 又は 8 サイクルの CVP 療法を受けた。その後、再発・再燃していない 322 例が、オープン・ラベルの多施設共同臨床試験に参加し、リツキサン 375 mg/m^2 週 1 回 4 週投与を 6 ヵ月ごとに最大 16 回まで投与する群と無治療で観察する群に 1:1 にランダム化割付された。この試験における主評価項目は、無増悪生存期間 (PFS) であり、PFS はランダム化から起算して最初の増悪、再発又は死亡までの期間と定義された。

試験した患者の 37%が 60 歳を超えており、99%が臨床病期 III 又は IV、63%の患者が国際予後因子 (IPI) スコアの 2 以上であった。

リツキサン投与群に割り付けられた患者の増悪、再発又は死亡は、無治療観察群に比べて減少した (ハザード比の範囲: 0.36 - 0.49)。

14.3　び慢性大細胞型 B 細胞性 NHL (DLBCL)

リツキサンの安全性と有効性は、実薬を対照とする 3 種類のオープン・ラベル、多施設共同、ランダム化試験により評価された。登録患者の合計は 1854 例であった。未治療のび慢性大細胞型 NHL に、リツキサンがシクロホスファミド、ドキソルビシン、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。

試験 7

60 歳以上の DLBCL 患者 (含、原発性縦隔 B 細胞リンパ腫患者) の合計 632 人が、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 療法に割り付けられた患者には、リツキサン 375mg/m^2 が、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 時間前に投与された。また、CHOP 療法が 8 サイクル施行された患者には、7 サイクル目の施行前にリツキサンが投与された。この試験における主評価項目は、無増悪生存期間 (PFS) であり、PFS はランダム化から起算して最初の増悪、再発又は死亡までの期間と定義された。奏効した患者に対しては、第 2 回目のランダム化が行われ、リツキサン投与群と無治療観察群に割り付けられた。

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 6 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。

試験 7 における 2 回目のランダム化試験後の結果の解析により、追加のリツキサン投与を行った R-CHOP 療法に割り付けられた被験者の無増悪生存期間又は全生存期間は、さらに改善することはないことが明らかになった。

試験 8

総勢 399 人の年齢 60 歳以上の DLBCL 患者が 1:1 の比率で CHOP 又は R-CHOP 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/m^2 の投与が追加された。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 スコア 2 以上、80%が ECOG PS 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 6 に示した。

試験 9

年齢が 18～60 歳の DLBCL 患者の総勢 823 例が、1:1 の比率で、アントラサイクリン含有化学療法単独又はリツキサンを併用したアントラサイクリン含有化学療法にランダム化割付された。本試験の主たる評価は、「治療失敗までの期間」であった。「治療失敗までの期間」は、ランダム化割付日から起算して、増悪、完全奏効の失敗、再発又は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、28%が臨床病期 III~IV、100%が IPI スコア 1 以上、99%が ECOG PS 2 未満、29%が LDH 高値、49%にかさばり病変が存在し、34%には節外病変が存在した。本試験における有効性を表 6 に示した。

表 6
試験 7、8 及び 9 における有効性の成績

	試験 7 (n=632)		試験 8 (n=399)		試験 9 (n=823)	
	R-CHOP	CHOP	R-CHOP	CHOP	R-Chemo	Chemo
主たる評価	増悪までの期間 (年)		無イベント生存期間 (年)		治療失敗までの期間 (年)	
主たる評価の中央値	3.1	1.6	2.9	1.1	NE[b]	NE[b]
ハザード比[d]	0.69[a]		0.60[a]		0.45[a]	
2 年全生存割合[c]	74%	63%	69%	58%	95%	86%
ハザード比[d]	0.72[a]		0.68[a]		0.40[a]	

a) 有意差あり p<0.05、 両側。
b) NE- Not reliably estimable (信頼のある推定は不可能)。
c) Kaplan-Meier 推定。
d) R-CHOP 対 CHOP

試験 8 において、5 年全生存率は、R-CHOP と CHOP それぞれ 58%と 46%であった。

14.4　未治療ろ胞性 B 細胞性リンパ腫、びまん性大細胞性 B リンパ腫に対する 90 分点滴静注

リツキシマブの 90 分点滴静注の安全性検討を目的としたオープンラベル単アーム試験が未治療のろ胞性 B 細胞性リンパ腫 （n=113） 又はびまん性大細胞性 B 細胞性リンパ腫 (n=250) の計 363 例を対象として実施された[試験 10]。ろ胞性 B 細胞性リンパ腫に対してはリツキシマブ 375 mg/m^2 と CVP の併用療法が、びまん性大細胞性 B 細胞性リンパ腫に対してはリツキシマブ 375 mg/m^2 と CHOP の併用療法が施行された。臨床的に注意を要する心血管系の合併例は、本試験の被検対象から除かれている。第 1 サイクル目にグレード 3-4 の infusion reaction を発現せず、且つ第 2 サイクル施行前の末梢血リンパ球数が≦5000 /mm^3 の基準を満たした例に対し、第 2 サイクル目のリツキシマブ投与を 90 分間で行った。リツキサンの投与前にアセトアミノフェン、抗ヒスタミン剤及び化学療法レジメンに含まれるステロイドによる pre-medication を行った。主要評価項目は第 2 サイクル時のグレード 3-4 の infusion reaction の発現とした〔副作用(6.1)の項　参照〕。

リツキシマブの 90 分投与は、投与開始から最初の 30 分間に総投与量の 20%を投与し、次の 60 分間に残りの 80%を投与した [用法・用量 (2.1) 参照]。第 2 サイクル目におけるリツキサン 90 分投与に忍容性を示した例については、その後のサイクル時においても 90 分で投与を行った（第 6 サイクル又は第 8 サイクル）。

第 2 サイクル目のリツキサン 90 分投与におけるグレード 3-4 の infusion reaction の発現率は R-CVP 投与例で 3.5%（95%CI: 1.0%, 8.8%）、R-CHOP 投与例で 0.0%（95%CI: 0.0%, 1.5%）であり、全体として 1.1%（95%CI: 0.3%, 2.8%）であった。死亡例はなかった。

14.5　慢性リンパ性白血病 (CLL)

未治療の CLL [試験 11 (n=817)] 又は既治療の CLL [試験 12 (n=552)]患者に対するリツキサンの安全性と有効性が、FC 単独療法又はリツキサン（最大 6 回）上乗せ FC 療法への 1 : 1 ランダム化試験で評価された。患者には、各サイクルの 1 日目、2 日目及び 3 日目に、フルダラビン 25 mg/m^2/日とシクロホスファミド 250 mg/m^2/日が、リツキサンと共に又はリツキサンを併用しないで投与された。双方の試験で、71%の CLL 患者が 6 サイクルの治療を受け、90%が少なくとも 3 サイクルのリツキサン併用の治療を受けた。

試験 11 において 30%の患者が 65 歳以上であり、31%が Binet の臨床病期 C、45%が B 症状を有し、99%以上の患者が ECOG 全身状態 (PS) 0 - 1、74%が男性、100%が白人であった。試験 12 において、44%が 65 歳以上、28%が B 症状あり、82%がアルキル化剤の投与歴あり、18%がフルダラビン投与歴あり、100%が ECOG PS 0-1、67%が男性、98%が白人であった。

両方の試験の主たる評価項目は、ランダム化から起算して最初の増悪、再発又は死亡までの期間で定義される無増悪生存期間 (PFS) であり、試験 11 においては、試験実施医師の評価に基づいた PFS、試験 12 においては、独立評価委員会の評価に基づく PFS が採用された。試験 12 における試験実施医師の評価による PFS は、それをサポートするデータとされた。両試験における有効性の成績は表 7 に記載した。

表 7
試験 11 及び 12 における有効性の成績

	試験 11* (未治療例)		試験 12* (既治療例)	
	R-FC N=408	FC N-409	R-FC N=276	FC N=276
PFS 中央値 (月)	39.8	31.5	26.7	21.7
ハザード比 (95%CI)	0.56 (0.43, 0.71)		0.76 (0.6, 0.96)	
P 値 (Log-rank test)	<0.01		0.02	
奏効割合 (95%CI)	86% (82, 89)	73% (68, 77)	54% (48, 60)	45% (37, 51)

*1996 年の国立がん研究所ワーキンググループ ガイドラインによる

両試験を通して、リツキサンを投与した患者 676 例のうち 243 例 (36%) が 65 歳以上であり、100 例 (15%) が 70 歳以上であった。老齢者に関する外挿によるサブセット分析の結果を表 8 に記載した。

表 8

試験 11 と試験 12 における年齢で定義したサブグループの有効性に関する成績 [a]

年齢サブグループ	試験 11		試験 12	
	患者数	PFS のハザード比（95%CI）	患者数	PFS のハザード比（95%CI）
65 歳未満	527	0.52 (0.39, 0.70)	313	0.61(0.45, 0.84)
65 歳以上	245	0.62 (0.39, 0.99)	233	0.99 (0.70, 1.40)
70 歳未満	736	0.51 (0.39, 0.67)	438	0.67 (0.51, 0.87)
70 歳以上	81	1.17 (0.51, 2.66)	108	1.22 (0.73, 2.04)

a 外挿分析による

14.6　関節リウマチ (RA)

徴候と症状の軽減:　初回治療コースと再治療コース

リツキサンの有効性と安全性は、少なくとも 1 種類の TNF 抑制剤が十分奏効しない中等度～高度の活動性 RA 患者を対象とした 2 種類の二重盲検、プラセボ対照、ランダム化試験で評価された。患者は、米国リウマチ学会規準で活動性の RA と診断され、少なくとも 8 つの腫脹と 8 つの圧痛がある 18 歳以上の患者であった。

RA 試験 1 において、患者は 24 週間のランダム化試験において、リツキサン (2×1000 mg) + MTX 又はプラセボ + MTX のいずれかの群にランダム化された。リツキサン (2×1000 mg) を次コースとして更に投与する延長投与試験はオープン・ラベル試験として実施されたが、前コースから 16 週以内に投与されることはなかった。グルココルチコイドが、プレメディケーションとしての IV 投与に加え、ベースラインから 14 日目までの漸減スケジュールにて経口投与された。プラセボ対照の試験期間である 24 週目の ACR20、ACR50 及び ACR70 達成割合を表 9 に示した。

RA 試験 2 において、全ての患者が、初回コースとしてリツキサン (2×1000 mg) + MTX の投与を受けた。疾患活動性が継続している患者は、第 2 コース目として、リツキサン (2×1000 mg) + MTX 又は プラセボ + MTX のいずれかの群にランダム化された。そのランダム化は 24 週目～28 週目の間に行われた患者が多かった。再コース投与前の 24 週目並びに 48 週目の ACR20、ACR50 及び ACR70 達成割合を表 9 に示した。

表 9

RA 試験 1 及び 2 における ACR の反応 (患者のパーセント)　(修正 ITT 集団)

TNF 拮抗剤が効果不十分な症例							
試験 1 プラセボ対照 24 週比較試験 (24 週目)				試験 2 プラセボ対照再投与比較試験 (24 週目及び 48 週目)			
反応	P+MTX n=201	R+MTX n=298	差 R-P[c] (95% CI)	反応	P+MTX 再投与 n=157	R+MTX 再投与 n=318	差 R-P[a,b,c] (95% CI)
ACR20				ACR20			
24 週目	18%	51%	33% (26%, 41%)	24 週目	48%	45%	NA
				48 週目	45%	54%	11% (2%, 20%)
ACR50				ACR50			
24 週目	5%	27%	21% (15%, 27%)	24 週目	27%	21%	NA
				48 週目	26%	29%	4% (-4%, 13%)
ACR70				ACR70			
24 週目	1%	12%	11% (7%, 15%)	24 週目	11%	8%	NA
				48 週目	13%	14%	1% (-5%, 8%)

P：プラセボ、R：リツキサン

a　試験 2 において全ての患者は初回コースでリツキサン 2×1000 mg の投与を受けた。活動性が継続している患者は、24 週目以降に次コースにランダム化され、リツキサン 2×1000 mg+MTX 又はプラセボ+MTX が投与された。

b　全患者が初回コースでリツキサンの投与を受けているため、24 週目では MTX+リツキサンと MTX+プラセボの比較はなされていない。

c　試験 1, 地域 (米国、その他の国) 及びベースラインにおけるリウマチ因子 (RF) の状態 (陽性 > 20IU/mL,陰性<20IU) で層別された重みのある差異。試験 2, ベースラインにおける RF の状態及び 24 週目におけるベースラインから 20%以上の SJC 及び TJC の改善で層別された重みのある差異。

リツキサンを投与した後、表 10 に示したように、ACR を構成する要素の全てにおいて改善が認められた。

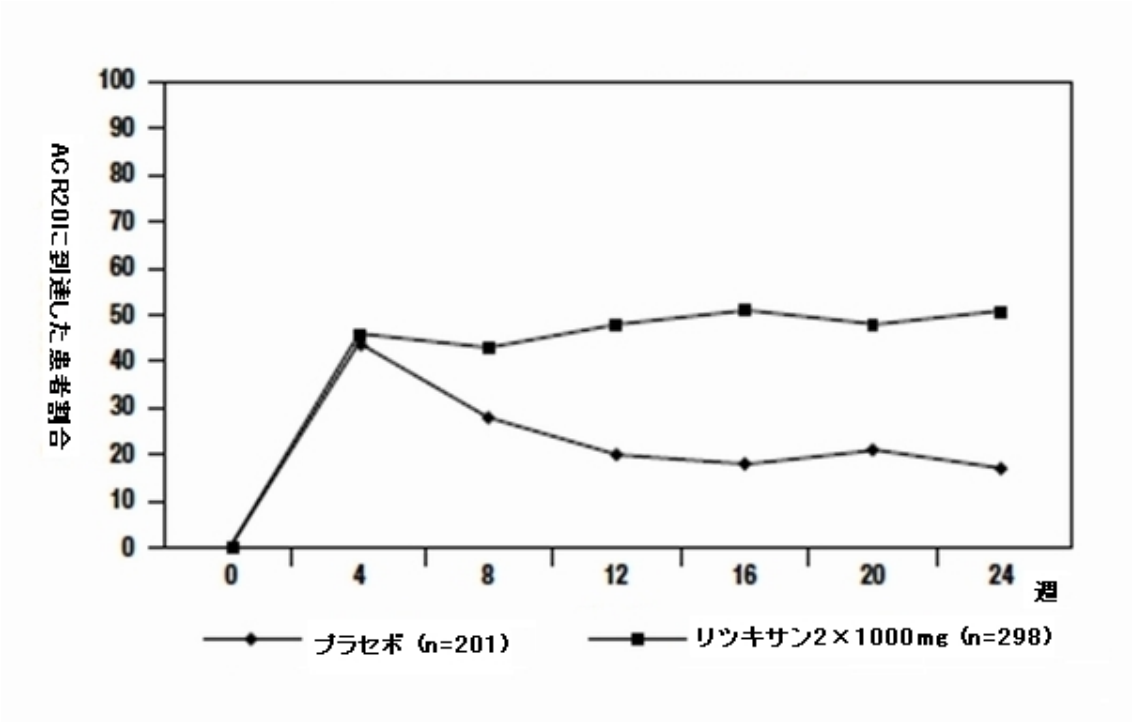
表 10
RA 試験 1 における 24 週目の ACR 反応の構成
（修正 ITT 集団）

TNF 拮抗剤が効果不十分な症例				
	プラセボ+MTX (n=201)		リツキサン+MTX (n=298)	
	ベースライン	24 週目	ベースライン	24 週目
圧痛関節数	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 [a]	71.0	69.0	71.0	36.0
患者の総合評価 [a]	73.0	68.0	71.0	41.0
疼痛	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　視覚的アナログスケール：0=最も良い、100=最も悪い。
b　Health Assessment Questionnaire における身体障害指数: 0=最も良い、3=最も悪い。

RA 試験 1 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 2 に示した。両群が短期間のグルココルチコイドの静注及び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。

図 2
来院別 ACR20 を達成した被験者の割合*
試験 1（TNF 拮抗剤が効果不十分な症例）



＊それぞれの評価点において同一の患者が奏効していない可能性がある。

X 線画像上の奏効

RA 試験 1 において関節の構造的傷害が X 線写真により評価され、Genant-modified Total Sharp Score (TSS) の変化、及びその構成要素である、摩耗スコア (ES) 及び関節間スペース狭窄スコア (JSN) として表示された。リツキサン + MTX は、表 11 に示したように、1 年経過後にプラセボ + MTX と比べて関節傷害の進行を遅延させた。

表 11

ベースラインから 104 週目までの画像上の変化の平均値

TNF 拮抗剤が効果不十分な症例				
パラメーター	リツキサン 2×1000mg +MTX[b]	プラセボ +MTX[c]	差 (P-R)	95%CI
初年度の変化				
TSS	0.66	1.78	1.12	(0.48, 1.76)
ES	0.44	1.19	0.75	(0.32, 1.18)
JSN	0.22	0.59	0.37	(0.11, 0.63)
2 年目の変化[a]				
TSS	0.48	1.04	—	—
ES	0.28	0.62	—	—
JSN	0.2	0.42	—	—

a 104 週間の観察後の X 線画像のスコアリング。
b 患者は 2 年間までリツキサン+MTX の投与を受けた。
c 患者はプラセボ+MTX の投与を受けた。プラセボ+MTX の投与を受けた患者は、16 週目以降、リツキサン+MTX の投与を受けることができた。

RA 試験 1 及びオープン・ラベルによるその延長投与試験において、最初にリツキサン + MTX にランダム化された患者の 70%が、また、最初にプラセボ + MTX 試験にランダム化された 72%の患者が 2 年目に X 線解析により評価された。表 11 に示したように、リツキサン+MTX が投与された関節の構造的傷害の進行は 2 年時の評価で更に軽減した。

リツキサン+MTX 投与患者の 2 年時の評価の後では、57%の患者において関節の構造的傷害が進行しなかった。最初の 1 年間、リツキサン+MTX 投与患者の 60%は、ベースラインに比べてゼロ以下の変化で定義される TSS の進行が認められなかったが、プラセボ+MTX 投与患者にあっては 46%であった。リツキサン+MTX 投与患者の 2 年目においては、1 年目と比べると、より多くの患者に進行が認められなかった (68% 対 60%)。また、1 年目に進行を認めなかったリツキサン+MTX 投与患者の 87%が 2 年目にも進行しなかった。

X 線画像上 500 mg 投与が 1000 mg 投与よりも低い効果

RA 試験 3 は、MTX が使用されていない中等度～高度の RA を対象として、プラセボ+MTX とリツキサン 2×500 mg +MTX 及びリツキサン 2×1000 mg +MTX の効果を比較するプラセボ対照、二重盲検、ランダム化試験である。患者は、初回コースとしてリツキシマブ又はプラセボが第 1 日目及び第 15 日目に投与された。いずれのアームにおいても、MTX の投与は 7.5 mg/週で開始され 8 週目までに 20 mg/週に増量された。最低 24 週後に活動性が続いている患者は、割り付けられたアームで次コースを施行することができた。投与 1 年後、ACR20/50/70 を達成した患者の割合は、いずれのリツキサン投与量グループにも同様に認められ、プラセボ投与群よりも高かった。しかしながら、X 線画像上のスコアは、1000 mg 投与群のみに統計学的有意な TSS 減少が認められた。そのスコアは、プラセボ群が 1.08 単位に対して 0.36 単位であり、67%の減少であった。

身体機能の反応

RA 試験 4 は、MTX によって十分な反応が得られない中等度～高度の成人 RA を対象としたプラセボ対照、二重盲検、ランダム化試験である。患者は、MTX に併用してリツキサン 500 mg、1000 mg、又はプラセボが投与された。

身体機能は、24 週目及び 48 週目に Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) により評価した。表 12 に示したように、ベースラインから 24 週目の評価において、リツキサンが投与された患者の大多数に、少なくとも 0.22 (臨床的に重要な最小の変化) の HAQ-DI の改善及びプラセボよりも大きな HAQ-DI 平均値の改善が認められた。リツキサンを 500 mg 投与した患者の HAQ-DI 改善は、リツキサンを 1000 mg 投与した患者と同程度であったが、X 線画像での反応は評価されていない (上記の、X 線画像上の反応における事前注意 参照)。これらの反応は 48 週目においても維持されていた。

表 12

RA 試験 4 の 24 週目における Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)のベースラインからの改善

	プラセボ +MTX n=172	リツキサン 2×1000 mg +MTX n=170	差 (ﾘﾂｷｻﾝ-ﾌﾟﾗｾﾎﾞ)[b] (95%CI)
ベースラインからの平均改善度	0.19	0.42	0.23 (0.11, 0.34)
「改善」スコアの患者割合 ベースラインからの変化≧MCID)[a]	48%	58%	11% (0%, 21%)

a　臨床的に重要な最小の差異: HAQ の MCID=0.22

b　地域 (米国、その他の国) 及びベースラインにおけるリウマチ因子 (RF) の状態 (陽性 > 20IU/mL、陰性 <20IU) で層別された調整された差異。

14.7　多発血管炎性肉芽腫症 (GPA、ヴェゲナ肉芽腫症) 及び顕微鏡的多発血管炎 (MPA)

活動性で重症の GPA 及び MPA（いずれも ANCA 関連血管炎）を対象としたリツキサンとシクロホスファミドとの比較によるランダム化割付、二重盲検比較が実施された。本試験は 6 ヵ月の寛解導入期間と、12 ヵ月の寛解維持期間の 2 つの部分より成っている。被検対象は、15 歳以上でチャペルヒル会議の基準に従って GPA 又は MPA と診断された計 197 例で、GPA が 75%、MPA が 24%を占めていた。全例が Birmingham 血管炎活動性スコア (BVAS/GPA)にて 3 以上の活動性を示しており、96 例 (49%) が初発例、101 例 (51%) が再発例であった。

両群とも、各治験薬 （リツキサン or シクロホスファミド）投与開始前の 14 日以内にステロイドパルス（メチルプレドニゾロン静注 1000 mg/body/day を 3 日間）が施行され、その後、リツキサン群においてはリツキシマブの 1 回当たり 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回投与が、シクロホスファミド群では経口シクロホスファミドの 2 mg/kg/day を 3～6 ヵ月間投与した。全例において、ステロイドパルス終了後から経口プレドニゾン（1 mg/kg/day、但し 80 mg/day を上限）が開始され、その後は規定に従って漸減した。寛解が得られた時点又は寛解導入期間の 6 ヵ月が終了した時点から、シクロホスファミド群ではシクロホスファミドからアザチオプリン切り替え、リツキサン群では無治療にて経過観察が行われた。主要評価項目は寛解導入期間終了時における完全寛解率とし、完全寛解の基準は BVAS/GPA スコアが 0 となり、且つ服用ステロイドがオフになった場合とした。また、非劣性マージンは-20%とした。表 13 に結果を示したが、寛解導入においてリツキサンはシクロホスファミドに劣らず有効であることが確認された。

表 13
6 ヵ月時における寛解導入率 (Intent-to-Treat 解析)

	リツキサン (n=99)	シクロホスファミド (n=98)	差 (ﾘﾂｷｻﾝ-ｼｸﾛﾎｽﾌｧﾐﾄﾞ)
割合	64%	53%	11%
95.1%信頼限界 [b]	(54%, 73%)	(43%, 63%)	(-3%, 24%) [a]

a　下限値が非劣性マージンとして設定した-20 を上回っており（-3% > -20%）、非劣性が示された。
b　(ﾘﾂｷｻﾝ-ｼｸﾛﾎｽﾌｧﾐﾄﾞ)の差に対する中間解析実施のため調整した 95.1%信頼区間。

12 ヵ月及び18 ヵ月時の完全寛解（CR）

リツキサン群では 44%の例が 12 ヵ月時点で完全寛解を持続しており、33%の例が 18 ヵ月時点で完全寛解の状態を継続していた。シクロホスファミド群 (アザチオプリンに切り替え)では、38%の例が 12 ヵ月時点で完全寛解を持続しており、31%の例が 18 ヵ月時点で完全寛解の状態を継続していた。

リツキサン再投与

試験期間 7～17 ヵ月の間に再発を来した症例のうち、15 例が医師の判断にてリツキサン再投与を受けているが、リツキサン再投与の安全性、有効性を判断するにはデータが十分でない[警告及び事前警告 (5.14) 参照]。

16 供給／保管／取扱

リツキサン バイアル [100 mg (NDC 50242-051-21)と 500 mg (NDC 50242-053-06)] は、2°C～8°C(華氏 36° F～46° F) で安定である。箱に刻印されている使用期限を超えて使用してはならない。リツキサンバイアルは直射日光を避けなければならない。凍結や振盪は避けること。

輸注用のリツキサン溶液は、2°C～8°C (36° F～46° F) で 24 時間保管してよい。輸注用のリツキサン溶液は、更に 24 時間室温で安定である。しかしながら、リツキサン溶液は防腐剤を含有していないので、希釈した溶液は冷蔵 (2°C～8°C) 下に保存すべきである。リツキサンと塩化ポリビニール又はポリエチレンバッグとの不相性は観察されていない。

17 患者コンサルティング用の情報

患者にはリツキサン投薬ガイドを提供し、投与に先だって通読する機会を与えなくてはならない。患者の訪問時には健康状態をチェックし、リツキサン療法のリスクとリツキサン投薬ガイドに関する質問に対して患者と話し合うことが重要である。FDA が承認した患者向け添付文書を参照（投薬ガイド）。

リツキサンは、治療終了後 6 ヵ月間は血清中に検出される。妊娠の可能性がある患者は、治療期間中及び治療後 12 ヵ月間は効果的な避妊法を使用すること。

改訂：2013 年 5 月

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

MabThera 100 mg concentrate for solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each ml contains 10 mg of rituximab.

Each single-use vial containing 100 mg of Rituximab.

Rituximab is a genetically engineered chimeric mouse/human monoclonal antibody representing a glycosylated immunoglobulin with human IgG1 constant regions and murine light-chain and heavy-chain variable region sequences. The antibody is produced by mammalian (Chinese hamster ovary) cell suspension culture and purified by affinity chromatography and ion exchange, including specific viral inactivation and removal procedures.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Concentrate for solution for infusion.

Clear, colourless liquid.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

MabThera is indicated in adults for the following indications:

Non-Hodgkin's lymphoma (NHL)

MabThera is indicated for the treatment of previously untreated patients with stage III-IV follicular lymphoma in combination with chemotherapy.

MabThera maintenance therapy is indicated for the treatment of follicular lymphoma patients responding to induction therapy.

MabThera monotherapy is indicated for treatment of patients with stage III-IV follicular lymphoma who are chemoresistant or are in their second or subsequent relapse after chemotherapy.

MabThera is indicated for the treatment of patients with CD20 positive diffuse large B cell non-Hodgkin's lymphoma in combination with CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone) chemotherapy.

Chronic lymphocytic leukaemia (CLL)

MabThera in combination with chemotherapy is indicated for the treatment of patients with previously untreated and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia. Only limited data are available on efficacy and safety for patients previously treated with monoclonal antibodies including MabThera or patients refractory to previous MabThera plus chemotherapy.

See section 5.1 for further information.

Rheumatoid arthritis

MabThera in combination with methotrexate is indicated for the treatment of adult patients with severe active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response or intolerance to other disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARD) including one or more tumour necrosis factor (TNF) inhibitor therapies.

MabThera has been shown to reduce the rate of progression of joint damage as measured by x-ray and to improve physical function, when given in combination with methotrexate.

Granulomatosis with polyangiitis and Microscopic polyangiitis

MabThera, in combination with glucocorticoids, is indicated for the induction of remission in adult patients with severe, active Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) (GPA) and Microscopic polyangiitis (MPA).

4.2 Posology and method of administration

MabThera infusions should be administered under the close supervision of an experienced physician, and in an environment where full resuscitation facilities are immediately available.

Posology

Non-Hodgkin's lymphoma

Dosage adjustments during treatment
No dose reductions of MabThera are recommended. When MabThera is given in combination with chemotherapy, standard dose reductions for the chemotherapeutic medicinal products should be applied.

Follicular non-Hodgkin's lymphoma
Combination therapy
The recommended dose of MabThera in combination with chemotherapy for induction treatment of previously untreated or relapsed/ refractory patients with follicular lymphoma is: 375 mg/m^2 body surface area per cycle, for up to 8 cycles.

MabThera should be administered on day 1 of each chemotherapy cycle, after intravenous administration of the glucocorticoid component of the chemotherapy if applicable.

Maintenance therapy
Previously untreated follicular lymphoma
The recommended dose of MabThera used as a maintenance treatment for patients with previously untreated follicular lymphoma who have responded to induction treatment is: 375 mg/m^2 body surface area once every 2 months (starting 2 months after the last dose of induction therapy) until disease progression or for a maximum period of two years.

Relapsed/refractory follicular lymphoma
The recommended dose of MabThera used as a maintenance treatment for patients with relapsed/refractory follicular lymphoma who have responded to induction treatment is: 375 mg/m^2 body surface area once every 3 months (starting 3 months after the last dose of induction therapy) until disease progression or for a maximum period of two years.

Monotherapy
Relapsed/refractory follicular lymphoma
The recommended dose of MabThera monotherapy used as induction treatment for adult patients with stage III-IV follicular lymphoma who are chemoresistant or are in their second or subsequent relapse

after chemotherapy is: 375 mg/m^2 body surface area, administered as an intravenous infusion once weekly for four weeks.

For retreatment with MabThera monotherapy for patients who have responded to previous treatment with MabThera monotherapy for relapsed/refractory follicular lymphoma, the recommended dose is: 375 mg/m^2 body surface area, administered as an intravenous infusion once weekly for four weeks (see section 5.1).

Diffuse large B cell non-Hodgkin's lymphoma
MabThera should be used in combination with CHOP chemotherapy. The recommended dosage is 375 mg/m^2 body surface area, administered on day 1 of each chemotherapy cycle for 8 cycles after intravenous infusion of the glucocorticoid component of CHOP. Safety and efficacy of MabThera have not been established in combination with other chemotherapies in diffuse large B cell non-Hodgkin’s lymphoma.

Chronic lymphocytic leukaemia

Prophylaxis with adequate hydration and administration of uricostatics starting 48 hours prior to start of therapy is recommended for CLL patients to reduce the risk of tumour lysis syndrome. For CLL patients whose lymphocyte counts are > 25 x 10^9/L it is recommended to administer prednisone/prednisolone 100 mg intravenous shortly before infusion with MabThera to decrease the rate and severity of acute infusion reactions and/or cytokine release syndrome.

The recommended dosage of MabThera in combination with chemotherapy for previously untreated and relapsed/refractory patients is 375 mg/m^2 body surface area administered on day 0 of the first treatment cycle followed by 500 mg/m^2 body surface area administered on day 1 of each subsequent cycle for 6 cycles in total. The chemotherapy should be given after MabThera infusion.

Rheumatoid arthritis

Patients treated with MabThera must be given the patient alert card with each infusion (see Annex IIIA – Labelling).

Patients should receive treatment with 100 mg intravenous methylprednisolone to be completed 30 minutes prior to MabThera infusions to decrease the incidence and severity of infusion related reactions. Premedication consisting of an analgesic/anti-pyretic (*e.g. paracetamol*) and an anti-histaminic drug (*e.g. diphenhydramine*) should always be administered before each infusion of MabThera (see section 4.4).

A course of MabThera consists of two 1000 mg intravenous infusions. The recommended dosage of MabThera is 1000 mg by intravenous infusion followed by a second 1000 mg intravenous infusion two weeks later.

The need for further courses should be evaluated 24 weeks following the previous course. Retreatment should be given at that time if residual disease activity remains, otherwise retreatment should be delayed until disease activity returns.

Available data suggest that clinical response is usually achieved within 16 - 24 weeks of an initial treatment course. Continued therapy should be carefully reconsidered in patients who show no evidence of therapeutic benefit within this time period.

First infusion of each course
The recommended initial rate for infusion is 50 mg/hr; after the first 30 minutes, it can be escalated in 50 mg/hr increments every 30 minutes, to a maximum of 400 mg/hr.

Second infusion of each course
Subsequent doses of MabThera can be infused at an initial rate of 100 mg/hr, and increased by 100 mg/hr increments at 30 minute intervals, to a maximum of 400 mg/hr.

Granulomatosis with polyangiitis and Microscopic polyangiitis

Patients treated with MabThera must be given the patient alert card with each infusion (see Annex IIIA – Labelling).

Premedication consisting of an analgesic/anti-pyretic (*e.g. paracetamol*) and an anti-histaminic drug (*e.g. diphenhydramine*) should always be administered before each MabThera infusion.

The recommended dosage of MabThera for induction of remission therapy of Granulomatosis with polyangiitis and Microscopic polyangiitis is 375 mg/m2 body surface area, administered as an intravenous infusion once weekly for 4 weeks (four infusions in total).

Methylprednisolone given intravenously for 1 to 3 days at a dose of 1000 mg per day is recommended prior to the first infusion of MabThera (the last dose of methylprednisolone may be given on the same day as the first infusion of MabThera). This should be followed by oral prednisone 1 mg/kg/day (not to exceed 80mg/day, and tapered as rapidly as possible based on clinical need) during and after MabThera treatment.

First infusion: The recommended initial infusion rate for MabThera 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.

Subsequent infusions (number 2 to 4): Subsequent infusions of MabThera 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.

Pneumocystis jiroveci pneumonia (PCP) prophylaxis is recommended for patients with Granulomatosis with polyangiitis or Microscipic polyangiitis during and following MabThera treatment, as appropriate.

Special populations

Paediatric population
The safety and efficacy of MabThera in children has not been established.

Elderly
No dose adjustment is required in elderly patients (aged >65 years).

Method of administration

Premedication consisting of an anti-pyretic and an antihistaminic, e.g. paracetamol and diphenhydramine, should always be administered before each infusion of MabThera.

In Rheumatoid Arthritis, premedication with glucocorticoids should also be administered in order to reduce the frequency and severity of infusion-related reactions.

Premedication with glucocorticoids should be considered if MabThera is not given in combination with glucocorticoid-containing chemotherapy for treatment of non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia.

First infusion
The recommended initial rate for infusion is 50 mg/hr; after the first 30 minutes, it can be escalated in 50 mg/hr increments every 30 minutes, to a maximum of 400 mg/hr.

Subsequent infusions
Subsequent doses of MabThera can be infused at an initial rate of 100 mg/hr, and increased by 100 mg/hr increments at 30 minute intervals, to a maximum of 400 mg/hr.

The prepared MabThera solution should be administered as an intravenous infusion through a dedicated line. It should not be administered as an intravenous push or bolus.

Patients should be closely monitored for the onset of cytokine release syndrome (see section 4.4). Patients who develop evidence of severe reactions, especially severe dyspnoea, bronchospasm or hypoxia should have the infusion interrupted immediately. Patients with non-Hodgkin's lymphoma should then be evaluated for evidence of tumour lysis syndrome including appropriate laboratory tests and, for pulmonary infiltration, with a chest x-ray. In all patients, the infusion should not be restarted until complete resolution of all symptoms, and normalisation of laboratory values and chest x-ray findings. At this time, the infusion can be initially resumed at not more than one-half the previous rate. If the same severe adverse reactions occur for a second time, the decision to stop the treatment should be seriously considered on a case by case basis.

Mild or moderate infusion-related reactions (section 4.8) usually respond to a reduction in the rate of infusion. The infusion rate may be increased upon improvement of symptoms.

4.3 Contraindications

Contraindications for use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1, or to murine proteins.

Active, severe infections (see section 4.4).

Patients in a severely immunocompromised state

Contraindications for use in rheumatoid arthritis, Granulomatosis with polyangiitis and Microscopic polyangiitis

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 or to murine proteins.

Active, severe infections (see section 4.4).

Patients in a severely immunocompromised state

Severe heart failure (New York Heart Association Class IV) or severe, uncontrolled cardiac disease (see section 4.4 regarding other cardiovascular diseases).

4.4 Special warnings and precautions for use

In order to improve traceability of biological medicinal products, the tradename of the administered product should be clearly recorded (or stated) in the patient file.

Progressive multifocal leukoencephalopathy

All patients treated with MabThera for rheumatoid arthritis, Granulomatosis with polyangiitis and Microscopic polyangiitis must be given the patient alert card with each infusion (see end of Annex IIIA - Labelling). The alert card contains important safety information for patients regarding potential increased risk of infections, including progressive multifocal leukoencephalopathy (PML).

Very rare cases of fatal PML have been reported following use ofMabThera. Patients must be monitored at regular intervals for any new or worsening neurological symptoms or signs that may be suggestive of PML. If PML is suspected, further dosing must be suspended until PML has been excluded. The clinician should evaluate the patient to determine if the symptoms are indicative of neurological dysfunction, and if so, whether these symptoms are possibly suggestive of PML. Consultation with a Neurologist should be considered as clinically indicated.

If any doubt exists, further evaluation, including MRI scan preferably with contrast, CSF testing for JC Viral DNA and repeat neurological assessments, should be considered.

The physician should be particularly alert to symptoms suggestive of PML that the patient may not notice (e.g. cognitive, neurological or psychiatric symptoms). Patients should also be advised to inform their partner or caregivers about their treatment, since they may notice symptoms that the patient is not aware of.

If a patient develops PML, the dosing of MabThera must be permanently discontinued.

Following reconstitution of the immune system in immunocompromised patients with PML, stabilisation or improved outcome has been seen. It remains unknown if early detection of PML and suspension of MabThera therapy may lead to similar stabilisation or improved outcome.

Non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia

Infusion reactions

Patients with a high tumour burden or with a high number ($\geq 25 \times 10^9$/l) of circulating malignant cells such as patients with CLL, who may be at higher risk of especially severe cytokine release syndrome, should only be treated with extreme caution. 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 or a split dosing over two days during the first cycle and any subsequent cycles if the lymphocyte count is still $>25 \times 10^9$/L.

Severe cytokine release syndrome is characterised by severe dyspnea, often accompanied by bronchospasm and hypoxia, in addition to fever, chills, rigors, urticaria, and angioedema. This syndrome may be associated with some features of ***tumour lysis syndrome*** such as hyperuricaemia, hyperkalaemia, hypocalcaemia, hyperphosphatemia, acute renal failure, elevated lactate dehydrogenase (LDH) and may be associated with acute respiratory failure and death. The acute respiratory failure may be accompanied by events such as pulmonary interstitial infiltration or oedema, visible on a chest x-ray. The syndrome frequently manifests itself within one or two hours of initiating the first infusion. Patients with a history of pulmonary insufficiency or those with pulmonary tumour infiltration may be at greater risk of poor outcome and should be treated with increased caution. Patients who develop severe cytokine release syndrome should have their infusion interrupted immediately (see section 4.2) and should receive aggressive symptomatic treatment. Since initial improvement of clinical symptoms may be followed by deterioration, these patients should be closely monitored until tumour lysis syndrome and pulmonary infiltration have been resolved or ruled out. Further treatment of patients after complete resolution of signs and symptoms has rarely resulted in repeated severe cytokine release syndrome.

Infusion related adverse reactions of all kinds have been observed in 77% of patients treated with MabThera (including cytokine release syndrome accompanied by hypotension and bronchospasm in 10 % of patients) see section 4.8. These symptoms are usually reversible with interruption of MabThera infusion and administration of an anti-pyretic, an antihistaminic, and, occasionally, oxygen, intravenous saline or bronchodilators, and glucocorticoids if required. Please see cytokine release syndrome above for severe reactions.

Anaphylactic and other hypersensitivity reactions have been reported following the intravenous administration of proteins to patients. In contrast to cytokine release syndrome, true hypersensitivity

reactions typically occur within minutes after starting infusion. Medicinal products for the treatment of hypersensitivity reactions, e.g., epinephrine (adrenaline), antihistamines and glucocorticoids, should be available for immediate use in the event of an allergic reaction during administration of MabThera. Clinical manifestations of anaphylaxis may appear similar to clinical manifestations of the cytokine release syndrome (described above). Reactions attributed to hypersensitivity have been reported less frequently than those attributed to cytokine release.

Additional reactions reported in some cases were myocardial infarction, atrial fibrillation, pulmonary oedema and acute reversible thrombocytopenia.

Since hypotension may occur during MabThera infusion, consideration should be given to withholding anti-hypertensive medicines 12 hours prior to the MabThera infusion.

Cardiac disorders
Angina pectoris, cardiac arrhythmias such as atrial flutter and fibrillation, heart failure and/or myocardial infarction have occurred in patients treated with MabThera. Therefore patients with a history of cardiac disease and/or cardiotoxic chemotherapy should be monitored closely.

Haematological toxicities
Although MabThera is not myelosuppressive in monotherapy, caution should be exercised when considering treatment of patients with neutrophils < 1.5 x 10^9/l and/or platelet counts < 75 x 10^9/l as clinical experience in this population is limited. MabThera has been used in 21 patients who underwent autologous bone marrow transplantation and other risk groups with a presumable reduced bone marrow function without inducing myelotoxicity.

Regular full blood counts, including neutrophil and platelet counts, should be performed during MabThera therapy.

Infections
Serious infections, including fatalities, can occur during therapy with MabThera (see section 4.8). MabThera should not be administered to patients with an active, severe infection (e.g. tuberculosis, sepsis and opportunistic infections, see section 4.3).

Physicians should exercise caution when considering the use of MabThera in patients with a history of recurring or chronic infections or with underlying conditions which may further predispose patients to serious infection (see section 4.8).

Cases of hepatitis B reactivation have been reported in subjects receiving MabThera including fulminant hepatitis with fatal outcome. The majority of these subjects were also exposed to cytotoxic chemotherapy. Limited information from one study in relapsed/refractory CLL patients suggests that MabThera treatment may also worsen the outcome of primary hepatitis B infections. Hepatitis B virus (HBV) screening should always be performed in patients at risk of infection with HBV before initiation of treatment with MabThera. Carriers of hepatitis B and patients with a history of hepatitis B should be closely monitored for clinical and laboratory signs of active HBV infection during and for several months (up to seven) following MabThera therapy.

Very rare cases of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) have been reported during post-marketing use of MabThera in NHL and CLL (see section 4.8). The majority of patients had received rituximab in combination with chemotherapy or as part of a hematopoietic stem cell transplant.

Immunizations
The safety of immunization with live viral vaccines, following MabThera therapy has not been studied for NHL and CLL patients and vaccination with live virus vaccines is not recommended. Patients treated with MabThera may receive non-live vaccinations. However with non-live vaccines response rates may be reduced. In a non-randomized study, patients with relapsed low-grade NHL who received MabThera monotherapy when compared to healthy untreated controls had a lower rate of response to vaccination with tetanus recall antigen (16% vs. 81%) and Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH)

neoantigen (4% vs. 76% when assessed for >2-fold increase in antibody titer). For CLL patients similar results are assumable considering similarities between both diseases but that has not been investigated in clinical trials.

Mean pre-therapeutic antibody titers against a panel of antigens (Streptococcus pneumoniae, influenza A, mumps, rubella, varicella) were maintained for at least 6 months after treatment with MabThera.

Skin reactions:
Severe skin reactions such as Toxic Epidermal Necrolysis (Lyell's Syndrome) and Stevens-Johnson Syndrome, some with fatal outcome, have been reported (see section 4.8). In case of such an event, treatment should be permanently discontinued.

Rheumatoid arthritis, Granulomatosis with polyangiitis and Microscopic polyangiitis

Methotrexate (MTX) naïve populations with Rheumatoid arthritis
The use of MabThera is not recommended in MTX-naïve patients since a favourable benefit risk relationship has not been established.

Infusion related reactions
MabThera is associated with infusion related reactions (IRR), which may be related to release of cytokines and/or other chemical mediators. Premedication consisting of an analgesic/anti-pyretic drug and an anti-histaminic drug, should always be administered before each infusion of MabThera. In Rheumatoid arthritis premedication with glucocorticoids should also be administered before each infusion of MabThera in order to reduce the frequency and severity of infusion-related reactions (see section 4.2 and section 4.8).

Severe infusion-related reactions with fatal outcome have been reported in Rheumatoid arthritis patients in the post-marketing setting. In Rheumatoid arthritis most infusion-related events reported in clinical trials were mild to moderate in severity. The most common symptoms were allergic reactions like headache, pruritus, throat irritation, flushing, rash, urticaria, hypertension, and pyrexia. In general, the proportion of patients experiencing any infusion reaction was higher following the first infusion than following the second infusion of any treatment course. The incidence of IRR decreased with subsequent courses (see section 4.8). The reactions reported were usually reversible with a reduction in rate, or interruption, of MabThera infusion and administration of an anti-pyretic, an antihistamine, and, occasionally, oxygen, intravenous saline or bronchodilators, and glucocorticoids if required. Closely monitor patients with pre-existing cardiac conditions and those who experienced prior cardiopulmonary adverse reactions. Depending on the severity of the infusion-related reaction and the required interventions, temporarily or permanently discontinue MabThera. 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.

Medicinal products for the treatment of hypersensitivity reactions, e.g., epinephrine (adrenaline), antihistamines and glucocorticoids, should be available for immediate use in the event of an allergic reaction during administration of MabThera.

There are no data on the safety of MabThera in patients with moderate heart failure (NYHA class III) or severe, uncontrolled cardiovascular disease. In patients treated with MabThera, the occurrence of pre-existing ischemic cardiac conditions becoming symptomatic, such as angina pectoris, has been observed, as well as atrial fibrillation and flutter. Therefore, in patients with a known cardiac history, and those who experienced prior cardiopulmonary adverse reactions, the risk of cardiovascular complications resulting from infusion reactions should be considered before treatment with MabThera and patients closely monitored during administration. Since hypotension may occur during MabThera infusion, consideration should be given to withholding anti-hypertensive medications 12 hours prior to the MabThera infusion.

Infusion-related reactions for patients with Granulomatosis with polyangiitis and Microscopic polyangiitis were similar to those seen for Rheumatoid arthritis patients in clinical trials (*see section 4.8*).

Cardiac disorders
Angina pectoris, cardiac arrhythmias such as atrial flutter and fibrillation, heart failure and/or myocardial infarction have occurred in patients treated with MabThera. Therefore patients with a history of cardiac disease should be monitored closely (see Infusion related reactions, above).

Infections
Based on the mechanism of action of MabThera and the knowledge that B cells play an important role in maintaining normal immune response, patients have an increased risk of infection following MabThera therapy (see section 5.1)._Serious infections, including fatalities, can occur during therapy with MabThera (see section 4.8). MabThera should not be administered to patients with an active, severe infection (e.g. tuberculosis, sepsis and opportunistic infections, see section 4.3) or severely immunocompromised patients (e.g. where levels of CD4 or CD8 are very low). Physicians should exercise caution when considering the use of MabThera in patients with a history of recurring or chronic infections or with underlying conditions which may further predispose patients to serious infection, e.g. hypogammaglobulinaemia (see section 4.8). It is recommended that immunoglobulin levels are determined prior to initiating treatment with MabThera.

Patients reporting signs and symptoms of infection following MabThera therapy should be promptly evaluated and treated appropriately. Before giving a subsequent course of MabThera treatment, patients should be re-evaluated for any potential risk for infections.

Very rare cases of fatal progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) have been reported following use of MabThera for the treatment of rheumatoid arthritis and autoimmune diseases including Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and Vasculitis.

Hepatitis B Infections
Cases of hepatitis B reactivation, including those with a fatal outcome, have been reported in Rheumatoid Arthritis, Granulomatosis with polyangiitis and Microscopic polyangiitis patients receiving MabThera.

Hepatitis B virus (HBV) screening should always be performed in patients at risk of infection with HBV before initiation of treatment with MabThera. Carriers of hepatitis B and patients with a history of hepatitis B should be closely monitored for clinical and laboratory signs of active HBV infection during, and for several months following, MabThera therapy.

Late neutropenia
Measure blood neutrophils prior to each course of MabThera, and regularly up to 6-months after cessation of treatment, and upon signs or symptoms of infection (see section 4.8).

Skin reactions:
Severe skin reactions such as Toxic Epidermal Necrolysis (Lyell's Syndrome) and Stevens-Johnson Syndrome, some with fatal outcome, have been reported (see section 4.8). In case of such an event, treatment should be permanently discontinued.

Immunization
Physicians should review the patient's vaccination status and follow current immunization guidelines prior to MabThera therapy. Vaccination should be completed at least 4 weeks prior to first administration of MabThera.

The safety of immunization with live viral vaccines following MabThera therapy has not been studied. Therefore vaccination with live virus vaccines is not recommended whilst on MabThera or whilst peripherally B cell depleted.

Patients treated with MabThera may receive non-live vaccinations. However, response rates to non-live vaccines may be reduced. In a randomized study, patients with RA treated with MabThera and methotrexate had comparable response rates to tetanus recall antigen (39% vs. 42%), reduced rates to pneumococcal polysaccharide vaccine (43% vs. 82% to at least 2 pneumococcal antibody serotypes), and KLH neoantigen (47% vs. 93%), when given 6 months after MabThera as compared to patients only receiving methotrexate. Should non-live vaccinations be required whilst receiving MabThera therapy, these should be completed at least 4 weeks prior to commencing the next course of MabThera.

In the overall experience of MabThera repeat treatment over one year in Rheumatoid arthritis, the proportions of patients with positive antibody titers against S. pneumoniae, influenza, mumps, rubella, varicella and tetanus toxoid were generally similar to the proportions at baseline.

Concomitant/sequential use of other DMARDs in Rheumatoid arthritis
The concomitant use of MabThera and anti-rheumatic therapies other than those specified under the rheumatoid arthritis indication and posology is not recommended.

There are limited data from clinical trials to fully assess the safety of the sequential use of other DMARDs (including TNF inhibitors and other biologics) following MabThera (see section 4.5). The available data indicate that the rate of clinically relevant infection is unchanged when such therapies are used in patients previously treated with MabThera, however patients should be closely observed for signs of infection if biologic agents and/or DMARDs are used following MabThera therapy.

Malignancy
Immunomodulatory drugs may increase the risk of malignancy. On the basis of limited experience with MabThera in rheumatoid arthritis patients (see section 4.8) the present data do not seem to suggest any increased risk of malignancy. However, the possible risk for the development of solid tumours cannot be excluded at this time.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Currently, there are limited data on possible drug interactions with MabThera.

In CLL patients, co-administration with MabThera did not appear to have an effect on the pharmacokinetics of fludarabine or cyclophosphamide. In addition, there was no apparent effect of fludarabine and cyclophosphamide on the pharmacokinetics of MabThera.

Co-administration with methotrexate had no effect on the pharmacokinetics of MabThera in rheumatoid arthritis patients.

Patients with human anti-mouse antibody or human anti-chimeric antibody (HAMA/HACA) titres may have allergic or hypersensitivity reactions when treated with other diagnostic or therapeutic monoclonal antibodies.

In patients with rheumatoid arthritis, 283 patients received subsequent therapy with a biologic DMARD following MabThera. In these patients the rate of clinically relevant infection while on MabThera was 6.01 per 100 patient years compared to 4.97 per 100 patient years following treatment with the biologic DMARD.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy
IgG immunoglobulins are known to cross the placental barrier.
B cell levels in human neonates following maternal exposure to MabThera have not been studied in clinical trials. There are no adequate and well-controlled data from studies in pregnant women, however transient B-cell depletion and lymphocytopenia have been reported in some infants born to

mothers exposed to MabThera during pregnancy. For these reasons MabThera should not be administered to pregnant women unless the possible benefit outweighs the potential risk.

Developmental toxicity studies performed in cynomolgus monkeys revealed no evidence of embryotoxicity in utero. New born offspring of maternal animals exposed to MabThera were noted to have depleted B cell populations during the post natal phase.

Contraception in males and females
Due to the long retention time of rituximab in B cell depleted patients, women of childbearing potential should use effective contraceptive methods during treatment and for 12 months following MabThera therapy.

Breast-feeding
Whether rituximab is excreted in human milk is not known. However, because maternal IgG is excreted in human milk, and rituximab was detectable in milk from lactating monkeys, women should not breastfeed while treated with MabThera and for 12 months following MabThera treatment.

Fertility
There are no data currently available on the effects of MabThera on fertility.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects of MabThera 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.

4.8 Undesirable effects

Experience from non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia

The overall safety profile of MabThera in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia is based on data from patients from clinical trials and from post-marketing surveillance. These patients were treated either with MabThera monotherapy (as induction treatment or maintenance treatment following induction treatment) or in combination with chemotherapy.

The most frequently observed adverse drug reactions (ADRs) in patients receiving MabThera were infusion-related reactions which occurred in the majority of patients during the first infusion. The incidence of infusion-related symptoms decreases substantially with subsequent infusions and is less than 1 % after eight doses of MabThera.

Infectious events (predominantly bacterial and viral) occurred in approximately 30-55 % of patients during clinical trials in patients with NHL and in 30-50 % of patients during clinical trials in patients with CLL.

The most frequent reported or observed serious adverse drug reactions were:
- Infusion-related reactions (including cytokine-release syndrome, tumour-lysis syndrome), see section 4.4.
- Infections, see section 4.4.
- Cardiovascular events, see section 4.4.

Other serious ADRs reported include hepatitis B reactivation and PML (see section 4.4.).

The frequencies of ADRs reported with MabThera alone or in combination with chemotherapy are summarised in Table 1. Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness. Frequencies are defined as very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1000) and very rare (< 1/10,000).

The ADRs identified only during post-marketing surveillance, and for which a frequency could not be estimated, are listed under “not known”.

Table 1 ADRs reported in clinical trials or during postmarketing surveillance in patients with NHL and CLL disease treated with MabThera monotherapy/maintenance or in combination with chemotherapy

System Organ Class	Very Common	Common	Uncommon	Rare	Very Rare	Not known[8]
Infections and infestations	bacterial infections, viral infections, +bronchitis	sepsis, +pneumonia, +febrile infection, +herpes zoster, +respiratory tract infection, fungal infections, infections of unknown aetiology, +acute bronchitis, +sinusitis, hepatitis B[1]		serious viral infection[2] Pneumocystis jirovecii	PML	
Blood and lymphatic system disorders	neutropenia, leucopenia, +febrile neutropenia, +thrombocytopenia	anaemia, +pancytopenia, +granulocytopenia	coagulation disorders, aplastic anaemia, haemolytic anaemia, lymphadenopathy		transient increase in serum IgM levels[3]	late neutropenia[3]
Immune system disorders	infusion related reactions[4], angioedema	hypersensitivity		anaphylaxis	tumour lysis syndrome, cytokine release syndrome[4], serum sickness	infusion-related acute reversible thrombocytopenia[4]
Metabolism and nutrition disorders		hyperglycaemia, weight decrease, peripheral oedema, face oedema, increased LDH, hypocalcaemia				
Psychiatric disorders			depression, nervousness,			
Nervous system disorders		paraesthesia, hypoaesthesia, agitation, insomnia, vasodilatation, dizziness, anxiety	dysgeusia		peripheral neuropathy, facial nerve palsy[5]	cranial neuropathy, loss of other senses[5]
Eye disorders		lacrimation disorder, conjunctivitis			severe vision loss[5]	
Ear and labyrinth disorders		tinnitus, ear pain				hearing loss[5]

System Organ Class	Very Common	Common	Uncommon	Rare	Very Rare	Not known[8]
Cardiac disorders		[+]myocardial infarction[4 and 6], arrhythmia, [+]atrial fibrillation, tachycardia, [+]cardiac disorder	[+]left ventricular failure, [+]supraventricular tachycardia, [+]ventricular tachycardia, [+]angina, [+]myocardial ischaemia, bradycardia	severe cardiac events [4 and 6]	heart failure[4 and 6]	
Vascular disorders		hypertension, orthostatic hypotension, hypotension			vasculitis (predominately cutaneous), leukocytoclastic vasculitis	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Bronchospasm[4], respiratory disease, chest pain, dyspnoea, increased cough, rhinitis	asthma, bronchiolitis obliterans, lung disorder, hypoxia	interstitial lung disease[7]	respiratory failure[4],	lung infiltration,
Gastrointestinal disorders	nausea	vomiting , diarrhoea, abdominal pain, dysphagia, stomatitis, constipation, dyspepsia, anorexia, throat irritation	abdominal enlargement		gastro-intestinal perforation[7]	
Skin and subcutaneous tissue disorders	pruritis, rash, [+]alopecia	urticaria, sweating, night sweats, [+]skin disorder			severe bullous skin reactions, Stevens-Johnson Syndrome toxic epidermal necrolysis (Lyell's Syndrome) [7],	
Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders		hypertonia, myalgia, arthralgia, back pain, neck pain, pain				
Renal and urinary disorders					renal failure[4]	

System Organ Class	Very Common	Common	Uncommon	Rare	Very Rare	Not known[8]
General disorders and administration site conditions	fever , chills, asthenia, headache	tumour pain, flushing, malaise, cold syndrome, [+]fatigue, [+]shivering, [+]multi-organ failure[4]	infusion site pain			
Investigations	decreased IgG levels					

For each term, the frequency count was based on reactions of all grades (from mild to severe), except for terms marked with "+" where the frequency count was based only on severe (≥ grade 3 NCI common toxicity criteria) reactions. Only the highest frequency observed in the trials is reported

[1] includes reactivation and primary infections; frequency based on R-FC regimen in relapsed/refractory CLL

[2] see also section infection below

[3] see also section haematologic adverse reactions below

[4] see also section infusion-related reactions below. Rarely fatal cases reported

[5] signs and symptoms of cranial neuropathy. Occurred at various times up to several months after completion of MabThera therapy

[6] observed mainly in patients with prior cardiac condition and/or cardiotoxic chemotherapy and were mostly associated with infusion-related reactions

[7] includes fatal cases

[8] Frequency not known (cannot be estimated from the available data)

The following terms have been reported as adverse events during clinical trials, however, were reported at a similar or lower incidence in the MabThera-arms compared to control arms: haematotoxicity, neutropenic infection, urinary tract infection, sensory disturbance, pyrexia.

Infusion-related reactions

Signs and symptoms suggestive of an infusion-related reaction were reported in more than 50% of patients in clinical trials, and were predominantly seen during the first infusion, usually in the first one to two hours. These symptoms mainly comprised fever, chills and rigors. Other symptoms included flushing, angioedema, bronchospasm, vomiting, nausea, urticaria/rash, fatigue, headache, throat irritation, rhinitis, pruritus, pain, tachycardia, hypertension, hypotension, dyspnoea, dyspepsia, asthenia and features of tumor lysis syndrome. Severe infusion-related reactions (such as bronchospasm, hypotension) occurred in up to 12% of the cases. Additional reactions reported in some cases were myocardial infarction, atrial fibrillation, pulmonary oedema and acute reversible thrombocytopenia. Exacerbations of pre-existing cardiac conditions such as angina pectoris or congestive heart failure or severe cardiac events (heart failure, myocardial infarction, atrial fibrillation), pulmonary oedema, multi-organ failure, tumour lysis syndrome, cytokine release syndrome, renal failure, and respiratory failure were reported at lower or unknown frequencies. The incidence of infusion-related symptoms decreased substantially with subsequent infusions and is <1% of patients by the eighth cycle of MabThera (containing) treatment.

Infections

MabThera induces B-cell depletion in about 70-80% of patients, but was associated with decreased serum immunoglobulins only in a minority of patients.

Localized candida infections as well as Herpes zoster was reported at a higher incidence in the MabThera-containing arm of randomized studies. Severe infections were reported in about 4% of patients treated with MabThera monotherapy. Higher frequencies of infections overall, including grade 3 or 4 infections, were observed during MabThera maintenance treatment up to 2 years when compared to observation.There was no cumulative toxicity in terms of infections reported over a 2-year treatment period. In addition, other serious viral infections either new, reactivated or exacerbated, some of which were fatal, have been reported with MabThera treatment. The majority of patients had received MabThera in combination with chemotherapy or as part of a hematopoetic stem cell transplant. Examples of these serious viral infections are infections caused by the herpes viruses (Cytomegalovirus, Varicella Zoster Virus and Herpes Simplex Virus), JC virus (progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)) and hepatitis C virus. Cases of fatal PML that occurred after disease progression and retreatment have also been reported in clinical trials. Cases of hepatitis B reactivation, have been reported, the majority of which were in subjects receiving MabThera in combination with cytotoxic chemotherapy. In patients with relapsed/refractory CLL, the incidence of grade 3/4 hepatitis

B infection (reactivation and primary infection) was 2% in R-FC vs 0% FC. Progression of Kaposi's sarcoma has been observed in MabThera-exposed patients with pre-existing Kaposi's sarcoma. These cases occurred in non-approved indications and the majority of patients were HIV positive.

Haematologic adverse reactions
In clinical trials with MabThera monotherapy given for 4 weeks, haematological abnormalities occurred in a minority of patients and were usually mild and reversible. Severe (grade 3/4) neutropenia was reported in 4.2%, anaemia in 1.1% and thrombocytopenia in 1.7 % of the patients. During MabThera maintenance treatment for up to 2 years, leucopenia (5% vs. 2%, grade 3/4) and neutropenia (10% vs. 4 %, grade 3/4) were reported at a higher incidence when compared to observation. The incidence of thrombocytopenia was low (<1%, grade 3/4%) and was not different between treatment arms. During the treatment course in studies with MabThera in combination with chemotherapy, grade 3/4 leucopenia (R-CHOP 88% vs. CHOP 79%, R-FC 23% vs. FC 12%), neutropenia (R-CVP 24% vs. CVP 14%; R-CHOP 97% vs. CHOP 88%, R-FC 30% vs. FC 19% in previously untreated CLL), pancytopenia (R-FC 3% vs. FC 1% in previously untreated CLL) were usually reported with higher frequencies when compared to chemotherapy alone. However, the higher incidence of neutropenia in patients treated with MabThera and chemotherapy was not associated with a higher incidence of infections and infestations compared to patients treated with chemotherapy alone. Studies in previously untreated and relapsed/refractory CLL have established that in up to 25% of patients treated with R-FC neutropenia was prolonged (defined as neutrophil count remaining below $1x10^9$/L between day 24 and 42 after the last dose) or occurred with a late onset (defined as neutrophil count below $1x10^9$/L later than 42 days after last dose in patients with no previous prolonged neutropenia or who recovered prior to day 42) following treatment with MabThera plus FC. There were no differences reported for the incidence of anaemia. Some cases of late neutropenia occurring more than four weeks after the last infusion of MabThera were reported. In the CLL first-line study, Binet stage C patients experienced more adverse events in the R-FC arm compared to the FC arm (R-FC 83% vs. FC 71%). In the relapsed/refractory CLL study grade 3/4 thrombocytopenia was reported in 11% of patients in the R-FC group compared to 9% of patients in the FC group.

In studies of MabThera in patients with Waldenstrom's macroglobulinaemia, 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.

Cardiovascular reactions
Cardiovascular reactions during clinical trials with MabThera monotherapy were reported in 18.8% of patients with the most frequently reported events being hypotension and hypertension. Cases of grade 3 or 4 arrhythmia (including ventricular and supraventricular tachycardia) and angina pectoris during infusion were reported. During maintenance treatment, the incidence of grade 3/4 cardiac disorders was comparable between patients treated with MabThera and observation. Cardiac events were reported as serious adverse events (including atrial fibrillation, myocardial infarction, left ventricular failure, myocardial ischemia) in 3% of patients treated with MabThera compared to <1% on observation. In studies evaluating MabThera in combination with chemotherapy, 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 infusion or were associated with predisposing conditions such as fever, infection, acute myocardial infarction or pre-existing respiratory and cardiovascular disease. No difference between the R-CHOP 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. In CLL, the overall incidence of grade 3 or 4 cardiac disorders was low both in the first-line study (4% R-FC, 3% FC) and in the relapsed/refractory study (4% R-FC, 4% FC).

Respiratory system
Cases of interstitial lung disease, some with fatal outcome have been reported.

Neurologic events
During the treatment period, four patients (2 %) treated with R-CHOP, all with cardiovascular risk factors, experienced thromboembolic cerebrovascular accidents during the first treatment cycle. There was no difference between the treatment groups in the incidence of other thromboembolic events. In contrast, three patients (1.5%) had cerebrovascular events in the CHOP group, all of which occurred during the follow-up period. In CLL, the overall incidence of grade 3 or 4 nervous system disorders was low both in the first-line study (4% R-FC, 4% FC) and in the relapsed/refractory study (3% R-FC, 3% FC).

Cases of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) / reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) have been reported. Signs and symptoms included visual disturbance, headache, seizures and altered mental status, with or without associated hypertension. A diagnosis of PRES/RPLS requires confirmation by brain imaging. The reported cases had recognized risk factors for PRES/RPLS, including the patients' underlying disease, hypertension, immunosuppressive therapy and/or chemotherapy.

Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal perforation in some cases leading to death has been observed in patients receiving MabThera for treatment of non-Hodkgin lymphoma. In the majority of these cases, MabThera was administered with chemotherapy.

IgG levels
In the clinical trial evaluating MabThera maintenance treatment in relapsed/refractory follicular lymphoma, median IgG levels were below the lower limit of normal (LLN) (< 7 g/L) after induction treatment in both the observation and the MabThera groups. In the observation group, the median IgG level subsequently increased to above the LLN, but remained constant in the MabThera group. The proportion of patients with IgG levels below the LLN was about 60% in the MabThera group throughout the 2 year treatment period, while it decreased in the observation group (36% after 2 years).

A small number of spontaneous and literature cases of hypogammaglobulinaemia have been observed in pediatric patients treated with MabThera, in some cases severe and requiring long-term immunoglobulin substitution therapy. The consequences of long term B cell depletion in paediatric patients are unknown.

Skin and subcutaneous tissue disorders:
Toxic Epidermal Necrolysis (Lyell Syndrome) and Stevens-Johnson Syndrome, some with fatal outcome, have been reported very rarely.

Patient subpopulations - MabThera monotherapy
Elderly patients (≥ 65 years):
The incidence of ADRs of all grades and grade 3 /4 ADR was similar in elderly patients compared to younger patients (<65 years).

Bulky disease
There was a higher incidence of grade 3/4 ADRs in patients with bulky disease than in patients without bulky disease (25.6 % vs. 15.4 %). The incidence of ADRs of any grade was similar in these two groups.

Re-treatment
The percentage of patients reporting ADRs upon re-treatment with further courses of MabThera was similar to the percentage of patients reporting ADRs upon initial exposure (any grade and grade 3/4 ADRs).

Patient subpopulations - MabThera combination therapy
Elderly patients (≥ 65 years)
The incidence of grade 3/4 blood and lymphatic adverse events was higher in elderly patients compared to younger patients (<65 years), with previously untreated or relapsed/refractory CLL.

Experience from rheumatoid arthritis

The overall safety profile of MabThera in rheumatoid arthritis is based on data from patients from clinical trials and from post-marketing surveillance.

The safety profile of MabThera in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (RA) is summarized in the sections below. In clinical trials more than 3100 patients received at least one treatment course and were followed for periods ranging from 6 months to over 5 years; approximately 2400 patients received two or more courses of treatment with over 1000 having received 5 or more courses. The safety information collected during post marketing experience reflects the expected adverse reaction profile as seen in clinical trials for MabThera (see section 4.4).

Patients received 2 x 1000 mg of MabThera separated by an interval of two weeks; in addition to methotrexate (10-25 mg/week). MabThera infusions were administered after an intravenous infusion of 100 mg methylprednisolone; patients also received treatment with oral prednisone for 15 days. Events are listed in Table 2. Frequencies are defined as very common (≥1/10), common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1,000 to <1/100), and very rare (<1/10,000). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

The most frequent adverse reaction considered due to receipt of MabThera were infusion related reactions. The overall incidence of IRRs in clinical trials was 23% with the first infusion and decreased with subsequent infusions. Serious IRRs were uncommon (0.5% of patients) and were predominantly seen during the initial course. In addition to adverse reactions seen in RA clinical trials for MabThera, progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) (see section 4.4) and serum sickness-like reaction have been reported during post marketing experience.

Table 2 Summary of adverse drug reactions reported in clinical trials or during postmarketing surveillance occurring in patients with rheumatoid arthritis receiving MabThera

System Organ Class	Very Common	Common	Uncommon	Rare	Very rare
Infections and Infestations	upper respiratory tract infection, urinary tract infections	Bronchitis, sinusitis, gastroenteritis, tinea pedis			PML, reactivation of hepatitis B
Blood and lymphatic system disorders		neutropenia[1]		late neutropenia[2]	Serum sickness-like reaction
Cardiac Disorders				Angina pectoris, atrial fibrillation, heart failure, myocardial infarction	Atrial flutter
Immune System Disorders	[3]Infusion related reactions (hypertension, nausea, rash, pyrexia, pruritis, urticaria, throat irritation, hot flush, hypotension, rhinitis, rigors, tachycardia, fatigue, oropharyngeal pain, peripheral oedema, erythema)		[3]Infusion related reactions (generalized oedema, bronchospasm, wheezing, laryngeal oedema, angioneurotic oedema, generalized pruritis, anaphylaxis, anaphylactoid reaction)		
General disorders and administration site conditions					
Metabolism and Nutritional Disorders		hypercholesterolemia			
Nervous System disorders	headache	paraesthesia, migraine, dizziness, sciatica			
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders		alopecia			Toxic Epidermal Necrolysis (Lyell's Syndrome), Stevens-Johnson Syndrome[5]
Psychiatric Disorders		depression, anxiety			
Gastrointestinal Disorders		Dyspepsia, diarrhoea, gastro-oesophageal reflux, mouth ulceration, upper abdominal pain			
Musculo skeletal disorders		arthralgia / musculoskeletal pain, osteoarthritis, bursitis			
Investigations	decreased IgM levels[4]	decreased IgG levels[4]			

[1] Frequency category derived from laboratory values collected as part of routine laboratory monitoring in clinical trials
[2] Frequency category derived from post-marketing data.
[3] Reactions occurring during or within 24 hours of infusion. See also infusion-related reactions below. Infusion related reactions may occur as a result of hypersensitivity and/or to the mechanism of action.
[4] Includes observations collected as part of routine laboratory monitoring.
[5] Includes fatal cases

Multiple courses
Multiple courses of treatment are associated with a similar ADR profile to that observed following first exposure. The rate of all ADRs following first MabThera exposure was highest during the first 6 months and declined thereafter. This is mostly accounted for by infusion-related reactions (most frequent during the first treatment course), RA exacerbation and infections, all of which were more frequent in the first 6 months of treatment.

Infusion-related reactions
The most frequent ADRs following receipt of MabThera in clinical studies were infusion-related reactions (IRRs) (refer to Table 2). Among the 3189 patients treated with MabThera, 1135 (36%) experienced at least one IRR with 733/3189 (23%) of patients experiencing an IRR following first infusion of the first exposure to MabThera. The incidence of IRRs decline for all subsequent infusions. In clinical studies fewer than 1% (17/3189) of patients experienced a serious IRR. There were no CTC Grade 4 IRRs and no deaths due to IRRs in the clinical trials. The proportion of CTC Grade 3 events, and of IRRs leading to withdrawal decreased by course and were rare from course 3 onwards. Premedication with intravenous glucocorticoid significantly reduced the incidence and severity of IRRs (see section 4.2 and 4.4). Severe infusion-related reactions with fatal outcome have been reported in the post-marketing setting.

Infections
The overall rate of infection was approximately 94 per 100 patient years in MabThera treated patients. The infections were predominately mild to moderate and consisted mostly of upper respiratory tract infections and urinary tract infections. The incidence of infections that were serious or required IV antibiotic was approximately 4 per 100 patient years. The rate of serious infections did not show any significant increase following multiple courses of MabThera. Lower respiratory tract infections (including pneumonia) have been reported during clinical trials, at a similar incidence in the MabThera arms compared to control arms.

Cases of progressive multifocal leukoencephalopathy with fatal outcome have been reported following use of MabThera for the treatment of autoimmune diseases. This includes Rheumatoid Arthritis and off-label autoimmune diseases, including Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and Vasculitis.
In patients with non-Hodgkin's lymphoma receiving MabTherain combination with cytotoxic chemotherapy, cases of hepatitis B reactivation have been reported (see non-Hodgkin's lymphoma). Reactivation of hepatitis B infection has also been very rarely reported in RA patients receiving MabThera (see Section 4.4).

Cardiovascular
Serious cardiac events were reported at a rate of 1.3 per 100 patient years in the MabThera treated patients compared to 1.3 per 100 patients years in placebo treated patients. The proportions of patients experiencing cardiac events (all or serious) did not increase over multiple courses.

Neutropenia
Events of neutropenia were observed with MabThera treatment, the majority of which were transient and mild or moderate in severity. Neutropenia can occur several months after the administration of MabThera (see section 4.4).

In placebo-controlled periods of clinical trials, 0.94% (13/1382) of MabThera treated patients and 0.27% (2/731) of placebo patients developed severe neutropenia.

Neutropenic events, including severe late onset and persistent neutropenia, have been rarely reported in the post-marketing setting, some of which were associated with fatal infections

Skin and subcutaneous tissue disorders:
Toxic Epidermal Necrolysis (Lyell's Syndrome) and Stevens-Johnson Syndrome, some with fatal outcome, have been reported very rarely.

Laboratory abnormalities

Hypogammaglobulinaemia (IgG or IgM below the lower limit of normal) has been observed in RA patients treated with MabThera. There was no increased rate in overall infections or serious infections after the development of low IgG or IgM (see section 4.4).

A small number of spontaneous and literature cases of hypogammaglobulinaemia have been observed in pediatric patients treated with MabThera, in some cases severe and requiring long-term immunoglobulin substitution therapy. The consequences of long term B cell depletion in paediatric patients are unknown.

Experience from Granulomatosis with polyangiitis and Microscopic polyangiitis

In the clinical study in Granulomatosis with polyangiitis and Microscopic polyangitis, 99 patients were treated with MabThera (375 mg/m^2, once weekly for 4 weeks) and glucocorticoids (*see section 5.1).*

The ADRs listed in Table 3 were all adverse events which occurred at an incidence of ≥ 5% in the MabThera group.

Table 3. Adverse Drug Reactions occurring at 6-months in ≥ 5% of patients receiving MabThera, and at a higher frequency than the comparator group, in the pivotal clinical study.

Body System **Adverse event**	**Rituximab** **(n=99)**
Blood and lymphatic system disorders	
Thrombocytopenia	7%
Gastrointestinal disorders	
Diarrhoea	18%
Dyspepsia	6%
Constipation	5%
General disorders and administration site conditions	
Peripheral oedema	16%
Immune system disorders	
Cytokine release syndrome	5%

Body System **Adverse event**	**Rituximab** **(n=99)**
Infections and infestations	
Urinary tract infection	7%
Bronchitis	5%
Herpes zoster	5%
Nasopharyngitis	5%
Investigations	
Decreased haemoglobin	6%
Metabolism and nutrition disorders	
Hyperkalaemia	5%
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Muscle spasms	18%
Arthralgia	15%
Back pain	10%
Muscle weakness	5%
Musculoskeletal pain	5%
Pain in extremities	5%
Nervous system disorders	
Dizziness	10%
Tremor	10%
Psychiatric disorders	
Insomnia	14%

Body System **Adverse event**	**Rituximab** **(n=99)**
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Cough	12%
Dyspnoea	11%
Epistaxis	11%
Nasal congestion	6%
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Acne	7%
Vascular disorders	
Hypertension	12%
Flushing	5%

Further information on selected adverse drug reactions:

Infusion-related reactions:

Infusion-related reactions (IRRs) in the GPA and MPA clinical study were defined as any adverse event occurring within 24 hours of an infusion and considered to be infusion-related by investigators in the safety population. Ninety nine patients were treated with MabThera and 12% experienced at least one IRR. All IRRs were CTC Grade 1 or 2. The most common IRRs included cytokine release syndrome, flushing, throat irritation, and tremor. MabThera was given in combination with intravenous glucocorticoids which may reduce the incidence and severity of these events.

Infections:

In the 99 MabThera patients, the overall rate of infection was approximately 237 per 100 patient years (95% CI 197 - 285) at the 6-month primary endpoint. Infections were predominately mild to moderate and consisted mostly of upper respiratory tract infections, herpes zoster and urinary tract infections. The rate of serious infections was approximately 25 per 100 patient years. The most frequently reported serious infection in the MabThera group was pneumonia at a frequency of 4%.

Malignancies

The incidence of malignancy in MabThera treated patients in the Granulomatosis with polyangiitis and Microscopic polyangiitis clinical study was 2.00 per 100 patient years at the study common closing date (when the final patient had completed the follow-up period). On the basis of standardized incidence ratios, the incidence of malignancies appears to be similar to that previously reported in patients with ANCA-associated vasculitis.

Cardiovascular
Cardiac events occurred at a rate of approximately 273 per 100 patient years (95% CI 149-470) at the 6-month primary endpoint. The rate of serious cardiac events was 2.1 per 100 patient years (95% CI 3 -15). The most frequently reported events were tachycardia (4%) and atrial fibrillation (3%) (see Section 4.4).

Hepatitis-B reactivation
A small number of cases of hepatitis-B reactivation, some with fatal outcome, have been reported in Granulomatosis with polyangiitis and Microscopic polyangiitis patients receiving MabThera in the postmarketing setting.

Hypogammaglobulinaemia
Hypogammaglobulinaemia (IgA, IgG or IgM below the lower limit of normal) has been observed in Granulomatosis with polyangiitis and Microscopic polyangiitis patients treated with MabThera. At 6 months, in the active-controlled, randomized, double-blind, multicenter, non-inferiority study, in the MabThera group, 27%, 58% and 51% of patients with normal immunoglobulin levels at baseline, had low IgA, IgG and IgM levels, respectively compared to 25%, 50% and 46% in the cyclophosphamide group. There was no increased rate in overall infections or serious infections in patients with low IgA, IgG or IgM.

Neutropenia
In the active-controlled, randomized, double-blind, multicenter, non-inferiority study of MabThera in Granulomatosis with polyangiitis and Microscopic polyangiitis, 24% of patients in the MabThera group (single course) and 23% of patients in the cyclophosphamide group developed CTC grade 3 or greater neutropenia. Neutropenia was not associated with an observed increase in serious infection in MabThera-treated patients. The effect of multiple MabThera courses on the development of neutropenia in Granulomatosis with polyangiitis and Microscopic polyangiitis patients has not been studied in clinical trials.

Skin and subcutaneous tissue disorders:
Toxic Epidermal Necrolysis (Lyell's Syndrome) and Stevens-Johnson Syndrome, some with fatal outcome, have been reported very rarely.

4.9 Overdose

There has been no experience of overdose in human clinical trials. However, single doses higher than 1000 mg have not been tested in controlled clinical trials in patients with autoimmune disease. The highest dose tested to date is 5g in patients with chronic lymphocytic leukaemia. No additional safety signals were identified.

In the postmarketing setting five cases of MabThera overdose have been reported. Three cases had no reported adverse event. The two adverse events that were reported were flu-like symptoms, with a dose of 1.8 g of rituximab and fatal respiratory failure, with a dose of 2 g of rituximab.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: monoclonal antibodies, ATC code: L01X C02

Rituximab binds specifically to the transmembrane antigen, CD20, a non-glycosylated phosphoprotein, located on pre-B and mature B lymphocytes. The antigen is expressed on >95 % of all B cell non-Hodgkin's lymphomas.

CD20 is found on both normal and malignant B cells, but not on haematopoietic stem cells, pro-B cells, normal plasma cells or other normal tissue. This antigen does not internalise upon antibody binding and is not shed from the cell surface. CD20 does not circulate in the plasma as a free antigen and, thus, does not compete for antibody binding.

The Fab domain of rituximab binds to the CD20 antigen on B lymphocytes and the Fc domain can recruit immune effector functions to mediate B cell lysis. Possible mechanisms of effector-mediated cell lysis include complement-dependent cytotoxicity (CDC) resulting from C1q binding, and antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) mediated by one or more of the Fcγ receptors on the surface of granulocytes, macrophages and NK cells. Rituximab binding to CD 20 antigen on B lymphocytes has also been demonstrated to induce cell death via apoptosis.

Peripheral B cell counts declined below normal following completion of the first dose of MabThera. In patients treated for hematological malignancies, B cell recovery began within 6 months of treatment and generally returned to normal levels within 12 months after completion of therapy, although in some patients this may take longer (up to a median recovery time of 23 months post-induction therapy). In rheumatoid arthritis patients, immediate depletion of B cells in the peripheral blood was observed following two infusions of 1000 mg MabThera separated by a 14 day interval. Peripheral blood B cell counts begin to increase from week 24 and evidence for repopulation is observed in the majority of patients by week 40, whether MabThera was administered as monotherapy or in combination with methotrexate. A small proportion of patients had prolonged peripheral B cell depletion lasting 2 years or more after their last dose of MabThera. In patients with Granulomatosis with polyangiitis or Microscopic polyangiitis, the number of peripheral blood B cells decreased to <10 cells/µL after two weekly infusions of rituximab 375 mg/m^2, and remained at that level in most patients up to the 6 month timepoint. The majority of patients (81%) showed signs of B cell return, with counts >10 cells/µL by month 12, increasing to 87% of patients by month 18.

Clinical Experience in Non-Hodgkin's lymphoma and in chronic lymphocytic leukaemia

Follicular lymphoma

Monotherapy
Initial treatment, weekly for 4 doses
In the pivotal study, 166 patients with relapsed or chemoresistant low-grade or follicular B cell NHL received 375 mg/m^2 of MabThera as an intravenous infusion once weekly for four weeks. 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 histological 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. 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: histological type, bcl-2 positivity at baseline, resistance to last chemotherapy and bulky disease.

Initial treatment, weekly for 8 doses
In a multi-centre, single-arm study, 37 patients with relapsed or chemoresistant, low grade or follicular B cell NHL received 375 mg/m^2 of MabThera as intravenous infusion weekly for eight doses. The ORR was 57 % (95% Confidence interval (CI); 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
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 as intravenous 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
In a multi-centre, 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, were re-treated with 375 mg/m^2 of MabThera as intravenous infusion weekly for four doses. Three of the patients had received two courses of MabThera 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 favourably with the TTP achieved after the prior course of MabThera (12.4 months).

Initial treatment, in combination with chemotherapy
In an open-label randomised trial, a total of 322 previously untreated patients with follicular lymphoma were randomised to receive either CVP chemotherapy (cyclophosphamide 750 mg/m^2, vincristine 1.4 mg/m^2 up to a maximum of 2 mg on day 1, and prednisolone 40 mg/m^2/day on days 1 -5) every 3 weeks for 8 cycles or MabThera 375 mg/m^2 in combination with CVP (R-CVP). MabThera was administered on the first day of each treatment cycle. A total of 321 patients (162 R-CVP, 159 CVP) received therapy and were analysed for efficacy. The median follow up of patients was 53 months. R-CVP led to a significant benefit over CVP for the primary endpoint, time to treatment failure (27 months vs. 6.6 months, $p < 0.0001$, log-rank test). The proportion of patients with a tumour 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 %). Treatment with R-CVP significantly prolonged the time to disease progression or death compared to CVP, 33.6 months and 14.7 months, respectively ($p < 0.0001$, log-rank test). The median duration of response was 37.7 months in the R-CVP group and was 13.5 months in the CVP group ($p < 0.0001$, log-rank test).

The difference between the treatment groups with respect to overall survival showed a significant clinical difference ($p=0.029$, log-rank test stratified by center): survival rates at 53 months were 80.9 % for patients in the R-CVP group compared to 71.1 % for patients in the CVP group.

Results from three other randomized trials using MabThera in combination with chemotherapy regimen other than CVP (CHOP, MCP, CHVP/Interferon-α) have also demonstrated significant improvements in response rates, time-dependent parameters as well as in overall survival . Key results from all four studies are summarized in table 4.

Table 4 Summary of key results from four phase III randomized studies evaluating the benefit of MabThera with different chemotherapy regimens in follicular lymphoma

Study	Treatment, N	Median FU, months	ORR, %	CR, %	Median TTF/PFS/ EFS mo	OS rates, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Median TTP: 14.7 33.6 P<0.0001	53-months 71.1 80.9 p=0.029
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Median TTF: 2.6 years Not reached p < 0.001	18-months 90 95 p = 0.016
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Median PFS: 28.8 Not reached p < 0.0001	48-months 74 87 p = 0.0096
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	Median EFS: 36 Not reached p < 0.0001	42-months 84 91 p = 0.029

EFS – Event Free Survival
TTP – Time to progression or death
PFS – Progression-Free Survival
TTF – Time to Treatment Failure
OS rates – survival rates at the time of the analyses

Maintenance therapy

Previously untreated follicular lymphoma
In a prospective, open label, international, multi-center, phase III trial 1193 patients with previously untreated advanced follicular lymphoma received induction therapy with R-CHOP (n=881), R-CVP (n=268) or R-FCM (n=44), according to the investigators' choice. A total of 1078 patients responded to induction therapy, of which 1018 were randomized to MabThera maintenance therapy (n=505) or observation (n=513). The two treatment groups were well balanced with regards to baseline characteristics and disease status. MabThera maintenance treatment consisted of a single infusion of MabThera at 375 mg/m^2 body surface area given every 2 months until disease progression or for a maximum period of two years.

After a median observation time of 25 months from randomization, maintenance therapy with MabThera resulted in a clinically relevant and statistically significant improvement in the primary endpoint of investigator assessed progression-free survival (PFS) as compared to oberservation in patients with previously untreated follicular lymphoma (Table 5).

Significant benefit from maintenance treatment with MabThera was also seen for the secondary endpoints event-free survival (EFS), time to next anti-lymphoma treatment (TNLT) time to next chemotherapy (TNCT) and overall response rate (ORR) (Table 5). The results of the primary analysis were confirmed with longer follow-up (median observation time: 48 months), and have been added to Table 5 to show the comparison between the 25 and 48 month follow up periods.

Table 5 Maintenance phase: overview of efficacy results MabThera vs. observation after 48 months median observation time (compared with results of primary analysis based on 25 months median observation time)

	Observation N=513	**MabThera N=505**	**Log-rank P value**	**Risk reduction**
Primary Efficacy				
PFS (median)	48.4 months (NR)	NR (NR)	<0.0001 (<0.0001)	45% (50%)
Secondary Efficacy				
EFS (median)	47.6 months (37.8 months)	NR (NR)	< 0.0001 (< 0.0001)	42% (46%)
OS (median)	NR (NR)	NR (NR)	0.9298 (0.7246)	-2% (11%)
TNLT (median)	60.2 months (NR)	NR (NR)	<0.0001 (0.0003)	39% (39%)
TNCT (median)	NR (NR)	NR (NR)	(0.0006) (0.0011)	34% (40%)
ORR*	60.7% (55.0%)	79.0% (74.0%)	<0.0001# (< 0.0001)	OR=2.43 (OR =2.33)
Complete Response (CR/CRu) rate*	52.7% (47.7%)	(66.8%)	<0.0001 (< 0.0001)	OR=2.34 [(OR = 2.21)

*At end of maintenance/observation; # p values from chi-squared test
Values in parentheses correspond to 25 months median observation time (primary analysis). Values outside of parentheses correspond to 48 months median observation time (updated analysis).
PFS: progression-free survival; EFS: event-free survival; OS: overall survival; TNLT: time to next anti-lymphoma treatment; TNCT: Time to next chemotherapy treatment; ORR: overall response rate; NR: not reached at time of clinical cut-off, OR: odds ratio.

MabThera maintenance treatment provided consistent benefit in all predefined subgroups tested: gender (male, female), age (<60 years, >= 60 years), FLIPI score (<=1, 2 or >= 3), induction therapy (R-CHOP, R-CVP or R-FCM) and regardless of the quality of response to induction treatment (CR/CRu or PR). Exploratory analyses of the benefit of maintenance treatment showed a less pronounced effect in elderly patients (> 70 years of age), however sample sizes were small.

Relapsed/Refractory follicular lymphoma
In a prospective, open label, international, multi-centre, phase III trial, 465 patients with relapsed/refractory follicular lymphoma were randomised in a first step to induction therapy with either CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone; n=231) or MabThera plus CHOP (R-CHOP, n=234). The two treatment groups were well balanced with regard to baseline characteristics and disease status. A total of 334 patients achieving a complete or partial remission following induction therapy were randomised in a second step to MabThera maintenance therapy (n=167) or observation (n=167). MabThera maintenance treatment consisted of a single infusion of MabThera at 375 mg/m^2 body surface area given every 3 months until disease progression or for a maximum period of two years.

The final efficacy analysis included all patients randomized to both parts of the study. After a median observation time of 31 months for patients randomised to the induction phase, R-CHOP significantly improved the outcome of patients with relapsed/refractory follicular lymphoma when compared to CHOP (see Table 6).

Table 6 Induction phase: overview of efficacy results for CHOP vs. R-CHOP (31 months median observation time)

	CHOP	R-CHOP	p-value	Risk Reduction[1)]
Primary Efficacy				
ORR[2)]	74 %	87 %	0.0003	Na
CR[2)]	16 %	29 %	0.0005	Na
PR[2)]	58 %	58 %	0.9449	Na

[1)] Estimates were calculated by hazard ratios
[2)] Last tumour response as assessed by the investigator. The "primary" statistical test for "response" was the trend test of CR versus PR versus non-response ($p < 0.0001$)
Abbreviations: NA, not available; ORR: overall response rate; CR: complete response; PR: partial response

For patients randomized to the maintenance phase of the trial, the median observation time was 28 months from maintenance randomisation. Maintenance treatment with MabThera led to a clinically relevant and statistically significant improvement in the primary endpoint, PFS, (time from maintenance randomisation to relapse, disease progression or death) when compared to observation alone ($p< 0.0001$ log-rank test).The median PFS was 42.2 months in the MabThera maintenance arm compared to 14.3 months in the observation arm. Using a cox regression analysis, the risk of experiencing progressive disease or death was reduced by 61 % with MabThera maintenance treatment when compared to observation (95 % CI; 45 %-72 %). Kaplan-Meier estimated progression-free rates at 12 months were 78 % in the MabThera maintenance group vs. 57 % in the observation group. An analysis of overall survival confirmed the significant benefit of MabThera maintenance over observation (p=0.0039 log-rank test). MabThera maintenance treatment reduced the risk of death by 56 % (95 % CI; 22 %-75 %).

Table 7 Maintenance phase: overview of efficacy results MabThera vs. observation (28 months median observation time)

Efficacy Parameter	Kaplan-Meier Estimate of Median Time to Event (Months)			Risk Reduction
	Observation (N = 167)	MabThera (N=167)	Log-Rank p value	
Progression-free survival (PFS)	*14.3*	*42.2*	*< 0.0001*	*61 %*
Overall Survival	*NR*	*NR*	*0.0039*	*56 %*
Time to new lymphoma treatment	*20.1*	*38.8*	*< 0.0001*	*50 %*
Disease-free survival[a]	*16.5*	*53.7*	*0.0003*	*67 %*
Subgroup Analysis PFS				
CHOP	*11.6*	*37.5*	*< 0.0001*	*71 %*
R-CHOP	*22.1*	*51.9*	*0.0071*	*46 %*
CR	*14.3*	*52.8*	*0.0008*	*64 %*
PR	*14.3*	*37.8*	*< 0.0001*	*54 %*
OS				
CHOP	*NR*	*NR*	*0.0348*	*55 %*
R-CHOP	*NR*	*NR*	*0.0482*	*56 %*

NR: not reached; [a]: only applicable to patients achieving a CR

The benefit of MabThera maintenance treatment was confirmed in all subgroups analysed, regardless of induction regimen (CHOP or R-CHOP) or quality of response to induction treatment (CR or PR) (table 7). MabThera maintenance treatment significantly prolonged median PFS in patients responding

to CHOP induction therapy (median PFS 37.5 months vs. 11.6 months, p< 0.0001) as well as in those responding to R-CHOP induction (median PFS 51.9 months vs. 22.1 months, p=0.0071). Although subgroups were small, MabThera maintenance treatment provided a significant benefit in terms of overall survival for both patients responding to CHOP and patients responding to R-CHOP, although longer follow-up is required to confirm this observation.

Diffuse large B cell non-Hodgkin's lymphoma

In a randomised, 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/m^2, doxorubicin 50 mg/m^2, vincristine 1.4 mg/m^2 up to a maximum of 2 mg on day 1, and prednisolone 40 mg/m^2/day on days 1-5) every 3 weeks for eight cycles, or MabThera 375 mg/m^2 plus CHOP (R-CHOP). MabThera was administered on the first day of the treatment cycle.

The final efficacy analysis included all randomised 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 disease characteristics and disease status. The final analysis confirmed that R-CHOP treatment was associated with a clinically relevant and statistically significant improvement in 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 R-CHOP 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 60 months, confirmed the benefit of R-CHOP over CHOP treatment (p=0.0071), representing a risk reduction of 32 %.

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 patients subgroups (gender, age, age adjusted IPI, Ann Arbor stage, ECOG, β2 microglobulin, LDH, albumin, B symptoms, bulky disease, extranodal sites, bone marrow involvement), the risk ratios for event-free survival and overall survival (R-CHOP compared with CHOP) were less than 0.83 and 0.95 respectively. R-CHOP was associated with improvements in outcome for both high- and low-risk patients according to age adjusted IPI.

Clinical laboratory findings
Of 67 patients evaluated for human anti-mouse antibody (HAMA), no responses were noted. Of 356 patients evaluated for HACA, 1.1 % (4 patients) were positive.

Chronic lymphocytic leukaemia

In two open-label randomized trials, a total of 817 previously untreated patients and 552 patients with relapsed/refractory CLL were randomized to receive either FC chemotherapy (fludarabine 25 mg/m^2, cyclophosphamide 250 mg/m^2, days 1-3) every 4 weeks for 6 cycles or MabThera in combination with FC (R-FC). MabThera was administered at a dosage of 375 mg/m^2 during the first cycle one day prior to chemotherapy and at a dosage of 500 mg/m^2 on day 1 of each subsequent treatment cycle. Patients were excluded from the study in relapsed/refractory CLL if they had previously been treated with monoclonal antibodies or if they were refractory (defined as failure to achieve a partial remission for at least 6 months) to fludarabine or any nucleoside analogue. A total of 810 patients (403 R-FC, 407 FC) for the first-line study (Table 8a and Table 8b) and 552 patients (276 R-FC, 276 FC) for the relapsed/refractory study (Table 9) were analyzed for efficacy.
In the first-line study, after a median observation time of 48.1 months, the median PFS was 55 months in the R-FC group and 33 months in the FC group (p < 0.0001, log-rank test). The analysis of overall survival showed a significant benefit of R-FC treatment over FC chemotherapy alone (p = 0.0319, log-

rank test) (Table 8a). The benefit in terms of PFS was consistently observed in most patient subgroups analyzed according to disease risk at baseline (i.e. Binet stages A-C) (Table 8b).

Table 8a First-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia Overview of efficacy results for MabThera plus FC vs. FC alone - 48.1 months median observation time

Efficacy Parameter	Kaplan-Meier Estimate of Median Time to Event (Months)			Risk Reduction
	FC (N = 409)	R-FC (N=408)	Log-Rank p value	
Progression-free survival (PFS)	32.8	55.3	<0.0001	45%
Overall Survival	NR	NR	0.0319	27%
Event Free Survival	31.3	51.8	<0.0001	44%
Response rate (CR, nPR, or PR)	72.6%	85.8%	<0.0001	n.a.
CR rates	16.9%	36.0%	<0.0001	n.a.
Duration of response*	36.2	57.3	<0.0001	44%
Disease free survival (DFS)**	48.9	60.3	0.0520	31%
Time to new treatment	47.2	69.7	<0.0001	42%

Response rate and CR rates analysed using Chi-squared Test. NR: not reached; n.a.: not applicable
*: only applicable to patients achieving a CR, nPR, PR
**: only applicable to patients achieving a CR

Table 8b First-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia Hazard ratios of progression-free survival according to Binet stage (ITT) – 48.1 months median observation time

Progression-free survival (PFS)	Number of patients		Hazard Ratio (95% CI)	p-value (Wald test, not adjusted)
	FC	R-FC		
Binet stage A	22	18	0.39 (0.15; 0.98)	0.0442
Binet stage B	259	263	0.52 (0.41; 0.66)	<0.0001
Binet stage C	126	126	0.68 (0.49; 0.95)	0.0224

CI: Confidence Interval

In the relapsed/refractory study, the median progression-free survival (primary endpoint) was 30.6 months in the R-FC group and 20.6 months in the FC group (p=0.0002, log-rank test). The benefit in terms of PFS was observed in almost all patient subgroups analyzed according to disease risk at baseline. A slight but not significant improvement in overall survival was reported in the R-FC compared to the FC arm.

Table 9 Treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia - overview of efficacy results for MabThera plus FC vs. FC alone (25.3 months median observation time)

Efficacy Parameter	Kaplan-Meier Estimate of Median Time to Event (Months)			Risk Reduction
	FC (N = 276)	R-FC (N=276)	Log-Rank p value	
Progression-free survival (PFS)	*20.6*	*30.6*	*0.0002*	*35%*
Overall Survival	*51.9*	*NR*	*0.2874*	*17%*
Event Free Survival	*19.3*	*28.7*	*0.0002*	*36%*
Response rate (CR, nPR, or PR)	*58.0%*	*69.9%*	*0.0034*	*n.a.*
CR rates	*13.0%*	*24.3%*	*0.0007*	*n.a.*
*Duration of response **	*27.6*	*39.6*	*0.0252*	*31%*
*Disease free survival (DFS)***	*42.2*	*39.6*	*0.8842*	*-6%*
Time to new CLL treatment	*34.2*	*NR*	*0.0024*	*35%*

Response rate and CR rates analysed using Chi-squared Test.
*: only applicable to patients achieving a CR, nPR, PR; NR: not reached n.a. not applicable
**: only applicable to patients achieving a CR;

Results from other supportive studies using MabThera in combination with other chemotherapy regimens (including CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustine and cladribine) for the treatment of previously untreated and/or relapsed/refractory CLL patients have also demonstrated high overall response rates with benefit in terms of PFS rates, albeit with modestly higher toxicity (especially myelotoxicity). These studies support the use of MabThera with any chemotherapy.
Data in approximately 180 patients pre-treated with MabThera have demonstrated clinical benefit (including CR) and are supportive for MabThera re-treatment.

Paediatric population
The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with MabThera in all subsets of the paediatric population with follicular lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. See Section 4.2 for information on paediatric use.

Clinical Experience in rheumatoid arthritis

The efficacy and safety of MabThera in alleviating the symptoms and signs of rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to TNF-inhibitiors was demonstrated in a pivotal randomized, controlled, double-blind, multicenter study (Study 1).

Study 1 evaluated 517 patients that had experienced an inadequate response or intolerance to one or more TNF inhibitor therapies. Eligible patients had active rheumatoid arthritis, diagnosed according to the criteria of the American College of Rheumatology (ACR). MabThera was administered as two IV infusions separated by an interval of 15 days. Patients received 2 x 1000 mg intravenous infusions of MabThera or placebo in combination with MTX. All patients received concomitant 60 mg oral prednisone on days 2-7 and 30 mg on days 8-14 following the first infusion. The primary endpoint was the proportion of patients who achieved an ACR20 response at week 24. Patients were followed beyond week 24 for long term endpoints, including radiographic assessment at 56 weeks and at 104 weeks. During this time, 81% of patients, from the original placebo group received MabThera between weeks 24 and 56, under an open label extension study protocol.

Studies of MabThera in patients with early arthritis (patients without prior methotrexate treatment and patients with an inadequate response to methotrexate, but not yet treated with TNF-alpha inhibitors) have met their primary endpoints. MabThera is not indicated for these patients, since the safety data about long-term MabThera treatment are insufficient, in particular concerning the risk of development of malignancies and PML.

Disease activity outcomes
MabThera in combination with methotrexate significantly increased the proportion of patients achieving at least a 20 % improvement in ACR score compared with patients treated with methotrexate alone (Table 10). Across all development studies the treatment benefit was similar in patients independent of age, gender, body surface area, race, number of prior treatments or disease status.

Clinically and statistically significant improvement was also noted on all individual components of the ACR response (tender and swollen joint counts, patient and physician global assessment, disability index scores (HAQ), pain assessment and C-Reactive Proteins (mg/dL).

Table 10 Clinical response outcomes at primary endpoint in study 1(ITT population)

	Outcome†	Placebo+MTX	MabThera+MTX (2 x 1000 mg)
Study 1		N= 201	N= 298
	ACR20 ACR50 ACR70	36 (18%) 11 (5%) 3 (1%)	153 (51%)*** 80 (27%)*** 37 (12%)***
	EULAR Response (Good/Moderate)	44 (22%)	193 (65%)***
	Mean Change in DAS	-0.34	-1.83***

† Outcome at 24 weeks
Significant difference from placebo + MTX at the primary timepoint: ***p ≤ 0.0001

Patients treated with MabThera in combination with methotrexate had a significantly greater reduction in disease activity score (DAS28) than patients treated with methotrexate alone (Table 9). Similarly, a good to moderate European League Against Rheumatism (EULAR) response was achieved by significantly more MabThera treated patients treated with MabThera and methotrexate compared to patients treated with methotrexate alone (Table 10).

Radiographic response

Structural joint damage was assessed radiographically and expressed as change in modified Total Sharp Score (mTSS) and its components, the erosion score and joint space narrowing score.

In Study 1, conducted in patients with inadequate response or intolerance to one or more TNF inhibitor therapies, receiving MabThera in combination with methotrexate demonstrated significantly less radiographic progression than patients originally receiving methotrexate alone at 56 weeks. Of the patients originally receiving methotrexate alone, 81 % received MabTheraeither as rescue between weeks 16-24 or in the extension trial, before week 56. A higher proportion of patients receiving the original MabThera/MTX treatment also had no erosive progression over 56 weeks (Table 11).

Table 11 Radiographic outcomes at 1 year (mITT population)

	Placebo+MTX	MabThera+MTX 2 × 1000 mg
Study 1	(n = 184)	(n = 273)
Mean Change from Baseline:		
Modified Total Sharp score	2.30	1.01*
Erosion Score	1.32	0.60*
Joint Space narrowing score	0.98	0.41**
Proportion of patients with no radiographic change	46%	53%, NS
Proportion of patients with no erosive change	52%	60%, NS

150 patients originally randomized to placebo + MTX in Study 1 received at least one course of RTX + MTX by one year
* p <0.05, ** p < 0.001. Abbreviation: NS, non significant

Inhibition of the rate of progressive joint damage was also observed long term. Radiographic analysis at 2 years in study 1 demonstrated significantly reduced progression of structural joint damage in patients receiving MabThera in combination with methotrexate compared to methotrexate alone as well as a significantly higher proportion of patients with no progression of joint damage over the 2 year period.

Physical function and quality of life outcomes
Significant reductions in disability index (HAQ-DI) and fatigue (FACIT-Fatigue) scores were observed in patients treated with MabThera compared to patients treated with methotrexate alone. The proportions of MabTheratreated patients showing a minimal clinically important difference (MCID) in HAQ-DI (defined as an individual total score decrease of >0.22) was also higher than among patients receiving methotrexate alone (Table 12).

Significant improvement in health related quality of life was also demonstrated with significant improvement in both the physical health score (PHS) and mental health score (MHS) of the SF-36. Further, a significantly higher proportion of patients achieved MCIDs for these scores (Table 12).

Table 12 Physical Function and Quality of Life outcomes at week 24 in study 1

Outcome†	Placebo+MTX	MabThera+MTX *(2 x 1000 mg)*
	n=201	n=298
Mean change in HAQ-DI	0.1	-0.4***
% HAQ-DI MCID	20%	51%
Mean change in FACIT-T	-0.5	-9.1***
	n=197	n=294
Mean Change in SF-36 PHS	0.9	5.8***
% SF-36 PHS MCID	13%	48%***
Mean Change in SF-36 MHS	1.3	4.7**
% SF-36 MHS MCID	20%	38%*

† Outcome at 24 weeks
Significant difference from placebo at the primary time point: * p < 0.05, **p < 0.001 ***p ≤ 0.0001
MCID HAQ-DI ≥0.22, MCID SF-36 PHS >5.42, MCID SF-36 MHS >6.33

Efficacy in autoantibody (RF and or anti-CCP) seropositive patients
Patients seropositive to Rheumatoid Factor (RF) and/or anti- Cyclic Citrullinated Peptide (anti-CCP) who were treated with MabThera in combination with methotrexate showed an enhanced response compared to patients negative to both.

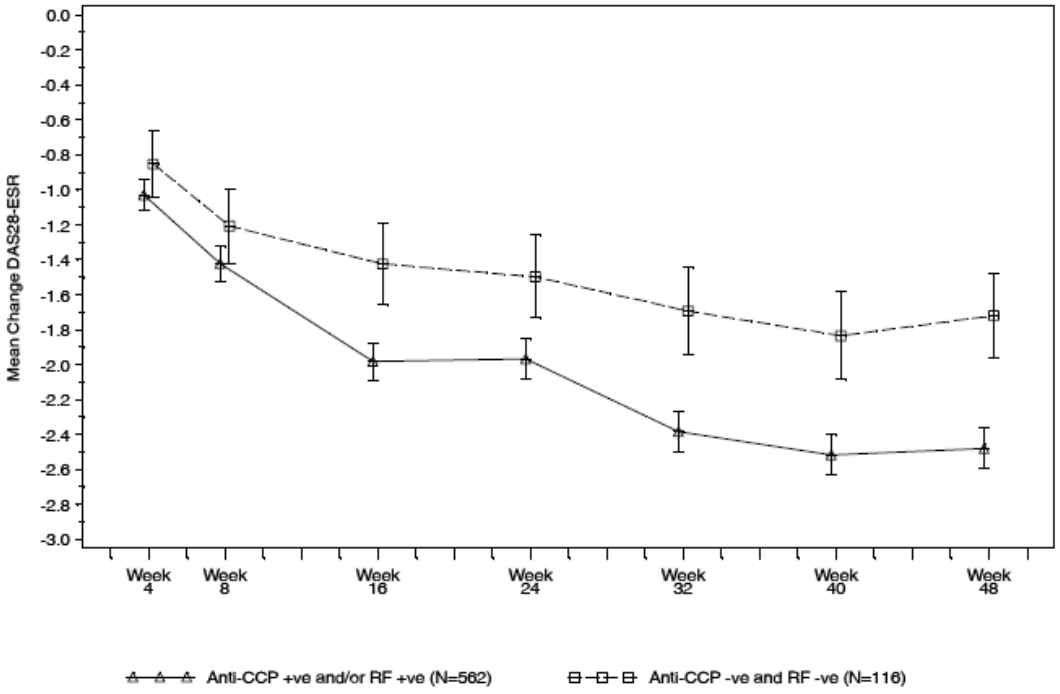
Efficacy outcomes in MabThera treated patients were analysed based on autoantibody status prior to commencing treatment. At Week 24, patients who were seropositive to RF and/or anti-CCP at baseline had a significantly increased probability of achieving ACR20 and 50 responses compared to seronegative patients (p=0.0312 and p=0.0096) (Table 13). These findings were replicated at Week 48, where autoantibody seropositivity also significantly increased the probability of achieving ACR70. At week 48 seropositive patients were 2-3 times more likely to achieve ACR responses compared to seronegative patients. Seropositive patients also had a significantly greater decrease in DAS28-ESR compared to seronegative patients (Figure 1).

Table 13 Summary of efficacy by baseline autoantibody status

	Week 24		Week 48	
	Seropositive (n=514)	**Seronegative (n=106)**	**Seropositive (n=506)**	**Seronegative (n=101)**
ACR20 (%)	62.3*	50.9	71. 1*	51.5
ACR50 (%)	32.7*	19.8	44.9**	22.8
ACR70 (%)	12.1	5.7	20.9*	6.9
EULAR Response (%)	74.8*	62.9	84.3*	72.3
Mean change DAS28-ESR	-1.97**	-1.50	-2.48***	-1.72

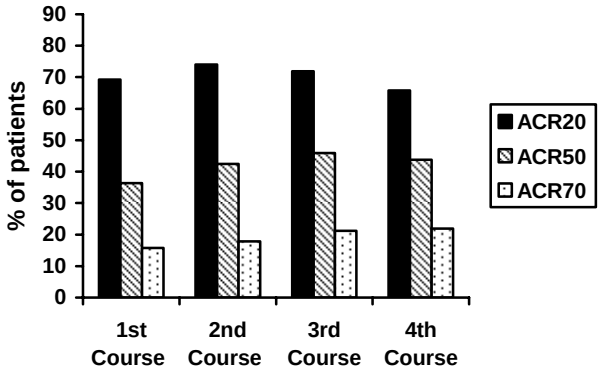
Significance levels were defined as ** $p<0.05$, ** $p<0.001$, *** $p<0.0001$.*

Figure 1: Change from baseline of DAS28-ESR by baseline autoantibody status



Long-term efficacy with multiple course therapy
Treatment with MabThera in combination with methotrexate over multiple courses resulted in sustained improvements in the clinical signs and symptoms of RA, as indicated by ACR, DAS28-ESR and EULAR responses which was evident in all patient populations studied (Figure 2). Sustained improvement in physical function as indicated by the HAQ-DI score and the proportion of patients achieving MCID for HAQ-DI were observed.

Figure 2: ACR responses for 4 treatment courses (24 weeks after each course (within patient, within visit) in patients with an inadequate response to TNF-inhibitors (n=146)



Clinical laboratory finding
A total of 392/3095 (12.7%) patients with rheumatoid arthritis tested positive for HACA in clinical studies following therapy with MabThera. The emergence of HACA was not associated with clinical deterioration or with an increased risk of reactions to subsequent infusions in the majority of patients. The presence of HACA may be associated with worsening of infusion or allergic reactions after the second infusion of subsequent courses.

Paediatric population
The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with MabTherain all subsets of the paediatric population with autoimmune arthritis. See Section 4.2 for information on paediatric use.

Clinical Experience in Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and Microscopic polyangiitis

A total of 197 patients aged 15 years or older with severely, active Granulomatosis with polyangiitis (75%) and Microscopic polyangiitis (24%) were enrolled and treated in an active-comparator, randomized, double-blind, multicenter, non-inferiority study.

Patients were randomized in a 1:1 ratio to receive either oral cyclophosphamide daily (2mg/kg/day) for 3-6 months or MabThera (375 mg/m^2) once weekly for 4 weeks. All patients in the cyclophosphamide arm received azathioprine maintenance therapy in during follow-up. Patients in both arms received 1000mg of pulse intravenous (IV) methylprednisolone (or another equivalent-dose glucocorticoid) per day for 1 to 3 days, followed by oral prednisone (1 mg/kg/day, not exceeding 80 mg/day). Prednisone tapering was to be completed by 6 months from the start of study treatment.

The primary outcome measure was achievement of complete remission at 6 months defined as a Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis (BVAS/WG) of 0, and off glucocorticoid therapy. The prespecified non-inferiority margin for the treatment difference was 20%. The study demonstrated non-inferiority of MabThera to cyclophosphamide for complete remission (CR) at 6 months (Table 14).

Efficacy was observed both for patients with newly diagnosed disease and for patients with relapsing disease (Table 15).

Table 14 Percentage of Patients Who Achieved Complete Remission at 6 Months (Intent-to-Treat Population*)

	MabThera (n = 99)	Cyclophosphamide (n = 98)	Treatment Difference (MabThera-Cyclophosphamide)
Rate	63.6%	53.1%	10.6% 95.1%[b] CI (–3.2%, 24.3%) [a]

– CI = confidence interval.
– * Worst case imputation
[a] Non-inferiority was demonstrated since the lower bound (– 3.2%) was higher than the pre-determined non-inferiority margin (– 20%).
[b] The 95.1% confidence level reflects an additional 0.001 alpha to account for an interim efficacy analysis.

Table 15 Complete remission at 6-months by disease status

	MabThera	Cyclophosphamide	Difference (CI 95%)
All patients	n=99	n=98	
Newly diagnosed	n=48	n=48	
Relapsing	n=51	n=50	
Complete remission			
All Patients	63.6%	53.1%	10.6% (-3.2, 24.3)
Newly diagnosed	60.4%	64.6%	– 4.2% (– 23.6, 15.3)
Relapsing	66.7%	42.0%	24.7% (5.8, 43.6)

Worst case imputation is applied for patients with missing data

Complete Remission at 12 and 18 months

In the MabThera group, 48% of patients achieved CR at 12 months, and 39% of patients achieved CR at 18 months. In patients treated with cyclophosphamide (followed by azathioprine for maintenance of complete remission), 39% of patients achieved CR at 12 months, and 33% of patients achieved CR at 18 months. From month 12 to month 18, 8 relapses were observed in the MabThera group compared with four in the cyclophosphamide group.

Retreatment with MabThera

Based upon investigator judgment, 15 patients received a second course of MabThera therapy for treatment of relapse of disease activity which occurred between 6 and 18 months after the first course

of MabThera. The limited data from the present study preclude any conclusions regarding the efficacy of subsequent courses of MabThera in patients with Granulomatosis with polyangiitis and Microscopic polyangiitis.

Continued immunosuppressive therapy may be especially appropriate in patients at risk for relapses (i.e. with history of earlier relapses and Granulomatosis with polyangiitis, or patients with reconstitution of B-lymphocytes in addition to PR3-ANCA at monitoring). When remission with MabThera has been achieved, continued immunosuppressive therapy may be considered to prevent relapse. The efficacy and safety of MabThera in maintenance therapy has not been established.

Laboratory Evaluations

A total of 23/99 (23%) MabThera-treated patients in the study tested positive for HACA by 18 months. None of the 99 MabThera-treated patients were HACA positive at screening. The clinical relevance of HACA formation in MabThera-treated patients is unclear.

5.2 Pharmacokinetic properties

Non-Hodgkin's lymphoma

Based on a population pharmacokinetic analysis in 298 NHL patients who received single or multiple infusions of MabTheraas a single agent or in combination with CHOP therapy (applied MabTheradoses ranged from 100 to 500 mg/m^2), the typical population estimates of nonspecific clearance (CL_1), specific clearance (CL_2) likely contributed by B cells or tumor burden, and central compartment volume of distribution (V_1) were 0.14 l/day, 0.59 l/day, and 2.7 l, respectively. The estimated median terminal elimination half-life of MabThera was 22 days (range, 6.1 to 52 days). Baseline CD19-positive cell counts and size of measurable tumor lesions contributed to some of the variability in CL_2 of MabTherain data from 161 patients given 375 mg/m^2 as an intravenous infusion for 4 weekly doses. Patients with higher CD19-positive cell counts or tumor lesions had a higher CL_2. However, a large component of inter-individual variability remained for CL_2 after correction for CD19-positive cell counts and tumor lesion size. V_1 varied by body surface area (BSA) and CHOP therapy. This variability in V_1 (27.1% and 19.0%) contributed by the range in BSA (1.53 to 2.32 m^2) and concurrent CHOP therapy, respectively, were relatively small. Age, gender and WHO performance status had no effect on the pharmacokinetics ofMabThera. This analysis suggests that dose adjustment of MabTherawith any of the tested covariates is not expected to result in a meaningful reduction in its pharmacokinetic variability.

MabThera, administered as an intravenous infusion at a dose of 375 mg/m^2 at weekly intervals for 4 doses to 203 patients with NHL naive toMabThera, yielded a mean C_{max} following the fourth infusion of 486 µg/ml (range, 77.5 to 996.6 µg/ml). Rituximab was detectable in the serum of patients 3 – 6 months after completion of last treatment.

Upon administration of MabTheraat a dose of 375 mg/m^2 as an intravenous infusion at weekly intervals for 8 doses to 37 patients with NHL, the mean C_{max} increased with each successive infusion, spanning from a mean of 243 µg/ml (range, 16 – 582 µg/ml) after the first infusion to 550 µg/ml (range, 171 – 1177 µg/ml) after the eighth infusion.

The pharmacokinetic profile of MabTherawhen administered as 6 infusions of 375 mg/m^2 in combination with 6 cycles of CHOP chemotherapy was similar to that seen with MabThera alone.

Chronic lymphocytic leukaemia

MabThera was administered as an IV infusion at a first-cycle dose of 375 mg/m^2 increased to 500 mg/m^2 each cycle for 5 doses in combination with fludarabine and cyclophosphamide in CLL patients. The mean C_{max} (N=15) was 408 µg/ml (range, 97 – 764 µg/ml) after the fifth 500 mg/ m^2 infusion and the mean terminal half-life was 32 days (range, 14 – 62 days).

Rheumatoid arthritis

Following two intravenous infusions of MabTheraat a dose of 1000 mg, two weeks apart, the mean terminal half-life was 20.8 days (range, 8.58 to 35.9 days), mean systemic clearance was 0.23 l/day (range, 0.091 to 0.67 l/day), and mean steady-state distribution volume was 4.6 l (range, 1.7 to 7.51 l). Population pharmacokinetic analysis of the same data gave similar mean values for systemic clearance and half-life, 0.26 l/day and 20.4 days, respectively. Population pharmacokinetic analysis revealed that BSA and gender were the most significant covariates to explain inter-individual variability in pharmacokinetic parameters. After adjusting for BSA, male subjects had a larger volume of distribution and a faster clearance than female subjects. The gender- related pharmacokinetic differences are not considered to be clinically relevant and dose adjustment is not required. No pharmacokinetic data are available in patients with hepatic or renal impairment.

The pharmacokinetics of rituximab were assessed following two IV doses of 500 mg and 1000 mg on Days 1 and 15 in four studies. In all these studies, rituximab pharmacokinetics were dose proportional over the limited dose range studied. Mean C_{max} for serum rituximab following first infusion ranged from 157 to 171 μg/ml for 2 x 500 mg dose and ranged from 298 to 341 μg/ml for 2 x 1000 mg dose. Following second infusion, mean C_{max} ranged from 183 to 198 μg/ml for the 2 × 500 mg dose and ranged from 355 to 404 μg/ml for the 2 × 1000 mg dose. Mean terminal elimination half-life ranged from 15 to 16 days for the 2 x 500 mg dose group and 17 to 21 days for the 2 × 1000 mg dose group. Mean C_{max} was 16 to 19% higher following second infusion compared to the first infusion for both doses.

The pharmacokinetics of rituximab were assessed following two IV doses of 500 mg and 1000 mg upon re-treatment in the second course. Mean C_{max} for serum rituximab following first infusion was 170 to 175 μg/ml for 2 x 500 mg dose and 317 to 370 μg/ml for 2 x 1000 mg dose. C_{max} following second infusion, was 207 μg/ml for the 2 x 500 mg dose and ranged from 377 to 386 μg/ml for the 2 x 1000 mg dose. Mean terminal elimination half-life after the second infusion, following the second course, was 19 days for 2 x 500 mg dose and ranged from 21 to 22 days for the 2 x 1000 mg dose. PK parameters for rituximab were comparable over the two treatment courses.

The pharmacokinetic (PK) parameters in the anti-TNF inadequate responder population, following the same dosage regimen (2 x 1000 mg, iv, 2 weeks apart), were similar with a mean maximum serum concentration of 369 μg/ml and a mean terminal half-life of 19.2 days.

Granulomatosis with polyangiitis and Microscopic polyangiitis

Based on the population pharmacokinetic analysis of data in 97 patients with Granulomatosis with polyangiitis and Microscopic polyangiitis who received 375 mg/m^2 rituximab once weekly for four doses, the estimated median terminal elimination half-life was 23 days (range, 9 to 49 days). Rituximab mean clearance and volume of distribution were 0.313 L/day (range, 0.116 to 0.726 L/day) and 4.50 L (range 2.25 to 7.39 L) respectively. The PK parameters of rituximab in these patients appear similar to what has been observed in rheumatoid arthritis patients.

5.3 Preclinical safety data

Rituximab has shown to be highly specific to the CD20 antigen on B cells. Toxicity studies in cynomolgus monkeys have shown no other effect than the expected pharmacological depletion of B cells in peripheral blood and in lymphoid tissue.

Developmental toxicity studies have been performed in cynomolgus monkeys at dosages up to 100 mg/kg (treatment on gestation days 20-50) and have revealed no evidence of toxicity to the foetus due to rituximab. However, dose-dependent pharmacologic depletion of B cells in the lymphoid organs of the foetuses was observed, which persisted post natally and was accompanied by a decrease in IgG level in the newborn animals affected. B cell counts returned to normal in these animals within 6 months of birth and did not compromise the reaction to immunization.

No long-term animal studies have been performed to establish the carcinogenic potential of rituximab, or to determine its effects on fertility in males or females. Standard tests to investigate mutagenicity have not been carried out, since such tests are not relevant for this molecule. However, due to its character it is unlikely that rituximab has any mutagenic potential.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium citrate
Polysorbate 80
Sodium chloride
Sodium hydroxide
Hydrochloric acid
Water for injections

6.2 Incompatibilities

No incompatibilities between MabThera and polyvinyl chloride or polyethylene bags or infusion sets have been observed.

6.3 Shelf life

30 months

The prepared infusion solution of MabThera is physically and chemically stable for 24 hours at 2 °C - 8 °C and subsequently 12 hours at room temperature.

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.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C). Keep the container in the outer carton in order to protect from light.

For storage conditions after dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Clear Type I glass vials with butyl rubber stopper containing 100 mg of rituximab in 10 ml. Packs of 2 vials.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

MabThera is provided in sterile, preservative-free, non-pyrogenic, single use vials.

Aseptically withdraw the necessary amount of MabThera, and dilute to a calculated concentration of 1 to 4 mg/ml rituximab into an infusion bag containing sterile, pyrogen-free sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection or 5% D-Glucose in water. For mixing the solution, gently invert the bag in order to avoid foaming. Care must be taken to ensure the sterility of prepared solutions. Since the medicinal product does not contain any anti-microbial preservative or bacteriostatic agents, aseptic

technique must be observed. Parenteral medicinal products should be inspected visually for particulate matter and discolouration prior to administration.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/98/067/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 2 June 1998
Date of latest renewal: 2 June 2008

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency (EMA) http://www.ema.europa.eu/

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

MabThera 500 mg concentrate for solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each ml contains 10 mg of rituximab.

Each single-use vial containing 500 mg of Rituximab.

Rituximab is a genetically engineered chimeric mouse/human monoclonal antibody representing a glycosylated immunoglobulin with human IgG1 constant regions and murine light-chain and heavy-chain variable region sequences. The antibody is produced by mammalian (Chinese hamster ovary) cell suspension culture and purified by affinity chromatography and ion exchange, including specific viral inactivation and removal procedures.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Concentrate for solution for infusion.

Clear, colourless liquid.

4. CLINICAL PARTICULARS

MabThera is indicated in adults for the following indications:

4.1 Therapeutic indications

Non-Hodgkin's lymphoma (NHL)

MabThera is indicated for the treatment of previously untreated patients with stage III-IV follicular lymphoma in combination with chemotherapy.

MabThera maintenance therapy is indicated for the treatment of follicular lymphoma patients responding to induction therapy.

MabThera monotherapy is indicated for treatment of patients with stage III-IV follicular lymphoma who are chemoresistant or are in their second or subsequent relapse after chemotherapy.

MabThera is indicated for the treatment of patients with CD20 positive diffuse large B cell non-Hodgkin's lymphoma in combination with CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone) chemotherapy.

Chronic lymphocytic leukaemia (CLL)

MabThera in combination with chemotherapy is indicated for the treatment of patients with previously untreated and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia. Only limited data are available on efficacy and safety for patients previously treated with monoclonal antibodies including MabThera or patients refractory to previous MabThera plus chemotherapy.

See section 5.1 for further information.

Rheumatoid arthritis

MabThera in combination with methotrexate is indicated for the treatment of adult patients with severe active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response or intolerance to other disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARD) including one or more tumour necrosis factor (TNF) inhibitor therapies.

MabThera has been shown to reduce the rate of progression of joint damage as measured by x-ray and to improve physical function, when given in combination with methotrexate.

Granulomatosis with polyangiitis and Microscopic polyangiitis

MabThera, in combination with glucocorticoids, is indicated for the induction of remission in adult patients with severe, active Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) (GPA) and Microscopic polyangiitis (MPA).

4.2 Posology and method of administration

MabThera infusions should be administered under the close supervision of an experienced physician, and in an environment where full resuscitation facilities are immediately available.

Posology

Non-Hodgkin's lymphoma

Dosage adjustments during treatment
No dose reductions of MabThera are recommended. When MabThera is given in combination with chemotherapy, standard dose reductions for the chemotherapeutic medicinal products should be applied.

Follicular non-Hodgkin's lymphoma

Combination therapy
The recommended dose of MabThera in combination with chemotherapy for induction treatment of previously untreated or relapsed/ refractory patients with follicular lymphoma is: 375 mg/m^2 body surface area per cycle, for up to 8 cycles.
MabThera should be administered on day 1 of each chemotherapy cycle, after intravenous administration of the glucocorticoid component of the chemotherapy if applicable.

Maintenance therapy
*Previously untreated follicular lymphoma*The recommended dose of MabThera used as a maintenance treatment for patients with previously untreated follicular lymphoma who have responded to induction treatment is: 375 mg/m^2 body surface area once every 2 months (starting 2 months after the last dose of induction therapy) until disease progression or for a maximum period of two years.

Relapsed/refractory follicular lymphoma
The recommended dose of MabThera used as a maintenance treatment for patients with relapsed/refractory follicular lymphoma who have responded to induction treatment is: 375 mg/m^2 body surface area once every 3 months (starting 3 months after the last dose of induction therapy) until disease progression or for a maximum period of two years.

Monotherapy
Relapsed/refractory follicular lymphoma
The recommended dose of MabThera monotherapy used as induction treatment for adult patients with stage III-IV follicular lymphoma who are chemoresistant or are in their second or subsequent relapse after chemotherapy is: 375 mg/m^2 body surface area, administered as an intravenous infusion once weekly for four weeks.

For retreatment with MabThera monotherapy for patients who have responded to previous treatment with MabThera monotherapy for relapsed/refractory follicular lymphoma, the recommended dose is: 375 mg/m^2 body surface area, administered as an intravenous infusion once weekly for four weeks (see section 5.1).

Diffuse large B cell non-Hodgkin's lymphoma
MabThera should be used in combination with CHOP chemotherapy. The recommended dosage is 375 mg/m^2 body surface area, administered on day 1 of each chemotherapy cycle for 8 cycles after intravenous infusion of the glucocorticoid component of CHOP. Safety and efficacy of MabThera have not been established in combination with other chemotherapies in diffuse large B cell non-Hodgkin's lymphoma.

Chronic lymphocytic leukaemia

Prophylaxis with adequate hydration and administration of uricostatics starting 48 hours prior to start of therapy is recommended for CLL patients to reduce the risk of tumour lysis syndrome. For CLL patients whose lymphocyte counts are > 25 x 10^9/L it is recommended to administer prednisone/prednisolone 100 mg intravenous shortly before infusion with MabThera to decrease the rate and severity of acute infusion reactions and/or cytokine release syndrome.

The recommended dosage of MabThera in combination with chemotherapy for previously untreated and relapsed/refractory patients is 375 mg/m^2 body surface area administered on day 0 of the first treatment cycle followed by 500 mg/m^2 body surface area administered on day 1 of each subsequent cycle for 6 cycles in total. The chemotherapy should be given after MabThera infusion.

Rheumatoid arthritis

Patients treated with MabThera must be given the patient alert card with each infusion (see Annex IIIA – Labelling).

A course of MabThera consists of two 1000 mg intravenous infusions. The recommended dosage of MabThera is 1000 mg by intravenous infusion followed by a second 1000 mg intravenous infusion two weeks later.

Patients should receive treatment with 100 mg intravenous methylprednisolone to be completed 30 minutes prior to MabThera infusions to decrease the incidence and severity of infusion related reactions. Premedication consisting of an analgesic/anti-pyretic (e.g. paracetamol) and an anti-histaminic drug (e.g. diphenhydramine) should always be administered before each infusion of MabThera (see section 4.4).

The need for further courses should be evaluated 24 weeks following the previous course. Retreatment should be given at that time if residual disease activity remains, otherwise retreatment should be delayed until disease activity returns.

Available data suggest that clinical response is usually achieved within 16 – 24 weeks of an initial treatment course. Continued therapy should be carefully reconsidered in patients who show no evidence of therapeutic benefit within this time period.

First infusion of each course
The recommended initial rate for infusion is 50 mg/hr; after the first 30 minutes, it can be escalated in 50 mg/hr increments every 30 minutes, to a maximum of 400 mg/hr.

Second infusion of each course
Subsequent doses of MabThera can be infused at an initial rate of 100 mg/hr, and increased by 100 mg/hr increments at 30 minute intervals, to a maximum of 400 mg/hr.

Granulomatosis with polyangiitis and Microscopic polyangiitis

Patients treated with MabThera must be given the patient alert card with each infusion (see Annex IIIA – Labelling).

Premedication consisting of an analgesic/anti-pyretic (*e.g. paracetamol*) and an anti-histaminic drug (*e.g. diphenhydramine*) should always be administered before each MabThera infusion.

The recommended dosage of MabThera for induction of remission therapy of Granulomatosis with polyangiitis and Microscopic polyangiitis is 375 mg/m2 body surface area, administered as an intravenous infusion once weekly for 4 weeks (four infusions in total).

Methylprednisolone given intravenously for 1 to 3 days at a dose of 1000 mg per day is recommended prior to the first infusion of MabThera (the last dose of methylprednisolone may be given on the same day as the first infusion of MabThera). This should be followed by oral prednisone 1 mg/kg/day (not to exceed 80mg/day, and tapered as rapidly as possible based on clinical need) during and after MabThera treatment.

First infusion: The recommended initial infusion rate for MabThera 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.

Subsequent infusions (number 2 to 4): Subsequent infusions of MabThera 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.

Pneumocystis jiroveci pneumonia (PCP) prophylaxis is recommended for patients with Granulomatosis with polyangiitis or Microscipic polyangiitis during and following MabThera treatment, as appropriate.

Special populations

Paediatric population
The safety and efficacy of MabThera in children has not been established.

Elderly
No dose adjustment is required in elderly patients (aged >65 years).

Method of administration

Premedication consisting of an anti-pyretic and an antihistaminic, e.g. paracetamol and diphenhydramine, should always be administered before each infusion of MabThera.

In Rheumatoid Arthritis, premedication with glucocorticoids should also be administered in order to reduce the frequency and severity of infusion-related reactions.

Premedication with glucocorticoids should be considered if MabThera is not given in combination with glucocorticoid-containing chemotherapy for treatment of non-Hodgkin’s lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia.

First infusion
The recommended initial rate for infusion is 50 mg/hr; after the first 30 minutes, it can be escalated in 50 mg/hr increments every 30 minutes, to a maximum of 400 mg/hr.

Subsequent infusions
Subsequent doses of MabThera can be infused at an initial rate of 100 mg/hr, and increased by 100 mg/hr increments at 30 minute intervals, to a maximum of 400 mg/hr.

The prepared MabThera solution should be administered as an intravenous infusion through a dedicated line. It should not be administered as an intravenous push or bolus.

Patients should be closely monitored for the onset of cytokine release syndrome (see section 4.4). Patients who develop evidence of severe reactions, especially severe dyspnoea, bronchospasm or hypoxia should have the infusion interrupted immediately. Patients with non-Hodgkin's lymphoma should then be evaluated for evidence of tumour lysis syndrome including appropriate laboratory tests and, for pulmonary infiltration, with a chest x-ray. In all patients, the infusion should not be restarted until complete resolution of all symptoms, and normalisation of laboratory values and chest x-ray findings. At this time, the infusion can be initially resumed at not more than one-half the previous rate. If the same severe adverse reactions occur for a second time, the decision to stop the treatment should be seriously considered on a case by case basis.

Mild or moderate infusion-related reactions (section 4.8) usually respond to a reduction in the rate of infusion. The infusion rate may be increased upon improvement of symptoms.

4.3 Contraindications

Contraindications for use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 or to murine proteins.

Active, severe infections (see section 4.4).

Patients in a severely immunocompromised state

Contraindications for use in Rheumatoid arthritis, Granulomatosis with polyangiitis and Microsccopic polyangiitis

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 or to murine proteins.

Active, severe infections (see section 4.4).

Patients in a severely immunocompromised state

Severe heart failure (New York Heart Association Class IV) or severe, uncontrolled cardiac disease (see section 4.4 regarding other cardiovascular diseases).

4.4 Special warnings and precautions for use

In order to improve traceability of biological medicinal products, the tradename of the administered product should be clearly recorded (or stated) in the patient file.

Progressive multifocal leukoencephalopathy

All patients treated with MabThera for rheumatoid arthritis, Granulomatosis with polyangiitis and Microsccopic polyangiitis must be given the patient alert card with each infusion (see end of Annex IIIA - Labelling). The alert card contains important safety information for patients regarding potential increased risk of infections, including progressive multifocal leukoencephalopathy (PML).

Very rare cases of fatal PML have been reported following the use of MabThera. Patients must be monitored at regular intervals for any new or worsening neurological symptoms or signs that may be suggestive of PML. If PML is suspected, further dosing must be suspended until PML has been excluded. The clinician should evaluate the patient to determine if the symptoms are indicative of

neurological dysfunction, and if so, whether these symptoms are possibly suggestive of PML. Consultation with a Neurologist should be considered as clinically indicated.

If any doubt exists, further evaluation, including MRI scan preferably with contrast, CSF testing for JC Viral DNA and repeat neurological assessments, should be considered.

The physician should be particularly alert to symptoms suggestive of PML that the patient may not notice (e.g. cognitive, neurological or psychiatric symptoms). Patients should also be advised to inform their partner or caregivers about their treatment, since they may notice symptoms that the patient is not aware of.

If a patient develops PML the dosing of MabThera must be permanently discontinued.

Following reconstitution of the immune system in immunocompromised patients with PML, stabilisation or improved outcome has been seen. It remains unknown if early detection of PML and suspension of MabThera therapy may lead to similar stabilisation or improved outcome.

Non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia

Infusion reactions
Patients with a high tumour burden or with a high number ($\geq 25 \times 10^9$/l) of circulating malignant cells such as patients with CLL, who may be at higher risk of especially severe cytokine release syndrome, should only be treated with extreme caution. 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 or a split dosing over two days during the first cycle and any subsequent cycles if the lymphocyte count is still $>25 \times 10^9$/L.

Severe cytokine release syndrome is characterised by severe dyspnea, often accompanied by bronchospasm and hypoxia, in addition to fever, chills, rigors, urticaria, and angioedema. This syndrome may be associated with some features of ***tumour lysis syndrome*** such as hyperuricaemia, hyperkalaemia, hypocalcaemia, hyperphosphatemia, acute renal failure, elevated lactate dehydrogenase (LDH) and may be associated with acute respiratory failure and death. The acute respiratory failure may be accompanied by events such as pulmonary interstitial infiltration or oedema, visible on a chest x-ray. The syndrome frequently manifests itself within one or two hours of initiating the first infusion. Patients with a history of pulmonary insufficiency or those with pulmonary tumour infiltration may be at greater risk of poor outcome and should be treated with increased caution. Patients who develop severe cytokine release syndrome should have their infusion interrupted immediately (see section 4.2) and should receive aggressive symptomatic treatment. Since initial improvement of clinical symptoms may be followed by deterioration, these patients should be closely monitored until tumour lysis syndrome and pulmonary infiltration have been resolved or ruled out. Further treatment of patients after complete resolution of signs and symptoms has rarely resulted in repeated severe cytokine release syndrome.

Infusion related adverse reactions of all kinds have been observed in 77% of patients treated with MabThera (including cytokine release syndrome accompanied by hypotension and bronchospasm in 10 % of patients) see section 4.8. These symptoms are usually reversible with interruption of MabThera infusion and administration of an anti-pyretic, an antihistaminic, and, occasionally, oxygen, intravenous saline or bronchodilators, and glucocorticoids if required. Please see cytokine release syndrome above for severe reactions.

Anaphylactic and other hypersensitivity reactions have been reported following the intravenous administration of proteins to patients. In contrast to cytokine release syndrome, true hypersensitivity reactions typically occur within minutes after starting infusion. Medicinal products for the treatment of hypersensitivity reactions, e.g., epinephrine (adrenaline), antihistamines and glucocorticoids, should be available for immediate use in the event of an allergic reaction during administration of MabThera. Clinical manifestations of anaphylaxis may appear similar to clinical manifestations of the cytokine

release syndrome (described above). Reactions attributed to hypersensitivity have been reported less frequently than those attributed to cytokine release.

Additional reactions reported in some cases were myocardial infarction, atrial fibrillation, pulmonary edema and acute reversible thrombocytopenia.

Since hypotension may occur during MabThera infusion, consideration should be given to withholding anti-hypertensive medicines 12 hours prior to the MabThera infusion.

Cardiac disorders
Angina pectoris, cardiac arrhythmias such as atrial flutter and fibrillation, heart failure and/or myocardial infarction have occurred in patients treated with MabThera. Therefore patients with a history of cardiac disease and/or cardiotoxic chemotherapy should be monitored closely.

Haematological toxicities
Although MabThera is not myelosuppressive in monotherapy, caution should be exercised when considering treatment of patients with neutrophils < 1.5 x 10^9/l and/or platelet counts < 75 x 10^9/l as clinical experience in this population is limited. MabThera has been used in 21 patients who underwent autologous bone marrow transplantation and other risk groups with a presumable reduced bone marrow function without inducing myelotoxicity.

Regular full blood counts, including neutrophil and platelet counts, should be performed during MabThera therapy.

Infections
Serious infections, including fatalities, can occur during therapy with MabThera (see section 4.8). MabThera should not be administered to patients with an active, severe infection (e.g. tuberculosis, sepsis and opportunistic infections, see section 4.3).
Physicians should exercise caution when considering the use of MabThera in patients with a history of recurring or chronic infections or with underlying conditions which may further predispose patients to serious infection (see section 4.8).

Cases of hepatitis B reactivation have been reported in subjects receiving MabThera including fulminant hepatitis with fatal outcome. The majority of these subjects were also exposed to cytotoxic chemotherapy. Limited information from one study in relapsed/refractory CLL patients suggests that MabThera treatment may also worsen the outcome of primary hepatitis B infections. Hepatitis B virus (HBV) screening should always be performed in patients at risk of infection with HBV before initiation of treatment with MabThera. Carriers of hepatitis B and patients with a history of hepatitis B should be closely monitored for clinical and laboratory signs of active HBV infection during and for several months (up to seven) following MabThera therapy.

Very rare cases of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) have been reported during post-marketing use of MabThera in NHL and CLL (see section 4.8). The majority of patients had received MabTherain combination with chemotherapy or as part of a hematopoietic stem cell transplant.

Immunizations
The safety of immunization with live viral vaccines, following MabThera therapy has not been studied for NHL and CLL patients and vaccination with live virus vaccines is not recommended. Patients treated with MabThera may receive non-live vaccinations. However with non-live vaccines response rates may be reduced. In a non-randomized study, patients with relapsed low-grade NHL who received MabThera monotherapy when compared to healthy untreated controls had a lower rate of response to vaccination with tetanus recall antigen (16% vs. 81%) and Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) neoantigen (4% vs. 76% when assessed for >2-fold increase in antibody titer). For CLL patients similar results are assumable considering similarities between both diseases but that has not been investigated in clinical trials.

Mean pre-therapeutic antibody titers against a panel of antigens (Streptococcus pneumoniae, influenza A, mumps, rubella, varicella) were maintained for at least 6 months after treatment with MabThera.

Skin reactions:
Severe skin reactions such as Toxic Epidermal Necrolysis (Lyell's Syndrome) and Stevens-Johnson Syndrome, some with fatal outcome, have been reported (see section 4.8). In case of such an event, treatment should be permanently discontinued.

Rheumatoid arthritis, , Granulomatosis with polyangiitis and Microsccopic polyangiitis

Methotrexate (MTX) naïve populations with Rheumatoid arthriitis
The use of MabThera is not recommended in MTX-naïve patients since a favourable benefit risk relationship has not been established.

Infusion related reactions
MabThera is associated with infusion related reactions (IRR), which may be related to release of cytokines and/or other chemical mediators. Premedication consisting of an analgesic/anti-pyretic drug and an anti-histaminic drug, should always be administered before each infusion of MabThera. In Reumatoid arthritis premedication with glucocorticoids should also be administered before each infusion of MabThera in order to reduce the frequency and severity of infusion-related reactions (see section 4.2 and section 4.8).

Severe infusion-related reactions with fatal outcome have been reported in Rheumatoid arthritis patients in the post-marketing setting. In rheumatoid arthritis most infusion-related events reported in clinical trials were mild to moderate in severity. The most common symptoms were allergic reactions like headache, pruritus, throat irritation, flushing, rash, urticaria, hypertension, and pyrexia. In general, the proportion of patients experiencing any infusion reaction was higher following the first infusion than following the second infusion of any treatment course. The incidence of IRR decreased with subsequent courses (see section 4.8). The reactions reported were usually reversible with a reduction in rate, or interruption, of MabThera infusion and administration of an anti-pyretic, an antihistamine, and, occasionally, oxygen, intravenous saline or bronchodilators, and glucocorticoids if required. Closely monitor patients with pre-existing cardiac conditions and those who experienced prior cardiopulmonary adverse reactions. Depending on the severity of the infusion-related reaction and the required interventions, temporarily or permanently discontinue MabThera. 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.

Medicinal products for the treatment of hypersensitivity reactions, e.g., epinephrine (adrenaline), antihistamines and glucocorticoids, should be available for immediate use in the event of an allergic reaction during administration of MabThera.

There are no data on the safety of MabThera in patients with moderate heart failure (NYHA class III) or severe, uncontrolled cardiovascular disease. In patients treated with MabThera, the occurrence of pre-existing ischemic cardiac conditions becoming symptomatic, such as angina pectoris, has been observed, as well as atrial fibrillation and flutter. Therefore, in patients with a known cardiac history, and those who experienced prior cardiopulmonary adverse reactions the risk of cardiovascular complications resulting from infusion reactions should be considered before treatment with MabThera and patients closely monitored during administration. Since hypotension may occur during MabThera infusion, consideration should be given to withholding anti-hypertensive medications 12 hours prior to the MabThera infusion.

Infusion-related reactions for patients with Granulomatosis with polyangiitis and Microscopic polyangiitis were similar to those seen for Rheumatoid arthritis patients in clinical trials (see section 4.8).

Cardiac disorders
Angina pectoris, cardiac arrhythmias such as atrial flutter and fibrillation, heart failure and/or myocardial infarction have occurred in patients treated with MabThera. Therefore patients with a history of cardiac disease should be monitored closely (see Infusion related reactions, above).

Infections
Based on the mechanism of action of MabThera and the knowledge that B cells play an important role in maintaining normal immune response, patients have an increased risk of infection following MabThera therapy (see section 5.1). Serious infections, including fatalities, can occur during therapy with MabThera (see section 4.8). MabThera should not be administered to patients with an active, severe infection (e.g. tuberculosis, sepsis and opportunistic infections, see section 4.3) or severely immunocompromised patients (e.g. where levels of CD4 or CD8 are very low).

Physicians should exercise caution when considering the use of MabThera in patients with a history of recurring or chronic infections or with underlying conditions which may further predispose patients to serious infection, e.g. hypogammaglobulinaemia(see section 4.8). It is recommended that immunoglobulin levels are determined prior to initiating treatment with MabThera.

Patients reporting signs and symptoms of infection following MabThera therapy should be promptly evaluated and treated appropriately. Before giving a subsequent course of MabThera treatment, patients should be re-evaluated for any potential risk for infections.

Very rare cases of fatal progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) have been reported following use of MabThera for the treatment of rheumatoid arthritis and autoimmune diseases including Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and Vasculitis.

Hepatitis B Infections
Cases of hepatitis B reactivation, including those with a fatal outcome, have been reported in Rheumatoid arthritis, Granulomatosis with polyangiitis and Microscopic polyangiitis patients receiving MabThera.

Hepatitis B virus (HBV) screening should always be performed in patients at risk of infection with HBV before initiation of treatment with MabThera. Carriers of hepatitis B and patients with a history of hepatitis B should be closely monitored for clinical and laboratory signs of active HBV infection during and for several months following MabThera therapy.

Late neutropenia
Measure blood neutrophils prior to each course of MabThera, and regularly up to 6-months after cessation of treatment, and upon signs or symptoms of infection (see section 4.8).

Skin reactions:
Severe skin reactions such as Toxic Epidermal Necrolysis (Lyell's Syndrome) and Stevens-Johnson Syndrome, some with fatal outcome, have been reported (see section 4.8). In case of such an event, treatment should be permanently discontinued.

Immunization
Physicians should review the patient's vaccination status and follow current immunization guidelines prior to MabThera therapy. Vaccination should be completed at least 4 weeks prior to first administration of MabThera.

The safety of immunization with live viral vaccines following MabThera therapy has not been studied. Therefore vaccination with live virus vaccines is not recommended whilst on MabThera or whilst peripherally B cell depleted.

Patients treated with MabThera may receive non-live vaccinations. However, response rates to non-live vaccines may be reduced. In a randomized study, patients with RA treated with MabThera and methotrexate had comparable response rates to tetanus recall antigen (39% vs. 42%), reduced rates to

pneumococcal polysaccharide vaccine (43% vs. 82% to at least 2 pneumococcal antibody serotypes), and KLH neoantigen (47% vs. 93%), when given 6 months after MabThera as compared to patients only receiving methotrexate. Should non-live vaccinations be required whilst receiving MabThera therapy, these should be completed at least 4 weeks prior to commencing the next course of MabThera.

In the overall experience of MabThera repeat treatment over one year in Rheumatoid arthritis, the proportions of patients with positive antibody titers against S. pneumoniae, influenza, mumps, rubella, varicella and tetanus toxoid were generally similar to the proportions at baseline.

Concomitant/sequential use of other DMARDs in Rheumatoid arthritis
The concomitant use of MabThera and anti-rheumatic therapies other than those specified under the rheumatoid arthritis indication and posology is not recommended.

There are limited data from clinical trials to fully assess the safety of the sequential use of other DMARDs (including TNF inhibitors and other biologics) following MabThera (see section 4.5). The available data indicate that the rate of clinically relevant infection is unchanged when such therapies are used in patients previously treated with MabThera, however patients should be closely observed for signs of infection if biologic agents and/or DMARDs are used following MabThera therapy.

Malignancy
Immunomodulatory drugs may increase the risk of malignancy. On the basis of limited experience with MabThera in rheumatoid arthritis patients (see section 4.8) the present data do not seem to suggest any increased risk of malignancy. However, the possible risk for the development of solid tumours cannot be excluded at this time.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Currently, there are limited data on possible drug interactions with MabThera.

In CLL patients, co-administration with MabThera did not appear to have an effect on the pharmacokinetics of fludarabine or cyclophosphamide. In addition, there was no apparent effect of fludarabine and cyclophosphamide on the pharmacokinetics of MabThera.

Co-administration with methotrexate had no effect on the pharmacokinetics of MabThera in rheumatoid arthritis patients.

Patients with human anti-mouse antibody or human anti-chimeric antibody (HAMA/HACA) titres may have allergic or hypersensitivity reactions when treated with other diagnostic or therapeutic monoclonal antibodies.

In patients with rheumatoid arthritis, 283 patients received subsequent thereapy with a biologic DMARD following MabThera. In these patients the rate of clinically relevant infection while on MabThera was 6.01 per 100 patient years compared to 4.97 per 100 patients years following treatment with the biologic DMARD.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy
IgG immunoglobulins are known to cross the placental barrier.
B cell levels in human neonates following maternal exposure to MabThera have not been studied in clinical trials. There are no adequate and well-controlled data from studies in pregnant women, however transient B-cell depletion and lymphocytopenia have been reported in some infants born to mothers exposed to MabTheraduring pregnancy. For these reasons MabThera should not be administered to pregnant women unless the possible benefit outweighs the potential risk.

Developmental toxicity studies performed in cynomolgus monkeys revealed no evidence of embryotoxicity in utero. New born offspring of maternal animals exposed to MabThera were noted to have depleted B cell populations during the post natal phase.

Contraception in males and females
Due to the long retention time of rituximab in B cell depleted patients, women of childbearing potential should use effective contraceptive methods during treatment and for 12 months following MabThera therapy.

Breast-feeding
Whether rituximab is excreted in human milk is not known. However, because maternal IgG is excreted in human milk, and rituximab was detectable in milk from lactating monkeys, women should not breastfeed while treated with MabThera and for 12 months following MabThera treatment.

Fertility
There are no data currently available on the effects of MabThera on fertility.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects of MabThera 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.

4.8 Undesirable effects

Experience from non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia

The overall safety profile of MabThera in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia is based on data from patients from clinical trials and from post-marketing surveillance. These patients were treated either with MabThera monotherapy (as induction treatment or maintenance treatment following induction treatment) or in combination with chemotherapy.

The most frequently observed adverse drug reactions (ADRs) in patients receiving MabThera were infusion-related reactions which occurred in the majority of patients during the first infusion. The incidence of infusion-related symptoms decreases substantially with subsequent infusions and is less than 1% after eight doses of MabThera.

Infectious events (predominantly bacterial and viral) occurred in approximately 30-55% of patients during clinical trials in patients with NHL and in 30-50% of patients during clinical trials in patients with CLL

The most frequent reported or observed serious adverse drug reactions were:
- Infusion-related reactions (including cytokine-release syndrome, tumour-lysis syndrome), see section 4.4.
- Infections, see section 4.4.
- Cardiovascular events, see section 4.4.

Other serious ADRs reported include hepatitis B reactivation and PML (see section 4.4.)

The frequencies of ADRs reported with MabThera alone or in combination with chemotherapy are summarised inTable 1. Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness. Frequencies are defined as very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1000) and very rare (< 1/10,000). The ADRs identified only during post-marketing surveillance, and for which a frequency could not be estimated, are listed under "not known".

Table 1 ADRs reported in clinical trials or during postmarketing surveillance in patients with NHL and CLL disease treated with MabThera monotherapy/maintenance or in combination with chemotherapy

System Organ Class	Very Common	Common	Uncommon	Rare	Very Rare	Not known[8]
Infections and infestations	bacterial infections, viral infections, +bronchitis	sepsis, +pneumonia, +febrile infection, +herpes zoster, +respiratory tract infection, fungal infections, infections of unknown aetiology, +acute bronchitis, +sinusitis, hepatitis B[1]		serious viral infection[2] Pneumocystis jirovecii	PML	
Blood and lymphatic system disorders	neutropenia, leucopenia, +febrile neutropenia, +thrombocytopenia	anaemia, +pancytopenia, +granulocytopenia	coagulation disorders, aplastic anaemia, haemolytic anaemia, lymphadenopathy		transient increase in serum IgM levels[3]	late neutropenia[3]
Immune system disorders	infusion related reactions[4], angioedema	hypersensitivity		anaphylaxis	tumour lysis syndrome, cytokine release syndrome[4], serum sickness	infusion-related acute reversible thrombocytopenia[4]
Metabolism and nutrition disorders		hyperglycaemia, weight decrease, peripheral oedema, face oedema, increased LDH, hypocalcaemia				
Psychiatric disorders			depression, nervousness,			
Nervous system disorders		paraesthesia, hypoaesthesia, agitation, insomnia, vasodilatation, dizziness, anxiety	dysgeusia		peripheral neuropathy, facial nerve palsy[5]	cranial neuropathy[8], loss of other senses[5]
Eye disorders		lacrimation disorder, conjunctivitis			severe vision loss[5]	
Ear and labyrinth disorders		tinnitus, ear pain				hearing loss[5]
Cardiac disorders		+myocardial infarction[4 and 6], arrhythmia, +atrial fibrillation, tachycardia, +cardiac disorder	+left ventricular failure, +supraventricular tachycardia, +ventricular tachycardia, +angina, +myocardial ischaemia, bradycardia	severe cardiac events [4 and 6]	heart failure[4 and 6]	

System Organ Class	Very Common	Common	Uncommon	Rare	Very Rare	Not known[8]
Vascular disorders		hypertension, orthostatic hypotension, hypotension			vasculitis (predominately cutaneous), leukocytoclastic vasculiti	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Bronchospasm[4], respiratory disease, chest pain, dyspnoea, increased cough, rhinitis	asthma, bronchiolitis obliterans, lung disorder, hypoxia	interstitial lung disease[7]	respiratory failure[4]	lung infiltration
Gastrointestinal disorders	nausea	vomiting , diarrhoea, abdominal pain, dysphagia, stomatitis, constipation, dyspepsia, anorexia, throat irritation	abdominal enlargement		gastro-intestinal perforation[7]	
Skin and subcutaneous tissue disorders	pruritis, rash, [+]alopecia	urticaria, sweating, night sweats, [+]skin disorder			severe bullous skin reactions, Stevens-Johnson Syndrome toxic epidermal necrolysis (Lyell's Syndrome) [7],	
Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders		hypertonia, myalgia, arthralgia, back pain, neck pain, pain				
Renal and urinary disorders					renal failure[4]	
General disorders and administration site conditions	fever , chills, asthenia, headache	tumour pain, flushing, malaise, cold syndrome, [+]fatigue, [+]shivering, [+]multi-organ failure[4]	infusion site pain			
Investigations	decreased IgG levels					

For each term, the frequency count was based on reactions of all grades (from mild to severe), except for terms marked with "+" where the frequency count was based only on severe (≥ grade 3 NCI common toxicity criteria) reactions. Only the highest frequency observed in the trials is reported

[1] includes reactivation and primary infections; frequency based on R-FC regimen in relapsed/refractory CLL

[2] see also section infection below

[3] see also section haematologic adverse reactions below

[4] see also section infusion-related reactions below. Rarely fatal cases reported

[5] signs and symptoms of cranial neuropathy. Occurred at various times up to several months after completion of MabThera therapy

[6] observed mainly in patients with prior cardiac condition and/or cardiotoxic chemotherapy and were mostly associated with infusion-related reactions

[7] includes fatal cases

[8] Frequency not known (cannot be estimated from the available data)

The following terms have been reported as adverse events during clinical trials, however, were reported at a similar or lower incidence in the MabThera-arms compared to control arms: haematotoxicity, neutropenic infection, urinary tract infection, sensory disturbance, pyrexia.

Infusion-related reactions

Signs and symptoms suggestive of an infusion-related reaction were reported in more than 50% of patients in clinical trials, and were predominantly seen during the first infusion, usually in the first one

to two hours. These symptoms mainly comprised fever, chills and rigors. Other symptoms included flushing, angioedema, bronchospasm, vomiting, nausea, urticaria/rash, fatigue, headache, throat irritation, rhinitis, pruritus, pain, tachycardia, hypertension, hypotension, dyspnoea, dyspepsia, asthenia and features of tumor lysis syndrome. Severe infusion-related reactions (such as bronchospasm, hypotension) occurred in up to 12% of the cases. Additional reactions reported in some cases were myocardial infarction, atrial fibrillation, pulmonary oedema and acute reversible thrombocytopenia. Exacerbations of pre-existing cardiac conditions such as angina pectoris or congestive heart failure or severe cardiac events (heart failure, myocardial infarction, atrial fibrillation), pulmonary oedema, multi-organ failure, tumour lysis syndrome, cytokine release syndrome, renal failure, and respiratory failure were reported at lower or unknown frequencies. The incidence of infusion-related symptoms decreased substantially with subsequent infusions and is <1% of patients by the eighth cycle of MabThera-containing treatment.

Infections
MabThera induces B-cell depletion in about 70-80% of patients, but was associated with decreased serum immunoglobulins only in a minority of patients.

Localized candida infections as well as Herpes zoster was reported at a higher incidence in the MabThera-containing arm of randomized studies. Severe infections were reported in about 4% of patients treated with MabThera monotherapy. Higher frequencies of infections overall, including grade 3 or 4 infections, were observed during MabThera maintenance treatment up to 2 years when compared to observation.There was no cumulative toxicity in terms of infections reported over a 2-year treatment period. In addition, other serious viral infections either new, reactivated or exacerbated, some of which were fatal, have been reported with MabThera treatment. The majority of patients had received MabThera in combination with chemotherapy or as part of a hematopoetic stem cell transplant. Examples of these serious viral infections are infections caused by the herpes viruses (Cytomegalovirus, Varicella Zoster Virus and Herpes Simplex Virus), JC virus (progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)) and hepatitis C virus. Cases of fatal PML that occurred after disease progression and retreatment have also been reported in clinical trials. Cases of hepatitis B reactivation, have been reported, the majority of which were in subjects receiving MabThera in combination with cytotoxic chemotherapy. In patients with relapsed/refractory CLL, the incidence of grade 3/4 hepatitis B infection (reactivation and primary infection) was 2% in R-FC vs 0% FC. Progression of Kaposi's sarcoma has been observed in MabThera-exposed patients with pre-existing Kaposi's sarcoma. These cases occurred in non-approved indications and the majority of patients were HIV positive.

Haematologic adverse reactions
In clinical trials with MabThera monotherapy given for 4 weeks, haematological abnormalities occurred in a minority of patients and were usually mild and reversible. Severe (grade 3/4) neutropenia was reported in 4.2%, anaemia in 1.1% and thrombocytopenia in 1.7% of the patients. During MabThera maintenance treatment for up to 2 years, leucopenia (5% vs. 2%, grade 3/4) and neutropenia (10% vs. 4%, grade 3/4) were reported at a higher incidence when compared to observation. The incidence of thrombocytopenia was low (<1% , grade 3/4) and was not different between treatment arms. During the treatment course in studies with MabThera in combination with chemotherapy, grade 3/4 leucopenia (R-CHOP 88% vs. CHOP 79%, R-FC 23% vs. FC 12%), neutropenia (R-CVP 24% vs. CVP 14%; R-CHOP 97% vs. CHOP 88%, R-FC 30% vs. FC 19% in previously untreated CLL), pancytopenia (R-FC 3% vs. FC 1% in previously untreated CLL) were usually reported with higher frequencies when compared to chemotherapy alone. However, the higher incidence of neutropenia in patients treated with MabThera and chemotherapy was not associated with a higher incidence of infections and infestations compared to patients treated with chemotherapy alone. Studies in previously untreated and relapsed/refractory CLL have established that in up to 25% of patients treated with R-FC neutropenia was prolonged (defined as neutrophil count remaining below $1x10^9$/L between day 24 and 42 after the last dose) or occurred with a late onset (defined as neutrophil count below $1x10^9$/L later than 42 days after last dose in patients with no previous prolonged neutropenia or who recovered prior to day 42) following treatment with MabThera plus FC. There were no differences reported for the incidence of anaemia. Some cases of late neutropenia occurring more than four weeks after the last infusion of MabThera were reported. In the CLL first-line study, Binet stage C patients experienced more adverse events in the R-FC arm compared to the

FC arm (R-FC 83% vs. FC 71%). In the relapsed/refractory CLL study grade 3/4 thrombocytopenia was reported in 11% of patients in the R-FC group compared to 9% of patients in the FC group.

In studies of MabThera in patients with Waldenstrom's macroglobulinaemia, 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.

Cardiovascular reactions
Cardiovascular reactions during clinical trials with MabThera monotherapy were reported in 18.8% of patients with the most frequently reported events being hypotension and hypertension. Cases of grade 3 or 4 arrhythmia (including ventricular and supraventricular tachycardia) and angina pectoris during infusion were reported. During maintenance treatment, the incidence of grade 3/4 cardiac disorders was comparable between patients treated with MabThera and observation. Cardiac events were reported as serious adverse events (including atrial fibrillation, myocardial infarction, left ventricular failure, myocardial ischemia) in 3% of patients treated with MabThera compared to <1% on observation. In studies evaluating MabThera in combination with chemotherapy, 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 infusion or were associated with predisposing conditions such as fever, infection, acute myocardial infarction or pre-existing respiratory and cardiovascular disease. No difference between the R-CHOP 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. In CLL, the overall incidence of grade 3 or 4 cardiac disorders was low both in the first-line study (4% R-FC, 3% FC) and in the relapsed/refractory study (4% R-FC, 4% FC).

Respiratory system
Cases of interstitial lung disease, some with fatal outcome have been reported.

Neurologic events
During the treatment period, four patients (2 %) treated with R-CHOP, all with cardiovascular risk factors, experienced thromboembolic cerebrovascular accidents during the first treatment cycle. There was no difference between the treatment groups in the incidence of other thromboembolic events. In contrast, three patients (1.5 %) had cerebrovascular events in the CHOP group, all of which occurred during the follow-up period. In CLL, the overall incidence of grade 3 or 4 nervous system disorders was low both in the first-line study (4% R-FC, 4% FC) and in the relapsed/refractory study (3% R-FC, 3% FC).

Cases of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) / reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) have been reported. Signs and symptoms included visual disturbance, headache, seizures and altered mental status, with or without associated hypertension. A diagnosis of PRES/RPLS requires confirmation by brain imaging. The reported cases had recognized risk factors for PRES/RPLS, including the patients' underlying disease, hypertension, immunosuppressive therapy and/or chemotherapy.

Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal perforation in some cases leading to death has been observed in patients receiving MabThera for treatment of non-Hodkgin lymphoma. In the majority of these cases, MabThera was administered with chemotherapy.

IgG levels
In the clinical trial evaluating MabThera maintenance treatment in relapsed/refractory follicular lymphoma, median IgG levels were below the lower limit of normal (LLN) (< 7 g/L) after induction treatment in both the observation and the MabThera groups. In the observation group, the median IgG level subsequently increased to above the LLN, but remained constant in the MabThera group. The proportion of patients with IgG levels below the LLN was about 60% in the MabThera group

throughout the 2 year treatment period, while it decreased in the observation group (36% after 2 years).
A small number of spontaneous and literature cases of hypogammaglobulinaemia have been observed in pediatric patients treated with MabThera, in some cases severe and requiring long-term immunoglobulin substitution therapy. The consequences of long term B cell depletion in paediatric patients are unknown.

Skin and subcutaneous tissue disorders:
Toxic Epidermal Necrolysis (Lyell Syndrome) and Stevens-Johnson Syndrome, some with fatal outcome, have been reported very rarely.

Patient subpopulations - MabThera monotherapy
Elderly patients (≥ 65 years):
The incidence of ADRs of all grades and grade 3 /4 ADR was similar in elderly patients compared to younger patients (<65 years).

Bulky disease
There was a higher incidence of grade 3/4 ADRs in patients with bulky disease than in patients without bulky disease (25.6 % vs. 15.4 %). The incidence of ADRs of any grade was similar in these two groups.

Re-treatment
The percentage of patients reporting ADRs upon re-treatment with further courses of MabThera was similar to the percentage of patients reporting ADRs upon initial exposure (any grade and grade 3/4 ADRs).

Patient subpopulations - MabThera combination therapy
Elderly patients (≥ 65 years)
The incidence of grade 3/4 blood and lymphatic adverse events was higher in elderly patients compared to younger patients (<65 years), with previously untreated or relapsed/refractory CLL.

Experience from rheumatoid arthritis

The overall safety profile of MabThera in rheumatoid arthritis is based on data from patients from clinical trials and from post-marketing surveillance.

The safety profile of MabThera in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (RA) is summarized in the sections below. In clinical trials more than 3100 patients received at least one treatment course and were followed for periods ranging from 6 months to over 5 years; approximately 2400 patients received two or more courses of treatment with over 1000 having received 5 or more courses. The safety information collected during post marketing experience reflects the expected adverse reaction profile as seen in clinical trials for MabThera (see section 4.4).

Patients received 2 x 1000 mg of MabThera separated by an interval of two weeks; in addition to methotrexate (10-25 mg/week). MabThera infusions were administered after an intravenous infusion of 100 mg methylprednisolone; patients also received treatment with oral prednisone for 15 days. Events are listed in Table 2. Frequencies are defined as very common (≥1/10), common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1,000 to <1/100) and very rare (<1/10,000). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

The most frequent adverse reactions considered due to receipt of MabThera infusion related reactions. The overall incidence of IRRs in clinical trials was 23% with the first infusion and decreased with subsequent infusions. Serious IRRs were uncommon (0.5% of patients) and were predominantly seen during the initial course. In addition to adverse reactions seen in RA clinical trials forMabThera, progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) (see section 4.4) and serum sickness-like reaction have been reported during post marketing experience.

Table 2 Summary of adverse drug reactions reported in clinical trials or during postmarketing surveillance occurring in patients with rheumatoid arthritis receiving MabThera

System Organ Class	Very Common	Common	Uncommon	Rare	Very rare
Infections and Infestations	upper respiratory tract infection, urinary tract infections	Bronchitis, sinusitis, gastroenteritis, tinea pedis			PML, reactivation of hepatitis B
Blood and lymphatic system disorders		neutropenia[1]		late neutropenia[2]	Serum sickness-like reaction
Cardiac Disorders				Angina pectoris, atrial fibrillation, heart failure, myocardial infarction	Atrial flutter
Immune System Disorders	[3]Infusion related reactions (hypertension, nausea, rash, pyrexia, pruritus, urticaria, throat irritation, hot flush, hypotension, rhinitis, rigors, tachycardia, fatigue, oropharyngeal pain, peripheral oedema, erythma)		[3]Infusion related reactions (generalized oedema, bronchospasm, wheezing, laryngeal oedema, angioneurotic oedema, generalized pruritis, anaphylaxis, anaphylactoid reaction)		
General disorders and administration site conditions					
Metabolism and Nutritional Disorders		hypercholesterolemia			
Nervous System disorders	headache	paraesthesia, migraine, dizziness, sciatica			
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders		alopecia			Toxic Epidermal Necrolysis (Lyell's Syndrome), Stevens-Johnson Syndrome[5]
Psychiatric Disorders		depression, anxiety			
Gastrointestinal Disorders		dyspepsia, diarrhoea, gastro-oesophageal reflux, mouth ulceration, upper abdominal pain			
Musculo skeletal disorders		arthralgia / musculoskeletal pain, osteoarthritis, bursitis			
Investigations	decreased IgM levels[4]	decreased IgG levels[4]			

[1] Frequency category derived from laboratory values collected as part of routine laboratory monitoring in clinical trials
[2] Frequency category derived from post-marketing data.
[3] Reactions occurring during or within 24 hours of infusion. See also infusion-related reactions below. Infusion related reactions may occur as a result of hypersensitivity and/or to the mechanism of action.
[4] Includes observations collected as part of routine laboratory monitoring.
[5] Includes fatal cases

Multiple courses
Multiple courses of treatment are associated with a similar ADR profile to that observed following first exposure. The rate of all ADRs following first MabThera exposure was highest during the first 6 months and declined thereafter. This is mostly accounted for by infusion-related reactions (most frequent during the first treatment course), RA exacerbation and infections all of which were more frequent in the first 6 months of treatment.

Infusion-related reactions
The most frequent ADRs following receipt of MabThera in clinical studies were infusion-related reactions (IRRs) (refer to table 2). Among the 3189 patients treated with MabThera, 1135 (36%) experienced at least one IRR with 733/3189 (23%) of patients experiencing an IRR following first infusion of the first exposure to MabThera. The incidence of IRRs decline with subsequent infusions. In clinical studies fewer than 1% (17/3189) of patients experienced a serious IRR. There were no CTC Grade 4 IRRs and no deaths due to IRRs in the clinical studies. The proportion of CTC Grade 3 events, and of IRRs leading to withdrawal decreased by course and were rare from course 3 onwards. Premedication with intravenous glucocorticoid significantly reduced the incidence and severity of IRRs (see section 4.2 and 4.4). Severe infusion-related reactions with fatal outcome have been reported in the post-marketing setting.

Infections
The overall rate of infection was approximately 94 per 100 patient years in MabThera treated patients. The infections were predominately mild to moderate and consisted mostly of upper respiratory tract infections and urinary tract infections. The incidence of infections that were serious or required IV antibiotics, was approximately 4 per 100 patient years. The rate of serious infections did not show any significant increase following multiple courses of MabThera. Lower respiratory tract infections (including pneumonia) have been reported during clinical trials, at a similar incidence in the MabThera-arms compared to control arms.

Cases of progressive multifocal leukoencephalopathy with fatal outcome have been reported following use of MabThera for the treatment of autoimmune diseases. This includes Rheumatoid Arthritis and off-label autoimmune diseases, including Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and Vasculitis.

In patients with non-Hodgkin's lymphoma receiving MabTherain combination with cytotoxic chemotherapy, cases of hepatitis B reactivation have been reported (see non-Hodgkin's lymphoma). Reactivation of hepatitis B infection has also been very rarely reported in RA patients receiving MabThera (see Section 4.4).

Cardiovascular
Serious cardiac events were reported at a rate of 1.3 per 100 patient years in the MabThera treated patients compared to 1.3 per 100 patient yearsin placebo treated patients. The proportions of patients experiencing cardiac events (all or serious) did not increase over multiple courses.

Neutropenia
Events of neutropenia were observed with MabThera treatment, the majority of which were transient and mild or moderate in severity. Neutropenia can occur several months after the administration of MabThera (see section 4.4).

In placebo-controlled periods of clinical trials, 0.94% (13/1382) of MabTheratreated patients and 0.27% (2/731) of placebo patients developed severe neutropenia.

Neutropenic events, including severe late onset and persistent neutropenia, have been rarely reported in the post-marketing setting, some of which were associated with fatal infections.

Skin and subcutaneous tissue disorders:
Toxic Epidermal Necrolysis (Lyell's Syndrome) and Stevens-Johnson Syndrome, some with fatal outcome, have been reported very rarely.

Laboratory abnormalities

Hypogammaglobulinaemia (IgG or IgM below the lower limit of normal) has been observed in RA patients treated with MabThera. There was no increased rate in overall infections or serious infections after the development of low IgG or IgM (see section 4.4).

A small number of spontaneous and literature cases of hypogammaglobulinaemia have been observed in pediatric patients treated with MabThera, in some cases severe and requiring long-term immunoglobulin substitution therapy. The consequences of long term B cell depletion in paediatric patients are unknown.

Experience from Granulomatosis with polyangiitis and Microscopic polyangiitis

In the clinical study in Granulomatosis with polyangiitis and Microscopic polyangitis, 99 patients were treated with MabThera (375 mg/m2, once weekly for 4 weeks) and glucocorticoids (see section 5.1).

The ADRs listed in Table 3 were all adverse events which occurred at an incidence of ≥ 5% in the MabThera group.

Table 3. Adverse Drug Reactions occurring at 6-months in ≥ 5% of patients receiving MabThera, and at a higher frequency than the comparator group, in the pivotal clinical study

Body System **Adverse event**	**Rituximab** **(n=99)**
Blood and lymphatic system disorders	
Thrombocytopenia	7%
Gastrointestinal disorders	
Diarrhoea	18%
Dyspepsia	6%
Constipation	5%
General disorders and administration site conditions	
Peripheral oedema	16%
Immune system disorders	
Cytokine release syndrome	5%

Body System **Adverse event**	**Rituximab** **(n=99)**
Infections and infestations	
Urinary tract infection	7%
Bronchitis	5%
Herpes zoster	5%
Nasopharyngitis	5%
Investigations	
Decreased haemoglobin	6%
Metabolism and nutrition disorders	
Hyperkalaemia	5%
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Muscle spasms	18%
Arthralgia	15%
Back pain	10%
Muscle weakness	5%
Musculoskeletal pain	5%
Pain in extremities	5%
Nervous system disorders	
Dizziness	10%
Tremor	10%

Body System **Adverse event**	**Rituximab** **(n=99)**
Psychiatric disorders	
Insomnia	14%
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Cough	12%
Dyspnoea	11%
Epistaxis	11%
Nasal congestion	6%
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Acne	7%
Vascular disorders	
Hypertension	12%
Flushing	5%

Further information on selected adverse drug reactions:

Infusion-related reactions:
Infusion-related reactions (IRRs) in the GPA and MPA clinical study were defined as any adverse event occurring within 24 hours of an infusion and considered to be infusion-related by investigators in the safety population. Ninety nine patients were treated with MabThera and 12% experienced at least one IRR. All IRRs were CTC Grade 1 or 2. The most common IRRs included cytokine release syndrome, flushing, throat irritation, and tremor. MabThera was given in combination with intravenous glucocorticoids which may reduce the incidence and severity of these events.

Infections:
In the 99 MabThera patients, the overall rate of infection was approximately 237 per 100 patient years (95% CI 197 - 285) at the 6-month primary endpoint. Infections were predominately mild to moderate and consisted mostly of upper respiratory tract infections, herpes zoster and urinary tract infections. The rate of serious infections was approximately 25 per 100 patient years. The most frequently reported serious infection in the MabThera group was pneumonia at a frequency of 4%.

Malignancies
The incidence of malignancy in MabThera treated patients in the Granulomatosis with polyangiitis and Microscopic polyangiitis clinical study was 2.00 per 100 patient years at the study common closing date (when the final patient had completed the follow-up period). On the basis of standardized

incidence ratios, the incidence of malignancies appears to be similar to that previously reported in patients with ANCA-associated vasculitis.

Cardiovascular
Cardiac events occurred at a rate of approximately 273 per 100 patient years (95% CI 149-470) at the 6-month primary endpoint. The rate of serious cardiac events was 2.1 per 100 patient years (95% CI 3 -15). The most frequently reported events were tachycardia (4%) and atrial fibrillation (3%) (see Section 4.4).

Hepatitis-B reactivation
A small number of cases of hepatitis-B reactivation, some with fatal outcome, have been reported in Granulomatosis with polyangiitis and Microscopic polyangiitis patients receiving MabThera in the postmarketing setting.

Hypogammaglobulinaemia
Hypogammaglobulinaemia (IgA, IgG or IgM below the lower limit of normal) has been observed in Granulomatosis with polyangiitis and Microscopic polyangiitis patients treated with MabThera. At 6 months, in the active-controlled, randomized, double-blind, multicenter, non-inferiority study, in the MabThera group, 27%, 58% and 51% of patients with normal immunoglobulin levels at baseline, had low IgA, IgG and IgM levels, respectively compared to 25%, 50% and 46% in the cyclophosphamide group. There was no increased rate in overall infections or serious infections in patients with low IgA, IgG or IgM.

Neutropenia
In the active-controlled, randomized, double-blind, multicenter, non-inferiority study of MabThera in Granulomatosis with polyangiitis and Microscopic polyangiitis, 24% of patients in the MabThera group (single course) and 23% of patients in the cyclophosphamide group developed CTC grade 3 or greater neutropenia. Neutropenia was not associated with an observed increase in serious infection in MabThera-treated patients. The effect of multiple MabThera courses on the development of neutropenia in Granulomatosis with polyangiitis and Microscopic polyangiitis patients has not been studied in clinical trials.

Skin and subcutaneous tissue disorders:
Toxic Epidermal Necrolysis (Lyell's Syndrome) and Stevens-Johnson Syndrome, some with fatal outcome, have been reported very rarely.

4.9 Overdose

There has been no experience of overdose in human clinical trials. However, single doses higher than 1000 mg have not been tested in controlled clinical trials in patients with autoimmune disease. The highest dose tested to date is 5g in patients with chronic lymphocytic leukaemia. No additional safety signals were identified.

In the postmarketing setting five cases of MabTheraoverdose have been reported. Three cases had no reported adverse event. The two adverse events that were reported were flu-like symptoms, with a dose of 1.8 g of rituximab and fatal respiratory failure, with a dose of 2 g of rituximab.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: monoclonal antibodies, ATC code: L01X C02

Rituximab binds specifically to the transmembrane antigen, CD20, a non-glycosylated phosphoprotein, located on pre-B and mature B lymphocytes. The antigen is expressed on >95 % of all B cell non-Hodgkin's lymphomas.

CD20 is found on both normal and malignant B cells, but not on haematopoietic stem cells, pro-B cells, normal plasma cells or other normal tissue. This antigen does not internalise upon antibody binding and is not shed from the cell surface. CD20 does not circulate in the plasma as a free antigen and, thus, does not compete for antibody binding.

The Fab domain of rituximab binds to the CD20 antigen on B lymphocytes and the Fc domain can recruit immune effector functions to mediate B cell lysis. Possible mechanisms of effector-mediated cell lysis include complement-dependent cytotoxicity (CDC) resulting from C1q binding, and antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) mediated by one or more of the Fcγ receptors on the surface of granulocytes, macrophages and NK cells. Rituximab binding to CD 20 antigen on B lymphocytes has also been demonstrated to induce cell death via apoptosis.

Peripheral B cell counts declined below normal following completion of the first dose of MabThera. In patients treated for hematological malignancies, B cell recovery began within 6 months of treatment and generally returned to normal levels within 12 months after completion of therapy, although in some patients this may take longer (up to a median recovery time of 23 months post-induction therapy). In rheumatoid arthritis patients, immediate depletion of B cells in the peripheral blood was observed following two infusions of 1000 mg MabThera separated by a 14 day interval. Peripheral blood B cell counts begin to increase from week 24 and evidence for repopulation is observed in the majority of patients by week 40, whether MabThera was administered as monotherapy or in combination with methotrexate. A small proportion of patients had prolonged peripheral B cell depletion lasting 2 years or more after their last dose of MabThera. In patients with Granulomatosis with polyangiitis or Microscopic polyangiitis, the number of peripheral blood B cells decreased to <10 cells/μL after two weekly infusions of rituximab 375 mg/m^2, and remained at that level in most patients up to the 6 month timepoint. The majority of patients (81%) showed signs of B cell return, with counts >10 cells/μL by month 12, increasing to 87% of patients by month 18.

Clinical Experience in Non-Hodgkin's lymphoma and in chronic lymphocytic leukaemia

Follicular lymphoma

Monotherapy
Initial treatment, weekly for 4 doses
In the pivotal study, 166 patients with relapsed or chemoresistant low-grade or follicular B cell NHL received 375 mg/m^2 of MabThera as an intravenous infusion once weekly for four weeks. 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 histological 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. 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: histological type, bcl-2 positivity at baseline, resistance to last chemotherapy and bulky disease.

Initial treatment, weekly for 8 doses
In a multi-centre, single-arm study, 37 patients with relapsed or chemoresistant, low grade or follicular B cell NHL received 375 mg/m^2 of MabThera as intravenous infusion weekly for eight doses. The ORR was 57% (95% Confidence interval (CI); 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
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 as intravenous infusion weekly for four doses. The ORR was 36 % (CI95 % 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
In a multi-centre, 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, were re-treated with 375 mg/m^2 of MabThera as intravenous infusion weekly for four doses. Three of the patients had received two courses of MabThera 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 favourably with the TTP achieved after the prior course of MabThera (12.4 months).

Initial treatment, in combination with chemotherapy
In an open-label randomised trial, a total of 322 previously untreated patients with follicular lymphoma were randomised to receive either CVP chemotherapy (cyclophosphamide 750 mg/m^2, vincristine 1.4 mg/m^2 up to a maximum of 2 mg on day 1, and prednisolone 40 mg/m^2/day on days 1 -5) every 3 weeks for 8 cycles or MabThera 375 mg/m^2 in combination with CVP (R-CVP). MabThera was administered on the first day of each treatment cycle. A total of 321 patients (162 R-CVP, 159 CVP) received therapy and were analysed for efficacy. The median follow up of patients was 53 months. R-CVP led to a significant benefit over CVP for the primary endpoint, time to treatment failure (27 months vs. 6.6 months, $p < 0.0001$, log-rank test). The proportion of patients with a tumour 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%). Treatment with R-CVP significantly prolonged the time to disease progression or death compared to CVP, 33.6 months and 14.7 months, respectively ($p < 0.0001$, log-rank test). The median duration of response was 37.7 months in the R-CVP group and was 13.5 months in the CVP group ($p < 0.0001$, log-rank test).

The difference between the treatment groups with respect to overall survival showed a significant clinical difference ($p=0.029$, log-rank test stratified by center): survival rates at 53 months were 80.9% for patients in the R-CVP group compared to 71.1 % for patients in the CVP group

Results from three other randomized trials using MabThera in combination with chemotherapy regimen other than CVP (CHOP, MCP, CHVP/Interferon-α) have also demonstrated significant improvements in response rates, time-dependent parameters as well as in overall survival . Key results from all four studies are summarized in table 4.

Table 4 Summary of key results from four phase III randomized studies evaluating the benefit of MabThera with different chemotherapy regimens in follicular lymphoma

Study	Treatment, N	Median FU, months	ORR, %	CR, %	Median TTF/PFS/ EFS mo	OS rates, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Median TTP: 14.7 33.6 P<0.0001	53-months 71.1 80.9 p=0.029
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Median TTF: 2.6 years Not reached p < 0.001	18-months 90 95 p = 0.016
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Median PFS: 28.8 Not reached p < 0.0001	48-months 74 87 p = 0.0096
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	Median EFS: 36 Not reached p < 0.0001	42-months 84 91 p = 0.029

EFS – Event Free Survival
TTP – Time to progression or death
PFS – Progression-Free Survival
TTF – Time to Treatment Failure
OS rates – survival rates at the time of the analyses

Maintenance therapy

Previously untreated follicular lymphoma
In a prospective, open label, international, multi-center, phase III trial 1193 patients with previously untreated advanced follicular lymphoma received induction therapy with R-CHOP (n=881), R-CVP (n=268) or R-FCM (n=44), according to the investigators' choice. A total of 1078 patients responded to induction therapy, of which 1018 were randomized to MabThera maintenance therapy (n=505) or observation (n=513). The two treatment groups were well balanced with regards to baseline characteristics and disease status. MabThera maintenance treatment consisted of a single infusion of MabThera at 375 mg/m^2 body surface area given every 2 months until disease progression or for a maximum period of two years.

After a median observation time of 25 months from randomization, maintenance therapy with MabThera resulted in a clinically relevant and statistically significant improvement in the primary endpoint of investigator assessed progression-free survival (PFS) as compared to oberservation in patients with previously untreated follicular lymphoma (Table 5).

Significant benefit from maintenance treatment with MabThera was also seen for the secondary endpoints event-free survival (EFS), time to next anti-lymphoma treatment (TNLT) time to next chemotherapy (TNCT) and overall response rate (ORR) (Table 5). The results of the primary analysis were confirmed with longer follow-up (median observation time: 48 months), and have been added to Table 5 to show the comparison between the 25 and 48 month follow up periods.

Table 5 Maintenance phase: overview of efficacy results MabThera vs. observation after 48 months median observation time (compared with results of primary analysis based on 25 months median observation time)

	Observation N=513	MabThera N=505	Log-rank P value	Risk reduction
Primary Efficacy				
PFS (median)	48.4 months (NR)	NR (NR)	<0.0001 (<0.0001)	45% (50%)
Secondary Efficacy				
EFS (median)	47.6 months (37.8 months)	NR (NR)	<0.0001 (< 0.0001)	42% (46%)
OS (median)	NR (NR)	NR (NR)	0.9298 (0.7246)	-2% (11%)
TNLT (median)	60.2 months (NR)	NR (NR)	<0.0001 (0.0003)	39% (39%)
TNCT (median)	NR (NR)	NR (NR)	0.0006 (0.0011)	34% (40%)
ORR*	60.7% (55.0%)	79.0% (74.0%)	<0.0001# (< 0.0001) #	OR=2.43 (OR=2.33)
Complete Response (CR/CRu) rate*	52.7% (47.7%)	72.2% (66.8%)	< 0.0001# (< 0.0001) #	OR=2.34(OR=2.21)

*At end of maintenance/observation; # p values from chi-squared test.
Values in parentheses correspond to 25 months median observation time (primary analysis). Values outside of parentheses correspond to 48 months median observation time (updated analysis).
PFS: progression-free survival; EFS: event-free survival; OS: overall survival; TNLT: time to next anti-lymphoma treatment; TNCT: time to next chemotherapy treatment; ORR: overall response rate; NR: not reached at time of clinical cut-off, OR: odds ratio

MabThera maintenance treatment provided consistent benefit in all predefined subgroups tested: gender (male, female), age (<60 years, >= 60 years), FLIPI score (<=1, 2 or >= 3), induction therapy (R-CHOP, R-CVP or R-FCM) and regardless of the quality of response to induction treatment (CR, CRu or PR). Exploratory analyses of the benefit of maintenance treatment showed a less pronounced effect in elderly patients (> 70 years of age), however sample sizes were small.

Relapsed/Refractory follicular lymphoma

In a prospective, open label, international, multi-centre, phase III trial, 465 patients with relapsed/refractory follicular lymphoma were randomised in a first step to induction therapy with either CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone; n=231) or MabThera plus CHOP (R-CHOP, n=234). The two treatment groups were well balanced with regard to baseline characteristics and disease status. A total of 334 patients achieving a complete or partial remission following induction therapy were randomised in a second step to MabThera maintenance therapy (n=167) or observation (n=167). MabThera maintenance treatment consisted of a single infusion of MabThera at 375 mg/m^2 body surface area given every 3 months until disease progression or for a maximum period of two years.

The final efficacy analysis included all patients randomized to both parts of the study. After a median observation time of 31 months for patients randomised to the induction phase, R-CHOP significantly improved the outcome of patients with relapsed/refractory follicular lymphoma when compared to CHOP (see Table 6).

Table 6 Induction phase: overview of efficacy results for CHOP vs. R-CHOP (31 months median observation time)

	CHOP	R-CHOP	p-value	Risk Reduction[1)]
Primary Efficacy				
ORR[2)]	74 %	87 %	0.0003	Na
CR[2)]	16 %	29 %	0.0005	Na
PR[2)]	58 %	58 %	0.9449	Na

[1)] Estimates were calculated by hazard ratios
[2)] Last tumour response as assessed by the investigator. The "primary" statistical test for "response" was the trend test of CR versus PR versus non-response ($p < 0.0001$)
Abbreviations: NA, not available; ORR: overall response rate; CR: complete response; PR: partial response

For patients randomized to the maintenance phase of the trial, the median observation time was 28 months from maintenance randomisation. Maintenance treatment with MabThera led to a clinically relevant and statistically significant improvement in the primary endpoint, PFS, (time from maintenance randomisation to relapse, disease progression or death) when compared to observation alone ($p< 0.0001$ log-rank test).The median PFS was 42.2 months in the MabThera maintenance arm compared to 14.3 months in the observation arm. Using a cox regression analysis, the risk of experiencing progressive disease or death was reduced by 61 % with MabThera maintenance treatment when compared to observation (95 % CI; 45 %-72 %). Kaplan-Meier estimated progression-free rates at 12 months were 78 % in the MabThera maintenance group vs. 57 % in the observation group. An analysis of overall survival confirmed the significant benefit of MabThera maintenance over observation (p=0.0039 log-rank test). MabThera maintenance treatment reduced the risk of death by 56 % (95 % CI; 22 %-75 %).

Table 7 Maintenance phase: overview of efficacy results MabThera vs. observation (28 months median observation time)

Efficacy Parameter	Kaplan-Meier Estimate of Median Time to Event (Months)			Risk Reduction
	Observation (N = 167)	MabThera (N=167)	Log-Rank p value	
Progression-free survival (PFS)	*14.3*	*42.2*	*< 0.0001*	*61 %*
Overall Survival	*NR*	*NR*	*0.0039*	*56 %*
Time to new lymphoma treatment	*20.1*	*38.8*	*< 0.0001*	*50 %*
Disease-free survival[a]	*16.5*	*53.7*	*0.0003*	*67 %*
Subgroup Analysis PFS				
CHOP	*11.6*	*37.5*	*< 0.0001*	*71 %*
R-CHOP	*22.1*	*51.9*	*0.0071*	*46 %*
CR	*14.3*	*52.8*	*0.0008*	*64 %*
PR	*14.3*	*37.8*	*< 0.0001*	*54 %*
OS				
CHOP	*NR*	*NR*	*0.0348*	*55 %*
R-CHOP	*NR*	*NR*	*0.0482*	*56 %*

NR: not reached; [a]: only applicable to patients achieving a CR

The benefit of MabThera maintenance treatment was confirmed in all subgroups analysed, regardless of induction regimen (CHOP or R-CHOP) or quality of response to induction treatment (CR or PR) (table 7). MabThera maintenance treatment significantly prolonged median PFS in patients responding

to CHOP induction therapy (median PFS 37.5 months vs. 11.6 months, p< 0.0001) as well as in those responding to R-CHOP induction (median PFS 51.9 months vs. 22.1 months, p=0.0071). Although subgroups were small, MabThera maintenance treatment provided a significant benefit in terms of overall survival for both patients responding to CHOP and patients responding to R-CHOP, although longer follow-up is required to confirm this observation.

Diffuse large B cell non-Hodgkin's lymphoma
In a randomised, 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/m^2, doxorubicin 50 mg/m^2, vincristine 1.4 mg/m^2 up to a maximum of 2 mg on day 1, and prednisolone 40 mg/m^2/day on days 1-5) every 3 weeks for eight cycles, or MabThera 375 mg/m^2 plus CHOP (R-CHOP). MabThera was administered on the first day of the treatment cycle.

The final efficacy analysis included all randomised 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 disease characteristics and disease status. The final analysis confirmed that R-CHOP treatment was associated with a clinically relevant and statistically significant improvement in 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 R-CHOP 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 60 months, confirmed the benefit of R-CHOP over CHOP treatment (p=0.0071), representing a risk reduction of 32 %.

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 patients subgroups (gender, age, age adjusted IPI, Ann Arbor stage, ECOG, β2 microglobulin, LDH, albumin, B symptoms, bulky disease, extranodal sites, bone marrow involvement), the risk ratios for event-free survival and overall survival (R-CHOP compared with CHOP) were less than 0.83 and 0.95 respectively. R-CHOP was associated with improvements in outcome for both high- and low-risk patients according to age adjusted IPI.

Clinical laboratory findings
Of 67 patients evaluated for human anti-mouse antibody (HAMA), no responses were noted. Of 356 patients evaluated for HACA, 1.1 % (4 patients) were positive.

Chronic lymphocytic leukaemia

In two open-label randomized trials, a total of 817 previously untreated patients and 552 patients with relapsed/refractory CLL were randomized to receive either FC chemotherapy (fludarabine 25 mg/m^2, cyclophosphamide 250 mg/m^2, days 1-3) every 4 weeks for 6 cycles or MabThera in combination with FC (R-FC). MabThera was administered at a dosage of 375 mg/m^2 during the first cycle one day prior to chemotherapy and at a dosage of 500 mg/m^2 on day 1 of each subsequent treatment cycle. Patients were excluded from the study in relapsed/refractory CLL if they had previously been treated with monoclonal antibodies or if they were refractory (defined as failure to achieve a partial remission for at least 6 months) to fludarabine or any nucleoside analogue. A total of 810 patients (403 R-FC, 407 FC) for the first-line study (Table 8a and Table 8b) and 552 patients (276 R-FC, 276 FC) for the relapsed/refractory study (Table 9) were analyzed for efficacy.

In the first-line study, after a median observation time of 48.1 months, the median PFS was 55 months in the R-FC group and 33 months in the FC group (p < 0.0001, log-rank test). The analysis of overall survival showed a significant benefit of R-FC treatment over FC chemotherapy alone (p = 0.0319, log-

rank test) (Table 8a). The benefit in terms of PFS was consistently observed in most patient subgroups analyzed according to disease risk at baseline (i.e. Binet stages A-C) (Table 8b).

Table 8a First-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia Overview of efficacy results for MabThera plus FC vs. FC alone - 48.1 months median observation time

Efficacy Parameter	Kaplan-Meier Estimate of Median Time to Event (Months)			Risk Reduction
	FC (N = 409)	R-FC (N=408)	Log-Rank p value	
Progression-free survival (PFS)	32.8	55.3	<0.0001	45%
Overall Survival	NR	NR	0.0319	27%
Event Free Survival	31.3	51.8	<0.0001	44%
Response rate (CR, nPR, or PR)	72.6%	85.8%	<0.0001	n.a.
CR rates	16.9%	36.0%	<0.0001	n.a.
Duration of response*	36.2	57.3	<0.0001	44%
Disease free survival (DFS)**	48.9	60.3	0.0520	31%
Time to new treatment	47.2	69.7	<0.0001	42%

Response rate and CR rates analysed using Chi-squared Test. NR: not reached; n.a.: not applicable
*: only applicable to patients achieving a CR, nPR, PR
**: only applicable to patients achieving a CR

Table 8b First-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia Hazard ratios of Progression-free survival according to Binet stage (ITT) – 48.1 months median observation time

Progression-free survival (PFS)	Number of patients		Hazard Ratio (95% CI)	p-value (Wald test, not adjusted)
	FC	R-FC		
Binet stage A	22	18	0.39 (0.15; 0.98)	0.0442
Binet stage B	259	263	0.52 (0.41; 0.66)	<0.0001
Binet stage C	126	126	0.68 (0.49; 0.95)	0.0224

CI: Confidence Interval

In the relapsed/refractory study, the median progression-free survival (primary endpoint) was 30.6 months in the R-FC group and 20.6 months in the FC group (p=0.0002, log-rank test). The benefit in terms of PFS was observed in almost all patient subgroups analyzed according to disease risk at baseline. A slight but not significant improvement in overall survival was reported in the R-FC compared to the FC arm.

Table 9 Treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia - overview of efficacy results for MabThera plus FC vs. FC alone (25.3 months median observation time)

Efficacy Parameter	Kaplan-Meier Estimate of Median Time to Event (Months)			Risk Reduction
	FC (N = 276)	R-FC (N=276)	Log-Rank p value	
Progression-free survival (PFS)	*20.6*	*30.6*	*0.0002*	*35%*
Overall Survival	*51.9*	*NR*	*0.2874*	*17%*
Event Free Survival	*19.3*	*28.7*	*0.0002*	*36%*
Response rate (CR, nPR, or PR)	*58.0%*	*69.9%*	*0.0034*	*n.a.*
CR rates	*13.0%*	*24.3%*	*0.0007*	*n.a.*
*Duration of response **	*27.6*	*39.6*	*0.0252*	*31%*
*Disease free survival (DFS)***	*42.2*	*39.6*	*0.8842*	*-6%*
Time to new CLL treatment	*34.2*	*NR*	*0.0024*	*35%*

Response rate and CR rates analysed using Chi-squared Test.
*: only applicable to patients achieving a CR, nPR, PR; NR: not reached n.a. not applicable
**: only applicable to patients achieving a CR;

Results from other supportive studies using MabThera in combination with other chemotherapy regimens (including CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustine and cladribine) for the treatment of previously untreated and/or relapsed/refractory CLL patients have also demonstrated high overall response rates with benefit in terms of PFS rates, albeit with modestly higher toxicity (expecially myelotoxicity). These studies support the use of MabThera with any chemotherapy.

Data in approximately 180 patients pre-treated with MabThera have demonstrated clinical benefit (including CR) and are supportive for MabThera re-treatment.

Paediatric population
The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with MabTherain all subsets of the paediatric population with follicular lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. See Section 4.2 for information on paediatric use.

Clinical experience in rheumatoid arthritis

The efficacy and safety of MabThera in alleviating the symptoms and signs of rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to TNF-inhibitiors was demonstrated in a pivotal randomized, controlled, double-blind, multicenter study (Study 1).

Study 1 evaluated 517 patients that had experienced an inadequate response or intolerance to one or more TNF inhibitor therapies. Eligible patients had active rheumatoid arthritis, diagnosed according to the criteria of the American College of Rheumatology (ACR). MabThera was administered as two IV infusions separated by an interval of 15 days. Patients received 2 x 1000 mg intravenous infusions of MabThera or placebo in combination with MTX. All patients received concomitant 60 mg oral prednisone on days 2-7 and 30 mg on days 8-14 following the first infusion. The primary endpoint was the proportion of patients who achieved an ACR20 response at week 24. Patients were followed beyond week 24 for long term endpoints, including radiographic assessment at 56 weeks and at 104 weeks. During this time, 81% of patients, from the original placebo group received MabTherabetween weeks 24 and 56, under an open label extension study protocol.

Studies of MabTherain patients with early arthritis (patients without prior methotrexate treatment and patients with an inadequate response to methotrexate, but not yet treated with TNF-alpha inhibitors) have met their primary endpoints. MabThera is not indicated for these patients, since the safety data about long-term MabThera treatment are insufficient, in particular concerning the risk of development of malignancies and PML.

Disease activity outcomes
MabThera in combination with methotrexate significantly increased the proportion of patients achieving at least a 20% improvement in ACR score compared with patients treated with methotrexate alone (Table 10). Across all development studies the treatment benefit was similar in patients independent of age, gender, body surface area, race, number of prior treatments or disease status.

Clinically and statistically significant improvement was also noted on all individual components of the ACR response (tender and swollen joint counts, patient and physician global assessment, disability index scores (HAQ), pain assessment and C-Reactive Proteins (mg/dl).

Table 10 Clinical response outcomes at primary endpoint in study 1 (ITT population)

	Outcome†	Placebo+MTX	MabThera+MTX (2 x 1000 mg)
Study 1		N= 201	N= 298
	ACR20 ACR50 ACR70	36 (18%) 11 (5%) 3 (1%)	153 (51%)*** 80 (27%)*** 37 (12%)***
	EULAR Response (Good/Moderate)	44 (22%)	193 (65%)***
	Mean Change in DAS	-0.34	-1.83***

† Outcome at 24 weeks
Significant difference from placebo + MTX at the primary timepoint: ***p ≤ 0.0001

Patients treated with MabThera in combination with methotrexate had a significantly greater reduction in disease activity score (DAS28) than patients treated with methotrexate alone (Table 9). Similarly, in all studies a good to moderate European League Against Rheumatism (EULAR) response was achieved by significantly more MabThera treated patients treated with MabThera and methotrexate compared to patients treated with methotrexate alone (Table 10).

Radiographic response
Structural joint damage was assessed radiographically and expressed as change in modified Total Sharp Score (mTSS) and its components, the erosion score and joint space narrowing score.

In Study 1, conducted in patients with inadequate response or intolerance to one or more TNF inhibitor therapies, receiving MabThera in combination with methotrexate demonstrated significantly less radiographic progression than patients originally receiving methotrexate alone at 56 weeks. Of the patients originally receiving methotrexate alone, 81 % received MabThera either as rescue between weeks 16-24 or in the extension trial, before week 56. A higher proportion of patients receiving the original MabThera/MTX treatment also had no erosive progression over 56 weeks (Table 11).

Table 11 Radiographic outcomes at 1 year (mITT population)

	Placebo+MTX	MabThera +MTX 2 × 1000 mg
Study 1	(n = 184)	(n = 273)
Mean Change from Baseline:		
Modified Total Sharp score	2.30	1.01*
Erosion Score	1.32	0.60*
Joint Space narrowing score	0.98	0.41**
Proportion of patients with no radiographic change	46%	53%, NS
Proportion of patients with no erosive change	52%	60%, NS

150 patients originally randomized to placebo + MTX in Study 1 received at least one course of RTX + MTX by one year
* p <0.05, ** p < 0.001. Abbreviation: NS, non siginficant

Inhibition of the rate of progressive joint damage was also observed long term. Radiographic analysis at 2 years in study 1 demonstrated significantly reduced progression of structural joint damage in patients receiving MabThera in combination with methotrexate compared to methotrexate alone as well as a significantly higher proportion of patients with no progression of joint damage over the 2 year period.

Physical function and quality of life outcomes
Significant reductions in disability index (HAQ-DI) and fatigue (FACIT-Fatigue) were observed in patients treated with MabThera compared to patients treated with methotrexate alone. The proportions of MabThera treated patients showing a minimal clinically important difference (MCID) in HAQ-DI (defined as an individual total score decrease of >0.22) was also higher than among patients receiving methotrexate alone (Table 12).

Significant improvement in health related quality of life was also demonstrated with significant improvement in both the physical health score (PHS) and mental health score (MHS) of the SF-36. Further, significantly higher proportion of patients achieved MCIDs for these scores (Table 12).

Table 12 Physical Function and Quality of Life outcomes at week 24 in study 1

Outcome†	Placebo+MTX	MabThera+MTX *(2 x 1000 mg)*
	n=201	n=298
Mean change in HAQ-DI	0.1	-0.4***
% HAQ-DI MCID	20%	51%
Mean change in FACIT-T	-0.5	-9.1***
	n=197	n=294
Mean Change in SF-36 PHS	0.9	5.8***
% SF-36 PHS MCID	13%	48%***
Mean Change in SF-36 MHS	1.3	4.7**
% SF-36 MHS MCID	20%	38%*

† Outcome at 24 weeks
Significant difference from placebo at the primary time point: * p < 0.05, **p < 0.001 ***p ≤ 0.0001
MCID HAQ-DI ≥0.22, MCID SF-36 PHS >5.42, MCID SF-36 MHS >6.33

Efficacy in autoantibody (RF and or anti-CCP) seropositive patients
Patients seropositive to Rheumatoid Factor (RF) and/or anti-Cyclic Citrullinated Peptide (anti-CCP) who were treated with MabThera in combination with methotrexate showed an enhanced response compared to patients negative to both.

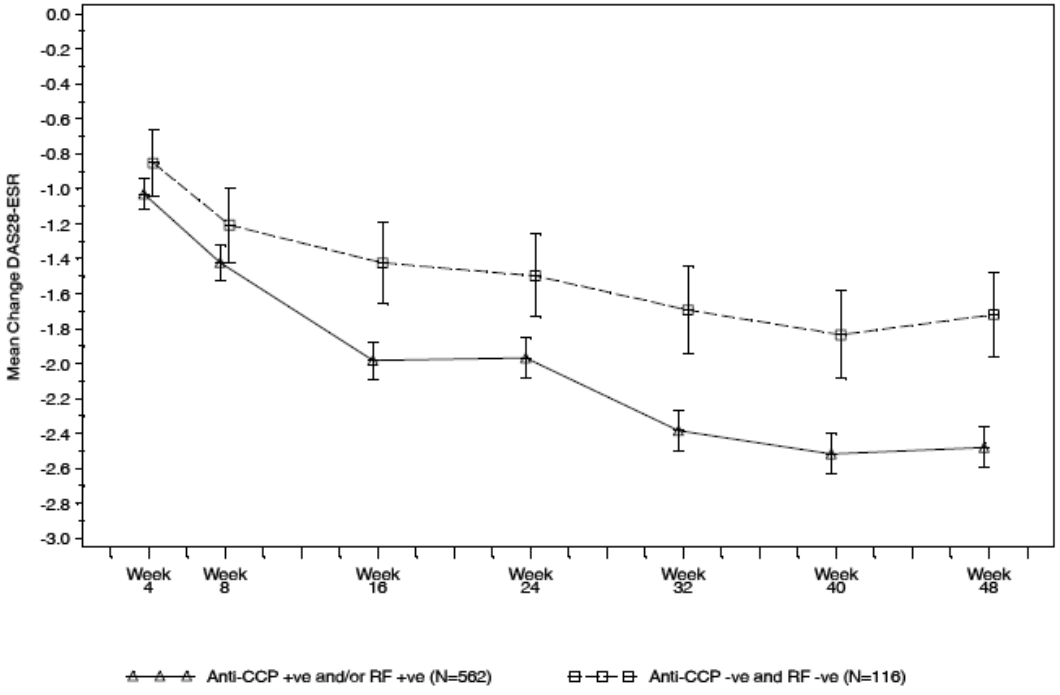
Efficacy outcomes in MabThera treated patients were analysed based on autoantibody status prior to commencing treatment. At Week 24, patients who were seropositive to RF and/or anti-CCP at baseline had a significantly increased probability of achieving ACR20 and 50 responses compared to seronegative patients (p=0.0312 and p=0.0096) (Table 13). These findings were replicated at Week 48, where autoantibody seropositivity also significantly increased the probability of achieving ACR70. At week 48 seropositive patients were 2-3 times more likely to achieve ACR responses compared to seronegative patients. Seropositive patients also had a significantly greater decrease in DAS28-ESR compared to seronegative patients (Figure 1).

Table 13 Summary of efficacy by baseline autoantibody status

	Week 24		Week 48	
	Seropositive (n=514)	**Seronegative (n=106)**	**Seropositive (n=506)**	**Seronegative (n=101)**
ACR20 (%)	62.3*	50.9	71. 1*	51.5
ACR50 (%)	32.7*	19.8	44.9**	22.8
ACR70 (%)	12.1	5.7	20.9*	6.9
EULAR Response (%)	74.8*	62.9	84.3*	72.3
Mean change DAS28-ESR	-1.97**	-1.50	-2.48***	-1.72

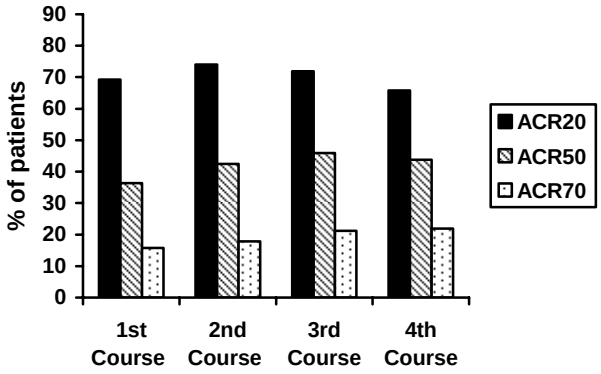
Significance levels were defined as * *p<0.05, **p<0.001, ***p<0.0001.*

Figure 1: Change from baseline of DAS28-ESR by baseline autoantibody status



Long-term efficacy with multiple course therapy
Treatment with MabThera in combination with methotrexate over multiple courses resulted in sustained improvements in the clinical signs and symptoms of RA, as indicated by ACR, DAS28-ESR and EULAR responses which was evident in all patient populations studied (Figure 2). Sustained improvement in physical function as indicated by the HAQ-DI score and the proportion of patients achieving MCID for HAQ-DI were observed.

Figure 2: ACR responses for 4 treatment courses (24 weeks after each course (within patient, within visit) in patients with an inadequate response to TNF-inhibitors (n=146)



Clinical laboratory finding
A total of 392/3095 (12.7%) patients with rheumatoid arthritis tested positive for HACA in clinical studies following therapy with MabThera. The emergence of HACA was not associated with clinical deterioration or with an increased risk of reactions to subsequent infusions in the majority of patients. The presence of HACA may be associated with worsening of infusion or allergic reactions after the second infusion of subsequent courses.

Paediatric population
The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with MabThera in all subsets of the paediatric population with autoimmune arthritis. See Section 4.2 for information on paediatric use.

Clinical Experience in Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and Microscopic polyangiitis

A total of 197 patients aged 15 years or older with severely, active Granulomatosis with polyangiitis (75%) and Microscopic polyangiitis (24%) were enrolled and treated in an active-comparator, randomized, double-blind, multicenter, non-inferiority study.

Patients were randomized in a 1:1 ratio to receive either oral cyclophosphamide daily (2mg/kg/day) for 3-6 months or MabThera (375 mg/m^2) once weekly for 4 weeks. All patients in the cyclophosphamide arm received azathioprine maintenance therapy in during follow-up. Patients in both arms received 1000mg of pulse intravenous (IV) methylprednisolone (or another equivalent-dose glucocorticoid) per day for 1 to 3 days, followed by oral prednisone (1 mg/kg/day, not exceeding 80 mg/day). Prednisone tapering was to be completed by 6 months from the start of study treatment.

The primary outcome measure was achievement of complete remission at 6 months defined as a Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis (BVAS/WG) of 0, and off glucocorticoid therapy. The prespecified non-inferiority margin for the treatment difference was 20%. The study demonstrated non-inferiority of MabThera to cyclophosphamide for complete remission (CR) at 6 months (Table 14).

Efficacy was observed both for patients with newly diagnosed disease and for patients with relapsing disease (Table 15).

Table 14 Percentage of Patients Who Achieved Complete Remission at 6 Months (Intent-to-Treat Population*)

	MabThera (n = 99)	Cyclophosphamide (n = 98)	Treatment Difference (MabThera-Cyclophosphamide)
Rate	63.6%	53.1%	10.6% 95.1%[b] CI (–3.2%, 24.3%) [a]

– CI = confidence interval.
– * Worst case imputation
[a] Non-inferiority was demonstrated since the lower bound (– 3.2%) was higher than the pre-determined non-inferiority margin (– 20%).
[b] The 95.1% confidence level reflects an additional 0.001 alpha to account for an interim efficacy analysis.

Table 15 Complete remission at 6-months by disease status

	MabThera	Cyclophosphamide	Difference (CI 95%)
All patients	n=99	n=98	
Newly diagnosed	n=48	n=48	
Relapsing	n=51	n=50	
Complete remission			
All Patients	63.6%	53.1%	10.6% (-3.2, 24.3)
Newly diagnosed	60.4%	64.6%	– 4.2% (– 23.6, 15.3)
Relapsing	66.7%	42.0%	24.7% (5.8, 43.6)

Worst case imputation is applied for patients with missing data

Complete Remission at 12 and 18 months

In the MabThera group, 48% of patients achieved CR at 12 months, and 39% of patients achieved CR at 18 months. In patients treated with cyclophosphamide (followed by azathioprine for maintenance of complete remission), 39% of patients achieved CR at 12 months, and 33% of patients achieved CR at 18 months. From month 12 to month 18, 8 relapses were observed in the MabThera group compared with four in the cyclophosphamide group.

Retreatment with MabThera

Based upon investigator judgment, 15 patients received a second course of MabThera therapy for treatment of relapse of disease activity which occurred between 6 and 18 months after the first course

of MabThera. The limited data from the present study preclude any conclusions regarding the efficacy of subsequent courses of MabThera in patients with Granulomatosis with polyangiitis and Microscopic polyangiitis.

Continued immunosuppressive therapy may be especially appropriate in patients at risk for relapses (i.e. with history of earlier relapses and Granulomatosis with polyangiitis, or patients with reconstitution of B-lymphocytes in addition to PR3-ANCA at monitoring). When remission with MabThera has been achieved, continued immunosuppressive therapy may be considered to prevent relapse. The efficacy and safety of MabThera in maintenance therapy has not been established.

Laboratory Evaluations

A total of 23/99 (23%) MabThera-treated patients in the study tested positive for HACA by 18 months. None of the 99 MabThera-treated patients were HACA positive at screening. The clinical relevance of HACA formation in MabThera-treated patients is unclear.

5.2 Pharmacokinetic properties

Non-Hodgkin's lymphoma

Based on a population pharmacokinetic analysis in 298 NHL patients who received single or multiple infusions of MabTheraas a single agent or in combination with CHOP therapy (applied MabThera doses ranged from 100 to 500 mg/m^2), the typical population estimates of nonspecific clearance (CL_1), specific clearance (CL_2) likely contributed by B cells or tumor burden, and central compartment volume of distribution (V_1) were 0.14 l/day, 0.59 l/day, and 2.7 l, respectively. The estimated median terminal elimination half-life of MabThera was 22 days (range, 6.1 to 52 days). Baseline CD19-positive cell counts and size of measurable tumor lesions contributed to some of the variability in CL_2 of MabThera in data from 161 patients given 375 mg/m^2 as an intravenous infusion for 4 weekly doses. Patients with higher CD19-positive cell counts or tumor lesions had a higher CL_2. However, a large component of inter-individual variability remained for CL_2 after correction for CD19-positive cell counts and tumor lesion size. V_1 varied by body surface area (BSA) and CHOP therapy. This variability in V_1 (27.1% and 19.0%) contributed by the range in BSA (1.53 to 2.32 m^2) and concurrent CHOP therapy, respectively, were relatively small. Age, gender and WHO performance status had no effect on the pharmacokinetics of MabThera. This analysis suggests that dose adjustment of MabThera with any of the tested covariates is not expected to result in a meaningful reduction in its pharmacokinetic variability.

MabThera, administered as an intravenous infusion at a dose of 375 mg/m^2 at weekly intervals for 4 doses to 203 patients with NHL naive to MabThera, yielded a mean C_{max} following the fourth infusion of 486 µg/ml (range, 77.5 to 996.6 µg/ml). Rituximab was detectable in the serum of patients 3 – 6 months after completion of last treatment.

Upon administration of MabThera at a dose of 375 mg/m^2 as an intravenous infusion at weekly intervals for 8 doses to 37 patients with NHL, the mean C_{max} increased with each successive infusion, spanning from a mean of 243 µg/mL (range, 16 – 582 µg/ml) after the first infusion to 550 µg/ml (range, 171 – 1177 µg/ml) after the eighth infusion.

The pharmacokinetic profile of MabThera when administered as 6 infusions of 375 mg/m^2 in combination with 6 cycles of CHOP chemotherapy was similar to that seen with MabThera alone.

Chronic lymphocytic leukaemia

MabThera was administered as an IV infusion at a first-cycle dose of 375 mg/m^2 increased to 500 mg/m^2 each cycle for 5 doses in combination with fludarabine and cyclophosphamide in CLL patients. The mean C_{max} (N=15) was 408 µg/mL (range, 97 – 764 µg/ml) after the fifth 500 mg/ m^2 infusion and the mean terminal half-life was 32 days (range, 14 – 62 days).

Rheumatoid arthritis

Following two intravenous infusions of MabThera at a dose of 1000 mg, two weeks apart, the mean terminal half-life was 20.8 days (range, 8.58 to 35.9 days), mean systemic clearance was 0.23 l/day (range, 0.091 to 0.67 l/day), and mean steady-state distribution volume was 4.6 l (range, 1.7 to 7.51 l). Population pharmacokinetic analysis of the same data gave similar mean values for systemic clearance and half-life, 0.26 l/day and 20.4 days, respectively. Population pharmacokinetic analysis revealed that BSA and gender were the most significant covariates to explain inter-individual variability in pharmacokinetic parameters. After adjusting for BSA, male subjects had a larger volume of distribution and a faster clearance than female subjects. The gender- related pharmacokinetic differences are not considered to be clinically relevant and dose adjustment is not required. No pharmacokinetic data are available in patients with hepatic or renal impairment.

The pharmacokinetics of rituximab were assessed following two IV doses of 500 mg and 1000 mg on Days 1 and 15 in four studies. In all these studies, rituximab pharmacokinetics were dose proportional over the limited dose range studied. Mean C_{max} for serum rituximab following first infusion ranged from 157 to 171 μg/ml for 2 x 500 mg dose and ranged from 298 to 341 μg/ml for 2 x 1000 mg dose. Following second infusion, mean C_{max} ranged from 183 to 198 μg/ml for the 2 × 500 mg dose and ranged from 355 to 404 μg/ml for the 2 × 1000 mg dose. Mean terminal elimination half-life ranged from 15 to 16 days for the 2 x 500 mg dose group and 17 to 21 days for the 2 × 1000 mg dose group. Mean C_{max} was 16 to 19% higher following second infusion compared to the first infusion for both doses.

The pharmacokinetics of rituximab were assessed following two IV doses of 500 mg and 1000 mg upon re-treatment in the second course. Mean C_{max} for serum rituximab following first infusion was 170 to 175 μg/ml for 2 x 500 mg dose and 317 to 370 μg/ml for 2 x 1000 mg dose. C_{max} following second infusion, was 207 μg/ml for the 2 x 500 mg dose and ranged from 377 to 386 μg/ml for the 2 x 1000 mg dose. Mean terminal elimination half-life after the second infusion, following the second course, was 19 days for 2 x 500 mg dose and ranged from 21 to 22 days for the 2 x 1000 mg dose. PK parameters for rituximab were comparable over the two treatment courses.

The pharmacokinetic (PK) parameters in the anti-TNF inadequate responder population, following the same dosage regimen (2 x 1000 mg, IV, 2 weeks apart), were similar with a mean maximum serum concentration of 369 μg/ml and a mean terminal half-life of 19.2 days.

Granulomatosis with polyangiitis and Microscopic polyangiitis

Based on the population pharmacokinetic analysis of data in 97 patients with Granulomatosis with polyangiitis and Microscopic polyangiitis who received 375 mg/m^2 rituximab once weekly for four doses, the estimated median terminal elimination half-life was 23 days (range, 9 to 49 days). Rituximab mean clearance and volume of distribution were 0.313 L/day (range, 0.116 to 0.726 L/day) and 4.50 L (range 2.25 to 7.39 L) respectively. The PK parameters of rituximab in these patients appear similar to what has been observed in rheumatoid arthritis patients.

5.3 Preclinical safety data

Rituximab has shown to be highly specific to the CD20 antigen on B cells. Toxicity studies in cynomolgus monkeys have shown no other effect than the expected pharmacological depletion of B cells in peripheral blood and in lymphoid tissue.

Developmental toxicity studies have been performed in cynomolgus monkeys at dosages up to 100 mg/kg (treatment on gestation days 20-50) and have revealed no evidence of toxicity to the foetus due to rituximab. However, dose-dependent pharmacologic depletion of B cells in the lymphoid organs of the foetuses was observed, which persisted post natally and was accompanied by a decrease in IgG level in the newborn animals affected. B cell counts returned to normal in these animals within 6 months of birth and did not compromise the reaction to immunization.

No long-term animal studies have been performed to establish the carcinogenic potential of rituximab, or to determine its effects on fertility in males or females. Standard tests to investigate mutagenicity have not been carried out, since such tests are not relevant for this molecule. However, due to its character it is unlikely that rituximab has any mutagenic potential.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium citrate
Polysorbate 80
Sodium chloride
Sodium hydroxide
Hydrochloric acid
Water for injections

6.2 Incompatibilities

No incompatibilities between MabThera and polyvinyl chloride or polyethylene bags or infusion sets have been observed.

6.3 Shelf life

30 months

The prepared infusion solution of MabThera is physically and chemically stable for 24 hours at 2 °C - 8 °C and subsequently 12 hours at room temperature.

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.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C). Keep the container in the outer carton in order to protect from light.

For storage conditions after dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Clear Type I glass vials with butyl rubber stopper containing 500 mg of rituximab in 50 ml. Pack of 1 vial.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

MabThera is provided in sterile, preservative-free, non-pyrogenic, single use vials.

Aseptically withdraw the necessary amount of MabThera, and dilute to a calculated concentration of 1 to 4 mg/ml rituximab into an infusion bag containing sterile, pyrogen-free sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection or 5 % D-Glucose in water. For mixing the solution, gently invert the bag in order to avoid foaming. Care must be taken to ensure the sterility of prepared solutions. Since the medicinal product does not contain any anti-microbial preservative or bacteriostatic agents, aseptic technique must be observed. Parenteral medicinal products should be inspected visually for particulate matter and discolouration prior to administration.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/98/067/002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 2 June 1998
Date of latest renewal: 2 June 2008

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency (EMA) http://www.ema.europa.eu/

ANNEX II

A. MANUFACTURERS OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURERS RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURERS OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURERS RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Names and addresses of the manufacturers of the biological active substance

Genentech Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville, CA 95688
USA

Genentech, Inc.
1 Antibody Way
Oceanside, CA 92056 5802
USA

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Germany

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (See Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic Safety Update Reports**

The marketing authorisation holder shall submit periodic safety update reports for this product in accordance with the requirements set out in the list of Union reference dates (EURD list)) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and published on the European medicines webportal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2. of the Marketing Authorisation and any agreed and subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency.
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached

If the submission of a PSUR and the update of a RMP coincide, they can be submitted at the same time.

An updated RMP shall be submitted by June 2013.

- **Additional risk minimisation measures**

The MAH must ensure that all physicians who are expected to prescribe MabThera are provided with the following:

Product information
Physician information
Patient information
Patient Alert card

The Physician information about MabThera should contain the following key elements:

- The need for close supervision during administration in an environment where full resuscitation facilities are immediately available
- The need to check, prior to MabThera treatment, for infections, for immunosuppression, for prior/current medication affecting the immune system and recent history of, or planned, vaccination
- The need to monitor patients for infections, especially PML, during and after MabThera treatment
- Detailed information on the risk of PML, the need for timely diagnosis of PML and appropriate measures to diagnose PML
- The need to advise patients on the risk of infections and PML, including the symptoms to be aware of and the need to contact their doctor immediately if they experience any.
- The need to provide patients with the Patient Alert Card with each infusion

The Patient information about MabThera should contain the following key elements:

- Detailed information on the risk of infections and PML
- Information on the signs and symptoms of infections, especially PML, and the need to contact their doctor immediately if they experience any
- The importance of sharing this information with their partner or caregiver
- Information on the Patient Alert Card

The Patient Alert Card for MabThera in non-oncology indications should contain the following key elements:

- The need to carry the card at all times and to show the card to all treating health care professionals
- Warning on the risk of infections and PML, including the symptoms
- The need for patients to contact their health care professional if symptoms occur

The Physician information, Patient information and Patient Alert Card must be agreed with the National Competent Authorities prior to distribution.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

MabThera 100 mg concentrate for solution for infusion

Rituximab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

1 vial contains 10 mg/ml rituximab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Sodium citrate, polysorbate 80, sodium chloride, sodium hydroxide, hydrochloric acid, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Concentrate for solution for infusion
100 mg / 10 ml
2 vials of 10 ml

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

For intravenous use after dilution
Read the package leaflet before use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator. Keep the container in the outer carton, in order to protect from light

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/98/067/001

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

VIAL LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

MabThera 100 mg concentrate for solution for infusion

Rituximab

IV

2. METHOD OF ADMINISTRATION

For intravenous use after dilution

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

Vial of 10 ml (10 mg/ml)
100 mg / 10 ml

6. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

MabThera 500 mg concentrate for solution for infusion

Rituximab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

1 vial contains 10 mg/ml rituximab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Sodium citrate, polysorbate 80, sodium chloride, sodium hydroxide, hydrochloric acid, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Concentrate for solution for infusion
500 mg / 50 ml
1 vial of 50 ml

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

For intravenous use after dilution
Read the package leaflet before use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator. Keep the container in the outer carton, in order to protect from light

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/98/067/002

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

VIAL LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

MabThera 500 mg concentrate for solution for infusion

Rituximab

IV

2. METHOD OF ADMINISTRATION

For intravenous use after dilution

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

Vial of 50 ml (10 mg/ml)
500 mg / 50 ml

6. OTHER

PATIENT ALERT CARD TEXT FOR NON-ONCOLOGY INDICATIONS

MABTHERA in Non-oncology indications
Patient Alert Card

This alert card contains important safety information that you need to be aware of before you are given MABTHERA and during treatment with MABTHERA.

- Show this card to any doctor involved in your treatment, not just your prescribing specialist physician

Infections

MABTHERA may increase the risk of getting infections.

Prior to MABTHERA treatment

- You should not be treated with MABTHERA if you have an active infection or serious problem with your immune system.
- TELL YOUR DOCTOR IF YOU ARE TAKING OR HAVE PREVIOUSLY TAKEN MEDICINES WHICH MAY AFFECT YOUR IMMUNE SYSTEM, SUCH AS CHEMOTHERAPY OR IMMUNOSUPPRESSIVE AGENTS

During or after treatment with MABTHERA

If you develop symptoms suggestive of infections, such as fever, persistent cough, weight loss, or listlessness, seek medical attention immediately.

Very rarely, some patients taking MabThera have had a serious brain infection called progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) which has been fatal.

Symptoms of PML include memory loss, trouble thinking, difficulty with walking and/or loss of vision. You should **tell your doctor immediately if you experience any of these symptoms.**

Dates of MABTHERA Treatment:

Start:

_____

Most recent:

_____

- See the MABTHERA package leaflet for more information.
- Please make sure you also have a list of all your other medicines with you at any visit to a health care professional.

Patient's Name: _____

Doctor's Name: _____

Doctor's Phone: _____

- AS THE IMMUNOSUPRESSION CAUSED BY MABTHERA CAN LAST FOR SEVERAL MONTHS, SIDE EFFECTS MAY OCCUR EVEN AFTER YOU HAVE STOPPED TREATMENT. PLEASE THEREFORE KEEP THIS CARD WITH YOU FOR 24 MONTHS AFTER THE LAST DOSE OF MABTHERA,

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

MabThera 100 mg concentrate for solution for infusion
rituximab

Read this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet.

What is in this leaflet:
1. What MabThera is and what it is used for
2. What you need to know before you use MabThera
3. How to use MabThera
4. Possible side effects
5. How to store MabThera
6. Contents of the pack and other information

1. What MabThera is and what it is used for

MabThera contains an antibody (rituximab) which is a type of protein. Rituximab binds to the surface of a type of white blood cell, the B lymphocyte. When rituximab binds to the surface of this cell it causes the cell to die.

MabThera may be used for the treatment of several different conditions. Your doctor may prescribe MabThera for the treatment of:

a) Non-Hodgkin's Lymphoma
Non-Hodgkin's lymphoma is a disease of the lymphatic system. B lymphocytes are involved in the cause of some of the symptoms you may have. MabThera can be used alone or with other medicines your doctor may prescribe to induce remission of your disease. MabThera may be used as a continuous (maintenance) treatment for 2 years in patients who have responded to induction treatment.

b) Chronic lymphocytic leukaemia
Chronic lymphocytic leukaemia (CLL) is the most common form of adult leukaemia. CLL affects a particular lymphocyte, the B cell, which originates from the bone marrow and develops in the lymph nodes. Patients with CLL have too many abnormal lymphocytes, which accumulate mainly in the bone marrow and blood. The proliferation of these abnormal B-lymphocytes is the cause of symptoms you may have. MabThera in combination with chemotherapy destroys these cells which are gradually removed from the body by biological processes.

c) Rheumatoid arthritis
MabThera is used for the treatment of rheumatoid arthritis. Rheumatoid arthritis is a disease of the joints. B lymphocytes are involved in the cause of some of the symptoms you have. MabThera is used to treat rheumatoid arthritis in people who have already tried some other medicines which have either stopped working, have not worked well enough or have caused side effects. MabThera is usually taken together with another medicine called methotrexate.

MabThera slows down the damage to your joints caused by rheumatoid arthritis and improves your ability to do normal daily activities.

The best responses to MabThera are seen in those who have a positive blood test to rheumatoid factor (RF) and/or anti-Cyclic Citrullinated Peptide (anti-CCP). Both tests are commonly positive in rheumatoid arthritis and aid in confirming the diagnosis.

d) Granulomatosis with polyangiitis or Microscopic polyangiitis

MabThera is used for inducing remission in Granulomatosis with polyangiitis (formerly called Wegener's granulomatosis) or Microscopic polyangiitis,taken in combination with corticosteroids. Granulomatosis with polyangiitis and Microscopic polyangiitis are two forms of inflammation of the blood vessels which mainly affects the lungs and kidneys, but may affect other organs as well. B lymphocytes are involved in the cause of these conditions.

2. What you need to know before you use MabThera

Do not take MabThera

- if you are allergic to rituximab, to other similar proteins, or to any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6)
- if you have an active, severe infection or have a severely decreased immune system function.
- if you have severe heart failure or severe uncontrolled heart disease and have Rheumatoid arthritis, Granulomatosis with polyangiitis or Microscopic polyangiitis.

If you are not sure about this, you should ask your doctor who will inform you accordingly.

Tell your doctor before your MabThera treatment

- if you think you have hepatitis infection now or have had it in the past. In a few cases, patients who have had hepatitis B might have a repeated attack of hepatitis, which can be fatal in very rare cases. Patients with a history of hepatitis B infection will be carefully checked by their doctor for signs of active hepatitis B.
- if you are taking treatment for high blood pressure. You may be asked not to take your medicines 12 hours before your infusion of MabThera. Some people have a fall in their blood pressure during the infusion.
- if you have ever had heart disease (i.e. angina, palpitations, or heart failure) or a history of breathing problems.
  Your doctor may need to take special care of you during your treatment with MabThera (in any of the above cases).

Warnings and precautions

Talk to your doctor, pharmacist or nurse before using MabThera

- tell your doctor if you are taking or have previously taken medicines which may affect your immune system, such as chemotherapy or immunosuppressive agents.

If you have Rheumatoid arthritis, Granulomatosis with polyangiitis or Microscopic polyangiitis also tell your doctor

- if you think you may have an infection, even a mild one like a cold. The cells that are affected by MabThera help to fight infection and you should wait until the infection has passed before you are given MabThera. Also please tell your doctor if you had a lot of infections in the past or suffer from severe infections.
- if you think you may need any vaccinations in the near future, including vaccinations needed to travel to other countries. Some vaccines should not be given at the same time as MabThera or in the months after you receive MabThera. Your doctor will check if you should have any vaccines before you receive MabThera.

At present, there is not very much information about MabThera treatment in children and adolescents; if you are under 18 years of age, you or your parent/carer should ask your doctor if MabThera is right for you.

Other medicines and MabThera
Before starting treatment, make sure your doctor knows if you are taking or have recently taken any other medicines (including those you have bought for yourself from a pharmacy, supermarket or health store). This is extremely important, as using more than one medicine at the same time can strengthen or weaken their effect. MabThera should not be used with other drugs unless your doctor has told you it is safe to do so.

Pregnancy and breast-feeding
You must tell your doctor if you are pregnant, if you think you are pregnant or if you intend to become pregnant. This is because MabThera is an antibody and can cross the placenta and affect your baby.

If you can get pregnant, you must use an effective method of birth control during therapy with MabThera and for 12 months after the last time you were treated with MabThera.

MabThera might also get into breast milk and so you should not breast-feed your baby during therapy with MabThera and for 12 months after the last time you were treated with MabThera

Driving and using machines
It is not known whether MabThera has an effect on your ability to drive a car or use machines.

3. How to use MabThera

MabThera is an infusion ("drip") which is given directly into your veins. You will be observed by a health care professional while you are being given MabThera in case you have any side effects during the infusion.
Before the infusion is given you will be given medicines to prevent or reduce possible reactions to MabThera.

a) If you are being treated for non-Hodgkin's Lymphoma
If you are treated with MabThera alone you will receive infusions at weekly intervals for a total of four infusions (days 1, 8, 15 and 22), so that the course of treatment usually lasts for 22 days. Repeated treatment courses with MabThera are possible. If you are treated with MabThera in combination with other medicines, you will receive an infusion of MabThera on the same day as the other medicines, which are usually given 8 times at 3-week intervals. If you have responded to treatment and are further treated with MabThera as continuous (maintenance) treatment, you will receive one infusion of MabThera every 2 or 3 months (as directed by your doctor) for two years. Your doctor may change the number of infusions depending on your disease.

b) If you are being treated for chronic lymphocytic leukaemia
When you are treated with MabThera in combination with chemotherapy, you will receive MabThera infusions on day 0 cycle 1 then day 1 of each cycle for 6 cycles in total. Each cycle has a duration of 28 days. The chemotherapy should be given after the MabThera infusion. Your doctor will decide if you should receive concomitant supportive therapy.

c) If you are being treated for rheumatoid arthritis
Each course of treatment is made up of two separate infusions which are given 2 weeks apart. Repeated courses of treatment with MabThera are possible. Depending on the signs and symptoms of your disease, your doctor will decide when you should receive more MabThera. This may be months from now.

d) If you are being treated for Granulomatosis with polyangiitis or Microscopic polyangiitis
Treatment with MabThera uses four separate infusions given at weekly intervals. Corticosteroids will usually be given by injection before the start of MabThera treatment. Corticosteroids given by mouth may be started at any time by your doctor to treat your condition.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. Most side effects are mild to moderate but some may be serious and require treatment. Rarely, some of these reactions have been fatal.

Infusion reactions
During or within the first 2 hours of the first infusion you may develop fever, chills and shivering. Less frequently, some patients may experience pain at the infusion site, blisters, itching, sickness, tiredness, headache, breathing difficulties, tongue or throat swelling, itchy or runny nose, vomiting, flushing or palpitations, heart attack or low number of platelets. If you have heart disease or angina, these reactions might get worse. **Tell the person giving you the infusion immediately** if you develop any of these symptoms, as the infusion may need to be slowed down or stopped. You may require additional treatment such as an antihistamine or paracetamol. When these symptoms go away, or improve, the infusion can be continued. These reactions are less likely to happen after the second infusion. Your doctor may decide not to continue with MabThera treatment if you have a serious infusion reaction.

Infections
Tell your doctor after your MabThera treatment if you get any symptoms of an infection, for example fever, cough, sore throat, burning pain when passing urine, or you start to feel weak or generally unwell. You might get infections more easily following MabThera therapy. Often these are colds, but there have been cases of pneumonia or urinary infections.

Very rarely, some patients taking MabThera have had a serious brain infection, which has been fatal. **Tell your doctor immediately** if you have memory loss, trouble thinking, difficulty with walking or loss of vision.

If you are being treated for rheumatoid arthritis, you will also find this information in the Patient Alert Card you have been given by your doctor. It is important that you keep this Alert Card and show it to your partner or caregiver.

Skin Reactions
Very rarely, severe blistering skin conditions that can be life-threatening may occur. Redness, often associated with blisters, may appear on the skin or on mucous membranes, such as inside the mouth, the genital areas or the eyelids, and fever may be present. **Tell your doctor immediately if you experience any of these symptoms.**

Other reactions
a) If you are being treated for non-Hodgkin's Lymphoma or chronic lymphocytic leukaemia
The most commonly reported side effects due to MabThera (reported in more than 1 out of 10 patients) are:

- infections such as pneumonia (bacterial) and herpes (viral) or bronchial tube inflammation (bronchitis)
- low number of white blood cells, with or without fever, low number of platelets in the blood
- allergic reactions after infusion
- nausea
- skin rashes, itching, bald spots on the scalp, fever, chills, physical weakness, headache

- changes in laboratory tests carried out by your doctor. These include a decrease in the amount of some specific proteins in the blood (immunoglobulins) which help protect against infection.

Common side effects due to MabThera (reported in more than 1 out of 100 patients) include:

- infections such as sepsis and pneumonia (bacterial), herpes and hepatitis B (viral) or candidal (fungal) bronchial tube and sinuses inflammation, or other general infections of unknown origin
- low number of red blood cells, low number of red and white blood cells and platelets
- allergic reactions (hypersensitivity)
- high sugar level in the blood, weight loss, excess fluid in the face and the body, increased blood levels of the enzyme (LDH), low blood level of calcium
- abnormal sensations of the skin, such as numbness, tingling, pricking, burning, a creeping skin sensation, decreased sense of touch. Feeling restless, difficulty falling asleep, becoming red in the face and bruising of the skin as a consequence of dilation of the blood vessels, dizziness, anxiety
- an increased production of tears, secretion and shedding disorders, inflammation of the eye (conjunctivitis)
- ringing sound in the ears, ear pain
- heart disorders (heart attack, irregular heart rate, abnormally fast heart rate)
- high or low blood pressure, a decrease in blood pressure upon assuming an upright posture
- inflammation, irritation and / or tightness of the lungs, throat and / or sinuses, shortness of breath, too little oxygen reaching the body organs, coughing
- vomiting, diarrhoea, pain in the abdomen, irritation and /or ulceration of the throat and the mouth, difficulties in swallowing, constipation, indigestion. Eating disorders: decrease in the amount of food eaten with a consequential dangerous loss in weight
- skin disorders, burning sensation of the skin, itching, increased perspiration, night sweats
- musculoskeletal disorders**,** abnormal increase in tightness of muscle tone, pain, joint pain, muscle pain, back and neck pain
- general disorders, tumour pain, becoming markedly red in the face and other areas of the skin, general discomfort or uneasiness, flu syndrome, fatigue, shaking, multi-organ dysfunction

Uncommon side effects due to MabThera (reported in more than 1 out of 1000 patients) include:

- abnormal clotting, decrease of blood cells production, autoimmune decrease of red blood cells, swollen/enlarged lymph nodes
- low mood and loss of interest or pleasure in usual activities, nervousness
- taste changes
- heart disorder (heart attack, abnormally fast heart rate, reduced heart rate, irregular heart rate, chest pain) inflammation, irritation and/or tightness of the lungs, asthma, shortness of breath
- enlargement of the abdomen
- pain at the infusion site

Very rare side effects due to MabThera (reported in less than 1 out of 10,000 patients) include:

- temporary increased immunoglobulins, chemical disturbances in blood caused by the break-down of dying cancer cells, which can also lead to kidney failure
- nerve damage in arms and legs, paralysis of the face
- heart failure
- inflammation of blood vessels including those leading to skin symptoms
- perforation of the bowel wall
- kidney failure
- severe blistering skin conditions that can be life-threatening. Redness, often associated with blisters, may appear on the skin or on mucous membranes, such as inside the mouth, the genital areas or the eyelids, and fever may be present.
- Infection caused by a fungus called Pneumocystis jirovecii

Events occurring at a frequency not known:
- delayed reduction of white blood cells
- infusion-related immediate reduction of platelets (reversible), can be fatal in rare cases
- hearing loss
- loss of other senses

b) If you are being treated for rheumatoid arthritis

The most commonly reported side effects due to MabThera (reported in more than 1 out of 10 patients) are:
- Infections such as pneumonia (bacterial)
- Pain on passing water (urinary tract infection)
- Allergic reactions that are most likely to occur during an infusion, but can occur up-to 24-hours after infusion
- Changes in blood pressure, nausea, rash, fever, feeling itchy, runny or blocked nose and sneezing, shaking, rapid heart beat, and tiredness
- Headache
- Changes in laboratory tests carried out by your doctor. These include a decrease in the amount of some specific proteins in the blood (immunoglobulins) which help protect against infection.

Common side effects due to MabThera (reported in more than 1 out of 100 patients) include:
- Infections such as bronchial tube inflammation (bronchitis)
- A feeling of fullness or a throbbing pain behind the nose, cheeks and eyes (sinusitis), pain in the abdomen, vomiting and diarrhoea, breathing problems
- Fungal foot infection (athlete's foot)
- High cholesterol levels in the blood
- Abnormal sensations of the skin, such as numbness, tingling, pricking or burning, sciatica, migraine, dizziness
- Loss of hair
- Anxiety, depression
- Indigestion, diarrhoea, acid reflux, irritation and /or ulceration of the throat and the mouth
- Pain in the tummy, back, muscles and/or joints

Uncommon side effects due to MabThera (reported in more than 1 out of 1000 patients) include:
- Excess fluid retention in the face and body
- Inflammation, irritation and / or tightness of the lungs, and throat, coughing
- Skin reactions including hives, itching and rash
- Allergic reactions including wheezing or shortness of breath, swelling of the face and tongue, collapse

Very rare side effects due to MabThera (reported in less than 1 in 10,000 patients) include:
- A complex of symptoms occurring within a few weeks of an infusion of MabThera including allergic like reactions such as rash, itching, joint pain, swollen lymph glands and fever
- severe blistering skin conditions that can be life-threatening. Redness, often associated with blisters, may appear on the skin or on mucous membranes, such as inside the mouth, the genital areas or the eyelids, and fever may be present.

Other rarely-reported side-effects due to MabThera include a decreased number of white cells in the blood (neutrophils) that help to fight against infection. Some infections may be severe (please see information on ***Infections*** within this section).

c) If you are being treated for granulomatosis with polyangiitis or microscopic polyangiitis

The most commonly reported side effects due to MabThera (reported in more than 1 out of 10 patients) are:

- infections, such as chest infections, urinary tract infections (pain on passing water), colds and herpes infections
- allergic reactions that are most likely to occur during an infusion, but can occur up-to 24-hours after infusion
- diarrhoea
- coughing or shortness of breath
- nose bleeds
- raised blood pressure
- painful joints or back
- muscle twitches or shakiness
- feeling dizzy
- tremors (shakiness, often in the hands)
- difficulty sleeping (insomnia)
- swelling of the hands or ankles

Common side effects due to MabThera (reported in more than 1 out of 100 patients) include:

- indigestion
- constipation
- skin rashes, including acne or spots
- flushing or redness of the skin
- blocked nose
- tight or painful muscles
- pain in the muscles or in the hands or feet
- low number of red blood cells (anaemia)
- low numbers of platelets in the blood
- an increase in the amount of potassium in the blood
- changes in the rhythm of the heart, or the heart beating faster than normal

Very rare side effects due to MabThera (reported in less than 1 in 10,000 patients) include:

- severe blistering skin conditions that can be life-threatening. Redness, often associated with blisters, may appear on the skin or on mucous membranes, such as inside the mouth, the genital areas or the eyelids, and fever may be present.
- recurrence of a previous Hepatitis B infection

MabThera may also cause changes in laboratory tests carried out by your doctor. These include a decreased number of white cells in the blood (neutrophils) that help to fight against infection and a decrease in the amount of some specific proteins in the blood (immunoglobulins) which help protect against infection.
If you are receiving MabThera in combination with other medicines, some of the side effects you may experience may be due to the other medicine.

If you get any the side effects talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any side effects not listed in this leaflet.

5. How to store MabThera

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C). Keep the container in the outer carton in order to protect from light.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines that you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What MabThera contains

- The active ingredient in MabThera is called rituximab. The vial contains 100 mg of Rituximab (10 mg/ml).
- The other ingredients are sodium citrate, polysorbate 80, sodium chloride, sodium hydroxide, hydrochloric acid and water for injections.

What MabThera looks like and contents of the pack

MabThera is a clear, colourless solution, supplied as a concentrate for solution for infusion. Vials of 10 ml are available as a pack of 2 vials.

Marketing Authorisation Holder

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
United Kingdom

Manufacturer

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Germany

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark
Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Malta
(See United Kingdom)

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα
Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France
Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska
Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland
Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος
Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika
Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland
Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige
Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom
Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

This leaflet is available in all EU/EEA languages on the European Medicines Agency website.

Package leaflet: Information for the patient

MabThera 500 mg concentrate for solution for infusion
rituximab

Read this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet.

What is in this leaflet:
1. What MabThera is and what it is used for
2. What you need to know before you use MabThera
3. How to use MabThera
4. Possible side effects
5. How to store MabThera
6. Contents of the pack and other information

1. What MabThera is and what it is used for

MabThera contains an antibody (rituximab) which is a type of protein. Rituximab binds to the surface of a type of white blood cell, the B lymphocyte. When rituximab binds to the surface of this cell it causes the cell to die.

MabThera may be used for the treatment of several different conditions. Your doctor may prescribe MabThera for the treatment of:

a) Non-Hodgkin's Lymphoma
Non-Hodgkin's lymphoma is a disease of the lymphatic system. B lymphocytes are involved in the cause of some of the symptoms you may have. MabThera can be used alone or with other medicines your doctor may prescribe to induce remission of your disease. MabThera may be used as a continuous (maintenance) treatment for 2 years in patients who have responded to induction treatment.

b) Chronic lymphocytic leukaemia
Chronic lymphocytic leukaemia (CLL) is the most common form of adult leukaemia. CLL affects a particular lymphocyte, the B cell, which originates from the bone marrow and develops in the lymph nodes. Patients with CLL have too many abnormal lymphocytes, which accumulate mainly in the bone marrow and blood. The proliferation of these abnormal B-lymphocytes is the cause of symptoms you may have. MabThera in combination with chemotherapy destroys these cells which are gradually removed from the body by biological processes.

c) Rheumatoid arthritis
MabThera is used for the treatment of rheumatoid arthritis. Rheumatoid arthritis is a disease of the joints. B lymphocytes are involved in the cause of some of the symptoms you have. MabThera is used to treat rheumatoid arthritis in people who have already tried some other medicines which have either stopped working, have not worked well enough or have caused side effects. MabThera is usually taken together with another medicine called methotrexate.

MabThera slows down the damage to your joints caused by rheumatoid arthritis and improves your ability to do normal daily activities.

The best responses to MabThera are seen in those who have a positive blood test to rheumatoid factor (RF) and/or anti- Cyclic Citrullinated Peptide (anti-CCP). Both tests are commonly positive in rheumatoid arthritis and aid in confirming the diagnosis.

d) Granulomatosis with polyangiitis or Microscopic polyangiitis

MabThera is used for inducing remission in Granulomatosis with polyangiitis (formerly called Wegener's granulomatosis) or Microscopic polyangiitis, taken in combination with corticosteroids. Granulomatosis with polyangiitis and Microscopic polyangiitis are two forms of inflammation of the blood vessels which mainly affects the lungs and kidneys, but may affect other organs as well. B lymphocytes are involved in the cause of these conditions.

2. What you need to know before you use MabThera

Do not take MabThera

- if you are allergic to rituximab, to other similar proteins, or to any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6)
- if you have an active, severe infection or have a severely decreased immune system function.
- if you have severe heart failure or severe uncontrolled heart disease and have Rheumatoid arthritis, Granulomatosis with polyangiitis or Microscopic polyangiitis.

If you are not sure about this, you should ask your doctor who will inform you accordingly.

Tell your doctor before your MabThera treatment

- if you think you have hepatitis infection now or have had it in the past. In a few cases, patients who have had hepatitis B might have a repeated attack of hepatitis, which can be fatal in very rare cases. Patients with a history of hepatitis B infection will be carefully checked by their doctor for signs of active hepatitis B.
- if you are taking treatment for high blood pressure. You may be asked not to take your medicines 12 hours before your infusion of MabThera. Some people have a fall in their blood pressure during the infusion.
- if you have ever had heart disease (i.e. angina, palpitations, or heart failure) or a history of breathing problems.
  Your doctor may need to take special care of you during your treatment with MabThera (in any of the above cases).

Warnings and precautions

Talk to your doctor, pharmacist or nurse before using MabThera

- tell your doctor if you are taking or have previously taken medicines which may affect your immune system, such as chemotherapy or immunosuppressive agents.

If you have Rheumatoid arthritis, granulomatosis with polyangiitis or microscopic polyangiitis also tell your doctor

- if you think you may have an infection, even a mild one like a cold. The cells that are affected by MabThera help to fight infection and you should wait until the infection has passed before you are given MabThera. Also please tell your doctor if you had a lot of infections in the past or suffer from severe infections.
- if you think you may need any vaccinations in the near future, including vaccinations needed to travel to other countries. Some vaccines should not be given at the same time as MabThera or in the months after you receive MabThera. Your doctor will check if you should have any vaccines before you receive MabThera.

At present, there is not very much information about MabThera treatment in children and adolescents; if you are under 18 years of age, you or your parent/carer should ask your doctor if MabThera is right for you.

Other medicines and MabThera
Before starting treatment, make sure your doctor knows if you are taking or have recently taken any other medicines (including those you have bought for yourself from a pharmacy, supermarket or health store). This is extremely important, as using more than one medicine at the same time can strengthen or weaken their effect. MabThera should not be used with other drugs unless your doctor has told you it is safe to do so.

Pregnancy and breast-feeding
You must tell your doctor if you are pregnant, if you think you are pregnant or if you intend to become pregnant. This is because MabThera is an antibody and can cross the placenta and affect your baby.

If you can get pregnant, you must use an effective method of birth control during therapy with MabThera and for 12 months after the last time you were treated with MabThera.

MabThera might also get into breast milk and so you should not breast-feed your baby during therapy with MabThera and for 12 months after the last time you were treated with MabThera

Driving and using machines
It is not known whether MabThera has an effect on your ability to drive a car or use machines.

3. How to use MabThera

MabThera is an infusion ("drip") which is given directly into your veins. You will be observed by a health care professional while you are being given MabThera in case you have any side effects during the infusion.

Before the infusion is given you will be given medicines to prevent or reduce possible reactions to MabThera.

a) If you are being treated for non-Hodgkin's Lymphoma
If you are treated with MabThera alone you will receive infusions at weekly intervals for a total of four infusions (days 1, 8, 15 and 22), so that the course of treatment usually lasts for 22 days. Repeated treatment courses with MabThera are possible. If you are treated with MabThera in combination with other medicines, you will receive an infusion of MabThera on the same day as the other medicines, which are usually given 8 times at 3-week intervals. If you have responded to treatment and are further treated with MabThera as continuous (maintenance) treatment, you will receive one infusion of MabThera every 2 or 3 months (as directed by your doctor) for two years. Your doctor may change the number of infusions depending on your disease.

b) If you are being treated for chronic lymphocytic leukaemia
When you are treated with MabThera in combination with chemotherapy, you will receive MabThera infusions on day 0 cycle 1 then day 1 of each cycle for 6 cycles in total. Each cycle has a duration of 28 days. The chemotherapy should be given after the MabThera infusion. Your doctor will decide if you should receive concomitant supportive therapy.

c) If you are being treated for rheumatoid arthritis
Each course of treatment is made up of two separate infusions which are given 2 weeks apart. Repeated courses of treatment with MabThera are possible. Depending on the signs and symptoms of your disease, your doctor will decide when you should receive more MabThera. This may be months from now.

d) If you are being treated for granulomatosis with polyangiitis or microscopic polyangiitis
Treatment with MabThera uses four separate infusions given at weekly intervals. Corticosteroids will usually be given by injection before the start of MabThera treatment. Corticosteroids given by mouth may be started at any time by your doctor to treat your condition.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. Most side effects are mild to moderate but some may be serious and require treatment. Rarely, some of these reactions have been fatal.

Infusion reactions
During or within the first 2 hours of the first infusion you may develop fever, chills and shivering. Less frequently, some patients may experience pain at the infusion site, blisters, itching, sickness, tiredness, headache, breathing difficulties, tongue or throat swelling, itchy or runny nose, vomiting, flushing or palpitations, heart attack or low number of platelets. If you have heart disease or angina, these reactions might get worse. **Tell the person giving you the infusion immediately** if you develop any of these symptoms, as the infusion may need to be slowed down or stopped. You may require additional treatment such as an antihistamine or paracetamol. When these symptoms go away, or improve, the infusion can be continued. These reactions are less likely to happen after the second infusion. Your doctor may decide not to continue with MabThera treatment if you have a serious infusion reaction.

Infections
Tell your doctor after your MabThera treatment if you get any symptoms of an infection, for example fever, cough, sore throat, burning pain when passing urine, or you start to feel weak or generally unwell. You might get infections more easily following MabThera therapy. Often these are colds, but there have been cases of pneumonia or urinary infections.

Very rarely, some patients taking MabThera have had a serious brain infection, which has been fatal. **Tell your doctor immediately** if you have memory loss, trouble thinking, difficulty with walking or loss of vision.

If you are being treated for rheumatoid arthritis, you will also find this information in the Patient Alert Card you have been given by your doctor. It is important that you keep this Alert Card and show it to your partner or caregiver.

Skin Reactions
Very rarely, severe blistering skin conditions that can be life-threatening may occur. Redness, often associated with blisters, may appear on the skin or on mucous membranes, such as inside the mouth, the genital areas or the eyelids, and fever may be present. **Tell your doctor immediately if you experience any of these symptoms.**

Other reactions
a) If you are being treated for non-Hodgkin's Lymphoma or chronic lymphocytic leukaemia
The most commonly reported side effects due to MabThera (reported in more than 1 out of 10 patients) are:

- infections such as pneumonia (bacterial) and herpes (viral) or bronchial tube inflammation (bronchitis)
- low number of white blood cells, with or without fever, low number of platelets in the blood
- allergic reactions after infusion
- nausea
- skin rashes, itching ,bald spots on the scalp fever, chills, physical weakness, headache
- changes in laboratory tests carried out by your doctor. These include a decrease in the amount of some specific proteins in the blood (immunoglobulins) which help protect against infection.

Common side effects due to MabThera (reported in more than 1 out of 100 patients) include:

- infections such as sepsis and pneumonia (bacterial), herpes and hepatitis B (viral) or candidal (fungal) bronchial tube and sinuses inflammation, or other general infections of unknown origin
- low number of red blood cells, low number of red and white blood cells and platelets
- allergic reactions (hypersensitivity)
- high sugar level in the blood, weight loss, excess fluid in the face and the body, increased blood levels of the enzyme (LDH), low blood level of calcium
- abnormal sensations of the skin, such as numbness, tingling, pricking, burning, a creeping skin sensation, decreased sense of touch. Feeling restless, difficulty falling asleep, becoming red in the face and bruising of the skin as a consequence of dilation of the blood vessels, dizziness, anxiety
- an increased production of tears, secretion and shedding disorders, inflammation of the eye (conjunctivitis)
- ringing sound in the ears, ear pain
- heart disorders (heart attack, irregular heart rate, abnormally fast heart rate)
- high or low blood pressure, a decrease in blood pressure upon assuming an upright posture
- inflammation, irritation and / or tightness of the lungs, throat and / or sinuses, shortness of breath, too little oxygen reaching the body organs, coughing
- vomiting , diarrhoea, pain in the abdomen, irritation and /or ulceration of the throat and the mouth,difficulties in swallowing, constipation, indigestion. Eating disorders: decrease in the amount of food eaten with a consequential dangerous loss in weight
- skin disorders, burning sensation of the skin, itching, increased perspiration, night sweats
- musculoskeletal disorders**,** abnormal increase in tightness of muscle tone, pain, joint pain, muscle pain, back and neck pain
- general disorders, tumour pain, becoming markedly red in the face and other areas of the skin, general discomfort or uneasiness, flu syndrome, fatigue, shaking, multi-organ dysfunction

Uncommon side effects due to MabThera (reported in more than 1 out of 1000 patients) include:

- abnormal clotting, decrease of blood cells production, autoimmune decrease of red blood cells, swollen/enlarged lymph nodes
- low mood and loss of interest or pleasure in usual activities, nervousness
- taste changes
- heart disorder (heart attack, abnormally fast heart rate, reduced heart rate, irregular heart rate, chest pain) inflammation, irritation and/or thightness of the lungs, asthma, shortness of breath
- enlargement of the abdomen
- pain at the infusion site

Very rare side effects due to MabThera (reported in less than 1 out of 10,000 patients) include:

- temporary increased immunoglobulins, chemical disturbances in blood caused by the break-down of dying cancer cells, which can also lead to kidney failure
- nerve damage in arms and legs, paralysis of the face
- heart failure
- inflammation of blood vessels including those leading to skin symptoms
- perforation of the bowel wall
- kidney failure
- severe blistering skin conditions that can be life-threatening. Redness, often associated with blisters, may appear on the skin or on mucous membranes, such as inside the mouth, the genital areas or the eyelids, and fever may be present.
- Infection caused by a fungus called Pneumocystis jirovecii

Events occurring at a frequency not known:
- delayed reduction of white blood cells
- infusion-related immediate reduction of platelets (reversible), can be fatal in rare cases
- hearing loss
- loss of other senses

b) If you are being treated for rheumatoid arthritis

The most commonly reported side effects due to MabThera (reported in more than 1 out of 10 patients) are:
- Infections such as pneumonia (bacterial)
- Pain on passing water (urinary tract infection)
- Allergic reactions that are most likely to occur during an infusion, but can occur up-to 24-hours after infusion
- Changes in blood pressure, nausea, rash, fever, feeling itchy, runny or blocked nose and sneezing, shaking, rapid heart beat, and tiredness
- Headache
- Changes in laboratory tests carried out by your doctor. These include a decrease in the amount of some specific proteins in the blood (immunoglobulins) which help protect against infection.

Common side effects due to MabThera (reported in more than 1 out of 100 patients) include:
- Infections such as bronchial tube inflammation (bronchitis)
- A feeling of fullness or a throbbing pain behind the nose, cheeks and eyes (sinusitis), pain in the abdomen, vomiting and diarrhoea, breathing problems
- Fungal foot infection (athlete's foot)
- High cholesterol levels in the blood
- Abnormal sensations of the skin, such as numbness, tingling, pricking or burning, sciatica, migraine, dizziness
- Loss of hair
- Anxiety, depression
- Indigestion, diarrhoea, acid reflux, irritation and /or ulceration of the throat and the mouth
- Pain in the tummy, back, muscles and/or joints

Uncommon side effects due to MabThera (reported in more than 1 out of 1000 patients) include:
- Excess fluid retention in the face and body
- Inflammation, irritation and / or tightness of the lungs, and throat, coughing
- Skin reactions including hives, itching and rash
- Allergic reactions including wheezing or shortness of breath, swelling of the face and tongue, collapse

Very rare side effects due to MabThera (reported in less than 1 in 10,000 patients) include:
- A complex of symptoms occurring within a few weeks of an infusion of MabThera including allergic like reactions such as rash, itching, joint pain, swollen lymph glands and fever
- severe blistering skin conditions that can be life-threatening. Redness, often associated with blisters, may appear on the skin or on mucous membranes, such as inside the mouth, the genital areas or the eyelids, and fever may be present.

Other rarely-reported side-effects due to MabThera include a decreased number of white cells in the blood (neutrophils) that help to fight against infection. Some infections may be severe (please see information on ***Infections*** within this section).

c) If you are being treated for granulomatosis with polyangiitis or microscopic polyangiitis

The most commonly reported side effects due to MabThera (reported in more than 1 out of 10 patients) include:

- infections, such as chest infections, urinary tract infections (pain on passing water), colds and herpes infections
- allergic reactions that are most likely to occur during an infusion, but can occur up-to 24-hours after infusion
- diarrhoea
- coughing or shortness of breath
- nose bleeds
- raised blood pressure
- painful joints or back
- muscle twitches or shakiness
- feeling dizzy
- tremors (shakiness, often in the hands)
- difficulty sleeping (insomnia)
- swelling of the hands or ankles

Common side effects due to MabThera (reported in more than 1 out of 100 patients) include:

- indigestion
- constipation
- skin rashes, including acne or spots
- flushing or redness of the skin
- blocked nose
- tight or painful muscles
- pain in the muscles or in the hands or feet
- low number of red blood cells (anaemia)
- low numbers of platelets in the blood
- an increase in the amount of potassium in the blood
- changes in the rhythm of the heart, or the heart beating faster than normal

Very rare side effects due to MabThera (reported in less than 1 in 10,000 patients) include:

- severe blistering skin conditions that can be life-threatening. Redness, often associated with blisters, may appear on the skin or on mucous membranes, such as inside the mouth, the genital areas or the eyelids, and fever may be present.
- recurrence of a previous Hepatitis B infection

MabThera may also cause changes in laboratory tests carried out by your doctor. These include a decreased number of white cells in the blood (neutrophils) that help to fight against infection and a decrease in the amount of some specific proteins in the blood (immunoglobulins) which help protect against infection.

If you are receiving MabThera in combination with other medicines, some of the side effects you may experience may be due to the other medicine.

If you get any side effects talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any side effects not listed in this leaflet.

5. How to store MabThera

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C). Keep the container in the outer carton in order to protect from light.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines that you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What MabThera contains

- The active ingredient in MabThera is called rituximab. The vial contains 500 mg of Rituximab (10 mg/ml).
- The other ingredients are sodium citrate, polysorbate 80, sodium chloride, sodium hydroxide, hydrochloric acid and water for injections.

What MabThera looks like and contents of the pack

MabThera is a clear, colourless solution, supplied as a concentrate for solution for infusion. Pack of 1 vial.

Marketing Authorisation Holder

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
United Kingdom

Manufacturer

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Germany

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark
Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Malta
(See United Kingdom)

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα
Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France
Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska
Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland
Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος
Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika
Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland
Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige
Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom
Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

This leaflet is available in all EU/EEA languages on the European Medicines Agency website.

1　製品名

マブセラ 100 mg 注射液

2　定性的及び定量的組成

1 mL 中にリツキシマブ 10 mg を含有。
単回使用バイアル 1 瓶中に 100 mg のリツキシマブ含有
リツキシマブは遺伝子組換え技術を用いて作製された、マウス-ヒトキメラ型モノクローナル抗体であり、ヒト IgG1 の定常部とマウスの軽鎖可変部領域と重鎖可変部領域をもつグリコシル化免疫グロブリンである。この抗体はほ乳類細胞（チャイニーズハムスター卵巣細胞）を用いた細胞培養法により生産され、ウイルス不活化及びウイルス除去操作を含む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る。
全ての添加物の一覧は 6.1 を参照。

3　医薬品の形態

注射剤（用時溶剤に希釈して用いる液剤）
無色、透明な液

4　臨床的事項

4.1　適応症

マブセラは、成人患者において、以下の適応症に使用される。

非ホジキンリンパ腫 (NHL)

化学療法との併用で、未治療の臨床病期 III-IV のろ胞性リンパ腫患者に対する治療。
寛解導入療法に効果を示したろ胞性リンパ腫患者に対する維持療法。
マブセラ単独投与として、化学療法抵抗性若しくは化学療法後に 2 回以上の再発を認めた臨床病期 III-IV のろ胞性リンパ腫患者に対する治療。
CHOP 療法（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾロン）との併用療法において、CD20 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対する治療。

慢性リンパ性白血病(CLL)

マブセラと化学療法との併用で、未治療及び再発／治療抵抗性の慢性リンパ性白血病患者に対する治療。過去にマブセラを含むモノクローナル抗体による治療歴がある患者、若しくはマブセラと化学療法の併用療法に抵抗性を示した患者に関する有効性と安全性については、データが限られている。
詳細情報は、5.1 を参照。

関節リウマチ

マブセラとメトトレキサートの併用で、1 剤以上の TNF 阻害剤を含む疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）が効果不十分若しくは忍容性がない高度の疾患活動性を有する成人関節リウマチに対する治療。
マブセラとメトトレキサートの併用療法により、X 線所見における関節破壊の進行遅延、及び、身体機能改善効果が示されている。

多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎

マブセラとグルココルチコイドとの併用で、重篤な活動性の多発血管炎性肉芽腫症（ウェゲナー肉芽腫症）（GPA）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）の成人患者に対する寛解導入治療。

4.2　投与量及び投与方法

マブセラは、十分な経験を持つ医師の厳密な管理のもとで、十分な緊急対応ができる医療施設において投与を行う。

投与量
非ホジキンリンパ腫

治療中の投与量調整

マブセラ投与量の減量は推奨しない。マブセラを化学療法と併用して使用する場合、化学療法剤には標準的な減量法が適用可能である。

ろ胞性非ホジキンリンパ腫
併用療法

化学療法との併用により、未治療又は再発／治療抵抗性のろ胞性リンパ腫患者を対象に寛解導入療法を行う場合のマブセラの推奨投与量：375 mg/ m^2（体表面積）/サイクルで、最大 8 サイクル繰り返す。

マブセラは各治療サイクルの 1 日目に、必要に応じて、化学療法に用いられるグルココルチコイドの静脈内投与後に投与する。

維持療法
未治療ろ胞性リンパ腫

寛解導入療法に効果を示した未治療のろ胞性リンパ腫患者を対象とした維持療法でのマブセラの推奨投与量： 375 mg/ m^2（体表面積）を 2 ヵ月ごとに（寛解導入療法の薬剤最終投与から 2 ヵ月後に開始）、疾患の増悪を認めるまで、若しくは最大 2 年間継続する。

再発又は治療抵抗性ろ胞性リンパ腫

寛解導入療法に効果を示した再発又は治療抵抗性のろ胞性リンパ腫患者を対象とした維持療法でのマブセラの推奨投与量： 375 mg/ m^2（体表面積）を 3 ヵ月ごとに（寛解導入療法の薬剤最終投与から 3 ヵ月後に開始）、疾患の増悪を認めるまで、若しくは最大 2 年間継続する。

単独投与
再発又は治療抵抗性ろ胞性リンパ腫

化学療法抵抗性又は化学療法後に 2 回以上の再発を認めた臨床病期 III-IV の成人ろ胞性リンパ腫患者に対するマブセラ単剤による寛解導入療法での投与推奨投与量： 375 mg/ m^2（体表面積）の静脈内投与を、週 1 回、4 週間行う。

再発又は治療抵抗性のろ胞性リンパ腫に対する先行治療で、マブセラ単剤で効果を示した患者に対し、マブセラ単剤による再投与を行う場合のマブセラの推奨投与量： 375 mg/ m^2（体表面積）の静脈内投与を、週 1 回、4 週間行う。（5.1 参照）

びまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫

マブセラは CHOP 療法と併用する。マブセラの推奨投与量は体表面積あたり 375 mg/ m^2（体表面積）で化学療法による各治療サイクルの day1 において、CHOP 療法を構成するグルココルチコイドの静脈内投与後を先行した後に投与し、これを 8 サイクル繰り返す。びまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした治療において、CHOP 療法以外の化学療法を併用した場合の、マブセラの安全性と有効性は確立されていない。

慢性リンパ性白血病（CLL）

CLL 患者においては、腫瘍崩壊症候群のリスクを減らすため、治療開始 48 時間前に、十分なハイドレーション及び尿酸生成阻害剤の投与による予防的処置の開始を推奨する。リンパ球数が 25×10^9/ L を超える CLL 患者の場合は、急性の infusion reactions 及び／又はサイトカイン放出症候群の発現率及び重症度を軽減させるため、マブセラ投与直前にプレドニゾン／プレドニゾロン 100 mg の静脈内投与を行う。

未治療、及び再発又は治療抵抗性 CLL 患者に対して、化学療法併用におけるマブセラの推奨投与量は、第 1 サイクルでは day 0 に 375 mg/ m^2（体表面積）、第 2 サイクル以降は day 1 に 500 mg/ m^2（体表面積）で、合計 6 サイクル行う。化学療法はマブセラ投与後に施行する。

関節リウマチ

マブセラの治療を受けた患者には各投与時に患者カードを渡す（Annex IIIA-Labeling）。

Infusion related reaction の発現率、及び重症度を軽減するために、マブセラ投与の 30 分前までにメチルプレドニゾロン 100 mg の静脈内投与を完了する。鎮痛剤/解熱剤（パラセタモール等）及び抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）による前投与を、マブセラの各投与前に行う（4.4 参照）。

マブセラ治療コースは、1000 mg の静脈内投与 2 回で構成される。マブセラの推奨投与量は 1 回当たり 1000 mg の点滴投与であり、1 回目投与から 2 週間後に 2 回目の点滴静注を行う。

2 コース目の治療の必要性は、前回の治療から 24 週間後に判断する。疾患活動性の残存を認めた場合に再投与を行うが、それ以外の場合には疾患活動性が再上昇するまで再投与を行わない。

これまで得られているデータから、マブセラによる臨床的効果は、通常、最初の投与から 16-24 週の間に現れることが示されている。この期間内に治療効果が認められなかった患者については、継続治療の実施を慎重に検討する。

各コースの初回投与

投与開始時の推奨注入速度として 50 mg/時にて 30 分間投与し、その後、30 分ごとに 50 mg/時ずつ、最大 400 mg/時まで注入速度を上げることができる。

各コースの 2 回目投与

2 回目以降の投与では、100 mg/時で投与を開始し、その後 30 分ごとに 100 mg/時ずつ、最大 400 mg/時まで注入速度を上げることができる。

多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎

マブセラの治療を受けた患者には各投与時に患者カードを渡す（Annex IIIA-Labeling）。

鎮痛剤/解熱剤（パラセタモール等）及び抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）による前投与を、マブセラの各投与前に行う（4.4 参照）。

多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎に対する寛解導入治療におけるマブセラの推奨投与量は、375 mg/ m^2（体表面積）の静脈内投与を、週 1 回、4 週間投与である（合計 4 回投与）。

マブセラの初回投与前に、メチルプレドニゾロン 1000 mg/日を 1～3 日間静脈内投与することを推奨する（マブセラの初回投与当日にメチルプレドニゾロンの最終投与を行う）。その後、マブセラ治療中及び治療後に、経口プレドニゾン 1 mg/kg/日を投与すること（80 mg/日を超えないこと。臨床的必要性に応じ、可能な限り早期に漸減する）。

初回投与

投与開始時の推奨注入速度を 50 mg/時とし、その後、30 分ごとに 50 mg/時ずつ、最大 400 mg/時まで注入速度を上げることができる。

2 回目以降の投与（2 回目投与から 4 回目投与）

2 回目以降の投与では、100 mg/時で投与を開始し、その後 30 分ごとに 100 mg/時ずつ、最大 400 mg/時まで注入速度を上げることができる。

ニューモシスチス・イロベチ肺炎（PCP）に対する予防処置が、必要に応じて、多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎患者に対するマブセラ治療中及び治療後に推奨される。

特別な患者集団

小児科集団

小児に対するマブセラの有効性及び安全性は確立していない。

高齢者

高齢者患者（65 歳を超える）では投与量の調節は必要とされない。

投与方法

解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン薬（例えばアセトアミノフェン及びジフェンヒドラミン）による前投薬を、各マブセラの投与前に必ず行うこと。

関節リウマチでは、infusion reaction の発現率と重症度を軽減させるために、グルココルチコイド投与の前投薬も必ず行うこと。

NHL 及び CLL の治療にあたり、マブセラとの併用化学療法にステロイド剤が含まれない場合は、グルココルチコイドの前投薬を考慮する。

初回投与

投与開始時の推奨注入速度は 50 mg/時であり、投与開始 30 分後から 30 分ごとに 50 mg/時ずつ、最大 400 mg/時まで注入速度を上げることができる。

2 回目以降の投与

2回目以降のマブセラの投与は100 mg/時で開始し、30分ごとに100 mg/時ずつ最大400 mg/時まで注入速度を上げることができる。

注射用に調製したマブセラは専用ラインを通じて静脈内注射すること。Bolus 投与はしないこと。

投与中の患者におけるサイトカイン放出症候群の発現に注意すること（4.4 項参照）。重症な反応、特に重症な呼吸困難、気管支痙攣及び低酸素状態の兆候が生じた場合は、直ちに投与を中断すること。NHL 患者に関しては、適切な臨床検査を含めて腫瘍崩壊症候群の兆

候を評価し、胸部 X 線を用いて肺浸潤の評価を行うこと。全ての患者に対し、全ての症状が完全に消失し、臨床検査値及び胸部 X 線所見が正常化するまで投与を再開してはならない。再開する場合は、中断前の 1/2 以下の開始速度で投与を再開できる。同様の重篤な副作用が再び発現した場合、投与中止の判断を症例ごとに厳密に検討すること。
軽度及び中程度の infusion reaction（4.8 項）は通常、注入速度の減速により改善する。症状の改善により、注入速度を上げてもよい。

4.3　禁忌

非ホジキンリンパ腫及び慢性リンパ性白血病に対する投与時の禁忌

有効成分、6.1 に示されている添加剤、又はマウスのタンパク質に過敏反応を示す患者
活動性、重篤な感染症を有する患者（4.4 参照）
重篤な免疫不全状態の患者

関節リウマチ、多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎に対する投与時の禁忌

有効成分、6.1 に示されている添加剤、又はマウスのタンパク質に過敏反応を示す患者
活動性、重篤な感染症を有する患者（4.4 参照）
重篤な免疫不全状態の患者
重篤な心不全（New York Heart Association Class IV）、重篤かつ管理不良の心臓病（他の循環器系疾患に関して 4.4 を参照）を有する患者

4.4　特別な警告及び使用上の注意

生物学的医薬品の追跡可能性を改善するため、投与した医薬品の製品名を患者のカルテ（ファイル）へ、明確に記録（又は明記）する。

進行性多巣性白質脳症

関節リウマチ、多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎に対してマブセラ治療を行った全ての患者に対し、各投与時に患者警告カードを渡すこと（Annex IIIA –ラベリング 参照）。警告カードは、進行性多巣性白質脳症（PML）を含む感染症の潜在的リスク上昇に関して、患者に提供されるべき重要な安全性情報が含まれている。
非常にまれではあるが致死的な PML がマブセラ使用後に報告されている。投与患者に対して、PML 発現を示唆する新たな神経学的症状や兆候の発現や悪化について定期的に観察を行うこと。PML が疑われる場合、PML の可能性が否定できるまで本剤の投与を中止する。神経学的異常を示す症状である場合、担当医は、PML 発現の可能性を示す症状であるか評価すること。必要に応じて神経科医に意見を求めること。
PML が疑われる場合、さらに評価を行う必要があり、MRI スキャン（対象比較が好ましい）、脳脊髄液中の JC ウイルス DNA 量、及び神経学的評価の繰り返しを考慮する。
担当医は、患者が気付かない PML を示唆する症状（例　認知、神経学的又は精神医学的症状）について特に注意すること。また、患者自身が気付かない症状について、患者の家族や介護者が気付くことができるよう。患者が家族や介護者に治療の内容を伝えるよう助言すること。
患者が PML を発現した場合には、マブセラの投与を永久に中止する。
免疫不全患者に発現した PML において、免疫機能の回復に伴い転帰の安定又は改善が認められている。PML の早期発見に伴うマブセラ投与中止が転帰の安定又は改善につながるか不明である。

非ホジキンリンパ腫及び慢性リンパ性白血病

Infusion reactions

高腫瘍量又は CLL 患者のように末梢血の腫瘍細胞数（25×10^9 /L 以上）が多い患者では、特にサイトカイン放出症候群のリスクが高くなることから、最大限の注意をはらい治療を行うこと。このような患者では、初回投与中は特に注意深く観察を行うこと。また、このような患者においては、初回投与時の注入速度を遅くすることや、初回投与時及び第 2 サイクル以降でもリンパ球数が 25×10^9 /L を超える場合には本剤投与を 2 日間に分割して投与することを検討する。

重症のサイトカイン放出症候群は、重症の呼吸困難の発現が特徴であり、多くの場合気管支攣縮や低酸素症を伴い、さらに、発熱、悪寒、蕁麻疹、咽頭浮腫を発現する。この症候群は、腫瘍崩壊症候群 で認められる高尿酸血症、高カリウム血症、低カルシウム血症、高リン血症、急性腎不全、乳酸脱水素酵素（LDH）上昇とも関連する可能性があり、急性呼吸不全や死亡に至る可能性もある。急性呼吸不全は、肺間質浸潤や肺水腫を伴い、胸部 X 線により確認される。この症候群は、多くの場合、初回投与開始後 1 時間から 2 時間以内に発現が認められる。肺機能不全の罹患歴がある患者、又は肺への腫瘍浸潤がある患者では、予後不良のリスクが高くなる可能性があることから、十分な注意をはらい治療を行うこと。重症のサイトカイン放出症候群を発現した患者では、直ちに投与を中断し（4.2 を参照）、積極的に対症療法を行うこと。これらの患者では、改善傾向を認めた後に悪化を認める場合があることから、腫瘍崩壊症候群及び肺浸潤が回復又は否定できるまで注意深く観察を行う。症状や兆候が完全に消失した後の患者に対して治療を再開した場合、まれに重症のサイトカイン放出症候群を再発する患者が認められる。

マブセラによる治療を行った患者の 77%に何らかの infusion reaction が認められた（血圧下降及び気管支痙攣を伴うサイトカイン放出症候群は 10%の患者に発現）（4.8 参照）。これらの症状は、マブセラの投与中断、解熱鎮痛剤や抗ヒスタミン剤の投与により消失し、時には、必要に応じて酸素吸入、生理食塩液の静注や気管支拡張剤、グルココルチコイドの投与が行われる。上記の、重症な事象としてのサイトカイン放出症候群を参照。

アナフィラキシー反応及び他の過敏反応の発現がタンパク製剤静注後に報告されている。サイトカイン放出症候群とは対照的に、実際の過敏反応は、一般的に投与開始から数分以内に発現している。過敏反応に対する治療薬として、エピネフリン（アドレナリン）、抗ヒスタミン剤及びグルココルチコイド等があり、マブセラ投与中にアレルギー反応が認められた際に直ちに使用できるようにしておくこと。アナフィラキシー反応の臨床症状は、サイトカイン放出症候群の臨床症状（上述のとおり）と類似している。過敏反応による事象はサイトカイン放出による事象より報告数が少ない。

一部の患者で報告されている他の事象として、心筋梗塞、心房細動、肺水腫、急性の可逆性血小板減少症がある。

また、マブセラ投与中に血圧下降を発現することがあるので、マブセラ投与前 12 時間から降圧剤の投与を中止すること。

心臓障害

狭心症、心房粗動や心房細動の不整脈、心不全、及び/又は心筋梗塞が、マブセラ治療を行った患者に発現している。よって、心臓病の罹患歴を持つ患者、及び/又は心毒性がある化学療法による治療歴を有する患者では注意深く観察を行うこと。

血液毒性

マブセラ単独投与では骨髄抑制を発現しないが、好中球が 1.5×10^9 /L 未満及び/又は血小板数が 75×10^9 /L 未満の患者に治療を行う場合、このような患者での臨床経験が限定的であることを踏まえ、注意しながら治療を行うこと。マブセラは、自家骨髄移植を行った 21 例と、骨髄機能が低下していると考えられる他のリスク集団に対し、骨髄毒性を発現することなく使用が可能であった。好中球数及び血小板数を含む通常の血球検査を、マブセラ治療中に実施すること。

感染症

死亡を含む重篤な感染症が、マブセラ治療中に発現する可能性がある（4.8 参照）。マブセラは、活動性の重症な感染症を発現している患者に投与してはならない（結核、敗血症、日和見感染症等、4.3 参照）。

感染症の再発歴や慢性の感染症を有する患者、又は、重篤な感染症に罹患しやすい状態の患者にマブセラを投与する際には、注意をはらうこと。

死亡に至った劇症肝炎を含む B 型肝炎再活性化が、マブセラを投与した患者で報告されている。これらの患者の多くは、細胞傷害性化学療法も投与されていた。再発又は治療抵抗性 CLL 患者による 1 つの臨床試験からの限られた情報ではあるが、原発性の B 型肝炎感染症の予後を悪化させる可能性がある。B 型肝炎ウイルス（HBV）のスクリーニングは、HBV 感染のリスクがある患者に対し、マブセラ治療開始前に必ず行うこと。B 型肝炎キャリア及び B 型肝炎の罹患歴がある患者では、マブセラ治療中及び治療終了数ヵ月間（7 ヵ月間）、活動性の HBV 感染に関連する臨床上の兆候や臨床検査値を注意深く追跡すること。

非常にまれな例として、マブセラの製造販売後の NHL 及び CLL 患者に対する投与において、進行性多巣性白質脳症（PML）を発現したことが報告されている（4.8 参照）。これらの患者の多くは、化学療法との併用又は造血幹細胞移植の一環としてマブセラが投与されていた。

予防接種

NHL 患者及び CLL 患者において、マブセラ治療後の生ワクチンによる予防接種の安全性は試験されていないことから、生ワクチンの接種は推奨しない。マブセラ治療を行う患者に対しては、生ワクチン以外の接種が考えられるが、反応性は減弱される可能性がある。非ランダム化試験において、マブセラ単剤治療を行った再発、低悪性度 NHL 患者と健常人を対照として反応性を比較した場合、ワクチン接種の反応性は NHL 患者で低く、破傷風の記憶抗原（recall antigen）の接種では 16% 対 18%、キーホールリンペットヘモシアニン（KLH）ネオ抗原では 4% 対 76%（抗体価が 2 倍超になる場合を評価）であった。臨床試験結果は得られていないが、CLL と NHL の疾患類似性を考慮した場合、CLL 患者でも同様の傾向であると想定できる。

抗原パネルに対する治療前の平均抗体価（肺炎レンサ球菌、インフルエンザ A 型、流行性耳下腺、風疹、水痘）は、マブセラ治療後 6 ヵ月後も維持されていた。

皮膚反応

中毒性皮膚壊死融解症（Lyell's 症候群）及びスティーブンス・ジョンソン症候群のような重症で、致死的な場合もある皮膚反応が報告されている（4.8 参照）。これらの事象が発現した場合には、マブセラの投与を永久に中止する。

<u>関節リウマチ、多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎</u>

関節リウマチ患者でメトトレキサート未治療集団

良好なリスク-ベネフィットの評価が確立していないことから、メトトレキサート未治療患者に対するマブセラ投与は推奨しない。

Infusion related reactions

マブセラ投与は、サイトカイン及び/又は他のケミカルメディエーターの放出が関与するinfusion related reactions（IRR）を発現する。マブセラの各投与前に解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン剤による前投与を実施すること。また、関節リウマチにおいて、infusion related reactionsの発現頻度及び重症度を軽減する目的で、マブセラの各投与前に、グルココルチコイドによる前投与も実施すること（4.2 及び 4.8 を参照）。

死亡を含む重症の infusion related reactions が、製造販売後の関節リウマチ患者に対するマブセラ投与において報告されている。関節リウマチに対する臨床試験において報告されたinfusion related events の多くは、軽度から中等度の重症度であった。事象として、ほとんどがアレルギー様反応であり、その内容は、頭痛、掻痒、咽頭刺激感、顔面紅潮、発疹、蕁麻疹、血圧上昇及び発熱であった。通常、infusion reaction を発現した患者は、初回治療コース又は再治療コースでも、第 2 回目投与に比較して第 1 回目投与で多かった。IRR の発現頻度は、投与回数を経ると減少した（4.8 参照）。報告された事象は、通常、マブセラ注入速度の減速又は投与中断、又は解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤、及び、必要に応じ酸素吸入、生理食塩液静注、気管支拡張剤の投与、及びグルココルチコイドの投与により回復した。心疾患を合併する患者や心肺機能に関連する有害事象を発現したことがある患者に対しては、注意深く観察を行う。Infusion related reactions の重症度及び必要となる対症療法の程度により、マブセラの投与を一時的又は永久に中止する。多くの場合では、症状が消失した後、注入速度を 50%に減速して投与が再開できる（100 mg/h から 50 mg/h）。

過敏反応に対する治療薬として、エピネフリン（アドレナリン）、抗ヒスタミン剤及びグルココルチコイド等があり、マブセラ投与中にアレルギー反応が認められた際には、直ちに使用できるようにしておくこと。

中等度以上の心不全（NYHA class III）又は重症でコントロール不能な心血管系疾患を有する患者に対するマブセラ投与についての安全性データはない。治療前に心虚血状態が確認された患者で、マブセラによる治療を行った後、症候性の狭心症や心房細動及び心房粗動の症状が発現したことが報告されている。よって、心臓疾患の罹患歴がある患者や過去に心肺機能に関連する有害事象を発現した患者では、マブセラ治療開始にあたり infusion reaction による心血管系の事象を発現するリスクを考慮するとともに、投与中は注意深く観察を行うこと。また、マブセラ投与中に血圧下降を発現することがあるので、マブセラ投与 12 時間前から降圧剤の投与を中止すること。

多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎患者における infusion related reactions は、関節リウマチに対する臨床試験において報告された infusion related reactions と同様であった（4.8 を参照）

心臓障害

狭心症、心房粗動や心房細動の不整脈、心不全、及び/又は心筋梗塞が、マブセラ治療を行った患者に発現している。よって、心臓病の罹患歴を有する患者については注意深く観察を行うこと（上述の infusion related reactions を参照）。

感染症

マブセラの作用機序及び B 細胞が正常な免疫機能の維持に重要な役割を果たしていることから、マブセラ治療後に感染症リスクが増加する（5.1 参照）。死亡を含む重篤な感染症が、マブセラ治療中に発現する可能性がある（4.8 参照）。マブセラは、活動性の重症な感染症を発現している患者（結核、敗血症、日和見感染症等、4.3 参照）又は重症の免疫不全状態の患者（CD4 又は CD8 が非常に低値）に投与してはならない。感染症の再発歴や慢性の感染症を有する患者、又は、低ガンマグロブリン血症（4.8 参照）等を認め、重篤な感染症に罹患しやすい状態の患者にマブセラを投与する際には注意をはらうこと。マブセラ治療を開始する前に、免疫グロブリン値を確認することを推奨する。

マブセラ治療開始後に感染症の兆候や症状を認めた患者に対しては、直ちに適切に診断及び治療を行い、その後のマブセラ治療にあたっては、感染症の潜在的リスクを再度評価すること。

非常にまれな例として、関節リウマチ及び全身性エリテマトーデス（SLE）や血管炎を含む自己免疫疾患に対する治療において、マブセラを投与した後に進行性多巣性白質脳症（PML）を発現したことが報告されている。

B 型肝炎感染

死亡を含む B 型肝炎再活性例が、マブセラを投与した関節リウマチ、多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎患者において報告されている。

B 型肝炎ウイルス（HBV）のスクリーニングは、HBV 感染のリスクがある患者に対し、マブセラ治療開始前に必ず行うこと。B 型肝炎キャリア及び B 型肝炎の罹患歴がある患者では、マブセラ治療中及び治療終了後数ヵ月間、活動性の HBV 感染に関連する臨床上の兆候や臨床検査値を注意深く追跡すること。

遅発性好中球減少症

マブセラの各コース開始前、及び治療終了後 6 ヵ月間は定期的に血中の好中球数を検査し、感染症の兆候や症状が認められた場合にも検査を行う。

皮膚反応

中毒性皮膚壊死融解症（Lyell's 症候群）及びスティーブンス・ジョンソン症候群のような重症で、致死的な場合もある皮膚反応が報告されている（4.8 参照）。これらの事象が発現した場合には、マブセラの投与を永久に中止する。

予防接種

マブセラ治療開始前に、患者の予防接種の実施状況を確認するとともに、最新の予防接種ガイドラインを参照すること。予防接種は、マブセラ初回投与の 4 週間以上前に完了すること。

マブセラ治療後の生ワクチンによる予防接種の安全性は試験されていない。マブセラ治療中及び末梢血 B 細胞枯渇中の生ワクチンの接種は推奨しない。

マブセラ治療を行う患者に対しては、生ワクチン以外のワクチン接種は可能と考えられる。しかし、生ワクチン以外を接種した場合でも反応性は減弱される可能性がある。関節リウマチ患者を対象とするランダム化試験において、マブセラとメトトレキサートの併用治療を行った患者と、メトトレキサート単剤治療を行った患者について比較した場合、マブセラ投与 6 ヵ月後の反応率は、破傷風の記憶抗原（recall antigen）接種では同等（39% 対 42%）であったが、肺炎球菌ポリサッカライドワクチン（43% 対 82%、肺炎球菌の 2 つ以上の血清型

に対する応答)、キーホールリンペットヘモシアニン（KLH）ネオ抗原（47% 対 93%）では、減弱される傾向にあった。マブセラ治療中に不活化ワクチンを投与する必要性がある場合には、次回マブセラ投与の 4 週間以上前に予防接種を完了すること。

関節リウマチにおいてマブセラ投与を 1 年以上繰り返した場合の経験から、肺炎レンサ球菌、インフルエンザ、流行性耳下腺、風疹、水痘及び破傷風トキソイドに対する抗体価陽性の患者割合は、全体的にベースラインと同様であった。

関節リウマチにおける他の DMARDs の併用又は逐次投与

関節リウマチに対する効能･効果に規定される薬剤以外の抗リウマチ治療とマブセラの併用は推奨されていない。

マブセラ治療後に、他の DMARDs（TNF 阻害剤及び他の生物学的製剤を含む）を行った場合の安全性評価について、臨床試験で得られているデータは限定的である（4.5 参照)。利用可能なデータでは、マブセラ治療後に DMARDs 治療を行った場合、臨床的に意義のある感染症の発現率は変わらないことが示されているが、マブセラ治療後に生物学的製剤及び/又は DMARDs を使用する場合には、感染症の兆候を注意深く観察すること。

悪性腫瘍

免疫調節薬は、悪性腫瘍の発現率を上昇させる可能性がある。関節リウマチ患者へのマブセラ投与に関する限られた経験において（4.8 参照)、現時点でのデータでは、悪性腫瘍のリスク上昇は示唆されていない。しかし、固形がんの発現リスクの可能性は現時点で除外できない。

4.5　他の医薬品との相互作用及び他の形態の相互作用

現時点において、マブセラと相互作用をもつ可能性がある医薬品に関する情報は限定的である。

CLL 患者において、マブセラ併用におけるフルダラビンとシクロホスファミドの薬物動態に影響は認められない。さらに、フルダラビンとシクロホスファミドがリツキシマブの薬物動態に明らかな影響を与えていない。
関節リウマチ患者において、メトトレキサートとの併用は、マブセラの薬物動態に影響を与えていない。

ヒト抗マウス抗体又はヒト抗キメラ抗体（HAMA/HACA）陽性の患者では、診断又は治療に用いられるモノクローナル抗体を投与した場合、アレルギー反応又は過敏反応を発現する可能性がある。

関節リウマチ患者において、283 例に対するマブセラ投与後、生物学的製剤の DMARD による治療を行った。これらの患者で、臨床的に意義のある感染症の発現は、マブセラ治療中は 6.01 人/100 人/年であり、生物学的製剤の DMARD 治療後は 4.97 人/100 人/年であった。

4.6　産婦、妊婦、授乳婦

妊婦

免疫グロブリン IgG が胎盤を通過することは周知である。

母体へのマブセラ曝露後の、ヒト新生児 B 細胞数については、臨床試験で確認されていない。妊婦による、十分かつ比較試験による検討結果ではないが、妊娠期にリツキシマブを曝露した母体から生まれた一部の乳児において、一時的な B 細胞枯渇とリンパ球減少症を認めたことが報告されている。これらの理由から、マブセラは、期待される利益が潜在的なリスクを上回る場合を除き、妊婦に投与すべきではない。

カニクイザルで行われた発生毒性において、子宮中の胚毒性の証拠は示されていない。マブセラに曝露した母動物の胎児では、出生後 B 細胞の減少が認められた。

男性及び女性の避妊

B 細胞が枯渇している患者ではリツキシマブが血中に長期間維持されることから、妊娠の可能性がある女性は、治療中及び治療終了後 12 ヵ月間、効果的な避妊法を用いること。

授乳

ヒトの母乳にリツキシマブが分泌されるか不明である。しかし、母体由来の IgG が母乳に分泌され、授乳中のサルの母乳にリツキシマブが検出されたことから、マブセラ治療中及びマブセラ治療終了後 12 ヵ月間は授乳をしないこと。

生殖能

生殖能に対するマブセラの影響について、利用可能なデータはない。

4.7　運転及び機械操作に及ぼす影響

運転及び機械操作に対するマブセラの影響について、試験は実施されていないが、これまでに報告されている薬理作用及び有害事象から、これらに対する影響は認められていない。

4.8　望ましくない影響

非ホジキンリンパ腫及び慢性リンパ性白血病の経験

非ホジキンリンパ腫及び慢性リンパ性白血病の全体的な安全性プロファイルは、臨床試験及び製造販売後調査の患者データに基づいている。これらの患者は、マブセラ単剤（寛解導入療法、又は寛解導入療法後の維持療法）、又は化学療法との併用療法による治療を受けている。

マブセラ治療を行った患者で最も高頻度に発現した薬物有害反応（ADRs）は、infusion related reactions であり、その多くは初回投与時に発現した。輸注関連症状の発現頻度は投与回数を重ねるごとに減少し、マブセラの 8 回目投与後では 1%未満であった。

NHL 患者を対象とした臨床試験中において約 30～55%の患者が、また、CLL 患者を対象とした臨床試験中において約 30～50%の患者が、感染症（主に、細菌及びウイルス）を発現した。

最も高頻度に報告又は確認された重篤な薬物有害反応は以下のとおり。

- Infusion related reactions（サイトカイン放出症候群、腫瘍崩壊症候群）　4.4 参照
- 感染症　4.4 参照
- 心血管系の事象　4.4 参照

その他の重篤な ADRs として報告された事象は、B 型肝炎の再活性化及び PML である（4.4 参照）。

マブセラ単剤又は化学療法との併用療法により報告された ADRs の頻度を表 1 に要約する。頻度ごとにグループ化し、重篤度が高い事象から低い事象に並べた。発現頻度は、「非常に一般的（very common）」が 1 例/10 例以上、「一般的（common）」が 1 例/100 例以上～1 例/10 例未満、「一般的ではない（uncommon）」が 1 例/1000 例以上～1 例/100 例未満、「まれ（rare）」が 1 例/10000 例以上～1 例/1000 例未満、「非常にまれ（very rare）」を 1 例/10000 例未満とした。製造販売後調査時のみに確認された ADRs は、発現頻度が算出できないことから、不明として一覧表に含めた。

表 1　マブセラ単剤治療/維持療法又は化学療法との併用療法により治療を行った NHL 及び CLL 患者の臨床試験又は市販後調査で報告された ADRs

器官別 大分類	非常に 一般的	一般的	一般的ではない	まれ	非常にまれ	不明[8]
感染症および寄生虫症	細菌感染、ウイルス感染、+気管支炎	敗血症、+肺炎、+熱性感染症、+帯状疱疹、+気道感染、真菌感染、原因不明の感染、+急性気管支炎、+副鼻腔炎、B 型肝炎[1]		重篤なウイルス感染[2]、ニューモシスチス・ジロベシ	PML	
血液およびリンパ系障害	好中球減少症、白血球減少症、+発熱性好中球減少症、+血小板減少症	貧血、+汎血球減少症、+顆粒球減少症	凝血異常、再生不良性貧血、溶血性貧血、リンパ節症		血清 IgM 値の一時的な上昇[3]	遅発性好中球減少症[3]
免疫系障害	Infusion related reactions[4]、血管浮腫	過敏症		アナフィラキシー	腫瘍崩壊症候群、サイトカイン放出症候群[4]、血清病	輸注関連急性可逆性血小板減少症[4]
代謝および栄養障害		高血糖、体重減少、末梢性浮腫、顔面浮腫、LDH 上昇、低カルシウム血症				
精神障害			うつ病、神経過敏			
神経系障害		錯感覚、感覚鈍麻、激越、不眠症、血管拡張、不動性めまい、不安	味覚異常		末梢性ニューロパチー、顔面神経麻痺[5]	脳ニューロパチー、感覚喪失[5]

器官別 大分類	非常に 一般的	一般的	一般的ではない	まれ	非常にまれ	不明[8]
眼障害		流涙異常、結膜炎			重症な視力低下[5]	
耳および迷路障害		耳鳴、耳痛				聴覚喪失[5]
心臓障害		+心筋梗塞[4,6]、不整脈、+心房細動、頻脈、+心不全	+左心不全、+上室性頻脈、+心室性頻脈、+狭心症、+心筋虚血、徐脈	重症な心臓の事象[4,6]	心不全[4,6]	
血管障害		高血圧、起立性低血圧、低血圧			血管炎（主に皮膚）、白血球破砕性血管炎	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		気管支痙攣[4]、呼吸器疾患、胸痛、呼吸困難、咳嗽増加、鼻炎	喘息、閉塞性細気管支炎、肺障害、低酸素症	間質性肺疾患[7]	呼吸障害[4]	肺浸潤
胃腸障害	悪心	嘔吐、下痢、腹痛、嚥下障害、口内炎、便秘、消化不良、食欲不振、咽頭刺激感	腹部膨満		消化管穿孔[7]	
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹、+脱毛症	蕁麻疹、発汗、盗汗、+皮膚障害			重症な水疱性皮膚反応、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症（Lyell's 症候群）[7]	
筋骨格系および結合組織障害		筋緊張亢進、筋痛、関節痛、背部痛、頚部痛、疼痛				
腎および尿路障害					腎不全[4]	
一般全身症状および投与部位の状態	発熱、悪寒、無力症、頭痛	腫瘍痛、潮紅、倦怠感、風邪症候群、+疲労、+振戦、+多臓器不全	注入部位痛			
臨床検査	IgG 値低下					

各用語について、発現頻度は全てのグレード（軽度から重症）を集計したが、「+」をつけた用語は重症な事象（共通毒性基準のグレード 3 以上）のみを集計した。臨床試験のみで確認された最も高い発現頻度のみを報告した。

1　再活性化及び初回感染を含む;　再発又は治療抵抗性 CLL に対する R-FC 療法での発現頻度に基づく。
2　下記の感染症の項も参照。
3　下記の血液学的有害反応の項も参照。
4　下記の infusion related reactions の項も参照。まれに死亡例が報告されている。
5　脳神経障害の兆候及び症状。マブセラ治療終了後数ヵ月間中に発現。
6　主に、心疾患を有する患者及び/又は心毒性を有する化学療法を行った患者で確認され、ほとんどの事象は infusion related reactions と関連していた。
7　死亡例を含む。
8　発現頻度不明（入手可能データでは算出不可）。

臨床試験で有害事象として報告されたが、対照群と比較してマブセラ投与群の発現頻度が同等又は少なかった事象は、血液毒性、好中球減少を伴う感染症、尿路感染症、感覚障害、発熱であった。

Infusion related reactions

Infusion related reactions を示唆する兆候や症状は、臨床試験に登録された患者の 50%で報告され、初回投与中が最も多く、通常、投与開始後、1～2 時間に確認された。主な症状は、発熱、悪寒であった。この他に認められた症状は、潮紅、血管性浮腫、気管支痙攣、嘔吐、悪心、発疹/蕁麻疹、疲労、頭痛、咽頭刺激感、鼻炎、そう痒症、疼痛、頻脈、血圧上昇、血圧下降、呼吸困難、消化不良、無力症及び腫瘍崩壊症候群の症状であった。重症の infusion related reactions（気管支痙攣や血圧下降等）は 12%以下の患者に発現した。その他に数例で認められた事象として、心筋梗塞、心房細動、肺水腫、急性可逆性血小板減少がある。治療前から認められた狭心症、うっ血性心不全又は重症の心臓障害（心不全、心筋梗塞、心房細動）などの心疾患の増悪、肺水腫、多臓器不全、腫瘍崩壊症候群、サイトカイン放出症候群、腎不全及び呼吸障害が報告されているが、発現頻度は低い又は発現頻度不明であった。輸注関連反応の発現頻度は、投与回数を重ねるごとに減少し、マブセラ治療（併用療法を含む）の 8 回目投与での発現頻度は 1%未満である。

感染症

マブセラは、70～80%の患者において B 細胞を枯渇するが、これは一部の患者における血清免疫グロブリン減少と関連している。

帯状疱疹及び局所カンジダ感染症は、ランダム化試験のマブセラ治療群で高頻度に報告されている。重症の感染症は、マブセラ単独投与を行った患者の約 4%に報告されている。マブセラ維持療法の 2 年間と無治療観察を比較した場合、grade 3 又は 4 の感染症を含む全感染症の発現が維持療法で高かった。2 年間の治療期間において、感染症に関わる累積毒性はなかった。さらに、他の重篤なウイルス感染症の発現、再発又は増悪がマブセラ治療群で認められ、数例で死亡を認めた。これらの患者の多くは、マブセラと化学療法との併用療法又は造血幹細胞移植を受けていた。重篤なウイルス感染症の内容は、ヘルペスウイルス（サイトメガロウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス及び単純ヘルペスウイルス）、JC ウイルス（進行性多巣性白質脳症（PML））及び C 型肝炎である。再発/再燃に対する再治療後に致死的な PML を発現した患者が、臨床試験において報告されている。B 型肝炎が再活性化した患者が報告され、これらの患者の多くはマブセラと細胞傷害性化学療法の併用療法が実施されていた。再発又は治療抵抗性の CLL 患者において、grade 3 又は 4 の B 型肝炎発現頻度（再活性化及び初回感染）は、R-FC 療法群で 2%、FC 療法では 0%であった。治療開始前にカポ

ジ肉腫に罹患していた患者において、マブセラ投与により、カポジ肉腫の増悪が認められた。本事象は適応外使用において発現し、多くの患者は HIV 陽性であった。

血液学的有害反応

マブセラ単剤を 4 週間投与する臨床試験において、血液学的異常が少数の患者に発現したが、多くは軽度で可逆性であった。重症（grade 3 又は 4）の好中球減少症が 4.2%、貧血が 1.1%、血小板減少症が 1.7%に発現した。2 年間のマブセラ維持療法期間中において、維持療法群と無治療観察群を比較した場合、白血球減少症（5% 対 2%、grade 3 又は 4）及び好中球減少症（10% 対 4%、grade 3 又は 4）の発現頻度が維持療法群で高かった。血小板減少症の発現頻度は低く、2 つの群間に差はなかった（1% 未満、grade 3 又は 4）。マブセラと化学療法との併用療法に関する臨床試験において、化学療法のみの場合と比較し、治療中の grade 3 又は 4 の白血球減少症（R-CHOP 療法 88% 対 CHOP 療法 79%、R-FC 療法 23% 対 FC 療法 12%）、好中球減少症（R-CVP 療法 24% 対 CVP 療法 14%; R-CHOP 療法 97% 対 CHOP 療法 88%、未治療 CLL 患者に対する R-FC 療法 30% 対 FC 療法 19%）、汎血球減少症（未治療 CLL 患者に対する R-FC 療法 3% 対 FC 療法 1%）の発現頻度が、マブセラと化学療法との併用療法において高かった。好中球減少症の発現が、化学療法のみの場合と比較し、マブセラと化学療法との併用療法で高かったが、感染症及び寄生虫症の発現頻度とは関連していなかった。また、未治療、及び再発又は治療抵抗性の CLL に関する臨床試験で、R-FC 療法で好中球減少症を発現した患者の 25%において、治療後、好中球減少症が長期間継続し（最終投与後 24 日目から 48 日目の間に好中球数が 1×10^9/L 未満）、また、遅発性好中球減少症（好中球減少症が継続していない又は 42 日以前に回復した患者において、最終投与後 42 日目以降に好中球数が 1×10^9/L 未満）を発現した。貧血について発現頻度の差は報告されていない。一部の患者では、遅発性好中球減少がマブセラ投与終了 4 週以降に発現したことが報告されている。未治療 CLL 患者を対象とした臨床試験において、Binet 分類が C の患者では、FC 療法群と比較し R-FC 療法群において有害事象の発現が多かった（R-FC 療法 83% 対 FC 療法 71%）。再発又は治療抵抗性の CLL を対象とした臨床試験において、grade 3 又は 4 の血小板減少症が、FC 療法群（9%）と比較して、R-FC 療法群（11%）で多く報告された。

ワルデンシュトレームマクログロブリン血症患者に対するマブセラの臨床試験において、治療開始後、過粘稠症候群に関連する一時的な血清 IgM 値上昇が確認された。この一時的な IgM 値上昇は、通常 4 ヵ月以内にベースラインまで回復した。

心血管系の反応

マブセラ単剤治療の臨床試験において、心血管系の事象が 18.8%の患者で報告されており、血圧下降及び血圧上昇に関わる事象が多かった。Grade 3 又は 4 の不整脈（心室性、上室性頻脈を含む）を発現した患者及び投与中に狭心症を発現した患者が報告されている。維持療法期間中の grade 3 又は 4 の心臓障害の発現頻度は、無治療観察群と維持療法群で同等であった。心臓に関する事象は、重篤な有害事象（SAE）として報告され、維持療法群では 3%（心房細動、心筋梗塞、左心室不全、心筋虚血）、無治療観察群では 1%未満であった。マブセラと化学療法の併用療法に関する臨床試験において、grade 3 又は 4 の不整脈で、主に頻脈及び心房粗動/心房細動の上室性不整脈の発現頻度は CHOP 療法群（3 例、1.5%）と比較し、R-CHOP 群（14 例、6.9%）で高かった。これら全ての頻脈は、マブセラ投与に伴う、又は発熱、感染症、急性心筋梗塞のような病因状態、若しくは投与前より有する呼吸器及び心血管系疾患と関連していた。R-CHOP 療法群と CHOP 療法群との間で、grade 3 又は 4 の心不全、心筋症及び冠動脈疾患の症状を含む他の心臓障害の発現に差はなかった。CLL において、grade 3 又は 4 の心臓障害の全発現頻度は、未治療例（R-FC 療法 4%、FC 療法 3%）

及び再発又は治療抵抗性（R-FC 療法 4%、 FC 療法 4%）を対象とした臨床試験で、いずれも低かった。

呼吸器系

間質性肺疾患の患者では、一部の患者で死亡が報告されている。

神経系の事象

治療期間中、R-CHOP 療法で治療した心臓血管系のリスク因子を有する 4 例（2%）において、第 1 回目投与中に血栓塞栓性脳血管障害を発現した。他の血栓塞栓症の発現頻度について、治療群による差は無かった。一方で、CHOP 療法群で脳血管に関連する事象を発現した 3 例（1.5%）は、追跡期間中に事象を発現した。CLL における、grade 3 又は 4 の神経系障害の全発現頻度は、未治療例（R-FC 療法 4%、FC 療法 4%）及び再発又は治療抵抗性（R-FC 療法 3%、 FC 療法 3%）を対象とした臨床試験で、いずれも低かった。

後部可逆性脳症症候群（PRES）又は可逆性後白質脳症症候群（RPLS）を発現した患者が報告されている。兆候又は症状は、高血圧に関連ある又はないに関わらず、視覚障害、頭痛、発作、精神状態の変化である。PRES 又は RPLS の診断は、脳の画像診断による確定診断が必要である。報告があった患者では、PRES 又は RPLS のリスク因子と考えられている、患者の基礎疾患、高血圧、免疫抑制治療及び/又は化学療法が認められた。

胃腸障害

非ホジキンリンパ腫治療においてマブセラを投与した一部の患者で、死亡につながる消化管穿孔が認められた。これらの患者の多くは、マブセラを化学療法と併用していた。

IgG 値

再発又は治療抵抗性ろ胞性リンパ腫を対象としたマブセラ維持療法に関する臨床試験において、無治療観察群及び維持療法群の IgG 中央値が、寛解導入療法後に正常値下限（LLN、7 g/L 未満）を下回った。その後、無治療観察群では、IgG 中央値が LLN を上回ったが、維持療法群では低値のまま変化を認めなかった。2 年間の治療期間中、維持療法群で IgG 値が LLN を下回った患者割合は 60%で、無治療観察群では改善する傾向にあった（2 年後に 36%）。

少数の自発報告及び文献によると、マブセラ治療を行った小児患者に低ガンマグロブリン血症が認められ、一部は重篤例であり長期の免疫グロブリン補充療法が必要であった。小児患者における長期間の B 細胞枯渇の影響は不明である。

皮膚反応

致死的な場合もある中毒性皮膚壊死融解症（Lyell's 症候群）及びスティーブンス・ジョンソン症候群は、非常にまれに報告がある。

特定の患者集団 - マブセラ単剤治療

高齢者（65 歳以上）：

全 grade 及び grade 3 又は 4 の ADRs の発現頻度は、高齢者とそれ以外の患者（65 歳未満）で同様であった。

かさばり病変

かさばり病変がある患者では、かさばり病変がない患者と比べて、grade 3 又は 4 の ADRs 発現頻度が高かった（25.6% 対 15.4%）。全 grade における ADRs 発現頻度は 2 つの患者集団で同様であった。

再投与

マブセラの追加投与による再治療で ADRs が報告された患者割合は、初回治療時に ADRs が報告された患者割合と同様であった（全 grade 及び grade 3 又は 4 の ADRs）。

特定の患者集団 – マブセラ併用療法

高齢者（65 歳以上）：

未治療、及び再発又は治療抵抗性 CLL 患者において、全 grade 及び grade 3 又は 4 の血液及びリンパ系有害事象の発現頻度を高齢者以外の患者（65 歳未満）と比較した場合、高齢者で発現頻度が高かった。

関節リウマチの経験

関節リウマチにおけるマブセラの全安全性プロファイルは、臨床試験及び製造販売後調査の患者データに基づいている。

中等度及び重症の関節リウマチ患者（RA）に対するマブセラの安全性プロファイルを、下記に要約する。臨床試験では 3100 例超に対して 1 コース以上の治療が行われ、6 ヵ月から 5 年間の追跡が行われた。2400 例に対して、2 コース以上の治療が行われ、1000 例超に 5 回コース以上の治療が行われた。製造販売後の安全性情報は、マブセラの臨床試験から予測される有害反応を反映している。

患者に対しては、メトトレキサート（10～25 mg/週）と共にマブセラ 1000 mg を 2 週間間隔で 2 回投与した。マブセラは、メチルプレドニゾロン 100 mg 静注の後に投与し、さらに経口プレドニゾロンを 15 日間投与した。発現した事象は表 2 にまとめた。発現頻度は、「非常に一般的（very common）」が 1 例/10 例以上、「一般的（common）」が 1 例/100 例以上～1 例/10 例未満、「一般的ではない（uncommon」）が 1 例/1000 例以上～1 例/100 例未満、「まれ（rare）」が 1 例/10000 例以上～1 例/1000 例未満、「非常にまれ（very rare）」を 1 例/10000 例未満とした。頻度ごとにグループ化し、重篤度が高い事象から低い事象に並べた。

マブセラ投与による最も発現頻度が高い有害反応は、infusion related reactions である。臨床試験における IRRs の全発現頻度は、初回投与時が 23%であり、その後の投与では減少した。重篤な IRRs は一般的ではなく（uncommon、0.5%）、主に初回投与中に確認された。マブセラの関節リウマチを対象とした臨床試験で認められた有害反応に加えて、進行性多巣性白質脳症（PML）（4.4 参照）及び血清病様反応が、製造販売後に報告されている。

表２　関節リウマチに対してマブセラを投与した患者に対する臨床試験及び市販後調査において報告された薬物有害反応の要約

器官別大分類	非常に一般的	一般的	一般的ではない	まれ	非常にまれ
感染症および寄生虫症	上気道感染、尿路感染	気管支炎、副鼻腔炎、胃腸炎、足部白癬			PML、B 型肝炎再活性化
血液およびリンパ系障害		好中球減少症[1]		遅発性好中球減少症[2]	血清病様反応
心臓障害				狭心症、心房細動、心不全、心筋梗塞	心房粗動
免疫系障害 **一般全身症状および投与部位の状態**	[3]Infusion related reactions（高血圧、悪心、発疹、発熱、そう痒、蕁麻疹、咽頭刺激感、ほてり、低血圧、鼻炎、悪寒、頻脈、疲労、咽頭痛、末梢浮腫、紅斑）		[3]Infusion related reactions（全身性浮腫、気管支痙攣、喘鳴、喉頭浮腫、血管神経性浮腫、全身の掻痒、アナフィラキシー、アナフィラキシー様反応）		
代謝および栄養障害		高コレステロール血症			
神経系障害	頭痛	錯感覚、片頭痛、浮動性めまい、坐骨神経痛			
皮膚及び皮下組織障害		脱毛			中毒性皮膚壊死融解症（Lyell's 症候群）、スティーブンス・ジョンソン症候群[5]
精神障害		うつ病、不安			
胃腸障害		消化不良、下痢、胃食道逆流、口腔内潰瘍形成、上腹部痛			
筋骨格系障害		関節痛 / 筋骨格痛、骨関節炎、滑液包炎			
臨床検査	IgM 値低下[4]	IgG 値低下[4]			

1. 臨床試験で定期的な臨床検査で得られた検査値に基づく発現頻度。
2. 市販後調査に基づく発現頻度。
3. 投与中または投与から 24 時間以内に発現した反応。下記 infusion related reactions も参照。infusion related reactions は、過敏症状の結果として及び/又は作用機序に起因し発現すると考えられる。
4. 定期的な臨床検査で得られた所見を含む。
5. 致死例を含む。

繰り返し治療

再治療コースの ADR プロファイルは、初回治療コースに認められるものと同様であった。初回マブセラ治療コースの全 ADRs 発現率は、初期 6 ヵ月間で最も高く、その後減少した。この傾向は、主に、治療開始 6 ヵ月間に高度に発現する、infusion related reactions（主に初回治療コース中に発現）、RA 増悪及び感染症に起因する。

Infusion related reactions

臨床試験において、マブセラ投与後に最も高頻度に発現した ADRs は infusion related reactions（IRRs）である（表 2 参照）。マブセラ治療を行った 3189 例において、1135 例（36%）が 1 件以上の IRRs を発現し、3189 例中 733 例（23%）では、マブセラ初回治療コースの初回投与において IRRs を発現した。その後の投与では、IRRs は減少した。臨床試験において、1%未満（17 例/3189 例）の患者で、重篤な IRRs を発現したが、CTC grade 4 及び IRRs に起因する死亡例は認めなかった。CTC grade 3 の事象の発現率、予定投与回数より少ない時点での治療中止につながる IRRs は、3 コース目以降はまれであった。グルココルチコイド静注による前投与は、IRRs の発現率及び重症度を有意に減少させた（4.2 及び 4.4 参照）。死亡につながる重症の IRRs が、製造販売後に報告されている。

感染症

マブセラ治療患者での、感染症の全発現率は 100 患者・年あたり約 94 である。感染症の多くは軽度から中等度であり、上気道感染症及び尿路感染症である。重篤又は抗生物質静注の処置が必要な感染症の発現率は 100 患者・年あたり約 4 である。マブセラの繰り返し投与による重篤な感染症の発現上昇は認められていない。下気道感染症（肺炎を含む）が臨床試験において報告されており、マブセラ投与群と対照群で同様の発現頻度であった。

死亡につながる進行性多巣性白質脳症を発現した患者が、自己免疫疾患に対するマブセラ投与後に報告されている。対象疾患には、関節リウマチ、適応外使用での全身性エリテマトーデス（SLE）及び血管炎が含まれる。非ホジキンリンパ腫に対して細胞傷害性化学療法とマブセラの併用療法による治療を行った患者で、B 型肝炎の再活性が報告されている（非ホジキンリンパ腫を参照）。B 型肝炎再活性化は、マブセラ投与を行った関節リウマチ患者において、極めてまれであるが報告されている（4.4 参照）。

心血管系

重篤な心臓の事象の発現は、マブセラ治療を行った患者では 100 患者・年あたり 1.3、プラセボにより治療を行った患者でも 100 患者・年あたり 1.3 と報告されている。心臓に関連する事象（全事象又は、重篤な事象）の発現頻度は、繰り返し投与により増加しない。

好中球減少症

好中球減少症はマブセラ治療において認められ、その多くは一時的であり、重症度は軽度又は中等度である。好中球減少症は、マブセラ投与の数ヵ月後にも発現する可能性がある（4.4 参照）。

臨床試験でのプラセボ対照期間における重傷な好中球減少症の発現は、マブセラ投与群が 0.94%（13 例/1382 例）であり、プラセボ群では 0.27%（2 例/731 例）であった。

重症の遅発性好中球減少症及び遷延性の好中球減少症を含む好中球減少症が、製造販売後に、まれではあるが報告されており、一部は致死的な感染症と関連していた。

皮膚反応

致死的な場合もある中毒性皮膚壊死融解症（Lyell's 症候群）及びスティーブンス・ジョンソン症候群は、非常にまれに報告がある。

臨床検査値異常

低ガンマグロブリン血症（IgG 又は IgM が正常値下限未満）が、マブセラ治療を行った関節リウマチ患者で確認されている。IgG 低値又は IgM 低値発現に伴う全ての感染症又は重篤な感染症の発現率は上昇してない（4.4 参照）。

少数の自発報告及び文献によると、マブセラ治療を行った小児患者に低ガンマグロブリン血症が認められ、一部は重篤例であり長期の免疫グロブリン補充療法が必要であった。小児患者における長期間の B 細胞枯渇の影響は不明である。

多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎の経験

多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎に対する臨床試験において、99 例に対してマブセラ（375 mg/m^2、週 1 回、4 週間投与）とグルココルチコイドによる治療が行われた（5.1 を参照）。

マブセラ投与群において 5%以上の頻度で発現した全ての有害事象を表 3 に示す。

表 3　枢軸臨床試験において、対照群と比較して発現が多く、マブセラを投与した患者の 5%以上において発現した薬物有害反応（6 ヵ月時点）

器官別	リツキシマブ（n=99）
血液およびリンパ系障害	
血小板減少	7%
胃腸障害	
下痢	18%
消化不良	6%
便秘	5%
一般全身症状および投与部位の状態	
末梢浮腫	16%
免疫系障害	
サイトカイン放出症候群	5%
感染症および寄生虫症	
尿路感染症	7%
気管支炎	5%
帯状疱疹	5%
鼻咽頭炎	5%
臨床検査	
ヘモグロビン減少	6%
代謝および栄養障害	
高カリウム血症	5%
筋骨格系障害	
筋痙縮	18%

器官別	リツキシマブ（n=99）
関節痛	15%
背部痛	10%
筋力低下	5%
筋骨格痛	5%
四肢痛	5%
神経系障害	
浮動性めまい	10%
振戦	10%
精神障害	
不眠症	14%
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
咳嗽	12%
呼吸困難	11%
鼻出血	11%
鼻閉	6%
皮膚及び皮下組織障害	
ざ瘡	7%
血管障害	
高血圧	12%
潮紅	5%

特定の薬物有害反応に関する情報

Infusion related reactions：

GPA 及び MPA に対する臨床試験での infusion related reactions（IRRs）は、安全性解析対象集団において、投与 24 時間以内に発現した有害事象及び医師が輸注に関連すると判断した有害事象と定義された。99 例にマブセラが投与され、12% に 1 件以上の IRR が発現した。全ての IRR は CTC grade の 1 又は 2 であった。一般的に認められた IRRs はサイトカイン放出症候群、潮紅、咽頭刺激感、振戦であった。マブセラは、これらの事象の頻度及び重篤度を軽減する静注グルココルチコイドと併用して投与された。

感染症：

マブセラを投与した 99 例において、感染症の発現率は、主要評価の 6 ヵ月時点で 100 患者・年あたり約 237（95% CI 197～285）であった。感染症の多くは、軽度から中等度であり、上気道感染症、帯状疱疹及び尿路感染症であった。重篤な感染症の発現率は 100 患者・年あたり約 25 であった。マブセラ投与群で最も多く報告された重篤な感染症は肺炎であり、発現率は 4%であった。

悪性腫瘍

多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎に対する臨床試験でマブセラが投与された患者における悪性腫瘍の発現頻度は、治験が全て終了した時点（最終症例の追跡期間終了時）で 100 患者・年あたり 2.00 であった。標準化した発現頻度において、悪性腫瘍の発現は、以前報告された ANCA 血管炎患者の発現頻度と同様であった。

心血管系

心臓に関連する事象は、主要評価の 6 ヵ月時点で、100 患者・年あたり約 273（95% CI 149-470）の割合であった。重篤な事象は 100 患者・年あたり 2.1（95% CI 3-15）であった。最も多く報告された事象は、頻脈（4%）及び心房細動（3%）であった（4.4 を参照）。

B 型肝炎再活性化

製造販売後に、マブセラを投与した多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎患者において、少数の B 型肝炎再活性化が報告され、一部は致死的であった。

低ガンマグロブリン血症

マブセラで治療を行った多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎患者において、低ガンマグロブリン血症（IgA、IgG 及び IgM が正常値下限未満）をみとめた。実薬対照、二重盲検ランダム化、多施設共同、非劣性試験の 6 ヵ月時点において、治療前の免疫グロブリン値が正常であったが、その後低ガンマグロブリン血症をみとめた患者が、マブセラ投与群では、27%（IgA）、58%（IgG）、51%（IgM）であり、シクロホスファミド群では、25%（IgA）、50%（IgG）、46%（IgM）であった。IgA、IgG 及び IgM が低値の患者で、感染症及び重篤な感染症の発現率は増加しなかった。

好中球減少

多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎に対する実薬対照、二重盲検ランダム化、多施設共同、非劣性試験において、マブセラ投与群患者の 24%（1 コース）、及びシクロホスファミド群患者の 23%で、CTC grade 3 以上の好中球減少を発現した。好中球減少症は、マブセラ治療患者における重篤な感染症の増加と関連しなかった。多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎に対してマブセラを複数コース実際した場合の好中球減少症発現に対する影響は、臨床試験で検討されていない。

皮膚反応

致死的な場合もある中毒性皮膚壊死融解症（Lyell's 症候群）及びスティーブンス・ジョンソン症候群は、非常にまれに報告がある。

4.9　過量投与

ヒトを対象とした臨床試験において過量投与の事例はない。単剤治療において、自己免疫疾患患者を対象とした臨床試験中で 1000 mg を超える高用量は検討されていない。現時点における、最高用量は、慢性リンパ性白血病患者に対して投与された 5 g であり、安全性に関する兆候は確認されなかった。
製造販売後調査において、5 例に対しマブセラの過量投与が行われたことが報告されている。そのうち 3 例については有害事象の報告はない。2 件の有害事象の報告があり、その内容はリツキシマブ 1.8 g 投与例でのインフルエンザ様症状とリツキシマブ 2 g 投与例の致死的な呼吸器不全であった。

5　薬理学的特性

5.1　薬力学的特性

薬物療法群：モノクローナル抗体、ATC code: L01X C02

CD20 抗原は、pre-B 細胞及び成熟 B 細胞に発現する、非糖付加型リンタンパク質の膜貫通抗原であり、リツキシマブは CD20 に特異的に結合する。この抗原は全 B 細胞性非ホジキンリンパ腫の 95%超に発現している。

CD20 は、正常 B 細胞及び腫瘍 B 細胞の両方に発現するが、造血幹細胞、pro-B 細胞、正常形質細胞又は他の正常組織では発現していない。この抗原は、抗体結合により細胞内に内在化することなく、細胞表面から離脱することもない。また、CD20 が血流中を循環することもなく、遊離型 CD20 が抗体結合と競合することはない。

リツキシマブの Fab ドメインは B 細胞表面の CD20 に結合し、Fc ドメインは B 細胞溶解を介在する免疫エフェクターを誘導する。エフェクター介在細胞融解の推定作用機序は、C1q 結合による補体依存性細胞傷害作用（CDC）、及び顆粒球、マクロファージ及び NK 細胞上の 1 つ以上の Fcγ 受容体が関与する抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用（ADCC）である。B 細胞表面上の CD20 にリツキシマブが結合することで、アポトーシスによる細胞死誘導が確認されている。

末梢血 B 細胞数は、初回マブセラ投与後に正常値を下回る。血液腫瘍に対する治療患者において、B 細胞は治療後 6 ヵ月以内に回復しはじめ、通常、治療終了後 12 ヵ月以内に正常値に回復するが、一部の患者では、回復に長期間を要する（回復期間中央値が、寛解導入療法後 23 ヵ月に至る）。関節リウマチ患者では、マブセラ 1000 mg を 14 日間隔で 2 回投与した場合、速やかな末梢血 B 細胞枯渇が認められた。マブセラ単剤治療又はメトトレキサートとの併用の如何に関わらず、末梢血 B 細胞数の回復は、24 週目からはじまり、多くの患者で 40 週目までに B 細胞の再構成が確認された。一部の少数の患者で、マブセラの最終投与後、末梢血 B 細胞の枯渇が 2 年以上継続した。多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎患者において、リツキシマブ 375 mg/m^2 を週 1 回、2 回投与後に、末梢血 B 細胞が 10 細胞/μL 未満に減少し、その状態はほとんどの患者で 6 ヵ月持続した。多くの患者（81%）で B 細胞の回復の兆候（10 細胞/μL 超）が 12 ヵ月目までにみとめられ、18 ヵ月までに 87%に増加した。

非ホジキンリンパ腫及び慢性リンパ性白血病に関する臨床経験

ろ胞性リンパ腫

単独投与

初回治療、週 1 回、4 回投与

枢軸試験において、再発又は化学療法抵抗性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性 NHL 患者 166 例に対し、マブセラ 375 mg/ m^2 静注を週 1 回、4 週間投与した。治療全例（intent-to-treat、ITT）の全奏効率（ORR）は 48% （95%信頼区間 41% - 56%）、完全奏効（CR）率が 6%、部分奏効（PR）率が 42%であった。事前に規定した奏効例の無増悪期間（TTP）中央値は 13.0 ヵ月であった。サブグループ解析において、ORR は、IWF 組織学分類の A よりも、B、C 又は D で高く(58% 対 12%)、病変が 5 cm 未満の症例が 7 cm を超える症例より高く(53% 対 38%)、化学療法感受性がある再発例が、化学療法抵抗性（奏効期間 3 ヵ月未満）の症例と比較し高かった(50% 対 22%)。先行治療として自家骨髄移植（ABMT）を行った症例の ORR は 78%で、ABMT を行っていない症例の 43%より高かった。その他の因子として年齢、性別、リンパ腫の grade、初回診断、かさばり病変の有無、LDH 値が正常又は高値、節外病変の存在について検討したが（フィッシャー正確確率検定)、マブセラ治療の効果に有意な影響は認められなかった。なお、骨髄浸潤と奏効率の間に統計学的に有意な関連性が認められた。骨髄浸潤を有する症例の奏効率は 40%であったが、骨髄浸潤がない症例の奏効率は

59%であった（p=0.0186）。この結果は、組織型、登録時 bcl-2 陽性、最終化学療法に抵抗性、かさばり病変を予後因子と同定したロジスティック回帰分析では認められなかった。

初回治療、週 1 回、8 回投与

多施設共同、単一アーム試験において、再発又は化学療法抵抗性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性 NHL 患者 37 例に対し、マブセラ 375 mg/ m^2 静注を週 1 回、8 回投与した。ORR は 57%（95%信頼区間 41%–73%; CR 14%、PR 43%）であり、事前に規定した奏効例の TTP 中央値は 19.4 ヵ月（範囲 5.3～38.9 ヵ月）であった。

初回治療、かさばり病変、週 1 回、4 回投与

3 つの臨床試験のデータを統合したところ、再発又は化学療法抵抗性のかさばり病変（1 つの病変が 10 cm 超）を有する低悪性度又はろ胞性 B 細胞性 NHL 患者 39 例に対して、マブセラ 375 mg/ m^2 静注を週 1 回、4 回投与していた。ORR は 36%（95%CI 21%–51%; CR 3%、PR 33%）であり、奏効例の TTP 中央値は 9.6 ヵ月（範囲 4.5～26.8 ヵ月）であった。

再投与、週 1 回、4 回投与

多施設共同、単一アーム試験において、再発又は化学療法抵抗性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性 NHL 患者で、先行マブセラ治療により目的とする臨床的奏効が得られた患者 58 例に対し、マブセラ 375 mg/ m^2 静注を週 1 回、4 回投与した。3 例で、登録前にマブセラ治療を 2 コース行っており、本試験で 3 コース目の治療を行った。2 例において、本試験中マブセラ治療を 2 コース行った。合計 60 回のマブセラ再治療が行われ、ORR は 38% (95% CI 26%–51%; CR10%、PR 28%)、事前に設定した奏効例の TTP 中央値は 17.8 ヵ月（範囲 5.4～26.6 ヵ月）であった。TTP については、本試験治療前の TTP（12.4 ヵ月）と比較し延長された。

初回治療、化学療法との併用療法

オープンラベル、ランダム化試験において、未治療ろ胞性患者 322 例を、CVP 療法（シクロホスファミド 750 mg/m^2 及びビンクリスチン 1.4 mg/m^2（最大 2 mg）を 1 日目に投与、プレドニゾロン 40 mg/m^2/日を 1 日目から 5 日目に投与）を 3 週間ごとに 8 サイクル繰り返す群（CVP 療法群）と、CVP 療法にマブセラ 375 mg/m^2 を併用する群（R-CVP 療法群）にランダム化した。マブセラは、各治療サイクルの初日に投与した。321 例に対して治療が行われ（R-CVP 療法 162 例、CVP 療法 159 例）、有効性の評価が行われた。追跡期間中央値は 53 ヵ月であった。R-CVP 療法は、CVP 療法と比較し主要評価項目で有意な効果を示し、治療成功期間（time to treatment failure）は、それぞれ 27 ヵ月と 6.6 ヵ月であった（p<0.0001、ログランク検定）。奏効（CR、CRu 及び PR）を示した症例の割合は CVP 療法群（57.2%）と比較し、R-CVP 療法群（80.9%）で有意に高かった（p< 0.0001 カイ 2 乗検定)。また、R-CVP 療法は、無増悪又は死亡までの期間（time to disease progression or death）を、CVP 療法と比較し有意に延長した（33.6 ヵ月 対 14.7 ヵ月、p<0.0001、ログランク検定）。奏効期間中央値は R-CVP 療法群が 37.7 ヵ月、CVP 療法群が 13.5 ヵ月であった（p<0.0001、ログランク検定）。

全生存期間に関わる両群間の差について、臨床的に有意な差が認められ（p=0.029、施設による層別ログランク検定）、追跡期間 53 ヵ月時点の生存率は、R-CVP 療法では 80.9%、CVP 療法では 71.1%であった。

CVP 療法以外の化学療法（CHOP 療法、MCP 療法、CHVP 療法/インターフェロン α）とマブセラの併用療法に関する他の 3 つの試験結果においても、奏効率、生存期間パラメータ、全生存期間に有意な改善が認められた。4 つの試験の主要な結果を表 4 に要約する。

表 4　ろ胞性リンパ腫に対するマブセラと他の化学療法との併用療法の有用性を評価した 4 つの臨床第 III 相試験の主要成績要約

試験	治療、例数	追跡期間中央値（月）	全奏効率（%）	完全奏効率（%）	TTF/PFS/ EFS 中央値（月）	全生存率（%）
M39021	CVP 療法, 159 例 R-CVP 療法, 162 例	53	57 81	10 41	TTP 中央値: 14.7 33.6 p <0.0001	53 ヵ月時点 71.1 80.9 p=0.029
GLSG'00	CHOP 療法, 205 例 R-CHOP 療法, 223 例	18	90 96	17 20	TTF 中央値: 2.6 年 未到達 p < 0.001	18 ヵ月時点 90 95 p = 0.016
OSHO-39	MCP 療法,　96 例 R-MCP 療法,105 例	47	75 92	25 50	PFS 中央値: 28.8 未到達 p < 0.0001	48 ヵ月時点 74 87 p = 0.0096
FL2000	CHVP-IFN, 183 例 R-CHVP- IFN, 175 例	42	85 94	49 76	EFS 中央値: 36 未到達 p < 0.0001	42 ヵ月時点 84 91 p = 0.029

EFS-無イベント生存期間。
TTP-無増悪又は死亡までの期間。
PFS-無増悪生存期間。
TTF-治療成功期間。
生存率-解析時点の生存率。

維持療法

未治療ろ胞性リンパ腫

前方視的、オープンラベル、国際多施設共同、第 III 相臨床試験が実施され、未治療進行期ろ胞性リンパ腫患者 1193 例に対し、寛解導入療法として、医師の選択により R-CHOP 療法（n=881）、R-CVP 療法（n=268）、R-FCM 療法（n=44）が実施された。寛解導入療法で効果が得られた 1078 例のうち、1018 例がマブセラ維持療法群（n=505）と無治療観察群（n=513）にランダム化された。登録時の患者背景及び疾患の状態について、両群間で偏りはなかった。マブセラ維持療法治療として、マブセラ単剤（375 mg/ m^2）を 2 ヵ月ごとに増悪を認めるまで、又は 2 年間投与した。

ランダム化からの追跡期間中央値 25 ヵ月後、未治療ろ胞性リンパ腫患者におけるマブセラ維持療法治療と無治療観察の比較が行われ、マブセラ維持療法は、主要評価項目である担当医評価に基づく無増悪生存期間（PFS）を、臨床的及び統計学的に有意に改善した（表 5）。

マブセラ維持療法による有意な改善は、副次的評価項目である無イベント生存期間（EFS）、新たなリンパ腫治療開始までの期間（TNLT）、新たな化学療法開始までの期間（TNCT）、全奏効率（ORR）においても確認された（表 5）。主要な解析の結果は長期追跡（48 ヵ月）でも確認されており、追跡期間 25 ヵ月と 48 ヵ月の成績の比較を表 5 に示す。

表 5　維持療法期間：追跡期間中央値 48 ヵ月時点のマブセラ vs. 無治療観察の有効性の概要（追跡期間中央値 25 ヵ月時点の主要解析結果との比較）

	無治療観察 N=513	**マブセラ N=505**	**ログランク P 値**	**リスク低下**
主要評価項目				
PFS (中央値)	48.4 ヵ月（NR）	NR（NR）	<0.0001（<0.0001）	45%（50%）
副次的評価項目				
EFS (中央値)	47.6 ヵ月（37.8 ヵ月）	NR（NR）	< 0.0001（<0.0001）	42%（46%）
OS (中央値)	NR（NR）	NR（NR）	0.9298（0.7246）	-2%（11%）
TNLT (中央値)	60.2 ヵ月（NR）	NR（NR）	<0.0001（0.0003）	39%（39%）
TNCT (中央値)	NR（NR）	NR（NR）	（0.0006）（0.0011）	34%（40%）
全奏効率*	67.0%（55.0%）	79.0%（74.0%）	< 0.0001#（<0.0001）	OR=2.43（OR=2.33）
完全奏効率（CR/CRu）*	52.7%（47.7%）	（66.8%）	< 0.0001（<0.0001）	OR=2.34（OR=2.21）

*維持療法又は無治療観察終了時点; # カイ 2 乗検定による p 値。
括弧内の値は、追跡期間中央値 25 ヵ月時点の成績（主要解析）。括弧外の値は、追跡期間中央値 48 ヵ月時点の成績（最新の解析）。
PFS: 無増悪生存期間; EFS: 無イベント生存期間; OS: 全生存期間; TNLT: 新たな抗リンパ腫治療開始までの期間; TNCT: 新たな化学療法開始までの期間; ORR: 全奏効率; NR: 臨床上の打ち切り時点で未到達; OR: オッズ比。

マブセラ維持療法治療は、事前に設定したサブグループ（性別（男性、女性）、年齢（60 歳未満、60 歳以上）、FLIPI（1 以下、2 又は 3 以上）、寛解導入療法（R-CHOP 療法、 R-CVP 療法又は R-FCM 療法））について検討を行い、寛解導入療法の効果の程度に関わらず、全てにおいて一貫した有用性を示した。

維持療法治療の有用性に関する探索的解析を行ったところ、症例数が少数ではあるが、高齢者（70 歳超）において効果が低下する傾向を認めた。

再発又は治療抵抗性のろ胞性リンパ腫

前方視的、オープンラベル、国際多施設共同、第 III 相臨床試験が実施され、再発又は治療抵抗性ろ胞性リンパ腫患者 465 例が、第 1 段階として CHOP 療法（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン、n=231）又はマブセラと CHOP 療法の併用療法（R-CHOP 療法、n=234）にランダム化された。登録時の患者背景及び疾患の状態について、両群間で偏りはなかった。寛解導入療法後に完全奏効又は部分奏効が得られた 334 例について、第 2 段階として、マブセラ維持療法（n=167）と無治療観察（n=167）にランダム化した。マブセラ維持療法治療として、マブセラ単剤（375 mg/ m^2）を 3 ヵ月ごとに増悪を認めるまで、又は 2 年間投与した。

2 つの試験段階でランダム化された全ての症例を対象として最終有効性評価が行われた。寛解導入療法にランダム化された症例の追跡期間中央値 31 ヵ月後において、R-CHOP 療法は CHOP 療法と比較し、再発/治療抵抗性ろ胞性リンパ腫患者の転帰を有意に改善した（表 6）

表 6　寛解導入療法：CHOP 療法 vs.R-CHOP 療法の有効性の概要

	CHOP 療法	R-CHOP 療法	P 値	リスク低下 1)
主要評価項目				
ORR[2)]	74%	87%	0.0003	NA
CR[2)]	16%	29%	0.0005	NA
PR[2)]	58%	58%	0.9449	NA

1) ハザード比により算出。
2) 担当医による最終抗腫瘍効果判定。奏効に関する主要な統計学的解析は、CR vs.　PR vs. 非奏効例の傾向検定 ($p < 0.0001$)。
略語：NA, 該当なし; ORR: 全奏効率; CR: 完全奏効; PR: 部分奏効。

維持療法段階にランダム化された患者の追跡期間中央値は、維持療法期間のランダム化から 28 ヵ月であった。マブセラ維持療法治療と無治療観察を比較した場合、主要評価項目である PFS（維持療法期間のランダム化から再発、増悪又は死亡までの期間）を、臨床的及び統計学的に有意に改善した（$p<0.0001$ ログランク検定）。マブセラ維持療法群の PFS 中央値は 42.2 ヵ月であり、無治療観察群の PFS 中央値は 14.3 ヵ月であった。Cox 回帰分析による解析で、マブセラ維持療法は、無治療観察と比較し、増悪又は死亡のリスクを 61%低下させた（95% 信頼区間; 45%-72%）。カプラン・マイヤー法により推定した 12 ヵ月時点の無増悪率は、マブセラ維持療法群が 78%であり、無治療観察群が 57%であった。全生存期間に関する解析では、無治療観察と比較し、マブセラ維持療法で有意な改善が確認された（$p=0.0039$、ログランク検定）。マブセラ維持療法は、死亡のリスクを 56%（95% CI; 22%-75%）低下させた。

表 7　維持療法期間：マブセラ vs. 無治療観察の有効性の概要
（追跡期間中央値 28 ヵ月）

有効性評価項目	イベントまでの期間中央値に関するカプラン・マイヤー法（月）			リスク低下
	無治療観察 (N = 167)	マブセラ (N=167)	ログランク P 値	
無増悪生存期間（PFS）	*14.3*	*42.2*	*< 0.0001*	*61%*
全生存期間	*NR*	*NR*	*0.0039*	*56%*
新たなリンパ腫治療開始までの期間	*20.1*	*38.8*	*< 0.0001*	*50%*
無病生存期間[a]	*16.5*	*53.7*	*0.0003*	*67%*
サブグループ解析				
PFS				
CHOP	*11.6*	*37.5*	*< 0.0001*	*71%*
R-CHOP	*22.1*	*51.9*	*0.0071*	*46%*
CR	*14.3*	*52.8*	*0.0008*	*64%*
PR	*14.3*	*37.8*	*< 0.0001*	*54%*
OS				
CHOP	*NR*	*NR*	*0.0348*	*55%*
R-CHOP	*NR*	*NR*	*0.0482*	*56%*

NR: 未到達; a: CR 例のみ。

マブセラ維持療法の有用性は、寛解導入療法（CHOP 療法又は R-CHOP 療法）や寛解導入療法での効果の程度（CR 又は PR）に関わらず、解析を行った全てのサブグループで確認された（表 7）。マブセラ維持療法は、R-CHOP 療法で効果が得られた症例と同様に（PFS 中央値 51.9 ヵ月 対 22.1 ヵ月、p=0.0071）、CHOP 療法で効果が得られた症例の PFS も有意に延長し（PFS 中央値 37.5 ヵ月 対 11.6 ヵ月、p< 0.0001）。サブグループの症例数は少数だが、マブセラ維持療法は、CHOP 療法及び R-CHOP 療法で効果が得られた症例において全生存期間を有意に延長した。なお、この結果を確認するため、長期間の観察が必要である。

<u>びまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫</u>

ランダム化オープンラベル試験において、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫の未治療高齢者患者（60 歳～80 歳）399 例に対し、標準的 CHOP 化学療法（シクロホスファミド 750 mg/ m^2、ドキソルビシン 50 mg/ m^2 及びビンクリスチン 1.4 mg/ m^2（最大 2 mg）を 1 日目に投与、プレドニゾン 40 mg/ m^2/日を 1 日目から 5 日目まで投与）を 3 週間ごとに 8 サイクル繰り返す治療法と、CHOP 療法とマブセラ 375 mg/ m^2 の併用療法を行った。マブセラは各治療サイクルの 1 日目に投与した。

有効性の最終解析は、ランダム化された全ての症例（CHOP 療法 197 例、 R-CHOP 療法 202 例）を対象として実施し、追跡期間中央値は約 31 ヵ月であった。登録時の患者背景及び疾患の状態について、両群間で偏りはなかった。最終解析では、R-CHOP 療法が無イベント生存期間（主要評価項目。イベントは、死亡、リンパ腫の再発又は再燃、新たなリンパ腫治療の開始）を臨床的及び統計学的に有意に改善することが確認された(p = 0.0001)。カプラン・マイヤー法による無イベント生存期間中央値の推定では、R-CHOP 療法群が 35 ヵ月、CHOP 療法群が 13 ヵ月であり、リスク低下は 41%であった。24 ヵ月時点で、R-CHOP 療法群の推定全生存率は 68.2%、CHOP 療法は 57.4%であった。追跡期間中央値 60 ヵ月時点の全生存期間の解析で、CHOP 療法と比較し、R-CHOP 療法での有用性が確認され（p=0.0071）、リスク低下は 32%であった。

副次的評価項目に関する解析（奏効率、無増悪生存期間、無病生存期間、奏効期間）について、CHOP 療法と比較し、R-CHOP 療法の治療効果が検証された。8 サイクル終了後の完全奏効率は、R-CHOP 療法群が 76.2%、CHOP 療法群が 62.4%であった（p=0.0028）。増悪のリスクは 42%低下し、再発リスクは 51%低下した。

全てのサブグループ（性別、年齢、年齢調整 IPI、Ann Arbor による臨床病期、ECOG、β2 マイクログロブリン、LDH、アルブミン、B 症状、かさばり病変、節外病変、骨髄浸潤）において、R-CHOP 療法と CHOP 療法を比較した場合の無イベント生存期間及び全生存期間のリスク比は、0.83 未満及び 0.95 未満であった。R-CHOP 療法は、年齢調整 IPI による高リスク患者と低リスク患者のいずれにおいても転帰を改善した。

臨床検査所見

ヒト抗マウス抗体（HAMA）を評価した 67 例で、陽性例はなかった。HACA を評価した 356 例では、1.1%（4 例）が陽性であった。

<u>慢性リンパ性白血病</u>

2 つのオープンラベルランダム化試験において、未治療 CLL 患者 817 例と再発又は治療抵抗性 CLL 患者 552 例が FC 療法（フルダラビン 25 mg/ m^2、シクロホスファミド 250 mg/ m^2 を 1 日目から 3 日目まで投与）を 4 週間ごとに 6 サイクル繰り返す群と FC 療法とマブセ

ラを併用する群（R-FC 療法）にランダム化された。マブセラは、第 1 サイクルは化学療法開始 1 日前に 375 mg/ m^2 を投与し、その後のサイクルは、500 mg/ m^2 を各サイクルの 1 日目に投与した。過去にモノクローナル抗体による治療を受けた症例、フルダラビン又はヌクレオシドアナログに治療抵抗性を示す症例（6 ヵ月以内に部分奏効を得られない症例）は、再発又は治療抵抗性 CLL を対象とした試験から除外した。未治療 CLL 患者の 810 例（R-FC 療法 403 例、FC 療法 407 例）（表 8a 及び表 8b）と再発又は治療抵抗性の 552 例（R-FC 療法 276 例、FC 療法 276 例）（表 9）を対象に有効性の評価が行われた。

未治療例を対象とした試験において、追跡期間中央値 48.1 ヵ月後の R-FC 群の PFS 中央値は 55 ヵ月、FC 療法群の PFS は 33 ヵ月であった（p< 0.0001、ログランク検定）。全生存期間に関する解析では、FC 療法群と比較し、R-FC 療法群で有意な改善が認められた（p = 0.0319、ログランク検定）　（表 8a）。PFS に関わる有用性は、登録時の疾患リスクで分類したサブグループのほとんどにおいて、一貫して認められた（Binet 分類 A～C 等）（表 8b）。

表 8a　慢性リンパ性白血病の初回治療
マブセラと FC 療法の併用療法 vs. FC 療法の有効性の概要 - 追跡期間中央値 48.1 ヵ月

有効性評価項目	イベントまでの期間中央値に関するカプラン・マイヤー推定（月）			リスク低下
	FC 療法 (N = 409)	R-FC 療法 (N=408)	ログランク P 値	
無増悪生存期間（PFS）	32.8	55.3	<0.0001	45%
全生存期間	NR	NR	0.0319	27%
無イベント生存期間	31.3	51.8	<0.0001	44%
奏効率（CR, nPR, 又は PR） CR 率	72.6% 16.9%	85.8% 36.0%	<0.0001 <0.0001	n.a. n.a.
奏効期間*	36.2	57.3	<0.0001	44%
無病生存期間（DFS）**	48.9	60.3	0.0520	31%
新たな治療までの期間	47.2	69.7	<0.0001	42%

奏効率及び CR 率はカイ 2 乗検定で解析した。 NR: 未到達; n.a.: 該当なし。
*: CR 例, nPR 例, PR 例のみ。
**: CR 例のみ。

表 8b　慢性リンパ性白血病の初回治療
Binet 分類（ITT）による無増悪生存期間のハザード比 - 追跡期間中央値 48.1 ヵ月

無増悪生存期間（PFS）	症例数		ハザード比 (95% CI)	p 値（ワルド検定、未調整）
	FC 療法	R-FC 療法		
Binet stage A	22	18	0.39 (0.15; 0.98)	0.0442
Binet stage B	259	263	0.52 (0.41; 0.66)	<0.0001
Binet stage C	126	126	0.68 (0.49; 0.95)	0.0224

CI：信頼区間。

再発又は治療抵抗性 CLL 患者に対する試験において、無増悪生存期間中央値は（主要評価項目）は R-FC 療法群で 30.6 ヵ月、FC 療法群で 20.6 ヵ月であった（p=0.0002、 ログランク検定）。PFS における有用性は、登録時の疾患リスクで分類したサブグループのほとんどにおいて認められた。全生存期間については、FC 群と比較した場合、R-FC 群において、有意差はみとめられなかったものの、わずかな改善が報告された。

表 9　再発又は治療抵抗性慢性リンパ性白血病の治療
マブセラと FC 療法の併用療法 vs.FC 療法の有効性の概要（追跡期間中央値 25.3 ヵ月）

有効性評価項目	イベントまでの期間中央値に関するカプラン・マイヤー推定（月）			リスク低下
	FC 療法 (N = 276)	**R-FC 療法 (N=276)**	**ログランク P 値**	
無増悪生存期間（PFS）	*20.6*	*30.6*	*0.0002*	*35%*
全生存期間	*51.9*	*NR*	*0.2874*	*17%*
無イベント生存期間	*19.3*	*28.7*	*0.0002*	*36%*
奏効率（CR, nPR, 又は PR）	*58.0%*	*69.9%*	*0.0034*	*n.a.*
CR 率	*13.0%*	*24.3%*	*0.0007*	*n.a.*
奏効期間*	*27.6*	*39.6*	*0.0252*	*31%*
無病生存期間（DFS）**	*42.2*	*39.6*	*0.8842*	*-6%*
新たな CLL 治療開始までの期間	*34.2*	*NR*	*0.0024*	*35%*

奏効率及び CR 率はカイ 2 乗検定で解析した。 NR: 未到達; n.a.: 該当なし。
*: CR 例, nPR 例, PR 例のみ。
**: CR 例のみ。

未治療及び/又は再発又は治療抵抗性 CLL 患者を対象とした、他の化学療法（CHOP 療法、FCM 療法、PC 療法、PCM 療法、ベンダムスチン及びクラドリビン）とマブセラの併用療法を検討した試験成績でも、若干毒性が高いものの（特に骨髄毒性）、PFS 率における有用性とともに高い全奏効率が確認されている。これらの試験結果は、マブセラがいずれの化学療法とも併用して使用できることを支持している。マブセラ治療歴がある約 180 例のデータにおいて、臨床的有用性（CR を含む）が認められており、マブセラ再治療を支持している。

小児患者

欧州医薬品庁は、ろ胞性リンパ腫、及び慢性リンパ性白血病の小児患者による試験結果提出義務を免除している。小児への使用に関する情報は 4.2 を参照。

関節リウマチに関する臨床経験

TNF 阻害剤で十分な効果が得られない患者での、関節リウマチの症状や兆候の軽減に関するマブセラの有効性及び安全性は、ランダム化比較、多施設共同、二重盲検下の枢軸試験において検証されている（試験 1）。

試験 1 では、1 種類以上の TNF 阻害剤治療で効果不十分又は忍容性がない患者 517 例を対象に評価を行った。適格症例は、American College of Rheumatology （ACR）の基準により診断された、活動性の関節リウマチを有する患者とした。マブセラは 15 日の投与間隔で 2 回静注した。メトトレキサートとの併用において、マブセラ 1000 mg 静注を 2 回又はプラセボを投与した。全ての症例に対し、初回投与後に、経口プレドニゾン 60 mg を 2 日目から 7 日目まで投与し、8 日目から 14 日は経口プレドニゾン 30 mg を投与した。主要評価項目は、24 週時点で ACR20 改善を達成した患者の割合とした。長期間の評価を行うため、24 週以降も追跡を行い、56 週時点及び 104 週時点において放射線診断を含む評価を行った。この期間中に、プラセボ群にランダム化された症例の 81%が、オープンラベル長期投与試験プロトコールに従い、24 週目から 56 週目の間にリツキシマブを投与された。

早期関節炎患者（メトトレキサートによる治療歴がない患者、メトトレキサートにより十分な効果が得られない患者で TNFα 阻害剤による治療を行っていない患者）に対するマブセラの試験において、主要評価項目が達成された。マブセラは当該患者に対する承認は取得していない。これは、長期間のマブセラ治療に関する安全性データが不十分であり、特に腫瘍及び PML の発現リスクが懸念されることによる。

疾患活動性に関する成績

メトトレキサートとマブセラの併用療法は、メトトレキサート単剤治療と比較し、ACR スコアの 20%改善が得られる患者割合を有意に上昇させた（表 10）。全ての開発試験において、治療効果は同様であり、年齢、性別、体表面積、人種、先行治療数又は疾患の状態に影響されなかった。

臨床的及び統計学的に有意な改善は、ACR 改善基準（疼痛・圧痛及び腫脹関節数、患者及び医師による疾患活動性の全般的評価、身体機能評価（HAQ）、疼痛評価及び C 反応性タンパク（mg/dL））の全ての要素において確認された。

表 10　試験 1 の主要評価項目に関する臨床効果成績（ITT 集団）

	評価項目†	プラセボ+MTX	マブセラ+MTX (2×1000 mg)
試験 1		N= 201	N= 298
	ACR20 ACR50 ACR70	36 (18%) 11 (5%) 3 (1%)	153 (51%)*** 80 (27%)*** 37 (12%)***
	EULAR 改善基準 (Good/Moderate)	44 (22%)	193 (65%)***
	DAS の平均変化	-0.34	-1.83***

† 24 週時の評価。
主要評価時においてプラセボ+MTX と比較し有意差がある: ***$p \leq 0.0001$。

マブセラとメトトレキサートとの併用療法により治療を行った患者では、メトトレキサート単剤治療を行った患者と比較し、疾患活動性スコア（DAS28）が有意に低下した（表 10）。同様に、欧州リウマチ学会（EULAR）改善基準の good から moderate が得られた患者は、メトトレキサート単剤治療の場合と比較し、マブセラとメトトレキサートとの併用療法で治療を行った患者で有意に多かった（表 10）。

X 線診断による効果

構造的関節破壊について、X 線診断で評価を行い、modified Total Sharp Score（mTSS）による経時的変化とその要素である、びらんスコアと関節裂隙狭小化スコアの変化を明らかにした。

試験 1 では、1 種類以上の TNF 阻害剤治療で効果不十分又は忍容性がない患者を対象に試験を行い、56 週時点の評価において、メトトレキサート単剤治療の患者と比較して、マブセラとメトトレキサートの併用療法で治療を行った症例では、X 線診断上の関節破壊進行が有意に抑制されていた。メトトレキサート単剤治療を行った症例の 81%が、56 週目以前に、16 週目から 24 週目における救済目的のマブセラブ投与、又は延長投与試験によるマブ

セラ投与が行われていた。マブセラとメトトレキサートの併用療法で治療を行った多くの患者では、56 週以降もびらんの進行は認められなかった（表 11）。

表 11　1 年時点の X 線診断による成績（mITT 集団）

	プラセボ+MTX	マブセラ+MTX 2×1000 mg
試験 1	(n = 184)	(n = 273)
登録時からの平均変化		
Modified Total Sharp スコア	2.30	1.01*
びらんスコア	1.32	0.60*
関節裂隙狭小化スコア	0.98	0.41**
X 線診断上変化が認められなかった症例の割合	46%	53%, NS
びらんの変化が認められなかった症例の割合	52%	60%, NS

試験 1 では、150 例がプラセボ+MTX 群にランダム化された後、1 年以内に RTX+MTX による治療を 1 回以上実施した。
* p <0.05, ** p < 0.001。略語: NS, 有意差なし。

関節破壊進行の抑制は、長期間認められた。試験 1 における 2 年時点の X 線診断では、マブセラとメトトレキサートとの併用療法により治療を行った症例では、メトトレキサート単剤治療の場合と比較し、構造的関節破壊の進行が有意に低下し、同様に 2 年後以降も関節破壊の進行がない患者の割合が有意に高かった。

身体機能及び生活の質に関する成績

マブセラとメトトレキサートとの併用療法により治療を行った症例において、メトトレキサート単剤治療の場合と比較し、機能障害指数（HAQ-DI）及び疲労感スコア（FACIT-Fatigue）が有意に低下した。マブセラとメトトレキサートとの併用療法により治療を行った症例では、メトトレキサート単剤治療の場合と比較し、HAQ-DI において臨床的に意義のある最小変化量（MCID）（各トータルスコアの低下が 0.22 超）を示した患者の割合が高かった（表 12）。

健康関連の生活の質（QOL）の有意な改善が検証され、SF-36 の physical health score (PHS) 及び mental health score（MHS）の両方について有意な改善を認めた。さらに、これらのスコアの MCID を達成した患者割合が有意に高かった（表 12）。

表 12　試験 1 の 24 週時点における身体機能及び生活の質に関する成績

評価項目†	プラセボ+MTX	マブセラ+MTX *(2×1000 mg)*
	n=201	n=298
HAQ-DI の平均変化	0.1	-0.4***
% HAQ-DI MCID	20%	51%
FACIT-T の平均変化	-0.5	-9.1***
	n=197	n=294
SF-36 PHS の平均変化	0.9	5.8***
% SF-36 PHS MCID	13%	48%***
SF-36 MHS の平均変化	1.3	4.7**
% SF-36 MHS MCID	20%	38%*

† 24 週時点での評価。
主要評価時点においてプラセボと比較し有意差がある: * p < 0.05、**p < 0.001、***p ≤ 0.0001。
MCID HAQ-DI ≥0.22、CID SF-36 PHS >5.42、MCID SF-36 MHS >6.33。

自己抗体(RF 及び/又は抗 CCP)が血清学的に陽性の患者における有効性

マブセラとメトトレキサートとの併用療法により治療を行った症例で、リウマチ因子（RF）及び/又は抗環状シトルリン化ペプチド（anti-CCP）が血清学的に陽性の患者は、これら 2 つが陰性の患者と比較し、治療効果が高いことが認められた。

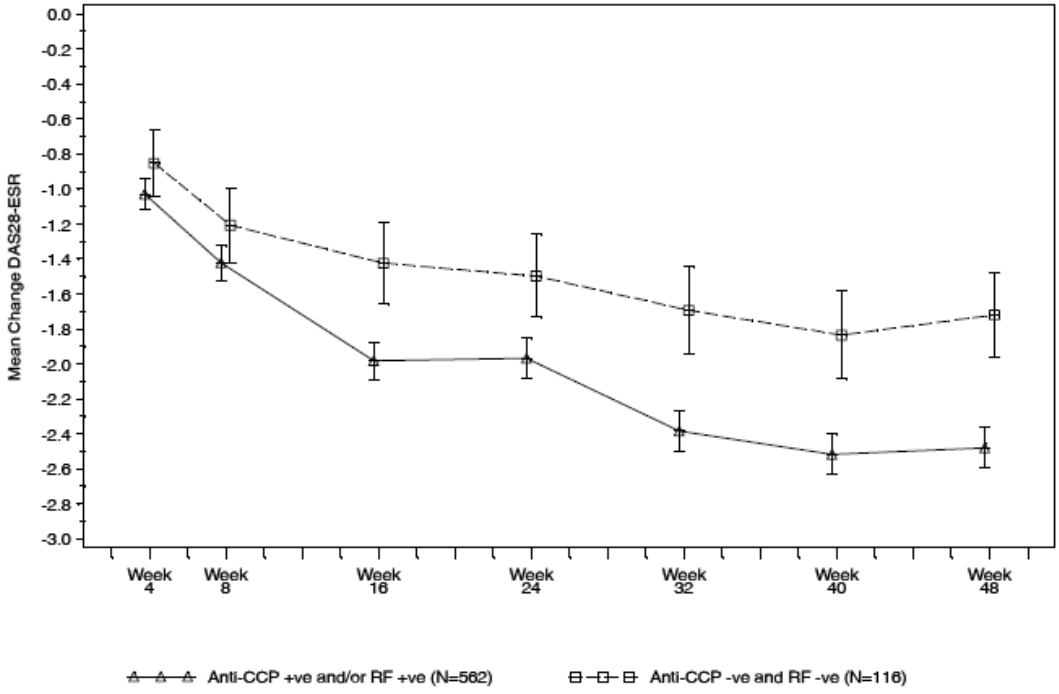
マブセラ治療患者の有効性について、治療開始前の自己抗体の産生状態を基に解析した。24 週時点において、登録時に RF 及び/又は anti-CCP が血清学的に陽性であった患者では、血清学的に陰性の患者と比較し、ACR20 改善及び ACR50 改善に達する割合が有意に高かった（p=0.0312 及び p=0.0096）（表 13）。この結果は 48 週目でも確認され、血清学的に陽性の患者では、ACR70 改善に達する患者の割合も有意に高かった。48 週時点では、血清学的に陽性の患者で ACR 改善に達する割合が、血清学的陰性の患者と比較し、2～3 倍高かった。血清学的に陽性の患者は、陰性の患者と比較し、DAS28-ESR が有意に低下した（図 1）。

表 13　登録時の自己抗体産生状態による有効性の概要

	24 週時点		**48 週時点**	
	血清学的陽性 (n=514)	**血清学的陰性 (n=106)**	**血清学的陽性 (n=506)**	**血清学的陰性 (n=101)**
ACR20 (%)	62.3*	50.9	71.1*	51.5
ACR50 (%)	32.7*	19.8	44.9**	22.8
ACR70 (%)	12.1	5.7	20.9*	6.9
EULAR 改善	74.8*	62.9	84.3*	72.3
DAS28-ESR 平均変化	-1.97**	-1.50	-2.48***	-1.72

有意差の定義：　* p<0.05、**p<0.001、***p<0.0001。

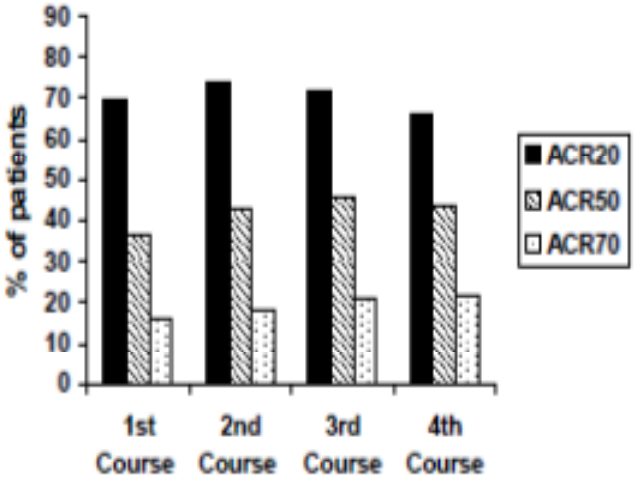
図 1　登録時の自己抗体産生状態ごとの DAS28-ESR に関する登録時からの変化



繰り返し治療による長期間の有効性

マブセラとメトトレキサートの併用療法による治療を繰り返し行った場合、ACR、DAS28-ESR、EULAR 改善基準で評価される RA の臨床的兆候や症状の改善が持続し、これらの改善は試験に参加した全ての患者集団で明らかにされた（図 2）。HAQ-DI スコア及び、HAQ-DI の MCID 達成患者割合で示される身体機能の改善維持が確認された。

図 2　TNF 阻害剤で十分な効果が得られない患者（n=146）における 4 回治療中（各治療の 24 週後（患者間、通院時期間））の ACR 改善



臨床検査所見

マブセラ治療後の臨床試験において、関節リウマチ患者の 3095 例中 392 例（12.7%）で HACA が陽性となった。HACA 産生は、多くの患者において、臨床効果の低下又は以降の投与における有害反応リスクの上昇とは関連しなかった。HACA の存在は、その後の治療コースにおける 2 回目投与後の、infusion reaction 又はアレルギー反応の悪化と関連している可能性がある。

小児患者

欧州医薬品庁は、自己免疫疾患の全ての小児患者による試験結果提出義務を免除している。小児への使用に関する情報は 4.2 を参照。

多発血管炎性肉芽腫症（ウェゲナー肉芽腫症）及び顕微鏡的多発血管炎に関する臨床経験

15 歳以上の、重症で活動性の多発血管炎性肉芽腫症（75%）及び顕微鏡的多発血管炎（24%）患者を対象とした実薬対照、二重盲検ランダム化、多施設共同、非劣性試験に 197 例が登録された。

患者は、1:1 の割合で経口シクロホスファミドの連日投与（2 mg/kg/日）を 3～6 ヵ月間行う群と、マブセラ（375 mg/m^2）を週 1 回、4 週間投与する群にランダム化された。シクロホスファミド群の全症例に対し、追跡期間はアザチオプリンの維持療法を行った。両群とも、メチルプレドニゾロン 1000 mg 静注（又は相当量のグルココルチコイド）を 1～3 日間投与するパルス療法を行い、その後、経口プレドニゾンを投与した（1 mg/kg/日、80 mg を超えない）。プレドニゾンは漸減し、試験治療開始から 6 ヵ月目までに終了した。

主要評価項目は、6 ヵ月時点の完全寛解達成率とし、完全寛解は Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis（BVAS/WG）が 0 及びグルココルチコイド治療が終了している場合と定義された。2 つの治療の差による非劣性マージンは 20%とした。本試験において、6 ヵ月時点の完全寛解（CR）達成率に関して、マブセラのシクロホスファミドに対する非劣性が検証された（表 14）。

有効性は、未治療患者及び再発患者のいずれにおいても認められた（表 15）。

表 14　6 ヵ月時点で完全寛解を達成した患者の割合（Intent-to-treat 集団*）

	マブセラ n=99	**シクロホスファミド n=98**	**差 (ﾏﾌﾞｾﾗ-ｼｸﾛﾎｽﾌｧﾐﾄﾞ) (95%CI)**
割合	63.6%	53.1%	10.6%
			95.1% CI[b] (-3%, 24%)[a]

CI = 信頼区間。
*ワーストケースインピュテーション。
a　下限値（-3.2%）が予め設定した非劣性マージン（-20%）を上回っており、非劣性が示された。
b　（ﾘﾂｷｻﾝ-ｼｸﾛﾎｽﾌｧﾐﾄﾞ）の差に対する中間解析実施のため調整した 95.1%信頼区間。

表 15　疾患の状態による 6 ヵ月時点の完全寛解

	マブセラ	シクロホスファミド	差（95% CI）
全例	n = 99	n = 98	
未治療例	n = 48	n = 48	
再発例	n = 51	n = 50	
完全寛解			
全例	63.6%	53.1%	10.6% (-3.2%, 24.3)
未治療例	60.4%	64.6%	-4.2% (-23.6, 15.3)
再発例	66.7%	42.0%	24.7% (5.8, 43.6)

ワーストケースインピュテーションをデータが消失した患者に適用。

12 ヵ月及び18 ヵ月時の完全寛解

マブセラ群では、44%の患者が 12 ヵ月時点で完全寛解であり、38%の患者が 18 ヵ月時点で完全寛解であった。シクロホスファミド群（完全寛解維持のためアザチオプリンを投与）では､39%の患者が 12 ヵ月時点で完全寛解､33%の患者が 18 ヵ月時点で完全寛解であった。12 ヵ月時点から 18 ヵ月時点にかけて、マブセラ群の 8 例で再発が認められ、シクロホスファミド群では 4 例に再発が認められた。

マブセラ再投与

マブセラの初回治療コース後 6～18 ヵ月の間に､疾患活動性の再発を認めた患者に対する治療として、医師の判断により、15 例に対しマブセラ治療の 2 コース目が行われた。多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎に対するマブセラ再投与の有効性について結論を得るにはデータが十分でない。

継続的な免疫抑制治療は、再発リスクがある患者に対して特に有用である（例、多発血管炎性肉芽腫症の早期再発歴がある、観察中に PR3-ANCA に加え B リンパ球の再構成を認めた患者等)。マブセラにより寛解が得られた場合、継続的な免疫抑制治療は、再発を予防できると考えられる。維持療法としてのマブセラ投与の有効性及び安全性は、確認されていない。

臨床検査

臨床試験でマブセラ治療を行った患者の 99 例中 23 例（23%）が、18 ヵ月時点において HACA が陽性であった。マブセラ治療を行った 99 例について、スクリーニング時は、HACA が陰性であった。マブセラ治療患者における HACA 産生と臨床的な影響については不明である。

5.2　薬物動態学的特性

非ホジキンリンパ腫

マブセラ単剤又は CHOP 療法との併用療法としてマブセラを単回又は複数回投与（マブセラ投与量は 100～500 mg/ m^2）した NHL 患者 298 例の母集団薬物動態解析を基に、非特異

的クリアランス（CL_1）、B 細胞数や腫瘍量が影響すると考えられる特異的クリアランス（CL_2）及び体循環（中心）コンパートメントの分布容積（V_1）を推計し、その結果は、それぞれ、0.14 L/日、0.59 L/日及び 2.7 L であった。マブセラの最終消失半減期は 22 日（範囲 6.1～52 日）であった。治療前の CD19 陽性細胞数及び測定可能病変のサイズは、375 mg/ m^2 静注を週 1 回、4 回投与した 161 例のデータにおいて、マブセラの CL_2 の変動に少なからず影響した。CD19 陽性細胞数高値又は腫瘍量が多い患者では CL_2 が高かった。しかし、CD19 陽性細胞数及び腫瘍病変サイズで補正した後の CL_2 についても、個人間のばらつきが大きかった。V_1 は体表面積（BSA）及び CHOP 療法により変動した。この V_1 の変動（27.1% 及び 19.0%）は、BSA の範囲（1.53～ 2.32 m^2）及び CHOP 療法同時投与に影響されるが、相対的に影響は小さかった。年齢、性別、WHO の全身状態は、マブセラの薬物動態に影響しない。この解析では、検討した共変量によりリツキシマブの投与量を調節したとしても、薬物動態の変動を小さくすることができるか推定できないことを示唆している。

マブセラの治療歴がない 203 例の NHL 患者に、マブセラ 375 mg/ m^2 静注を週 1 回、4 回投与した場合、4 回投与後の C_{max} 平均値は 486 μg/mL （範囲 77.5～ 996.6 μg/mL）であった。リツキシマブは最終治療完了後 3～6 ヵ月間血清中に検出できる。

NHL 患者 37 例に対し、マブセラ 375 mg/ m^2 静注を週 1 回、8 回投与した場合、投与ごとに C_{max} 平均値は上昇し、1 回目投与後の C_{max} 平均値は 243 μg/mL（範囲 16～582 μg/mL）、8 回目投与後の C_{max} 平均値は 550 μg/mL（範囲 171～ 1177 μg/mL）であった。

マブセラ 375 mg/m^2 の 6 回投与を CHOP 療法の 6 サイクルに併用した場合のリツキシマブ薬物動態プロファイルは、マブセラ単独投与の場合と同様であった。

<u>慢性リンパ性白血病</u>

マブセラは、CLL 患者に対してフルダラビンとシクロホスファミドと併用される場合、第 1 サイクルは 375 mg/m^2 を静注し、第 2 サイクル以降は、各サイクルあたり 500 mg/m^2 に増量し、5 回投与する。500 mg/m^2 の 5 回目投与後の C_{max} 平均値（N=15）は 408 μg/mL（範囲 97～764 μg/mL）であり、平均最終消失半減期は 32 日（範囲 14～62 日）であった。

<u>関節リウマチ</u>

マブセラ 1000 mg を 2 週間隔で 2 回静注した後、平均消失半減期は 20.8 日（範囲 8.58～35.9 日）、平均全身クリアランスは 0.23 L/日（範囲 0.091～0.67 L/日）、定常状態の分布容積平均は 4.6 L（範囲 1.7～7.5 L)であった。同じデータを用いた母集団薬物動態解析では全身クリアランス（0.26 L/日）と半減期（20.4 日）は、同様の平均値を示した。母集団薬物動態解析では、BSA 及び性別が、薬物動態パラメータの個人差に関連する最も有意な共変量であった。BSA で調整後、男性患者では、女性患者と比較し分布容積が大きくクリアランスが早かった。性別に関連する薬物動態の差は、臨床的に考慮する必要は無く、投与量の調整は不要である。肝臓障害や腎臓障害を有する患者の薬物動態データはない。

リツキシマブの薬物動態は、4 つの試験において 500 mg 及び 1000 mg を 1 日目と 15 日目に 2 回静注した後評価された。全ての試験で、リツキシマブの薬物動態は、検討が行われた限られた用量の範囲にわたって用量比例に増加した。血清リツキシマブの C_{max} 平均値は 500 mg の 2 回投与における 1 回目投与後の範囲は 157～171 μg/mL であり、1000 mg の 2 回投与における 1 回目投与後の範囲は 298～341 μg/mL であった。2 回目投与の C_{max} 平均値は、500 mg の 2 回目投与では 183～198 μg/mL、1000 mg の 2 回目投与では 355～404 μg/mL であった。平均末端消失半減期の範囲は、500 mg の 2 回投与群では 15～16 日、1000 mg の 2 回投与群

では 17～21 日であった。C_{max} 平均値は、いずれの用量でも、1 回目投与後と比較し 2 回目投与後に 16～19%高くなった。

リツキシマブの薬物動態について、再治療時（2 コース目）に 500 mg 及び 1000 mg を 2 回静注した後に評価を行った。1 回目投与後の血清リツキシマブの C_{max} 平均値は、500 mg の 2 回目投与では 170～175 μg/mL、1000 mg の 2 回目投与では 317～370 μg/mL であった。2 回目投与後の C_{max} は 500 mg の 2 回投与では 207 μg/mL、1000 mg の 2 回投与では 377～386 μg/mL であった。2 コース目の、2 回目投与後の平均最終消失半減期は、500 mg の 2 回投与では 19 日、1000 mg の 2 回投与では 21～22 日であった。リツキシマブの薬物動態パラメータは、初回治療コースと 2 回目の治療コースにおいて同等であった。

TNF 阻害剤で十分な効果が得られない患者集団の薬物動態パラメータは、同じ用法・用量（1000 mg を 2 回、2 週間隔で投与）で検討され、平均最大血清濃度（369 μg/mL）及び平均末端消失半減期（19.2 日）は同様であった。

多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎

リツキシマブ 375 mg/m^2 を週 1 回、4 週間投与した、多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎患者 97 例のデータによる母集団薬物動態解析の結果、推定最終消失半減期中央値は 23 日（範囲　9～49 日）であった。リツキシマブのクリアランス及び分布容積は、それぞれ、0.313 L/日（範囲 0.116～0.726 L/日）及び 4.50 L（範囲 2.25～7.39 L）であった。これらの患者のリツキシマブ薬物動態パラメータは、関節リウマチ患者で認められたものと同様であった。

5.3　非臨床試験における安全性データ

リツキシマブは B 細胞表面の CD20 に対し高度に特異性を示す。カニクイザルによる毒性試験では、あらかじめ推定された、末梢血及びリンパ組織における薬理学的な B 細胞枯渇以外の作用は認められなかった。

発生毒性試験は、カニクイザルに対して最大 100 mg/kg の用量で実施され（妊娠 20 日目～25 日目に治療）、胎児に対するリツキシマブの毒性の証拠は示されなかった。しかし、胎児のリンパ組織において、用量依存的に薬理学的な B 細胞枯渇が認められ、出生後も継続して影響を受けた胎児において、IgG 減少が認められた。これらの動物の B 細胞数は生後 6 ヵ月で正常に回復し、免疫反応は損なわれていなかった。

リツキシマブのがん原性の可能性、又は男性又は女性の生殖能力に及ぼす影響を確認するための長期動物実験は実施されていない。変異原性を調べる標準的試験は、本剤に対する試験として適切ではないことから実施されていない。本剤の特性から、リツキシマブが変異原性を有する可能性は低い。

6　薬剤の性状

6.1　添加剤の一覧

クエン酸ナトリウム
ポリソルベート 80
塩化ナトリウム

水酸化ナトリウム
塩酸
注射用水

6.2　配合変化

マブセラと、ポリ塩化ビニル、ポリエチレンバッグ又は点滴セットとの間に配合変化は認められていない。

6.3　使用期限

30 ヵ月

マブセラの希釈液は、2～8 度で 24 時間、物理的及び化学的に安定であり、さらに室温で 12 時間安定である。

微生物学的な観点から、調製した希釈液は、速やかに使用すること。直ちに使用しない場合、希釈が適切かつ有効な無菌操作のもとで行われたかにかかわらず、使用前の保管時間及び保管条件については使用者の責任のもとで判断するが、通常 2～8 度で 24 時間を超えないこと。

6.4　保管に関する注意事項

冷蔵保管（2～8 度）。光の影響を避けるためバイアルは外箱の中にいれておくこと。
希釈後の保管条件は、6.3 を参照。

6.5　容器の性状及び成分

容器は、透明タイプ I ガラスとブチルゴム製の栓であり、10 mL 中に 100 mg のリツキシマブを含む。1 箱に 2 バイアルを含む。

6.6　破棄及びその他の取扱いに関する注意

マブセラは、単回使用バイアルにより、無菌かつ防腐剤及び発熱性物資を含まない状態で提供される。

マブセラは、無菌的に必要量を抜き取り、無菌かつ発熱性物資を含まない注射用塩化ナトリウム 9 mg/mL（0.9%）溶液又は 5% D-グルコース溶液を含む点滴バッグに注入し、リツキシマブの濃度を 1～4 mg/mL に調整する。泡立ちを避けるため、穏やかに点滴バッグを反転することにより混和する。希釈液の無菌性を担保するため注意をはらうこと。本剤は抗菌防腐剤又は静菌剤を含まないことから、無菌操作を遵守する。注射用剤について、異物や色の外観上の異常がないことを投与前に目視で確認すること。

未使用の薬剤又は破棄物は現地の規制に従い破棄すること。

7　製造販売業者

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
United Kingdom

8　製造販売承認番号

EU/1/98/067/001

9　製造販売承認年月日

初回承認日 1998 年 6 月 2 日
最新の製造販売承認事項一部変更承認日　2008 年 6 月 2 日

10 改訂日

本剤の詳細情報については、欧州医薬品庁のウェブから入手できる。
http://www.ema.europa.eu/

[redacted]

CORE DATA SHEET[redacted]

[redacted]

[redacted]

リツキサン注 10mg/mL

（リツキシマブ（遺伝子組換え））

難治性ネフローゼ症候群

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7　同種同効品一覧表

各製品の最新の添付文書情報を参照のこと。

全薬工業株式会社

目次

1.7　同種同効品一覧表 3
1.7.1　同種同効品一覧表（相互作用，副作用 その他の副作用を除く） 3
1.7.2　相互作用 36
1.7.3　副作用 その他の副作用 43

1.7　同種同効品一覧表

1.7.1　同種同効品一覧表（相互作用，副作用 その他の副作用を除く）

本効能・効果の追加に係る一変申請時点において，効能・効果，用法・用量，化学構造，薬理作用からみて，本剤に類似していると考えられる同種同効品は存在しない。

なお、参考として、日本国内においてネフローゼ症候群の承認が得られている医薬品の一覧を表 1.7.1-1 に示す。

表 1.7.1-1　同効品一覧表

一般名 / 項目	リツキシマブ（遺伝子組換え） 下線部：今回の変更箇所	シクロスポリン	ミゾリビン	シクロホスファミド水和物
販売名	リツキサン注 10 mg/mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10 mg カプセル ネオーラル 25 mg カプセル ネオーラル 50 mg カプセル	ブレディニン錠 25 ブレディニン錠 50	エンドキサン錠 50 mg
製造販売元	全薬工業株式会社	ノバルティスファーマ株式会社	旭化成ファーマ株式会社	塩野義製薬株式会社
参照した添付文書の作成日及び版番号	201　年　月作成　第　版（案）	2013 年 3 月作成　第 19 版	2011 年 3 月改訂　第 13 版	2011 年 9 月　第 12 版
薬価基準収載月	2001 年 8 月	2000 年 5 月：10 mg、25 mg、50 mg カプセル 2009 年 9 月：内用液 10%	1984 年 3 月	2007 年 12 月
規制区分	生物由来製品、処方箋医薬品	劇薬、処方せん医薬品	処方せん医薬品	劇薬、処方せん医薬品
剤型・含量	10 mL 瓶×1、50 mL 瓶×1	ネオーラル内用液 10%：50 mL1 瓶 ネオーラル 10 mg カプセル：10 mg1 カプセル ネオーラル 25 mg カプセル：25 mg1 カプセル ネオーラル 50 mg カプセル：50 mg1 カプセル	ブレディニン錠 25：25 mg1 錠 ブレディニン錠 50：50 mg1 錠	エンドキサン錠 50 mg：50 mg1 錠
効能・効果	【効能・効果】 1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 2. 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患 3. ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎	【効能又は効果】 1.下記の臓器移植における拒絶反応の抑制腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植 2.骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 3.ベーチェット病（眼症状のある場合）、	【効能・効果】 1.腎移植における拒否反応の抑制 2.原発性糸球体疾患を原因とするネフローゼ症候群（副腎皮質ホルモン剤のみでは治療困難な場合に限る。また、頻回再発型のネフローゼ症候群を除く。）	【効能・効果】 1. 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 多発性骨髄腫，悪性リンパ腫（ホジキン病，リンパ肉腫，細網肉腫），乳癌 急性白血病，真性多血症，肺癌，

一般名 項目	リツキシマブ（遺伝子組換え） 下線部：今回の変更箇所	シクロスポリン	ミゾリビン	シクロホスファミド水和物
	4. 難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）	及びその他の非感染性ぶどう膜炎（既存治療で効果不十分であり、視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る）	3.ループス腎炎（持続性蛋白尿、ネフローゼ症候群または腎機能低下が認められ、副腎皮質ホルモン剤のみでは治療困難な場合に限る。）	神経腫瘍（神経芽腫，網膜芽腫），骨腫瘍 ただし，下記の疾患については，他の抗腫瘍剤と併用することが必要である。 慢性リンパ性白血病，慢性骨髄性白血病，咽頭癌，胃癌，膵癌，肝癌，結腸癌，子宮頸癌，子宮体癌，卵巣癌，睾丸腫瘍，絨毛性疾患（絨毛癌，破壊胞状奇胎，胞状奇胎），横紋筋肉腫，悪性黒色腫
	5. インジウム（^{111}In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与 ※CD：cluster of differentiation	4.尋常性乾癬（皮疹が全身の 30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬	4.関節リウマチ（過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤さらに他の抗リウマチ薬の少なくとも 1 剤により十分な効果の得られない場合に限る。）	2. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス，全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎，ヴェゲナ肉芽腫症，結節性多発動脈炎，Churg-Strauss 症候群，大動脈炎症候群等），多発性筋炎/皮膚筋炎，強皮症，混合性結合組織病，及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患
	<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造血器腫瘍の診断は、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 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫、免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合は、免疫組織染色法又はフローサイトメトリー法等により CD20 抗原の検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること。 3. ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎については、初発例を含む疾患活動性が高い患者、既存治療で十分な効果が得られない患者等に対して本剤の投与を考慮すること。 4. 難治性のネフローゼ症候群に用いる場合は、小児期に特発性ネフローゼ症	5.再生不良性貧血（重症）、赤芽球癆 6.ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合） 7.全身型重症筋無力症（胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合） 8.アトピー性皮膚炎（既存治療で十分な効果が得られない患者） 〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉 (1) ネフローゼ症候群患者に投与する場合には、副腎皮質ホルモン剤に反応はするものの頻回に再発を繰り返す患者、又は副腎皮質ホルモン剤治療に抵抗性を示す患者に限ること。 (2) 再生不良性貧血に使用する場合において、本剤を 16 週間以上継続して投与する場合並びに寛解例で本剤投与		3. ネフローゼ症候群（副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限る。） <効能･効果に関連する使用上の注

一般名 項目	リツキシマブ（遺伝子組換え） 下線部：今回の変更箇所	シクロスポリン	ミゾリビン	シクロホスファミド水和物
	候群を発症しステロイド感受性を示す患者で、既存治療（ステロイド、免疫抑制剤等）では寛解が維持できない患者に限ること。また、診療ガイドライン[1)]等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。なお、成人期に発症したネフローゼ症候群の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。	中止後に再燃したため再投与する場合の有効性及び安全性については、十分な評価が確立していないので、患者の状態をみながら治療上の有益性が優先すると判断される場合にのみ投与すること。 (3) 全身型重症筋無力症では、本剤を単独で投与した際の有効性については使用経験がなく明らかでない。 (4) アトピー性皮膚炎患者については、ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の既存治療で十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が体表面積の30%以上に及ぶ患者を対象にすること。		意> ネフローゼ症候群に対しては，診療ガイドライン[2)~4)]等の最新の情報を参考に，本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。
用法・用量	【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 375 mg/m^2 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。 <免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合> 通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量375 mg/m^2 を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回	【用法及び用量】 1.腎移植の場合 通常、移植 1 日前からシクロスポリンとして 1 日量 9～12 mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与し、以後 1 日 2 mg/kg ずつ減量する。維持量は 1 日量 4～6 mg/kg を標準とするが、症状により適宜増減する。 2.肝移植の場合 通常、移植 1 日前からシクロスポリンとして 1 日量 14～16 mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は 1 日量 5～10 mg/kg	【用法・用量】 1.腎移植における拒否反応の抑制 通常、体重 1 kg 当り下記量を 1 日量として、1 日 1～3 回に分けて経口投与する。 初期量としてミゾリビン2～3 mg 相当量 維持量としてミゾリビン1～3 mg 相当量 しかし、本剤の耐薬量および有効量は患者によって異なるので、最適の治療効果を得るために用量の注意深い増減が必要で	1. 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 多発性骨髄腫，悪性リンパ腫（ホジキン病，リンパ肉腫，細網肉腫），乳癌 急性白血病，真性多血症，肺癌，神経腫瘍（神経芽腫，網膜芽腫），骨腫瘍 ただし，下記の疾患については，他の抗腫瘍剤と併用することが必要である。 慢性リンパ性白血病，慢性骨髄性白血病，咽頭癌，胃癌，膵癌，

一般名 項目	リツキシマブ（遺伝子組換え） 下線部：今回の変更箇所	シクロスポリン	ミゾリビン	シクロホスファミド水和物
	とする。 <ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に用いる場合> 通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/ m^2 を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。 <u><難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）に用いる場合></u> <u>通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg／m^2 を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。ただし、1 回あたりの最大投与量は 500 mg までとする。</u> <インジウム（^{111}In）イブリツモマブチウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与に用いる場合> 通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 250 mg/m^2 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>	を標準とするが、症状により適宜増減する。 3. 心移植、肺移植、膵移植の場合 通常、移植 1 日前からシクロスポリンとして 1 日量 10～15 mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は 1 日量 2～6 mg/kg を標準とするが、症状により適宜増減する。 4. 小腸移植の場合 通常、シクロスポリンとして 1 日量 14～16 mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は 1 日量 5～10 mg/kg を標準とするが、症状により適宜増減する。ただし、通常移植 1 日前からシクロスポリン注射剤で投与を開始し、内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。 5. 骨髄移植の場合 通常、移植 1 日前からシクロスポリンとして 1 日量 6～12 mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与し、3～6 ヵ月間継続し、その後徐々に減量し中止する。 6. ベーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎の場合 通常、シクロスポリンとして 1 日量 5 mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与を	ある。 2. 原発性糸球体疾患を原因とするネフローゼ症候群（副腎皮質ホルモン剤のみでは治療困難な場合に限る。）およびループス腎炎（持続性蛋白尿、ネフローゼ症候群または腎機能低下が認められ、副腎皮質ホルモン剤のみでは治療困難な場合に限る。） 通常、成人 1 回ミゾリビンとして 50 mg を 1 日 3 回経口投与する。 ただし、腎機能の程度により減量等を考慮すること。 なお、本剤の使用以前に副腎皮質ホルモン剤が維持投与されている場合には、その維持用量に本剤を上乗せして用いる。 症状により副腎皮質ホルモン剤の用量は適宜減量する。 3. 関節リウマチ 通常、成人 1 回ミゾリビンとして 50 mg を 1 日 3 回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。 ただし、腎機能の程度により減量等を考慮すること。	肝癌，結腸癌，子宮頸癌，子宮体癌，卵巣癌，睾丸腫瘍，絨毛性疾患（絨毛癌，破壊胞状奇胎，胞状奇胎），横紋筋肉腫，悪性黒色腫 (1) 単独で使用する場合 通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 100～200 mg を経口投与する。 なお，年齢，症状により適宜増減する。 (2) 他の抗腫瘍剤と併用する場合 単独で使用する場合に準じ，適宜減量する。 2. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス，全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎，ヴェゲナ肉芽腫症，結節性多発動脈炎，Churg-Strauss 症候群，大動脈炎症候群等），多発性筋炎/皮膚筋炎，強皮症，混合性結合組織病，及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患 通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日

一般名 項目	リツキシマブ（遺伝子組換え） 下線部：今回の変更箇所	シクロスポリン	ミゾリビン	シクロホスファミド水和物
	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。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。 2. 初回投与時は、最初の 30 分は 50 mg／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 30 分毎に 50 mg／時ずつ上げて、最大 400 mg／時まで速度を上げることができる。また、2 回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100 mg／時まで上げて開始し、その後 30 分毎に 100 mg／時ずつ上げて、最大 400 mg／時まで上げることができる。なお、患者の状態により、注入開始速度は適宜減速すること。 3. ネフローゼ症候群において小児に用いる場合、初回投与時の注入速度は、最初の 1 時間は 25 mg／時とし、患者の状態を十分に観察しながら、次の 1 時間は 100 mg／時、その後は最大 200 mg／時までを目安とすること。また、2 回目以降の注入開始速度は、初回投	開始し、以後 1 ヵ月毎に 1 日 1～2 mg/kg ずつ減量又は増量する。維持量は 1 日量 3～5 mg/kg を標準とするが、症状により適宜増減する。 7. 乾癬の場合 通常、1 日量 5 mg/kg を 2 回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は 1 ヵ月毎に 1 日 1 mg/kg ずつ減量し、維持量は 1 日量 3 mg/kg を標準とする。なお、症状により適宜増減する。 8. 再生不良性貧血の場合 通常、シクロスポリンとして 1 日量 6 mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。また、罹病期間が短い患者の方が良好な治療効果が得られる可能性があることから、目安として罹病期間が 6 ヵ月未満の患者を対象とすることが望ましい。 9. ネフローゼ症候群の場合 通常、シクロスポリンとして下記の用量を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。 (1) 頻回再発型の症例 成人には 1 日量 1.5 mg/kg を投与する。また、小児の場合には 1 日量 2.5 mg/kg を投与する。 (2) ステロイドに抵抗性を示す症例	【用法・用量に関連する使用上の注意】 本剤は主として腎臓から排泄されるため、腎障害のある患者では排泄が遅延し、骨髄機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、腎機能（血清クレアチニン値等）及び年齢、体重等を考慮し、低用量から投与を開始するなど用量に留意して、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること [患者のクレアチニンクリアランスと本剤の消失速度との関係、またクレアチニンクリアランスを血清クレアチニン値、年齢及び体重より換算する計算式例は「薬物動態 1.吸収」の項参照]。	50～100 mg を経口投与する。 なお，年齢，症状により適宜増減する。 3. ネフローゼ症候群（副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限る。） 通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 50～100 mg を 8～12 週間経口投与する。 なお，年齢，症状により適宜増減する。 通常，小児にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 2～3 mg/kg を 8～12 週間経口投与する。 なお，年齢，症状により適宜増減するが，通常 1 日 100 mg までとする。原則として，総投与量は 300 mg/kg までとする。 <用法･用量に関連する使用上の注意> ネフローゼ症候群に対し本剤を投与する際は，本剤の投与スケジュールについて，国内のガイドライン [2)~4)] 等の最新の情報を参考に

一般名 項目	リツキシマブ（遺伝子組換え） 下線部：今回の変更箇所	シクロスポリン	ミゾリビン	シクロホスファミド水和物
	与時に発現した副作用が軽微であった場合、100 mg／時まで上げて開始できるが、患者の状態により適宜減速すること（【臨床成績】の項参照）。 4. 注入速度に関連して血圧下降、気管支痙攣、血管浮腫等の症状が発現するので本剤の注入速度を守り、注入速度を上げる際は特に注意すること。症状が発現した場合は注入速度を緩めるかもしくは中止する。重篤な症状の場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。また、投与を再開する場合は症状が完全に消失した後、中止時点の半分以下の注入速度で投与を開始する。 5. 本剤の再投与に関しては、実施の可否を慎重に検討すること（「臨床成績」の項参照）。	成人には 1 日量 3 mg/kg を投与する。また、小児の場合には 1 日量 5 mg/kg を投与する。 10. 全身型重症筋無力症の場合 通常、シクロスポリンとして 1 日量 5 mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は徐々に減量し、維持量は 3 mg/kg を標準とする。なお、症状により適宜増減する。 11. アトピー性皮膚炎の場合 通常、成人にはシクロスポリンとして 1 日量 3 mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減するが 1 日量 5 mg/kg を超えないこと。 〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉 (1) サンディミュンを服用している患者に本剤を切り換えて投与する場合は、原則として 1 ： 1 の比（mg/kg/日）で切り換えて投与するが、シクロスポリンの血中濃度（AUC、Cmax）が上昇して副作用を発現するおそれがあるので、切り換え前後で血中濃度の測定及び臨床検査（血清クレアチニン、血圧等）を頻回に行うとともに患者の		すること。

一般名 項目	リツキシマブ（遺伝子組換え） 下線部：今回の変更箇所	シクロスポリン	ミゾリビン	シクロホスファミド水和物
		状態を十分観察し、必要に応じて投与量を調節すること。ただし、通常の開始用量（初めてサンディミュンを服用する時の投与量）より高い用量を服用している患者で、一時的に免疫抑制作用が不十分となっても病状が悪化して危険な状態に陥る可能性のない患者では、切り換え時の投与量は多くても通常の開始用量とし、血中濃度及び患者の状態に応じて投与量を調節すること。 (2)本剤の投与にあたっては血中トラフ値（trough level）を測定し、投与量を調節すること。 1) 臓器移植患者に投与する際には、過量投与による副作用の発現及び低用量投与による拒絶反応の発現等を防ぐため、血中濃度の測定を移植直後は頻回に行い、その後は1 ヵ月に1 回を目安に測定し、投与量を調節すること。 2) ベーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎、乾癬、再生不良性貧血、ネフローゼ症候群、全身型重症筋無力症、アトピー性皮膚炎患者に投与する際には、副作用の発現を防ぐため、1 ヵ月に1 回を目安に血中濃度を測定し、投与		

一般名 項目	リツキシマブ（遺伝子組換え） 下線部：今回の変更箇所	シクロスポリン	ミゾリビン	シクロホスファミド水和物
		量を調節することが望ましい。 (3)臓器移植において､3 剤あるいは 4 剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して投与量を調節すること。 (4)再生不良性貧血患者に投与する際には 8 ～16 週間を目安とし、効果がみられない場合は他の適切な治療法を考慮すること。 (5)ネフローゼ症候群に対する本剤の効果は、通常、1 ～ 3 ヵ月であらわれるが､3 ヵ月以上継続投与しても効果があらわれない場合には投与を中止することが望ましい。また、効果がみられた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。 (6)ネフローゼ症候群患者に投与する際、本剤の使用前に副腎皮質ホルモン剤が維持投与されている場合は、その維持量に本剤を上乗せすること。症状により、副腎皮質ホルモン剤は適宜減量するが、増量を行う場合には本剤の使用は一旦中止すること。 (7)アトピー性皮膚炎患者に投与する際		

一般名 項目	リツキシマブ（遺伝子組換え） 下線部：今回の変更箇所	シクロスポリン	ミゾリビン	シクロホスファミド水和物
		には投与期間はできる限り短期間にとどめること。本剤の投与中は有効性及び安全性の評価を定期的に行うこと。8 週間の投与でも改善がみられない場合には投与を中止すること。なお、1 回の治療期間は 12 週間以内を目安とする。		
使用上の注意	【警告】 1.本剤は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器腫瘍、自己免疫疾患及びネフローゼ症候群の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。 2.本剤の投与開始後 30 分～2 時間よりあらわれる infusion reaction のうちアナフィラキシー様症状、肺障害、心障害等の重篤な副作用（低酸素血症、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等）により、死亡に至った例が報告されている。これらの死亡例の多くは初回投与後 24 時間以内にみられている。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれが	【警告】 1.臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。 2.アトピー性皮膚炎における本剤の投与は、アトピー性皮膚炎の治療に精通している医師のもとで、患者又はその家族に有効性及び危険性を予め十分説明し、理解したことを確認した上で投与を開始すること。 3.本剤はサンディミュン（内用液又はカプセル）と生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しているので、サンディミュンから本剤に切り換える際には、シクロスポリンの血中濃度（AUC、Cmax）の上昇による副作用の発現に注意すること。特に、高用量での切り換え時には、サンディミュンの投与量を上回らないようにするなど、注意すること。なお、		【警告】 1. 本剤とペントスタチンを併用しないこと。［外国においてシクロホスファミドとペントスタチンとの併用により，心毒性が発現し死亡した症例が報告されている[1)]。］ 2. 本剤を含むがん化学療法は，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。 3. 適応患者の選択にあたっては，各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また，治療開始に先立ち，患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し，同意を得てから投与すること。

一般名 項目	リツキシマブ（遺伝子組換え） 下線部：今回の変更箇所	シクロスポリン	ミゾリビン	シクロホスファミド水和物
	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 3. 腫瘍量の急激な減少に伴い、腎不全、高カリウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症、高 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	サンディミュンから本剤への切り換えは、十分なサンディミュン使用経験を持つ専門医のもとで行うこと。 4. 一方、本剤からサンディミュンへの切り換えについては、シクロスポリンの血中濃度が低下することがあるので、原則として切り換えを行わないこと。特に移植患者では、用量不足によって拒絶反応が発現するおそれがある。（【薬物動態】の項参照）		4. 治療抵抗性のリウマチ性疾患に本剤を投与する場合には，緊急時に十分対応できる医療施設において，本剤についての十分な知識と治療抵抗性のリウマチ性疾患治療の経験を持つ医師のもとで行うこと。 5. ネフローゼ症候群に本剤を投与する場合には，緊急時に十分対応できる医療施設において，本剤についての十分な知識とネフローゼ症候群治療の経験を持つ医師のもとで行うこと。

一般名 項目	リツキシマブ（遺伝子組換え） 下線部：今回の変更箇所	シクロスポリン	ミゾリビン	シクロホスファミド水和物
	ある（「重大な副作用」の項参照）。 4. B 型肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中又は治療終了後に、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全による死亡例が報告されている（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。 5. 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）等の皮膚粘膜症状があらわれ、死亡に至った例が報告されている（「重大な副作用」の項参照）。 6. ゼヴァリン イットリウム(^{90}Y)静注用セット及びゼヴァリンインジウム(^{111}In)静注用セットの前投薬として本剤を用いる場合には、ゼヴァリン イットリウム(^{90}Y)静注用セット及びゼヴァリン インジウム(^{111}In)静注用セットの添付文書についても熟読すること。			
	【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	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳婦（「6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） 3. タクロリムス（外用剤を除く）、ピタ	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1. 本剤に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者 2. 白血球数 3,000/mm^3 以下の患者［骨髄機能抑制を増悪させ、重篤な感染症、出血傾向等が発現	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1. ペントスタチンを投与中の患者[1)]［「相互作用」の項参照］ 2. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者 3. 重症感染症を合併している患

一般名 項目	リツキシマブ（遺伝子組換え） 下線部：今回の変更箇所	シクロスポリン	ミゾリビン	シクロホスファミド水和物
		バスタチン、ロスバスタチン、ボセンタン、アリスキレンを投与中の患者（「3 ． 相互作用」の項参照） 4.肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを服用中の患者（「3 ． 相互作用」の項参照） 【原則禁忌（ 次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】 神経ベーチェット病の患者〔神経ベーチェット病症状の悪化が報告されている。〕	するおそれがある。］ 3.妊婦又は妊娠している可能性のある婦人［「使用上の注意 6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］	者
	【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）。］	【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) サンディミュン内用液又はカプセルから切り換えて本剤を服用する患者〔血中濃度が上昇して副作用が発現するおそれがある。〕 (2) 腎機能障害のある患者〔腎機能が悪化するおそれがある。〕 (3) 肝機能障害のある患者〔肝機能が悪化し、本剤の代謝あるいは胆汁中への排泄が遅延するおそれがある。〕 (4) 膵機能障害のある患者〔膵機能が悪化するおそれがある。〕	【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) 骨髄機能抑制のある患者［骨髄機能抑制を増悪させ、重篤な感染症、出血傾向等が発現するおそれがある。］ (2) 細菌・ウイルス・真菌等の感染症を合併している患者ウイルス性肝炎においては、肝炎を増悪させることがある［骨髄機能抑制により、感染症を増悪させるおそれがある。］ (3) 出血性素因のある患者［骨髄	【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) 肝障害のある患者［肝障害が増悪するおそれがある。］ (2) 腎障害のある患者［腎障害が増悪するおそれがある。］ (3) 骨髄抑制のある患者［骨髄抑制が増強するおそれがある。］ (4) 感染症を合併している患者［骨髄抑制作用により，感染症が増悪するおそれがある。］ (5) 水痘患者［致命的な全身障

一般名 項目	リツキシマブ（遺伝子組換え） 下線部：今回の変更箇所	シクロスポリン	ミゾリビン	シクロホスファミド水和物
	(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	(5) 高血圧症の患者〔血圧の上昇及び症状の悪化が報告されている。〕 (6) 感染症のある患者〔免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。〕 (7) 悪性腫瘍又はその既往歴のある患者〔免疫抑制により進行又は再発するおそれがある。〕 (8) PUVA 療法を含む紫外線療法中の患者（「3．相互作用」の項参照） (9) 高齢者（「5．高齢者への投与」の項参照） (10)　低出生体重児、新生児又は乳児（アトピー性皮膚炎の適応を除く。「7．小児等への投与」の項参照）	機能抑制により、出血傾向が発現するおそれがある。］ (4) 腎障害のある患者［「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照］	害があらわれることがある。］ (6) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］
	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	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤投与時のシクロスポリンの吸収は患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度の低い場合の拒絶反応の発現等を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフ値を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。	2. 重要な基本的注意 (1) 骨髄機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）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には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。 (2) 感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。患	2. 重要な基本的注意 (1) 骨髄抑制，出血性膀胱炎等の重篤な副作用が起こることがあるので，頻回に臨床検査（血液検査，尿検査，肝機能・腎機能検査等）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には，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。出血性膀胱炎の防止

一般名 項目	リツキシマブ（遺伝子組換え） 下線部：今回の変更箇所	シクロスポリン	ミゾリビン	シクロホスファミド水和物
	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、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行った患者においても、重篤な infusion reaction が発現したとの報告があるので、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) B 型肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の投与により、劇症肝炎又は肝炎が増悪することがある。本剤投与に先立って B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。また、本剤の治療期間中及び治療終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど患者の状態を十分	(2) 本剤からサンディミュンへの切り換えは、本剤とサンディミュンが生物学的に同等ではないことからシクロスポリンの血中濃度が低下するおそれがあるため、このような切り換えは行わないこと。やむを得ず切り換える場合は、血中濃度の測定を頻回に行うとともに患者の状態を十分観察し、必要に応じて投与量を調節すること。 (3) 腎・肝・膵機能障害等の副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血球数算定、クレアチニン、BUN、ビリルビン、AST（GOT）、ALT（GPT）、アミラーゼ、尿検査等）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には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。（「4 ．副作用 ⑴重大な副作用」の項参照） (4) ネフローゼ症候群患者に投与する場合には、特に腎機能検査値（クレアチニン、BUN 等）の変動に注意すること。 (5) 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。 (6) 免疫抑制剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者におい	者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (3) 免疫抑制剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs 抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後に B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後に C 型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、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、B 型肝炎ウイルスの再活性化や C 型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。 (4) プリン合成阻害作用に基づく尿酸生成増加のため尿酸	のため尿量の増加を図ること。また，使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ，遷延性に推移することがあるので，投与は慎重に行うこと。 (2) 感染症，出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。 (3) 小児等に投与する場合には，副作用の発現に特に注意し，慎重に投与すること。 (4) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には，性腺に対する影響を考慮すること。なお，シクロホスファミドの総投与量の増加により，男女とも性腺障害のリスクが増加するとの報告がある [5]。 (5) 二次性悪性腫瘍（急性白血病，骨髄異形成症候群，悪性リンパ腫，膀胱腫瘍，腎盂・尿管腫瘍等）が発生したとの報告があるため，本剤の投与終了後も長期間経過を観察するなど十分注意すること。

一般名 項目	リツキシマブ（遺伝子組換え） 下線部：今回の変更箇所	シクロスポリン	ミゾリビン	シクロホスファミド水和物
	に観察し、異常が認められた場合は投与を中止し、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。なお、投与開始前にHBs抗原陰性の患者において、B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎を発症し、死亡に至った症例が報告されている（「重大な副作用」の項参照）。 (5) 本剤の治療中より末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了後も持続すること、また免疫グロブリンが減少した例が報告されていることなど、免疫抑制作用により細菌やウイルスによる感染症が生じる又は悪化する可能性がある。本剤によりニューモシスチス肺炎発現のおそれがあるので、適切な予防措置を考慮すること（「重大な副作用」の項参照）。 (6) 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。	て、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、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、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。 (7) 他の免疫抑制剤と併用する場合は、過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、悪性リンパ腫発生の可能性があるので、十分注意すること。 (8) 本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分に行うこと。 (9) 血圧上昇があらわれることがあ	値の上昇があらわれることがある。ネフローゼ症候群に対する臨床試験において、尿酸値の上昇が231例中21例（9.1%）に認められ、10 mg/dL以上11例、最高値13.1 mg/dLであった。 (5) 小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。 (6) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。 (7) 原発性糸球体疾患を原因とするネフローゼ症候群に投与する場合には、次の事項に留意すること。 1) 副腎皮質ホルモン剤のみでは十分な治療効果が認められない患者、又は副作用、合併症等により副腎皮質ホルモン剤の減量が必要な患者に限り使用すること。 特に副腎皮質ホルモン剤の1日投与量がプレドニゾロン換算で20 mg以上	なお，シクロホスファミドの総投与量の増加により，発癌のリスクが増加するとの報告がある[5)]。

一般名 項目	リツキシマブ（遺伝子組換え） 下線部：今回の変更箇所	シクロスポリン	ミゾリビン	シクロホスファミド水和物
	(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。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。 (8) 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書:リツキシマブ(遺伝子組換え)（免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患（成人））」等 [2) 3)]）を熟読すること。	り、可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症に至ることがあるので、定期的に血圧測定を行い、血圧上昇があらわれた場合には、降圧剤治療を行うなど適切な処置を行うこと。 (10)　低マグネシウム血症により中枢神経系障害があらわれることがあるので、特に移植直後は血清マグネシウム値に注意し、マグネシウム低下がみられた場合にはマグネシウムを補給するなど、適切な処置を行うこと。 (11)　ベーチェット病患者において、神経ベーチェット病症状（頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等）の誘発又は悪化が報告されているので注意して使用し、経過を十分観察すること。 (12)　アトピー性皮膚炎患者においては、リンパ節腫脹を合併することがあるが、通常は自然に消失するか疾患の改善により消失する。患者の状態を定期的に観察し、本剤によってアトピー性皮膚炎が改善された後にリンパ節腫脹が持続している場合は、悪性リンパ腫の	である患者には、副腎皮質ホルモン剤の減量を目的とする場合に限る。 2) 頻回再発型のネフローゼ症候群を除く。 3) 投与開始後 6 カ月を目標として、尿蛋白、腎機能等を定期的に測定し経過をみながら以降の投与継続の可否を検討する。1 日尿蛋白量、クレアチニンクリアランス、血清総蛋白、その他臨床諸症状の経過を総合的に判定し、改善効果を認め投与を継続する場合には、以後も定期的に尿蛋白、腎機能等を測定しながら投与すること。また、病態の急速な進展がみられる場合には、中止又は他の治療法を考慮するなどの適切な処置を行うこと。なお、従来より投与している治療薬剤は継続して併用することが望ましい。 (8) ループス腎炎に投与する場	

一般名 項目	リツキシマブ（遺伝子組換え） 下線部：今回の変更箇所	シクロスポリン	ミゾリビン	シクロホスファミド水和物
		除外診断のため生検を実施することが望ましい。 (13)　アトピー性皮膚炎患者においては、活動性単純ヘルペス感染は、本剤投与前に治療しておくことが望ましい。また、本剤投与中に黄色ブドウ球菌による皮膚感染を合併した場合は、適切な抗菌剤によってコントロールすること。	合には次の条件をいずれも満足する患者に限ること。 1) 臨床的に全身性エリテマトーデス（SLE）と診断され、アメリカリウマチ協会の 1982 年改訂 SLE 分類基準 1)の 4 項目以上を満たした患者 2) ループス腎炎の存在が以下の項目のうち、少なくとも 1 項目を持つことで確認された患者（SLE 以外の原因による腎障害は除く） a. 4 週以上の持続性蛋白尿 b. ネフローゼ症候群 c. 腎機能低下（クレアチニンクリアランス（Ccr）70 mL/分以下又は血清クレアチニン値 1.5 mg/dL 以上） 3) 副腎皮質ホルモン剤のみでは十分な効果が認められない患者、又は副作用、合併症等により副腎皮質ホルモン剤の減量が必要な患者	

一般名 項目	リツキシマブ（遺伝子組換え） 下線部：今回の変更箇所	シクロスポリン	ミゾリビン	シクロホスファミド水和物
			(9) 関節リウマチに投与する場合には、次の事項に留意すること。 1) 活動性の関節リウマチに対してのみ投与を考慮すること。 2) 過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤で十分な効果が認められず、また金剤（注射用、経口用）、D-ペニシラミン、ブシラミン、ロベンザリット二ナトリウム等の抗リウマチ薬を使用して、十分な効果が認められなかった患者、又は投与中止を必要とする副作用が発現した患者に限り使用すること。 3) 本剤は遅効性であり、通常、効果発現まで 2～4 カ月間の継続投与が必要である。ただし、6 カ月間継続投与しても効果があらわれない場合には、投与を中止すること。なお、従来より投与している非ステロイド性抗炎症	

一般名 項目	リツキシマブ（遺伝子組換え） 下線部：今回の変更箇所	シクロスポリン	ミゾリビン	シクロホスファミド水和物
			剤は継続して併用することが望ましい。	
	3.相互作用（別途 後述） 4.副作用 (1) 副作用の概要 1) 国内臨床試験成績（CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫承認時） 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（CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫承認時）	3.相互作用（別途 後述） 4.副作用 本剤の国内での臨床試験において、本剤を新規に投与された症例 340 例中、何らかの副作用が報告されたのは 141 例（41.5%）で、臨床検査値異常が報告されたのは 160 例（47.1%）であった。既存のサンディミュンから本剤に切り換えられた症例での臨床試験では、185 例中 29 例（15.7%）で副作用が報告され、臨床検査値異常は 44 例（23.8%）で報告された。報告された症状及び臨床検査値異常は、サンディミュンでの報告と同様の副作用及び異常変動であり、本剤に特異的と考えられる副作用及び臨床検査値異常はみられなかった。 ネオーラル内用液・カプセル、サンディミュン内用液・カプセル・注射液に関する承認時までの臨床試験及びその後の使用成績調査による適応疾患別の副作用発現状況は以下のとおりである。 腎移植 2,414 例中、何らかの副作用が報告されたのは 662 例（27.4%）で、主なものは腎障害 219 件（9.1%）、肝	3.相互作用（別途，後述） 4.副作用 承認時までの調査及び市販後の使用成績調査等における総症例 5,621 例中、792 例（14.09%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。その主なものは、腹痛、食欲不振等の消化器系障害 253 例（4.50%）、白血球減少等の血液系障害 127 例（2.26%）、発疹等の過敏症 125 例（2.22%）等であった。（再審査終了時）	3. 相互作用（別途，後述） 4. 副作用 エンドキサン P 錠※の承認時における安全性評価対象例 42 例中，臨床検査値の異常変動を含む副作用は 32 例（76%）に認められた[6)~8)]。 （※：エンドキサン P 錠は本剤の旧販売名）

一般名 項目	リツキシマブ（遺伝子組換え） 下線部：今回の変更箇所	シクロスポリン	ミゾリビン	シクロホスファミド水和物
	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。 3) 国内臨床試験成績（難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）承認時） 安全性評価症例 54 例中、副作用は全例に認められ、主な副作用は、上気道感染等の感染症（90.7%）、結膜炎（22.2%）、血圧上昇（20.4%）、湿疹（18.5%）、発熱（16.7%）、呼吸困難（14.8%）、尿酸値上昇（14.8%）、皮脂欠乏性湿疹（11.1%）、頭痛（11.1%）、そう痒（11.1%）、口腔咽頭不快感	障害 118 件(4.9%)、多毛 107 件(4.4%)、振戦 103 件（4.3%）、糖尿・高血糖 87 件（3.6%）、高血圧・血圧上昇 74 件（3.1%）等であった。 （承認時まで及び再審査終了時までの集計） 肝移植 50 例中、何らかの副作用が報告されたのは 14 例（28.0%）で、主なものは BUN 増加 4 件（8.0%）、多毛 3 件（6.0%）、歯肉肥厚 2 件（4.0%）、高血圧 2 件（4.0%）、血小板減少症 2 件（4.0%）、発熱 2 件（4.0%）等であった。 （承認時まで及び 2003 年 3 月 31 日までの集計） 骨髄移植 218 例中、何らかの副作用が報告されたのは 126 例（57.8%）で、主なものは腎障害 54 件（24.8%）、多毛 47 件(21.6%)、高血圧 9 件(4.1%)、振戦 9 件（4.1%）等であった。 （承認時まで及び再審査終了時までの集計） ベーチェット病 442 例中、何らかの副作用が報告されたのは 308 例 (69.7%) で、主なものは多毛 83 件（18.8%）、腎障害 64 件（14.5%）、肝障害 44 件（10.0%）、BUN 増加 43 件（9.7%）、熱感 41 件（9.3%）等であった。		

一般名 項目	リツキシマブ（遺伝子組換え） 下線部：今回の変更箇所	シクロスポリン	ミゾリビン	シクロホスファミド水和物
	（11.1%）等であり、臨床検査値異常は、CRP 上昇（40.7%）、ALT（GPT）上昇（25.9%）、好酸球増多（20.4%）、好中球減少（16.7%、1,000/μL 未満の好中球減少 11.1%）、白血球減少（16.7%、2,000/μL 未満の白血球減少 0%）であった。	（承認時まで及び再審査終了時までの集計） 乾癬 1,756 例中、何らかの副作用が報告されたのは 454 例（25.9%）で、主なものは高血圧・血圧上昇 129 件（7.3%）、多毛 46 件（2.6%）、BUN 増加 35 件（2.0%）、血中クレアチニン増加 24 件（1.4%）等であった。 （承認時まで及び再審査終了時までの集計） 再生不良性貧血、赤芽球癆 418 例中、何らかの副作用が報告されたのは 204 例（48.8%）で、主なものは腎障害 34 件（8.1%）、血中クレアチニン増加 30 件（7.2%）、BUN 増加 23 件（5.5%）、多毛 21 件（5.0%）等であった。 （承認時まで及び再審査終了時までの集計） ネフローゼ症候群 1,477 例中、何らかの副作用が報告されたのは 362 例（24.5%）で、主なものは高血圧・血圧上昇 64 件(4.3%)、多毛 56 件(3.8%)、腎障害 47 件（3.2%）、血中クレアチニン増加 32 件（2.2%）等であった。 （承認時まで及び再審査終了時までの集計） アトピー性皮膚炎 205 例中、何らかの副作用が報告されたのは 123 例		

一般名 項目	リツキシマブ（遺伝子組換え） 下線部：今回の変更箇所	シクロスポリン	ミゾリビン	シクロホスファミド水和物
		（60.0%）で、主なものは毛包炎 21 例（10.2%）、血中トリグリセリド増加 18 例（8.8%）、血中ビリルビン増加 18 例（8.8%）、鼻咽頭炎 11 例（5.4%）等であった。 （承認時までの集計） 心移植、肺移植、膵移植、小腸移植、非感染性ぶどう膜炎、全身型重症筋無力症については、国内において承認時までに、副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。		
	(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[注)]）：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、急性呼吸促迫症候群、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	(1) 重大な副作用 1) 腎障害：腎機能障害は本剤の副作用として高頻度にみられる。主な発現機序は用量依存的な腎血管収縮作用によると考えられ、通常、減量又は休薬により回復する。〔BUN 上昇、クレアチニン上昇を示し腎血流量減少、糸球体濾過値の低下がみられる。尿細管機能への影響としてカリウム排泄減少による高カリウム血症、尿酸排泄低下による高尿酸血症、マグネシウム再吸収低下による低マグネシウム血症がみられる。〕また、器質的な腎障害（尿細管萎縮、細動脈病変、間質の線維化等）	(1) 重大な副作用 1) 骨髄機能抑制（2.19%）汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少、赤血球減少、ヘマトクリット値の低下等があらわれることがあるので、頻回に検査を行うなど観察を十分に行い、重篤な血液障害が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 感染症（1.32%） 肺炎、髄膜炎、敗血症、帯状疱疹等があらわれることがある。また、B 型肝炎ウイルスの再活性化による	(1) 重大な副作用 1) ショック，アナフィラキシー様症状（頻度不明）：ショック，アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので，観察を十分に行い，血圧低下，呼吸困難，喘鳴，蕁麻疹，不快感等があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 2) 骨髄抑制（頻度不明）：汎血球減少，貧血，白血球減少，血小板減少，出血があらわれることがあるので，本剤投与期間

一般名 項目	リツキシマブ（遺伝子組換え） 下線部：今回の変更箇所	シクロスポリン	ミゾリビン	シクロホスファミド水和物
	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。 2) 腫瘍崩壊症候群（頻度不明[注)]）：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) B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪（頻度不明[注)]）：B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎又は肝炎の増悪による肝不全があらわれることがあるので、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に観察すること（「重要な基本的注意」の項参照）。 4) 肝機能障害、黄疸（0.1～5%未	があらわれることがある。〔移植後の大量投与や、腎疾患のある患者への使用あるいは腎毒性のある薬剤（「3 ．相互作用」の項参照）との併用により起こりやすい。〕（ 5%以上）なお、腎移植後にクレアチニン、BUN の上昇がみられた場合は、本剤による腎障害か拒絶反応かを注意深く観察し、鑑別する必要がある。 2) 肝障害、肝不全：肝機能障害、黄疸等の肝障害、肝不全があらわれることがあるので、AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、LDH、ビリルビンの上昇等の異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（ 1%～5%未満） 3) 可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害：可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害があらわれることがあるので、全身痙攣、意識障害、失見当識、錯乱、運動麻痺、小脳性運動失調、視覚障害、視神経	肝炎やC 型肝炎の悪化があらわれることがある。本剤を投与する場合は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3) 間質性肺炎（頻度不明）発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X 線異常を伴う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、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤投与等の適切な処置を行うこと。 4) 急性腎不全（0.04%） 急性腎不全があらわれることがある。腎障害のある患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）で尿酸値の上昇を伴ってあらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた	中には末梢血液の観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与間隔の延長，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。 3) 出血性膀胱炎，排尿障害（頻度不明）：出血性膀胱炎，排尿障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」の項参照] 4) イレウス，胃腸出血（0.1～5%未満）：イレウス，胃腸出血があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 5) 間質性肺炎，肺線維症（0.1～5%未満）：間質性肺炎，肺線維症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が

一般名 項目	リツキシマブ（遺伝子組換え） 下線部：今回の変更箇所	シクロスポリン	ミゾリビン	シクロホスファミド水和物
	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。 5) 皮膚粘膜症状（頻度不明[注)]）：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、天疱瘡様症状、苔癬状皮膚炎、小水疱性皮膚炎等があらわれ、死亡に至った例が報告されている。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。 6) 汎血球減少（頻度不明[注)]）、白血球減少(5～10%未満)、好中球減少（10%以上）、無顆粒球症（頻度不明[注)]）、血小板減少（5%未満）：重篤な血球減少があらわれることがあり、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	乳頭浮腫、不眠等の症状があらわれた場合には、CT、MRI による画像診断を行うとともに、本剤を減量又は中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等適切な処置を行うこと。（ 1%未満） 4) 神経ベーチェット病症状：ベーチェット病患者において神経ベーチェット病症状（頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等）が誘発又は悪化することがあるので、このような場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（ベーチェット病患者での頻度： 1%～ 5%未満） 5) 感染症：細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症（肺炎、敗血症、尿路感染症、単純疱疹、帯状疱疹等）を併発することがある。また、B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎や C 型肝炎の悪化があらわれることがある。強力な免疫抑制下では急激に重症化することがあるので、本剤を投与する場	場合には投与を中止し、血液透析等の適切な処置を行うこと。 5) 肝機能障害、黄疸（1.74%） AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP の上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 6) 消化管潰瘍、消化管出血、消化管穿孔（0.39%） 消化管潰瘍、消化管出血、消化管穿孔があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 7) 重篤な皮膚障害（ 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）等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、観察を	認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 6) 心筋障害，心不全（0.1～5%未満）：心筋障害，心不全があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 7) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）：低ナトリウム血症，低浸透圧血症，尿中ナトリウム排泄量の増加，高張尿，痙攣，意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので，このような場合には投与を中止し，水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。 8) 中毒性表皮壊死融解症（ Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚

一般名 項目	リツキシマブ（遺伝子組換え） 下線部：今回の変更箇所	シクロスポリン	ミゾリビン	シクロホスファミド水和物
	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。 7) 感染症（頻度不明[注)]）：細菌、真菌、あるいはウイルスによる重篤な感染症（敗血症、肺炎等）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、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。 8) 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明[注)]）：進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。	合は観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。（ 1%～ 5%未満） 6) 進行性多巣性白質脳症（PML）：進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。（頻度不明） 7) BK ウイルス腎症：BK ウイルス腎症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。（頻度不明） 8) 急性膵炎：急性膵炎（初期症状：上腹部の激痛、発熱、血糖上昇、アミラーゼ上昇等）があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこ	十分に行い、発熱、紅斑、そう痒感、眼充血、口内炎等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 8) 膵炎（頻度不明） 膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 9) 高血糖、糖尿病（0.11%）高血糖、糖尿病及び糖尿病の悪化があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 9) 肝機能障害，黄疸（頻度不明）：肝機能障害，黄疸があらわれることがあるので，肝機能検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 10) 急性腎不全（頻度不明）：急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので，腎機能検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

一般名 項目	リツキシマブ（遺伝子組換え） 下線部：今回の変更箇所	シクロスポリン	ミゾリビン	シクロホスファミド水和物
	9) 間質性肺炎（頻度不明[注)]）：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。 10) 心障害（頻度不明[注)]）：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。 11) 腎障害（頻度不明[注)]）：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。 12) 消化管穿孔・閉塞（頻度不明[注)]）：消化管穿孔・閉塞があらわれることがあるので、初期症状としての腹痛、腹部膨満感、下血、吐血、貧血等の観察を十分に行い、異常が認められた場合は、直ちにX線、CT検査等を実施して出血部位、穿孔・閉塞所見の有無を確認し、適切な	と。（ 1%未満） 9) 血栓性微小血管障害：溶血性尿毒症症候群（HUS：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする）（ 1%未満）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）様症状（血小板減少、微小血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神神経症状を主徴とする）（頻度不明）等の血栓性微小血管障害があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 10) 溶血性貧血、血小板減少（各1%未満）：溶血性貧血、血小板減少があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 11) 横紋筋融解症：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。（ 1%未満）		

一般名 項目	リツキシマブ（遺伝子組換え） 下線部：今回の変更箇所	シクロスポリン	ミゾリビン	シクロホスファミド水和物
	処置を行うこと。 13) 血圧下降（頻度不明[注)]）：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。 14) 可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状（頻度不明[注)]）：可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣発作、頭痛、精神症状、視覚障害、高血圧等）があらわれることがある。また、本剤の治療終了後6か月までの間に、失明、難聴等の視聴覚障害、感覚障害、顔面神経麻痺等の脳神経障害が報告されている。患者の状態を十分に観察し、このような症状があらわれた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。	12) 悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍（特に皮膚）：他の免疫抑制剤と併用する場合に、過度の免疫抑制により発現の可能性が高まることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。（ 1%未満） 13) クリーゼ：全身型重症筋無力症ではクリーゼを起こすことがあるので、使用に際しては患者の状態をよく観察し、このような症状があらわれた場合には人工呼吸器等の適切な処置を行うこと。 （頻度不明）		
	(3) その他の副作用（別途，後述） 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。	(2) その他の副作用（別途，後述） 5. 高齢者への投与 高齢者では一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	(2) その他の副作用 （別途，後述） 5. 高齢者への投与 本剤は、主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、排泄が遅延するおそれがあるの	(2) その他の副作用（別途，後述） 5. 高齢者への投与 高齢者では，生理機能が低下していることが多く，副作用があらわれやすいので，用量並びに投与間隔に留意すること。

一般名 項目	リツキシマブ（遺伝子組換え） 下線部：今回の変更箇所	シクロスポリン	ミゾリビン	シクロホスファミド水和物
			で、腎機能（血清クレアチニン値等）及び年齢、体重を考慮し適宜減量すること［「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態 1.吸収」の項参照］。	
	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。］	6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 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。〔動物実験（ラット）で催奇形作用また、難産及び周産期死亡が報告されている。〕 (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行するとの報告がある。〕	6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 催奇形性を疑う症例報告があり[2]、また、動物実験（ラット[3]、ウサギ[4]）で催奇形作用が報告されているので、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。 (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。	6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 ①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が望ましい。［催奇形性を疑う症例報告があり，また，動物試験（ラット）で催奇形作用が報告されている。］ ②授乳婦に投与する場合には，授乳を中止させること。［乳汁中に分泌されることが報告されている。］
	7.小児等への投与 (1) CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫、ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、インジウム（^{111}In）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及	7.小児等への投与 (1) アトピー性皮膚炎については、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する本剤の臨床試験は実施されておらず、用法・用量及び安全性は確立していない（使	7.小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。	7. 小児等への投与 ①自覚的並びに他覚的症状の寛解，治療抵抗性のリウマチ性疾患の場合：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

一般名 項目	リツキシマブ（遺伝子組換え） 下線部：今回の変更箇所	シクロスポリン	ミゾリビン	シクロホスファミド水和物
	びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与：低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。] (2) 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患：低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない。[使用経験が少ない。] (3) 難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）：低出生体重児、新生児、乳児及び 3 歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]	用経験がない）ので、これらの患者へは本剤投与による治療上の有益性が危険性を上回ると判断されない限り投与しないこと。(【警告】の項参照) なお、他の適応疾患については、低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）ので、適応患者の選択を慎重に行い、投与する際には患者の状態を十分に観察すること。 (2) 一般に小児での多毛の発現率（10～18%）は成人（ 2 ～ 6%）に比べ高い傾向がある。 (3) 一般に小児と成人の副作用の発現率は同程度（35%前後）であるが、ネフローゼ症候群に対する臨床試験の結果（サンディミュン内用液及びカプセルでの成績）では成人（18～32%）に比べ小児（26～41%）で発現率が高い傾向がみられ、特に小児での多毛（10～18%）、ALP 上昇（ 7%前後）の発現が成人（多毛： 2 ～ 3%、ALP 上昇： 1%前後）に比べ高かった。したがって、小児のネフローゼ症候群患者に投与する際には、これら副作用の発		ない。[「重要な基本的注意」の項参照] ② ネフローゼ症候群の場合：低出生体重児，新生児又は乳児に対する安全性は確立していない。[「重要な基本的注意」の項参照]

一般名 項目	リツキシマブ（遺伝子組換え） 下線部：今回の変更箇所	シクロスポリン	ミゾリビン	シクロホスファミド水和物
		現に十分注意すること。		
			8.臨床検査結果に及ぼす影響 尿中ビリルビン試験で偽陽性を示すことがある。	
		8.過量投与 徴候、症状：悪心・嘔吐、傾眠、頭痛、頻脈、血圧上昇、腎機能低下等 処置：服用後短時間であれば催吐、活性炭投与、胃洗浄が有効である。シクロスポリンの血中濃度と症状の程度に相関性がみられるので、血中濃度をモニターし、必要により対症療法を行う。シクロスポリンは透析によりほとんど除去されない。		
	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。 投与時： (1) 本剤の投与は点滴静注のみとし、	9.適用上の注意 (1) 本剤とサンディミュン（内用液又はカプセル）を同時に用いることは避けること。〔本剤はサンディミュンと生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しているので、シクロスポリン含有量が同じでも血中濃度に差があるため。〕 (2) 薬剤交付時:PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして	9.適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。(PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)	8. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。(PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

一般名 項目	リツキシマブ（遺伝子組換え） 下線部：今回の変更箇所	シクロスポリン	ミゾリビン	シクロホスファミド水和物
	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）。	縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている） 10. その他の注意 (1) 循環器障害：本剤との因果関係は確立されていないが、心不全等の重篤な循環器障害があらわれたとの報告がある。 (2) 長期にわたり PUVA 療法を受けていた乾癬又はアトピー性皮膚炎患者に本剤を投与する場合、皮膚癌の発現リスクが増大する可能性があるので患者の皮膚の状態に注意すること。 (3) サンディミュン注射液の添加剤であるポリオキシエチレンヒマシ油（商品名：クレモホール®EL）によるショックの発現が報告されているので、注射液の使用に際してはその使用上の注意を参照すること。 (4) 海外でネフローゼ症候群の患者に	10. その他の注意 免疫抑制剤による治療を受けた患者では、悪性腫瘍（特に悪性リンパ腫、皮膚癌等）の発生率が高いとする報告がある[5~8]。	9. その他の注意 本剤を投与した雄ラットを，本剤を投与しない雌ラットと交配させたところ，胎児の死亡増加及び奇形を認めたとの報告がある[9]。

一般名 項目	リツキシマブ（遺伝子組換え） 下線部：今回の変更箇所	シクロスポリン	ミゾリビン	シクロホスファミド水和物
		おいて、クレアチニンの上昇を伴わない腎臓の組織変化が報告されているので、本剤を 1 年以上の長期にわたり使用する際には、腎臓の組織学的検査を行うことが望ましい。 (5) 血中濃度測定用採血：血中濃度測定のための血液採取は末梢血を用いること。〔骨髄移植で中心静脈カテーテルによるルート採血を行った場合、その全血中シクロスポリン濃度は、末梢血中の濃度に比べて高いとの報告がある。〕 (6) ラットで、精細管障害を示す組織像（40 mg/kg、経口投与）、精子運動能の低下（20 mg/kg、経口投与）、精子数減少、精子運動能及び妊孕性の低下（ 1 mg/kg、皮下投与）が認められたとの報告がある。		

1.7.2　相互作用

1. リツキシマブ
   3. 相互作用
   併用注意（併用に注意すること）

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

2. シクロスポリン
   3. 相互作用
   多くの薬剤との相互作用が報告されているが、可能性のあるすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤と併用したり、本剤又は併用薬を休薬する場合には注意すること。本剤は代謝酵素チトクローム P4503A4（CYP3A4）で代謝され、また、CYP3A4 及び P 糖蛋白の阻害作用を有するため、これらの酵素、輸送蛋白質に影響する医薬品・食品と併用する場合には、可能な限り薬物血中濃度を測定するなど用量に留意して慎重に投与すること。
   (1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン （乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥 BCG 等）	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。
タクロリムス（外用剤を除く） （プログラフ）	本剤の血中濃度が上昇することがある。また、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので併用しないこと。	本剤の代謝が阻害されること及び副作用が相互に増強されると考えられる。
ピタバスタチン （リバロ） ロスバスタチン （クレストール）	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。また、横紋筋融解症等の重篤な副作用が発現するおそれがある。	本剤により、これらの薬剤の血漿中の濃度が上昇（ピタバスタチン：Cmax6.6 倍、AUC4.6 倍、ロスバスタチン：Cmax10.6 倍、AUC7.1 倍）する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ボセンタン （トラクリア）	ボセンタンの血中濃度が急激に上昇したとの報告があり、副作用が発現するおそれがある。また、本剤の血中濃度が約 50%低下したとの報告がある。	本剤が、ボセンタンの CYP3A4 による代謝を阻害すること及び輸送蛋白質を阻害し肝細胞への取り込みを阻害することにより、ボセンタンの血中濃度が上昇すると考えられる。また、ボセンタンは CYP3A4 を誘導するため、本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下すると考えられる。
アリスキレン （ラジレス）	アリスキレンの血中濃度が上昇するおそれがある。空腹時の併用投与によりアリスキレンの Cmax が約 2.5 倍、AUC が約 5 倍に上昇した。	本剤の P 糖蛋白阻害によりアリスキレンの P 糖蛋白を介した排出が抑制されると考えられる。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
PUVA 療法を含む紫外線療法	PUVA 療法を含む紫外線療法との併用は皮膚癌発現のリスクを高める危険性があるため、やむを得ず併用する場合は定期的に皮膚癌又は前癌病変の有無を観察すること。	PUVA 療法により皮膚癌が発生したとの報告があり、本剤併用による免疫抑制下では皮膚癌の発現を促進する可能性がある。
免疫抑制剤 ムロモナブ CD3 （OKT3） 抗胸腺細胞免疫グロブリン（ATG）製剤等	過度の免疫抑制が起こることがある。（「2 ． 重要な基本的注意」の項参照）	共に免疫抑制作用を有するため。
ホスカルネット アムホテリシン B アミノ糖系抗生物質 ゲンタマイシン トブラマイシン等 スルファメトキサゾール・トリメトプリム シプロフロキサシン バンコマイシン ガンシクロビル フィブラート系薬剤 ベザフィブラート フェノフィブラート等	腎障害があらわれやすくなるので、頻回に腎機能検査（クレアチニン、BUN 等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。
メルファラン注射剤		機序は不明である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非ステロイド性消炎鎮痛剤 ジクロフェナク ナプロキセン スリンダク インドメタシン等	腎障害があらわれやすくなるので、頻回に腎機能検査（クレアチニン、BUN 等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。
	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
アミオダロン カルシウム拮抗剤 ジルチアゼム ニカルジピン ベラパミル マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン ジョサマイシン等 キヌプリスチン・ダルホプリスチン クロラムフェニコール アゾール系抗真菌剤 フルコナゾール イトラコナゾール等 ノルフロキサシン HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル等 卵胞・黄体ホルモン剤 ダナゾール ブロモクリプチン アロプリノール フルボキサミン イマチニブ ダサチニブ テラプレビル	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。 また、本剤の血中濃度が高い場合、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので、患者の状態を十分に観察すること。	代謝酵素の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
メトクロプラミド		胃腸運動が亢進し、胃内容排出時間が短縮されるため、本剤の吸収が増加すると考えられる。
アセタゾラミド カルベジロール		機序は不明である。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤服用時は飲食を避けることが望まし	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	い。	
リファンピシン チクロピジン 抗てんかん剤 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン モダフィニル デフェラシロクス	本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。特に、移植患者では拒絶反応の発現に注意すること。	これらの薬剤の代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
オクトレオチド ランレオチド プロブコール		これらの薬剤が本剤の吸収を阻害すると考えられる。
テルビナフィン		機序は不明である。
エトラビリン	本剤の血中濃度に影響を与える可能性があるため、注意して投与すること。	エトラビリンの代謝酵素誘導作用により、本剤の血中濃度に変化が起こることがある。
セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort, セント･ジョーンズ･ワート）含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウにより誘導された代謝酵素が本剤の代謝を促進すると考えられる。
副腎皮質ホルモン剤	高用量メチルプレドニゾロンとの併用により本剤の血中濃度上昇及び痙攣の報告がある。また、プレドニゾロンのクリアランスを低下させるとの報告もある。	相互に代謝を阻害すると考えられる。
ドセタキセル パクリタキセル	本剤又はこれらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性があるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。	代謝酵素を競合することにより、本剤又はこれらの薬剤の代謝が阻害される可能性がある。
エゼチミブ		機序は不明である。
コルヒチン	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。	機序は不明である。
	コルヒチンの血中濃度が上昇し、コルヒチンの作用が増強するおそれがあるので、患者の状態を十分に観察すること。なお、肝臓又は腎臓に障害のある患者にはコルヒチンを投与しないこと。	本剤の P 糖蛋白阻害によりコルヒチンの血中濃度が上昇することがある。
トルバプタン	トルバプタンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれ	本剤の P 糖蛋白阻害によりトルバプタンの血中濃度が上昇する

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	がある。	ことがある。
ダビガトラン	ダビガトランの血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強するおそれがある。	本剤の P 糖蛋白阻害によりダビガトランの血中濃度が上昇することがある。
レパグリニド	レパグリニドの血中濃度が上昇し、血糖降下作用が増強するおそれがある。	本剤が、レパグリニドの CYP3A4 による代謝を阻害すること及び輸送蛋白質を阻害し肝細胞への取り込みを阻害することにより、レパグリニドの血中濃度が上昇すると考えられる。
カスポファンギン	カスポファンギンの AUC が増加したとの報告がある。また、併用により一過性の AST（GOT）及び ALT（GPT）の増加が認められたとの報告がある。本剤が投与されている患者へのカスポファンギンの投与は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみとし、併用する場合は、肝酵素の綿密なモニタリングを考慮すること。	本剤がカスポファンギンの肝細胞への取り込みを抑制することによると考えられる。
HMG-CoA 還元酵素阻害剤 シンバスタチン プラバスタチン等	筋肉痛、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とした急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいので、患者の状態を十分に観察すること。	HMG-CoA 還元酵素阻害剤の血中からの消失が遅延すると考えられる。
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇することがあるので、ジゴキシンの血中濃度を参考に投与量を調節するなどジギタリス中毒に注意すること。	ジゴキシンの腎からの排泄を抑制すると考えられる。
	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
アンブリセンタン	本剤との併用によりアンブリセンタンの血中濃度が上昇し AUC が約 2 倍になるとの報告がある。	機序は不明である。
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、テオフィリンの血中濃度を参考に投与量を調節すること。	機序は不明である。
不活化ワクチン	ワクチンの効果が得られない	免疫抑制作用によってワクチン

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
不活化インフルエンザワクチン等	おそれがある。	に対する免疫が得られないおそれがある。
ニフェジピン	歯肉肥厚があらわれやすい。	歯肉肥厚の副作用が相互に増強されると考えられる。
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン等 エプレレノン カリウム製剤 ACE 阻害剤 アンジオテンシン II 受容体拮抗剤 β-遮断剤 ヘパリン	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
利尿剤 チアジド系利尿剤 フロセミド等	高尿酸血症及びこれに伴う痛風があらわれやすいので、血中尿酸値に注意すること。	高尿酸血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
ブロナンセリン ナルフラフィン	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	代謝酵素の競合により、これらの薬剤の代謝が阻害されると考えられる。
エベロリムス	エベロリムスのバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある。本剤の用量を変更する際には、エベロリムスの用量調節も行うこと。	代謝酵素の競合により、エベロリムスの代謝が阻害されると考えられる。
	エベロリムスが本剤の腎毒性を増強するおそれがある。	機序は不明である。
ミコフェノール酸モフェチル	ミコフェノール酸モフェチルの血中濃度が低下したとの報告がある。	ミコフェノール酸モフェチルの腸肝循環が阻害され血中濃度が低下すると考えられる。
外用活性型ビタミン D3 製剤 タカルシトール カルシポトリオール	血清カルシウム値が上昇する可能性がある。	本剤による腎機能低下があらわれた場合に、活性型ビタミン D3 による血清カルシウム値上昇がよりあらわれやすくなると考えられる。

3. ミゾリビン

3. 相互作用

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン 乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥 BCG 等	ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるので、本剤投与中に生ワクチンを接種しないこと。	免疫機能が抑制された患者への生ワクチン接種により、感染の可能性が増加する。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
不活化ワクチン インフルエンザワクチン等	ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用により、ワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。

4. シクロホスファミド

3. 相互作用

本剤は，主に肝代謝酵素 CYP2B6 で代謝され，活性化される。また，CYP2C8，2C9，3A4，2A6 も本剤の代謝に関与していることが報告されている。

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ペントスタチン コホリン	骨髄移植の患者で，本剤投与中にペントスタチンを単回投与したところ，錯乱，呼吸困難，低血圧，肺水腫等が認められ，心毒性により死亡したとの報告がある。また動物試験（マウス）においてペントスタチン（臨床用量の 10 倍相当量）とシクロホスファミド（LD50 前後）又はその類縁薬であるイホスファミド（LD50 前後）を同時期に単回投与したとき，それぞれを単独投与したときに比べて死亡率の増加が認められた [1)]。	明らかな機序は不明である。本剤は用量依存性の心毒性 があり，ペントスタチンは心筋細胞に影響を及ぼす，ATP の代謝を阻害する。両剤の併用により心毒性が増強すると考えられている [1)]。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗悪性腫瘍剤 アロプリノール 放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので，異常が認められた場合には，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。	共に骨髄抑制作用を有する
フェノバルビタール	本剤の作用が増強することがある。	フェノバルビタールの酵素誘導により本剤の活性型への変換が促進される。
副腎皮質ホルモン クロラムフェニコール	本剤の作用が減弱することがある。	副腎皮質ホルモン，クロラムフェニコールは肝における本剤の代謝を競合的に阻害し，活性化を抑制する。
インスリン	血糖降下作用が増強されることがある。	本剤がインスリン抗体の生成を阻害するため，遊離のインスリン量が多くなり，血糖降下作用が増強される
オキシトシン	オキシトシンの作用が増強されることがある。	機序は不明
バソプレシン	バソプレシンの作用が減弱される	本剤がバソプレシンの排泄を増加

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	ことがある。	させる。
アントラサイクリン系薬剤 ドキソルビシン塩酸塩，エピルビシン塩 酸塩等	心筋障害が増強されるおそれがある。また，これらの薬剤との併用療法終了後に遅発性心毒性が発現したとの報告があるため，治療終了後も長期間経過を観察するなど十分注意すること。	明らかな機序は不明であるが，共に心筋障害を有する
脱分極性筋弛緩剤 スキサメトニウム等	脱分極性筋弛緩剤の作用が増強され，遷延性無呼吸を起こすおそれがある。	本剤がコリンエステラーゼによる脱分極性筋弛緩剤の分解を阻害すると考えられている。

1.7.3　副作用 その他の副作用

1. リツキシマブ

(3)その他の副作用

以下の副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

（頻度不明は※）

	5%以上又は頻度不明[注)]	5%未満
呼吸器	咽頭炎（17.1%），鼻炎（13.3%），口腔咽頭不快感，咳，呼吸障害	喘鳴，鼻出血
循環器	血圧上昇（19.0%），頻脈（14.7%），潮紅，徐脈※	動悸，血管拡張，末梢性虚血
消化器	悪心・嘔吐（15.2%），口内乾燥，腹痛	下痢,便秘,食欲不振,しぶり腹
過敏症	発熱（52.1%），悪寒（25.6%），そう痒（19.0%），発疹（18.0%），ほてり（17.5%），血清病※	蕁麻疹，関節痛，筋肉痛，インフルエンザ様症候群
全身状態	疼痛（33.7%），頭痛（19.9%），倦怠感（17.5%），虚脱感（17.1%），多汗（12.8%）	浮腫，体重増加，胸痛，無力症
精神神経系	不眠症※	異常感覚，眩暈，しびれ感
血液･凝固	貧血，好酸球増多，フィブリン分解産物[FDP, D-ダイマー]増加※	
腎臓		電解質異常, BUN 上昇，クレアチニン上昇
肝臓	AST(GOT)上昇（12.3%），ALT（GPT）上昇（10.4%）	Al-P 上昇，総ビリルビン上昇
その他	CRP 上昇（17.1%），尿酸値上昇，結膜炎，投与部位反応（疼痛，腫脹等）※，アルブミン減少※，しゃっくり※，筋攣縮※	LDH 上昇，皮脂欠乏性湿疹，帯状疱疹，総蛋白減少

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。

2. シクロスポリン

(3) その他の副作用　（別途，後述）

以下のような副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

	頻度不明	5%以上	1%～5% 未満	1%未満
過敏症	－	－	－	発疹
循環器	－	－	血圧上昇	－
血液	－	－	－	貧血、白血 球減少
消化器	－	－	悪心・嘔吐	消化管潰瘍 腹痛、胃部 不快感、食 欲不振、下 痢、腹部膨 満感
皮 膚	－	多毛	－	脱毛、ざ瘡
精神神経系	片頭痛	－	振戦	頭痛、しびれ、めまい、 眠気、異常 感覚、末梢 神経障害
代謝異常	－	－	糖尿・高血糖、高尿酸 血症、高脂 血症	高カリウム 血症、低マグネシウム 血症、体液 貯留
感覚器	視力障害	－	－	耳鳴、難聴
筋骨格系	－	－	－	ミオパシー 筋痛、筋脱 力、筋痙攣 関節痛
その他	月経障害、良性頭蓋内圧亢進症	－	歯肉肥厚	出血傾向 （鼻出血、皮 下出血、消化管出血、 血尿）、熱感、のぼせ、発 熱、けん怠感、浮腫、体重増加、女性化乳房

発現頻度は、ネオーラル内用液・カプセル、サンディミュン内用液・カプセル・注射液に関する承認時までの臨床試験及び使用成績調査の結果を合わせて算出した。

3. ミゾリビン

(3) その他の副作用

頻度 / 分類	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
腎臓	腎機能異常（蛋白尿、血尿、BUN、クレアチニンの上昇等）	－	－
肝臓	肝機能異常（AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、LDH 、γ- GTP 、LAP、ビリルビンの上昇等）	－	－
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、腹痛、便秘、口内炎、舌炎	腹部膨満感、軟便、舌苔	－
過敏症[注)]	発疹、そう痒感、発熱	－	－
代謝異常	尿酸値の上昇、ALP 上昇	－	痛風

頻度／分類	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
皮膚	脱毛	－	－
精神神経系	めまい、頭痛、味覚異常、しびれ	眠気、耳鳴、四肢異常知覚	－
そ の 他	全身倦怠感、浮腫、口渇	ガンマグロブリン低下、動悸、悪寒、ほてり、月経異常、胸痛	眼球充血

4. シクロホスファミド

(3) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には，必要に応じて，減量，休薬又は中止するなどの適切な処置を行うこと。

頻度／種類	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
肝臓	－	肝障害，黄疸，コリンエステラーゼ値の低下等	－
腎臓	乏尿による尿浸透圧の上昇，蛋白尿，浮腫等	－	－
消化器	悪心・嘔吐	食欲不振，味覚異常，口渇，潰瘍性口内炎，胸やけ，おくび，腹部膨満感， 腹痛，便秘， 下痢等	－
過敏症	発疹等	－	－
皮膚	脱毛，皮膚炎，色素沈着，爪の変形・変色等	－	－
精神神経系	倦怠感	頭痛，眩暈，不眠	運動失調等
呼吸器	－	肺水腫等	－
循環器	－	心電図異常，心悸亢進， 低血圧等	－
内分泌	－	副腎皮質機能不全，甲状腺機能亢進等	－
性腺	－	無精子症，卵巣機能不全，無月経等	－
その他	低ナトリウム血症	発熱，創傷の治癒遅延， 高血糖，CK（CPK）上昇	－

リツキサン注 10mg/mL

（リツキシマブ（遺伝子組換え））

難治性ネフローゼ症候群

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8　添付文書（案）

最新の添付文書を
参照のこと。

全薬工業株式会社

目次

1.8　添付文書（案）　3
1.8.1　効能・効果、用法・用量の設定の根拠　4
1.8.1.1　効能・効果及びその設定理由　4
1.8.1.2　用法・用量及びその設定理由　5
1.8.2　使用上の注意（案）及びその設定理由　5

1.8　添付文書（案）

資料番号 1.8-02：添付文書（案）を参照。

1.8.1　効能・効果、用法・用量の設定の根拠

1.8.1.1　効能・効果及びその設定理由

【効能・効果】
1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫
2. 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患
3. ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
4. 難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）
5. インジウム（^{111}In）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与

（下線部：今回の変更箇所）

<設定根拠>

本一変申請の評価資料である，RCRNS-01 試験及び RCRNS-02 試験は，小児期発症の難治性ネフローゼ症候群患者を対象として実施された。

対象患者の選択基準は，特発性のネフローゼ症候群であり，発症時（初発時）年齢が 1 歳以上 18 歳未満，かつ，登録時年齢が 2 歳以上とし，また，以下の(1)～(3)のいずれかを満たす頻回再発型又はステロイド依存性患者とされた。

(1) 頻回再発又はステロイド依存性と診断され，免疫抑制薬（シクロスポリン，シクロフォスファミド，ミゾリビン等）治療終了後再び，頻回再発又はステロイド依存性と診断された。
(2) 頻回再発又はステロイド依存性と診断され，免疫抑制薬（シクロスポリン，シクロフォスファミド，ミゾリビン等）治療を開始されたが，治療中に再び，頻回再発又はステロイド依存性と診断された。
(3) 特発性ネフローゼ症候群を発症後にステロイド抵抗性と診断され，免疫抑制薬（シクロスポリン単独又はシクロスポリンとメチルプレドニゾロン併用）治療中又は治療終了後に頻回再発又はステロイド依存性と診断された。

上記の要件を満たす患者は，国内外の小児腎臓病専門医の間で，難治性のネフローゼ症候群とすることがコンセンサスとなっている，「ステロイド感受性を有するが，頻回再発やステロイド依存性となり，既存の治療では寛解を維持できずにステロイド薬から離脱できないもの」と一致する。また，小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013 では，「ステロイド感受性のうち，標準的な免疫抑制剤では寛解を維持できず，頻回再発型やステロイド依存性のままで，ステロイドから離脱できないもの」と定義されており，上記の選択基準と一致する。

本一変申請の効能・効果は難治性のネフローゼ症候群のうち頻回再発型あるいはステロイド依存性の患者を対象とすることから，「難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）」と設定した。

なお，RCRNS-01 試験及び RCRNS-02 試験は，小児期発症の難治性ネフローゼ症候群患者における本剤の有効性及び安全性を検討するため，「発症時（初発時）年齢が 1 歳以上 18 歳未満」の患者を対象に実施された。本一変申請における対象患者は，「小児期発症」の難治性のネフローゼ症候群患者であることを，効能・効果に関連した使用上の注意において明確にした。

1.8.1.2　用法・用量及びその設定理由

【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 375 mg/m^2 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。
<免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合>
通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m^2 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。
<ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に用いる場合>
通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。
<難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）に用いる場合>
通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。ただし、1 回あたりの最大投与量は 500 mg までとする。
<インジウム（^{111}In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与に用いる場合>
通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 250 mg/m^2 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。

（下線部：今回の変更箇所）

<設定根拠>

本一変申請の評価資料である，RCRNS-01 試験及び RCRNS-02 試験では，小児期発症の難治性ネフローゼ症候群患者に対して，本剤 1 回量 375 mg/m^2（最大量 500 mg/回）を 1 週間間隔で 4 回点滴静注したことから，難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）の用法・用量とした。

なお，最大量 500 mg/回の記載について，375 mg/m^2 と単位が異なることから，誤投与を防ぐため，但し書きとした。

また，「CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫」，「ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎」及び「インジウム（^{111}In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与」の用法・用量について，「通常成人」の記載を「通常、成人」に整備した。

1.8.2　使用上の注意（案）及びその設定理由

本年 1 月 31 日の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会での事前評価に加え、平成 9 年 4 月 25 日薬食第 607 号通知「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」に準拠し、下記のように変更した。

（____部：変更・追加）

使用上の注意（案）	設定根拠
【警告】 1. 本剤は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器腫瘍、自己免疫疾患及びネフローゼ症候群の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の	警告の項 1.「難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）」を効能・効果として追加したため、当該疾患に本剤を用いる場

使用上の注意（案）	設定根拠
使用が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。	合、特に注意を喚起すべきとして本項に追記した。
2. 本剤の投与開始後 30 分～2 時間よりあらわれる infusion reaction のうちアナフィラキシー様症状、肺障害、心障害等の重篤な副作用(低酸素血症、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等)により、死亡に至った例が報告されている。これらの死亡例の多くは初回投与後 24 時間以内にみられている。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。本剤投与中はバイタルサイン(血圧、脈拍、呼吸数等)のモニタリングや自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. 現行のとおり
3. 腫瘍量の急激な減少に伴い、腎不全、高カリウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症、高 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. 現行のとおり
4. B 型肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中又は治療終了後に、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全による死亡例が報告されている (「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。	4. 現行のとおり
5. 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) 等の皮膚粘膜症状があらわれ、死亡に至った例が報告されている (「重大な副作用」の項参照)。	5. 現行のとおり
6. ゼヴァリン イットリウム (^{90}Y) 静注用セット及びゼヴァリン インジウム (^{111}In) 静注用セットの前投薬として	6. 現行のとおり

使用上の注意（案）	設定根拠
本剤を用いる場合には、ゼヴァリン イットリウム (^{90}Y) 静注用セット及びゼヴァリン インジウム (^{111}In) 静注用セットの添付文書についても熟読すること。	
【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	禁忌の項 現行のとおり
<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造血器腫瘍の診断は、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。	効能・効果に関連する使用上の注意の項 1. 現行のとおり
2. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫、免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合は、免疫組織染色法又はフローサイトメトリー法等により CD20 抗原の検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること。	2. 現行のとおり
3. ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎については、初発例を含む疾患活動性が高い患者、既存治療で十分な効果が得られない患者等に対して本剤の投与を考慮すること。	3. 初発例に対しても使用可能であることを明確にするための自主改訂。
4. 難治性のネフローゼ症候群に用いる場合は、小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症しステロイド感受性を示す患者で、既存治療（ステロイド、免疫抑制剤等）では寛解が維持できない患者に限ること。また、診療ガイドライン[1)]等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。なお、成人期に発症したネフローゼ症候群の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。	4. 国内臨床試験の対象患者、及びガイドライン等に定められているネフローゼ症候群に対する既存治療の効果等を十分に踏まえ、本剤投与患者を検討することを注意喚起するため設定した。また、根拠となるガイドラインを主要文献に記載し、引用番号を明記した。なお、本一変申請の根拠データが小児期発症の患者であったことから、成人期発症の患者に関する有効性及び安全性について確立していないことをあわせて記載した。
<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。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。	用法・用量に関連する使用上の注意の項 1. 現行のとおり
2. 初回投与時は、最初の 30 分は 50 mg／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 30 分毎に 50 mg／時ずつ上げて、最大 400 mg	2. 現行のとおり

使用上の注意（案）	設定根拠
／時まで速度を上げることができる。また、2 回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100 mg／時まで上げて開始し、その後 30 分毎に 100 mg／時ずつ上げて、最大 400 mg／時まで上げることができる。なお、患者の状態により、注入開始速度は適宜減速すること。	
3. ネフローゼ症候群において小児に用いる場合、初回投与時の注入速度は、最初の 1 時間は 25 mg／時とし、患者の状態を十分に観察しながら、次の 1 時間は 100 mg／時、その後は最大 200 mg／時までを目安とすること。また、2 回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100 mg／時まで上げて開始できるが、患者の状態により適宜減速すること（【臨床成績】の項参照）。	3. 難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）に対する国内臨床試験での使用経験、及び、用法・用量に関連する使用上の注意の第 2 項の投与速度による国内小児患者に対する使用実態が乏しいことを考慮し設定した。
4. 注入速度に関連して血圧下降、気管支痙攣、血管浮腫等の症状が発現するので本剤の注入速度を守り、注入速度を上げる際は特に注意すること。症状が発現した場合は注入速度を緩めるかもしくは中止する。重篤な症状の場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。また、投与を再開する場合は症状が完全に消失した後、中止時点の半分以下の注入速度で投与を開始する。	4. 番号を繰り下げ
5. 本剤の再投与に関しては、実施の可否を慎重に検討すること（【臨床成績】の項参照）。	5. 番号を繰り下げ、
【使用上の注意】	使用上の注意の項
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）	慎重投与の項
(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。]	(1) 現行のとおり
(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）。]	(2) 現行のとおり
(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）。]	(3) 現行のとおり
(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）。]	(4) 現行のとおり

使用上の注意（案）	設定根拠
(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。]	(5) 現行のとおり
(6) 薬物過敏症の既往歴のある患者	(6) 現行のとおり
(7) アレルギー素因のある患者	(7) 現行のとおり
2. 重要な基本的注意	重要な基本的注意の項
(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)。	(1) 現行のとおり
(2) 抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行った患者においても、重篤な infusion reaction が発現したとの報告があるので、患者の状態を十分に観察すること。	(2) 現行のとおり
(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)。	(3) 現行のとおり
(4) B 型肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の投与により、劇症肝炎又は肝炎が増悪することがある。本剤投与に先立って B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。また、本剤の治療期間中及び治療終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は投与を中止し、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。なお、投与開始前に HBs 抗原陰性の患者において、B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎を発症し、死亡に至った症例が報告されている (「重大な副作用」の項参照)。	(4) 現行のとおり
(5) 本剤の治療中より末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了後も持続すること、また免疫グロブリンが減少した例が報告されていることなど、免疫抑制作用により細菌やウイルスによる感染症が生じる又は悪化する可能性がある。本剤によりニューモシスチス肺炎発現のおそれがあるので、適切な予防措置を考慮すること(「重大な副作用」の項参照)。	(5) 現行のとおり
(6) 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	(6) 現行のとおり

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>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。
（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。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。
（8）免疫抑制状態下のCD20 陽性のB 細胞性リンパ増殖性疾患に本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書:リツキシマブ（遺伝子組換え）（免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患（成人））」等[2) 3)]）を熟読すること。</td><td>（7）現行のとおり
（8）根拠資料を主要文献に記載したため、引用番号を明記した。</td></tr>
<tr><td>3．相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状･措置方法</th><th>機序・危険因子</th></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 B 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>不活化ワクチン</td><td>ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。</td><td>B リンパ球傷害作用によりワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。</td></tr><tr><td><u>免疫抑制作用を有する薬剤
免疫抑制剤
副腎皮質ホルモン剤等</u></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></td><td>相互作用の項
難治性のネフローゼ症候群では､免疫抑制剤及び副腎皮質ホルモン剤が併用される可能性があることから､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の記載を､「免疫抑制作用を有する薬剤　免疫抑制剤　副腎皮質ホルモン剤等」とした。</td></tr>
<tr><td>4．副作用
(1) 副作用の概要
1) 国内臨床試験成績（CD20 陽性のB 細胞性非ホジキンリンパ腫承認時）
安全性評価症例 157 例中、副作用は 93.6%に認められ、</td><td>副作用の項
(1) 副作用の概要
1）現行のとおり</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
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（CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫承認時） 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。	2）現行のとおり
3) 国内臨床試験成績（難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）承認時） 安全性評価症例 54 例中、副作用は全例に認められ、主な副作用は上気道感染等の感染症（90.7%）、結膜炎（22.2%）、血圧上昇（20.4%）、湿疹（18.5%）、発熱（16.7%）、呼吸困難（14.8%）、尿酸値上昇（14.8%）、皮脂欠乏性湿疹(11.1%)、頭痛(11.1%)、そう痒(11.1%)、口腔咽頭不快感（11.1%）等であり、臨床検査値異常は、CRP 上昇（40.7%）、ALT（GPT）上昇（25.9%）、好酸球増多（20.4%）、好中球減少（16.7%、1,000/μL 未満の好中球減少 11.1%）、白血球減少（16.7%、2,000/μL 未満の白血球減少 0%）であった。	3）国内臨床試験結果に基づき設定した。
(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[注])： 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、急性呼吸促迫症候群、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	(2) 重大な副作用の項 1）現行のとおり

使用上の注意（案）	設定根拠
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。	
2) 腫瘍崩壊症候群 (頻度不明[注)]) ： 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。	2）現行のとおり
3) B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪 (頻度不明[注)]) ： B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎又は肝炎の増悪による肝不全があらわれることがあるので、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に観察すること (「重要な基本的注意」の項参照)。	3）現行のとおり
4) 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。	4）現行のとおり
5) 皮膚粘膜症状 (頻度不明[注)]) ： 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis： TEN)、天疱瘡様症状、苔癬状皮膚炎、小水疱性皮膚炎等があらわれ、死亡に至った例が報告されている。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。	5）現行のとおり
6) 汎血球減少（頻度不明[注)])、白血球減少（5～10%未満)、好中球減少（10%以上)、無顆粒球症（頻度不明[注)])、血小板減少（5%未満)： 重篤な血球減少があらわれることがあり、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。	6） 難治性ネフローゼ症候群を対象とした国内臨床試験結果を合算し、白血球減少の頻度を変更した。また、国内市販後における使用で認められている、無顆粒球症を追加した。

使用上の注意（案）	設定根拠
7) 感染症 (頻度不明[注]) ： 細菌、真菌、あるいはウイルスによる重篤な感染症 (敗血症、肺炎等) があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、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。	7）現行のとおり
8) 進行性多巣性白質脳症 (PML) (頻度不明[注]) : 進行性多巣性白質脳症 (PML) があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状 (片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。	8）現行のとおり
9) 間質性肺炎 (頻度不明[注]) ： 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。	9）現行のとおり
10) 心障害 (頻度不明[注]) ： 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。	10）現行のとおり
11) 腎障害 (頻度不明[注]) ： 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。	11）現行のとおり
12) 消化管穿孔・閉塞 (頻度不明[注]) ： 消化管穿孔・閉塞があらわれることがあるので、初期症状としての腹痛、腹部膨満感、下血、吐血、貧血等の観察を十分に行い、異常が認められた場合は、直ちに X 線、CT 検査等を実施して出血部位、穿孔・閉塞所見の有無を確認し、適切な処置を行うこと。	12）現行のとおり
13) 血圧下降	13）現行のとおり

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>(頻度不明注)) ：
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。

14) 可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状
(頻度不明注)) ：
可逆性後白質脳症症候群(症状：痙攣発作、頭痛、精神症状、視覚障害、高血圧等)があらわれることがある。また、本剤の治療終了後 6 か月までの間に、失明、難聴等の視聴覚障害、感覚障害、顔面神経麻痺等の脳神経障害が報告されている。患者の状態を十分に観察し、このような症状があらわれた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
注)： 自発報告又は国外において報告された頻度を算出できない副作用のため頻度不明とした。

(3) その他の副作用
以下の副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
（頻度不明は※）
<table>
<tr><th></th><th>5%以上又は頻度不明注)</th><th>5%未満</th></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td>咽頭炎（17.1%），鼻炎（13.3%）、口腔咽頭不快感，咳，呼吸障害</td><td>喘鳴，鼻出血</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td>血圧上昇（19.0%），頻脈（14.7%），潮紅，徐脈※</td><td>動悸，血管拡張，末梢性虚血</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>悪心・嘔吐（15.2%），口内乾燥，腹痛</td><td>下痢，便秘，食欲不振，しぶり腹</td></tr>
<tr><td>過敏症</td><td>発熱（52.1%），悪寒（25.6%），そう痒（19.0%），発疹（18.0%），ほてり（17.5%），血清病※</td><td>蕁麻疹，関節痛，筋肉痛，インフルエンザ様症候群</td></tr>
<tr><td>全身状態</td><td>疼痛（33.7%），頭痛（19.9%），倦怠感（17.5%），虚脱感（17.1%），多汗（12.8%）</td><td>浮腫，体重増加，胸痛，無力症</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>不眠症※</td><td>異常感覚，眩暈，しびれ感</td></tr>
<tr><td>血液・凝固</td><td>貧血，好酸球増多，フィブリン分解産物[FDP, D-ダイマー]増加※</td><td></td></tr>
<tr><td>腎臓</td><td></td><td>電解質異常，BUN 上昇，クレアチニン上昇</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>AST(GOT)上昇（12.3%），ALT（GPT）上昇（10.4%）</td><td>Al-P 上昇，総ビリルビン上昇</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>CRP 上昇（17.1%），尿酸値上昇，結膜炎，投与部位反応（疼痛，腫脹等）※，アルブミン減少※，しゃっくり※，筋攣</td><td>LDH 上昇，皮脂欠乏性湿疹，帯状疱疹，総蛋白減少</td></tr>
</table>
</td><td>14）現行のとおり

(3) その他の副作用の項
難治性ネフローゼ症候群を対象とした国内臨床試験結果を合算し、副作用の記載整備を行った。また、10%以上で発現している副作用の具体的な発現頻度（%）、及び、副作用発現時の対応について追記した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
縮※ 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。	
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。	高齢者への投与の項 現行のとおり
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た場合のみ投与する。（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。）	妊婦・産婦・授乳婦等への投与の項 現行のとおり
7．小児等への投与 （1）CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫、ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、インジウム（^{111}In）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与：低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。] （2）免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患：低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない。[使用経験が少ない。] （3）難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）：低出生体重児、新生児、乳児及び 3 歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］	小児等への投与の項 （1）現行のとおり （2）現行のとおり （3）難治性のネフローゼ症候群患者（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）を対象とした国内臨床試験では 3 歳未満の患者が登録されなかったため、安全性が確立されていない旨を追記した。
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	適用上の注意の項 現行のとおり

使用上の注意（案）	設定根拠
こと。 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）	その他の注意の項 現行のとおり

最新の添付文書を参照のこと。

＊＊２０１●年●月改訂（第●版）
＊２０１３年６月改訂

生物由来製品
＊＊ 処方箋医薬品注)
＊＊ 注）注意－医師等の処方箋により使用すること

貯法：凍結を避け冷所（2～8℃）に保存
使用期限：瓶ラベル及び外箱に表示の使用期限内に使用すること

＊ 抗CD20モノクローナル抗体

リツキサン®注10mg/mL

Rituxan®Injection
リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤

日本標準商品分類番号
８７４２９１

承認番号：21300AMY00273000
薬価収載：２００１年　８月
販売開始：２００１年　９月
効能追加：２０１●年　●月
国際誕生：１９９７年１２月

＊＊＊＊
【警告】
1. 本剤は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器腫瘍、自己免疫疾患及びネフローゼ症候群の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 本剤の投与開始後30分～2時間よりあらわれるinfusion reactionのうちアナフィラキシー様症状、肺障害、心障害等の重篤な副作用（低酸素血症、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等）により、死亡に至った例が報告されている。これらの死亡例の多くは初回投与後24時間以内にみられている。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。本剤投与中はバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自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
3. 腫瘍量の急激な減少に伴い、腎不全、高カリウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症、高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）。
4. Ｂ型肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中又は治療終了後に、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全による死亡例が報告されている（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。
5. 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）等の皮膚粘膜症状があらわれ、死亡に至った例が報告されている（「重大な副作用」の項参照）。
6. ゼヴァリンイットリウム(90Y)静注用セット及びゼヴァリンインジウム(111In)静注用セットの前投薬として本剤を用いる場合には、ゼヴァリンイットリウム(90Y)静注用セット及びゼヴァリンインジウム(111In)静注用セットの添付文書についても熟読すること。

【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】**

販売名	リツキサン注10mg/mL	
成分・含量（1瓶中）	10 mL	50 mL
有効成分　リツキシマブ（遺伝子組換え）†	100 mg	500 mg
＊ 添加物　ポリソルベート80	7 mg	35 mg
塩化ナトリウム	90 mg	450 mg
クエン酸ナトリウム水和物	71.4 mg	357 mg
無水クエン酸	1.4 mg	7 mg
pH調整剤	適量	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）	

†本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。マスターセルバンク構築時にはウシの血清由来成分（ウシ胎児血清及びフェツイン）を使用している。また、製造工程において、培地成分としてウシの乳由来成分（D-ガラクトース）を使用している。

＊＊**【効能・効果】**
1. CD20陽性のＢ細胞性非ホジキンリンパ腫
＊ 2. 免疫抑制状態下のCD20陽性のＢ細胞性リンパ増殖性疾患
＊ 3. ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
＊＊ 4. 難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）
5. インジウム（111In）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（90Y）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与

※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造血器腫瘍の診断は、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陽性のＢ細胞性非ホジキンリンパ腫、免疫抑制状態下のCD20陽性のＢ細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合は、免疫組織染色法又はフローサイトメトリー法等によりCD20抗原の検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること。
＊＊＊ 3. ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎については、初発例を含む疾患活動性が高い患者、既存治療で十分な効果が得られない患者等に対して本剤の投与を考慮すること。
＊＊ 4. 難治性のネフローゼ症候群に用いる場合は、小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症しステロイド感受性を示す患者で、既存治療（ステロイド、免疫抑制剤等）では寛解が維持できない患者に限ること。また、診療ガイドライン1)等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。なお、成人期に発症したネフローゼ症候群の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。

＊＊＊**【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。
＊ ＜免疫抑制状態下のCD20陽性のＢ細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合＞
通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。

** * ＜ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に用いる場合＞
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4回点滴静注する。

** ＜難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）に用いる場合＞
通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。ただし、1回あたりの最大投与量は500mgまでとする。

** ＜インジウム（^{111}In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与に用いる場合＞
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。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。

* 2. 初回投与時は、最初の30分は50mg／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30分毎に50mg／時ずつ上げて、最大400mg／時まで速度を上げることができる。また、2回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg／時まで上げて開始し、その後30分毎に100mg／時ずつ上げて、最大400mg／時まで上げることができる。なお、患者の状態により、注入開始速度は適宜減速すること。

** 3. ネフローゼ症候群において小児に用いる場合、初回投与時の注入速度は、最初の1時間は25mg／時とし、患者の状態を十分に観察しながら、次の1時間は100mg／時、その後は最大200mg／時までを目安とすること。また、2回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg／時まで上げて開始できるが、患者の状態により適宜減速すること（【臨床成績】の項参照）。

** * 4. 注入速度に関連して血圧下降、気管支痙攣、血管浮腫等の症状が発現するので本剤の注入速度を守り、注入速度を上げる際は特に注意すること。症状が発現した場合は注入速度を緩めるかもしくは中止する。重篤な症状の場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。また、投与を再開する場合は症状が完全に消失した後、中止時点の半分以下の注入速度で投与を開始する。

** * 5. 本剤の再投与に関しては、実施の可否を慎重に検討すること（【臨床成績】の項参照）。

【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、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行った患者においても、重篤なinfusion reaction が発現したとの報告があるので、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) B型肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の投与により、劇症肝炎又は肝炎が増悪することがある。本剤投与に先立ってB型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。また、本剤の治療期間中及び治療終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は投与を中止し、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。なお、投与開始前にＨＢｓ抗原陰性の患者において、Ｂ型肝炎ウイルスによる劇症肝炎を発症し、死亡に至った症例が報告されている（「重大な副作用」の項参照）。

* (5) 本剤の治療中より末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了後も持続すること、また免疫グロブリンが減少した例が報告されていることなど、免疫抑制作用により細菌やウイルスによる感染症が生じる又は悪化する可能性がある。本剤によりニューモシスチス肺炎発現のおそれがあるので、適切な予防措置を考慮すること（「重大な副作用」の項参照）。

(6) 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。

(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。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。

** * (8) 免疫抑制状態下のCD20陽性のＢ細胞性リンパ増殖性疾患に本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ（遺伝子組換え）（免疫抑制状態下のCD20陽性のＢ細胞性リンパ増殖性疾患（成人））」等[2) 3)]）を熟読すること。

** 3．相互作用

**** 併用注意（併用に注意すること）**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン又は弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	本剤の B リンパ球傷害作用により発病するおそれがある。

不活化ワクチン	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。	Bリンパ球傷害作用によりワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等	発熱などの感染症(細菌及びウイルス等)に基づく症状が発現した場合は、適切な処置を行う。	過度の免疫抑制作用による感染症誘発の危険性がある。

＊＊4．副作用

＊＊(1) 副作用の概要

＊1)国内臨床試験成績(CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫承認時)

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(CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫承認時)

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。

＊＊3) 国内臨床試験成績（難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）承認時）

安全性評価症例54例中、副作用は全例に認められ、主な副作用は上気道感染等の感染症（90.7%）、結膜炎（22.2%）、血圧上昇(20.4%)、湿疹(18.5%)、発熱(16.7%)、呼吸困難(14.8%)、尿酸値上昇(14.8%)、皮脂欠乏性湿疹(11.1%)、頭痛(11.1%)、そう痒（11.1%）、口腔咽頭不快感（11.1%）等であり、臨床検査値異常は、CRP上昇（40.7%）、ALT（GPT）上昇（25.9%）、好酸球増多（20.4%）、好中球減少（16.7%、1,000/μL未満の好中球減少11.1%）、白血球減少（16.7%、2,000/μL 未満の白血球減少0%）であった。

＊＊(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[注)]）:**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、急性呼吸促迫症候群、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。

2)腫瘍崩壊症候群（頻度不明[注)]）: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)B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪（頻度不明[注)]）:B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎又は肝炎の増悪による肝不全があらわれることがあるので、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に観察すること（「重要な基本的注意」の項参照）。

4)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。

5)皮膚粘膜症状（頻度不明[注)]）:**皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、天疱瘡様症状、苔癬状皮膚炎、小水疱性皮膚炎等**があらわれ、死亡に至った例が報告されている。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。

＊＊6)汎血球減少（頻度不明[注)]）、**白血球減少**(5～10%未満)、**好中球減少**（10%以上）、**無顆粒球症**（頻度不明[注)]）、**血小板減少**（5%未満）:重篤な血球減少があらわれることがあり、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。

7)感染症（頻度不明[注)]）:細菌、真菌、あるいはウイルスによる重篤な感染症(敗血症、肺炎等)があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、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。

8)進行性多巣性白質脳症(PML)（頻度不明[注)]）:進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9)間質性肺炎(頻度不明[注)]）: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。

10)心障害(頻度不明[注)]）: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。

11)腎障害(頻度不明[注)]）: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。

＊**12)消化管穿孔・閉塞**（頻度不明[注)]）:消化管穿孔・閉塞があらわれることがあるので、初期症状としての腹痛、腹部膨満感、下血、吐血、貧血等の観察を十分に行い、異常が認められた場合は、直ちにX線、CT検査等を実施して出血部位、穿孔・閉塞所見の有無を確認し、適切な処置を行うこと。

13)血圧下降(頻度不明[注)]）: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。

14)可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状（頻度不明[注)]）:
可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣発作、頭痛、精神症状、視覚障害、高血圧等）があらわれることがある。また、本剤の治療終了後6か月までの間に、失明、難聴等の視聴覚障害、感覚障害、顔面神経麻痺等の脳神経障害が報告されている。患者の状態を十分に観察し、このような症状があらわれた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

＊＊(3)その他の副作用

＊以下の副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

（頻度不明は※）

	5%以上又は頻度不明[注)]	5%未満
呼吸器	咽頭炎（17.1%），鼻炎（13.3%），口腔咽頭不快感，咳，呼吸障害	喘鳴，鼻出血
循環器	血圧上昇（19.0%），頻脈（14.7%），潮紅，徐脈※	動悸，血管拡張，末梢性虚血
消化器	悪心・嘔吐（15.2%），口内乾燥，腹痛	下痢，便秘，食欲不振，しぶり腹
過敏症	発熱（52.1%），悪寒（25.6%），そう痒（19.0%），発疹（18.0%），ほてり（17.5%），血清病※	蕁麻疹，関節痛，筋肉痛，ｲﾝﾌﾙｴﾝｻﾞ様症候群
全身状態	疼痛（33.7%），頭痛（19.9%），倦怠感（17.5%），虚脱感（17.1%），多汗（12.8%）	浮腫，体重増加，胸痛，無力症
精神神経系	不眠症※	異常感覚，眩暈，しびれ感
血液・凝固	貧血，好酸球増多，フィブリン分解産物[FDP，D-ダイマー]増加※	
腎臓		電解質異常，BUN上昇，クレアチニン上昇
肝臓	AST(GOT)上昇（12.3%），ALT（GPT）上昇（10.4%）	Al-P上昇，総ビリルビン上昇
その他	CRP上昇（17.1%），尿酸値上昇，結膜炎，投与部位反応(疼痛，腫脹等)※，アルブミン減少※，しゃっくり※，筋攣縮※	LDH上昇，皮脂欠乏性湿疹，帯状疱疹，総蛋白減少

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。

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

＊(1)CD20陽性のＢ細胞性非ホジキンリンパ腫、ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、インジウム(111In)イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム(90Y)イブリツモマブ　チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与の前投与：低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］

＊(2) 免疫抑制状態下のCD20陽性のＢ細胞性リンパ増殖性疾患：低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない。［使用経験が少ない。］

＊＊(3) 難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）：低出生体重児、新生児、乳児及び3歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］

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。

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）。

**【薬物動態】

**(1) 血中動態＜CD20 陽性のＢ細胞性非ホジキンリンパ腫患者の成績＞[4)]

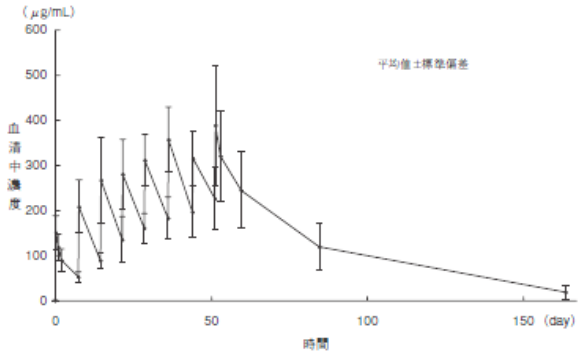
国内の CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者に、375mg/m² を週 1 回 4 週及び 8 週投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった。

投与量 (mg/ m²)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間 (hrs)	AUC (μg･hr/mL)
375 ×4 週	194.3 ±58.3	387.8 ±188.7	517 ±248	118,237 ±53,412

Mean±SD (n=8)

投与量 (mg/ m²)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間 (hrs)	AUC (μg･hr/mL)
375 ×8 週	445.2 ±103.0	393.6 ±185.2	568 ±267	502,147 ±174,273

Mean±SD (n=15)



図．週 1 回 8 回反復投与時の血清中濃度（n＝15）

**(2) 腫瘍への移行＜外国人における成績（参考）＞[5)]

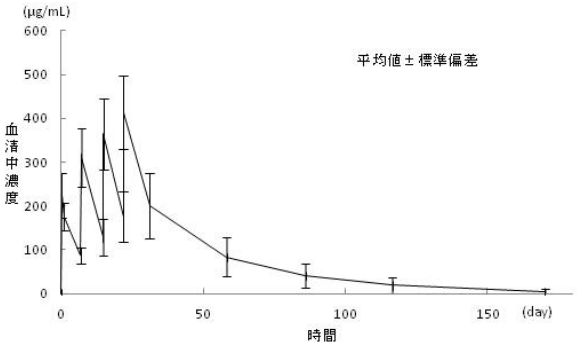
国外の CD20 陽性のＢ細胞性非ホジキンリンパ腫患者に、本剤 100、250、500mg/m²を単回点滴静注後、2 週目に腫瘍組織を採取し、本剤と結合した腫瘍細胞数を測定して全腫瘍細胞数に対する割合を算出した。その結果、腫瘍組織への移行は採取した 7 症例中 6 症例に認め、結合した割合は 30～100%であった。なお、半減期の極めて短かった 1 例（$T_{1/2}$：21.2hrs）については、腫瘍組織中への移行を認めなかった。

**(3) 血中動態＜難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）患者の成績＞[6)]

国内の臨床試験において、18 歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した 3 歳以上の難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）の患者に、本剤 375mg/m²（最大量 500mg/回）を投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった。

投与量	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間 (hrs)	AUC (μg･hr/mL)
375 mg/ m² (500mg/回) ×4 週	421 ±84.7	234 ±86.7	337 ±125	366,000 ±110,000

Mean±SD (n=22)



図．週１回４回反復投与時の血清中濃度（n＝23）

【臨床成績】

(1) CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫[7) 8)]

国内で実施された、低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫に、本剤1回量375mg/m²を1週間間隔で4回投与した臨床第Ⅱ相試験と、中・高悪性度非ホジキンリンパ腫に本剤1回量375mg/m²を1週間間隔で8回投与した臨床第Ⅱ相試験での有効性及び安全性（血液障害のみを示す）は以下のとおりであった。

1) 有効性

組織型	適格症例	完全寛解	部分寛解	奏効率 95%信頼区間	PFS 中央値 95%信頼区間
低悪性度又はろ胞性リンパ腫	61	14	23	61% (47～73%)	245 日 (189～337 日)
マントル細胞リンパ腫	13	0	6	46% (19～75%)	111日 (50～146 日)
中・高悪性度リンパ腫※	57	7	14	37% (24～51%)	54 日 (35～111 日)

protocol compatible 解析　　奏効率：部分寛解以上
PFS（progression-free survival：無増悪生存期間）
※：マントル細胞リンパ腫５例を含む。

2) 安全性（血液障害）

副作用名	発現頻度	最低値(/μL) 中央値(範囲)	最低値までの期間 中央値(範囲)	回復までの期間 中央値(範囲)
白血球減少	47.8%	2,700 (900～3,900)	14 日 (1～266 日)	7 日 (1～125 日)
好中球減少	45.9%	1,260 (10～1,980)	32.5 日 (1～266 日)	10 日 (1～154 日)
血小板減少	10.2%	6.9 万 (2 万～9.9 万)	2.5 日 (0～201 日)	6 日 (2～42 日)
ﾍﾓｸﾞﾛﾋﾞﾝ減少	11.5%	9.95※ (9.0～10.9)	20 日 (1～178 日)	7 日 (2～63 日)

※：「ﾍﾓｸﾞﾛﾋﾞﾝ減少」での単位は(g/dL)　　n＝157

(2) CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する再投与時の有効性と安全性[8) 9)]

国内で実施された、CD20陽性非ホジキンリンパ腫を対象とした臨床第Ⅱ相試験において、本剤が再投与された症例の有効性及び安全性は以下のとおりであった。

1) 有効性

	適格症例	完全寛解	部分寛解	奏効率 95%信頼区間	PFS 中央値 95%信頼区間
再投与症例※	13	0	5	38% (14～68%)	152 日 (124～230 日)

※：低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫　　奏効率：部分寛解以上

また、国内で実施された、中・高悪性度非ホジキンリンパ腫を対象とした臨床第Ⅱ相試験における再投与症例（適格症例）2例中、1例で部分寛解を認めた。この2例のPFSは、68日及び109日であった。

2) 安全性

国内で実施されたCD20陽性非ホジキンリンパ腫を対象とした臨床第Ⅱ相試験において再投与された19例中、主な副作用は発熱(47.4%)、そう痒(36.8%)、血圧上昇(31.6%)、発疹(21.1%)、悪寒(10.5%)、頻脈(10.5%)等であった。臨床検査値異常は白血球減少(68.4%, 2,000/μL未満の白血球減少15.8%)、好中球減少(68.4%, 1,000/μL 未満の好中球減少15.8%）等であった。

(3) ヴェゲナ肉芽腫症又は顕微鏡的多発血管炎[10)]

ヴェゲナ肉芽腫症又は顕微鏡的多発血管炎の初発例又は再発例を対象として、「大量副腎皮質ホルモン剤※と本剤375mg/m²を1週間間隔で4回投与する併用療法」（リツキシマブ群）と「大量副腎皮質ホルモン剤※とシクロホスファミドの併用療法」（シクロホスファミド群）との非劣性第Ⅲ相試験における有効性は以下のとおりであった。

※：静注メチルプレドニゾロン（1,000mg/body/日）を 1～3 回投与。また、両群ともに経口プレドニゾロン（1mg/kg/日）を連日投与し、寛解例においては適宜減量することと設定された。

	リツキシマブ群 (n=99)	シクロホスファミド群 (n=98)	2 群間の有効率の差 (ﾘﾂｷｼﾏﾌﾞ群－ ｼｸﾛﾎｽﾌｧﾐﾄﾞ群)
完全寛解率※ (95%信頼区間)	64% (54%, 73%)	53% (43%, 63%)	11%※※ (-3%, 24%)

※:治療開始から６ヵ月後の BVAS/WG スコアが 0 となり、さらに併用する経口プレドニゾロンの投与を中止できた場合と定義した。
※※:下限値が非劣性マージンとして設定した-20 を上回っており（-3% ＞ -20%）、非劣性が示された。

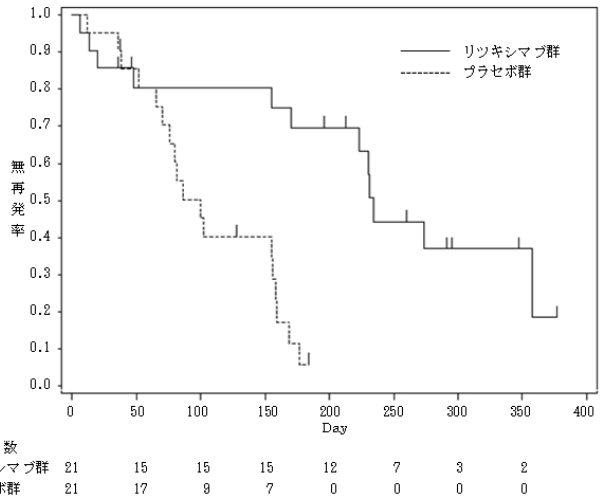
(4) 難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）[11)]

国内で実施された、18 歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した 3 歳以上の難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）の患者に、本剤 1 回量 375mg/m²（最大量 500mg/回）（リツキシマブ群）又はプラセボ（プラセボ群）を 1 週間間隔で 4 回投与※した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験での有効性（中間解析時）は以下のとおりであった。

※:本剤又はプラセボの初回投与時の注入速度は、最初の 1 時間は 25mg／時とし、次の 1 時間は 100mg／時、その後は最大 200mg／時として投与した。また、2 回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg／時まで上げて開始した。

	リツキシマブ群 (21 例)	プラセボ群 (21 例)
無再発期間※ (95%信頼区間)	267日 (223 日, 374 日)	101日 (70 日, 155 日)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.1917 (0.0728, 0.5043)	
p値 (log-rank 検定)	p=0.00015	

intent to treat解析
※:登録割付日から初回再発を確認するまでの期間と定義した。



図．無再発期間（リツキシマブ群 21 例、プラセボ群 21 例）

(5) 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患、ヴェゲナ肉芽腫症又は顕微鏡的多発血管炎、及び難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）に対する再投与

再投与時の有効性及び安全性に関する情報は限られている。

**(6) ヒト抗キメラ抗体の生成

1) 日本人の CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者における成績 [7-9, 12]

国内の臨床第 I相試験及び第II相試験において測定された 140 例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は 4 例に検出された。

2) 外国人の CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者における成績（参考） [13]

国外臨床試験において測定された 356 例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は 4 例に検出された。

3) 日本人の難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）患者における成績 [11]

国内臨床試験で本剤が投与された 54 例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は 7 例に検出された。

**【薬効薬理】[14, 15]

(1) CD20 抗原

ヒトCD20 抗原は、Pro-B細胞、形質細胞を除くほとんど全ての正常及び腫瘍化したBリンパ球に発現している分化抗原（リンタンパク質）であり、Bリンパ球以外の細胞には発現していない。

(2) 薬理作用

1) *in vitro* CD20 抗原特異的結合作用

IDEC-2B8（リツキシマブと同一のCD20 抗原認識部位（可変部領域）を有するマウス型 CD20 モノクローナル抗体）は、既存の抗 CD20 抗体である B1 のヒト CD20 抗原に対する結合を濃度依存的に阻害し、その IC_{50}（50%阻害濃度）値は B1、Leu16（抗ヒト CD20 抗体）の 1/2～1/3 と、ヒト CD20 抗原に対して強い抗原特異的結合能を示した。この強い抗原特異的結合能は、本剤（マウス－ヒトキメラ型抗体）でも維持されていた。

2) *in vitro* B リンパ球特異的結合作用

本剤は、ヒト末梢血Bリンパ球やヒト低悪性度Bリンパ腫細胞と特異的に結合し、他の免疫系細胞とは反応しなかった。

3) *in vivo* B リンパ球傷害作用

カニクイザルに週 1 回 4 週間及び 4 日間連日静注投与した結果、末梢血液、骨髄及びリンパ節中のBリンパ球は著明に減少した。なお、Tリンパ球には変化を認めなかった。

4) ヒト正常組織との交叉反応性

成人ヒト正常組織の凍結切片との交叉反応性を調べた結果、本剤が反応性を示したのは、リンパ節、骨髄、末梢血細胞、扁桃、脾臓のみで、これ以外の非リンパ系組織とは反応しなかった。

(3) 作用機序

1) 補体依存性細胞傷害作用（complement-dependent cytotoxicity, CDC）

本剤はヒト補体の存在下、2.2 μg/mL の濃度で SB 細胞（ヒト由来 CD20 陽性細胞）の50%を溶解したが、HSB 細胞（ヒト由来 CD20 陰性細胞）は溶解せず、CD20 抗原を有する細胞に対して補体依存性細胞傷害作用を有することが確認された。

また、ヒト補体存在下、造血幹細胞（CD34 陽性細胞）のコロニー形成能に影響しなかった。

2) 抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC）

本剤はヒトエフェクター細胞の存在下、3.9 μg/mL の濃度で SB 細胞の 50%を溶解したが、HSB 細胞は溶解せず、CD20 抗原を有する細胞に対して抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用を有することが確認された。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：リツキシマブ（遺伝子組換え）
Rituximab (Genetical Recombination) (JAN)

本　質：ヒトBリンパ球表面に存在する分化抗原 CD20（リンタンパク質）に結合するモノクローナル抗体で、CD20 抗原の認識部位（可変部領域）がマウス由来、それ以外の部分（定常部領域）がヒト由来（IgG1κ）のマウス－ヒトキメラ型抗体であり、1,328 個のアミノ酸から構成されている。

分子量：144,510 Da (daltons)

**【承認条件】

(1) CD20 陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫

使用成績調査について、提出された市販後調査に関する計画の概要を踏まえ、速やかに調査成績をとりまとめて提出すること。

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

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包　装】

リツキサン注 10 mg/mL：10 mL 瓶×１，50 mL 瓶×１

**【主要文献】

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

**2）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ（遺伝子組換え）（免疫抑制状態下のCD20陽性のＢ細胞性リンパ増殖性疾患（成人）

**3）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ（遺伝子組換え）（免疫抑制状態下のCD20陽性のＢ細胞性リンパ増殖性疾患（小児）

4）「CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫におけるIDEC-C2B8薬物動態」（社内資料）

5）「IDEC-C2B8単回投与時の薬物動態と腫瘍移行性」（社内資料）

**6）「難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）におけるIDEC-C2B8薬物動態」（社内資料）

7）Igarashi T, et al. : Ann. Oncol. **13** : 928 (2002)

**8）「IDEC-C2B8 CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫国内臨床試験の概要」（社内資料）

9）Igarashi T, et al. : Int. J. Hematol. **73** : 213 (2001)

*10）Stone J. et al. : N. Engl. J. Med. **363** : 221 (2010)

**11）「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）国内臨床試験の概要」（社内資料）

12）Tobinai K, et al. : Ann. Oncol. **9** : 527 (1998)

13）米国添付文書 2001

14）Reff ME, et al. : Blood **83** : 435 (1994)

15）「ヒト正常組織との交叉反応性試験」（社内資料）

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

全薬工業株式会社　医薬情報部　営業学術課
〒112―8650　東京都文京区大塚　5―6―15
TEL　03―3946―1119
FAX　03―3946―1103

【製造販売元】
全薬工業株式会社
東京都文京区大塚5-6-15

リツキサン注 10mg/mL
（リツキシマブ（遺伝子組換え））

難治性ネフローゼ症候群

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9　一般的名称に係る文書

全薬工業株式会社

目次

1.9 一般的名称に係る文書 3

1.9　一般的名称に係る文書

リツキサン注 10 mg/mL は既承認医薬品なので，本一変申請に際しては，記載しない。

リツキサン注 10mg/mL

（リツキシマブ（遺伝子組換え））

難治性ネフローゼ症候群

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

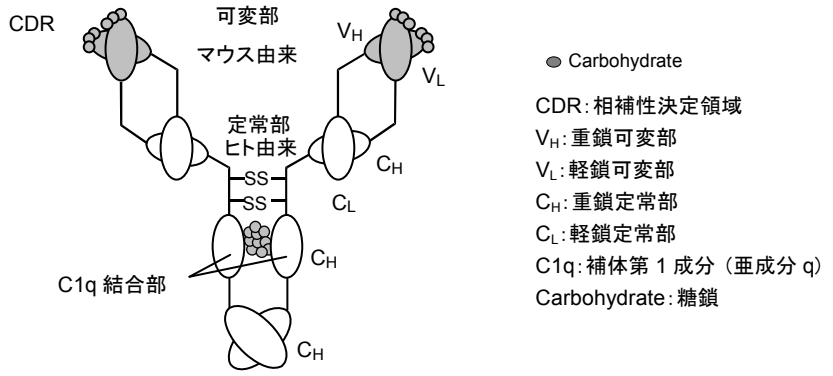
全薬工業株式会社

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 3

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

（現行）

化学名・別名	ヒトーマウスモノクローナル IDEC-C2B8　κ 鎖とジスルフィド結合で結ばれた免疫グロブリン G1(抗ヒト CD20 抗原ヒトーマウスモノクローナル IDEC-C2B8　γ1 鎖、二量体)〔リツキシマブ(遺伝子組換え)〕(CAS 登録番号：174722-31-7)
構造式	分子式：$C_{6426}H_{9900}N_{1700}O_{2008}S_{44}$ 分子量：144,510 daltons (1,328 アミノ酸残基) 
効能・効果	1.　CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 2.　免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患 3.　ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 4.　インジウム（^{111}In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与
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> 成人には 1 回量 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4～8 回点滴静注する。なお、患者の年齢、症状等により適宜減量する。 <免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合> 1 回量 375 mg/m^2 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。 <ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に用いる場合> 成人には 1 回量 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。 <インジウム（^{111}In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与に用いる場合> 成人には 250 mg/m^2 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。
劇薬等の指定	生物由来製品、処方箋医薬品

<table>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：リツキシマブ(遺伝子組換え)
製剤：リツキサン注 10 mg/mL(1 mL 中リツキシマブ(遺伝子組換え)10 mg 含有)</td></tr>
<tr><td>毒　性</td><td>
急　性　　LD50(mg/kg)　　経口　　皮下　　静脈内
サル♂♀　　———　　———　　＞ 100

<table>
<tr><th>亜急性</th><th>動物種</th><th>投与期間(週)</th><th>投与経路</th><th>投与量(mg/kg/日)</th><th>無毒性量(mg/kg/日)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td></td><td>サル♂♀</td><td>4(週 1 回 4 回投与)</td><td>静脈内</td><td>0.25, 2.1, 16.8</td><td>＞ 16.8</td><td>リンパ球数減少</td></tr>
<tr><td></td><td>サル♂♀</td><td>4, 8(週 1 回 4, 8 回投与)</td><td>静脈内</td><td>20</td><td>＞ 20</td><td>B リンパ球数減少
リンパろ胞萎縮
白脾髄萎縮</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>
副作用発現率　147/157=93.6%
副作用の種類　例数／評価例数(発現率)
発熱　101/157 (64.3%)
悪寒　54/157 (34.4%)
そう痒　34/157 (21.7%)
頭痛　33/157 (21.0%)
ほてり　32/157 (20.4%)
血圧上昇　28/157 (17.8%)
頻脈　27/157 (17.2%)

臨床検査値異常発現率　121/157=77.1%
副作用の種類　例数／評価例数(発現率)
白血球減少　75/157 (47.8%, 12.1%*)
好中球減少　72/157 (45.9%, 18.5%*)
ヘモグロビン減少　18/157 (11.5%, 0.0%*)
血小板減少　16/157 (10.2%, 1.9%*)
*印は grade 3 以上の発現率
</td></tr>
<tr><td>会　社</td><td>全薬工業株式会社　　製剤：輸入</td></tr>
</table>

（追加）

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）
用法・用量	1. 通常、リツキシマブ(遺伝子組換え)として 1 回量 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。ただし、1 回あたりの最大投与量は 500 mg までとする。 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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒　性	
副作用	副作用発現率　54/54 = 100% 副作用の種類　例数／評価例数(発現率) 上気道感染　32/54（59.3%） 鼻咽頭炎　15/54（27.8%） 胃腸炎　14/54（25.9%） 高血圧　12/54（22.2%） 結膜炎　10/54（18.5%） 湿疹　10/54（18.5%） 臨床検査値異常発現率　45/54 = 83.3% 副作用の種類　例数／評価例数（発現率） リンパ球数減少　25/54（46.3%，20.4%*） CRP 増加　22/54（40.7%，0.0%*） ALT 増加　14/54（25.9%，3.7%*） 好酸球数増加　11/54（20.4%，0.0%*） 好中球数減少　9/54（16.7%，11.1%*） 白血球数減少　9/54（16.7%，0.0%*） *印は grade 3 以上の発現率
会　社	全薬工業株式会社　　製剤：輸入

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付文書一覧
5.3　試験報告書及び関連資料

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1-1	小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対するIDEC-C2B8の多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験総括報告書　第2版（RCRNS-01試験）	治験調整医師： 神戸大学医学部附属病院 小児科 教授　飯島一誠	2008年11月6日（FPI） ～2011年11月10日 （LPO）	日本	国内	—	評価資料
5.3.5.2　非対照試験報告書							
5.3.5.2-1	小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対するIDEC-C2B8の薬物動態試験総括報告書　第2版（RCRNS-02試験）	治験調整医師： 神戸大学医学部附属病院 小児科 教授　飯島一誠	2008年11月11日（FPI） ～2011年12月26日 （LPO）	日本	国内	—	評価資料
5.3.5.4　その他の試験報告書							
5.3.5.4-1	小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対するIDEC-C2B8のランダム化比較試験と薬物動態試験　追加解析報告書	全薬工業株式会社	2013年10月～2013年11月	日本	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.4-2	小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対するIDEC-C2B8の薬物血中濃度の解析報告書　第2版	全薬工業株式会社	2013年10月～2013年11月	日本	国内	社内資料	評価資料
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6-1	Roche PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT No. 1053705, 2013	Roche	18 November 2011 to17 November 2012	—	海外	—	参考資料
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7-1	症例一覧表	全薬工業株式会社	—	日本	国内	社内資料	評価資料
5.3.7-2	有害事象一覧表	全薬工業株式会社	—	日本	国内	社内資料	評価資料
5.3.7-3	重篤な有害事象一覧表	—	—	日本	国内	RCRNS-01試験 総括報告書 RCRNS-02試験 総括報告書	評価資料
5.3.7-4	臨床検査値異常変動症例一覧表	—	—	日本	国内	RCRNS-01試験 総括報告書 RCRNS-02試験 総括報告書	評価資料
5.3.7-5	臨床検査値シフトテーブル	全薬工業株式会社	—	日本	国内	社内資料	評価資料

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付文書一覧
5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者名	報種類	掲載誌	引用CTD
5.4-1	Roche PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT No. 1053705, 2013	Roche	海外	―	2.5.7-85
5.4-2	厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班難治性ネフローゼ症候群分科会. ネフローゼ症候群診療指針	―	国内	日腎会誌 2011; 53: 78-122	1.5.14-2 2.5.7-3
5.4-3	B lymphocyte subset patterns and their significance in idiopathic glomerulonephritis	Tani Y, Kida H, Abe T, Tomosugi N, Saito Y, Asamoto T, et al.	海外	Clin Exp Immunol. 1982; 48: 201-204.	1.5.14-3 2.5.7-33
5.4-4	Immunodynamics of minimal change nephrotic syndrome in adults T and B lymphocyte subsets and serum immunoglobulin levels	Yokoyama H, Kida H, Tani Y, Abe T, Tomosugi N, Koshino Y, et al.	海外	Clin Exp Immunol. 1985; 61: 601-607.	1.5.14-4 2.5.7-34
5.4-5	M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy	Beck LH Jr, Ramon R.G.B., Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, et al.	海外	N Engl J Med. 2009; 361: 11-21.	1.5.14-5 2.5.7-23
5.4-6	Anti-phospholipase A_2 receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy	Hofstra JM, Beck LH Jr, Beck DM, Wetzels JF, Salant DJ..	海外	Clin J Am Soc Nephrol. 2011; 6: 1286-1291.	1.5.14-6 2.5.7-68
5.4-7	An immunofluorescence test for phospholipase-A_2-receptor antibodies and its clinical usefulness in patients with membranous glomerulonephritis	Hoxha E, Harendza S, Zahner G, Panzer U, Steinmetz O, Fechner K, et al.	海外	Nephrol Dial Transplant .2011; 26: 2526-2532.	1.5.14-7 2.5.7-69
5.4-8	Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous	Beck LH Jr, Fervenza FC, Beck DM, Bonegio RG, Malik FA, Erickson SB, et al.	海外	J Am Soc Nephrol. 2011; 22: 1543-1550.	1.5.14-8 2.5.7-70
5.4-9	PLA2R autoantibodies and PLA2R glomerular deposits in membranous nephropathy	Debiec H, Ronco P.	海外	N Engl J Med. 2011; 364: 689-690.	1.5.14-9 2.5.7-71
5.4-10	小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン1.0版	吉川 徳茂, 本田 雅敬, 飯島 一誠他. 日本小児腎臓病学会学術委員会小委員会編「小児ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン作成委員会」	国内	日本小児科学会雑誌 2005; 109: 1066-1075. 日本腎臓学会誌 2005; 47: 790-803. 日本小児腎臓病学会雑誌 2005; 18: 170-181.	1.5.14-10 2.5.7-4 2.7.5-2
5.4-11	小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2013	日本小児腎臓病学会編	国内	診断と治療社, 2013	1.5.14-11 2.5.7-5
5.4-12	Steroid-sensitive nephrotic syndrome: from childhood to adulthood	Fakhouri F, Bocquet N, Taupin P, Presne C, Gagnadoux MF, Landais P, et al.	海外	Am J Kidney Dis 2003; 41: 550-557.	1.5.14-12 2.5.7-86 2.7.5-4
5.4-13	小児期発症特発性ネフローゼ症候群の長期予後 成人期キャリーオーバーについての検討	早川広史, 冠木直之, 奥川敬祥, 笠原多加幸, 内山聖, 富沢修一	国内	小児科(0037-4121) 1998:359-368.	1.5.14-13 2.5.7-87 2.7.5-5
5.4-14	二次性骨粗鬆症(5) 小児におけるステロイド療法と骨病変－成長障害を含めて－	幡谷浩史, 本田雅敬, 長秀男	国内	Clinical Calcium. 1999; 9: 658-660.	1.5.14-14 2.5.7-88
5.4-15	Change of the course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy	Benz K, Dotsch J, Rascher W, Stachel D.	海外	Pediatr Nephrol. 2004; 19: 794–797.	1.5.14-15 2.7.5-6
5.4-16	Rituximab treatment for posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) induces complete remission of recurrent nephrotic syndrome	Nozu K, Iijima K, Fujisawa M, Nakagawa A, Yoshikawa N, Matsuo M.	海外	Pediatr Nephrol. 2005; 20: 1660–1663.	1.5.14-16 2.7.5-51
5.4-17	ハリソン内科学第4版	福井次矢, 黒川清	国内	メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2013; 2023-2041.	1.5.14-17 2.5.7-2

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付文書一覧
5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者名	報種類	掲載誌	引用CTD
5.4-18	Primary glomerular diseases. In :Brenner BM (ed) Brenner & Rector's The Kidney, 9th ed	Taal MW, Chertow GM, Marsden PA, Skorecki K, Yu S.L.A., Brenner BM.	海外	Philadelphia：Saunders Elsevier, 2012.	1.5.14-18 2.5.7-9
5.4-19	Combined T- and B cell activation in childhood steroid-sensitive nephrotic syndrome	Kemper MJ, Meyer-Jark T, Lilova M, Muller-Wiefel DE.	海外	Clin Nephrol. 2003; 60: 242-247.	1.5.14-19 2.5.7-47
5.4-20	Changes of Lymphocyte Populations in Pediatric Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome Are More Pronounced in Remission than in Relapse	Kemper MJ, Zepf K, Klaassen I, Link A, Muller-Wiefel DE.	海外	Am J Nephrol. 2005; 25: 132-137.	1.5.14-20 2.5.7-82
5.4-21	ネフローゼ症候群の診断に関する最近の動向－原因疾患とその検索－	杉山 斉, 柏原 直樹, 槇野 博史	国内	内科. 1997; 79: 873-878.	1.5.14-21
5.4-22	ネフローゼ症候群の成因	太田善介	国内	日本内科学会雑誌. 1993; 82: 250-255.	1.5.14-22
5.4-23	薬物療法の基本－成人	斉藤喬雄	国内	腎と透析. 2005; 59: 214-217.	1.5.14-23 2.5.7-1
5.4-24	難治性ネフローゼ症候群（成人例）の診療指針	堺秀人, 黒川清, 斉藤喬雄, 椎木英夫, 西慎一, 御手洗哲也他.	国内	日腎会誌 2002; 44: 751-761.	1.5.14-24 2.5.7-17
5.4-25	厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）平成23年度進行性腎障害に関する調査研究 難治性ネフローゼ症候群分科会　分担研究報告書	－	国内	－	1.5.14-25
5.4-26	Nephrotic syndrome. Nelson Textbook of Pediatrics	Robert M, Bonita M.D., Joseph St., Richard E.	海外	Philadelphia：Saunders, 2007; 2190-2195.	1.5.14-26
5.4-27	Nephrotic syndrome in childhood	Eddy AA, Symons JM.	海外	Lancet. 2003; 362: 629-639.	1.5.14-27 2.7.5-1
5.4-28	厚生労働統計一覧、患者調査-平成20年患者調査- 閲覧-年次-2008年	－	国内	Available from: http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001060268 [cited 2013 July 5]	1.5.14-28
5.4-29	Long-term outcome of primary nephrotic syndrome	Koskimies O, Vilska J, Rapola J, Hallman N.	海外	Arch Dis Child. 1982; 57: 544-548.	1.5.14-29
5.4-30	Short versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children	Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie.	海外	Lancet. 1988; 1: 380-383.	1.5.14-30
5.4-31	Prognostic significance of the early course of　minimal change nephrotic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children	Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelman CM Jr.	海外	J Am Soc Nephrol. 1997; 8: 769-776.	1.5.14-31
5.4-32	Ciclosporin treatment inchildren with steroid-dependent nephrotic syndrome	Kitano Y, Yoshikawa N, Tanaka R, Nakamura H, Ninomiya M, Ito H.	海外	Pediatr Nephrol. 1990; 4: 474-477.	1.5.14-32
5.4-33	Long-term ciclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome	Tanaka R, Yoshikawa N, Kitano Y, Ito H, Nakamura H.	海外	Pediatr Nephrol. 1993; 7: 249-252.	1.5.14-33
5.4-34	Controlled trial of cyclophosphamide in steroid-sensitive relapsing nephrotic syndrome of childhood	Barratt TM, Soothill JF.	海外	Lancet. 1970; 2: 479-482.	1.5.14-34
5.4-35	Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome: comparison of eight week with 12 week course	Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie.	海外	Arch Dis Child. 1987; 62: 1102-1106.	1.5.14-35
5.4-36	Eight and 12 week courses of cyclophosphamide in nephrotic syndrome	Ueda N, Kuno K, Ito S.	海外	Arch Dis Child. 1990; 65: 1147-1150.	1.5.14-36

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付文書一覧
5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者名	報種類	掲載誌	引用CTD
5.4-37	A multicenter trial of mizoribine compared with placebo in children with frequently relapsing nephrotic syndrome	Yoshioka K, Ohashi Y, Sakai T, Ito H, Yoshikawa N, Nakamura H, et al.	海外	Kidney Int. 2000; 58: 317-324.	1.5.14-37
5.4-38	Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome	Iijima K, Hamahira K, Tanaka R, Kobayashi A, Nozu K, Nakamura H, Yoshikawa N.	海外	Kidney Int 2002;61:1801-1805.	1.5.14-38
5.4-39	A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children	Latta K, von Schnakenburg C, Ehrich JH.	海外	Pediatr Nephrol. 2001; 16: 271-282.	1.5.14-39
5.4-40	KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis	Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group.	海外	Kidney inter., Suppl. 2012; 2: 139–274.	1.5.14-40
5.4-41	Rituximab (B-cell depleting antibody) associated lung injury (RALI); a pediatric case and systematic review of the literature	Bitzan M, Anselmo M, Carpineta L.	海外	Pediatr Pulmonol. 2009; 44: 922-934.	1.5.14-41
5.4-42	Interstitial pneumonitis and alveolar hemorrhage complicating use of rituximab: case report and review of the literature	Heresi GA、Farver CF, Stoller JK..	海外	Respiration. 2008; 76: 449-453.	1.5.14-42
5.4-43	Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes	Waldman M, Crew RJ, Valeri A, Busch J, Stokes B, Markowitz G, et al.	海外	Clin J Am Soc Nephrol. 2007; 2: 445-453.	2.5.7-6
5.4-44	Steroid responsiveness and frequency of relapse in adult-onset minimal change nephrotic syndrome	Nakayama M, Katafuchi R, Yanase T, Ikeda K, Tanaka H, Fujimi S.	海外	Am J Kidney Dis. 2002; 39: 503-512.	2.5.7-7
5.4-45	Adult-onset minimal change nephrotic syndrome: a long-term follow-up	Nolasco F, Cameron JS, Heywood EF, Hicks J, Ogg C, Williams DG.	海外	Kidney Int. 1986; 29:1215-1223.	2.5.7-8
5.4-46	Pathological classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal	D'Agati VD, Fogo A, Bruijn J, Jennette JC.	海外	Am J Kidney Dis. 2004; 43:368-382.	2.5.7-10
5.4-47	Podocyte injury in focal segmental glomerulosclerosis：Lessons from animal models	D'Agati VD.	海外	Kidney Int. 2008; 73: 399-406.	2.5.7-11
5.4-48	A mutation in the TRPC6 cation channel causes familial focal segmental glomerulosclerosis	Winn MP, Conlon PJ, Lynn KL, Farrington MK, Creazzo T, Hawkins AF, et al.	海外	Science. 2005; 308: 1801-1804.	2.5.7-12
5.4-49	MYH9 is a majoreffect risk gene for focal segmental glomerulosclerosis	Kopp JB, Smith MW, Nelson GW, Johnson RC, Freedman BI, Bowden BW, et al.	海外	Nat Genet. 2008; 40: 1175-1184.	2.5.7-13
5.4-50	Patients with Epstein-Fecht-ner syndromes owing to MYH9 R702 mutations develop progressive proteinuric renal disease	Sekine T, Konno M, Sasaki S, Moritani S, Miura T, Wong WS, et al.	海外	Kidney Int .2010; 78: 207-214.	2.5.7-14
5.4-51	The bioactivity of plasma factors in focal segmental glomerulosclerosis	Marszal J, Saleem MA.	海外	Nephron Exp Nephrol. 2006; 104: e1-e5.	2.5.7-15
5.4-52	Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis.	Wei C, EI Hindi S, Li J, Fornoni A, Goes N, Sageshima J, et al.	海外	Nat Med. 2011; 17: 952-960.	2.5.7-16
5.4-53	Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan	Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, Mitarai T, Yorioka N, Yoshimura A, et al.	海外	Kidney Int. 2004; 65: 1400-1407.	2.5.7-18
5.4-54	A modern approach to selectivity of proteinuria and tubulointerstitial damage in nephrotic syndrome	Bazzi C, Petrini C, Rizza V, Arrigo G, D'Amico G.	海外	Kidney Int. 2000; 58: 1732-1741.	2.5.7-19
5.4-55	Diagnosis and natural course of membranous nephropathy	Glassock RJ.	海外	Sem Nehrol. 2003; 23: 324-332.	2.5.7-20

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付文書一覧
5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者名	報種類	掲載誌	引用CTD
5.4-56	Distribution of IgG subclasses in membranous nephropathy	Doi T, Mayumi M, Kanatsu K, Suehiro F, Hamashima Y.	海外	Clin Exp Immunol. 1984; 58: 57-62.	2.5.7-21
5.4-57	Th2 cytokines increase and stimulate B cells to produce IgG4 in idiopathic membranous nephropathy	Kuroki A, Iyoda M, Shibata T, Sugisaki T.	海外	Kidney Int. 2005; 68: 302-310.	2.5.7-22
5.4-58	Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function	Shalhoub RJ.	海外	Lancet. 1974; 2: 556-560.	2.5.7-24
5.4-59	Recent approaches to the pathogenesis of minimal-change nephrotic syndrome	Grimbert P, Audard V, Remy P, Lanq P, Sahali D.	海外	Nephrol Dial Transplant. 2003; 18: 245-248.	2.5.7-25
5.4-60	Immune dysregulation in minimal change nephropathy	Mathieson PW.	海外	Nephrol Dial Transplant. 2003; 18(Suppl 6): vi26-vi29.	2.5.7-26
5.4-61	Vascular permeability factors in steroid-sensitive nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis	Brenchley PE.	海外	Nephrol Dial Transplant. 2003; 18(Suppl 6): vi21-vi25.	2.5.7-27
5.4-62	Does vascular endothelial growth factor (VEGF) play a role in the pathogenesis of minimal change disease?	Boner G, Cox AJ, Kelly DJ, Tobar A, Bemheim J, Langham RG,et al.	海外	Nephrol Dial Transplant .2003; 18: 2293-2299.	2.5.7-28
5.4-63	Th1 and Th2 cytokine mRNA profiles in childhood nephrotic syndrome: evidence for increased IL-13 mRNA expression in relapse	Yap HK, Cheung W, Murugasu B, Sim SK, Seah CC, Jordan SC, et al.	海外	J Am Soc Nephrol .1999; 10: 529-537.	2.5.7-29
5.4-64	Urinary CD80 excretion increases in idiopathic minimal-change disease	Garin EH, Diaz LN, Mu W, Wasserfall C, Araya C, Segal M, et al.	海外	J Am Soc Nephrol. 2009; 20: 260-266.	2.5.7-30
5.4-65	T regulatory cell function in idiopathic minimal lesion nephrotic syndrome	Araya C, Diaz L, Wasserfall C, Atkinson M, Mu W, Johnson R, et al.	海外	Pediatr Nephrol. 2009; 24: 1691-1698.	2.5.7-31
5.4-66	Induction of T regulatory cells attenuates idiopathic nephrotic syndrome	Le Berre L, Bruneau S, Naulet J, Renadin K, Buzelin F, Usal C, et al.	海外	J Am Soc Nephrol. 2009; 20: 57-67.	2.5.7-32
5.4-67	Elevated levels of immunoglobulin E may indicate steroid resistance or relapse in adult primary nephrotic syndrome, especially in minimal change nephrotic syndrome	Tan Y, Yang D, Fan J , Chen Y.	海外	Int Med Res. 2011; 39: 2307-2313.	2.5.7-35
5.4-68	Atopy, serum IgE, and interleukin-13 in steroid-responsive nephrotic syndrome	Cheung W, Wei CL, Seah CC, Jordan SC, Yap HK.	海外	Pediatr Nephrol 2004; 19: 627-632.	2.5.7-36
5.4-69	Childhood nephrotic syndrome in relapse is associated with down-regulation of monocyte CD14 expression and lipopolysaccharide-induced tumour necrosis factor-alpha production	Chen SP, Cheung W, Heng CK, Jordan SC, Yap HK.	海外	Clin Exp Immunol. 2003; 134: 111-119.	2.5.7-37
5.4-70	Interleukin-4 and interleukin-13 act on glomerular visceral epithelial cells	Van Den Berg JG, Aten J, Chand MA, Claessen N, Dijkink L, Wijdenes J, et al.	海外	J Am Soc Nephrol. 2000; 11: 413-422.	2.5.7-38
5.4-71	Overexpression of interleukin-13 induces minimal-change-like nephropathy in rats	Lai KW, Wei CL, Tan LK, Tan PH, Chiang GS, Lee CG, et al.	海外	J Am Soc Nephrol. 2007; 18: 1476-1485.	2.5.7-39
5.4-72	Involvement of interleukin (IL)-13, but not IL-4, in spontaneous IgE and IgG4 production in nephrotic syndrome	Kimata H, Fujimoto M, Furusho K.	海外	Eur J Immunol. 1995; 25: 1497-1501	2.5.7-40

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付文書一覧
5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者名	報種類	掲載誌	引用CTD
5.4-73	Soluble IL-2 receptor in patients with primary nephrotic syndrome	Ohno I, Gomi H, Matsuda H, Nakano H,Matsumoto H, Kodama K, et al.	海外	Nihon Jinzo Gakkai Shi. 1991; 33: 483-489.	2.5.7-41
5.4-74	Lymphocyte release of soluble IL-2 receptors in patients with minimal change nephropathy	Mandreoli M, Beltrandi E, Casadei-Maldini M, Mancini R, Zucchelli A, Zucchelli P, et al.	海外	Clin Nephrol. 1992; 37: 177-182.	2.5.7-42
5.4-75	Serum and urine soluble interleukin-2 receptor in idiopathic nephrotic syndrome	Bock GH, Ongkingco JR, Patterson LT, Ruley J, Schroepfer LR, Nelson DL.	海外	Pediatr Nephrol. 1993; 7: 523-528.	2.5.7-43
5.4-76	Lymphocyte subpopulations, interleukin-2 and interleukin-2 receptor expression in childhood nephrotic syndrome	Hulton SA, Shah V, Byrne MR, Morgan G, Barratt TM, Dillon MJ.	海外	Pediatr Nephrol. 1994; 8: 135-139.	2.5.7-44
5.4-77	Soluble interleukin-2 receptor in patients with glomerular diseases	Chen HS, Wu MS, Yen TS, Chen WY.	海外	Postgrad Med J. 1995; 71: 617-622.	2.5.7-45
5.4-78	Serum levels of soluble interleukin-2 receptor in patients with primary nephrotic syndrome	Ayli MD, Duman N, Duranay M, Ates K, Ayli M, Karatan O, et al.	海外	Nephron. 1998; 80: 349-350.	2.5.7-46
5.4-79	Soluble interleukine-2 receptor and MDR1 gene expression levels as inflammatory biomarkers for prediction of steroid response in children with nephrotic syndrome	Youssef DM, Elbehidy RM, Abdelhalim HS, Amr GE.	海外	Iran J Kidney Dis. 2011; 5: 154-161.	2.5.7-48
5.4-80	Induction of B7-1 in podocytes is associated with nephrotic syndrome	Reiser J, von Gersdorff G, Loos M, Oh J, Asanuma K, Giardino L, et al.	海外	J Clin Invest. 2004; 113: 1390-1397.	2.5.7-49
5.4-81	Danger signaling by glomerular podocytes defines a novel function of inducible B7-1 in the pathogenesis of nephrotic syndrome	Reiser J, Mundel P.	海外	J Am Soc Nephrol. 2004; 15: 2246-2248.	2.5.7-50
5.4-82	Toll-like receptor 3 ligands induce CD80 expression in human podocytes via an NF-κB-dependent pathway	Shimada M, Ishimoto T, Lee PY, Lanaspa MA, Rivard CJ, Roncal-Jimenez CA, et al.	海外	Nephro Dial Transplant. 2012; 27: 81-89.	2.5.7-51
5.4-83	Toll-like receptor 3 ligand, polyIC, induces proteinuria and glomerular CD80, and increases urinary CD80 in mice	Ishimoto T, Shimada M, Gabriela G, Kosugi T, Sato W, Lee PY, et al.	海外	Nephrol Dial Transplant. 2013; 28: 1439-1446.	2.5.7-52
5.4-84	Urinary CD80 is elevated in minimal change disease but not in focal segmental glomerulosclerosis	Garin EH, Mu W, Arthur JM, Rivard CJ, Araya CE, Shimada M, et al.	海外	Kidney Int. 2010; 78: 296-302.	2.5.7-53
5.4-85	Podocyte-secreted angiopoietin-like-4 mediates proteinuria in glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome	Clement LC, Avila-Casado C, Mac é C, Soria E, Bakker WW, Kersten S, et al.	海外	Nat Med. 2011; 17: 117-122.	2.5.7-54
5.4-86	Is 100KF an isoform of hemopexin? Immunochemical characterization of the vasoactive plasma factor 100KF	Cheung PK, Stulp B, Immenschuh S, Borghuis T, Baller JF, Bakker WW.	海外	J Am Soc Nephrol. 1999; 10: 1700-1708.	2.5.7-55
5.4-87	Induction of experimental proteinuria in vivo following infusion of human plasma hemopexin	Cheung PK, Klok PA, Baller JF, Bakker WW.	海外	Kidney Int. 2000; 57: 1512-1520.	2.5.7-56
5.4-88	Altered activity of plasma hemopexin in patients with minimal change disease in relapse	Bakker WW, van Dael CM, Pierik LJ, van Wijk JA, Nauta J, Borghuis T, et al.	海外	Pediatr Nephrol. 2005; 20: 1410-1415.	2.5.7-57
5.4-89	Expression of P-glycoprotein in lymphocytes of children with nephrotic syndrome treated with glucocorticoids	Wasilewska AM, Zoch-Zwierz WM, Pietruczuk M.	海外	Eur J Pediatr. 2006; 165: 839-844.	2.5.7-58
5.4-90	Expression of multidrug resistance P-glycoprotein on lymphocytes from nephrotic children treated with cyclosporine A and ACE-inhibitor	Wasilewska A, Zoch-Zwierz W, Pietruczuk M.	海外	Eur J Pediatr. 2007; 166: 447-452.	2.5.7-59

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付文書一覧
5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者名	報種類	掲載誌	引用CTD
5.4-91	Multiple drug-resistant gene 1 in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome	Funaki S, Takahashi S, Wada N, Murakami H, Harada K.	海外	Pediatr Int. 2008; 50: 159-161.	2.5.7-60
5.4-92	Upregulation of nuclear factor-related kappa B suggests a disorder of transcriptional regulation in minimal change nephrotic syndrome	Audard V, Pawlak A, Candelier M, Lang P, Sahali D.	海外	PLoS One. 2012; 7(1):e30523. doi: 10.1371/journal.pone.0030523.	2.5.7-61
5.4-93	Alterations of the glomerular epithelium in acute aminonucleoside nephrosis. Evidence for formation of occluding junctions and epithelial cell detachment	Caulfield JP, Reid JJ, Farquhar MG.	海外	Lab Invest. 1976; 34: 43-59.	2.5.7-62
5.4-94	Circulating suPAR in two cohorts of primary FSGS	Wei C, Trachtman H, Li J, Dong C, Friedman AL, Gassman JJ, et al.	海外	J Am Soc Nephrol. 2012; 23: 2051-2059	2.5.7-63
5.4-95	Rituximab Targets Podocytes in Recurrent Focal Segmental Glomerulosclerosis	Fornoni A, Sageshima J, Wei C, Merscher-Gomez S, Aguillon-Prada R, Jauregui AN, et al.	海外	Sci Transl Med. 2011; 3: 85ra46.	2.5.7-64
5.4-96	Generation of biologically active linear and cyclic peptides has revealed a unique fine specificity of rituximab and its possible cross-reactivity with acid sphingomyelinasetike phosphodiesterase 3b precursor	Perosa F, Favoino E, Caragnano M.A., Dammacco F.	海外	Blood. 2006; 107: 1070-1077.	2.5.7-65
5.4-97	Ceramide-enriched membrane domains	Bollinger C.R, Teichgraber V, Gulbins E.	海外	Biochim. Biophys Acta. 2005; 1746: 284-294	2.5.7-66
5.4-98	Rituximab antiproliferative effect in B-lymphoma cells is associated with acid-sphingomyelinase activation in raft microdomains	Berombes C, Gmdde S, Garret C, Fabre C, Quillet-Mary A,Muller S, et al.	海外	Blood. 2004; 104: 1166-1173.	2.5.7-67
5.4-99	Rituximab-based novel strategies for the treatment of immune-mediated glomerular diseases	Kattah AG, Fervenza FC, Roccatello D.	海外	Autoimmunity Reviews. 2013; 12: 854-859.	2.5.7-72
5.4-100	The human 180-kDa receptor for secretory phospholipases A2. Molecular cloning, identification of a secreted soluble form, expression, and chromosomal localization	Ancian P, Lambeau G, Mattéi MG, Lazdunski M.	海外	J Biol Chem. 1995; 270: 8963-8970.	2.5.7-73
5.4-101	Autoimmunity in membranous nephropathy targets aldose reductase and SOD2	Prunotto M, Carnevali ML, Candiano G, Murtas C, Bruschi M, Corradini E, et al.	海外	J Am Soc Nephrol. 2010; 21: 507-519.	2.5.7-74
5.4-102	Coexistence of different circulating anti-podocyte antibodies in membranous nephropathy	Murtas C, Bruschi M, Candiano G, Moroni G, Magistroni R, Magnano A, et al.	海外	Clin J Am Soc Nephrol. 2012; 7: 1394-1400	2.5.7-75
5.4-103	Pathomechanisms and molecular basis of membranous glomerulopathy	Kerjaschki D.	海外	Lancet. 2004; 364: 1194-1196.	2.5.7-76
5.4-104	Molecular pathomechanisms of membranous nephropathy: from Heymann nephritis to alloimmunization	Ronco P, Debiec H.	海外	J Am Soc Nephrol. 2005; 16: 1205-1213.	2.5.7-77
5.4-105	Cellular response to injury in membranous nephropathy	Nangaku M, Shankland SJ, Couser WG.	海外	J Am Soc Nephrol. 2005; 16: 1195-1204.	2.5.7-78
5.4-106	The pathogenesis of idiopathic membranous nephropathy: a 50-year odyssey	Glassock RJ.	海外	Am J Kidney Dis. 2010; 56: 157-167.	2.5.7-79
5.4-107	Mechanisms of disease: the complement system in renal injury--new ways of looking at an old foe	Brown KM, Sacks SH, Sheerin NS.	海外	Nat Clin Pract Nephrol. 2007; 3: 277-286.	2.5.7-80

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付文書一覧
5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者名	報種類	掲載誌	引用CTD
5.4-108	C4d as a diagnostic tool in membranous nephropathy	Espinosa-Hern á ndez M, Ortega-Salas R, L ó pez-Andreu M, Gomez-Carrasco JM, Perez-Saez MJ, Perez-Seoane C, et al.	海外	Nefrologia. 2012; 32: 295-299.	2.5.7-81
5.4-109	Stem cell mobilization in idiopathic steroid-sensitive nephrotic syndrome	Lapillonne H, Leclerc A, Ulinski T, Balu L, Garnier A, Dereuddre-Bosquet N, et al.	海外	Pediatr Nephrol. 2008; 23: 1251-1256.	2.5.7-83
5.4-110	Japan Clinical Oncology Group. Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）v3.0‐August 9, 2006（日本語訳JCOG/JSCO 版‐2007 年3 月8 日）	—	国内	http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv3J_070308.pdf　[cited 2013 June 24]	2.5.7-84
5.4-111	Predicting the response to cytotoxic therapy for childhood nephrotic syndrome: superiority of response to corticosteroid therapy over histopathologic patterns	Schulman SL, Kaiser BA, Polinsky MS, Srinivasan R, Baluarte HJ.	海外	J Pediatr. 1988; 113: 996–1001.	2.7.5-3
5.4-112	Rituximab therapy for steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome	Gilbert RD, Hulse E, Rigden S.	海外	Pediatr Nephrol. 2006; 21: 1698-1700.	2.7.5-7
5.4-113	Rituximab (RTX) in the treatment of refractory steroid sensitive nephrotic syndrome	Kemper MJ, Moller K, Ludwig K, Rink N, Muller-Wiefel DE.	海外	Pediatr Nephrol. 2006; 21: 25, Abs# 1528.	2.7.5-8
5.4-114	Unexpected efficacy of rituximab in multirelapsing minimal change nephrotic syndrome in the Adult: First case report and pathophysiological considerations	Francois H, Daugas E, Bensman A, Ronco P.	海外	Am J Kidney Dis. 2007; 9: 158-161.	2.7.5-9
5.4-115	A case of steroid-dependent nephrotic syndrome treated with rituximab	Dallochio A, Trimoreau F, Feuilard J, Guigoinis V.	海外	Pediatr Nephrol. 2006; 21: 375, Abs# 1615.	2.7.5-10
5.4-116	Is there a role for rituximab in the treatment of idiopathic childhood nephrotic syndrome?	Smith GC.	海外	Pediatr Nephrol. 2007; 22: 893-898.	2.7.5-11
5.4-117	Rituximab for refractory focal segmental glomerulosclerosis	Nakayama M, Kamei K, Nozu K, Matsuoka K, Nakagawa A, Sako M, et al.	海外	Pediatr Nephrol. 2008; 23: 481-485.	2.7.5-12
5.4-118	B lymphocyte depletion therapy in children with refractory systemic lupus erythematosus.	Marks SD, Patey S, Brogan PA, Hasson N, Pilkington C, Woo P, et al.	海外	Arthritis Rheum. 2005; 52: 3168-3174.	2.7.5-13
5.4-119	B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients	Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC, Ehrenstein MR, Isenberg DA.	海外	Rheumatology (Oxford). 2005; 44: 1542-1545.	2.7.5-14
5.4-120	Rituximab therapy for childhood-onset systemic lupus erythematosus	Willems M, Haddad E, Niaudet P, Kon é -Paut I, Bensman A, Cochat P, et al.	海外	J Pediatr. 2006; 148: 623-627.	2.7.5-15
5.4-121	Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for life-threatening autoimmune haemolytic anaemia in a patient with systemic lupus erythematosus	Perrotta S, Locatelli F, Manna AL, Cennamo L, Stefano PD, Nobili B.	海外	Br J Haematol.　2002; 116: 465–467.	2.7.5-16
5.4-122	Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for refractory autoimmune thrombocytopenia in a girl with systemic lupus erythematosus	ten Cate R, Smiers FJ, Bredius RG, Lankester AC, van Suijlekom-Smit LW,Huizinga TW, et al.	海外	Rheumatology (Oxford). 2004; 43: 244.	2.7.5-17
5.4-123	Rituximab in childhood systemic lupus erythematosus refractory to conventional immunosuppression: case report	Edelbauer M, Jungraithmayr T, Zimmerhackl LB.	海外	Pediatr Nephrol. 2005; 20: 811-813.	2.7.5-18
5.4-124	Effect of a single dose of rituximab in chronic immune thrombocytopenic purpura in childhood	Taube T, Schmid H, Reinhard H, von Stackelberg A, Overberg US.	海外	Haematologica.　2005; 90: 281-283.	2.7.5-19

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付文書一覧
5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者名	報種類	掲載誌	引用CTD
5.4-125	Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: Assessment of rituximab treatment	Wang J, Wiley J, Luddy R, Greenberg J, Feuerstein M, Bussel J.	海外	J Paediatr. 2005; 146: 217-221.	2.7.5-20
5.4-126	Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura	Bennett CM, Rogers ZR, Kinnamon DD, Bussel JB, Mahoney DH, Abshire TC, et al.	海外	Blood. 2006; 107: 2639-2642.	2.7.5-21
5.4-127	Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) in children with chronic refractory symptomatic immune thrombocytopenic purpura: efficacy and safety of treatment	Parodi E, Nobili B, Perrotta S, Rosaria Matarese SM, Russo G, Licciardello M, et al.	海外	Int J Hematol. 2006; 84: 48-53.	2.7.5-22
5.4-128	Successful use of anti-CD20 (rituximab) in severe, life-threatening childhood immune thrombocytopenic purpura	Bengtson KL, Skinner MA, Ware RE.	海外	J Pediatr. 2003; 143: 670–673.	2.7.5-23
5.4-129	Rituximab treatment in refractory idiopathic thrombocytopenic purpura in children	Roganovic J.	海外	Eur J Pediatr. 2005; 164: 334.	2.7.5-24
5.4-130	Rituximab in children with idiopathic thrombocytopenic purpura: does it really work?	Russo G, Licciardello M, Spina ML.	海外	Eur J Pediatr. 2004; 163: 569.	2.7.5-25
5.4-131	Successful treatment with monoclonal antibody rituximab in two children with refractory autoimmune thrombocytopenia	Pusiol A, Cesaro S, Nocerino A, Picco G, Zanesco L, Bisogno G.	海外	Eur J Pediatr. 2004; 163: 305–307.	2.7.5-26
5.4-132	Clinical remission following monoclonal anti-CD20 therapy in two children with chronic refractory idiopathic thrombocytopenic purpura	Moschovi M, Trimis G, Pergantou H, Platokouki H, Vrachnou E, Tzortzatou-Stathopoulou F.	海外	J Paediatr Child Health. 2005; 41: 384-386.	2.7.5-27
5.4-133	Treatment of childhood autoimmune haemolytic anaemia with rituximab	Quartier P, Brethon B, Philippet P, Landman-Parker J, Le Deist F, Fischer A.	海外	Lancet. 2001; 358: 1511–1513.	2.7.5-28
5.4-134	Rituximab for refractory childhood autoimmune hemolytic anemia	Motto DG, Williams JA, Boxer LA.	海外	Isr Med Assoc J. 2002; 4: 1006-1008.	2.7.5-29
5.4-135	Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children	Zecca M, Nobili B, Ramenghi U, Perrotta S, Amendola G, Rosito P, et al.	海外	Blood. 2003; 101: 3857-3861.	2.7.5-30
5.4-136	Anti-CD20 monoclonal antibody for the treatment of severe, immune-mediated, pure red cell aplasia and hemolytic anemia	Zecca M, Stefano PD, Nobili B, Locatelli F.	海外	Blood. 2001; 97: 3995–3997.	2.7.5-31
5.4-137	Successful treatment of refractory autoimmune haemolytic anaemia in a post-unrelated bone marrow transplant paediatric patient with rituximab	Hongeng S, Tardtong P, Worapongpaiboon S, Ungkanont A, Jootar S.	海外	Bone Marrow Transplant. 2002; 29: 871–872.	2.7.5-32
5.4-138	Fatal warm autoimmune hemolytic anemia resulting from IgM autoagglutinins in an infant with severe combined immunodeficiency	Nowak-Wegrzyn A, King KE, Shirey RS, Chen AR, McDonough C, Lederman HM.	海外	J Pediatr Hematol Oncol. 2001; 23: 250–252.	2.7.5-33
5.4-139	Autologous peripheral blood stem cell transplantation and anti-B-cell directed immunotherapy for refractory autoimmune haemolytic anaemia	Seeliger S, Baumann M, Mohr M, Jurgens H, Frosch M, Vormoor J.	海外	Eur J Pediatr. 2001; 160: 492–496.	2.7.5-34
5.4-140	Childhood refractory autoimmune haemolytic anaemia: is there a role for anti-CD20 therapy (rituximab)?	McMahon C, Babu L, Hodgson A, Hayat A, Connell NO, Smith OP.	海外	Br J Haematol. 2002; 117: 480–483.	2.7.5-35

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付文書一覧
5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者名	報種類	掲載誌	引用CTD
5.4-141	Anti-CD20 monoclonal antibody therapy for autoimmune hemolytic anemia following T cell-depleted, haplo-identical stem cell transplantation	Ship A, May W, Lucas K.	海外	Bone Marrow Transplant. 2002; 29: 365–366.	2.7.5-36
5.4-142	Rituximab for immune hemolytic anemia following T- and B-cell-depleted hematopoietic stem cell transplantation	Corti P, Bonanomi S, Vallinoto C, Balduzzi A, Uderzo C, Cazzaniga G, et al.	海外	Acta Haematol. 2003; 109: 43–45.	2.7.5-37
5.4-143	Anti B cell targeted immunotherapy for treatment of refractory autoimmune haemolytic anaemia in a young infant	Ng PC, Lee KK, Lo AF, Li CK, Fok TF.	海外	Arch Dis Child. 2003; 88: 337–339.	2.7.5-38
5.4-144	Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) therapy in a child with refractory chronic autoimmune haemolytic anaemia	Kerridge I, Hann I, Ethel M, Potter M, Prentice H.G.	海外	Intern Med J. 2003; 33:544–545.	2.7.5-39
5.4-145	Successful treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia with monthly rituximab following nonmyeloablative stem cell transplantation for sickle cell disease	Raj A, Bertolone S, Cheerva A.	海外	J Pediatr Hematol Oncol. 2004; 26: 312–314.	2.7.5-40
5.4-146	Successful treatment of autoimmune hemolytic anemia with rituximab in a child with severe combined immunodeficiency following nonidentical T-cell-depleted bone marrow transplantation	Bonduel M, Zelazko M, Figueroa C, Magaldi G, Rossi J, del Pozo A.	海外	Bone Marrow Transplant. 2005; 35: 819–821.	2.7.5-41
5.4-147	Successful treatment of a patient with mixed warm and cold antibody-mediated Evans syndrome and glucose intolerance	Jubinsky PT, Rashid N.	海外	Pediatr Blood Cancer. 2005; 45: 347–350	2.7.5-42
5.4-148	Clinical Effects and Safety of Rituximab for Treatment of Refractory Pediatric Autoimmune Diseases	El-Hallak M, Binstadt BA, Leichtner AM, Bennett CM, Neufeld EJ, Fuhlbrigge RC, et al.	海外	J Pediatr. 2007; 150: 376-382.	2.7.5-43
5.4-149	Safety, efficacy, and immune reconstitution after rituximab therapy in pediatric patients with chronic or refractory hematologic autoimmune cytopenias	Rao A, Kelly M, Musselman M, Ramadas J, Wilson D, Grossman W, et al.	海外	Pediatr Blood Cancer. 2008; 50: 822-825.	2.7.5-44
5.4-150	Effect of single-dose rituximab on primary glomerular diseases	Sugiura H, Takei T, Itabashi M, Tsukada M, Moriyama T, Kojima C, et al.	海外	Nephron Clin Pract. 2011; 117: c98-c105.	2.7.5-45
5.4-151	Single dose of rituximab for refractory steroid-dependent nephrotic syndrome in children	Kamei K, Ito S, Nozu K, Fujinaga S, Nakamura M, Sako M, et al.	海外	Pediatric Nephrology. 2009; 24: 1321-1328.	2.7.5-46
5.4-152	Single infusion of rituximab for persistent steroid-dependent minimal-change nephrotic syndrome after long-term cyclosporine	Fujinaga S, Hirano D, Nishizaki N, Kamei K, Ito S, Ohtomo Y, et al.	海外	Pediatr Nephrol. 2010; 25: 539-544.	2.7.5-47
5.4-153	Maintenance therapy with mycophenolate mofetil after rituximab in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome	Ito S, Kamei K, Ogura M, Sato M, Fujimaru T, Ishikawa T, et al.	海外	Pediatr Nephrol. 2011; 26: 1823-1828.	2.7.5-48
5.4-154	Rituximab Treatment for Adult Patients with Focal Segmental Glomerulosclerosis	Ochi A, Takei T, Nakayama K, Iwasaki C, Kamei D, Tsuruta Y, et al.	海外	Intern Med. 2012; 51: 759-762.	2.7.5-49

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付文書一覧
5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者名	報種類	掲載誌	引用CTD
5.4-155	Cyclosporine versus mycophenolate mofetil for maintenance of remission of steroid-dependent nephrotic syndrome after a single infusion of rituximab	Fujinaga S, Someya T, Watanabe T, Ito A, Ohtomo Y, Shimizu T, et al.	海外	Eur J Pediatr. 2013; 172: 513-518.	2.7.5-50
5.4-156	Effect of cytotoxic drugs in frequently renephrotic syndrome with and without steroid dependence	Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie.	海外	N Engl J Med. 1982; 306: 451-454.	2.7.5-52
5.4-157	Japanese translation of common terminology criteria for adverse events (CTCAE), and instructions and guidelines	－	国内	Int J Clin Oncol. 2004; Suppl 3: 1–82.	2.7.5-53
5.4-158	「CTCAE v3.0日本語訳JCOG/JSCO版」解説と指針 v1.0.	JCOGデータセンター.	国内	日本癌治療学会 2004.	2.7.5-54
5.4-159	Roche Periodic Safety Update Report (PSUR) / Periodic Benefit Risk Evaluation Report (PBRER) No. 1053866, 2014.	Roche	海外	－	1.5.14-1 1.6.8-1

提出すべき資料がない項目

第1部（モジュール1）：申請書等行政情報及び添付文書に関する情報 1.9　一般的名称に係る文書
第2部（モジュール2）：CTDの概要（サマリー） 2.3　品質に関する概括資料 2.4　非臨床試験の概括評価 2.6　非臨床試験の概要分及び概要表
第3部（モジュール3）：品質に関する文書
第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書
第5部（モジュール5）： 5.3.1 生物薬剤学試験報告書 5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書 5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書 5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書 5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書 5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書 5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書 5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書 5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書 5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書 5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書 5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書 5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書 5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書 5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書