# 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））

## ABO 血液型不適合移植における
## 抗体関連型拒絶反応の抑制

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

略語一覧

| 略語 | 英名 | 和名及び定義 |
|---|---|---|
| ABO-C | ABO compatible | ABO 血液型適合（移植） |
| ABO-I | ABO incompatible | ABO 血液型不適合（移植） |
| ABO-I KT | ABO incompatible kidney transplantation | ABO 血液型不適合腎移植 |
| ABO-I LT | ABO incompatible liver transplantation | ABO 血液型不適合肝移植 |
| ADCC | antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity | 抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用 |
| AMR | antibody-mediated rejection | 抗体関連型拒絶反応 |
| B-NHL | B-cell non-Hodgkin lymphoma | B 細胞性非ホジキンリンパ腫 |
| BSE | bovine spongiform encephalopathy | 牛海綿状脳症 |
| C4d | － | 抗体関連型拒絶反応の病理診断に使用される指標（補体の代謝産物） |
| CD4 | cluster of differentiation 4 | （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） |
| CD8 | cluster of differentiation 8 | |
| CD20 | cluster of differentiation 20 | |
| CD25 | cluster of differentiation 25 | |
| CDC | complement-dependent cytotoxicity | 補体依存性細胞傷害作用 |
| CKD | chronic kidney disease | 慢性腎臓病 |
| DFPP | double filtration plasmapheresis | 二重膜濾過血漿交換 |
| DIC | disseminated intravascular coagulation | 播種性血管内凝固症候群 |
| DSA | donor specific antibodies | ドナー特異的抗体 |
| FAS | full analysis set | 全登録例を対象とした解析集団 |
| Fc | fragment, crystallizable | － |
| HACA | human anti-chimeric antibody | ヒト抗キメラ抗体 |
| HLA | human leukocyte antigen | ヒト白血球抗原 |
| HLA-A | － | ヒト白血球抗原　クラス I 抗原 |
| HLA-B | － | |
| HLA-DR | － | ヒト白血球抗原　クラス II 抗原 |
| IA | immunoadsorption | 免疫吸着 |

| 略語 | 英名 | 和名及び定義 |
|---|---|---|
| IHBC | intrahepatic biliary complication | 肝内胆道合併症 |
| IL-1 | interleukin-1 | インターロイキン-1 |
| IL-2 | interleukin-2 | インターロイキン-2 |
| IL-6 | interleukin-6 | インターロイキン-6 |
| MMF | mycophenolate mofetil | ミコフェノール酸モフェチル |
| MPA | mycophenolic acid | ミコフェノール酸 |
| OPTN | Organ Procurement and Transplantation Network | － |
| PE | plasma exchange | 血漿交換 |
| PEN | periportal edema and necrosis | 門脈領域浮腫・壊死 |
| PP | plasmapheresis | 血漿交換 |
| PPS | per protocol set | 評価可能症例を対象とした解析集団 |
| QOL | quality of life | 生活の質 |
| SRTR | Scientific Registry of Transplant Recipients | － |

# 目次

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 ..... 5
1.5.1　起原又は発見の経緯 ..... 5
1.5.2　疾患の概要 ..... 7
1.5.2.1　ABO 血液型不適合腎移植数及び ABO 血液型不適合肝移植数 ..... 7
1.5.2.1.1　日本国内における ABO 血液型不適合腎移植数 ..... 7
1.5.2.1.2　日本国内における ABO 血液型不適合肝移植数 ..... 8
1.5.2.1.3　海外における ABO 血液型不適合移植数 ..... 9
1.5.2.2　ABO 血液型不適合移植における拒絶反応の抑制について ..... 9
1.5.2.3　ABO 血液型不適合移植における脱感作療法と免疫抑制療法について ..... 12
1.5.3　開発の経緯 ..... 15
1.5.4　申請製剤について ..... 17
1.5.5　製剤開発及び品質に関する開発の経緯 ..... 18
1.5.6　非臨床試験に関する開発の経緯 ..... 19
1.5.7　臨床試験に関する開発の経緯 ..... 20
1.5.7.1　海外臨床試験 ..... 20
1.5.7.2　海外における承認 ..... 20
1.5.7.3　本邦における臨床開発 ..... 20
1.5.7.4　国内第 I 相試験 ..... 20
1.5.7.5　国内第 II 相試験 ..... 20
1.5.7.6　国内第 III 相試験 ..... 20
1.5.7.6.1　IDEC-C2B8-T1 試験の結果 ..... 21
1.5.7.6.2　治験相談の内容 ..... 21
1.5.8　その他の疾患に対する臨床試験実施状況及び計画 ..... 23
1.5.9　希少疾病用医薬品指定 ..... 24
1.5.10　ABO 血液型不適合腎移植及び ABO 血液型不適合肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に対する本薬の臨床的意義 ..... 25
1.5.10.1　有効性 ..... 25
1.5.10.2　安全性 ..... 25
1.5.10.3　臨床的意義 ..... 25
1.5.11　参考文献 ..... 26

# 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

## 1.5.1 起原又は発見の経緯

リツキシマブ（以下，本薬）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（complement-dependent cytotoxicity，以下，CDC），抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity，以下，ADCC）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 125 ヵ国で承認されており，本薬は全世界で延べ約 432 万人に投与されている（2014 年 9 月 30 日現在）[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濾胞性 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医薬品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」（以下，B-NHL）に対する効能が追加承認された。

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。

2012 年 12 月には，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，本薬の「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。

また，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）に対する本薬の有効性及び安全性を確認する目的で 2008 年 9 月から 2012 年 6 月まで実施された医師主導による臨床試験のデータ及び関連資料をもとに，全薬工業株式会社は，2013 年 12 月 26 日に「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）」に係る効能・効果追加の一変申請を行い，2014 年 8 月 29 日に承認されている。

本薬の低悪性度又は濾胞性の B-NHL に対する維持療法について，2008 年 12 月より国内での治験を開始し，2012 年 4 月に医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議より開発要請を受けた。国内で実施された治験結果と海外で実施された臨床第 III 相試験成績を用いて 2014 年 9 月に本薬維持療法及び他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する用法・用量追加のための一変申請を行い，2015 年 5 月 26 日に承認された。

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 1.5.1-1）。

表 1.5.1-1　本薬の一変申請，軽微変更届出の状況

| 申請日<br>届出年月日 | 一変<br>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<br>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<br>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。<br>・免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患<br>・ヴェゲナ肉芽腫症，顕微鏡的多発血管炎 | 2013 年 6 月 14 日<br>承認 |
| [redacted] | | | |
| 2013 年 12 月 26 日 | 一変 | 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）の効能・効果追加。 | 2014 年 8 月 29 日<br>承認 |
| 2014 年 9 月 26 日 | 一変 | CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫維持療法の用法・用量追加，及び他の抗悪性腫瘍剤との併用時の用法・用量追加。 | 2015 年 5 月 26 日<br>承認 |

[redacted]

## 1.5.2 疾患の概要

臓器移植は，救命や生活の質（quality of life，QOL）改善のための優れた治療手段であるが，日本においては脳死又は心停止ドナーからの臓器提供数が海外と比較して少なく，生体臓器移植の占める割合が非常に高い。生体臓器移植の場合には，日本移植学会の倫理指針 [2)]に基づき親族又は医療機関の倫理委員会で個別に承認されたドナーから臓器が提供され，レシピエントとドナーのABO式血液型が異なるABO血液型不適合（以下，ABO-I）移植が行われる場合も多い。

### 1.5.2.1 ABO 血液型不適合腎移植数及び ABO 血液型不適合肝移植数

2013 年に行われた腎移植及び肝移植において，約 90%が生体腎移植（90.2%，1431/1586 例）[3)]及び生体肝移植（90.4%，369/408 例）[4)]であると報告されており，ABO 血液型不適合腎移植（以下，ABO-I KT）が腎移植の約 25%[5)]又は年間 200 例 [6)]と報告されている。また，ABO 血液型不適合肝移植（以下，ABO-I LT）が年間約 60 例と報告 [4)]されている。

#### 1.5.2.1.1 日本国内における ABO 血液型不適合腎移植数

日本における生体腎移植，心停止下腎移植及び脳死下腎移植の患者数が日本移植学会から公表されている（表 1.5.2.1.1-1）[3)]。また，ABO-I KT 件数について，日本 ABO 血液型不適合移植研究会が，1997 年から移植実施施設を対象とした全国的アンケート調査を毎年実施しているが，2011 年までのアンケート調査結果が公表され，腎移植，生体腎移植及び ABO-I KT の件数が報告されている（表 1.5.2.1.1-2）[5)]。

表 1.5.2.1.1-1　日本の腎移植患者数（例）*1 *2

| 年 | 2009 年 | 2010 年 | 2011 年 | 2012 年 | 2013 年 |
|---|---|---|---|---|---|
| 生体腎移植 | 1123<br>（86%） | 1276<br>（86%） | 1389<br>（87%） | 1417<br>（88%） | 1431<br>（90%） |
| 心停止下腎移植 | 175<br>（13%） | 146<br>（10%） | 126<br>（8%） | 116<br>（7%） | 67<br>（4%） |
| 脳死下腎移植 | 14<br>（1%） | 62<br>（4%） | 96<br>（6%） | 77<br>（5%） | 88<br>（6%） |
| 合計 | 1312 | 1484 | 1601 | 1610 | 1586 |

*1　2009 年～2013 年を抜粋。
*2　割合を算出。合計に対する，生体腎移植，心停止下腎移植又は脳死下腎移植の割合。

表 1.5.2.1.1-2　ABO 血液型不適合腎移植件数（件）[*1]

| 年 | 2007 年 | 2008 年 | 2009 年 | 2010 年 | 2011 年 |
|---|---|---|---|---|---|
| 腎移植総数 | 974 | 844 | 930 | 1,060 | 1,150 |
| 生体腎移植[*2] | 813<br>(83%) | 712<br>(84%) | 803<br>(86%) | 904<br>(85%) | 988<br>(86%) |
| ABO 血液型不適合腎移植[*2] | 170<br>(17%) | 204<br>(24%) | 243<br>(26%) | 244<br>(26%) | 280<br>(24%) |

*1　2007 年～2011 年を抜粋。
*2　腎移植総数に対する生体腎移植又は ABO-I KT の割合。

また，2014 年には 1989 年 1 月 1 日から 2012 年 12 月 31 日までの ABO-I KT 例数について調査結果が報告されている（表 1.5.2.1.1-3）[6)]。

表 1.5.2.1.1-3　ABO 血液型不適合腎移植実施例数（例）[*1]

| 年 | 2008 年 | 2009 年 | 2010 年 | 2011 年 | 2012 年 |
|---|---|---|---|---|---|
| ABO 血液型不適合<br>腎移植 | 202 | 250 | 247 | 293 | 196 |

*1　2008 年～2012 年を抜粋。

## 1.5.2.1.2　日本国内における ABO 血液型不適合肝移植数

日本国内における生体肝移植，脳死又は心停止下肝移植，及び ABO-I LT 件数の推移を表 1.5.2.1.2-1 に示す[4)]。

表 1.5.2.1.2-1　日本における肝移植数（件）[*1]

| 年 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 |
|---|---|---|---|---|---|
| 肝移植総数 | 472 | 473 | 449 | 422 | 408 |
| 生体肝移植[*2] | 465<br>(99%) | 443<br>(94%) | 408<br>(91%) | 381<br>(90%) | 369<br>(90%) |
| 脳死又は心停止下肝移植[*2] | 7<br>(1%) | 30<br>(6%) | 41<br>(9%) | 41<br>(10%) | 39<br>(10%) |
| ABO 血液型不適合肝移植数 | | | | | |
| 18 歳以上[*2] | 39<br>(8%) | 35<br>(7%) | 44<br>(10%) | 33<br>(8%) | 33<br>(8%) |
| 18 歳未満[*2] | 27<br>(6%) | 23<br>(5%) | 24<br>(5%) | 16<br>(4%) | 24<br>(6%) |
| 計[*2] | 66<br>(14%) | 58<br>(12%) | 68<br>(15%) | 49<br>(12%) | 57<br>(14%) |
| 生体肝移植に占める<br>ABO-I LT の割合（%） | 14% | 13% | 17% | 13% | 15% |

*1　2009 年～2013 年を抜粋。
*2　割合を算出。肝移植総数に対する割合。

#### 1.5.2.1.3　海外における ABO 血液型不適合移植数

海外における ABO-I 移植について, 米国の Organ Procurement and Transplantation Network（OPTN）and Scientific Registry of Transplant Recipients（SRTR）2013 Annual Data Report の腎臓によると [7]，成人患者で待機リストの候補患者及び待機期間の増加が認められ，2013 年の献腎移植が 11448 例，生体腎移植が 5453 例で献腎移植が約 2 倍であること，献腎移植及び生体腎移植のいずれの件数も増加していないことが示されている。また，小児患者（18 歳未満）でも生体腎移植より献腎移植が多く，ABO-I KT は 2011 年～2013 年のデータで 0.3%（6 例/2274 例）と報告されている。生体腎移植の実施について，米国と日本で明らかな相違が認められ，米国では献腎移植が生体腎移植より約 2 倍多かったが，日本では生体腎移植が約 90%を占めており, 生体腎移植が圧倒的に多い。なお, 米国の ABO-I KT の状況について，成人のデータは確認できなかったが，ABO-I KT は生体腎移植に含まれると考えられ，米国において ABO-I KT の実施は日本より少ないと考えられる。小児については，米国での実施例数が 3 年間で 6 例であることから，ABO-I KT はほとんど行われていないと考えられる。

肝臓移植について [8]，米国において 2013 年に生体肝移植を実施した成人患者は 3.6%（211 例/5921 例）であり，小児患者（18 歳未満）では 9.5%（152 例/1595 例）であった。また，小児患者（18 歳未満）での ABO-I LT の実施は 2.9%（46 例/1595 例）であった。日本における生体肝移植が約 90%であるのに対し米国では 4.8%（成人と小児の合算　363 例/7516 例）であり，日本と米国では肝移植の環境が異なると考えられた。また，ABO-I LT について，日本では肝移植に占める割合が小児（4%～6%）と比較し成人（7%～10%）で高い傾向にあったが，米国の成人データを確認できず，小児（18 歳未満）の ABO-I LT では，日本の移植件数割合が 4%から 6%（移植数 16 件から 27 件）に対し，米国では 2.9%（46 例）であり日本の割合が高い傾向であるが，移植の絶対数（移植数又は移植例数）では米国が多く, 小児については, 米国でも ABO-I LT が行われている状況が確認できた。日本のデータではあるが，小児患者で年齢が上がると生存率が悪くなること [4]，小児で年齢が低い患者（3 歳未満）では ABO 血液型一致例と同様の成績であること [3]，8 歳以上で生存率及び生着率が予後不良となることが報告 [9]されており，米国で ABO-I LT が行われた小児患者の年齢は不明であるが, 免疫機能が成熟していないと考えられる小児患者に対してのみ ABO-I LT が実施される環境であることが考えられた。

生体腎移植及び生体肝移植の割合が多く, ABO-I 移植についても一定の割合で実施されている医療環境は，日本に特有な状況である。

### 1.5.2.2　ABO 血液型不適合移植における拒絶反応の抑制について

移植において, 拒絶反応は細胞性免疫と液性免疫（抗体関連）が関与している。抗体は，抗体関連型拒絶反応（antibody-mediated rejection，以下，AMR）のみならず免疫グロブリンの Fc 部位がレシピエント細胞にある受容体と結合することで細胞介在性細胞傷害の開始にも関わっている [10]。

細胞性拒絶反応は，臓器内に発現する HLA 抗原に対してリンパ球が反応することによって引き起こされ, CD4 陽性リンパ球は CD4 陽性及び CD8 陽性細胞の両方の増殖反応を増大させる炎症性サイトカインを産生・放出し，クラス II（HLA-DR）への不適合に応答する。CD8 陽性の細胞傷害性リンパ球前駆細胞は，最初にクラス I（HLA-A，HLA-B）抗原と反応し，細胞傷害性エフェクター細胞に成熟する。このエフェクター細胞は「キラー

T 細胞」と呼ばれ，ドナーの標的細胞に直接接触して融解することで，臓器障害を引き起こす[10]。

腎移植時の拒絶反応は，細胞性免疫と液性免疫（抗体関連）の関与のあり方により，T リンパ球関連型拒絶反応と AMR に分類されるほか，移植後に拒絶反応が生じる時期により，超急性拒絶反応，促進型急性拒絶反応，急性拒絶反応又は慢性拒絶反応に分類される（表 1.5.2.2-1）[11]。

超急性拒絶反応は移植後（血流再開後）24 時間以内に生じる不可逆的な AMR であり，移植・妊娠・輸血などによって生じたレシピエント血清内に存在する移植片に対する抗体（alloantibody）により拒絶が惹起される[11]。血流再開と同時に前感作抗体がドナー抗原と反応し，補体が活性化するとともに，多形白血球が浸潤し，血管内皮細胞を破壊し，血小板が凝集し血管閉塞に至り，適切な治療法はない[11]。多くはドナーT リンパ球に対する既存抗体によるものである。促進型急性拒絶反応は，移植後 1 週間以内に生じる強い拒絶反応であり，超急性拒絶反応と同様の機序で生じる可能性が高く，通常のリンパ球交差試験では検出できない既存抗体が関与していると考えられている[11]。急性拒絶反応は，移植後 1 週間から 3 ヵ月までに発現する拒絶反応であり，慢性拒絶反応は進行性に血清クレアチニン値が上昇し，蛋白尿，高血圧を主症状とし，慢性・進行性に移植腎機能が低下する状態で，この進行性移植腎障害を阻止する治療法はないといわれている[11]。また，腎移植において移植腎生検の診断基準として Banff 分類[12]が汎用されている。

**表 1.5.2.2-1　拒絶反応の分類と主要所見[11]**

| 拒絶反応の分類 | 超急性拒絶反応 | 促進型急性拒絶反応 | 急性拒絶反応 | 慢性拒絶反応 |
|---|---|---|---|---|
| 発症時期 | 24 時間以内 | 24 時間以降<br>1 週間以内 | 1 週間以降 3 ヵ月<br>3 ヵ月以降も発症 | 2～3 ヵ月以降 |
| 主な臨床所見 | 発熱，急激な無尿，補体・血小板減少 | 発熱，急激な無尿，補体・血小板減少 | 発熱・倦怠感・尿量減少・BUN・Cr 上昇・移植腎腫大・血流減少・蛋白尿・血尿 | 蛋白尿・高血圧・移植腎機能低下 |
| 発症の原因 | 前感作抗体 | 前感作抗体 | 感作 T リンパ球・補体系の血管内皮障害 | 血管内皮障害・抗原抗体複合体の基底膜沈着・糸球体硝子化 |

腎移植においては拒絶反応の制御が重要であり，拒絶反応を抑制することで，移植片の長期生着及び患者の生存期間延長が期待できる。腎移植時には免疫抑制療法が実施され，カルシニューリン阻害剤，代謝拮抗薬，副腎皮質ホルモン剤等を併用した多剤併用療法が行われる。副腎皮質ホルモン剤はインターロイキン 2（IL-2）の産生抑制による T リンパ球増殖の抑制とマクロファージでの IL-1 及び IL-6 遺伝子の阻害により免疫抑制を示すほか炎症局所への単球の浸潤阻害や血管の透過性低減により抗炎症効果をもたらす[13]。カルシニューリン阻害剤としては，シクロスポリンとタクロリムスがあり，いずれもシクロフィリンと結合し複合体を形成しカルシニューリンに結合することで IL-2 等のサイトカイン産生を抑制して，T 細胞活性化のシグナル伝達を阻害する[14) 15)]。代謝拮抗剤として，アザチオプリン[16]，ミゾリビン[17]及びミコフェノール酸モフェチル（MMF）[18]があり，最近では MMF が汎用されている。MMF は経口投与後にミコフェノール酸（MPA）に代謝され，プリンの de novo 系合成経路を阻害し，核酸合成を抑制することにより選択的に T リンパ球及び B リンパ球の増殖を抑制する[18]。バシリキシマブ[19]は活性化 T リンパ球表面の IL-2 受容体-α 鎖（CD25）に対するキメラ型モノクローナル抗体であり，IL-2 の受容体への結合を阻害することによりリンパ球の分化・増殖を抑制する。

本薬は B 細胞表面に発現している CD20 抗原に特異的に結合するキメラ型モノクローナル抗体であり，本薬と CD20 が結合することで B 細胞を傷害し一時的に体内の B 細胞を

枯渇状態にする。枯渇した B 細胞は，本薬投与後に幹細胞や pro-B 細胞から新たな B 細胞が分化誘導されることにより回復する。本薬は主に ABO-I 移植において各医療機関の倫理委員会の承認のもと適応外で使用されてきた。

ABO-I KT ではレシピエントとドナーの血液型が異なり，ドナーからレシピエントに血液型糖鎖抗原が持ち込まれる組み合わせであり，A 型，B 型又は AB 型から O 型への移植，AB 型から A 型又は B 型への移植，A 型から B 型への移植，B 型から A 型への移植が対象となる [20]。体内には，新生児から乳児期に「自然抗体」として「抗血液型抗体」が獲得され，ABO-I KT を行う場合には移植腎血管内皮細胞上に発現している血液型糖鎖抗原にレシピエント血中の抗血液型抗体が結合し，補体を活性化させ，内皮細胞傷害から血栓形成，出血，梗塞，壊死を引き起こし，移植腎を廃絶するため，あらかじめ存在する抗体を除去し抗体産生を強力に制御する免疫抑制療法を行う必要があると言われ，術前抗体除去（血漿交換，免疫吸着），脱感作療法（副腎皮質ホルモン剤，代謝拮抗剤，カルシニューリン阻害剤等による免疫抑制療法），脾摘又は本薬投与及び抗凝固療法を中心とした治療戦略が採用されてきた [20]。

過去には本薬投与の代わりに B 細胞の成熟の場である脾摘をすることで，新たな抗ドナーABO 血液型抗体及び／又は de novo の抗 ABO 式組織型抗体の産生を抑制してきたが，脾摘はそれ自体がレシピエントに傷害を与え，脾臓を喪失することにより易感染性になるという報告もあり [21]，最近はほとんどの患者に対して脾摘の代わりに B 細胞傷害作用を有する本薬が投与されている。

現在の ABO 血液型不適合腎移植の治療戦略は，超急性拒絶反応と急性 AMR の発生時期に関する疫学研究，及び ABO 式血液型抗原と ABO 式組織型抗原の相違に関する研究に基づいており，ABO-I KT 及び ABO-I LT の移植前に本薬を投与する目的は，移植臓器をレシピエントの体内に移植した際に，移植臓器の血管内皮細胞に発現する ABO 式組織型抗原に対する抗 A 抗 B 組織型抗体の de novo 産生を抑制することで，抗 A 抗 B 抗体に関連する AMR を抑制することにある。

超急性拒絶反応と急性 AMR の発生時期に関する疫学研究結果に基づき，超急性拒絶反応が発生しない移植後 48 時間以内を「沈黙期間（Silent period）」，急性 AMR の好発期間である移植後 2～7 日を「臨界期間（Critical period）」，及び移植 2 週間以降に免疫学的順応（Accommodation）が誘導され急性 AMR が発生しない「安定期間（Stable period）」が定義され，臨界期間において拒絶反応を抑制できれば免疫学的順応が誘導され，その後，腎機能は安定することが示唆された [22]。

免疫学的順応（Accommodation）は「移植臓器の血管内皮細胞の表面に ABO 抗原があり，レシピエントの血液にそれに対する抗 A 抗 B 抗体があるにもかかわらず，抗原抗体反応，すなわち急性 AMR が発生しない状態」と定義されている [22) 23) 24) 25)]。

その後，ABO 式血液型抗原と ABO 式組織型抗原の相違に関する研究において [26]，ABO 式血液型抗原と ABO 式組織型抗原の結合蛋白が異なっており，抗原構造や抗原性の違いが示唆され，抗 A 抗 B 自然抗体は赤血球表面の ABO 式血液型抗原に親和性を示し抗原抗体反応により溶血を起こすが，血管内皮細胞表面の ABO 式組織型抗原には親和性がないため抗原抗体反応は起こらないと考えられるようになり，経時的移植腎生検における傍尿細管血管に対する C4d 沈着に関する検討では [27]，抗 A 抗 B 自然抗体が血管内皮細胞表面の ABO 式組織型抗原と反応していないことが示されている。これは，ABO-I KT において，移植後 48 時間以内に超急性拒絶反応が発生しないこと及び移植後 2～7 日目に急性 AMR の好発期間が認められることと関連があり，移植腎の ABO 式組織型抗原によりレシピエントが感作され，ABO 式組織型抗原に対する de novo 抗体が産生されることで抗原抗体反応を起こし，急性 AMR が発生する時期と一致する。

以上より，現在の ABO-I KT では，移植後，血管内皮細胞の ABO 式組織型抗原に対する de novo 抗体産生の抑制が最も重要とされている[20) 22) 24) 27)]。なお，免疫学的順応の誘導メカニズムについては現時点で明らかになっていない。

本薬は，抗体産生細胞に分化する B 細胞の表面に発現している CD20 抗原に特異的に結合し，B 細胞を傷害し，一時的に体内の B 細胞を枯渇状態にする。移植時にレシピエント体内の B 細胞が枯渇状態であれば，抗 A 抗 B 組織型抗体の de novo 産生を抑制し，抗 A 抗 B 抗体に関連する AMR の抑制が期待できる。

ABO-I 移植における AMR 発生の機序は，主に ABO-I KT において明らかにされてきた。移植される臓器が異なる場合でも，移植後の AMR を抑制する必要性は変わらないこと，AMR 発生の機序は ABO 式組織型抗原と de novo 抗体産生であること，本薬の薬理作用は B 細胞の特異的な傷害であり移植される臓器に影響を受けないことから，ABO-I LT においても，ABO-I KT と同様の AMR 発生の機序に基づき本薬が投与されており，抗 A 抗 B 組織型抗体の de novo 産生を抑制し，抗 A 抗 B 抗体に関連する AMR の抑制が期待できると考える。

なお，ABO-I LT では ABO-I KT と同様に，移植前後に副腎皮質ホルモン剤，代謝拮抗薬及びカルシニューリン阻害剤による免疫抑制療法が行われ，移植前に血漿交換や二重膜濾過血漿交換による血液浄化療法が行われる[28) 29)]。また，ABO-I LT における脾摘は，AMR の防止以外に，脾機能亢進症・血小板減少の治療，small-for-size syndrome への対策，C 型肝炎の場合は移植後のインターフェロン治療の実施を見込み，多くの患者で脾摘が行われる[30)]。移植後には局所の播種性血管内凝固症候群（DIC）の制御のため，副腎皮質ホルモン剤，プロスタグランジン $E_1$ 及びガベキサートメシル酸塩等を門脈又は肝動脈から持続的に投与する持続注入療法（門注療法，肝動脈注入療法）が行われる場合もある。

また，ABO-I LT における拒絶反応は，放射線学的所見および病理学的所見に基づき診断されている[28)]。AMR の放射線学的診断は肝壊死および肝内胆道合併症（IHBC）で判定されており[31) 32)]，肝壊死はコンピューター断層撮影による広範な壊死，IHBC は肝内胆管硬化像を伴う難治性の胆道炎と定義されている。病理学的診断は，移植術後臨床検査において肝酵素の上昇を認め，移植臓器の生検を実施し，C4d の沈着あるいは門脈領域浮腫・壊死（periportal edema and necrosis, PEN）を認めた場合臨床的 AMR と診断している[33) 34)]。

### 1.5.2.3　ABO 血液型不適合移植における脱感作療法と免疫抑制療法について

1970 年代以前，ABO-I 移植は，レシピエントの血液中にドナー血液型に対する抗体（抗 A 抗 B 血液型抗体）が存在するため，抗原抗体反応による急性拒絶反応をきたし，移植臓器が早期に廃絶してしまうため，禁忌とされてきた。

ABO-I 移植では，レシピエントの体内に存在している抗 A 抗 B 血液型抗体の除去と，抗 A 抗 B 血液型抗体を産生している抗体産生細胞（形質細胞）の抑制，及び移植した臓器の免疫学的刺激により急激に抗体産生細胞へと成熟する B 細胞の除去を効果的に行うことで，移植臓器が長期間生着すると考えられ，抗 A 抗 B 抗体の除去は移植前の血漿交換（plasma exchange，plasmapheresis 又は double filtration plasmapheresis，以下，PE，PP 又は DFPP）あるいは特異的免疫吸着（immunoadsorption，以下，IA）等により可能であり，また抗体産生細胞と B 細胞の抑制は，免疫抑制剤の使用と，B 細胞の成熟の場である脾臓を摘出することにより可能であった。

1985 年に，移植前の PE 又は PP と脾摘を併用し，ABO-I KT を成功させた事例が報告され[35)]，1980 年代後半以降，本法による ABO-I KT が実施されるようになった[36)]。

しかしながら，脾摘はそれ自体が生体侵襲となり，レシピエントが易感染性になる可能性もあるため[21]，脾摘に代わる手段として B 細胞傷害作用のある本薬の使用が検討された。

本薬は，抗 CD20 モノクローナル抗体であり，B 細胞表面に発現している CD20 抗原に結合し，CDC や ADCC により B 細胞を傷害し，B 細胞を枯渇状態にする。CD20 は pro-B 細胞及び形質細胞を除くほとんど全ての B 細胞表面に発現しており，本薬投与により一時的に B 細胞が枯渇状態となるが，幹細胞や pro-B 細胞から正常な B 細胞が新たに分化誘導され正常な B 細胞が回復する。本薬の B 細胞傷害作用により，移植時に B 細胞を枯渇状態とすることで，B 細胞が関連する AMR を抑制することができると考えられた。

日本においては，2002 年に澤田らが DFPP 及び脾摘からなる脱感作療法に本薬を併用し，ABO-I KT に成功したことを報告した[37]。また，齋藤らは本薬の使用により脾摘を回避した ABO-I KT を実施し，良好な成績を得たことを 2006 年に報告した[38]。海外においては，2003 年に Tyden らが脾摘を行わず，本薬と IA を併用した抗体除去により，ABO-I KT を成功させたことを報告した[39]。

このような状況より，2000 年代半ばから，脾摘に代えて B 細胞枯渇作用のある本薬を投与する ABO-I KT が実施されてきた[6]。現在では，移植前の脱感作療法において，ほぼ全例に対して本薬を併用する ABO-I KT が実施されている（公表文献[5,6]より推定される本薬の使用割合 94.4%）。

ABO-I KT に関する調査結果によると[6]，2001 年以降から 2012 年 12 月末までに 1,985 例の ABO-I KT が実施されており，そのうち本薬が使用された 1,203 例のうち 1,147 例（95%）では脾摘が実施されていない。また，各医療機関で実施された本薬使用により脾摘を回避した ABO-I KT の成績が公表されており，ABO 血液型適合（以下，ABO-C）腎移植と遜色がない成績が認められ，本薬の有用性が報告されている。

ABO-I LT においては，1980 年代後半から 1990 年代前半に ABO-I 移植の臨床試験が行われたが，重度の急性拒絶反応が高率に発生し，肝壊死，肝動脈血栓症，難治性胆管合併症などを併発し，術後経過がきわめて不良であることが明らかにされた[40,41,42]。ABO-I LT の病理学的所見として，類洞内皮や小動脈内皮に抗体の沈着と肝実質の出血性壊死などを認め，この現象は single organ DIC とされた[40]。また，生体肝移植における AMR には術後 1～2 週間で発現し 1 ヵ月以内に肝壊死に至る肝壊死型と，術後 2～3 ヵ月で発現し肝内胆管の広峡不整をきたし胆管炎を繰り返しながら肝不全に至る肝内胆管炎型の 2 つに分類されることが示された[32]。これらについては，血液型抗原に対する抗体産生能が未熟な 1 歳以下の小児では認められず，1 歳以上から肝内胆管炎が，8 歳以上から肝壊死が認められ，レシピエントの反応性の違いが移植後の生存率に反映され，年齢が高くなると生存率が低下する傾向にあった[43]。

日本において，Single organ DIC を制御するため，移植前の血漿交換，移植前から移植後の免疫抑制剤の全身投与及び移植時の脾摘に併せ，プロスタグランジン $E_1$，メチルプレドニゾロン及びメシル酸ガベキサートを経門脈的に移植肝へ投与する門注療法が報告され[44]，成人 ABO-I LT 患者の 5 年生存率が 20%台から 55%前後まで改善された[43]。その後，門注療法の成績改善を目的に，移植前の血漿交換，移植時の脾摘及び移植後の免疫抑制剤全身投与に併せ，肝動脈にプロスタグランジン $E_1$ と副腎皮質ホルモン剤を注入する肝動脈注入療法が開発された。門脈注入療法と肝動脈注入療法の患者生存率は同等であり，有意差は認められていない[45]。

ABO-I LT において，血漿交換と脾摘のみで超急性拒絶反応の発現リスクが排除されなかったことから，移植の成功率を高めるため本薬が併用され，移植 30 ヵ月後の肝機能が正常であったことが 2003 年に報告され[46]，2005 年に日本における ABO-I LT に対する本薬の使用について報告された[47,48]。日本においては，ABO-I LT に関する調査が毎年実施されており[4,29]，2001 年から 2011 年 12 月までに ABO-I LT が実施された 381 例中 259 例

に対して本薬が投与されたことが報告され [29)]，本薬が投与された症例では，本薬が投与されていない症例と比較し，AMR の発現率が有意に低く，生存率は有意に高いことが確認され，また，併用される治療の種類（持続注入，脾摘，抗リンパ球抗体，静注免疫グロブリン）による生存率及び AMR の発現率に有意差がないことが報告されている。

## 1.5.3 開発の経緯

本薬の ABO-I 移植に対する開発は，医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬に係わる開発要望の第 1 回公募において，日本移植者協議会より，本薬の ABO-I 移植における液性拒絶反応（抗体関連型拒絶反応）の抑制が要望され，その後，未承認薬・適応外薬検討会議での審議の結果，医療上の必要性が高いと判断されたことにより開始した。

平成 22 年 12 月 13 日付医政研発 1213 第 1 号・薬食審査発 1213 第 1 号「未承認薬・適応外薬の開発要請について」に基づき，本薬の「ABO 血液型不適合の腎移植における液性拒絶反応（抗体関連型拒絶反応）の抑制」に対する開発要請が発出された。当初，公知申請の可能性を検討したが，国内外の研究報告及び症例報告における本薬の用法・用量は一定せず，海外においても当該適応は承認されていないこと等から，臨床試験の必要性があり，臨床試験の実施の可能性が最も高いと考えられた ABO-I KT について，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品医療機器総合機構（以下，機構）と医薬品[redacted]相談[redacted]を行い，IDEC-C2B8-T1 試験を[redacted]年[redacted]月より開始した。[redacted]年[redacted]月に 1 例目が登録され，[redacted]年[redacted]月に最終観察が行われた。

IDEC-C2B8-T1 試験では，当初治験期間を 2 年間，登録期間を 1 年間としていたが，症例登録が予想より進まなかったことから，治験期間を[redacted]ヵ月間，登録期間を[redacted]ヵ月間延長した。あわせて，被験者の安全性等に対する影響が軽微であると考えられた選択・除外基準について改訂し，症例登録の促進を図った。

被験者の登録期限とした[redacted]年[redacted]月までに 20 例が登録され，当初計画した症例数の「23 症例[redacted]を目標[redacted]」を達成できなかったが，[redacted]を行う重要性を考慮し登録を完了した。

ABO-I LT に関しては，医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の第 2 回開発要望募集及び第 3 回開発要望募集に開発要望が提出されたが，海外における移植数は死体又は脳死肝移植が多く [3)]，ABO-I LT の必要性が日本と比較して低いため開発計画はなく，また，海外では ABO-I LT に関する標準的治療法の確立の必要性がないことからガイドラインは整備されておらず，医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討対象外となった。

ABO-I LT での本薬の使用目的は，移植前にレシピエントの B 細胞を枯渇させ，移植臓器中の ABO 式組織型抗原に対する de novo 抗体産生を抑制し AMR を抑制することで，移植臓器の生着率及び患者の生存率を向上させることにあるため，ABO-I KT と異なるものではなく，ABO-I KT を対象とした IDEC-C2B8-T1 試験で，本薬の有効性及び安全性が認められた場合には，ABO-I LT においても有効性及び安全性が期待できると考えられた。なお，ABO-I LT では，ABO-I KT と比較し対象患者数が少なく，また脱感作療法として本薬を投与する場合，患者の状態により投与日が変更となる場合が多く，画一的な治験実施計画書の下で治療を行うことが難しく，治験実施は困難と考えられた。また，ABO-I 移植については，日本国内の実施例に関する後方視解析が定期的に行われており，2013 年の実施例についても詳細な成績が報告 [28)]されていることから，国内の使用実態に基づき，ABO-I LT における本薬の用法・用量の設定が可能でり，有効性及び安全性データから本薬の有用性の主張が可能であると考えられた。

なお，心臓，肺，膵臓及び小腸等の臓器についても，本薬の作用機序から ABO-I 移植時の AMR 抑制を目的とする投与が可能であると考えられたが，これらの臓器を対象とした本薬の有効性及び安全性に関する報告が極めて限定的であり入手が困難であったこと，

また一定のエビデンスに基づき設定された用法・用量がないこと，さらに現時点では移植の実態と必要性が明らかでないことから本申請には含めなかった。

以上より, IDEC-C2B8-T1 試験結果, 国内外における報告に基づき, ABO-I KT 及び ABO-I LT 時の AMR 抑制に関する効能・効果及び用法・用量を追加するための一変申請を行うこととした。

本薬の ABO-I KT 及び ABO-I LT における AMR 抑制に対する開発の経緯図を図 1.5.3-1 に示す。

**図 1.5.3-1　ABO 血液型不適合腎移植及び ABO 血液型不適合肝移植における抗体関連型拒絶反応に対する移植前投与に関する開発の経緯図***



### 1.5.4 申請製剤について

本効能・効果及び用法・用量の追加に係る一変申請のために実施された治験において使用したリツキシマブは，市販品と同一製剤であり，本薬の品質，規格及び試験方法についての変更はない。

### 1.5.5 製剤開発及び品質に関する開発の経緯

本効能・効果及び用法・用量の追加に係る一変申請に際し，本薬の品質，規格及び試験方法に変更はない。

### 1.5.6 非臨床試験に関する開発の経緯

本効能・効果及び用法・用量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。

## 1.5.7 臨床試験に関する開発の経緯

### 1.5.7.1 海外臨床試験

本効能・効果及び用法・用量の追加に係る一変申請に際し，新たな海外臨床試験は実施していない。

### 1.5.7.2 海外における承認

現在，海外のいずれの国においても ABO-I 移植時の AMR 抑制を目的とした本薬投与の承認は取得されていない。

### 1.5.7.3 本邦における臨床開発

平成 22 年 12 月 13 日付厚生労働省医政局研究開発振興課長，厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「未承認薬・適応外薬の開発の要請について」（医政研発 1213 第 1 号，薬食審査発 1213 第 1 号）により，リツキシマブ（遺伝子組換え）の「ABO 血液型不適合の腎移植における液性拒絶反応の抑制」に対する開発要請が発出された。この開発要請に対して，[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施した機構との医薬品[redacted]相談を経て IDEC-C2B8-T1 試験を実施し，ABO-I KT における本薬の AMR 抑制に対する有効性と安全性を確認した。

なお，ABO 血液型不適合肝移植については，国内外の使用実態に基づき有効性及び安全性等についてまとめ，新たな臨床試験は実施していない。

### 1.5.7.4 国内第 I 相試験

本効能・効果及び用法・用量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。

### 1.5.7.5 国内第 II 相試験

本効能・効果及び用法・用量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。

### 1.5.7.6 国内第 III 相試験

本効能・効果及び用法・用量の追加に係る一変申請に際し，新たな第 III 相試験は実施していない。

機構との医薬品[redacted]相談結果に基づき，ABO 血液型不適合生体腎移植予定患者を対象とした，単一アーム，オープンラベル，多施設共同の国内一般臨床試験として IDEC-C2B8-T1 試験を実施した。

### 1.5.7.6.1　IDEC-C2B8-T1 試験の結果

IDEC-C2B8-T1 試験に登録された 20 例のうち，本薬を 1 回以上投与し，腎移植を行った症例 18 例（FAS 解析対象集団）を対象とした解析（以下，FAS 解析），及び，治験実施計画書に規定した 2 回投与を実施し，移植前の抗 A 抗 B 抗体価が規定以下であった適格症例 17 例（PPS 解析対象集団）を対象とした解析（以下，PPS 解析）を行った。

主要評価項目である，腎移植日から起算して移植 4 週後までの抗 A 抗 B 血液型抗体に起因する AMR の無発現率は PPS 解析が 100%，FAS 解析も 100%であり，あらかじめ設定した AMR の発現率 20%（95%信頼区間 5.73～43.7）を超えなかった。なお，1 例において移植 2 日後に拒絶反応の徴候を認め，移植 7 日後の腎生検にて AMR が認められたが，抗 HLA 抗体（ドナー特異的抗体，以下，DSA）に起因するものであり，抗 A 抗 B 血液型抗体に起因するものではなかった。また，別の 1 例において，移植 6 週後に拒絶反応の疑いが認められ，ステロイドパルス療法を行ったが，最終的には拒絶反応ではないと判断された。

副次的評価項目については，FAS 解析の 18 例において，移植 24 週後及び移植 48 週後の腎臓の生着率と被験者の生存率は，いずれも 100%であった。移植 24 週後及び移植 48 週後の拒絶反応無発現率は，DSA による拒絶反応が移植 2 日後に 1 例に認められたため，いずれも 94.4%であった。PPS 解析の 17 例についても同様の結果であり，移植 24 週後及び移植 48 週後の腎生着率及び生存率はいずれも 100%，拒絶反応無発現率は 94.1%であった。IDEC-C2B8-T1 試験の成績を文献報告に基づく歴史的対照で比較が可能な 1 年生存率，1 年腎生着率（IDEC-C2B8-T1 試験の移植 48 週後）及び 6 ヵ月時点（IDEC-C2B8-T1 試験の移植 24 週後）の拒絶反応発現率（拒絶反応無発現率）について比較・検討する時，IDEC-C2B8-T1 試験の 1 年生存率，1 年腎生着率及び 6 ヵ月時点の拒絶反応発現率は歴史的対照の成績と比較して遜色なかった。

末梢血 B 細胞数は本薬初回投与後枯渇状態となり，その後低値を維持し，移植 48 週後に回復する傾向が認められた。

末梢血中の本薬濃度は，移植 14 日前の第 1 回目投与から移植 1 日前の第 2 回目投与にかけて上昇し，移植 4 週後には低下した。移植 24 週後まで血中に本薬が確認されたが，移植 48 週後には消失した。また，末梢血中からの本薬の消失に伴い，B 細胞が回復する傾向が認められた。IDEC-C2B8-T1 試験で本薬を投与した 20 例で，HACA 産生は確認されなかった。

安全性について，死亡例は認めず，未知の有害事象は 1 件（移植腎機能障害，grade 4）認められたが，腎移植に特異的な有害事象と考えられ，本薬との関連性はないと判定された。IDEC-C2B8-T1 試験において忍容性が認められた。

### 1.5.7.6.2　治験相談の内容

1) 医薬品[redacted]相談

治験計画の立案に際し，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品[redacted]相談を実施し，指導・助言を得たうえで国内一般臨床試験（IDEC-C2B8-T1 試験）を計画した。

機構の見解の概略について以下に示す。

[redacted]



## 1.5.8　その他の疾患に対する臨床試験実施状況及び計画

本薬について，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 1.5.8-1）。

**表 1.5.8-1　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] | | |
| 再発及び難治性の血栓性血小板減少性紫斑病 | 2014 年 1 月～2015 年 1 月（医師主導治験） | 治験終了 [redacted] |
| [redacted] | | |

## 1.5.9 希少疾病用医薬品指定

本薬について，希少疾病用医薬品指定状況を以下に示す（表 1.5.9-1）。

**表 1.5.9-1　本薬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 |
| 2014 年 8 月 21 日 | （26 薬）第 343 号 | 後天性血栓性血小板減少性紫斑病 |
| 2015 年 5 月 25 日 | （27 薬）第 361 号 | 下記の ABO 血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制<br>腎移植、肝移植 |

## 1.5.10　ABO 血液型不適合腎移植及び ABO 血液型不適合肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に対する本薬の臨床的意義

### 1.5.10.1 有効性

ABO-I KT を対象とした IDEC-C2B8-T1 試験において, 本薬 375 mg/m$^2$/回を移植 14 日前及び 1 日前に投与した場合，抗血液型抗体（抗 A 抗 B 血液型抗体）による AMR の抑制効果が認められ, また ABO-I KT において本薬を投与した文献報告から本薬の有効性が認められている。

ABO-I LT について，日本の使用実態調査で本薬を投与した場合の有効性が認められており，また，ABO-I LT において本薬を投与した文献報告から本薬の有効性が認められている。

### 1.5.10.2 安全性

ABO-I KT を対象とした IDEC-C2B8-T1 試験において, 本薬 375 mg/m$^2$/回を移植 14 日前及び 1 日前に投与した場合の忍容性が認められており, また ABO-I KT において本薬を投与した文献報告からも本薬の忍容性が認められている。

ABO-I LT について，日本の使用実態調査で本薬を投与した場合の忍容性が認められており，また，ABO-I LT において本薬を投与した文献報告からも本薬の忍容性が認められている。

### 1.5.10.3 臨床的意義

ABO-I KT ではレシピエントとドナーの血液型が異なり，ドナーからレシピエントに血液型糖鎖抗原が持ち込まれるため，移植後，血管内皮細胞の ABO 式組織型抗原に対する de novo 抗体産生の抑制が最も重要である。

本薬は，CD20 抗原に特異的に結合して B 細胞を傷害することで，一時的に体内の B 細胞を枯渇状態にするため，移植時にレシピエント体内の B 細胞を枯渇状態にすることにより，抗 A 抗 B 組織型抗原に対する抗体の de novo 産生を抑制し，抗 A 抗 B 抗体に関連する AMR の抑制が期待できる。

国内で実施した ABO-I KT を対象とした IDEC-C2B8-T1 試験において，抗 A 抗 B 血液型抗体による AMR の抑制が認められ，また ABO-I KT において本薬を投与した文献報告から本薬の有効性及び忍容性が認められている。

ABO-I LT では，日本の使用実態調査で本薬を投与した場合の有効性及び安全性が認められており，さらに，ABO-I LT において本薬を投与した文献報告から本薬の有効性及び忍容性が認められている。

死体あるいは脳死からの移植数が極めて少ない日本の移植医療においては, ABO-I 移植において B 細胞を特異的に傷害し, 一旦発現すると治療が困難な AMR を抑制することは, 臨床的な意義が大きいと考える。

## 1.5.11 参考文献

1) Roche. Periodic Benefit-Risk Evaluation Report / Periodic Safety Update Report No. 1058003, 2015.
2) 日本移植学会. 日本移植学会倫理指針. http://www.asas.or.jp/jst/pdf/info_20120920.pdf
3) 日本移植学会編　臓器移植ファクトブック 2014, http://www.asas.or.jp/jst/pdf/factbook/factbook2014.pdf
4) 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. 移植. 2014; 49: 261-274.
5) 齋藤和英, 高橋公太. 日本における ABO 血液型不適合腎移植の統計 2012. 高橋公太・田中紘一編集 ABO 血液型不適合移植の新戦略-2013-, 日本医学館(東京), 2013, pp3-18.
6) 齋藤和英, 高橋公太. わが国における ABO 血液型不適合腎移植の統計調査 2013. 今日の移植 2014; 27: 124-136.
7) Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: kidney. Am J Transplant 2015; 15 Suppl 2: 1-34.
8) Kim WR, Lake JR, Smith JM, et al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: liver. Am J Transplant 2015; 15 Suppl 2: 1-28.
9) 江川裕人. 日本における ABO 血液型不適合肝移植の統計 2012. 高橋公太・田中紘一編集 ABO 血液型不適合移植の新戦略-2013-, 日本医学館(東京), 2013, pp19-29.
10) 腎不全治療における移植. 福井次矢, 黒川清監修 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(東京), 2013, pp2016-2022.
11) 拒絶反応の分類-臨床分類, 病理分類. 高橋公太編 腎移植のすべて, 株式会社メジカルビュー社（東京), 2009, pp254-255.
12) Haas M, Sis B, Racusen LC, et al. Banff 2013 meeting report: inclusion of C4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. Am J Transplant 2014; 14(2): 272-283.
13) ステロイド. 高橋公太編 腎移植のすべて, 株式会社メジカルビュー社（東京), 2009, pp268-270.
14) カルシニューリン阻害薬（CNI）: シクロスポリン（CYA）. 高橋公太編 腎移植のすべて, 株式会社メジカルビュー社（東京), 2009, pp277-280.
15) カルシニューリン阻害薬（CNI）: タクロリムス（FK506）. 高橋公太編 腎移植のすべて, 株式会社メジカルビュー社（東京), 2009, pp281-284.
16) 代謝拮抗薬 : アザチオプリン（AZ）. 高橋公太編 腎移植のすべて, 株式会社メジカルビュー社（東京), 2009, pp271-272.
17) 代謝拮抗薬: ミゾリビン（MZ）. 高橋公太編 腎移植のすべて, 株式会社メジカルビュー社（東京), 2009, pp273-274.
18) 代謝拮抗薬 : ミコフェノール酸モフェチル（MMF）. 高橋公太編 腎移植のすべて, 株式会社メジカルビュー社（東京), 2009, pp275-276.
19) モノクローナル抗体 : バシリキシマブ（CD25）. 高橋公太編 腎移植のすべて, 株式会社メジカルビュー社（東京), 2009, pp289-290.
20) 生体腎移植における ABO 血液型一致, 不一致, 不適合. 高橋公太編 腎移植のすべて, 株式会社メジカルビュー社（東京), 2009, pp227-231.
21) Kyaw MH, Holmes EM, Toolis F, et al. Evaluation of severe infection and survival after splenectomy. American Journal of Medicine 2006; 119: 276.e1-276.e7.
22) Takahashi K, Saito K. ABO-incompatible kidney transplantation. Transplant Rev 2013; 27(1): 1-8.
23) Takahashi K, Saito K, Takahara S et al. Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan. Am J Transplant 2004; 4: 1089-1096.

24) Takahashi K. ABO-incompatible kidney transplantation – Overcoming hyperacute rejection and establishing clinical strategies. Elsevier, Amsterdam, 2013, pp1-40.
25) Takahashi K. A new concept of accommodation in ABO-incompatible kidney transplantation. Clin Transplant 2005; 19 Suppl 14: 76-85.
26) Tasaki M, Yoshida Y, Miyamoto M, et al. Identification and characterization of major proteins carrying ABO blood group antigens in the human kidney. Transplantation 2009; 87(8): 1125-1133.
27) Takahashi K, Saito K, Nakagawa Y, et al. Mechanism of acute antibody-mediated rejection in ABO-incompatible kidney transplantation: which anti-A/anti-B antibodies are responsible, natural or de novo? Transplantation 2010; 89(5): 635-637.
28) 江川裕人, 尾形哲, 山本雅一, 他. Rituximab 投与 ABO 血液型不適合生体肝移植における安全性と有効性に関する後方視的調査研究. 移植 2015; 50(1): 62-77.
29) Egawa H, Teramukai S, Haga H, et al. Impact of rituximab desensitization on blood-type-incompatible adult living donor liver transplantation: a Japanese multicenter study. Am J Transplant 2014; 14(1): 102-114.
30) 尾池文隆, 江川裕人, 小倉靖弘, 他. 京都大学における ABO 血液型不適合肝移植の経験と今後の展望. 高橋公太・田中紘一編集 ABO 血液型不適合移植の新戦略-2010-, 日本医学館(東京), 2010, pp52-59.
31) Egawa H, Teramukai S, Haga H, et al. Present status of ABO-incompatible living donor liver transplantation in Japan. Hepatology 2008; 47: 143-152.
32) Egawa H, Oike F, Buhler L, et al. Impact of recipient age on outcome of ABO-incompatible living-donor liver transplantation. Transplantation 2004; 77: 403-411.
33) Haga H, Egawa H, Shirase T, et al. Periportal edema and necrosis as diagnostic histological features of early humoral rejection in ABO-incompatible liver transplantation. Liver Transpl 2004; 10: 16-27.
34) Haga H, Egawa H, Fujimoto Y, et al. Acute humoral rejection and C4d immunostaining in ABO blood type-incompatible liver transplantation. Liver Transpl 2006; 12: 457-464.
35) Alexandre GPJ, Squifflet JP, De Bruyere M et al. Splenectomy as a prerequisite for successful human ABO-incompatible renal transplantation. Transplant proc 1985; 17: 138-143.
36) Alexandre GPJ, Squifflet JP, De Bruyere M et al. Present experiences in a series of 26 ABO-incompatible living donor renal allografts. Transplant. Proc 1987; 19(6): 4538-4542.
37) Sawada T, Fuchinoue S, Teraoka S. Successful A1-to-O ABO-incompatible kidney transplantation after a preconditioning regimen consisting of anti-CD20 monoclonal antibody infusions, splenectomy, and double-filtration plasmapheresis. Transplantation 2002; 74(9): 1207-1210.
38) Saito K, Nakagawa Y, Suwa M et al. Pinpoint targeted immunosuppression: anti-CD20/MMF desensitization with anti-CD25 in successful ABO-incompatible kidney transplantation without splenectomy. Xenotransplantation 2006; 13(2): 111-117.
39) Tyden G, Kumlien G, Fehrman I. Successful ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. Transplantation 2003; 76(4): 730-731.
40) Demetris AJ, Jaffe R, Tzakis A, et al. Antibody-mediated rejection of human orthotopic liver allografts. A study of liver transplantation across ABO blood group barriers. Am J Pathol 1988; 132(3): 489-502.
41) Gugenheim J, Samuel D, Reynes M et al. Liver transplantation across ABO blood barriers. Lancet 1990; 336: 519-523.
42) Farges O, Kalil AN, Samuel D et al. The use of ABO-incompatible graft in liver transplantation: a life-saving procedure in highly selected patients. Transplantation 1995; 59: 1124-1133.

43) 田邉稔，星野健，渕本康史，他. ABO 血液型不適合生体肝移植：治療の変遷と今後の課題. 高橋公太・田中紘一編集 ABO 血液型不適合移植の新戦略-2010-，日本医学館(東京)，2010, pp40-46.
44) Tanabe M, Shimazu M, Wakabayashi G et al. Intraportal infusion therapy as a novel approach to adult ABO-incompatible liver transplantation. Transplantation 2002; 73: 1959-1961.
45) 江川裕人. ABO 血液型不適合肝移植の現状. 高橋公太・田中紘一編集 ABO 血液型不適合移植の新戦略-2010-,日本医学館 (東京), 2010, pp28-34.
46) Monteiro I, McLoughlin LM, Fisher A et al. Rituximab with plasmapheresis and splenectomy in ABO- incompatible liver transplantation. Transplantation 2003; 76: 1648-1649.
47) Usuda M, Fujimori K, Koyamada N et al. Successful use of anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for ABO-incompatible living related liver transplantation. Transplantation 2005; 79: 12-16.
48) Yoshizawa A, Sakamoto S, Ogawa K. New protocol of immunosuppression for liver transplantation across ABO barrier: the use of rituximab, hepatic arterial infusion, and preservation of spleen. Transplant Proc 2005; 37: 1718-1719.

# リツキサン注 10mg/mL

## （リツキシマブ（遺伝子組換え））

## ABO 血液型不適合移植における
## 抗体関連型拒絶反応の抑制

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

略語一覧

| 略語 | 英名 | 和名及び定義 |
|---|---|---|
| B-NHL | B-cell non-Hodgkin lymphoma | B 細胞性非ホジキンリンパ腫 |
| 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） |
| CHOP | cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (prednisolone) | シクロホスファミド水和物，ドキソルビシン塩酸塩，ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（プレドニゾロン） |
| CLL | chronic lymphocytic leukemia | 慢性リンパ性白血病 |
| CVP | cyclophosphamide, vincristine and prednisone (prednisolone) | シクロホスファミド水和物，ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（プレドニゾロン） |
| DLBCL | diffuse large B-cell lymphoma | びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 |
| EMA | European Medical Association | 欧州医薬品庁（2004 年 5 月以降） |
| EMEA | European Medicines Evaluation Agency | 欧州医薬品庁（2004 年 4 月以前） |
| FDA | Food and Drug Administration | 米国食品医薬品庁 |
| FL | follicular lymphoma | 濾胞性リンパ腫 |
| GPA | granulomatosis with polyangiitis | 多発血管炎性肉芽腫症 |
| MPA | microscopic polyangitis | 顕微鏡的多発血管炎 |
| RA | rheumatoid arthritis | 関節リウマチ |
| TNF | tumor necrosis factor | 腫瘍壊死因子 |
| WG | wegener's granulomatosis | ヴェゲナ肉芽腫症 |

# 目次

1.6　外国における使用状況等に関する資料 ..... 4
1.6.1　外国における状況 ..... 4
1.6.1.1　米国における使用状況 ..... 4
1.6.1.2　欧州における使用状況 ..... 4
1.6.1.3　世界各国における承認状況 ..... 5
1.6.2　米国添付文書 ..... 6
1.6.3　米国添付文書（和訳） ..... 7
1.6.4　欧州製品情報 ..... 8
1.6.5　欧州製品情報（和訳） ..... 9
1.6.6　企業中核データシート（CDS） ..... 10
1.6.7　企業中核データシート（CDS）（和訳） ..... 11
1.6.8　参考文献 ..... 12

# 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 社により共同でリツキシマブ（遺伝子組換え）（以下，本薬）の開発が進められた。1997 年 2 月に再発若しくは難治性の低悪性度または濾胞性CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫(B-cell non-Hodgkin lymphoma，以下，B-NHL）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（Food and Drug Administration, 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（diffuse large B-cell lymphoma，以下，DLBCL）に対して，シクロホスファミド水和物（以下，シクロホスファミド)，ドキソルビシン塩酸塩（以下，ドキソルビシン)，ビンクリスチン硫酸塩（以下，ビンクリスチン）及びプレドニゾンとの併用療法（以下 CHOP 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，本薬 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，シクロホスファミド，ビンクリスチン及びプレドニゾン（以下，CVP 療法）との併用による未治療の低悪性度又は濾胞性 CD20 陽性 B-NHL に対する寛解導入, 及び CVP 療法後の本薬投与について承認を取得している。2011 年 1 月には，未治療濾胞性リンパ腫患者（follicular lymphoma，以下，FL）に対し本薬と化学療法を併用した寛解導入で効果が認められた症例に対し, 本薬を 2 ヵ月ごとに最大 12 回投与する維持投与が承認され, 更に, 未治療の FL, 並びに DLBCL に対して，副腎皮質ホルモン剤を含む化学療法と本薬の併用療法で，第 1 サイクルに 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 サイクル以降に本薬を 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（chronic lymphocytic leukemia，以下，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薬投与が承認されている。CLL に対して本薬を投与する場合には，第 1 サイクルに 375 mg/m$^2$ を投与し，第 2 サイクル以降は，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腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor，以下，TNF）阻害剤の効果が不十分な中等度～高度の関節リウマチ（rheumatoid arthritis，以下，RA）患者へ，本薬 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〔wegener's granulomatosis，以下，WG，2012 年に疾患名を，granulomatosis with polyangiitis（多発血管炎性肉芽腫症，以下 GPA）に変更〕及び顕微鏡的多発血管炎（microscopic polyangitis，以下，MPA）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，本薬の開発，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，再発若しくは難治性の III～IV 期 FL 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 European Medicines Evaluation Agency，EMEA，現在の European Medical Association，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 DLBCL 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 FL への寛解導入療法が承認されている。2006 年 7 月には再発又は難治性の FL に対して，化学療法単独又は本薬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，本薬を 375 mg/m$^2$ を 3 ヵ月ごとに最大 8 回投与する維持投与が承認され，2008 年 1 月には未治療の FL 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薬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 FL 患者に対し，本薬と化学療法を併用した寛解導入療法で効果が認められた後の本薬維持投与について承認された。2014 年 3 月には，B-NHL に対して皮下注射用製剤が承認されている。

また，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難治性の 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 RA への適応拡大が 2006 年 7 月に承認され，2014 年 5 月には RA 患者に対する 120 分投与が認められている。

また，WG（GPA）及び MPA 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，[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点において，本薬が全世界で延べ 432 万人に投与されている。販売名は米国及び加国が Rituxan，日本がリツキサン，米国，加国，日本以外は MabThera であり，その他の 14 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)]。

本薬の承認国数は，125 ヵ国であり，適応症別の承認国数は以下のとおりである（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日現在)。

なお，ABO 血液型不適合移植に対して，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，ABO 血液型不適合移植に係る開発計画は確認できていない。

- B-NHL に対する適応を取得した国：116 ヵ国
- CLL に対する適応を取得した国：90 ヵ国
- RA に対する適応を取得した国：106 ヵ国
- WG（GPA）及び MPA，又は，ANCA 関連血管炎に対する適応を取得した国：72 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：9 ヵ国

## 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 Benefit-Risk Evaluation Report / Periodic Safety Update Report No. 1058003, 2015.

**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, SEVERE MUCOCUTANEOUS REACTIONS, HEPATITIS B VIRUS REACTIVATION and PROGRESSIVE MULTIFOCAL LEUKOENCEPHALOPATHY**
***See full prescribing information for complete boxed warning.***

- **Fatal infusion reactions within 24 hours of Rituxan infusion; approximately 80% of fatal reactions occurred with first infusion. Monitor patients and discontinue Rituxan infusion for severe reactions (5.1).**
- **Severe mucocutaneous reactions, some with fatal outcomes (5.2).**
- **Hepatitis B virus (HBV) reactivation, in some cases resulting in fulminant hepatitis, hepatic failure, and death (5.3).**
- **Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) resulting in death (5.4).**

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

| | |
|---|---|
| Boxed Warning | 9/2013 |
| Warnings and Precautions | 9/2013 |

**----------INDICATIONS AND USAGE----------**
Rituxan® (rituximab) 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.
- Rituxan should only be administered by a healthcare professional with appropriate medical support to manage severe infusion reactions that can be fatal if they occur.
- 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----------**
- Injection: 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, monitor renal function (5.5).
- Infections: Withhold Rituxan and institute appropriate anti-infective therapy (5.6).
- Cardiac arrhythmias and angina: Discontinue infusions in case of serious or life-threatening events (5.7).
- Bowel obstruction and perforation: Consider and evaluate for abdominal pain, vomiting, or related symptoms (5.9).
- Live virus vaccines: Do not administer live virus vaccines prior to or during Rituxan (5.10).
- Cytopenias: Monitor blood counts at regular intervals (5.11, 6.1).

----------ADVERSE REACTIONS----------
Most common adverse reactions in clinical trials were:
- NHL (≥25%): infusion reactions, fever, lymphopenia, chills, infection and asthenia (6.1).
- CLL (≥25%): infusion reactions and neutropenia (6.1).
- RA (≥10%): upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, urinary tract infection, and bronchitis (other important adverse reactions include infusion reactions, serious infections, and cardiovascular events) (6.2).
- GPA and MPA (≥15 %): infections, nausea, diarrhea, headache, muscle spasms, anemia, peripheral edema (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).
- 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: xx/2014**

**FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS***

**WARNING: FATAL INFUSION REACTIONS, SEVERE MUCOCUTANEOUS REACTIONS, HEPATITIS B VIRUS REACTIVATION 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® for treatment of NHL
- 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 Severe Mucocutaneous Reactions
- 5.3 Hepatitis B Virus (HBV) Reactivation
- 5.4 Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML)
- 5 5 Tumor Lysis Syndrome (TLS)
- 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

**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.

**FULL PRESCRIBING INFORMATION**

**WARNING: FATAL INFUSION REACTIONS, SEVERE MUCOCUTANEOUS REACTIONS, HEPATITIS B VIRUS REACTIVATION and PROGRESSIVE MULTIFOCAL LEUKOENCEPHALOPATHY**

**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. Monitor patients closely. Discontinue Rituxan infusion for severe reactions and provide medical treatment for Grade 3 or 4 infusion reactions [*see Warnings and Precautions (5.1), Adverse Reactions (6.1)*].**

**Severe Mucocutaneous Reactions**

**Severe, including fatal, mucocutaneous reactions can occur in patients receiving Rituxan [*see Warnings and Precautions (5.2), Adverse Reactions (6)*].**

**Hepatitis B Virus (HBV) Reactivation**

**HBV reactivation can occur in patients treated with Rituxan, in some cases resulting in fulminant hepatitis, hepatic failure, and death. Screen all patients for HBV infection before treatment initiation, and monitor patients during and after treatment with Rituxan. Discontinue Rituxan and concomitant medications in the event of HBV reactivation [*see Warnings and Precautions (5.3), Adverse Reactions (6)*].**

**Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML), including fatal PML, 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)*].
Rituxan should only be administered by a healthcare professional with appropriate medical support to manage severe infusion reactions that can be fatal if they occur [see *Warnings and Precautions (5.1)]*.

- **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 ≥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® for treatment of NHL

- 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 mg/mL 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.

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.

## 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection:

- 100 mg/10 mL in a single-use vial
- 500 mg/50 mL in a 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 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)*].

### 5.3 Hepatitis B Virus Reactivation

Hepatitis B virus (HBV) reactivation, in some cases resulting in fulminant hepatitis, hepatic failure and death, can occur in patients treated with drugs classified as CD20-directed cytolytic antibodies, including Rituxan. Cases have been reported in patients who are hepatitis B surface antigen (HBsAg) positive and also in patients who are HBsAg negative but are hepatitis B core antibody (anti-HBc) positive. Reactivation also has occurred in patients who appear to have resolved hepatitis B infection (i.e., HBsAg negative, anti-HBc positive and hepatitis B surface antibody [anti-HBs] positive).

HBV reactivation is defined as an abrupt increase in HBV replication manifesting as a rapid increase in serum HBV DNA level or detection of HBsAg in a person who was previously HBsAg negative and anti-HBc positive. Reactivation of HBV replication is often followed by hepatitis, i.e., increase in transaminase levels. In severe cases increase in bilirubin levels, liver failure, and death can occur.

Screen all patients for HBV infection by measuring HBsAg and anti-HBc before initiating treatment with Rituxan. For patients who show evidence of prior hepatitis B infection (HBsAg positive [regardless of antibody status] or HBsAg negative but anti-HBc positive), consult with physicians with expertise in managing hepatitis B regarding monitoring and consideration for HBV antiviral therapy before and/or during Rituxan treatment.

Monitor patients with evidence of current or prior HBV infection for clinical and laboratory signs of hepatitis or HBV reactivation during and for several months following Rituxan therapy. HBV reactivation has been reported up to 24 months following completion of Rituxan therapy.

In patients who develop reactivation of HBV while on Rituxan, immediately discontinue Rituxan and any concomitant chemotherapy, and institute appropriate treatment. Insufficient data exist regarding the safety of resuming Rituxan in patients who develop HBV reactivation. Resumption of Rituxan in patients whose HBV reactivation resolves should be discussed with physicians with expertise in managing hepatitis B. [*See Boxed Warning, Adverse Reactions (6)*]

**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 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 Warnings and Precautions (5.8), Adverse Reactions (6)*].

**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 (5.5)*].

**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. Evaluate if symptoms of obstruction such as abdominal pain or repeated vomiting occur. [*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)*]
- Mucocutaneous reactions [*see Warnings and Precautions (5.2)*]
- Hepatitis B reactivation with fulminant hepatitis [*see Warnings and Precautions (5.3)*]
- Progressive multifocal leukoencephalopathy [*see Warnings and Precautions (5.4)*]
- Tumor lysis syndrome [*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).

*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.

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.

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.

- 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

**Pregnancy Category C**

*Risk Summary*

There are no adequate and well-controlled studies of rituximab in pregnant women. Women of childbearing potential should use effective contraception while receiving Rituxan and for 12 months following treatment. Rituxan should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

*Human data*

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.

*Animal Data*

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 postcoitum (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.

### 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 of overdosage with Rituxan.

## 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 chloride (9 mg/mL), sodium citrate dihydrate (7.35 mg/mL), and Water for Injection. The pH is 6.5.

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

Rituximab is a monoclonal antibody that targets the CD20 antigen expressed on the surface of pre-B and mature B-lymphocytes. Upon binding to CD20, rituximab mediates B-cell lysis. Possible mechanisms of cell lysis include complement dependent cytotoxicity (CDC) and antibody dependent cell mediated cytotoxicity (ADCC). The antibody induced apoptosis in the DHL 4 human B cell lymphoma cell line.

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.

### 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.

# 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.

**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.

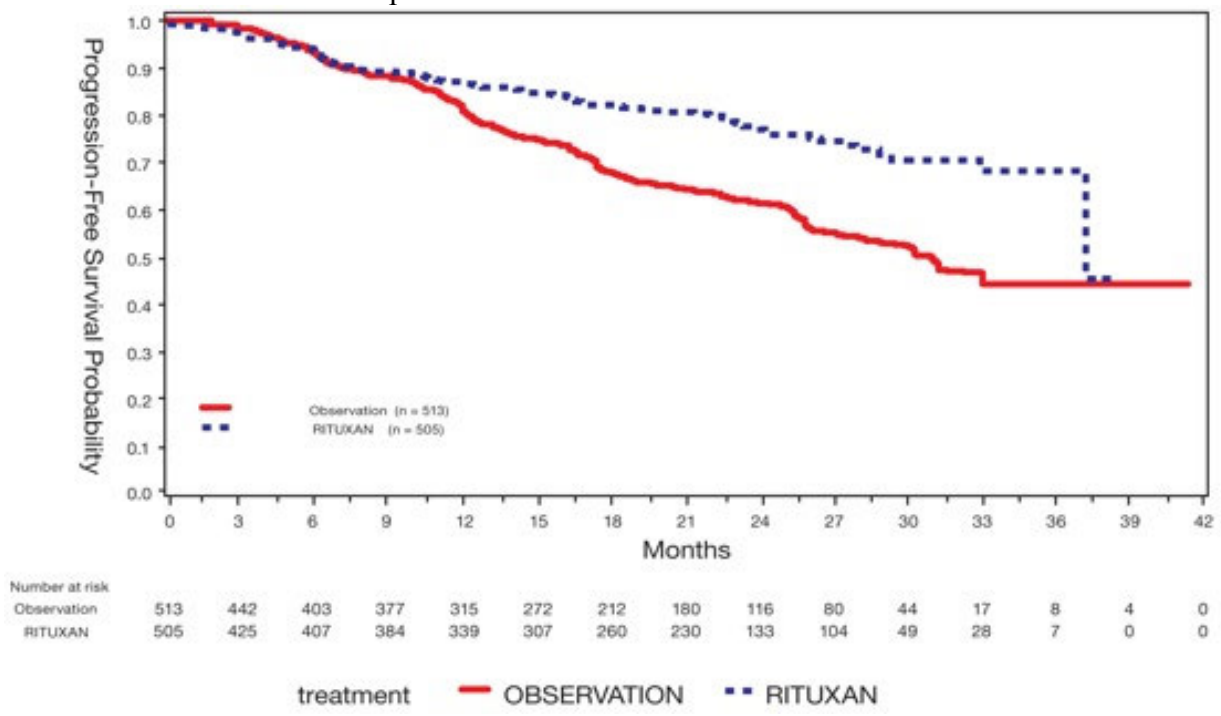
*Study 5*

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, 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.

**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 ≥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)

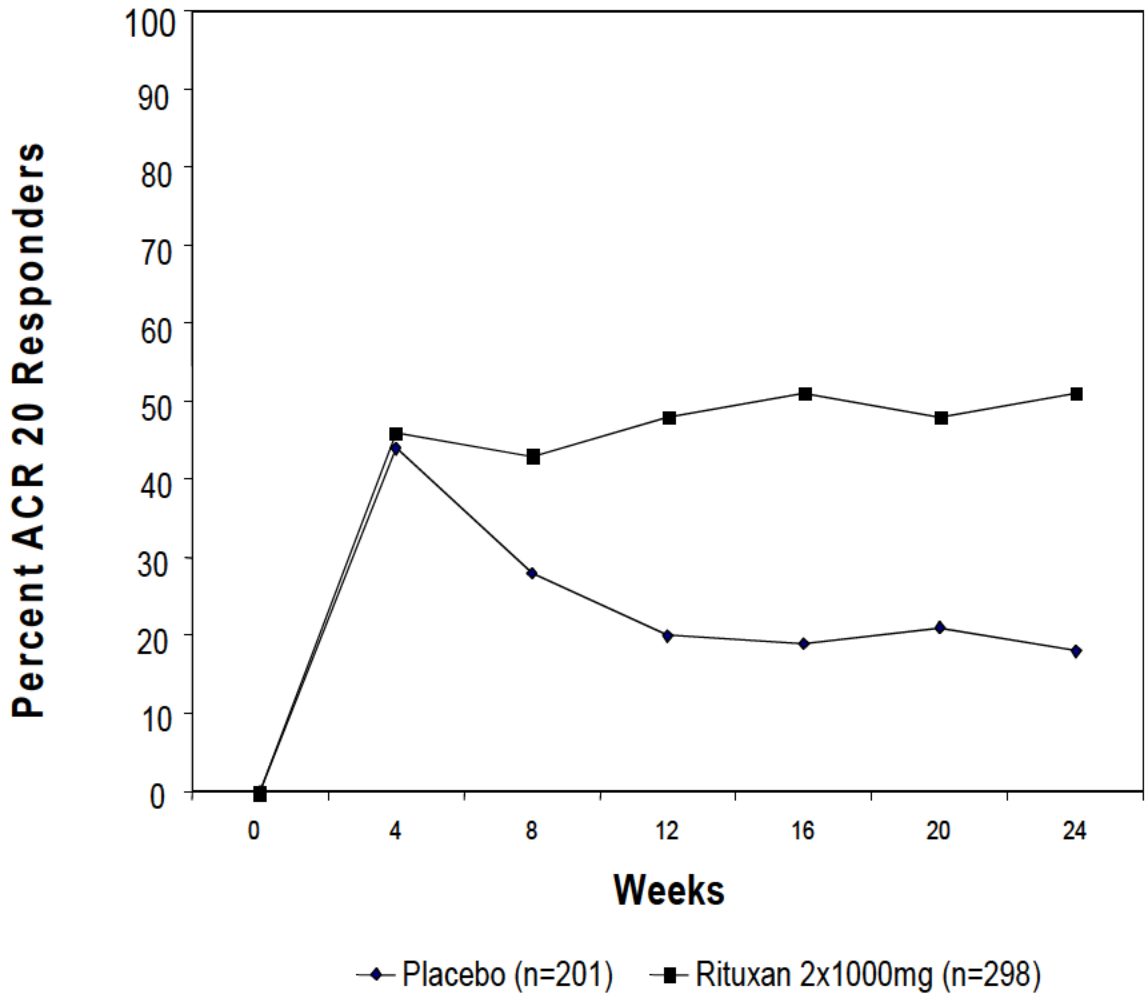
| Inadequate Response to TNF Antagonists | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Parameter (median) | Placebo + MTX (n = 201) | | Rituxan + MTX (n = 298) | |
| | Baseline | Wk 24 | Baseline | Wk 24 |
| Tender Joint Count | 31.0 | 27.0 | 33.0 | 13.0 |
| Swollen Joint Count | 20.0 | 19.0 | 21.0 | 9.5 |
| Physician 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/GPA of 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). Rituxan vials should be protected from direct sunlight. Do not freeze or shake.

## 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
US License Number 1048

Rituxan® is a registered trademark of Biogen Idec, Inc.
©2014 Biogen Idec, Inc. and Genentech, Inc.

**MEDICATION GUIDE**
**Rituxan® (ri-tuk-san)**
**(rituximab)**
**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:

- **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
- **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
- **Hepatitis B virus (HBV) reactivation.** Before Rituxan treatment, your doctor will do blood tests to check for HBV infection. 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 will monitor you for hepatitis B infection during and for several months after you stop receiving Rituxan.
- **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

See "**What are the 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 over-the-counter 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?”**

- **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.
- **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.

**What are the ingredients in Rituxan?**

Active ingredient: rituximab

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

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

Manufactured by:
Genentech, Inc.
A Member of the Roche Group
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080 4990
US License Number 1048

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

Revised: Month 2014

Rituxan® is a registered trademark of Biogen Idec, Inc.
©2014 Biogen Idec, Inc. and Genentech, Inc.

**MEDICATION GUIDE**
**Rituxan® (ri-tuk-san)**
**(rituximab)**
**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:

- **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
- **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
- **Hepatitis B virus (HBV) reactivation.** Before Rituxan treatment, your doctor will do blood tests to check for HBV infection. 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 will monitor you for hepatitis B infection during and for several months after you stop receiving Rituxan.
- **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

See "**What are the 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 over-the-counter 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?"**

- **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.
- **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.

**What are the ingredients in Rituxan?**

Active ingredient: rituximab

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

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

Manufactured by:
Genentech, Inc.
A Member of the Roche Group
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080 4990
US License Number 1048

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

Revised: Month 2014

Rituxan® is a registered trademark of Biogen Idec, Inc.
©2014 Biogen Idec, Inc. and Genentech, Inc.

処方情報全文

**警告：致死的な infusion reaction，重篤な皮膚粘膜反応，B 型肝炎再活性化，及び進行性多巣性白質脳症（PML）**

**Infusion reaction**

**リツキサンの投与により，致死的な反応を含む重篤な infusion reaction が生じる可能性がある。リツキサン投与開始から 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の約 80%が，初回投与時に発現している。投与中は，注意深く患者を観察すること。重篤な infusion reaction が発現した場合は，リツキサンの投与を中止して Grade 3 又は 4 の infusion reaction に対する治療を行うこと** [*警告及び事前注意　(5.1)，有害反応（6.1）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反応が発現する可能性がある** [*警告及び事前注意（5.2），有害反応（6）参照* ]。

**B 型肝炎（HBV）再活性化**

**リツキサン治療患者で HBV 再活性化が発現する可能性があり，場合によっては，劇症肝炎，肝不全及び死亡に至る場合がある。全ての患者に対し，治療開始前に HBV 感染のスクリーニングを行い，リツキサン治療中及び治療後は患者を観察すること。HBV 再活性化を認めた場合，リツキサン及び併用療法を中止する** [*警告及び事前注意（5.3），有害反応（6）参照* ]。

**リツキサン治療を行った患者において，致死的な場合を含む進行性多巣性白質脳症（PML）を発現する可能性がある** [*警告及び事前注意（5.4），有害反応（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。

- 再発又は難治性，低悪性度又は濾胞性，CD20 陽性，B 細胞性 NHL に対する単剤療法
- 未治療の濾胞性，CD20 陽性，B 細胞性 NHL に対する初回化学療法との併用療法，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に対する単剤維持投与
- 非進行性（含 安定状態）の低悪性度，CD20 陽性，B 細胞性 NHL に対する初回 CVP 化学療法後の単剤療法
- 未治療のびまん性，CD20 陽性，B 細胞性 NHL に CHOP 化学療法又はアントラサイクリンを含む化学療法との併用療法

## 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 阻害剤の効果が不十分な中等度～重症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より，成人の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）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

投薬は静脈内投与のみとすること [*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。
各投与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*]。
リツキサンは，重篤な infusion reaction が発現した場合死に至る場合もあることから，適切な医学的処置が行える医学専門家のみによって投与されること [*警告及び事前注意（5.1）参照*] 。

- **初回投与：**50 mg/hr で点滴静注を開始する。投与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 まで注入速度を上げる。
- **二回目以降の投与：**
  *標準投与：*100 mg/hr で点滴静注を開始する。投与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 まで注入速度を上げる。
  *未治療の濾胞性 NHL 及び DLBCL に対する投与：*
  第 1 サイクルに grade 3/4 の infusion reaction の発現を認めなかった患者においては，グルココルチコイド含有治療とリツキサンの併用療法において，第 2 サイクルは 90 分投与による投与ができる。
  投与開始から最初の 30 分間で総投与量の 20%を投与し，残りの 80%を 60 分間で投与する。第 2 サイクルでの 90 分投与で忍容性が認められた患者は，以降のサイクル（第 6 又は第 8 サイクルまで）で 90 分投与を行うことができる。
  臨床的に注意を要する心血管系の疾患を合併する患者や，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 分投与は行わないこと。
- Infusion reaction が発現した場合は，投与を中止するか注入速度を緩める[枠囲警告，警告及び事前注意（5.1）参照]。症状が改善したら，投与中止又は減速時の 1/2 の注入速度で投与を続ける。

## 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。

- **再発又は難治性，低悪性度又は濾胞性，CD20 陽性，B 細胞性 NHL に対する投与**
  1 週間に 1 回で，4 回又は 8 回投与する。
- **再発又は難治性，低悪性度又は濾胞性，CD20 陽性，B 細胞性 NHL に対する再投与**
  1 週間に 1 回で，4 回投与する。
- **未治療の濾胞性，CD20 陽性，B 細胞性 NHL に対する投与**

化学療法の各サイクルの 1 日目に投与し，最大投与回数は 8 回とする。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。

- **初回 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 ヵ月間隔で週 1 回 4 週投与を行い，最大投与回数は 16 回とする。
- **びまん性大細胞型 B 細胞性 NHL に対する投与**
  化学療法の各サイクルの 1 日目に投与し，最大投与回数は 8 回とする。

## 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 化学療法開始前日に 375 mg/m$^2$ を投与し，その後の 2～6 サイクル（28 日ごと）では各サイクルの 1 日目に 500 mg/m$^2$ を投与する。

## 2.4　NHL に対する Zevalion®療法の前投与で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 250mg/m$^2$ を投与する。
- リツキサンと In-111-Zevalin の投与は，リツキサンと Y-90-Zevalin の投与の 7～9 日前に行う。
- Zevalin 療法に関しては Zevalin の添付文書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 週間間隔で 2 回静脈内に投与する。
- Infusion reaction の発現頻度及び重症度を軽減するために，メチルプレドニゾロン 100 mg 又はメチルプレドニゾロン 100 mg に相当する量のグルココルチコイドを各投与時の 30 分前に静注することが推奨される。
- 再治療は，24 週毎又は臨床評価に基づき行うことができるが，前治療から 16 週間以内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，4 週間静脈内に投与する。
- 重症の血管炎患者の治療においては，メチルプレドニゾロン 1000 mg/回を 1 日～3 日間投与し，その後，経口プレドニゾン 1 mg/kg/day（但し 80 mg/day を超えない。臨床経過に応じて漸減する）を併用する。この治療は，リツキサン投与開始前の 14 日以内，又はリツキサン投与開始と同時に開始し，リツキシマブ投与中及び 4 週間の投与終了後も継続する。
- リツキサン再治療時の安全性，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

各投与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では，リツキサン投与前に化学療法に含まれるグルココルチコイドを投与すること[臨床試験（14.4）参照]。

RA 患者では，メチルプレドニゾロン 100 mg 又はメチルプレドニゾロン 100 mg に相当する量のグルココルチコイドを 30 分前に静注することが推奨される。

GPA 及び MPA 患者では，リツキサンと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 患者では，治療中及び必要に応じて治療終了 12 ヵ月後まで，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措置が推奨される。

GPA 及び MPA 患者でも，治療中及びリツキサン最終投与後 6 ヵ月以上の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

適切な無菌操作を用いる。バイアル中の薬剤は，投与に先立ち，異物や微粒子，変色を目視で検査する。異物や微粒子，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 mg/mL～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）で希釈する。穏や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の薬剤は全て破棄すること。

点滴静注用に希釈したリツキサンは，2°C～8°C（36°F～46°F）に 24 時間保存可能である。さらに 24 時間室温下で安定であることが示されている。しかしながら，防腐剤を含んでいないので，希釈した溶液は冷蔵下（2°C～8°C）に保存すること。リツキサンとポリ塩化ビニル製又はポリエチレン製のバッグの配合変化は認めていない。

# 3　供給形態と濃度

注射液

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，死亡を含む重篤な infusion reaction を引き起こす。重篤な infusion reaction は，初回投与時の 30～120 分に発現している。リツキサンの 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。

投与開始に先立ち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 患者では，メチルプレドニゾロン 100 mg 又はメチルプレドニゾロン 100 mg に相当する量のグルココルチコイドを各投与時の 30 分前に静注することが推奨される。Infusion reaction の発現に対し，必要に応じ処置を行う（例　グルココルチコイド，エピネフリン，気管支拡張剤，酸素吸入等）。Infusion reaction の重症度と必要となる治療に応じて，リツキサンの投与を一時的又は永久に中止すること。症状が消失した後，リツキサンの注入速度を 50%以上減速し投与を再開する。心臓又は肺に障害のある患者，心臓又は肺に関連する薬物有害反応を発現したことがある患者，末梢血中の腫瘍細胞数が多い（25000 /$mm^3$ 以上）患者は，十分に観察を行うこと [*枠囲警告，警告及び事前注意（5.7），有害反応（6.1）参照*]。

## 5.2　重篤な皮膚粘膜反応

皮膚粘膜反応は致命的な転帰を辿る例もあり，リツキサンで治療された患者に発現する。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，リツキサン投与初日に発現した報告もある。重篤な皮膚粘膜反応を発現した患者では，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発現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，有害反応（6）参照*]。

## 5.3　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，リツキサンを含む CD20 に結合し細胞傷害を示す薬剤で治療された患者に発現する可能性がある。HBs 抗原陽性の患者で再活性が認められているほか，HBs 抗原陰性で HBc 抗体陽性の患者でも再活性化が認められている。また，B 型肝炎感染症の回復が認められた患者（HBs 抗原陰性，HBc 抗体陽性，HBs 抗体陽性）でも再活性化が認められている。

HBV 再活性化は，血清中の HBV DNA の急速な増加が認められる HBV 複製の急激な増加，又は，HBs 抗原陰性及び HBc 抗体陽性患者で HBs 抗原を検出した場合と定義される。HBV 複製の再活性化に続き，アミノ基転移酵素値の上昇を伴う肝炎が認められる。ビリルビン値の増加を伴う重篤な場合には，肝不全及び死に至る場合もある。

リツキサン治療開始前に，HBs 抗原及び HBc 抗体検査による HBV 感染のスクリーニングを全患者に行うこと。過去に B 型肝炎感染症を認めた患者（抗体の検査結果にかかわらず HBs 抗原陽性，又は HBs 抗原陰性で HBc 抗体陽性）は，B 型肝炎治療の専門家に相談し，注意深く観察を行い，リツキサン治療前及び/又は治療期間中の HBV に対する抗ウイルス治療を考慮すること。

現在又は過去に HBV 感染を認めた患者では，リツキサン治療中及び治療後数ヵ月間は肝炎の臨床的及び臨床検査上の徴候又は HBV 再活性化を観察すること。HBV 再活性化は，リツキサン治療完了の 24 ヵ月後まで報告されている。

リツキサン治療中に HBV 再活性化を発現した患者では，直ちにリツキサン及び併用療法を中止し，適切な治療を開始すること。HBV 再活性を認めた患者に対するリツキサン再投与に関しては，十分なデータがない。HBV 再活性化が消失した患者に対するリツキサン治療の再開については，B 型肝炎の専門家と協議すること[*枠囲警告，有害事象（6）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 を発現して死に至る JC ウイルス感染を発現する可能性がある。PML と診断された多くの血液腫瘍患者は，化学療法とリツキサンの併用，又は造血幹細胞移植においてリツキサンが投与されていた。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 を発現したほとんどの患者は，リツキサンの最終投与から 12 ヵ月以内に PML と診断された。

新たな神経病的徴候を認めた患者では，PML の診断を考慮すること。PML の評価は，神経科医との協議，脳 MRI と腰椎穿刺が含まれるが，これに限定されるものではない。PML を発現した患者では，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中止や減量を考慮すること [*枠囲警告，有害反応（6）参照*]。

## 5.5　腫瘍崩壊症候群（TLS）

NHL 患者において，腫瘍崩壊症候群（TLS）による急性腎不全，高カリウム血症，低カルシウム血症，高尿酸血症又は高リン酸血症が，リツキサンの初回投与後 12～24 時間の間

に発現し，場合によっては致死的であったことが報告されている。特に，末梢血中の腫瘍細胞数が多い（25000 /mm$^3$ 以上）患者又は腫瘍量の多い患者で TLS 発現のリスクが高い。

TLS 発現のリスクが高い患者に対しては，積極的な静中によるハイドレーション及び高尿酸血症予防処置を行う。血清電解質異常の補正，腎機能及び体液バランスをモニターし，必要に応じて，透析等の治療を行うこと [*警告及び事前注意（5.8），有害反応（6）参照*]。

## 5.6　感染

致命的なものを含む，重篤な細菌，真菌，及び新規ウイルス感染又はウイルス感染の再活性化が，リツキサンを含む治療中及び治療終了後に発現する可能性がある。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）を発現した患者での感染症発現が報告されている。新規ウイルス感染又はウイルス感染の再活性化は，サイトメガロウイルス，単純疱疹ウイルス，パルボウイルス B19，水痘帯状疱疹ウイルス，西ナイルウイルスと B 型肝炎及び C 型肝炎が含まれる。重篤な感染症を発現した場合，リツキサンを中止し，適切な治療を行うこと [*有害反応（6, 6.1）参照*]。

## 5.7　心血管系

重篤又は生命を脅かす不整脈が発現した場合には投与を中止すること。臨床的に重大な不整脈を発現した患者，又は不整脈や狭心症の病歴がある患者では，リツキサンの投与中及び投与終了後も心臓のモニタリングを行うこと [*有害反応（6）参照*]。

## 5.8　腎臓

死亡例を含む重篤な腎毒性が NHL 患者に対するリツキサン投与後に発現している。腎毒性は，TLS を発現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併用は承認された治療法ではない。腎不全の徴候を十分に観察し，血清クレアチニンが上昇する患者又は乏尿を認めた患者ではリツキサン投与を中止すること [*警告及び事前注意（5.5）参照*]。

## 5.9　腸の閉塞及び穿孔

リツキサンと化学療法との併用療法を行った患者で，腹痛，腸閉塞及び腸穿孔が観察され，死亡例も認められている。市販後調査では，胃腸管穿孔発現までの平均期間は，NHL 患者の場合 6 日（範囲: 1～77 日）であった。腹痛又は嘔吐を繰り返すなどの腸閉塞の症状を認める場合には，十分な診断を行うこと [*有害反応（6）参照*]。

## 5.10　予防接種

リツキサン治療後の生ウイルスワクチンによる予防接種の安全は試験されていないため，生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，医師は現在の予防接種ガイドラインに従い，リツキサンの治療コース開始の 4 週以上前に不活性化ワクチンを投与すること。

免疫応答に対するリツキサンの影響は，メトトレキサート（MTX）単剤治療とリツキサンと MTX の併用を比較したランダム化比較試験により評価された。

肺炎球菌ワクチン（T 細胞非依存性抗原）に対する反応として，12 種類の血清型のうち 6 種類以上に対する抗体価の上昇を測定した場合，MTX 単剤投与群の患者と比較し，リツキサン+MTX 投与群の患者で抗体価の上昇が低かった（19%と 61%）。また，リツキサン+MTX 群では，MTX 単剤投与群に比べて，抗キーホール・リンペットヘモシアニン （ネオ抗原）抗体が検出される割合が少なかった （47%と 93%）。

破傷風トキソイドワクチン（既存の免疫による T 細胞依存性抗原）に対する陽性反応は，MTX 単剤投与患者と MTX+リツキサン投与患者は同程度であった（39%と 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 単剤 70%，MTX+リツキサン 77%）。

リツキサン治療を受けている多くの患者では，予防接種時点で B 細胞数が正常値下限未満であり，この知見の臨床的意味は不明である。

## 5.11　臨床検査値のモニタリング

リンパ系腫瘍患者においては，リツキサン単剤療法を行う場合は，リツキサン治療コース開始前に全血球測定（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中は，1 週間～1 ヵ月間隔で CBC と血小板数を測定し，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 [*有害反応（6.1）参照*]。RA，GPA 及び MPA 患者では，リツキサン治療中は CBC と血小板数を 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では，治療期間が終了しても更に数ヵ月間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学的製剤及び DMARD との併用

リツキサン投与後に B 細胞数減少を認めている患者に対し，メトトレキサート以外の生物学的製剤又は DMARD を投与した場合の安全性に関するデータは限られている。生物学的製剤及び／又は DMARD を同時に使用する場合には，感染の兆候について十分に患者を観察すること。リツキサン投与後に B 細胞数減少を認めている GPA 又は MPA 患者に対して，コルチコステロイド以外の免疫抑制剤を併用した試験は実施されていない。

## 5.13　腫瘍壊死因子（TNF）阻害剤治療により効果不十分となっていない RA 患者への使用

リツキサンの有効性は，生物学的製剤ではない DMARD が十分に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認められているが，これらの患者集団において有益なリスクーベネフィットとの関連性は確認されていない。1 つ以上の TNF 阻害剤治療により効果不十分となっていない RA 患者へのリツキサン投与は推奨されない [*臨床試験（14.6）参照*]。

## 5.14　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）患者に対する再投与

GPA 及び MPA 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いる。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），有害反応（6.3），臨床試験（14.7）参照*]

# 6　有害反応

以下の重篤な有害反応は他の項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*]
- 皮膚粘膜反応 [*警告及び事前注意（5.2）参照*]
- 劇症肝炎を伴う B 型肝炎再活性化[*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*]
- 腫瘍崩壊症候群 [*警告及び事前注意（5.5）参照*]

- 感染症 [*警告及び事前注意（5.6）参照*]
- 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で認められた頻度が高いリツキサンの有害反応（発現率 25%以上）は，infusion reaction，発熱，リンパ球減少症，悪寒，感染症及び無力症であった。

CLL を対象とした臨床試験で認められた頻度が高いリツキサンの有害反応（発現率 25%以上）は，infusion reaction と好中球減少症であった。

## 6.1　リンパ系腫瘍に対する臨床試験

臨床試験は異なる条件下で行われるため, ある薬剤の臨床試験で認められた有害反応の発現頻度を他の薬剤の臨床試験で認められた有害反応と直接比較することはできず, 実際の診療で認められる発現頻度を反映していない可能性がある。

以下に示すデータは，リツキサンが投与された 2783 例のものであり，リツキサンの単回投与から最大 2 年間の投与の成績である。リツキサンは，単一アーム試験又は比較試験により試験された（356 例及び 2427 例）。患者の組織型は，1180 例が低悪性度又は濾胞性リンパ腫，927 例が DLBCL，676 例が CLL であった。ほとんどの患者は 1 回あたり 375mg/m$^2$ を投与し，リツキサン単剤療法として週 1 回，最大 8 回投与，化学療法剤との併用療法として最大 8 回投与，化学療法後の維持投与として最大 16 回投与された。CLL 患者では，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 375mg/m$^2$，2 回目以降は 500mg/m$^2$ を最大 5 回投与した。71%の CLL 患者が 6 サイクルを終了し，90%の患者がリツキサンを含む治療を 3 サイクル以上施行した。

*Infusion Reaction*

リツキサン初回投与時に，多くの NHL 患者で infusion reaction を発現し，それは，発熱，悪寒／戦慄，悪心，そう痒，血管浮腫，低血圧，頭痛，気管支痙攣，蕁麻疹，発疹，嘔吐，筋肉痛，眩暈又は高血圧であった。Infusion reaction は，通常，投与開始後 30～120 分以内に発現し，注入速度の減速又は注入を中断し，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）により軽快している。Infusion reaction の発現率は，初回投与時が最も高く（77%），その後の投与では減少した[*枠囲警告, 警告と事前注意 (5.1) 参照*]。未治療濾胞性 NHL 又は未治療 DLBCL 患者で，初回投与時に grade 3/4 の輸注関連反応（infusion-related reaction） を発現せず，第 2 サイクルで 90 分投与を行った患者の投与当日又は投与翌日の grade 3/4 の輸注関連反応発現率は 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 の発現率は 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*

敗血症を含む重篤な感染症（NCI-CTCAE grade 3 又は 4）は，単一アーム試験では NHL 患者の 5%未満に発現した。感染症の全発現率は, 31%（細菌 19%, ウイルス 10%, 不明 6%, 及び真菌 1%）であった[*警告及び事前注意（5.4），(5.5)，(5.6）参照*]。

濾胞性又は低悪性度 NHL を対象としたランダム化比較試験において，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で高かった。また，びまん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（3%）及び血小板減少症（2%）であった。リンパ球減少症の発現期間中央値は 14 日（範囲 1～588 日），好中球減少症の発現期間中央値は 13 日（範囲 2～116 日）であった。単一アーム試験中に，リツキサン治療後，一過性の再生不良性貧血（真性赤血球無形成症）が 1 件と，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，リツキサンによる B 細胞枯渇は，NHL 患者の 70%～80%に認められ，これらの患者の 14%に血清 IgM 及び血清 IgG 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率は，FC 療法で治療した患者と比較し，R-FC 療法で治療した患者で高かった。遷延性の好中球減少症は，grade 3/4 の好中球減少がリツキサン最終投与後の 24 日から 42 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，リツキサンの最終投与から 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患者は，R-FC 療法では 209 例中 14.8%の患者，FC 療法では 230 例中 4.3%の患者であった。

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患者は，R-FC 療法では 160 例中 38.7%の患者，FC 療法では 147 例中 13.6%の患者であった。

*再発又は難治性，低悪性度 NHL*

リツキサン単剤療法の単一アーム試験で治療された再発又は難治性，低悪性度又は濾胞性，CD20 陽性，B 細胞性 NHL 患者 356 例に認められた有害反応を表 1 に示す[*臨床試験（14.1）参照*]。ほとんどの患者は，リツキサン 375 mg/m$^2$ を週 1 回，4 回投与された。

表 1
リツキサン単剤療法を受けた再発又は難治性低悪性度又は濾胞性 NHL 患者の 5%以上に発現した有害反応発現率（N=356） [a,b]

| | 全 grade（%） | Grade 3 及び 4（%） |
|---|---|---|
| **有害反応** | 99 | 57 |
| **一般的全身障害** | 86 | 10 |
| 発熱 | 53 | 1 |
| 悪寒 | 33 | 3 |
| 感染症 | 31 | 4 |
| 無力症 | 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 |
| 潮紅 | 5 | 0 |
| **血液およびリンパ系障害** | 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 |
| **皮膚および付属器系** | 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 |
| **代謝および栄養障害** | 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 |
| **筋骨格系** | 26 | 3 |

| | 全 grade（%） | Grade 3 及び 4（%） |
|---|---|---|
| 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 リツキサン投与後最大 12 ヵ月間までに発現した有害反応
b 有害反応の重症度は，NCI-CTC 基準により判定した。

これら単一アーム試験において，閉塞性細気管支炎は，リツキサン投与中及びリツキサン投与後 6 ヵ月までに発現した。

*未治療の低悪性度 NHL*

試験 4 において，R-CVP 療法群の患者では，CVP 療法群の患者と比較し，輸注関連毒性と好中球減少症の発現が高かった。次の有害反応は，CVP 療法群と比較し R-CVP 療法群で発現率が高かった（5%以上）：発疹（17% vs. 5%），咳（15% vs. 6%），潮紅（14% vs. 3%），戦慄（10% vs. 2%），そう痒（10% vs. 1%），好中球減少症（8% vs. 3%）と胸部圧迫感（7% vs. 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 以上の有害反応に限られている。リツキサンと化学療法の併用療法後，リツキサン単剤による維持療法が行われた患者は，無治療観察群と比べて，感染症の発現が高かった（37% vs. 22%）。リツキサン維持療法群で発現率が高かった（2%以上）grad 3/4 の有害反応は，感染症（4% vs. 1%）と好中球減少症（4% vs. 1%）であった。

試験 6 において，CVP 療法後にリツキサンが投与された患者は，CVP 療法のみの患者と比較し，以下の有害反応の発現が高かった（5%以上）：倦怠感（39% vs. 14%），貧血（35% vs. 20%），末梢感覚ニューロパチー（30% vs. 18%），感染症（19% vs. 9%），肺毒性（18% vs. 10%），肝胆道系毒性（17% vs. 7%），発疹及び/又はそう痒（17% vs. 5%），関節痛（12% vs. 3%）及び体重増加（11% vs. 4%）。好中球減少症は，CVP 療法のみの患者と比較し，CVP 療法後にリツキサンが投与された患者群で発現が高かった（2%以上），唯一の grade 3/4 の有害反応であった（4% vs. 1%） [*臨床試験（14.3）参照*]。

*びまん性大細胞型 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*]，重症度にかかわらず，以下の有害反応が，CHOP 療法のみと比較し，R-CHOP 療法で治療した 60 歳以上の患者で発現が高かった（5%以上）：発熱（56% vs. 46%），肺障害（31% vs. 24%），心臓障害 （29% vs. 21%）及び悪寒 （13% vs. 4%）。これらの試験における詳細な安全性データの収集は，主に grade 3 及び 4 と重篤な有害反応に限定されていた。

試験 8 において，心毒性を検討し，上室性不整脈又は頻脈の発現率（R-CHOP 療法 4.5% vs. CHOP 療法 1.0%）が，心毒性の発現率の差に影響していることが確認された。

以下の grade 3 及び 4 の有害反応は，CHOP 療法と比較し，R-CHOP 療法で発現率が高かった：血小板減少症（9% vs. 7%），肺障害（6% vs. 3%）。R-CHOP 療法で発現率が高かったその他の grade 3 及び 4 の有害反応は，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でリツキサンが投与された CLL 患者 676 例の成績である [*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，主に grade 3 及び 4 の有害反応と重篤な有害反応に限定された。

輸注関連有害反応は，投与中又は投与開始 24 時間以内に発現した以下の有害事象と定義した：悪心，発熱，悪寒，低血圧，嘔吐及び呼吸困難。

試験 11 において, 以下の grade 3 及び 4 の有害反応は, FC 療法で治療した患者と比較し，R-FC 療法で治療した患者で発現率が高かった：infusion reaction （R-FC 療法群 9%），好中球減少症（30% vs. 19%），発熱性好中球減少症（9% vs. 6%），白血球減少症（23% vs. 12%）及び汎血球減少症（3% vs. 1%）。

試験 12 において, 以下の grade 3 又は 4 の有害反応は, FC 療法で治療した患者と比較し，R-FC 療法で治療した患者で発現率が高かった：infusion reaction（R-FC 療法群 7%），好中球減少症（49% vs. 44%），発熱性好中球減少症（15% vs. 12%），血小板減少症（11% vs. 9%），低血圧症（2% vs. 0%）及び B 型肝炎（2% vs. 1%未満）。R-FC 療法の患者の 59%が，infusion reaction を発現した。

## 6.2　関節リウマチにおける臨床試験

臨床試験は異なる条件下で行われるため, ある薬剤の臨床試験で認められた有害反応の発現頻度を他の薬剤の臨床試験で認められた有害反応と直接比較することはできず, 実際の診療で認められる発現頻度を反映していない可能性がある。

以下に示すデータは, 比較試験及び長期投与試験において, リツキサンで治療された 2578 例の RA 患者のものであり，1 年あたりの投与患者数は 5014 患者/年であった。

リツキサンが投与された全患者で，10%以上の患者に認められた有害反応は，輸注関連反応，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。

プラセボ対照比較試験において，患者はリツキサン 500 mg の 2 回投与又はリツキサン 1000 mg の 2 回投与, あるいはプラセボが, メトトレキサートの 24 週間投与に併用された。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 例の患者が集積された[表 2 参照]。患者の 5%以上に報告された有害反応は，高血圧，悪心，上気道感染症，関節痛，発熱及びそう痒であった [表 2 参照]。リツキサン 500 mg を 2 回投与された患者に認められた有害反応の発現率と種類は, リツキサン 1000 mg を 2 回投与された患者と同様であった。

**表 2***
**RA 患者を対象とした試験の 24 週目までに 2%以上の患者に発現しかつプラセボ群に比較し 1%以上多く発現した有害反応発現率**（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） |
| 錯感覚 | 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） |
| 無力症 | 1（<1） | 9（2） |

* これらのデータは，リツキサン（1000 mg を 2 回投与）又はプラセボをメトトレキサートと併用し投与された臨床第 2 相試験及び臨床第 3 相試験で治療された 938 例のデータに基づいている。
** MedDRA により読み替えた。

*Infusion Reaction*

プールされたリツキサンの RA 患者を対象としたプラセボ対照比較試験において，リツキサンで治療された患者の 32%で，リツキサン初回投与中又は初回投与 24 時間以内に有害反応を発現したが，プラセボが投与された患者では 23%であった。第 2 回目投与の 24 時間以内に認められた有害反応の発現率は，リツキサン及びプラセボがそれぞれ 11%及び 13%に減少した。急性の infusion reaction（低血圧又は高血圧との関連にかかわらず，発熱，悪寒，戦慄，そう痒，蕁麻疹／発疹，血管浮腫，くしゃみ，喉頭刺激感，咳，及び／又は気管支痙攣が発現した）は，初回リツキサン投与患者の 27%に発現し，初回プラセボ投与患者では 19%であった。第 2 回目投与時の急性の infusion reaction は，リツキサン投与とプラセボ投与でそれぞれ 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及びプラセボ投与患者共に 1%未満であった。初回治療コース時の急性の infusion reaction により投与の変更（中断，減速，投与中止）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 回目以降の治療コースでは，急性の infusion reaction を発現した患者の割合は減少した。リツキサン投与開始前にグルココルチコイドを静脈注射することで，急性の infusion reaction の発現率及び重症度を軽減できたが，急性の infusion reaction 発現予防効果に対するグルココルチコイド経口投与の有用性は不明である。これらの臨床試験の患者は，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が投与されていた。

*感染症*

プールされたプラセボ対照比較試験において，リツキサン投与群の 39%で感染症を発現し，プラセボ群では 34%であった。発現率が高かった感染症は，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，リツキサン治療患者の 2%，プラセボ投与患者の 1%に認められた。

リツキサンが投与された 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。発現率が高かった感染症（0.5%以上）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。重篤な感染症で致死的なものは，肺炎，敗血症，結腸炎であった。2 回目以降の治療コースを実施した患者の重篤な感染症発現率に変化はなかった。リツキサンで治療され，疾患活動性を認めた 185 例の RA 患者に対し，生物学的 DMARD（ほとんどが TNF 阻害剤）が投与された場合，重篤な感染症の発現率は増加しなかった。生物学的 DMARD 投与前に，186.1 患者・年あたり 13 件の重篤な感染症が認められ（100 患者・年あたり 6.99），投与後は，182.3 患者あたり 10 件の重篤な感染症が認められた（100 患者・年あたり 5.49）。

*心臓の有害反応*

プールされたプラセボ対照比較試験において，リツキサン投与群とプラセボ投与群にそれぞれ 1.7%と 1.3%に重篤な心血管系の反応が認められた。RA の二重盲検試験期間中に 3 例で心血管器系の反応による死亡が認められ，全 3 例がリツキサン群（3/769 = 0.4%）であり，プラセボ群では認めなかった（0/389）。

RA 患者 2578 例に対してリツキサンが投与され，重篤な心臓の反応の発現率は，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 であり（26 例に 28 件），この発現率は，RA 患者における MI 発現率と同じであった。また，これらの発現率は，リツキサンの 3 回の治療コースで増加しなかった。

RA 患者は健常人と比較し，心血管系の事象の発現リスクが増加しているので，リツキサン投与中は十分に患者を観察し，重篤又は生命を脅かすような心臓の反応が発現した場合には，リツキサン投与を中止すること。

*低リン酸血症及び高尿酸血症*

プールされたプラセボ対照比較試験において，低リン酸血症（2.0 mg/dl 未満）の新規発現が，リツキサン投与患者の 12%（67/540），プラセボ投与患者の 10%（39/398）に認められた。低リン酸血症は，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 超）の新規発現が，リツキサン投与患者の 1.5%（8/540），プラセボ投与患者の 0.3%（1/398）に認められた。

RA 患者にリツキサンを投与した場合，低リン酸血症の新規発現が 21%（528/2570）の患者に認められ，高尿酸血症が 2%（56/2570）の患者に認められた。多くの低リン酸血症は投与時に発現し，一過性であった。

*RA 患者に対する再投与*

RA 患者に対するリツキサン投与において，RA の臨床試験で 2578 例にリツキシマブが投与され，リツキサン治療コースが最大 10 回繰り返され，リツキサン治療コースが 2 回繰り返された患者が 1890 例，3 回が 1043 例，4 回が 425 例であった。複数の治療コースを実施したほとんどの患者は，前治療コースから 24 週間以上が経過した後に次の治療コースを実施し，16 週経過前に再治療を実施した患者はいなかった。2 回目以降のリツキサン治療コースにおける有害反応の発現率と種類は，リツキサンの初回治療コースと同様であった。

RA を対象とした試験 2 では，全症例に対してリツキサン投与歴があり，リツキサンを投与した患者の安全性プロファイルは，プラセボが投与された患者と同様であった [*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）における臨床試験

臨床試験は異なる条件下で行われるため，ある薬剤の臨床試験で認められた有害反応の発現頻度を他の薬剤の臨床試験で認められた有害反応と直接比較することはできず，実際の診療で認められる発現頻度を反映していない可能性がある。

以下に示すデータは，1 つの比較試験において，シクロホスファミド又はリツキサンで治療した GPA 又は MPA 患者 197 例の成績である。この試験は，二重盲検，ダブルダミー，実薬対照比較を行う 6 ヵ月間の寛解導入段階と，その後 12 ヵ月間の寛解維持段階の 2 つで構成されている。6 ヵ月の寛解維持では，グルココルチコイドとの併用でリツキサン 375 mg/m$^2$ を 1 週間間隔で 4 回投与する群と，グルココルチコイドとの併用で経口シクロホスファミドを 1 日あたり 2mg/kg（腎機能，白血球数及びその他の要因により調整）投与する群にランダム化割付した。寛解が得られた時点又は 6 ヵ月間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寛解維持を目的にシクロホスファミドをアザチオプリンに切り替え，リツキサン群では寛解維持のための治療は行わなかった。主要な解析が 6 ヵ月間の寛解導入終了時に行われ，この期間の安全性の成績を以下に示す。

表 3 に示した有害反応は，リツキシマブ群の 10%以上で発現した有害事象である。リツキサン群では GPA 又は MPA の 99 例について 47.6 患者・年の観察が行われ，シクロホスファミド群では 98 例について 47.0 患者・年の観察が行われた。発現率が高かった有害事象は感染症であり（47～62%），以下にそれを示した。

**表 3**
**GPA，MPA 患者を対象とした試験の 6 ヵ月目までに認められた**
**発現率 10%以上の有害反応発現率**

| PT | リツキサン群<br>N=99<br>n（%） | シクロホスファミド群<br>N=98<br>n（%） |
|---|---|---|
| 悪心 | 18（18） | 20（20） |
| 下痢 | 17（17） | 12（12） |
| 頭痛 | 17（17） | 19（19） |
| 筋痙縮 | 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） |
| 発疹 | 10（10） | 17（17） |

* 本試験のデザインは，クロスオーバー又は医学的判断による治療の選択が可能であり，それぞれの群の 13 例が 6 ヵ月の試験期間中に他の治療を行った。

*Infusion Reaction*

実薬対照，二重盲検比較試験での輸注関連反応は，投与 24 時間以内に発現し，担当医が投与との関連があるとした有害事象と定義された。リツキサン群の 99 例の 12%で 1 件以上の輸注関連反応を発現し，シクロホスファミド群の 98 例では 11%であった。輸注関連反応は，サイトカイン放出症候群や潮紅，喉頭刺激感，及び振戦であった。リツキサン群の輸注関連反応発現率は，1 回目投与時が 12%，2 回目投与時が 5%，3 回目投与時が 4%，4 回目投与時が 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プレメディケーションを行ったが, 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，プレメディケーションによる infusion reaction の発現率及び重篤度の軽減効果について，情報が十分ではない。

*感染症*

実薬対照, 二重盲検比較試験で, 寛解導入期間の 6 ヵ月間に, リツキサン群の 62%（61/99）で感染症が発現し，シクロホスファミド群では 47%（46/98）であった。リツキサン群で発現率が高かった感染症は，上気道感染症，尿路感染症及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発現率が高かったのは肺炎であった。

*低ガンマグロブリン血症*

リツキサンで治療した GPA 及び MPA 患者で，低ガンマグロブリン血症（IgA，IgG 又は IgM が正常値下限未満へ低下）が認められた。6 ヵ月時点において IgA，IgG 及び IgM が正常値下限未満へ低下した患者の割合は, リツキサン群でそれぞれ 27%, 58%及び 51%であり, シクロホスファミド群でそれぞれ 25%，50%及び 46%であった。

*GPA 及び MPA 患者に対する再投与*

実薬対照，二重盲検比較試験で，再発例に対するリツキサン再投与が可能であったが，GPA 及び MPA 患者に対するリツキサン再投与時の安全性について結論が得られるだけのデータが得られていない[*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。測定において抗体（中和抗体を含む）が陽性となる頻度は，感度や特異性，測定方法，検体の取り扱い，検体採取時期，併用療法及び原疾患等を含む様々な要因に強く影響を受ける。これらの理由により, リツキサンに対する抗体発現率を他の蛋白質製剤に対する抗体の発現率と比較することは，間違った解釈をする可能性がある。

ELISA 法により，リツキサン単剤で治療した低悪性度又は濾胞性 NHL 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 例に目的とした臨床上の効果が認められた。

RA 患者 2578 例のうち 273 例（11%）で, リツキサン投与後に, HACA 陽性が認められた。HACA 陽性は，infusion reaction 又は他の有害反応の増加とは関連していなかった。さらにリツキサンを投与した場合でも，infusion reaction を認めた患者の割合は，HACA 陽性例と陰性例で同様であり，ほとんどの infusion reaction が軽度から中等度であった。4 例の HACA 陽性患者で重篤な infusion reaction が認められたが，HACA 陽性と infusion reaction 発現の時間的な関連性は異なっていた。

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。リツキサン投与と HACA 発現の臨床的な関連性は不明である。

## 6.5　市販後の使用経験

市販後の使用における有害反応は，母数が明確ではない集団からの自発的報告であるため，発現頻度や薬剤との関連性を，高い信頼性をもって推定することはできない。これらの有害反応をラベルに含める場合は，通常，以下の要件の一つ以上に該当する場合とする。(1) 有害反応の重篤性，(2) 報告頻度，(3) リツキサンとの関連性の程度。

- 血液: 遷延性の血球減少症，骨髄低形成，grade3/4 の遷延性又は遅発性好中球減少症，ワルデンシュトレームマクログロブリン血症における過粘稠度症候群，遷延性の低ガンマグロブリン血症[*警告と事前注意　(5.6)　参照*]
- 心臓: 致死的な心不全
- 免疫・自己免疫の事象: ブドウ膜炎，視神経炎，全身性血管炎，胸膜炎，ループス様症候群，血清病，多関節関節炎，発疹を伴った血管炎
- 感染症: 進行性多巣性白質脳症（PML）を含むウイルス感染症，HIV 関連リンパ腫における致死的な感染症の増加，grade 3 及び 4 の感染症の発現率増加[*警告と事前注意　(5.6)　参照*]
- 腫瘍: カポジ肉腫の疾患増悪
- 皮膚：重篤な皮膚粘膜反応
- 消化器系: 腸閉塞と穿孔
- 肺: 致死的な閉塞性細気管支炎及び致死的な間質性肺疾患
- 神経系: 可逆性後白質脳症症候群（PRES）/（RPLS）

## 7　薬物相互作用

リツキサンについて，薬物相互作用に関する公式な試験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を変化させていない。RA 患者を対象とした臨床試験において，併用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化させていない。

## 8　特定の患者への使用

### 8.1　妊婦

**妊婦 カテゴリーC**

リスクの概要

妊婦に対するリツキサン投与について，適切な比較試験は実施されていない。妊娠の可能性のある女性では，リツキサン投与中及び治療終了後の 12 ヵ月間は，効果的な避妊を行うこと。妊婦に対するリツキシマブの使用は，予想される利益が胎児に対する潜在的なリスクを上回ると判断される場合のみに使用すべきである。

ヒト試験データ

市販後のデータより，子宮内でリツキシマブに暴露された乳児に，通常 6 ヵ月以内の B 細胞減少症が認められた。また，子宮内で暴露された新生児の出産後の血清にリツキシマブが検出された。

動物試験データ

胚胎児発生過程の毒性試験は，妊娠したカニクイザルを用いて行われた。交尾後 20～50 日の器官形成期にあたる妊娠早期のカニクイザルに対し，リツキシマブを静脈内投与した。交尾後（PC）20，21 及び 22 日目に，15，37.5 又は 75 mg/kg/日を投与し，その後 PC 29、36，43 及び 50 日目に，20，50 又は 100 mg/kg/週を投与した。100 mg/kg/週の投与は，AUC 換算でヒトでの 2g/回投与の 80%の投与量に相当した。リツキシマブはサルの胎盤を通過する。

リツキシマブに暴露されたサル胎児で催奇形性は認めなかったが，リンパ組織中の B 細胞の減少が認められた。

カニクイザルにより実施された出産前後の生殖毒性試験では，子宮内でリツキシマブに暴露された胎児における B 細胞及び免疫機能の回復状況を含む発達過程への影響が評価された。被験動物には 3 日間にわたりリツキサンを 0，15 又は 75 mg/kg/日で投与し，その後，0，20 又は 100 mg/kg を週 1 回投与した。妊娠した雌は，それぞれ，PC 20 日目から出産後 78 日目まで，PC76 日目から PC134 日目まで，又は PC 132 日目から分娩時及び出産後 28 日目までの 3 つの処理群に分けられた。治療時期に関係なく，リツキシマブが投与された妊娠動物の胎児で B 細胞の減少と免疫抑制状態が認められた。出産後 6 ヵ月以内に B 細胞数は正常に回復し，免疫機能も回復した。

## 8.3　授乳婦

リツキサンがヒト母乳中に分泌されるか不明である。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。公表されたデータでは，母乳中の抗体は新生児や乳児の血中へ大量に取り込まれることはない。リツキサンの経口摂取による乳児へのリスクは不明であり，授乳によるベネフィットを考慮し判断すること。

## 8.4　小児への使用

小児の免疫機能が発達過程にあり B 細胞の枯渇により免疫抑制が遷延化する可能性が懸念されたため，FDA は，0 歳から 16 歳の患者が対象となる多関節性若年性関節炎（PJIA）の小児に対する試験を必要としなかった。低ガンマグロブリン血症が，リツキサンで治療され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

*びまん性大細胞型 NHL*

3 件の実薬対照ランダム化比較試験で評価された DLBCL 患者 927 例に対し化学療法と併用でリツキサンが投与された。これら患者のうち，396 例（43%）は 65 歳以上で，123 例（13%）が 75 歳以上であった。これらの高齢患者と若年患者の間で効果の差は認められなかった。心臓の有害反応は，多くが上室性不整脈であり，高齢患者で発現率が高かった。重篤な肺の有害反応には肺炎と肺臓炎が含まれ，高齢患者で発現が多かった。

*低悪性度又は濾胞性非ホジキンリンパ腫*

試験 5 の対象である未治療の濾胞性 NHL 患者が，リツキサンと化学療法による併用療法で効果が認められた後，リツキサン単剤による維持投与群（n=505）と無治療観察群（n=513）ランダム化割付された。リツキサン群の 123 例（24%）が 65 歳以上であった。65 歳以上の患者と若年患者の間で有効性及び安全性の差は認めなかった。低悪性度又は濾胞性，CD20 陽性，B 細胞性 NHL を対象としたその他の臨床試験では，若年患者との有効性の差を検討するに十分な 65 歳以上の患者が登録されていなかった。

*慢性リンパ性白血病*

2 件の実薬対照ランダム化比較試験でリツキサンが投与された CLL 患者 676 例のうち，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。

年齢に関する探索的解析で，試験 11 又は試験 12 では，70 歳以上の患者に対してリツキサンをフルダラビンとシクロホスファミドに併用するベネフィットは認められなかった。また，試験 12 で，65 歳以上の患者でも，リツキサンをフルダラビンとシクロホスファミドに併用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*]。リツキサンの併用にかかわらず，70 歳以上の患者では，若年患者よりもフルダラビンとシクロホスファミドの投

与量が少なかった。試験 11 において，リツキサンの投与量は，高齢患者と若年患者の間で差がなかったが，試験 12 では高齢患者でリツキサンの投与量が少なかった。

Grade 3 及び 4 の有害反応の発現率は，R-FC 療法で治療を行った 70 歳以上の患者で，若年患者と比較し以下の有害反応の発現率が高かった:好中球減少症[44% vs. 31%(試験 11)，56% vs. 39%（試験 12)]，発熱性好中球減少症［16% vs. 6%（試験 10)]，貧血［5% vs. 2%（試験 11）; 21% vs. 10%（試験 12)]，血小板減少症［19% vs. 8%（試験 12)]，汎血球減少症［7% vs. 2%（試験 11）; 7% vs. 2%（試験 12)］及び感染症［30% vs. 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の 2578 例において 12%が 65～75 歳であり，2%が 75 歳以上であった。有害反応の発現率は，高齢者と若年患者の間で差がなかった。重篤な感染症，悪性腫瘍，心血管系の事象などの重篤な有害反応の発現率は高齢患者で高かった。

*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 99 例において，65 歳以上の患者は 36 例（36%）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に，有効性の差はなかった。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，若年患者との有効性の差を検討するに十分な 65 歳以上の患者が登録されていなかった。

## 10 過量投与

リツキサンの過量投与の検討は行っていない。

## 11 組成

リツキサン®注（リツキシマブ）は，遺伝子組換え技術により作製された CD20 抗原に結合するマウス/ヒトキメラ型モノクローナル抗体である。リツキシマブの分子量は約 145kD 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，ポリソルベート 80（0.7 mg/mL），塩化ナトリウム（9 mg/mL），クエン酸ナトリウム二水和物（7.35 mg/mL），及び注射用水で調製されており，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 細胞の細胞表面に存在する CD20 抗原を標的とするモノクローナル抗体である。リツキシマブは CD20 に結合し，B 細胞を傷害する。細胞傷害の作用機序は，補体依存性細胞傷害作用（CDC）及び抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用（ADCC）と推定されている。また本抗体は DHL 4 ヒト B 細胞リンパ腫細胞株でアポトーシスを誘導した。

B 細胞は，関節リウマチ（RA）及び関連する慢性滑膜炎の病因と考えられている。B 細胞は，リウマチ因子（RF）や他の自己抗体の産生，抗原提示，T 細胞活性化及び/又は炎症性サイトカイン産生などを含む，自己免疫又は炎症の様々な過程に関与している可能性がある。

## 12.2　薬力学

*非ホジキンリンパ腫（NHL）*

NHL 患者において，リツキサン投与により末梢血中 B 細胞及び組織中の B 細胞が消失した。166 例の患者を対象とした試験 1 の 83%の患者で，治療開始の 3 週間以内に末梢血中の CD19 陽性 B 細胞が減少し，その状態が治療後 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，治療終了 12 ヵ月目までに B 細胞中央値が正常値範囲に回復した。

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，持続的かつ統計学的に有意に減少した，14%の患者で IgM 及び／又は IgG が正常値下限の範囲を下回った。

*関節リウマチ*

リウマチ患者において，リツキサンの初回投与後 2 週間以内に，ほとんどの患者でほぼ完全な末梢血 B リンパ球の枯渇（CD19 陽性細胞の下限値未満，20 細胞/μL）が認められた。多くの患者で，6 ヵ月以上の末梢血中 B 細胞の枯渇が認められた。一部の患者（～4%）では，リツキサン治療を 1 コースのみ実施後，B 細胞枯渇が 3 年以上継続した。

血清免疫グロブリン値について，6 ヵ月時点で IgM，IgG 及び IgA の減少が認められ，IgM の減少が最も大きかった。初回治療コースの 24 週目に，少数の患者で，IgM（10%），IgG（2.8%）及び IgA（0.8%）が正常値下限値（LLN）を下回った。リウマチ患者の再投与例では，リツキサン投与後いずれかの時点で IgM，IgG 及び IgA が LLN より低値を示した患者が，それぞれ 23.3%，5.5%及び 0.5%であった。リツキサンを投与した RA 患者における免疫グロブリン低下の臨床的重要性は不明である。

RA 患者に対するリツキシマブ投与は，インターロイキン 6（IL-6），C 反応性たんぱく質（CRP），血清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の炎症性生物学的マーカーの減少と関連していた。

*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*

GPA 及び MPA 患者において，末梢血中 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 B 細胞の低下が継続した。12 ヵ月目までに，81%の患者で B 細胞が 10 細胞/μL を超え，回復傾向が認められ，18 ヵ月目までに 87%の患者で 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 回点滴静注した 203 例の NHL 患者について検討された。治療終了後 3～6 カ月目において患者の血中にリツキサンが検出された。

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。

リツキシマブを週 1 回又は 3 週毎に投与された NHL 患者 298 例の population pharmacokinetic analysis 結果では，最終排泄半減期の中央値が 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でのクリアランスが高かった。しかしながら，リツキサン投与において，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及び推奨投与スケジュールで投与した CLL 患者 21 例について，薬物動態が検討された。最終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 患者にリツキサンを 2 回投与した後，初回投与後（First Cmax）と 2 回目投与後（Second Cmax）の平均血中濃度（±SD;%CV）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。

リツキサンを投与した RA 患者 2005 例の population pharmacokinetic analysis 結果では，リツキシマブの推定クリアランスは 0.335L/日，分布容積は 3.1L，及び平均最終排泄半減期は 18.0 日（範囲 5.17～77.5 日）であった。RA 患者の年齢，体重及び性別は，リツキシマブの薬物動態に影響しなかった。

*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*

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 population pharmacokinetic analysis 結果では，推定最終排泄半減期中央値は 23 日（範囲: 9～49 日）であった。リツキシマブの平均クリアランス及び分布容積は，それぞれ 0.312 L/日（範囲: 0.115～0.728 L/日）と 4.50L（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，公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評価する長期間の動物試験は実施されていない。また，男性及び女性の生殖機能への影響を評価する試験も実施されていない。

## 14 臨床試験

### 14.1 再発又は難治性，低悪性度又は濾胞性，CD20 陽性，B 細胞性リンパ腫

再発，難治性 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 件の単アーム試験が実施され 296 例が登録された。

*試験 1*

多施設共同のオープンラベル，単一アーム試験において，166 例の再発又は難治性の低悪性度又は濾胞性 B 細胞性 NHL 患者に，リツキサン 375 mg/m$^2$ を 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。

試験成績を表 4 に要約した。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）を認めた患者の 64%（25/39）で改善を認めた。

*試験 2*

多施設共同の単一アーム試験において，37 例の再発又は難治性の低悪性度 NHL 患者に，リツキサン 375 mg/m$^2$ を 1 週間間隔で 8 回投与された。試験結果を表 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$^2$ を 1 週間間隔で 4 回投与された。全ての患者は，再発又は難治性の低悪性度又は濾胞性の 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り，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 例は再投与を 2 回以上行なった患者であった。試験成績を，表 4 に示した。

*かさばり病変を有する患者*

試験 1 と試験 3 のプールデータにおいて，リツキサン 375 mg/m$^2$ を 1 週間間隔で 4 回投与されたかさばり病変（単一病変として直径 10 cm を超える）を有する再発又は難治性の低悪性度 NHL 患者 39 例に関する成績を表 4 に示した。

**表 4**
**臨床試験及び投与スケジュール別のリツキサンの有効性に関する要約**

| | 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% |
| 完全奏効率 | 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。本表は，296 例の intent to treat 患者の成績に基づいている。
b　観察範囲における Kaplan-Meier 曲線から算出した。
c　“+”は効果が持続していることを意味する。
d　奏効期間: 効果を認めた日から増悪を認めるまでの期間

## 14.2　未治療の低悪性度又は濾胞性，CD20 陽性 B 細胞性 NHL

未治療の低悪性度又は濾胞性, CD20 陽性 NHL に対するリツキサンの有効性と安全性は，1662 例が登録された 3 件のランダム化比較試験により証明された。

*試験 4*

オープンラベル，多施設共同試験において，未治療の濾胞性 NHL 患者 322 例が，3 週間毎に CVP 療法（CVP）を 8 サイクル繰り返す群とリツキサン 375 mg/m$^2$ を CVP 療法の day 1 に投与する群（R-CVP）に 1:1 の割合でランダム化割付された。主要評価項目は，無増悪生存期間（PFS）であり，ランダム化割付日から最初の増悪，再発又は死亡を認めた日までの期間と定義された。

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%の患者の国際予後因子（IPI）スコアが 2 以上であった。盲検下で，独立した増悪の評価により PFS が算出され，結果を表 5 に示した。点推定値は，打ち切りの影響を受けている可能性がある。医師による評価結果は，独立評価委員会の評価結果と同様であった。

**表 5**
**試験 4 の有効性の結果**

| | 試験群 | |
|---|---|---|
| | R-CVP<br>N=162 | CVP<br>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，両側層別 log-rank test
b　医療機関により層別した Cox regression で算出

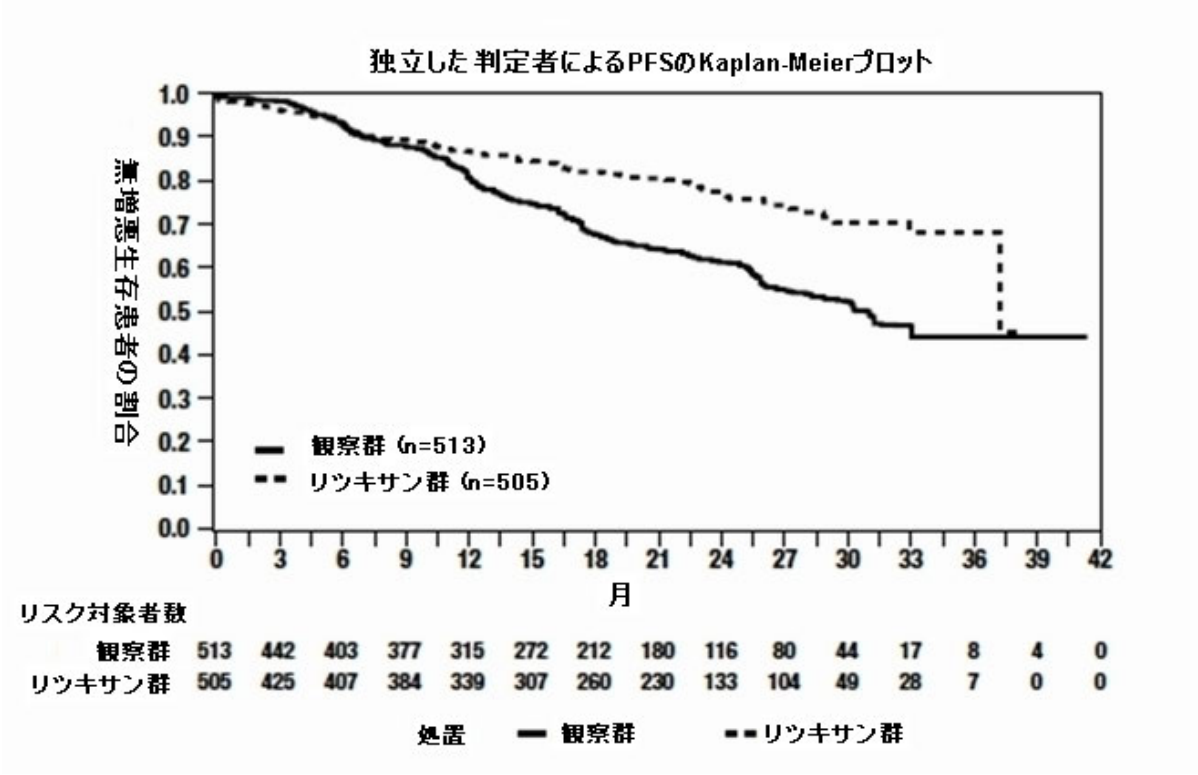
*試験 5*

オープンラベル，多施設共同試験において，リツキサンと化学療法の併用療法で奏効（CR 又は PR）を認めた未治療の濾胞性 NHL 患者 1018 例を，リツキサン 375 mg/m$^2$ を 8 週間毎に 12 回投与する維持療法群と，無治療観察群にランダム化割付した（1 : 1）。リツキサン維持療法は化学療法終了の 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，維持療法群又は無治療観察群にランダム化割付された日から，増悪，再発又は死亡を認めた日までの期間と定義された。

患者の 40%が 60 歳以上であり，70%が臨床病期 IV，96%の患者で ECOG の全身状態（PS）が 0～1，42%で FLIPI スコアが 3～5 であった。維持療法群にランダム化割付される前の治療は，R-CHOP 療法が 75%，R-CVP 療法が 22%，又は R-FCM 療法が 31%であり，完全奏効又は不確定完全奏効が 71%，部分奏効が 28%であった。

PFS は，リツキサン単剤による維持療法群で延長された（HR: 0.54，95%CI: 0.42, 0.70）。医師による PFS 評価は，独立した評価の PFS と同様であった。

図 1




*試験 6*

オープンラベル，多施設共同試験において，未治療の低悪性度 B 細胞性 NHL 患者に CVP 療法を 6 又は 8 サイクル施行後増悪を認めなかった 322 例を，リツキサン 375 mg/m$^2$ を週 1 回，4 週間投与を 6 ヵ月毎に最大 4 回（リツキサンを最大 16 回投与）繰り返す群と無治療観察する群に 1:1 の割合でランダム化割付した。主要評価項目は，無増悪生存期間（PFS）であり，PFS はランダム化割付日から最初の増悪，再発又は死亡を認めた日までの期間と定義した。

患者の 37%が 60 歳を超えており，99%が臨床病期 III 又は IV，63%の患者で IPI スコアが 2 以上であった。

無治療観察群と比較し，リツキサン投与群で増悪，再発又は死亡のリスクが低下した（ハザード比の範囲: 0.36～0.49）。

## 14.3　びまん性大細胞型 B 細胞性 NHL（DLBCL）

リツキサンの安全性と有効性は，3 件のオープンラベル，多施設共同，実薬対照ランダム化比較試験に登録された 1854 例で評価された。未治療のびまん性大細胞型 B 細胞性 NHL に対して，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併用化学療法（CHOP），又はアントラサイクリンを含む他の化学療法とリツキシマブを併用し治療を行った。

*試験 7*

60 歳以上の DLBCL 患者（原発性縦隔 B 細胞リンパ腫患者を含む）632 例が，1:1 の割合で CHOP 療法又は R-CHOP 療法にランダム化割付された。CHOP 療法は 21 日間隔で 6 又は 8 サイクル施行され，R-CHOP 療法にランダム化割付された患者には，リツキサン 375 mg/m$^2$ を，CHOP 療法の第 1 サイクル開始日の 7 日前と 3 日前，及び第 3 及び第 5 サイクルの各サイクル開始時の 48～72 時間前に各 1 回，合計 4 回投与し。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。主要評価項目は，

無増悪生存期間（PFS）であり，PFS はランダム化割付日から最初の増悪，再発又は死亡を認めた日までの期間と定義された。奏効を認めた患者に対しては，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ランダム化割付された。

患者の 62%は中央判定により DLBCL であると確認され，73%が臨床病期 III～IV，56%で IPI スコアが 2 以上，86%で PS（ECOG）が 2 未満，57%が LDH 高値，30%で節外病変が 2 つ以上認めた。本試験の有効性を表 6 に示した。これらの結果は，第 2 回目のランダム化割付後のリツキサンの影響を除外し，寛解導入時のリツキサン投与の評価を可能とする統計学的手法により解析した。

試験 7 における 2 回目のランダム化割付後の解析結果は，R-CHOP 療法にランダム化割付され，さらにリツキサンが投与された患者において，リツキサンの追加投与が無増悪生存期間又は全生存期間の改善に関連しないことを示した。

*試験 8*

年齢が 60 歳以上の DLBCL 患者 399 例が，1:1 の割合で CHOP 療法又は R-CHOP 療法にランダム化割付された。CHOP 療法は 3 週間間隔で最大 8 サイクル施行され，R-CHOP 療法群では，CHOP 療法の各サイクルの 1 日目にリツキサン 375 mg/m$^2$ を投与した。本試験の主要評価項目は無イベント生存期間（EFS）であり，EFS はランダム化割付日から，再発，増悪，治療の変更，又はあらゆる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。患者の 80%が臨床病期 III~IV，60%で年齢補正 IPI スコアが 2 以上，80%で ECOG PS が 2 未満，66%が LDH 高値であり，52%では 2 つ以上の節外病変を認めた。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 823 例を 1:1 の割合で，アントラサイクリンを含む化学療法のみの群又はリツキサンを併用する群にランダム化割付した。本試験の主要評価項目は，治療成功期間とした。治療成功期間は，ランダム化割付日から，増悪，完全奏効が得られない，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。患者の 28%が臨床病期 III~IV，全患者（100%）が IPI スコアが 1 以上，99%で ECOG PS が 2 未満，29%が LDH 高値，49%にかさばり病変を認め，34%に節外病変を認めた。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 |
| 主要評価項目 | 無増悪生存期間（年） | | 無イベント生存期間（年） | | 治療成功期間（年） | |
| 主要評価項目中央値 | 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 年全生存率[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。
c Kaplan-Meier 推定。
d R-CHOP vs. CHOP

試験 8 の 5 年全生存率は，R-CHOP 療法と CHOP 療法で，それぞれ 58%と 46%であった。

## 14.4　未治療濾胞性 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 分投与

試験 10 は，リツキシマブの 90 分投与の安全性検討を目的としたオープンラベル，多施設共同，単アーム試験であり，未治療の濾胞性 NHL（n=113）又は DLBCL（n=250）患者 363 例を対象として実施された。濾胞性 NHL 患者に対して，リツキシマブ 375 mg/m$^2$ と CVP 療法の併用療法が施行され，DLBCL 患者に対してはリツキシマブ 375 mg/m$^2$ と CHOP 療法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疾患を合併する患者は，本試験から除外されている。1 サイクル目に grade 3/4 の輸注関連反応を発現せず，第 2 サイクル施行前の末梢血リンパ球数が 5000 /mm$^3$ 以下の場合，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に含まれるステロイドによるプレメディケーションを行った。主要評価項目は 2 サイクル目の 90 分投与実施日及び翌日における grade 3/4 の輸注関連反応の発現とした[*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*]。2 サイクル目においてリツキサン 90 分投与の忍容性が認められた患者は, その後のサイクルにおいても 90 分で投与を行った（6 サイクル目又は 8 サイクル目まで）。

2 サイクル目のリツキサン 90 分投与による grade 3/4 の輸注関連反応発現率は R-CVP 療法治療患者で 3.5%（95%CI: 1.0%, 8.8%），R-CHOP 療法治療患者で 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。2 サイクル目から 8 サイクル目の輸注関連反応発現率は 2.8%（95%CI: 1.3%, 5.0%）であった。輸注関連反応による死亡例はなかった。

## 14.5　慢性リンパ性白血病（CLL）

リツキサンの安全性及び有効性は，多施設共同，オープンラベルにおいて，FC 療法と FC 療法にリツキシマブを併用して併用療法を最大 6 サイクル繰り返す群にそれぞれ 1:1 の割合でランダム化割付した，未治療 CLL 患者を対象とした試験と[試験 11（n=817）]と既治療 CLL 患者を対象とした試験[試験 12（n=552）]により評価された。FC 療法は，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$^2$/日が投与され，R-FC 療法ではリツキサンが併用された。2 つの試験で，71%の患者が 6 サイクルを完了し，90%で 3 サイクル以上のリツキサン併用療法が施行された。

試験 11 では，患者の 30%が 65 歳以上であり，31%が Binet 臨床病期の C，45%で B 症状を認め，99%以上の患者で ECOG 全身状態（PS）が 0～1，74%が男性，白人が 100%であった。試験 12 では，患者の 44%が 65 歳以上，28%で B 症状を認め，82%でアルキル化剤の投与歴があり，18%でフルダラビン投与歴があり，全例（100%）で ECOG PS が 0～1，67%が男性，白人が 98%であった。

2 つの試験の主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）であり，ランダム化割付日から，最初の増悪，再発又は死亡を認めた日までの期間と定義され，試験 11 では医師の評価に基づく PFS，試験 12 で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 の医師の評価による PFS は，独立評価委員会の評価をサポートするデータとされた。2 つの試験の有効性を表 7 に示した。

**表 7**
**試験 11 及び 12 の有効性の成績**

| | 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 | |
| 奏効率（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

2 つの試験を通して，リツキサンを投与した 676 例中 243 例（36%）が 65 歳以上であり，100 例（15%）が 70 歳以上であった。高齢患者に関する探索的なサブセット解析結果を表 8 に示した。

**表 8**
**試験 11 と試験 12 における年齢サブグループ毎の有効性 [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 探索的解析

## 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，1 種類以上の TNF 阻害剤で十分な効果が得られない中等度～重症の活動性 RA 患者を対象とした 2 件の二重盲検，プラセボ対照，ランダム化比較試験で評価された。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 では，24 週の間にリツキサン 1000 mg を 2 回投与と MTX の併用，又はプラセボと MTX の併用のいずれかの治療を行う群にランダム化割付した。リツキサンによる再治療を行うオープンラベル長期投与試験が行われ, 臨床評価に基づき再治療が必要と判断した場合にリツキサン 1000 mg の 2 回投与と MTX の併用により治療を行ったが，先行するリツキサン治療コース後 16 週間以内に再治療は行わなかった。グルココルチコイド静注によるプレメディケーションに加え，ベースラインから 14 日目までの漸減スケジュールにより経口グルココルチコイドが投与された。プラセボ対照比較試験期間である 24 週時点の ACR 20, ACR 50 及び ACR 70 達成患者割合を表 9 に示した。

RA 試験 2 では，全ての患者に対し，初回治療コースとしてリツキサン 1000 mg の 2 回投与と MTX が投与された。疾患活動性が認められる患者は，2 回目の治療コースとして，リツキサン 1000 mg の 2 回投与と MTX の併用，又はプラセボと MTX の併用による治療群に

ランダム化割付された。ほとんどの場合，24 週目～48 週目の間にランダム化割付が行われた。再治療コース開始前の 24 週時点，及び治療終了後の 48 週時点の ACR 20，ACR 50 及び ACR 70 達成患者割合を表 9 に示した。

**表 9**
**RA 試験 1 及び RA 試験 2 における ACR 評価（患者のパーセント）　（modified ITT）**

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

P：プラセボ，R：リツキサン

a　試験 2 において全患者に対し初回治療コースでリツキサン 1000 mg を 2 回投与した。疾患活動性が認められる患者は，24 週目以降に 2 回目の治療コースにランダム化割付され，リツキサン 1000mg の 2 回投与と MTX 又はプラセボと MTX が投与された。

b　全患者が初回治療コースでリツキサンを投与しているため，24 週目ではプラセボと MTX，リツキサンと MTX の比較はしていない。

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 超，陰性 20 IU/mL 未満）で層別化した加重差。試験 2，ベースラインにおける RF の状態及びベースラインと比較し 24 週目における SJC 及び TJC の 20%以上の改善で層別化した加重差。

リツキサン投与後，ACR を構成する全ての要素で改善が認められ，表 10 に示した。

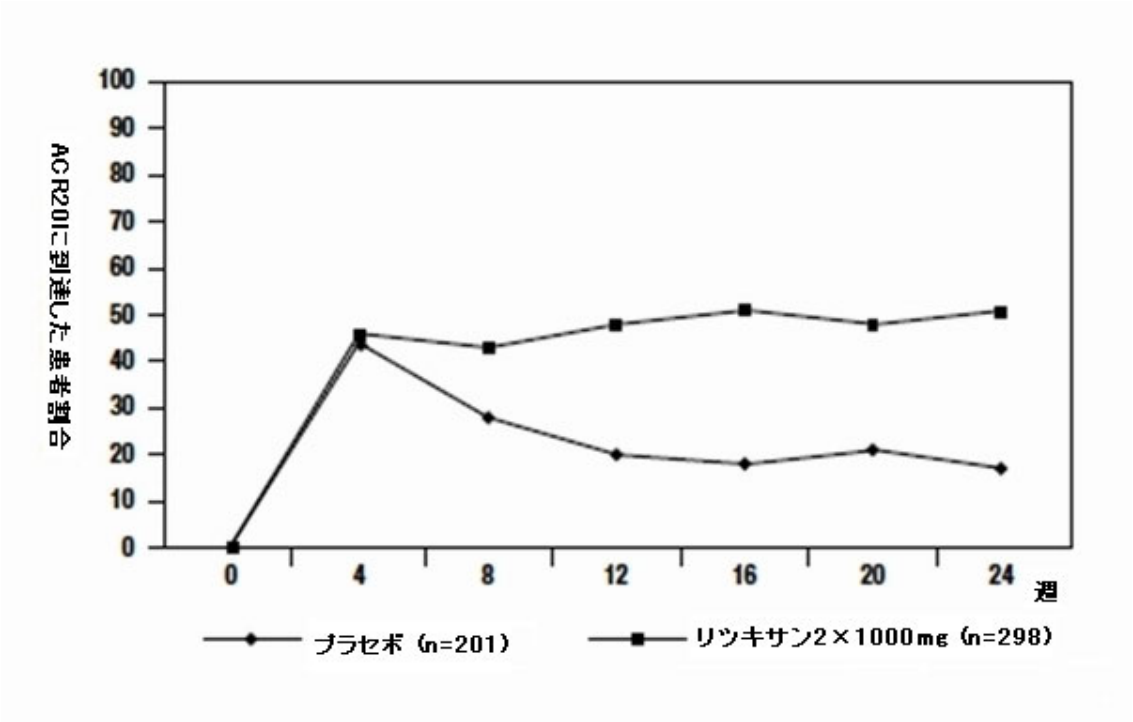
表 10
RA 試験 1 の 24 週時点における ACR 構成要素に関する効果
（modified ITT）

| TNF 阻害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 における，ACR 20 改善の時間経過を図 2 に示した。両群で短期間のグルココルチコイド静注及び経口投与が行われたため，第 4 週目では有用性は同様であったが，第 8 週目において，ACR 20 の改善を示した患者割合はリツキサン投与群で高く，リツキサンの初回治療コース（2 回投与）後の 24 週時点まで，ACR 20 改善患者割合が同様であった。ACR 50 及び ACR 70 の改善を示す患者割合の時間経過でも同じ傾向が認められた。

図 2
来院時に ACR 20 改善を認めた患者の割合*
試験 1（TNF 阻害剤で効果不十分な患者）




*それぞれの評価時点において同一患者で改善を認めていない可能性がある。

*放射線診断での効果*

RA 試験 1 において関節の構造的傷害が放射線診断により評価され，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）として示された。リツキサンと MTX の併用は，表 11 に示したとおり，1 年経過後にプラセボと MTX の併用と比べて関節傷害の進行を遅らせた。

**表 11**
**ベースラインから 104 週目までの放射線診断の変化の平均値**

| TNF 阻害剤が効果不十分な症例 | | | | |
|---|---|---|---|---|
| パラメーター | リツキサン 2×1000 mg+MTX[b] | プラセボ+MTX[c] | 差 (P-R) | 95%CI |
| 1 年目の変化 | | | | |
| TSS | 0.66 | 1.77 | 1.11 | (0.47, 1.75) |
| ES | 0.44 | 1.19 | 0.75 | (0.32, 1.19) |
| JSN | 0.22 | 0.58 | 0.36 | (0.10, 0.62) |
| 2 年目の変化[a] | | | | |
| TSS | 0.48 | 1.04 | — | — |
| ES | 0.28 | 0.62 | — | — |
| JSN | 0.20 | 0.42 | — | — |

a 104 週間の観察後の放射線診断によるスコアリング。
b リツキサン+MTX を 2 年間施行した患者。
c プラセボ+MTX を施行した患者。プラセボ+MTX を施行した患者は，16 週目以降，リツキサン+MTX を施行できた。

RA 試験 1 及びオープンラベル，長期投与試験において，最初にリツキサンと MTX の併用群にランダム化割付された患者の 70%，また，最初にプラセボと MTX の群にランダム化割付された 72%の患者が 2 年時点において放射線診断により評価された。表 11 に示したとおり，リツキサンと MTX が投与された患者における関節の構造的傷害の進行は，2 年目治療により更に軽減した。

リツキサンと MTX による 2 年間の治療後，57%の患者で関節の構造的傷害が進行しなかった。治療の 1 年目では，リツキサンと MTX を投与した患者の 60%で，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，プラセボと MTX が投与された患者では 46%であった。リツキサンと MTX を投与した患者において，2 年目は 1 年目と比べると，より多くの患者で進行が認められなかった（68% vs. 60%）。また，リツキサンと MTX を投与した患者で 1 年目に進行を認めなかった患者の 87%が 2 年目にも進行を認めなかった。

*放射線診断において 500 mg 投与が 1000 mg 投与よりも効果が低い*

RA 試験 3 は，MTX 投与歴がない中等度～重症の RA を対象として，プラセボと MTX，リツキサン 500 mg を 2 回投与と MTX の併用，及びリツキサン 1000 mg を 2 回投与と MTX の併用の効果を比較する二重盲検，プラセボ対照ランダム化比較試験である。初回治療コースとしてリツキシマブ又はプラセボを 1 日目と 15 日目に投与した。いずれの治療群でも，MTX は 7.5 mg/週で開始され 8 週目までに 20 mg/週に増量した。少なくとも 24 週後まで活動性が継続している患者は，割り付けられた治療による再治療が施行できた。治療開始から 1 年後の ACR 20/50/70 を達成した患者の割合は，いずれのリツキサン投与群のいずれにおいても同様に認められ，プラセボ投与群よりも高かった。しかしながら，放射線診断による

スコアは，1000 mg 投与群のみに統計学的に有意な TSS 減少が認められ，プラセボ群が 1.08 units に対して 0.36 units であり，67%の減少を認めた。

*身体機能に関する効果*

RA 試験 4 は, MTX によって十分な効果が得られない中等度～重症の成人 RA を対象とした二重盲検, プラセボ対照ランダム化比較試験である。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 週目における Health Assessment Questionnaire Disability Index（HAQ-DI）により評価した。表 12 に示したとおり，ベースラインから 24 週目の評価で，リツキサンが投与された多くの患者で，0.22 以上（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 500 mg を投与した患者の HAQ-DI 改善は，リツキサン 1000 mg を投与した患者と同程度であったが，放射線診断による評価は行われていない（上記放射線診断での効果の項の投与量に関する事前注意を参照）。これらの改善は 48 週時点でも維持されていた。

**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-プラセボ）[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」スコアが得られた患者割合（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 : 20 IU/mL 超，陰性 20 IU/mL 未満）で層別化し調整された差。

## 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（ANCA 関連血管炎の 2 つの疾患）患者 197 例を対象とした他施設共同，二重盲検，実薬対照ランダム化比較非劣性試験が，6 ヵ月間の寛解導入期間及び 12 ヵ月間の寛解維持期間により実施された。対象患者は，15 歳以上で，チャペルヒルコンセンサス会議の基準に従って GPA（75%）又は MPA（24%）と診断された（1%の患者は血管炎の分類が不明）。全患者で疾患活動性を認め，多発血管炎性肉芽腫症に対するバーミンガム血管炎活動性スコア（BVAS/GPA）が 3 以上であり，BVAS/GPA の主要項目が 1 つ以上存在する重症例であった。初発例が 96 例（49%），再発例が 101 例（51%）であった。

全例に対して，各試験薬（リツキサン又はシクロホスファミド）の投与開始前 14 日以内にメチルプレドニゾロン 1000 mg/body/day 静注を 1～3 日間行うパルス療法を行った。患者は 1:1 の割合で，寛解導入としてリツキサンを週 1 回，4 週間投与する群と，シクロホスファミド 2 mg/kg/日を 3～6 ヵ月間投与する群にランダム化割付した。リツキサンの投与前に，抗ヒスタミン剤とアセトアミノフェンによるプレメディケーションを行った。コルチコステロイド静注後，プレドニゾンの経口投与（1 mg/kg/day，80 mg/day を超えない）を行い，あらかじめ規定した方法で漸減した。寛解を認めた場合，又は 6 ヵ月間の寛解導入期間終了時に，シクロホスファミド投与群では，寛解維持のため，シクロホスファミドをアザチオプリ

ンに切り替えた。リツキサン群では寛解維持のための治療を行わなかった。GPA 及び MPA に対する治療の主要評価項目は，6 ヵ月時点の完全寛解が得られた患者の割合とし，完全寛解は BVAS/GPA が 0 及びグルココルチコイド治療の終了と定義された。あらかじめ規定された非劣性マージンは 20%とされた。表 13 に示したとおり，本試験では，6 ヵ月時点の完全寛解において，リツキサンとシクロホスファミドの非劣性が確認された。

表 13
6 ヵ月時点で完全寛解が得られた患者割合（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-シクロホスファミド） |
|---|---|---|---|
| 割合 | 64% | 53% | 11% |
| 95.1%信頼限界 [b] | （54%, 73%） | （43%, 63%） | （-3%, 24%） [a] |

a　下限値があらかじめ設定された非劣性マージンを上回り（-3% > -20%），非劣性が示された。
b　95.1%信頼区間は，有効性の中間解析のため追加の 0.001α を反映させた。

*12 ヵ月時点及び 18 ヵ月時点の完全寛解（CR）*

リツキサン群では 44%の患者が 6 ヵ月時点及び 12 ヵ月時点で CR を維持しており，38%の患者が，6 ヵ月時点，12 ヵ月時点及び 18 ヵ月時点で CR を維持していた。シクロホスファミド群（CR 維持のためアザチオプリンに切り替え）では，38%の患者が 6 ヵ月時点及び 12 ヵ月時点で CR を維持しており，31%の患者が 6 ヵ月時点，12 ヵ月時点及び 18 ヵ月時点で CR を維持していた。

*リツキサン再投与*

リツキサンの初回治療コース施行後 8～17 ヵ月の間に疾患活動性の再発を認めた 15 例に対し，医師の判断でリツキサンが再投与された。GPA 及び MPA 患者に対するリツキサン再投与の安全性，有効性について結論を得るためのデータは十分でない[*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/10 mL 単回使用（NDC 50242-051-21）及び 500 mg/50 mL 単回使用（NDC 50242-053-06）] は，2°C～8°C（華氏 36° F～46° F）で安定である。リツキサンバイアルは直射日光を避けること。凍結や振盪はしないこと。

## 17 患者への提供情報

患者にはリツキサン投薬ガイドを提供し，投与前に読む機会を提供すること。患者の来院時には患者の健康状態を確認し，リツキサンの治療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情報を参照（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を行うこと。

改訂：2014 年 8 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 vial contains 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 the 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 should be administered under the close supervision of an experienced healthcare professional, and in an environment where full resuscitation facilities are immediately available (see section 4.4).

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

In patients with non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia, premedication with glucocorticoids should be considered if MabThera is not given in combination with glucocorticoid-containing chemotherapy.
In patients with rheumatoid arthritis, premedication with 100 mg intravenous methylprednisolone should be completed 30 minutes prior to MabThera infusions to decrease the incidence and severity of infusion related reactions (IRRs).

In patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) or microscopic polyangiitis, 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 80 mg/day, and tapered as rapidly as possible based on clinical need) during and after MabThera treatment.

Posology

It is important to check the medicinal product labels to ensure that the appropriate formulation (intravenous or subcutaneous formulation) is being given to the patient, as prescribed.

Non-Hodgkin's lymphoma

*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.

Dose 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.

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.

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.

Granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis

Patients treated with MabThera must be given the patient alert card with each infusion.

The recommended dosage of MabThera for induction of remission therapy of granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis is 375 mg/$m^2$ body surface area, administered as an intravenous infusion once weekly for 4 weeks (four infusions in total).

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

Special populations

*Paediatric population*
The safety and efficacy of MabThera in children below 18 years has not been established. No data are available.

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

Method of administration

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 (IRR) (section 4.8) usually respond to a reduction in the rate of infusion. The infusion rate may be increased upon improvement of symptoms.

First infusion

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

Subsequent infusions

*All indications*

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

*Rheumatoid arthritis only*

Alternative subsequent, faster, infusion schedule

If patients did not experience a serious infusion related reaction with their first or subsequent infusions of a dose of 1000 mg MabThera administered over the standard infusion schedule, a more rapid infusion can be administered for second and subsequent infusions using the same concentration as in previous infusions (4 mg/mL in a 250 mL volume). Initiate at a rate of 250mg/hour for the first 30 minutes and then 600 mg/hour for the next 90 minutes. If the more rapid infusion is tolerated, this infusion schedule can be used when administering subsequent infusions.

Patients who have clinically significant cardiovascular disease, including arrhythmias, or previous serious infusion reactions to any prior biologic therapy or to rituximab, should not be administered the more rapid infusion.

## 4.3 Contraindications

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

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

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 murine proteins, or to any of the other excipients listed in section 6.1.

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. 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 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, cerebrospinal fluid (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 related reactions*
MabThera is associated with infusionrelated reactions, which may be related to release of cytokines and/or other chemical mediators. Cytokine release syndrome may be clinically indistinguishable from acute hypersensitivity reactions.

This set of reactions which includes syndrome of cytokine release, tumour lysis syndrome and anaphylactic and hypersensitivity reactions are described below. They are not specifically related to the route of administration of MabThera and can be observed with both formulations.

Severe infusionrelated reactions with fatal outcome have been reported during post-marketing use of the MabThera intravenous formulation, with an onset ranging within 30 minutes to 2 hours after starting the first MabThera IV infusion. They were characterized by pulmonary events and in some cases included rapid tumour lysis and features of tumour lysis syndrome in addition to fever, chills, rigors, hypotension, urticaria, angioedema and other symptoms (see section 4.8).

Severe cytokine release syndrome is characterised by severe dyspnoea, 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, hyperphosphataemia, 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.

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.

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 administration, 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 $< 1.5 \times 10^9$/L and/or platelet counts $< 75 \times 10^9$/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 be performed in all patients before initiation of treatment with MabThera. At minimum this should include HBsAg-status and HBcAb-status. These can be complemented with other appropriate markers as per local guidelines. Patients with active hepatitis B disease should not be treated with MabThera. Patients with positive hepatitis B serology (either HBsAg or HBcAb) should consult liver disease experts before start of treatment and should be monitored and managed following local medical standards to prevent hepatitis B reactivation.

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 MabThera in combination with chemotherapy or as part of a hematopoietic stem cell transplant.

*Immunisations*
The safety of immunisation 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-randomised 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 titres 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, with a suspected relationship to MabThera, treatment should be permanently discontinued.

<u>Rheumatoid arthritis, granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis</u>

*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 (IRRs), 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 IRRs (see section 4.2 and section 4.8).

Severe IRRs 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 IRR 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.

IRRs 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 be performed in all patients before initiation of treatment with MabThera. At minimum this should include HBsAg-status and HBcAb-status. These can be complemented with other appropriate markers as per local guidelines. Patients with active hepatitis B disease should not be treated with MabThera. Patients with positive hepatitis B serology (either HBsAg or HBcAb) should consult liver disease experts before start of treatment and should be monitored and managed following local medical standards to prevent hepatitis B reactivation.

*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 with a suspected relationship to MabThera, treatment should be permanently discontinued.

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

The safety of immunisation 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 randomised trial, patients with rheumatoid arthritis 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 titres 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

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 and for 12 months following treatment with MabThera.

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. Similar effects have been observed in animal studies (see section 5.3). For these reasons MabThera should not be administered to pregnant women unless the possible benefit outweighs the potential risk.

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

Animal studies did not reveal deleterious effects of rituximab on reproductive organs.

## 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 reactions reported to date suggest that MabThera would have no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

## 4.8 Undesirable effects

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

*Summary of the safety profile*

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 IRRs 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:
- IRRs (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.).

*Tabulated list of adverse reactions*

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), very rare (< 1/10,000) and not known (cannot be estimated from the available data).

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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **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] |

| System Organ Class | Very Common | Common | Uncommon | Rare | Very Rare | Not known |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **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] |
| **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 disorders [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** | pruritus, rash, [+]alopecia | urticaria, sweating, night sweats, [+]skin disorder | | | severe bullous skin reactions, Stevens-Johnson syndrome toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome) [7] | |

| System Organ Class | Very Common | Common | Uncommon | Rare | Very Rare | Not known |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **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 infusionrelated 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

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.

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 tumour 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 disorders (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.

*Description of selected adverse reactions*

*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 were reported at a higher incidence in the MabThera-containing arm of randomised 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 haematopoetic 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 patients 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 adverse 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 ischaemia) 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 disorders*
During the treatment period (induction treatment phase comprising of R-CHOP for at most eight cycles), 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-Hodgkin 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 paediatric 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

*Summary of the safety profile*

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.

*Tabulated list of adverse reactions*

Adverse reactions 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 were IRRs. 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, pruritus, 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 pruritus, 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. IRRs 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 IRRs (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 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 declined with subsequent infusions. In clinical trials 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 sections 4.2 and 4.4). Severe IRRs with fatal outcome have been reported in the post-marketing setting.

In a trial designed to evaluate the safety of a more rapid MabThera infusion in patients with rheumatoid arthritis, patients with moderate-to-severe active RA who did not experience a serious IRR during or within 24 hours of their first studied infusion were allowed to receive a 2-hour intravenous infusion of MabThera. Patients with a history of a serious infusion reaction to a biologic therapy for RA were excluded from entry. The incidence, types and severity of IRRs were consistent with that observed historically. No serious IRRs were observed.

*Description of selected adverse reactions*

*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 MabThera in 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 adverse reactions*
Serious cardiac reactions were reported at a rate of 1.3 per 100 patient years in the MabThera treated patients compared to 1.3 per 100 patient years in placebo treated patients. The proportions of patients experiencing cardiac reactions (all or serious) did not increase over multiple courses.

*Neurologic events*
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 recognised risk factors for PRES/RPLS, including the patients' underlying disease, hypertension, immunosuppressive therapy and/or chemotherapy.

*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 paediatric 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 trial 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).*

*Tabulated list of adverse reactions*

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**<br>**Adverse event** | **Rituximab**<br>**(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<br>Adverse event | Rituximab<br>(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% |
| **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% |

*Selected adverse drug reactions*

*Infusion related reactions*
IRRs in the GPA and MPA clinical trial 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 adverse reactions*
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).

*Neurologic events*
Cases of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) / reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) have been reported in autoimmune conditions. 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 recognised risk factors for PRES/RPLS, including the patients' underlying disease, hypertension, immunosuppressive therapy and/or chemotherapy.

*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, randomised, double-blind, multicenter, non-inferiority trial, 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, randomised, double-blind, multicenter, non-inferiority trial 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.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

## 4.9 Overdose

Limited experience with doses higher than the approved dose of intravenous MabThera formulation is available from clinical trials in humans. The highest intravenous dose of MabThera tested in humans to date is 5000 mg (2250 mg/$m^2$), tested in a dose escalation study in patients with chronic lymphocytic leukaemia. No additional safety signals were identified.

Patients who experience overdose should have immediate interruption of their infusion and be closely monitored.

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: antineoplastic agents, 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 haematological 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 trial, 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 trial, 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 trials, 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 trial, 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 enrolment 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 centre): 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 randomised 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 randomised 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<br>R-CVP, 162 | 53 | 57<br>81 | 10<br>41 | Median TTP:<br>14.7<br>33.6<br>P<0.0001 | 53-months<br>71.1<br>80.9<br>p=0.029 |
| **GLSG'00** | CHOP, 205<br>R-CHOP, 223 | 18 | 90<br>96 | 17<br>20 | Median TTF: 2.6 years<br>Not reached<br>p < 0.001 | 18-months<br>90<br>95<br>p = 0.016 |
| **OSHO-39** | MCP, 96<br>R-MCP, 105 | 47 | 75<br>92 | 25<br>50 | Median PFS: 28.8<br>Not reached<br>p < 0.0001 | 48-months<br>74<br>87<br>p = 0.0096 |
| **FL2000** | CHVP-IFN, 183<br>R-CHVP-IFN, 175 | 42 | 85<br>94 | 49<br>76 | Median EFS: 36<br>Not reached<br>p < 0.0001 | 42-months<br>84<br>91<br>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-centre, 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 randomised 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 observation 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 73 months), and have been added to Table 5 to show the comparison between the 25 and 48 and 73 month follow up periods.

**Table 5 Maintenance phase: overview of efficacy results MabThera vs. observation after 73 months median observation time (compared with results of primary analysis based on 25 months median observation time, and updated analysis based on 48 months median observation time)**

| | **Observation N=513** | **MabThera N=505** | **Log-rank P value** | **Risk reduction** |
|---|---|---|---|---|
| **Primary Efficacy** | | | | |
| PFS (median) | 48.5 months<br>[*48.4 months*]<br>(NR) | NR<br>[*NR*]<br>(NR) | <0.0001<br>[*<0.0001*]<br>(<0.0001) | 42%<br>[*45%*]<br>(50%) |
| **Secondary Efficacy** | | | | |
| EFS (median) | 48.4 months<br>[*47.6 months*]<br>(37.8 months) | NR<br>[*NR*]<br>(NR) | <0.0001<br>[*< 0.0001*]<br>(< 0.0001) | 39%<br>[*42%*]<br>(46%) |
| OS (median) | NR<br>[*NR*]<br>(NR) | NR<br>[*NR*]<br>(NR) | 0.8959<br>[*0.9298*]<br>(0.7246) | -2%<br>[*-2%*]<br>(11%) |
| TNLT (median) | 71.0 months<br>[*60.2 months*]<br>(NR) | NR<br>[*NR*]<br>(NR) | <0.0001<br>[*<0.0001*]<br>(0.0003) | 37%<br>[*39%*]<br>(39%) |
| TNCT (median) | 85.1 months<br>[*NR*]<br>(NR) | NR<br>[*NR*]<br>(NR) | 0.0006<br>[*0.0006*]<br>(0.0011) | 30%<br>[*34%*]<br>(40%) |
| ORR* | 60.7%<br>[*60.7%*]<br>(55.0%) | 79.0%<br>[*79.0%*]<br>(74.0%) | <0.0001[#]<br>[*<0.0001*[#]]<br>(< 0.0001) | OR=2.43<br>[*OR=2.43*]<br>(OR =2.33) |
| Complete Response (CR/CRu) rate* | 52.7%<br>[*52.7%*]<br>(47.7%) | 66.8%<br>[*72.2%*]<br>(66.8%) | <0.0001<br>[*<0.0001*]<br>(< 0.0001) | OR=2.34<br>[*OR=2.34*]<br>[ (OR = 2.21) |

*At end of maintenance/observation; # p values from chi-squared test
Main values correspond to 73 months median observation time, italicized values in brackets correspond to 48 months median observation time, and values in parentheses correspond to 25 months median observation time (primary 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 randomised 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 randomised 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 randomised trials, a total of 817 previously untreated patients and 552 patients with relapsed/refractory CLL were randomised 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 analysed 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 analysed 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 analysed 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-inhibitors was demonstrated in a pivotal randomised, controlled, double-blind, multicenter trial (Trial 1).

Trial 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.

Trials 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 Trial 1(ITT population)**

| | Outcome† | Placebo+MTX | MabThera+MTX (2 x 1000 mg) |
|---|---|---|---|
| Trial 1 | | N= 201 | N= 298 |
| | ACR20<br>ACR50<br>ACR70 | 36 (18%)<br>11 (5%)<br>3 (1%) | 153 (51%)***<br>80 (27%)***<br>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 Trial 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 |
|---|---|---|
| **Trial 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 randomised to placebo + MTX in Trial 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 Trial 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 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, 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 Trial 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: * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$ *** $p \leq 0.0001$
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.

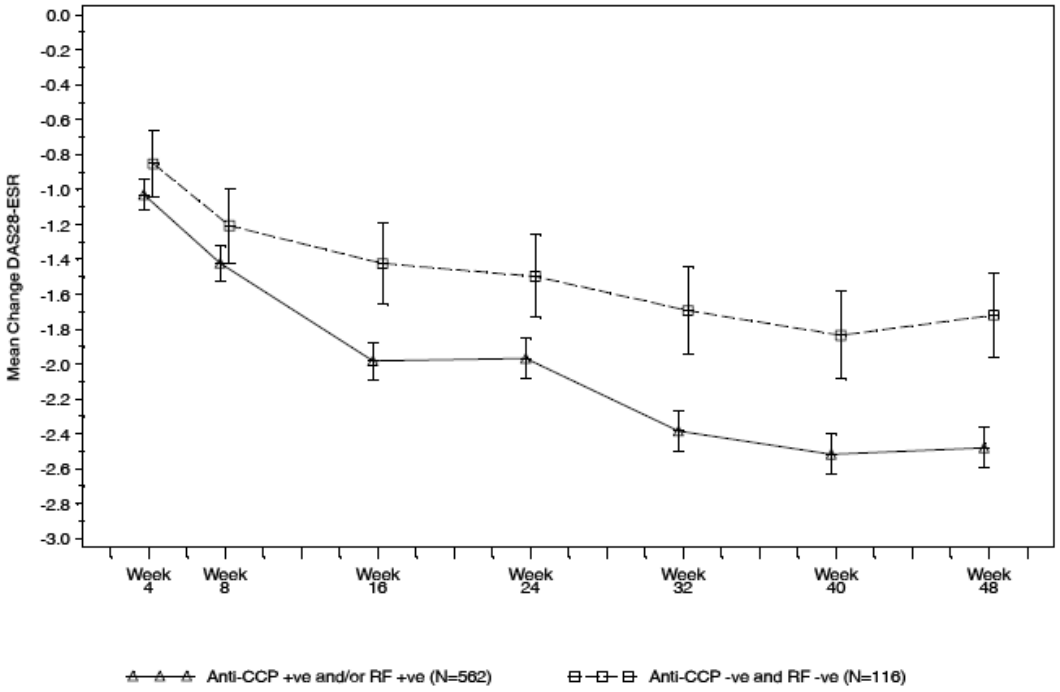
Efficacy outcomes in MabThera treated patients were analysed based on autoantibody status prior to commencing treatment. At Week 24, patients who were seropositive to RF and/or anti-CCP at baseline had a significantly increased probability of achieving ACR20 and 50 responses compared to seronegative 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 |

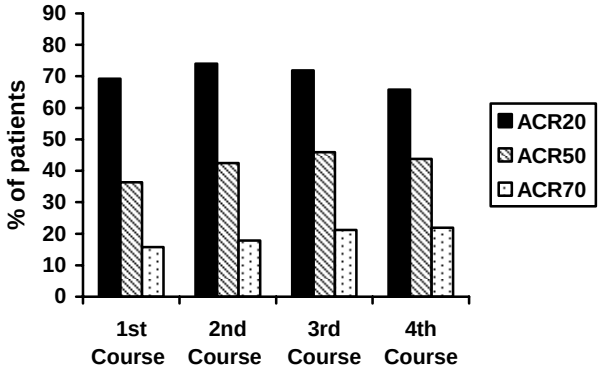
Significance levels were defined as * *p<0.05, **p<0.001, ***p<0.0001.*

**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, randomised, double-blind, multicenter, non-inferiority trial.

Patients were randomised 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 trial 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 trial 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%<br>95.1%[b] CI<br>(–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**<br>**Newly diagnosed**<br>**Relapsing** | n=99<br>n=48<br>n=51 | n=98<br>n=48<br>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 trial 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 trial 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 MabThera as 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 tumour 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 tumour 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 tumour 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 tumour 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 intravenous 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 intravenous (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/$m^2$ MabThera 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 doses 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 immunisation.

Standard tests to investigate mutagenicity have not been carried out, since such tests are not relevant for this molecule. No long-term animal studies have been performed to establish the carcinogenic potential of rituximab.
Specific studies to determine the effects of rituximab on fertility have not been performed. In general toxicity studies in cynomolgus monkeys no deleterious effects on reproductive organs in males or females were observed.

## 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 vial contains 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 the 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 should be administered under the close supervision of an experienced healthcare professional, and in an environment where full resuscitation facilities are immediately available (see section 4.4).

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

In patients with non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia, premedication with glucocorticoids should be considered if MabThera is not given in combination with glucocorticoid-containing chemotherapy.

In patients with rheumatoid arthritis, premedication with 100 mg intravenous methylprednisolone should be completed 30 minutes prior to MabThera infusions to decrease the incidence and severity of infusion related reactions (IRRs).

In patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) or microscopic polyangiitis, 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 80 mg/day, and tapered as rapidly as possible based on clinical need) during and after MabThera treatment.

Posology

It is important to check the medicinal product labels to ensure that the appropriate formulation (intravenous or subcutaneous formulation) is being given to the patient, as prescribed.

Non-Hodgkin's lymphoma

*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.

Dose 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.

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.

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.

Granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis

Patients treated with MabThera must be given the patient alert card with each 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).

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

*Special populations*

*Paediatric population*
The safety and efficacy of MabThera in children below 18 years has not been established. No data are available.

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

Method of administration

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 IRRs (section 4.8) usually respond to a reduction in the rate of infusion. The infusion rate may be increased upon improvement of symptoms.

First infusion

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

Subsequent infusions

*All indications*

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

*Rheumatoid arthritis only*

Alternative subsequent, faster, infusion schedule

If patients did not experience a serious infusion related reaction with their first or subsequent infusions of a dose of 1000 mg MabThera administered over the standard infusion schedule, a more rapid infusion can be administered for second and subsequent infusions using the same concentration as in previous infusions (4 mg/mL in a 250 mL volume). Initiate at a rate of 250mg/hour for the first 30 minutes and then 600 mg/hour for the next 90 minutes. If the more rapid infusion is tolerated, this infusion schedule can be used when administering subsequent infusions.

Patients who have clinically significant cardiovascular disease, including arrhythmias, or previous serious infusion reactions to any prior biologic therapy or to rituximab, should not be administered the more rapid infusion.

## 4.3 Contraindications

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

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

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 murine proteins, or to any of the other excipients listed in section 6.1.

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. 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, cerebrospinal fluid (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 related reactions*
MabThera is associated with infusion/ related reactions, which may be related to release of cytokines and/or other chemical mediators. Cytokine release syndrome may be clinically indistinguishable from acute hypersensitivity reactions.

This set of reactions which includes syndrome of cytokine release, tumour lysis syndrome and anaphylactic and hypersensitivity reactions are described below. They are not specifically related to the route of administration of MabThera and can be observed with both formulations.

Severe infusion-related reactions with fatal outcome have been reported during post-marketing use of the MabThera intravenous formulation, with an onset ranging within 30 minutes to 2 hours after starting the first MabThera IV infusion. They were characterized by pulmonary events and in some cases included rapid tumour lysis and features of tumour lysis syndrome in addition to fever, chills, rigors, hypotension, urticaria, angioedema and other symptoms (see section 4.8).

Severe cytokine release syndrome is characterised by severe dyspnoea, 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, hyperphosphataemia, 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.

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.

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 administration, 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 $< 1.5 \times 10^9$/L and/or platelet counts $< 75 \times 10^9$/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 be performed in all patients before initiation of treatment with MabThera. At

minimum this should include HBsAg-status and HBcAb-status. These can be complemented with other appropriate markers as per local guidelines. Patients with active hepatitis B disease should not be treated with MabThera.Patients with positive hepatitis B serology (either HBsAg or HBcAb) should consult liver disease experts before start of treatment and should be monitored and managed following local medical standards to prevent hepatitis B reactivation.

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 MabThera in combination with chemotherapy or as part of a hematopoietic stem cell transplant.

*Immunisations*
The safety of immunisation 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- randomised 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 titres 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, with a suspected relationship to MabThera, 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 (IRRs), 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 IRRs (see section 4.2 and section 4.8).

Severe IRRs 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 IRR 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.

IRRs 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 be performed in all patients before initiation of treatment with MabThera. At minimum this should include HBsAg-status and HBcAb-status. These can be complemented with other appropriate markers as per local guideline. Patients with active hepatitis B disease should not be treated with MabThera.Patients with positive hepatitis B serology (either HBsAg or HBcAb) should consult liver disease experts before start of treatment and should be monitored and managed following local medical standards to prevent hepatitis B reactivation.

*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 with a suspected relationship to MabThera, treatment should be permanently discontinued.

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

The safety of immunisation 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 randomised trial, patients with rheumatoid arthritis 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 titres 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

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 and for 12 months following treatment with MabThera.

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. Similar effects have been observed in animal studies (see section 5.3). For these reasons MabThera should not be administered to pregnant women unless the possible benefit outweighs the potential risk.

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
Animal studies did not reveal deleterious effects of rituximab on reproductive organs.

## 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 reactions reported to date suggest that MabThera would have no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

## 4.8 Undesirable effects

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

*Summary of the safety profile*

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 IRRs 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:

- IRRs (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.)

*Tabulated list of adverse reactions*

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), very rare (< 1/10,000) and not known (cannot be estimated from the available data).

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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **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 | | | | |

| System Organ Class | Very Common | Common | Uncommon | Rare | Very Rare | Not known |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **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 disoders [4 and 6] | heart failure[4 and 6] | |
| **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** | pruritus, 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **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 infusionrelated 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 IRRs

[7] includes fatal cases

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.

Signs and symptoms suggestive of an IRR 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 tumour lysis syndrome. Severe IRRs (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 disorders (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.

*Description of selected adverse reactions*

*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 were reported at a higher incidence in the MabThera-containing arm of randomised 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 haematopoetic 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 patients 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 adverse 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 ischaemia) 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 disorders*
During the treatment period (induction treatment phase comprising of R-CHOP for at most eight cycles), 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-Hodgkgin 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 paediatric 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*

*Summary of the safety profile*

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.

*Tabulated list of adverse reactions*

Adverse reactions 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 IRRs. 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, 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 infusionrelated reactions below. IRRs 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 IRRs (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 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 declined with subsequent infusions. In clinical trials 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 sections 4.2 and 4.4). Severe IRRs with fatal outcome have been reported in the post-marketing setting.

In a trial designed to evaluate the safety of a more rapid MabThera infusion in patients with rheumatoid arthritis, patients with moderate-to-severe active RA who did not experience a serious IRR during or within 24 hours of their first studied infusion were allowed to receive a 2-hour intravenous infusion of MabThera. Patients with a history of a serious infusion reaction to a biologic therapy for RA were excluded from entry. The incidence, types and severity of IRRs were consistent with that observed historically. No serious IRRs were observed.

*Description of selected adverse reactions*

*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 MabThera in 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 rheumatoid arthritis patients receiving MabThera (see Section 4.4).

*Cardiovascular adverse reactions*
Serious cardiac reactions were reported at a rate of 1.3 per 100 patient years in the MabThera treated patients compared to 1.3 per 100 patient years in placebo treated patients. The proportions of patients experiencing cardiac reactions (all or serious) did not increase over multiple courses.

*Neurologic events*
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 recognised risk factors for PRES/RPLS, including the patients' underlying disease, hypertension, immunosuppressive therapy and/or chemotherapy.

*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 paediatric 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 trial 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).

*Tabulated list of adverse reactions*

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**<br>**Adverse event** | **Rituximab**<br>**(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**<br>**Adverse event** | **Rituximab**<br>**(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% |
| **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% |

*Selected adverse drug reactions*

*Infusion related reactions:*
IRRs in the GPA and MPA clinical trial 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 trial was 2.00 per 100 patient years at the trial 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 adverse reactions*
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).

*Neurologic events*
Cases of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) / reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) have been reported in autoimmune conditions. 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 recognised risk factors for PRES/RPLS, including the patients' underlying disease, hypertension, immunosuppressive therapy and/or chemotherapy.

*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, randomised, double-blind, multicenter, non-inferiority trial, 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, randomised, double-blind, multicenter, non-inferiority trial 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.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare

professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

### 4.9 Overdose

Limited experience with doses higher than the approved dose of intravenous MabThera formulation is available from clinical trials in humans. The highest intravenous dose of MabThera tested in humans to date is 5000 mg (2250 mg/$m^2$), tested in a dose escalation study in patients with chronic lymphocytic leukaemia. No additional safety signals were identified.

Patients who experience overdose should have immediate interruption of their infusion and be closely monitored.

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: antineoplastic agents, 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 haematological 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 trial, 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 trial, 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 trials, 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 trial, 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 enrolment 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 centre): 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 randomised 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 randomised 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<br>R-CVP, 162 | 53 | 57<br>81 | 10<br>41 | Median TTP:<br>14.7<br>33.6<br>P<0.0001 | 53-months<br>71.1<br>80.9<br>p=0.029 |
| **GLSG'00** | CHOP, 205<br>R-CHOP, 223 | 18 | 90<br>96 | 17<br>20 | Median TTF: 2.6 years<br>Not reached<br>p < 0.001 | 18-months<br>90<br>95<br>p = 0.016 |
| **OSHO-39** | MCP, 96<br>R-MCP, 105 | 47 | 75<br>92 | 25<br>50 | Median PFS: 28.8<br>Not reached<br>p < 0.0001 | 48-months<br>74<br>87<br>p = 0.0096 |
| **FL2000** | CHVP-IFN, 183<br>R-CHVP-IFN, 175 | 42 | 85<br>94 | 49<br>76 | Median EFS: 36<br>Not reached<br>p < 0.0001 | 42-months<br>84<br>91<br>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-centre, 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 randomised 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 observation 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 73 months), and have been added to Table 5 to show the comparison between the 25 and 48 and 73 month follow up periods.

**Table 5 Maintenance phase: overview of efficacy results MabThera vs. observation after 73 months median observation time (compared with results of primary analysis based on 25 months median observation time, and updated analysis based on 48 months median observation time)**

| | **Observation N=513** | **MabThera N=505** | **Log-rank P value** | **Risk reduction** |
|---|---|---|---|---|
| **Primary Efficacy** | | | | |
| PFS (median) | 48.5 months<br>[*48.4 months*]<br>(NR) | NR<br>[*NR*]<br>(NR) | <0.0001<br>[*<0.0001*]<br>(<0.0001) | 42%<br>[*45%*]<br>(50%) |
| **Secondary Efficacy** | | | | |
| EFS (median) | 48.4 months<br>[*47.6 months*]<br>(37.8 months) | NR<br>[*NR*]<br>(NR) | <0.0001<br>[*< 0.0001*]<br>(< 0.0001) | 39%<br>[*42%*]<br>(46%) |
| OS (median) | NR<br>[*NR*]<br>(NR) | NR<br>[*NR*]<br>(NR) | 0.8959<br>[*0.9298*]<br>(0.7246) | -2%<br>[*-2%*]<br>(11%) |
| TNLT (median) | 71.0 months<br>[*60.2 months*]<br>(NR) | NR<br>[*NR*]<br>(NR) | <0.0001<br>[*<0.0001*]<br>(0.0003) | 37%<br>[*39%*]<br>(39%) |
| TNCT (median) | 85.1 months<br>[*NR*]<br>(NR) | NR<br>[*NR*]<br>(NR) | 0.0006<br>[*0.0006*]<br>(0.0011) | 30%<br>[*34%*]<br>(40%) |
| ORR* | 60.7%<br>[*60.7%*]<br>(55.0%) | 79.0%<br>[*79.0%*]<br>(74.0%) | <0.0001#<br>[*<0.0001#*]<br>(< 0.0001) | OR=2.43<br>[*OR=2.43*]<br>(OR =2.33) |
| Complete Response (CR/CRu) rate* | 52.7%<br>[*52.7%*]<br>(47.7%) | 66.8%<br>[*72.2%*]<br>(66.8%) | <0.0001<br>[*<0.0001*]<br>(< 0.0001) | OR=2.34<br>[*OR=2.34*]<br>[ (OR = 2.21) |

*At end of maintenance/observation; # p values from chi-squared test
Main values correspond to 73 months median observation time, italicized values in brackets correspond to 48 months median observation time, and values in parentheses correspond to 25 months median observation time (primary 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 randomised 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 randomised 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 randomised trials, a total of 817 previously untreated patients and 552 patients with relapsed/refractory CLL were randomised 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 analysed 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 analysed 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 analysed 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-inhibitors was demonstrated in a pivotal randomised, controlled, double-blind, multicenter trial (Trial 1).

Trial 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 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 Trial 1 (ITT population)**

| | Outcome† | Placebo+MTX | MabThera+MTX (2 x 1000 mg) |
|---|---|---|---|
| Trial 1 | | N= 201 | N= 298 |
| | ACR20<br>ACR50<br>ACR70 | 36 (18%)<br>11 (5%)<br>3 (1%) | 153 (51%)***<br>80 (27%)***<br>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 Trial 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 |
|---|---|---|
| **Trial 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 randomised to placebo + MTX in Trial 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 Trial 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 Trial 1**

| Outcome† | Placebo+MTX | MabThera+MTX *(2 x 1000 mg)* |
|---|---|---|
| Mean change in HAQ-DI | n=201<br>0.1 | n=298<br>-0.4*** |
| % HAQ-DI MCID | 20% | 51% |
| Mean change in FACIT-T | -0.5 | -9.1*** |
| Mean Change in SF-36 PHS | n=197<br>0.9 | n=294<br>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.

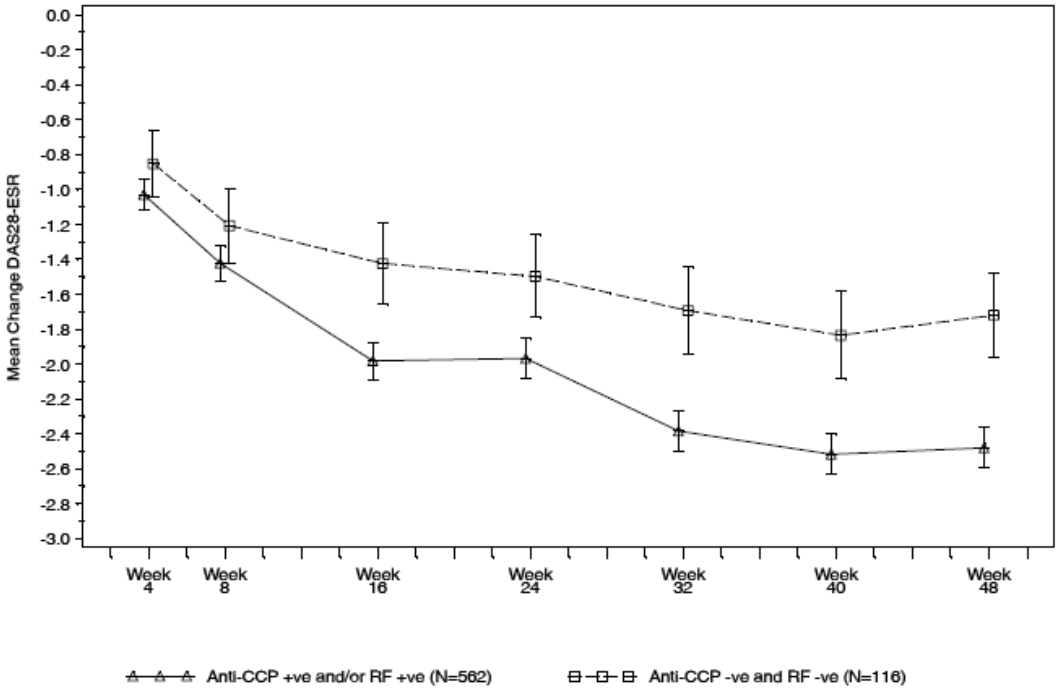
Efficacy outcomes in MabThera treated patients were analysed based on autoantibody status prior to commencing treatment. At Week 24, patients who were seropositive to RF and/or anti-CCP at baseline had a significantly increased probability of achieving ACR20 and 50 responses compared to seronegative 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 |

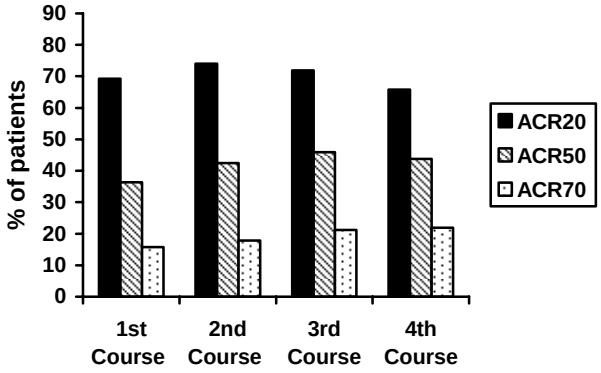
Significance levels were defined as * *p<0.05, **p<0.001, ***p<0.0001.*

**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, randomised, double-blind, multicenter, non-inferiority trial.

Patients were randomised 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 trial 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%<br>95.1%[b] CI<br>(–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**<br>**Newly diagnosed**<br>**Relapsing** | n=99<br>n=48<br>n=51 | n=98<br>n=48<br>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 trial 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 trial 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 MabThera as 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 tumour 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 tumour 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 tumour 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 tumour 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 intravenous 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 intravenous (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$^2$ MabThera 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 doses 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 immunisation.

Standard tests to investigate mutagenicity have not been carried out, since such tests are not relevant for this molecule. No long-term animal studies have been performed to establish the carcinogenic potential of rituximab. Specific studies to determine the effects of rituximab on fertility have not been performed. In general toxicity studies in cynomolgus monkeys no deleterious effects on reproductive organs in males or females were observed.

## 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/

# 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。

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 の濾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濾胞性リンパ腫患者に対する維持療法。

マブセラ単剤投与として，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 の濾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／難治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，又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）が効果不十分又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 線診断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（ヴェゲナ肉芽腫症）（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，十分な経験を持つ専門医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（4.4 を参照）。

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。

非ホジキンリンパ腫及び慢性リンパ性白血病患者において，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。
関節リウマチ患者において，輸注関連反応（IRRs）の発現率と重症度を軽減させるために，メチルプレドニゾロン 100 mg の静脈内投与による前投薬をマブセラ投与 30 分前に完了すること。

多発血管炎性肉芽腫症（ヴェゲナ肉芽腫症）又は顕微鏡的多発血管炎患者において，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）。

投与量

処方に従い，患者に投与される剤型（静脈注射又は皮下注射）であるか，医薬品ラベルを確認することが重要である。

非ホジキンリンパ腫

*濾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／難治性の濾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

・未治療濾胞性リンパ腫

寛解導入療法に効果を示した未治療の濾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 ヵ月毎に（寛解導入療法の最終投与から 2 ヵ月後に開始），疾患の増悪を認めるまで，又は最大 2 年間継続する。

・再発又は難治性濾胞性リンパ腫

寛解導入療法に効果を示した再発又は難治性の濾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 ヵ月毎に（寛解導入療法の最終投与から 3 ヵ月後に開始），疾患の増悪を認めるまで，又は最大 2 年間継続する。

単剤投与

・再発又は難治性濾胞性リンパ腫

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 の成人濾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。

再発又は難治性の濾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 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。

<u>治療中の投与量調整</u>

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。

<u>慢性リンパ性白血病（CLL）</u>

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，及び再発又は難治性 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）を投与し，合計 6 サイクル繰り返す。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。

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 の静脈内投与であり，1 回目投与から 2 週間後に 2 回目の静脈内投与を行う。

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。

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。

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）。

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

*小児集団*

18 歳未満の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。データがない。

*高齢患者*

高齢患者（65 歳を超える）で投与量の調節は必要とされない。

投与方法

点滴静注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。静脈内への push 又は 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十分注意すること（4.4 項参照）。重症の反応，特に重症の呼吸困難，気管支痙攣又は低酸素状態の兆候を認めた場合は，直ちに投与を中断すること。非ホジキンリンパ腫患者に関しては，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。全ての患者において，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。再び重症の同じ副作用が発現した場合，投与中止の判断を患者毎に厳密に検討すること。

軽度及び中程度の輸注関連反応（IRRs）（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。

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 分毎に 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

*全ての適応症*

2 回目以降のマブセラの投与は 100 mg/時で開始し，30 分毎に 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。

*関節リウマチのみ*

初回投与後に使用できる急速投与スケジュール

初回投与以降に標準的投与スケジュールでマブセラ 1000 mg を投与し, 重篤な輸注関連反応を発現しなかった患者では，2 回目以降の投与において，以前投与を行った時と同じ希釈濃度（4 mg/mL で全量 250 mL）を使用して，急速投与ができる。250 mg/時で 30 分間投与した後，600 mg/時で 90 分間投与する。急速投与で忍容性が認められた場合，その後の投与は，この急速投与スケジュールで行うことができる。

不整脈を含む臨床的に注意が必要な心血管障害を有する患者や, 生物学的製剤やリツキシマブによる過去の治療で重篤な infusion reaciton を認めた患者では，急速投与は行わない。

## 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
活動性の重症感染症を有する患者（4.4 参照）
重症の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
活動性の重症感染症を有する患者（4.4 参照）
重症の免疫不全状態の患者
重症の心不全（New York Heart Association Class IV），重症かつ管理不良の心臓病（他の心血管系疾患に関して 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。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増加に関して，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 発現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 発現を示唆する神経学的症状や兆候の新たな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薬の投与を中止する。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（対照比較が望ましい），脳脊髄液中（CSF）の JC ウイルス DNA 量，及び神経学的評価を繰り返し実施することを考慮する。

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）について特に警告すること。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

*輸注関連反応*

マブセラは輸注関連反応の発現に関連し，輸注関連反応はサイトカイン及び/又は他の化学伝達物質の放出に関連する。サイトカイン放出症候群は，急性過敏反応とは，臨床的に異なると考えられる。

Infusion reaction には，以下に示すサイトカイン放出症候群，腫瘍崩壊症候群，アナフィラキシー様反応及び過敏反応が含まれる。これらは，マブセラの投与経路には関連せず，いずれの剤型においても認められる。

致死的な転帰をたどる重症の輸注関連反応は，マブセラ静脈注射剤の製造販売後に報告されており，マブセラ投与開始後の 30 分から 2 時間以内に発現している。これらは，肺障害により特徴付けられ，ある患者では発熱，悪寒，低血圧，蕁麻疹，血管浮腫及びその他の症状に加え，急速な腫瘍崩壊と腫瘍崩壊症候群の特徴を認めた（4.8 参照）。

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，血管浮腫を発現する。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，高リン酸血症，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。

高腫瘍量患者又は CLL 患者のように末梢血の腫瘍細胞数（$25\times10^9$ /L 以上）が多い患者では，特に重症のサイトカイン放出症候群発現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 $25\times10^9$ /L を超える場合には 2 日間に分割して投与することを検討する。

マブセラによる治療を行った患者の 77%に何らかの輸注関連有害反応が認められた（低血圧及び気管支痙攣を伴うサイトカイン放出症候群が 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，通常，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，マブセラ投与中に低血圧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*

マブセラ単剤投与では骨髄抑制を発現しないが，好中球が $1.5\times10^9$ /L 未満及び/又は血小板数が $75\times10^9$ /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（例　結核，敗血症及び日和見感染症，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，マブセラ投与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施行されていた。再発又は難治性 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，マブセラ治療により原発性の B 型肝炎感染症の予後が悪化する可能性がある。B 型肝炎ウイルス（HBV）のスクリーニングは，全ての患者に対し，マブセラ治療開始前に必ず行うこと。スクリーニングには，少なくとも HBs 抗原及び HBc 抗体検査を含めること。また，各地域のガイドラインに従い，他の適切なマーカーを用いて補足することができる。活動性の B 型肝炎を有する患者に対してマブセラ治療を行ってはならない。血清学的に B 型肝炎が陽性（HBs 抗原又は HBc 抗体）の患者では，治療開始前に肝臓疾患の専門家に相談するとともに，患者を注意深く観察し，B 型肝炎再活性化を予防するため，各地域における標準的な医学的手法で管理すること。

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時に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ウイルス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，生ウイルス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 患者について，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% と 81%，キーホールリン

ペットヘモシアニン（KLH）ネオ抗原では 4%と 76%（抗体価が 2 倍超になる場合を評価）であった。CLL と NHL の疾患類似性を考慮した場合，臨床試験結果は得られていないが，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 ヵ月以上の間，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）。これらの事象の発現とマブセラとの関連性が疑われる場合には，マブセラの投与を永久に中止する。

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

*関節リウマチ患者でメトトレキサート未治療集団*

当該患者手段への投与を推奨するリスクとベネフィットの関連性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。

*輸注関連反応*

マブセラは輸注関連反応（IRRs）の発現に関連し，輸注関連反応はサイトカイン及び/又は他の化学伝達物質の放出に関連する。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プレメディケーションを実施すること。また，関節リウマチにおいて，IRRs 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プレメディケーションも実施すること（4.2 及び 4.8 を参照）。

死亡を含む重症の IRRs 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輸注関連事象の多くは，軽度から中等度であった。症状は，ほとんどがアレルギー様反応であり，頭痛，掻痒，咽頭刺激感，潮紅，発疹，蕁麻疹，高血圧及び発熱であった。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。IRRs の発現頻度は，再治療コースで減少した（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，必要に応じて酸素吸入，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反応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。IRRs 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（例　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反応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，マブセラ投与中に低血圧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 IRRs は，関節リウマチに対する臨床試験において報告された IRRs 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（上述の輸注関連反応を参照）。

*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（例　結核，敗血症及び日和見感染症，4.3 参照）又は重症の免疫不全状態の患者（例　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，マブセラ投与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，全ての患者に対し，マブセラ治療開始前に必ず行うこと。スクリーニングには，少なくとも HBs 抗原及び HBc 抗体検査を含めること。また，各地域のガイドラインに従い，他の適切なマーカーを用いて補足することができる。活動性の B 型肝炎を有する患者に対してマブセラ治療を行ってはならない。血清学的に B 型肝炎が陽性（HBs 抗原又は HBc 抗体）の患者は，治療開始前に肝臓疾患の専門家に相談するとともに，患者を注意深く観察し，B 型肝炎再活性化を予防するため，各地域における標準的な医学的手法で管理する。

*遅発性好中球減少症*

マブセラの各治療コース開始前，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こと（4.8 を参照）。

*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）。これらの事象の発現とマブセラとの関連性が疑われる場合には，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ウイルスワクチンによる予防接種の安全性は試験されていない。マブセラ治療中又は末梢血 B 細胞枯渇中の生ウイルス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%と 42%）であったが，肺炎球菌ポリサッカライドワクチン（43%と 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%と 93%）では，減弱される傾向にあった。マブセラ治療中に生ワクチン以外のワクチンを投与する必要性がある場合には，次回マブセラ治療コースの 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，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）投与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，臨床的に関連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，悪性腫瘍の発現リスクを増加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，悪性腫瘍発現のリスク増加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，マブセラとの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，マブセラ併用時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マブセラ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，臨床的に関連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

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，マブセラ治療中及び治療終了後 12 ヵ月間，効果的な避妊を行うこと。

妊婦

免疫グロブリン IgG が胎盤を通過することが知られている。

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，妊娠中にマブセラが曝露され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。同様の影響が動物実験で確認されている（5.3 参照）。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。

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

動物実験において，生殖能に対するリツキシマブの有害な影響は認められていない。

## 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反応から，マブセラは運転及び機械操作能力に影響を与えない又は無視できる影響のみが示唆されている。

## 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

*安全性プロファイルの概要*

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，IRRs 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。
- IRRs（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）。

*有害反応の一覧*

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。頻度毎にグループ化し，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）」が 1 例/10000 例未満，不明（利用可能なデータから算出できない）とした。

製造販売後調査のみで報告された ADRs は発現頻度を算出できないため，「不明」に記載した。

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製造販売後調査で報告された ADRs

| 器官別<br>大分類 | 非常に<br>一般的 | 一般的 | 一般的ではない | まれ | 非常にまれ | 不明 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **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** | 輸注関連反応[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] |
| **眼障害** | | 流涙異常，結膜炎 | | | 重症の視力低下[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 | +左室不全，+上室性頻脈，+心室性頻脈，+狭心症，+心筋虚血，徐脈 | 重症の心臓障害[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 | |

| 器官別<br>大分類 | 非常に<br>一般的 | 一般的 | 一般的ではない | まれ | 非常にまれ | 不明 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **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 | | | 重症の水疱性皮膚反応，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 grade（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 grade 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;　再発又は難治性 CLL に対する R-FC 療法での発現頻度に基づく。
2　以下の感染症の項も参照。
3　以下の血液学的有害反応の項も参照。
4　以下の輸注関連反応の項も参照。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，ほとんどの事象は輸注関連反応と関連していた。
7　死亡例を含む。

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。

輸注関連反応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 時間で確認された。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，高血圧，低血圧，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。重症の輸注関連反応（気管支痙攣や低血圧等）は最大 12%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。

*特定の有害反応の記述*

*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いて血清免疫グロブリン減少と関連していた。

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た。重症の感染症は，マブセラ単剤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，数例の死亡を認めた。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施行されていた。再発又は難治性の 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%の患者に発現した。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% vs. 2%，grade 3 又は 4）及び好中球減少症（10% vs. 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% vs. CHOP 療法 79%, R-FC 療法 23% vs. FC 療法 12%），好中球減少症（R-CVP 療法 24% vs. CVP 療法 14%; R-CHOP 療法 97% vs. CHOP 療法 88%， 未治療 CLL 患者に対する R-FC 療法 30% vs. 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% vs. 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，及び再発又は難治性の 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 $1\times10^9$ /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 $1\times10^9$/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% vs. FC 療法 71%）。再発又は難治性の 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。

*心血管系の有害反応*

マブセラ単剤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，低血圧及び高血圧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（心房細動，心筋梗塞，左心室不全，心筋虚血）として報告され，維持療法群では 3%，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 の不整脈の発現は，主に頻脈及び心房粗動/心房細動の上室性不整脈であり，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，又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 の心臓障害の発現頻度は，未治療例（R-FC 療法 4%，FC 療法 3%）及び再発又は難治性（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。

*神経系障害*

治療期間中（多くが R-CHOP 療法の 8 サイクルを行った寛解導入），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 の神経系障害の発現頻度は，未治療例（R-FC 療法 4%，FC 療法 4%）及び再発又は難治性（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。

可逆性後頭葉白質脳症（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，高血圧を認め，免疫抑制治療及び/又は化学療法が施行されていた。

*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*

再発又は難治性濾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，一部は重症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*

高齢患者（65 歳以上）：

全 grade 及び grade 3 又は 4 の ADRs の発現頻度は，高齢患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% vs. 15.4%）。全 grade の 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*

高齢患者（65 歳以上）：

未治療，あるいは再発又は難治性 CLL 患者において， 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患者以外の患者（65 歳未満）と比較した場合，高齢患者で発現頻度が高かった。

<u>関節リウマチの経験</u>

*安全性プロファイルの概要*

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，以下に要約する。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。約 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（4.4 参照）。

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ンを 15 日間投与した。

*有害反応の一覧*

発現した事象を表 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。頻度毎にグループ化し，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, IRRs である。臨床試験における IRRs の発現頻度は，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の臨床試験及び製造販売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**<br>**一般全身症状および投与部位の状態** | [3] 輸注関連反応（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] 輸注関連反応（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. 製造販売後調査に基づく発現頻度。
3. 投与中または投与開始 24 時間以内に発現した反応。以下の輸注関連反応も参照。IRRs は，過敏反応の結果として及び/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. 死亡例を含む。

*繰り返し治療*

再治療コースの ADR プロファイルは, 初回治療コースで認められた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 IRRs（初回治療コース中に最も多く発現），RA 増悪及び感染症に起因する。

*輸注関連反応*

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 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，治療コースを繰り返す毎に減少し，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プレメディケーションは，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。

マブセラの急速投与を評価するためにデザインされた試験において, 中等度から重症の活動性の関節リウマチ患者で，初回投与中及び 24 時間以内に重篤な IRR を認めなかった患者に対しマブセラ 2 時間投与の実施を可能とした。RA に対する生物学的製剤で重篤な infusion reaction を発現したことがある患者は試験から除外した。IRRs の発現頻度, 種類, 重症度は, 過去に認められたものと一致していた。重篤な IRRs は認めなかった。

*特定の有害反応の記述*

*感染症*

マブセラ治療患者での，感染症の発現率は 100 患者・年あたり約 94 であった。感染症の多くは軽度から中等度であり，上気道感染症及び尿路感染症であった。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 であった。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）。

*心血管系有害反応*

重篤な心臓の反応の発現は，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かった。

*神経系*

可逆性後頭葉白質脳症（PRES）又は可逆性後白質脳症症候群（RPLS）が報告されている。兆候又は症状は，高血圧に関連する又は関連しない，視覚障害，頭痛，発作，及び精神状態の変化である。PRES 又は RPLS の診断には，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，高血圧を認め，免疫抑制剤治療及び／又は化学療法が施行されていた。

*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った。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）。

臨床試験のプラセボ対照比較期間における重症の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 低値発現により，全ての感染症又は重篤な感染症の発現率は上昇しなかった（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）。

*有害反応の一覧*

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% |
| **筋骨格系障害および結合組織障害** | |
| 筋痙縮 | 18% |
| 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% |
| **皮膚および皮下組織障害** | |
| ざ瘡 | 7% |

| 器官別 | リツキシマブ（n=99） |
|---|---|
| **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*

*輸注関連反応*

GPA 及び MPA に対する臨床試験での 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で医師が本薬投与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 IRRs は CTC grade の 1 又は 2 であった。発現頻度が高い 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 関連血管炎患者の発現頻度と同様であった。

*心血管系有害反応*

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）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）。

*神経系*

可逆性後頭葉白質脳症（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，高血圧を認め，免疫抑制治療及び/又は化学療法が施行されていた。

*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）を認めた。多施設共同，二重盲検，実薬対照ランダム化比較非劣性試験の 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認めた患者が，マブセラ投与群では，27%（IgA），58%（IgG）及び 51%（IgM）であり，シクロホスファミド群では，25%（IgA），50%（IgG）及び 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多施設共同，二重盲検，実薬対照ランダム化比較非劣性試験において，マブセラ投与群患者の 24%（1 回目コース），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。

有害反応が疑われる場合の報告

製造販売後の医薬品に有害反応が疑われる場合の報告は重要である。この報告により，医薬品のベネフィット・リスクバランスの継続的な追跡が可能となる。医学専門家は，付録 V に記載した国の報告システムにより，有害反応の疑いがある報告を確認できる。

## 4.9　過量投与

ヒトを対象とした臨床試験において，マブセラ静脈注射剤の承認投与量より高用量で投与された事例は限られている。マブセラを静脈内投与した場合の最高用量は，慢性リンパ性白血病患者に対して投与された 5000 mg（2250 mg/m$^2$）である。安全性に関する兆候は確認されなかった。

過量投与が行われた患者では，直ちに投与を中止し，注意深く観察を行うこと。

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かった。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：抗悪性腫瘍剤，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。血液腫瘍治療の患者において，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）。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 ヵ月間持続した。多くの患者（81%）で B 細胞の回復の兆候（10 細胞/μL 超）が 12 ヵ月目までに認められ，18 ヵ月までに 87%の患者で回復を認めた。

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

*濾胞性リンパ腫*

*単剤投与*

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濾胞性 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。intent-to-treat（ITT）集団を対象とした全奏効率（ORR）は 48%（95%CI 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% vs. 12%)，病変が 5 cm 未満の患者が 7 cm を超える患者より高く(53% vs. 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）の患者と比較し高かった(50% vs. 22%)。先行治療として自家骨髄移植（ABMT）を行った患者の ORR は 78%で，ABMT を行っていない患者の 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（Fisher's exact 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。骨髄浸潤を有する患者の奏効率は 40%であったが，骨髄浸潤がない患者の奏効率は 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及びかさばり病変を予後因子と同定した logistic regression 分析で支持されなかった。

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濾胞性 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（CI）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 件の臨床試験のプールデータより，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 以上）を有する低悪性度又は濾胞性 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濾胞性 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効果が得られた患者 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%; CR 10%，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，未治療濾胞性患者 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 週間毎に 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）にランダム化割付した。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改善を示し，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，log-rank 検定）。奏効（CR，CRu 及び PR）を示した患者の割合は 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，$\chi^2$ 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 vs. 14.7 ヵ月, p<0.0001, log-rank 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，log-rank 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 log-rank 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 件のランダム化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 件の試験の主要な結果を表 4 に要約する。

**表 4　濾胞性リンパ腫に対するマブセラと化学療法との併用療法の有用性を評価した 4 件の臨床第 III 相試験の主な成績の要約**

| 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<br>R-CVP 療法, 162 例 | 53 | 57<br>81 | 10<br>41 | TTP 中央値:<br>14.7<br>33.6<br>p <0.0001 | 53 ヵ月時点<br>71.1<br>80.9<br>p=0.029 |
| **GLSG'00** | CHOP 療法, 205 例<br>R-CHOP 療法, 223 例 | 18 | 90<br>96 | 17<br>20 | TTF 中央値:<br>2.6 年<br>未到達<br>p <0.001 | 18 ヵ月時点<br>90<br>95<br>p = 0.016 |
| **OSHO-39** | MCP 療法, 96 例<br>R-MCP 療法,105 例 | 47 | 75<br>92 | 25<br>50 | PFS 中央値:<br>28.8<br>未到達<br>p <0.0001 | 48 ヵ月時点<br>74<br>87<br>p = 0.0096 |
| **FL2000** | CHVP-IFN, 183 例<br>R-CHVP- IFN, 175 例 | 42 | 85<br>94 | 49<br>76 | EFS 中央値:<br>36<br>未到達<br>p <0.0001 | 42 ヵ月時点<br>84<br>91<br>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*

未治療濾胞性リンパ腫

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，未治療進行期濾胞性リンパ腫患者 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）が施行された。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）にランダム化割付された。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。マブセラ維持療法として，マブセラ単剤（375 mg/m$^2$）を 2 ヵ月毎に増悪を認めるまで，又は 2 年間投与した。

ランダム化割付からの追跡期間中央値 25 ヵ月後に評価が行われ，未治療濾胞性リンパ腫患者において，無治療観察と比較し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 ヵ月及び 73 ヵ月）でも確認されており，追跡期間 25 ヵ月，48 ヵ月及び 73 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 73 ヵ月時点のマブセラ維持療法と無治療観察の有効性の概要（追跡期間中央値 25 ヵ月時点及び 48 ヵ月時点の主要な解析結果との比較）**

| | **無治療観察<br>N=513** | **マブセラ<br>N=505** | **Log-rank 検定<br>P 値** | **リスク低下** |
|---|---|---|---|---|
| **主要評価項目** | | | | |
| PFS (中央値) | 48.5 ヵ月<br>[48.4 ヵ月]<br>（NR） | NR<br>[NR]<br>（NR） | <0.0001<br>[<0.0001]<br>（<0.0001） | 42%<br>[45%]<br>（50%） |
| **副次的評価項目** | | | | |
| EFS (中央値) | 48.4 ヵ月<br>[47.6 ヵ月]<br>（37.8 ヵ月） | NR<br>[NR]<br>（NR） | <0.0001<br>[<0.0001]<br>（<0.0001） | 39%<br>[42%]<br>（46%） |
| OS (中央値) | NR<br>[NR]<br>（NR） | NR<br>[NR]<br>（NR） | 0.8959<br>[0.9298]<br>（0.7246） | -2%<br>[-2%]<br>（11%） |
| TNLT (中央値) | 71.0 ヵ月<br>[60.2 ヵ月]<br>（NR） | NR<br>[NR]<br>（NR） | <0.0001<br>[<0.0001]<br>（0.0003） | 37%<br>[39%]<br>（39%） |
| TNCT (中央値) | 85.1 ヵ月<br>[NR]<br>（NR） | NR<br>[NR]<br>（NR） | 0.0006<br>[0.0006]<br>（0.0011） | 30%<br>[34%]<br>（40%） |
| 全奏効率* | 60.7%<br>[60.7%]<br>（55.0%） | 79.0%<br>[79.0%]<br>（74.0%） | < 0.0001#<br>[<0.0001#]<br>（<0.0001） | OR=2.43<br>[OR=2.43]<br>（OR=2.33） |
| 完全奏効率（CR/CRu）* | 52.7%<br>[52.7%]<br>（47.7%） | 66.8%<br>[72.2%]<br>（66.8%） | <0.0001<br>[<0.0001]<br>（<0.0001） | OR=2.34<br>[OR=2.34]<br>（OR=2.21） |

*維持療法又は無治療観察終了時点; # $\chi^2$ 検定による p 値。
数値は追跡期間中央値 73 ヵ月時点の結果，括弧内の数値は追跡期間中央値 48 ヵ月時点の結果，丸括弧内の数値は，追跡期間中央値 25 ヵ月時点の結果（主要解析）。
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（CR, CRu 又は PR）にかかわらず，全てにおいて一貫した有用性を示した。維持療法の有用性に関する探索的解析を

行ったところ，患者数が少数ではあるが，高齢患者（70 歳超）において効果が低下する傾向を認めた。

*再発又は難治性の濾胞性リンパ腫*

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，再発又は難治性濾胞性リンパ腫患者 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）にランダム化割付された。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）にランダム化割付した。マブセラ維持療法として，マブセラ単剤（375 mg/m$^2$）を 3 ヵ月毎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割付された全ての患者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割付された患者の追跡期間中央値 31 ヵ月後において，R-CHOP 療法は CHOP 療法と比較し，再発/難治性濾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 療法と R-CHOP 療法の有効性の概要（追跡期間中央値 31 ヵ月）**

| | **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割付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割付から 28 ヵ月であった。マブセラ維持療法と無治療観察を比較した場合，マブセラ維持療法において主要評価項目である PFS（維持療法期間のランダム化割付から再発，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（$p<0.0001$，log-rank 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% CI; 45%-72%）。Kaplan-Meier 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（$p=0.0039$，log-rank 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：マブセラ維持療法と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 Kaplan-Meier 推定（月） | | | リスク低下 |
|---|---|---|---|---|
| | 無治療観察 (N = 167) | マブセラ (N = 167) | Log-rank 検定 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（CR 又は PR）にかかわらず，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患者と同様に（PFS 中央値 51.9 ヵ月 vs. 22.1 ヵ月，p=0.0071），CHOP 療法で効果が得られた患者の PFS も有意に延長した（PFS 中央値 37.5 ヵ月 vs. 11.6 ヵ月，p<0.0001）。サブグループの患者数は少数だが，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患者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。

*びまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫*

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 週間毎に 8 サイクル繰り返す治療と，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，ランダム化割付された全ての患者（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)。

Kaplan-Meier 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。

*慢性リンパ性白血病*

2 件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 例と再発又は難治性 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 週間毎に 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）にランダム化割付された。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患者，フルダラビン又はヌクレオシドアナログに難治性を示す患者（6 ヵ月以内に部分奏効を得られない患者）は，再発又は難治性 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）と再発又は難治性の 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，log-rank 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，log-rank 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（例　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 療法の併用療法と 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 Kaplan-Meier 推定（月） | | | リスク低下 |
|---|---|---|---|---|
| | FC 療法 (N = 409) | R-FC 療法 (N = 408) | Log-rank 検定 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）<br>CR 率 | 72.6%<br>16.9% | 85.8%<br>36.0% | <0.0001<br><0.0001 | n.a.<br>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 $\chi^2$ 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） | 患者数 | | ハザード比（95% CI） | p 値（Wald 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。

再発又は難治性 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，log-rank 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　再発又は難治性慢性リンパ性白血病の治療**
**マブセラと FC 療法の併用療法と 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 Kaplan-Meier 推定（月） | | | リスク低下 |
|---|---|---|---|---|
| | FC 療法 (N = 276) | R-FC 療法 (N = 276) | Log-rank 検定 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 $\chi^2$ 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/又は再発又は難治性 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，濾胞性リンパ腫，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，多施設共同，二重盲検下のランダム化比較，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。適格患者は，American College of Rheumatology （ACR）の基準により診断され，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。全ての患者に対し，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 改善を認め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割付された患者の 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 週目の間にマブセラが投与された。

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%改善を認めた患者割合を有意に増加させた（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<br>ACR50<br>ACR70 | 36 (18%)<br>11 (5%)<br>3 (1%) | 153 (51%)***<br>80 (27%)***<br>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）。

*放射線診断による効果*

構造的関節破壊について，放射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患者では，放射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患者の 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投与，又は長期追跡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** |
| 放射線診断上変化が認められなかった患者の割合 | 46% | 53%, NS |
| びらんの変化が認められなかった患者の割合 | 52% | 60%, NS |

試験 1 では，150 例がプラセボ+MTX 群にランダム化割付された後，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 年時点の放射線診断では，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患者では，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患者において，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患者では，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患者で，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。

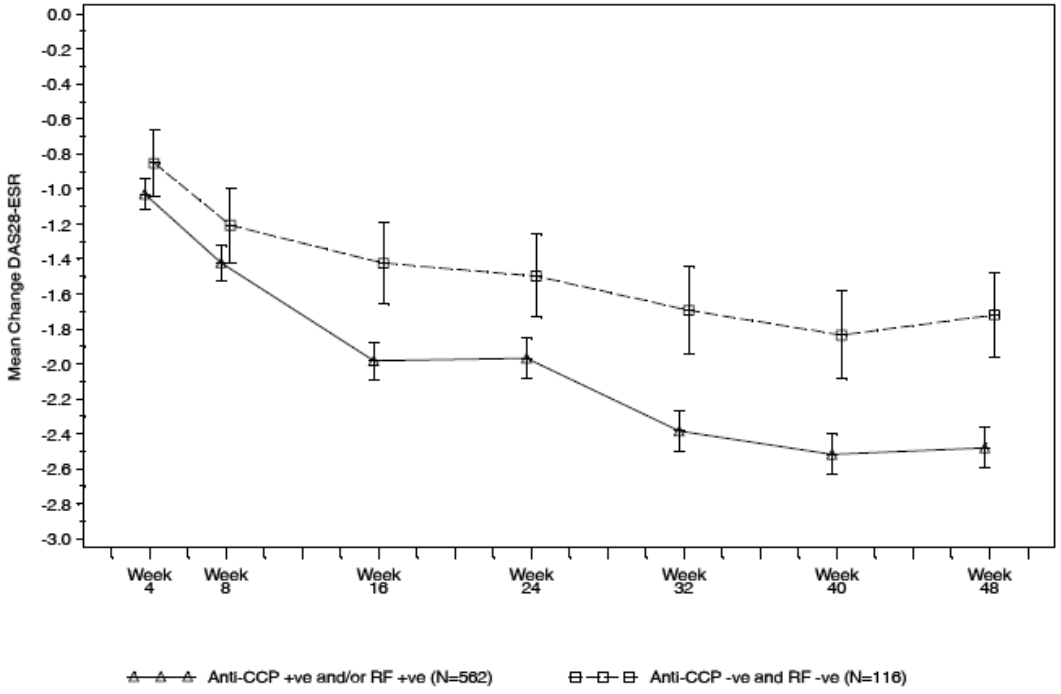
マブセラ治療患者の有効性について，治療開始前の自己抗体の産生状態を基に解析した。24 週時点において，登録時に RF 及び/又は anti-CCP が血清学的に陽性であった患者では，血清学的に陰性の患者と比較し，ACR20 改善及び ACR50 改善を認めた割合が有意に高かった（p = 0.0312 及び p = 0.0096）（表 13）。この結果は 48 週目でも確認され，血清学的に陽性の患者では，ACR70 改善を認めた患者の割合も有意に高かった。48 週時点では，血清学的に陽性の患者で ACR 改善に達する割合が，血清学的陰性の患者と比較し，2～3 倍高かった。血清学的に陽性の患者は，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。

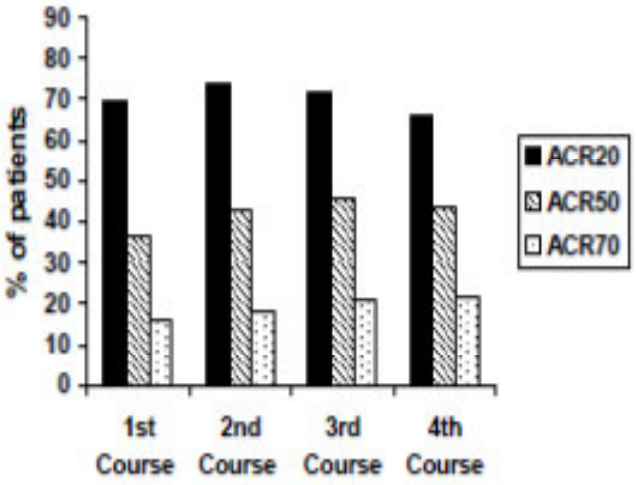
図 1　登録時の自己抗体産生状態毎の DAS28-ESR の登録時からの変化




*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 回治療コース後（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，自己免疫関節炎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（ヴェゲナ肉芽腫症）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割付された。シクロホスファミド群の全患者に対し，追跡期間中はアザチオプリンの維持投与を行った。両群とも，メチルプレドニゾロン 1000 mg 静注（又はメチルプレドニゾロン 1000 mg 静注に相当する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 (マブセラ-シクロホスファミド) (95%CI)** |
|---|---|---|---|
| 割合 | 63.6% | 53.1% | 10.6%<br>95.1% CI[b]<br>(-3%, 24.3%) [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　中間解析実施のため追加 0.001α を反映し 95.1%信頼区間とした。

**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 ヵ月時点の完全寛解*

マブセラ群では，48%の患者が 12 ヵ月時点で完全寛解であり，18 ヵ月時点で 39%の患者が完全寛解であった。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ためには，現在までの試験データでは限界がある。

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。マブセラ維持療法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

<u>非ホジキンリンパ腫</u>

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 population pharmacokinetic analysis 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。マブセラの推定最終消失半減期中央値は 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かった。この解析では，検討した共変量によりマブセラ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，投与毎に $C_{max}$ 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薬物動態プロファイルは，マブセラ単剤投与の場合と同様であった。

慢性リンパ性白血病

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 回投与した。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。

関節リウマチ

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 population pharmacokinetic analysis 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。Population pharmacokinetic analysis 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 回目投与後の $C_{max}$ 平均値

は, 500 mg の 2 回目投与後では 183～198 μg/mL, 1000 mg の 2 回目投与後では 355～404 μg/mL であった。平均最終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は，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 回投与では 170～175 μg/mL，1000 mg の 2 回投与では 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 週間隔で静注）で検討され，平均最大血清濃度（369 μg/mL）及び平均最終消失半減期（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

マブセラ 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 population pharmacokinetic analysis 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 4.50L（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～50 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。

変異原性を調べる標準的試験は, 本薬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。リツキシマブのがん原性の可能性を確認する長期動物実験は実施されていない。
リツキシマブの生殖能に対する影響を確認するための試験は実施されていない。カニクイザルによる一般毒性試験において, 男性又は女性の生殖能への有害な影響は認められていない。

# 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入れておくこと。
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質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。本薬は抗菌防

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

本薬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]

**Core Date Sheet [redacted] 版**

[redacted]

# リツキサン注 10mg/mL

## （リツキシマブ（遺伝子組換え））

## ABO 血液型不適合移植における
## 抗体関連型拒絶反応の抑制

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 ..... 3
1.7.2　相互作用 ..... 37
1.7.3　副作用 ..... 47

# 1.7　同種同効品一覧表

## 1.7.1　同種同効品一覧表

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，本薬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，日本国内において移植時の拒絶反応抑制効果に対する承認が得られている注射剤について，主な医薬品を表 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）<br>下線部：今回の変更箇所 | バシリキシマブ（遺伝子組換え） | シクロスポリン | タクロリムス |
|---|---|---|---|---|
| 販売名 | リツキサン注 10mg/mL | シムレクト静注用 20mg | サンディミュン点滴静注用 250mg | プログラフ注射液 2mg<br>プログラフ注射液 5mg |
| 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 | ノバルティスファーマ株式会社 | アステラス製薬株式会社 |
| 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） | 2015 年 3 月改訂　第 12 版 | 2015 年 3 月作成　第 21 版 | 2015 年 2 月改訂　第 33 版 |
| 薬価基準収載月 | 2001 年 8 月 | 2008 年 12 月 | 2010 年 5 月 | 2011 年 3 月：2mg<br>1993 年 5 月：5mg |
| 規制区分 | 生物由来製品、処方箋医薬品 | 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 | 劇薬、処方箋医薬品 | 劇薬、処方箋医薬品 |
| 剤型・含量 | 10mL 瓶×1、50mL 瓶×1 | 20mg 1 バイアル | 1 アンプル（5mL）中シクロスポリン（日局）250mg | プログラフ注射液 2mg：1 管中タクロリムスとして 2mg<br>プログラフ注射液 5mg：1 管中タクロリムスとして 5mg |
| 効能・効果 | 【効能・効果】<br>1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫<br>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<br>3. ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎<br>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)<br>5. 下記の ABO 血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制<br>腎移植、肝移植 | 【効能又は効果】<br>腎移植後の急性拒絶反応の抑制 | 【効能又は効果】<br>1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制<br>腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植<br>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 | 【効能・効果】<br>1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制<br>腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植<br>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<br><br>〈効能・効果に関連する使用上の注意〉<br>骨髄移植時の使用に際し、HLA 適合同胞間移植では本剤を第一選択薬とはしないこと。 |

| 一般名<br>項目 | リツキシマブ（遺伝子組換え）<br>下線部：今回の変更箇所 | バシリキシマブ（遺伝子組換え） | シクロスポリン | タクロリムス |
|---|---|---|---|---|
| | 6.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<br>※CD：cluster of differentiation<br><br><効能・効果に関連する使用上の注意><br>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。<br>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。<br>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。<br>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 | | | |

| 一般名<br>項目 | リツキシマブ（遺伝子組換え）<br>下線部：今回の変更箇所 | バシリキシマブ（遺伝子組換え） | シクロスポリン | タクロリムス |
|---|---|---|---|---|
| | 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 | 【用法・用量】<br>1. <CD20 陽性のB 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合><br>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/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。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1 サイクルあたり 1 回投与する。<br>維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/m$^2$ を点滴静注する。投与間隔は 8 週間を目安とし、最大投与回数は 12 回とする。<br><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><br>通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/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。 | 【用法・用量】<br>通常、成人にはバシリキシマブ（遺伝子組換え）として 40mg を総用量とし、20mg ずつ 2 回に分けて、静脈内に注射する。初回投与は移植術前 2 時間以内に、2 回目の投与は移植術 4 日後に行う。<br>静脈内注射に際しては、本剤 1 バイアルを添付の溶解液（注射用水）5mL で溶解し、全量を投与する。<br><br><用法及び用量に関連する使用上の注意><br>1. 本剤は、移植術を受けることが確実であるときのみ投与を開始すること。<br>2. 本剤は、腎移植において一般的に用いられる免疫抑制療法に加えて投与すること。<br>3. 初回投与後に高度の過敏症反応や移植臓器廃絶が生じた場合は、2 回目の投与を中止すること。 | 【用法及び用量】<br>本剤は日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液で 100 倍に希釈して点滴静注する。<br>1. 腎移植、骨髄移植、心移植、肺移植、膵移植の場合<br>通常、移植 1 日前からシクロスポリンとして 1 日量 3～5mg/kg を投与する。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。<br>2. 肝移植、小腸移植の場合<br>通常、移植 1 日前からシクロスポリンとして 1 日量 4～6mg/kg を投与する。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。<br><br>〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉<br>(1) 本剤の投与により、まれにショック等の重篤な過敏反応の発現 | 【用法・用量】<br>腎移植の場合<br>通常、タクロリムスとして 1 回 0.10mg/kg を生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して 24 時間かけて点滴静注する。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。<br>肝移植の場合<br>通常、タクロリムスとして 1 回 0.10mg/kg を生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して 24 時間かけて点滴静注する。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。<br>心移植の場合<br>通常、タクロリムスとして 1 回 0.05mg/kg を生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して 24 時間かけて点滴静注する。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。 |

| 一般名<br>項目 | リツキシマブ（遺伝子組換え）<br>下線部：今回の変更箇所 | バシリキシマブ（遺伝子組換え） | シクロスポリン | タクロリムス |
|---|---|---|---|---|
| | <ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に用いる場合><br>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/m$^2$ を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。<br><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><br>通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/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 500mg までとする。<br><u><ABO 血液型不適合腎移植・肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に用いる場合></u><br><u>通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/m$^2$ を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。</u><br><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><br>通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 250mg/m$^2$ を 1 回、点滴静注する。 | 4. 再移植等で、本剤又は他のマウス由来製剤の投与歴のある患者に投与する場合は、過敏症反応の発現に十分注意すること。 | がみられるので、使用に際しては少量注入後患者の状態をよく観察し、異常が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置をとること。<br>(2) 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、血中トラフ値（trough level）の測定を頻回に行い、投与量を調節すること。<br>(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。 | 肺移植の場合<br>通常、タクロリムスとして 1 回 0.05mg/kg を生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して 24 時間かけて点滴静注する。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。<br>膵移植の場合<br>通常、タクロリムスとして 1 回 0.10mg/kg を生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して 24 時間かけて点滴静注する。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。<br>小腸移植の場合<br>通常、タクロリムスとして 1 回 0.10mg/kg を生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して 24 時間かけて点滴静注する。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。<br>骨髄移植の場合<br>通常、移植 1 日前よりタクロリムスとして 1 回 0.03mg/kg を生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して 24 時間かけて点滴静注する。また、移植片対宿主病発現後に本剤の投与を開始する |

| 一般名<br>項目 | リツキシマブ（遺伝子組換え）<br>下線部：今回の変更箇所 | バシリキシマブ（遺伝子組換え） | シクロスポリン | タクロリムス |
|---|---|---|---|---|
| | 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。<br><br><用法・用量に関連する使用上の注意><br>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。<br>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。<br>3. ネフローゼ症候群において小児に用いる場合及び ABO 血液型不適合腎移 | | | 場合には、通常、タクロリムスとして 1 回 0.10mg/kg を生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して 24 時間かけて点滴静注する。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。<br><br>なお、本剤の血中濃度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が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。<br><br>【用法・用量に関連する使用上の注意】<br>(1) 血液中のタクロリムスの多くは赤血球画分に分布するため、本剤の投与量を調節する際には全血中濃度を測定すること。<br>(2) 高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められているの |

| 一般名<br>項目 | リツキシマブ（遺伝子組換え）<br>下線部：今回の変更箇所 | バシリキシマブ（遺伝子組換え） | シクロスポリン | タクロリムス |
|---|---|---|---|---|
| | 植・肝移植に用いる場合、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（ネフローゼ症候群において小児に用いる場合は【臨床成績】の項参照）。<br>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。<br>5. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法に用いる場合は、臨床試験に組み入れられた患者の組織型等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考に本剤の有効性及 | | | で、血中濃度をできるだけ 20ng/mL 以下に維持すること。なお、骨髄移植ではクレアチニン値が投与前の 25%以上上昇した場合には、本剤の 25%以上の減量又は休薬等の適切な処置を考慮すること。<br>(3) 他の免疫抑制剤との併用により、過度の免疫抑制の可能性があるため注意すること。特に、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調節すること。<br>(4) 肝移植、腎移植及び骨髄移植では、市販後の調査において、承認された用量に比べ低用量を投与した成績が得られているので、投与量設定の際に考慮すること。（「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）<br>(5) 骨髄移植では血中濃度が低い場合に移植片対宿主病が認め |

| 一般名<br>項目 | リツキシマブ（遺伝子組換え）<br>下線部：今回の変更箇所 | バシリキシマブ（遺伝子組換え） | シクロスポリン | タクロリムス |
|---|---|---|---|---|
| | び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。<br>6. 中・高悪性度リンパ腫に対する本剤の維持療法の有効性及び安全性は確立していない。<br>7. 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、臨床試験において検討された本剤の投与間隔、投与時期等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。<br>8. ABO 血液型不適合腎移植・肝移植に用いる場合、本剤の投与量及び投与回数は、患者の状態に応じ、適宜調節すること。<br>投与時期については、下記を目安とする。<br>・ABO 血液型不適合腎移植の場合は、原則、移植術 2 週間前及び 1 日前に 2 回点滴静注する。<br>・ABO 血液型不適合肝移植の場合は、原則、移植術 2 週間以上前に 1 回点滴静注する。1 回投与で抗体価又は B 細胞数の減少が不十分な場合には、さらに 1 回追加投与する。<br>9. 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）。 | | | られているので、移植片対宿主病好発時期には血中濃度をできるだけ 10～20ng/mL とすること。<br>(6) 肝障害あるいは腎障害のある患者では、副作用の発現を防ぐため、定期的に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。 |

| 一般名<br>項目 | リツキシマブ（遺伝子組換え）<br>下線部：今回の変更箇所 | バシリキシマブ（遺伝子組換え） | シクロスポリン | タクロリムス |
|---|---|---|---|---|
| 使用上の注意 | 【警告】<br>1. 本剤の投与は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器腫瘍、自己免疫疾患及びネフローゼ症候群の治療、並びに腎移植あるいは肝移植に対して、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。<br>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 | 【警告】<br>本剤の投与は、免疫抑制療法及び臓器移植患者の管理に精通している医師のもとで使用すること。 | 【警告】<br>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。 | 【警告】<br>(1) 本剤の投与において、重篤な副作用（腎不全、心不全、感染症、全身痙攣、意識障害、脳梗塞、血栓性微小血管障害、汎血球減少症等）により、致死的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び本剤についての十分な知識と経験を有する医師が使用すること。<br>(2) 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。 |

| 一般名<br>項目 | リツキシマブ（遺伝子組換え）<br>下線部：今回の変更箇所 | バシリキシマブ（遺伝子組換え） | シクロスポリン | タクロリムス |
|---|---|---|---|---|
| | 注意すること（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。<br>(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<br>(2) 脾腫を伴う患者<br>(3) 心機能、肺機能障害を有する患者<br>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）。<br>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 | | | |

| 一般名<br>項目 | リツキシマブ（遺伝子組換え）<br>下線部：今回の変更箇所 | バシリキシマブ（遺伝子組換え） | シクロスポリン | タクロリムス |
|---|---|---|---|---|
| | 照）。<br>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）。<br>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。<br>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】<br>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）】<br>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者<br>2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「6 .妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） | 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】<br>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者<br>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）<br>3. タクロリムス（外用剤を除く）、ピタバスタチン、ロスバスタチン、ボセンタン、アリスキレン、アスナプレビル、バニプレビルを投与中の患者（「3 ．相互作用」の項参照）<br>4. 肝臓又は腎臓に障害のある患者 | 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】<br>(1) 本剤の成分（ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を含む）に対し過敏症の既往歴のある患者<br>(2) シクロスポリン又はボセンタン投与中の患者（「相互作用」の項参照）<br>(3) カリウム保持性利尿剤投与中の患者（「重要な基本的注意」及び「相互作用」の項参照）<br>(4) 妊婦又は妊娠している可能 |

| 一般名<br>項目 | リツキシマブ（遺伝子組換え）<br>下線部：今回の変更箇所 | バシリキシマブ（遺伝子組換え） | シクロスポリン | タクロリムス |
|---|---|---|---|---|
| | | | で、コルヒチンを服用中の患者（「3．相互作用」の項参照） | 性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） |
| | 【使用上の注意】<br>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）<br>(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。］<br>(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）。］<br>(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）。］<br>(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 | 【使用上の注意】<br>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）<br>低体重の患者〔体重 40kg 未満の成人に本剤を投与した場合は、本剤の免疫抑制期間が延長される可能性があることから、観察を十分に行い、感染症等の発現に注意すること。〕 | 【使用上の注意】<br>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）<br>(1) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギーを起こしやすい体質を持つ患者<br>(2) 薬物過敏症の既往歴のある患者<br>(3) 腎機能障害のある患者〔腎機能が悪化するおそれがある。〕<br>(4) 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。〕<br>(5) 膵機能障害のある患者〔膵機能が悪化するおそれがある。〕<br>(6) 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。〕<br>(7) 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。〕<br>(8) 悪性腫瘍又はその既往歴のあ | 【使用上の注意】<br>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）<br>(1) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギーを起こしやすい体質を持つ患者<br>(2) 薬物過敏症の既往歴のある患者<br>(3) 肝障害のある患者［薬物代謝能が低下し、本剤血中濃度が上昇する可能性がある。］<br>(4) 腎障害のある患者［腎障害が悪化する可能性がある。］<br>(5) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）<br>(6) 感染症のある患者［感染症が悪化する可能性がある。］ |

| 一般名<br>項目 | リツキシマブ（遺伝子組換え）<br>下線部：今回の変更箇所 | バシリキシマブ（遺伝子組換え） | シクロスポリン | タクロリムス |
|---|---|---|---|---|
| | 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）。］<br>(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。］<br>(6) 薬物過敏症の既往歴のある患者<br>(7) アレルギー素因のある患者 | | る患者〔免疫抑制により進行又は再発するおそれがある。〕<br>(9) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）<br>(10) 低出生体重児、新生児又は乳児（「7. 小児等への投与」の項参照） | |
| | 2. 重要な基本的注意<br>(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）。<br>(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 | 2. 重要な基本的注意<br>(1) 免疫抑制療法は、二次的感染症に対し感受性を高める可能性がある。二次的感染が生じた場合には適切な治療を行うこと。<br>(2) 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 | 2. 重要な基本的注意<br>(1) 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(1) 重大な副作用」の項参照）<br>(2) 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。<br>(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 | 2.　重要な基本的注意<br>(1) 添加物であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を含有する医薬品でショック等の重篤な過敏反応の発現が報告されているので使用に際しては少量注入後患者の状態をよく観察し、異常が認められた場合には速やかに中止し、適切な処置をとること。<br>(2) ショック等を予測するため、投与に際してはアレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。また、投与に際しては0.1%アドレナリン注射液及び酸素吸入の用意をし、少なくとも投与開始後 30 分間は継続して十分に観察し、その後も頻回に観察すること。 |

| 一般名<br>項目 | リツキシマブ（遺伝子組換え）<br>下線部：今回の変更箇所 | バシリキシマブ（遺伝子組換え） | シクロスポリン | タクロリムス |
|---|---|---|---|---|
| | るので、患者の状態を十分に観察すること。<br>(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）。<br>(4) B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）で、本剤の投与により、B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎又は肝炎があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。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、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること（「重大な副作用」の項参照）<br>(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 | 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。<br>(3) 本剤は、製造工程の極めて初期の段階（マスターセルバンク及びワーキングセルバンクの作製時）で、培地成分の一部としてヒト血液由来成分であるヒト血清アルブミン及びヒトトランスフェリンを使用しているが、最終製品の成分としては含まれていない。これらヒト血液由来成分に対して原血漿を対象とした核酸増幅検査は実施していないが、血清学的検査によりウイルスの抗原又はウイルスに対する抗体が陰性であることを確認している。更に、これらヒト血液由来成分及びバシリキシマブ（遺伝子組換え）の製造において、複数の工程によりウイルスの除去・不活化をしており、最終製品への B 型肝炎ウイルス（HBV）、C 型肝炎ウイルス（HCV）及びヒト免疫不全ウイルス（HIV-1 及び HIV-2）混入の可能性は極めて低い。また、ヒトトランスフェリンの製造にフランスで採血したヒト血液を用いているが、本剤の投与により伝達 | 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。<br>(4) 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。<br>(5) 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。<br>(6) 血圧上昇があらわれることがあり、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 | (3) 本剤はアルカリ性で分解されやすいので、特に溶解時強アルカリ性を呈する薬剤（アシクロビル、ガンシクロビル等）とは混注しないこと。<br>(4) 腎障害の発現頻度が高い（「副作用」の項参照）ので、頻回に臨床検査（クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス、尿中 NAG、尿中 $\beta_2$ ミクログロブリン等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。<br>(5) 高カリウム血症が発現することがあるので、頻回に血清カリウムの測定を行うこと。なお、カリウム保持性利尿剤（スピロノラクトン、カンレノ酸カリウム、トリアムテレン）の併用あるいはカリウムの過剰摂取を行わないこと。<br>(6) 高血糖、尿糖等の膵機能障害の発現頻度が高い（「副作用」の項参照）ので、頻回に臨床検査（血液検査、空腹時血糖、アミラーゼ、尿糖等）を行うなど患者の状態を十分に観察 |

| 一般名<br>項目 | リツキシマブ（遺伝子組換え）<br>下線部：今回の変更箇所 | バシリキシマブ（遺伝子組換え） | シクロスポリン | タクロリムス |
|---|---|---|---|---|
| | 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）。<br>(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。<br>(7) 現在までに、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 | 性海綿状脳症（TSE）がヒトに伝播したとの報告はなく、TSE に関する理論的なリスク評価値は、一定の安全性を確保する目安に達しており、本剤による TSE 伝播のリスクは極めて低い。本剤の投与に際しては、その旨の患者又はその保護者への説明を考慮すること。 | 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。<br>(7) 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。<br>(8) ショック等を予測するため、投与に際してはアレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。<br>また、投与に際しては 0.1%アドレナリン注射液及び酸素吸入の用意をし、少なくとも投与開始後 30 分間は継続して十分に観察し、その後も頻回に観察すること。<br>(9) 本剤の添加剤であるポリオキシエチレンヒマシ油を含有する医薬品でショックの発現が報告されているので、留意すること。<br>また、ポリオキシエチレンヒマシ油を含有する他の製剤で高脂血症がみられたとの報告がある。 | すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。<br>(7) 本剤投与中に心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心筋障害（心機能低下、壁肥厚を含む）等が認められている（「副作用」の項参照）ので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部 X 線検査を行うなど患者の状態をよく観察すること。<br>(8) 高血圧が発現することがあるので、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。<br>(9) 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。<br>(10) 過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、リンパ腫等の悪性腫瘍発生の可能性があるので、十分注意すること。<br>(11) 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 |

| 一般名<br>項目 | リツキシマブ（遺伝子組換え）<br>下線部：今回の変更箇所 | バシリキシマブ（遺伝子組換え） | シクロスポリン | タクロリムス |
|---|---|---|---|---|
| | 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。<br>(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。 | | | 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。<br>(12) 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行うこと。<br>(13) 移植片対宿主病が発症した場合は速やかに治療を開始することが望ましく、また、シクロスポリンが既に投与 |

| 一般名<br>項目 | リツキシマブ（遺伝子組換え）<br>下線部：今回の変更箇所 | バシリキシマブ（遺伝子組換え） | シクロスポリン | タクロリムス |
|---|---|---|---|---|
| | | | | されている症例では継続治療が可能かどうかを早期に見極め、困難と判断されれば速やかにシクロスポリンを中止し、本剤に切り換えること。 |
| | 3. 相互作用（別途 後述）<br>4. 副作用<br>(1) 副作用の概要<br>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）<br>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）。<br>2) 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に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用、維持療法 | 3. 相互作用（別途 後述）<br>4. 副作用<br>国内での成人腎移植患者を対象とした臨床試験〔本剤を 1 回 20mg（総用量 40mg）使用：総症例 31 例〕において、何らかの副作用が報告されたのは 25 例（80.6%）で、主なものは発熱 9 例（29.0%）、サイトメガロウイルス感染 7 例（22.6%）、鼻咽頭炎 4 例（12.9%）等であった。また臨床検査値の異常は 21 例（67.7%）に認められ、主なものはリンパ球数減少 9 例（29.0%）、血中 LDH 増加 6 例（19.4%）、ALT（GPT）増加 5 例（16.1%）、白血球増加 5 例（16.1%）、AST（GOT）増加 4 例（12.9%）、C-反応性蛋白増加 4 例（12.9%）等であった。　（承認時までの集計）<br>外国における成人腎移植患者を対象とした第 III 相臨床試験<br>〔シクロスポリン及び副腎皮質ホルモン剤に加え、本剤又はプラセボ | 3. 相互作用（別途，後述）<br>4. 副作用<br>サンディミュン内用液・カプセル・注射液、ネオーラル内用液・カプセル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。<br>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。<br>（承認時まで及び再審査終了時までの集計）<br>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 | 3. 相互作用（別途，後述）<br>4. 副作用<br>○移植領域<br>承認時までの臨床試験及び市販後の調査において、本剤（カプセル・顆粒・注射液）を投与した肝移植症例 808 例、骨髄移植における移植片対宿主病の治療症例 236 例、骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の予防症例 482 例及び腎移植症例 1,978 例での主な副作用・臨床検査値異常は、感染症、腎障害、高血糖、肝機能異常、高尿酸血症、高カリウム血症であった。<br>なお、承認時までの移植領域における臨床試験において、本剤の投与を中止するに至った主な副作用・臨床検査値異常は、腎障害、高血糖及び胸痛であった（表 1 及び表 2，別途，後述）。 |

| 一般名<br>項目 | リツキシマブ（遺伝子組換え）<br>下線部：今回の変更箇所 | バシリキシマブ（遺伝子組換え） | シクロスポリン | タクロリムス |
|---|---|---|---|---|
| | 承認時）<br>R-CHOP レジメン（本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロンの併用）による寛解導入療法の安全性評価症例 62 例中、副作用は 98.4%に認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎等の感染症（48.4%）、悪心（46.8%）、倦怠感（43.5%）、食欲減退（40.3%）、口内炎（37.1%）、味覚異常（35.5%）、発熱（32.3%）、口腔咽頭不快感（27.4%）、嘔吐（25.8%）であった。臨床検査値異常は、白血球減少（100%、2,000/μL 未満の白血球減少 82.3%）、好中球減少（95.2%、1,000/μL 未満の好中球減少 90.3%）等であった。維持療法が実施された 58 例中、副作用は 86.2%に認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎等の感染症（69.0%）、倦怠感（17.2%）、口内炎（15.5%）、低体温（10.3%）、感覚鈍麻（10.3%）であった。臨床検査値異常は、白血球減少（63.8%、2,000/μL 未満の白血球減少 5.2%）、好中球減少（58.6%、1,000/μL 未満の好中球減少 17.2%）等であった。<br>3) 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） | を投与した二重盲検試験、1 回 20mg（総用量 40mg）使用：総症例 722 例〕において、本剤投与群 363 例中 123 例（33.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、尿路感染 37 例（10.2%）、ウイルス感染 23 例（6.3%）、単純疱疹 14 例（3.9%）、肺炎 8 例（2.2%）、高カリウム血症、便秘、発熱各 7 例（1.9%）等であった。<br>（外国の試験では、国内とは異なり、本剤との因果関係が「関連ないらしい」と判定されたものを除外して集計） | 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）<br>心移植 75 例中、何らかの副作用が報告されたのは 39 例（52.0%）で、主なものは腎機能障害 7 件（9.3%）、高血圧 7 件（9.3%）、腎不全 3 件（4.0%）、血中クレアチニン増加 3 件（4.0%）、白血球減少 3 件（4.0%）等であった。（再審査終了時までの集計）<br>肺移植 91 例中、何らかの副作用が報告されたのは 44 例（48.4%）で、主な副作用は肺炎 10 件（11.0%）、サイトメガロウイルス血症 10 件（11.0%）、腎機能障害 7 件（7.7%）、肝機能異常 5 件（5.5%）等であった。（再審査終了時までの集計）<br>膵移植 5 例中、2 例（40.0%）に副作用が報告され、それぞれニューモシスチス・イロベチイ肺炎 1 件（20.0%）、発熱 1 件（20.0%）であった。（再審査終了時までの集計）<br>骨髄移植 218 例中、何らかの副作 | 腎機能検査値異常のうち、クレアチニン上昇及び BUN 上昇の多くは本剤投与 4 週間以内に出現した（表 3，別途，後述）。（肝移植・骨髄移植・腎移植再審査結果通知：2008 年 12 月）<br>承認時までに国内における心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植での臨床試験成績は得られていない。<br>市販後の調査において、本剤（カプセル・顆粒・注射液）を投与した心移植症例 20 例、肺移植症例 29 例及び膵移植症例 36 例での主な副作用・臨床検査値異常は、感染症 28.2%（24/85）、腎障害 9.4%（8/85）、高血糖 5.9%（5/85）、高コレステロール血症 5.9%（5/85）、中枢神経系障害 5.9%（5/85）であった。（心移植・肺移植・膵移植再審査結果通知：2012 年 6 月） |

| 一般名<br>項目 | リツキシマブ（遺伝子組換え）<br>下線部：今回の変更箇所 | バシリキシマブ（遺伝子組換え） | シクロスポリン | タクロリムス |
|---|---|---|---|---|
| | 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。<br>4) 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に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用、維持療法承認時、PRIMA 試験）<br>R-CHOP レジメン（本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）の併用）、R-CVP レジメン（本剤、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）の併用）又は R-FCM レジメン（本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物及びミトキサントロン塩酸塩の併用）による寛解導入療法時の安全性評価症例 1,193 | | 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）<br>小腸移植については、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。 | |

| 一般名<br>項目 | リツキシマブ（遺伝子組換え）<br>下線部：今回の変更箇所 | バシリキシマブ（遺伝子組換え） | シクロスポリン | タクロリムス |
|---|---|---|---|---|
| | 例において、重篤な副作用は、R-CHOP レジメン（881 例）で 16.7%、R-CVP レジメン（268 例）で 14.9%、R-FCM レジメン（44 例）で 29.5%に認められ、主に発熱性好中球減少症（2.1%）、薬物過敏症（1.2%）、肺炎（1.2%）、発熱（0.9%）、好中球減少症（0.8%）、注入に伴う反応（0.6%）及び便秘（0.6%）であった。<br>維持療法群の安全性評価症例 501 例において、重篤な副作用、Grade 3 以上の副作用及び本剤との因果関係が否定できない Grade 2 以上の感染症は 29.3%に認められ、主に気管支炎（5.2%）、好中球減少症（3.4%）、上気道感染（3.4%）、副鼻腔炎（2.2%）、白血球減少症（1.6%）、口腔ヘルペス（1.4%）、尿路感染（1.4%）、感染（1.2%）及び肺炎（1.2%）であった。<br>5) 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に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用、維持療法承認時、EORTC20981 試験）<br>R-CHOP レジメンによる寛解導入療法時の安全性評価症例 234 例において、副作用は 97.9%に認められた。<br>CHOP レジメン（シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビ | | | |

| 一般名<br>項目 | リツキシマブ（遺伝子組換え）<br>下線部：今回の変更箇所 | バシリキシマブ（遺伝子組換え） | シクロスポリン | タクロリムス |
|---|---|---|---|---|
| | ンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）の併用）と比較してR-CHOPレジメンで発現率が5%以上高かった副作用は、脱毛症（45.3%）、便秘（26.9%）、過敏症（17.5%）及び悪寒（7.7%）であった。維持療法又は無治療観察時の安全性評価症例 332 例において、副作用は維持療法群（166 例）の 73.5%で認められた。無治療観察群と比較し維持療法群で発現率が 5%以上高かった副作用は、無力症（25.3%）、関節痛（9.0%）、咳嗽（7.8%）、口内炎（7.8%）及び上気道感染（6.0%）であった。<br>6) 国内臨床試験成績（難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）承認時）安全性評価症例 54 例中、副作用は全例に認められ、主な副作用は上気道感染等の感染症（90.7%）、結膜炎（22.2%）、血圧上昇（22.2%）、湿疹（18.5%）、発熱（16.7%）、呼吸困難（14.8%）、尿酸値上昇（14.8%）、皮脂欠乏性湿疹（11.1%）、頭痛（11.1%）、そう痒（11.1%）、口腔咽頭不快感（11.1%）等であり、臨床検査値異常は、CRP 上昇（40.7%）、ALT（GPT）上昇（25.9%）、好酸球 | | | |

| 一般名<br>項目 | リツキシマブ（遺伝子組換え）<br>下線部：今回の変更箇所 | バシリキシマブ（遺伝子組換え） | シクロスポリン | タクロリムス |
|---|---|---|---|---|
| | 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。<br>7) 国内臨床試験成績（ABO 血液型不適合腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制承認時）<br>安全性評価症例 20 例中、副作用は 90.0%に認められた。主な副作用は、発熱（40.0%）、サイトメガロウイルス感染（25.0%）、サイトメガロウイルス血症（15.0%）、尿路感染（15.0%）、悪寒（15.0%）、血圧上昇（15.0%）等であった。臨床検査値異常は、免疫グロブリン M 減少（85.0%）、免疫グロブリン G 減少（85.0%）、白血球減少（60.0%、2,000/μL 未満の白血球減少 15.0%）、免疫グロブリン A 減少（55.0%）、好中球減少（40.0%、1,000/μL 未満の好中球減少 25.0%）等であった。<br>8) 国内臨床試験成績（ABO 血液型不適合肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制承認時）<br>承認時までに ABO 血液型不適合肝移植での臨床試験成績は得られていない。<br>(2) 重大な副作用 | (1) 重大な副作用 | (1) 重大な副作用 | (1) 重大な副作用 |

| 一般名<br>項目 | リツキシマブ（遺伝子組換え）<br>下線部：今回の変更箇所 | バシリキシマブ（遺伝子組換え） | シクロスポリン | タクロリムス |
|---|---|---|---|---|
| | 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。<br>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。 | 1) 急性過敏症反応（頻度不明）：急性過敏症反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、以下のようなアナフィラキシー症状を含む異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、その後の投与は行わないこと。<br>・皮膚症状：発疹、蕁麻疹、そう痒症<br>・呼吸器：呼吸困難、呼吸不全、肺水腫、気管支痙攣、喘鳴、くしゃみ<br>・循環器：低血圧、頻脈、心不全、毛細管漏出症候群<br>・その他：サイトカイン遊離症候群<br>2) 感染症（5%以上）：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。<br>3) 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻 | 1) ショック、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、血圧降下、胸内苦悶、呼吸困難等があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。（頻度不明）<br>2) 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）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） | 1) ショック：添加物であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油によるショック（0.1%未満）の発現が報告されているので、観察を十分に行い、血圧降下、胸内苦悶、呼吸困難等があらわれた場合には直ちに中止し、適切な処置を行うこと。<br>2) 急性腎不全、ネフローゼ症候群：急性腎不全（0.1～5%未満）、ネフローゼ症候群（0.1%未満）があらわれることがあるので、頻回に臨床検査（クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス、尿蛋白、尿中 NAG、尿中 $\beta_2$ ミクログロブリン等）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、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。<br>3) 心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留、心筋障害：心筋障害（ST－T 変化、心機能低下、心内腔拡大、壁肥厚等）、心不全、心室性あるいは上室性の不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留（各 |

| 一般名<br>項目 | リツキシマブ（遺伝子組換え）<br>下線部：今回の変更箇所 | バシリキシマブ（遺伝子組換え） | シクロスポリン | タクロリムス |
|---|---|---|---|---|
| | 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。異常が認められた場合には、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと（「重要な基本的注意」の項参照）。<br>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。<br>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。 | 度不明）：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。<br>4) BK ウイルス腎症（頻度不明）：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投与を中止し、適切な処置を行うこと。 | との併用により起こりやすい。〕（5%以上）<br>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。<br>3) 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）<br>4) 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、 | 0.1～5%未満）があらわれることがあるので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部 X 線検査を行うなど患者の状態をよく観察し、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。<br>4) 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（0.1～5%未満）があらわれることがあるので、全身痙攣、意識障害、錯乱、言語障害、視覚障害、麻痺等の症状があらわれた場合には、神経学的検査や 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。<br>5) 脳血管障害：脳梗塞、脳出血等の脳血管障害（0.1～5%未満）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、神経学的検査や CT、MRI による画像診断を行うとともに、減量・休薬 |

| 一般名<br>項目 | リツキシマブ（遺伝子組換え）<br>下線部：今回の変更箇所 | バシリキシマブ（遺伝子組換え） | シクロスポリン | タクロリムス |
|---|---|---|---|---|
| | 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。<br>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。<br>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 | | 抗痙攣薬の投与等適切な処置を行うこと。（1%未満）<br>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）<br>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）<br>7) BK ウイルス腎症：BK ウイルス | 等の適切な処置を行うこと。<br>6) 血栓性微小血管障害：溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病等の血栓性微小血管障害（0.1～5%未満）が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、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。<br>7) 汎血球減少症、血小板減少性紫斑病、無顆粒球症、溶血性貧血、赤芽球癆：汎血球減少症、血小板減少性紫斑病（各 0.1～5%未満）、無顆粒球症、溶血性貧血、赤芽球癆（いずれも頻度不明）が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、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。<br>8) イレウス：イレウス（0.1～5%未満）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。 |

| 一般名<br>項目 | リツキシマブ（遺伝子組換え）<br>下線部：今回の変更箇所 | バシリキシマブ（遺伝子組換え） | シクロスポリン | タクロリムス |
|---|---|---|---|---|
| | 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。<br>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。<br>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。<br>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。<br>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。 | | 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）<br>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と。（1%未満）<br>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。<br>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。 | 9) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）：皮膚粘膜眼症候群（頻度不明）があらわれることがあるので、このような症状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。<br>10) 呼吸困難：呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群（各0.1～5%未満）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。<br>11) 感染症：細菌性、ウイルス性、真菌性あるいは原虫性感染症（15%以上）が発現又は増悪することがある。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。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、減量・休薬、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。<br>12) 進行性多巣性白質脳症（PML）：進行性多巣性白質 |

| 一般名<br>項目 | リツキシマブ（遺伝子組換え）<br>下線部：今回の変更箇所 | バシリキシマブ（遺伝子組換え） | シクロスポリン | タクロリムス |
|---|---|---|---|---|
| | 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。<br>14) 可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状（頻度不明[注)]）：<br>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。 | | 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）<br>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） | 脳症（PML）（頻度不明）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。<br>13) BK ウイルス腎症：BK ウイルス腎症（頻度不明）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。<br>14) リンパ腫等の悪性腫瘍：Epstein‐Barr ウイルスに関連したリンパ増殖性疾患あるいはリンパ腫（0.1～5%未満）（初期症状：発熱、リンパ節腫大等）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。特に 2 歳未満の乳幼児 |

| 一般名<br>項目 | リツキシマブ（遺伝子組換え）<br>下線部：今回の変更箇所 | バシリキシマブ（遺伝子組換え） | シクロスポリン | タクロリムス |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 例又は抗リンパ球抗体の併用例において、発現の可能性が高い。また、過度の免疫抑制により、悪性腫瘍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、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。<br>15) 膵炎：膵炎（0.1～5%未満）が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、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。<br>16) 糖尿病、高血糖：糖尿病及び糖尿病の悪化（0.1～5%未満）、高血糖（15%以上）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。<br>17) 肝機能障害、黄疸：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、Al-P、LDH の著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明） |

| 一般名<br>項目 | リツキシマブ（遺伝子組換え）<br>下線部：今回の変更箇所 | バシリキシマブ（遺伝子組換え） | シクロスポリン | タクロリムス |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 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。 |
| | (3) その他の副作用（別途，後述） | (2) その他の副作用（別途，後述） | (2) その他の副作用（別途，後述） | (2) その他の副作用（別途，後述） |
| | 5. 高齢者への投与<br>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。 | 5. 高齢者への投与<br>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。 | 5. 高齢者への投与<br>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。 | 5. 高齢者への投与<br>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。 |
| | 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与<br>(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。］<br>(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 | 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与<br>(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。また、本剤最終投与後 4 ヵ月間は、避妊すること。〔本剤は IgG 抗体であることから胎盤を通過すると考えられる。また、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕<br>(2) 授乳中の婦人には、本剤投与中及び最終投与後 4 ヵ月間は授乳を避けさせること。〔本剤は IgG 抗体であることから、母乳中に移行すると考えられる。〕 | 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与<br>(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。〕<br>(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<br>(1) 妊婦等：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（ウサギ）で催奇形作用、胎児毒性が報告されている。］<br>(2) 授乳婦：本剤投与中は授乳を避けさせること。［母乳中へ移行することが報告されている。（「薬物動態」の項参照）］ |

| 一般名<br>項目 | リツキシマブ（遺伝子組換え）<br>下線部：今回の変更箇所 | バシリキシマブ（遺伝子組換え） | シクロスポリン | タクロリムス |
|---|---|---|---|---|
| | ことが知られている。］<br><br>7. 小児等への投与<br>(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。］<br>(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。］<br>(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。］<br>(4) ABO 血液型不適合腎移植・肝移植：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。］ | 7. 小児等への投与<br>(1) 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（国内での使用経験がない）。また、体重 10kg 未満の小児等に対する使用経験は少ない。<br>(2) 小児等へシムレクトを投与する場合には、シムレクト小児用静注用 10mg の添付文書を参照すること。 | 7. 小児等への投与<br>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。 | 7. 小児等への投与<br>(1) 骨髄移植及び腎移植では低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない。（使用経験が少ない。）<br>(2) 心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植では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。） |

| 一般名<br>項目 | リツキシマブ（遺伝子組換え）<br>下線部：今回の変更箇所 | バシリキシマブ（遺伝子組換え） | シクロスポリン | タクロリムス |
|---|---|---|---|---|
| | | | 8. 過量投与<br>徴候、症状：悪心・嘔吐、傾眠、頭痛、頻脈、血圧上昇、腎機能低下等<br>処置：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. 適量投与<br>症状：BUN 上昇、クレアチニン上昇、悪心、手振戦、肝酵素上昇等が報告されている。<br>処置：脂溶性が高く蛋白結合も高いため、血液透析は有用ではない。必要に応じて支持・対症療法を行う。 |
| | 8. 適用上の注意<br>調製時：<br>(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。<br>(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。<br>(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。<br>投与時：<br>(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。<br>(2) 他剤との混注はしないこと。<br>(3) タンパク質溶液であるために、わ | 8. 適用上の注意<br>(1) 調製時<br>1) 1 バイアルあたり添付の日局注射用水 5 mL をゆっくり加え､激しい振とうを避けて溶解すること。<br>2) 点滴静注を行う場合は、生理食塩液又は 5%ブドウ糖液で 50mL 以上に希釈し、20～30 分で投与する。また、溶液を混和する際は点滴バッグを激しく振とうしないこと。<br>3) 本剤は蛋白製剤であるために、溶解後半透明の混濁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。<br>4) 外観に異常を認めた場合には使用しないこと。<br>5) 他の製剤との混注は行わないこ | 9. 適用上の注意<br>(1) アンプルカット時：本品はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭してから、カットすることが望ましい。<br>(2) 輸液容器･輸液セットの使用時:<br>1) ポリ塩化ビニル（PVC）製の輸液容器・輸液セットの使用は避けること。〔シクロスポリンはポリ塩化ビニル製の容器・器具に吸着し、また、本剤に含まれるポリオキシエチレンヒマシ油によってポリ塩化ビニルの可塑剤であるジエチルヘキシルフタレート（DEHP）が溶出する。〕<br>2) ポリカーボネート製の輸液セ | 9. 適用上の注意<br>(1) アンプルカット時：ガラス微小片の混入を避けるため、エタノール綿等で清拭することが望ましい。<br>(2) 保管時:冷蔵庫など低温（10°C以下）に保存すると凝固することがあるが、これは本剤の添加物であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 が低温で凝固するためであり、溶解後使用して差し支えない。<br>(3) 輸液セット等の使用時：ポリ塩化ビニル（PVC）製の輸液セット等の使用は避けること。<br>［本剤に含まれるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 に |

| 一般名<br>項目 | リツキシマブ（遺伝子組換え）<br>下線部：今回の変更箇所 | バシリキシマブ（遺伝子組換え） | シクロスポリン | タクロリムス |
|---|---|---|---|---|
| | 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。 | と。<br>6) 溶解後は、速やかに使用すること。また、使用後の残液は微生物汚染のおそれがあるので再使用しないこと。<br>(2) 透析時<br>本剤投与後に透析を行う場合は、ポリアクリロニトリル（PAN）膜及びポリエステルポリマーアロイ（PEPA）膜の使用を避けることが望ましい。〔*in vitro* での透析膜への吸着試験において、PAN 膜でバシリキシマブの濃度低下が認められ、PEPA 膜で濃度低下の可能性が示唆された。〕 | ットの使用はできるだけ避けること。使用する場合には、三方活栓や延長チューブ等のコネクター部の監視を十分に行い、ひび割れが確認された場合は、直ちに新しい製品と交換すること。〔本剤はポリオキシエチレンヒマシ油及びエタノールを含有しているため、ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等を使用した場合、通常の 100 倍希釈で、1 日目よりそのコネクター部にひび割れが生じるおそれがある。これにより液漏れ等が発生し、必要な投与量が確保されない可能性がある。なお、濃度が高いほどひび割れは発生しやすく、また過度な締め付け及び増し締め等は、ひび割れの発生を助長する要因となる。〕<br>(3) シリンジポンプ使用時：本剤をシリコンオイルが塗布されたシリンジ内で希釈しないこと。〔本剤の希釈液がシリコンオイルと接することで浮遊物がみられたとの報告がある。〕<br>(4) 滴下制御方式の輸液ポンプ使用時：滴下制御方式の輸液ポンプ | よって PVC の可塑剤であるジエチルヘキシルフタレート（DEHP）が溶出する。また、タクロリムスは PVC 製の器具等に吸着する。〕<br>(4) 輸液ポンプ使用時：本剤の投与には、シリンジポンプ又は流量制御方式の輸液ポンプを使用することが望ましい。なお、滴下制御方式の輸液ポンプを使用すると、ポンプの設定値より実際の液量が少なくなるとの報告があるので、正確な投与を行うには、適正な流量に補正する必要がある。〔本剤の添加物であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 の界面活性作用により、点滴筒内の一滴の大きさが小さくなると考えられる。〕 |

| 一般名<br>項目 | リツキシマブ（遺伝子組換え）<br>下線部：今回の変更箇所 | バシリキシマブ（遺伝子組換え） | シクロスポリン | タクロリムス |
|---|---|---|---|---|
| | | | を使用すると、ポンプの設定値より実際の液量が少なくなるので、正確な投与を行うには、適正な流量に補正する必要がある。〔本剤の添加物であるポリオキシエチレンヒマシ油の界面活性作用により、点滴筒内の一滴の大きさが小さくなると考えられる。〕 | |
| | 9. その他の注意<br>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）。 | 9. その他の注意<br>(1) シムレクト投与後、抗イデオタイプ抗体反応及びヒト抗マウス抗体反応が認められたとの報告がある。<br>(2) 免疫抑制剤による治療を受けた腎移植患者では、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。 | 10. その他の注意<br>(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。<br>(2) 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。〕<br>(3) ラットで、精細管障害を示す組織像（40mg/kg、経口投与）、精子運動能の低下（20mg/kg、経口投与）、精子数減少、精子運動能及び妊孕性の低下（1mg/kg、皮下投与）が認められたとの報 | 10. その他の注意<br>(1) 免疫抑制剤による治療を受けた患者では、悪性腫瘍（特にリンパ腫、皮膚癌等）の発生率が高いとする報告がある。<br>(2) ラット（1.0～3.0mg/kg、皮下投与）で、精子数の減少及び精子運動能の低下が、また高用量群では繁殖能の軽度低下が認められた。<br>(3) 添加物であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を含有する他の医薬品で高脂血症がみられたとの報告がある。 |

| 一般名<br>項目 | リツキシマブ（遺伝子組換え）<br>下線部：今回の変更箇所 | バシリキシマブ（遺伝子組換え） | シクロスポリン | タクロリムス |
|---|---|---|---|---|
| | | | 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<br>免疫抑制剤<br>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.　バシリキシマブ

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<br>（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恐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。 |

(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<br>不活化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。 | 免疫抑制作用によって、ワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。 |

3.　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<br>（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）<br>（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<br>（リバロ）<br>ロスバスタチン<br>（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。 |
| ボセンタン<br>（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<br>（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。 |
| アスナプレビル<br>（スンベプラ） | アスナプレビルの治療効果が減少するおそれがある。 | 本剤の有機アニオントランスポーター阻害により、これらの薬剤の肝取込みが抑制されると考えられる。 |
| バニプレビル<br>（バニヘップ） | バニプレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。 | |

(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 |
|---|---|---|
| 免疫抑制剤<br>ムロモナブ CD3（OKT3）<br>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<br>アムホテリシン B<br>アミノ糖系抗生物質<br>ゲンタマイシン<br>トブラマイシン等<br>スルファメトキサゾール・トリメトプリム<br>シプロフロキサシン<br>バンコマイシン<br>ガンシクロビル<br>フィブラート系薬剤<br>ベザフィブラート<br>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。 |
| 非ステロイド性消炎鎮痛剤<br>ジクロフェナク<br>ナプロキセン<br>スリンダク<br>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<br>カルシウム拮抗剤<br>ジルチアゼム<br>ニカルジピン<br>ベラパミル<br>マクロライド系抗生物質<br>エリスロマイシン<br>ジョサマイシン等<br>キヌプリスチン・ダルホプリスチン<br>クロラムフェニコール<br>アゾール系抗真菌剤<br>フルコナゾール<br>イトラコナゾール等<br>ノルフロキサシン | 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。<br>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。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| HIV プロテアーゼ阻害剤<br>　リトナビル<br>　サキナビル等<br>コビシスタットを含有する製剤<br>卵胞・黄体ホルモン剤<br>ダナゾール<br>ブロモクリプチン<br>アロプリノール<br>フルボキサミン<br>イマチニブ<br>ダサチニブ<br>テラプレビル<br>シメプレビル<br>スチリペントール | | |
| 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。 |
| 胆汁酸製剤 | | 本剤は脂溶性薬剤であるため、胆汁酸と混和することにより吸収が増加すると考えられる。 |
| アセタゾラミド<br>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い。 | 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。 |
| リファンピシン<br>チクロピジン<br>抗てんかん剤<br>　フェノバルビタール<br>　フェニトイン<br>　カルバマゼピン<br>モダフィニル<br>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<br>ランレオチド<br>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。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| 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<br>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がある。 | 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。 |
| リオシグアト | リオシグアトの血中濃度が上昇するおそれがある。 | P 糖蛋白及び乳癌耐性蛋白阻害によりリオシグアト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 | 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。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| | （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。 | |
| HMG-CoA 還元酵素阻害剤<br>シンバスタチン<br>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<br>不活化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。 | 免疫抑制作用によってワクチン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<br>スピロノラクトン等<br>エプレレノン<br>カリウム製剤<br>ACE 阻害剤<br>アンジオテンシン II 受容体拮抗剤<br>β-遮断剤<br>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。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| 利尿剤<br>　チアジド系利尿剤<br>　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<br>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 $D_3$ 製剤<br>　タカルシトール<br>　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 $D_3$ 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。 |

4.　タクロリムス

3. 相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。(「薬物動態」の項参照)

(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<br>乾燥弱毒生麻しんワクチン<br>乾燥弱毒生風しんワクチン<br>経口生ポリオワクチン<br>等 | 類薬による免疫抑制下で、生ワクチン接種により発症したとの報告がある。 | 免疫抑制作用により発症の可能性が増加する。 |
| シクロスポリン<br>（サンディミュン、ネオーラル） | シクロスポリンの血中濃度が上昇し、副作用が増強されたとの報告がある。なお、シクロスポリンより本剤に切り換える場合はシクロスポリンの最終投与から 24 時間以上経過後に本剤の投与を開始することが望ましい。 | 本剤とシクロスポリンは薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝されるため、併用した場合、競合的に拮抗しシクロスポリンの代謝が阻害される。 |
| ボセンタン<br>（トラクリア） | ボセンタンの血中濃度が上昇し、ボセンタンの副作用が発現する可能性がある。また、本剤の血中濃度が変動する可能性がある。 | 本剤とボセンタンは薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝されるため、併用によりボセンタンの血中濃度が上昇する可能性がある。また、ボセンタンは CYP3A4 で代謝されるとともに CYP3A4 誘導作用も有するため、併用により本剤の血中濃度が変動する可能性がある。 |
| カリウム保持性利尿剤<br>スピロノラクトン<br>（アルダクトン A）<br>カンレノ酸カリウム<br>（ソルダクトン）<br>トリアムテレン<br>（トリテレン） | 高カリウム血症が発現することがある。 | 本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。 |

(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 |
|---|---|---|
| 抗生物質<br>　エリスロマイシン<br>　ジョサマイシン<br>　クラリスロマイシン<br>アゾール系抗真菌剤<br>　イトラコナゾール<br>　フルコナゾール<br>　ボリコナゾール<br>　等<br>カルシウム拮抗剤<br>　ニフェジピン<br>　ニルバジピン※<br>　ニカルジピン<br>　ジルチアゼム<br>　等<br>HIV プロテアーゼ阻害剤<br>　リトナビル<br>　サキナビル<br>　ネルフィナビル<br>その他の薬剤<br>　ブロモクリプチン<br>　ダナゾール<br>　エチニルエストラジオール<br>　オメプラゾール<br>　ランソプラゾール<br>　トフィソパム<br>　アミオダロン<br>飲食物<br>　グレープフルーツジュース | 本剤の血中濃度が上昇し、腎障害等の副作用が発現することがある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。 | 本剤は主として薬物代謝酵素 CYP3A4 にて代謝される。この酵素で代謝される他の薬物との併用により、本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する可能性がある。 |
| テラプレビル | テラプレビル 750mg 1 日 3 回 8 日間服用後、本剤を併用したとき、本剤の AUC が 70 倍に上昇したとの報告がある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。 | 本剤は主として薬物代謝酵素 CYP3A4 にて代謝される。この酵素で代謝される他の薬物との併用により、本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する可能性がある。 |
| 抗てんかん剤<br>　カルバマゼピン<br>　フェノバルビタール<br>　フェニトイン※※<br>抗生物質 | 本剤の血中濃度が低下し、拒絶反応出現の可能性がある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ増量等の処置を行う。 | 薬物代謝酵素が誘導され、本剤の代謝が促進される。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| リファンピシン<br>リファブチン | | |
| 飲食物<br>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。 | 薬物代謝酵素 CYP3A4 が誘導され、本剤の代謝が促進されるためと考えられている。 |
| 腎毒性のある薬剤<br>アムホテリシン B<br>アミノ糖系抗生物質<br>スルファメトキサゾール･トリメトプリム<br>非ステロイド性抗炎症剤<br>等 | 腎障害が発現することがある。 | 本剤と相手薬の腎毒性が相互に増強される。 |
| 不活化ワクチン<br>インフルエンザ HA ワクチン<br>等 | ワクチンの効果を減弱させることがある。 | 本剤の免疫抑制作用により、接種されたワクチンに対する抗体産生が抑制される。 |
| 免疫抑制作用を有する薬剤<br>免疫抑制剤<br>副腎皮質ホルモン剤等<br>抗リウマチ薬（DMARD）<br>メトトレキサート等 | 過度の免疫抑制が起こることがある。（「重要な基本的注意」の項参照） | ともに免疫抑制作用を有する。 |
| エプレレノン | 血清カリウム値が上昇する可能性があるので、血清カリウム値を定期的に観察するなど十分に注意すること。 | 本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。 |

※併用により相互に代謝が阻害され、ニルバジピンの血中濃度も上昇する可能性がある。
※※併用によりフェニトインの血中濃度が上昇したとの報告がある（機序不明）。

## 1.7.3　副作用

1.　リツキシマブ（下線部は今回の変更箇所）

(3) その他の副作用（頻度不明は※）

| | 5%以上又は頻度不明[注)] | 5%未満 |
|---|---|---|
| 呼吸器 | 咽喉頭炎（28.3%）、鼻炎（24.2%）、口腔咽頭不快感（15.7%）、咳、呼吸障害 | 喘鳴、鼻出血 |
| 循環器 | 血圧上昇（17.4%）、頻脈（11.6%）、潮紅 | 動悸、血管拡張、末梢性虚血、徐脈 |
| 消化器 | 悪心・嘔吐（22.9%）、腹痛（11.6%）、口内炎（11.6%）、食欲不振、下痢 | 口内乾燥、便秘、しぶり腹 |
| 過敏症 | 発熱（47.8%）、悪寒（21.8%）、発疹（20.5%）、そう痒（18.8%）、ほてり（15.4%）、関節痛、蕁麻疹、血清病※ | 筋肉痛、インフルエンザ様症候群 |
| 全身状態 | 疼痛（39.9%）、倦怠感（24.2%）、虚脱感（23.2%）、頭痛（21.2%）、多汗（11.3%）、浮腫 | 胸痛、体重増加、無力症 |
| 精神神経系 | 異常感覚、しびれ感 | 眩暈、不眠症 |
| 血液・凝固 | 貧血（26.6%）、フィブリン分解産物[FDP、D ダイマー]増加※ | 好酸球増多 |
| 腎臓 | 電解質異常 | BUN 上昇、クレアチニン上昇 |
| 肝臓 | ALT（GPT）上昇（13.7%）、AST（GOT）上昇（13.3%）、Al-P 上昇 | 総ビリルビン上昇 |
| その他 | CRP 上昇（27.1%）、LDH 上昇（16.7%）、総蛋白減少、尿酸値上昇、結膜炎、帯状疱疹、筋攣縮※ | 皮脂欠乏性湿疹、投与部位反応（疼痛、腫脹等）、アルブミン減少、しゃっくり |

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.　バシリキシマブ

(2) その他の副作用

| | 頻度不明[注 1)] | 5%以上[注 2)] | 5%未満 |
|---|---|---|---|
| 精神神経系 | － | 頭痛 | 痙攣、動眼神経麻痺 |
| 眼 | － | － | 眼の異常感、複視、眼痛、目のちらつき |
| 呼吸器 | 鼻炎 | 咽喉痛、咳嗽、鼻漏、喀痰増加 | 喀痰喀出困難 |
| 循環器 | － | 血圧上昇 | 下肢浮腫 |
| 血管 | － | － | 肺塞栓症、血管炎、静脈血栓症 |
| 血液 | 貧血 | リンパ球数減少、白血球増加、血小板血症、白血球減少 | 単球数減少、好中球数減少、好中球数増加 |
| 消化器 | 便秘 | 下痢 | 嘔気 |
| 肝臓 | － | 血中 LDH 増加、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、血中 ALP 増加、血中ビリルビン増加、γ‐GTP 増加 | － |
| 泌尿器 | 残余窒素上昇 | 蛋白尿陽性 | 血中クレアチニン増加、血中尿素増加 |
| 皮膚 | 外科的創傷合併症、多毛症 | そう痒症、発疹 | － |
| その他 | 高カリウム血症、末梢性浮腫、疼痛、体重増加、高コレステロール血症 | 発熱、C-反応性蛋白増加、悪寒、胸痛、血中トリグリセリド増加 | けん怠感、良性下垂体腫瘍、関節痛、筋痛、血中リン酸塩減少、血中アルブミン減少、糖尿陽性、抗体異常 |

注 1)　外国でのみ発現した副作用は、頻度不明とした。

注 2)　シムレクト静注用 20mg 承認時及びシムレクト小児用静注用 10mg 承認時までの集計。

3.　シクロスポリン

(2) 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、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 | 下肢痛 | － | － | 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、サンディミュン内用液・カプセル・注射液、ネオーラル内用液・カプセル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。

4.　タクロリムス

4　副作用

〇移植領域

**表１　主な副作用（移植領域）**

| 項目 | 発現率（%） | | | 程度 | | | | 処置（タクロリムス） | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 肝移植 | 骨髄移植 | 腎移植 | 高度 | 中等度 | 軽度 | 不明 | 中止 | 休薬 | 減量 | 経路変更 | 継続 | その他 | 不明 |
| 振戦 | 8/39 (20.5) | 18/190 (9.5) | 38/328 (11.6) | 2 | 12 | 50 | 0 | 2 | 2 | 14 | 1 | 43 | 2 | 0 |
| 胸痛 | 0/39 | 11/190 (5.8) | 34/328 (10.4) | 5 | 11 | 29 | 0 | 10 | 2 | 7 | 1 | 24 | 1 | 0 |
| ほてり | 1/39 (2.6) | 18/190 (9.5) | 18/328 (5.5) | 1 | 4 | 32 | 0 | 2 | 0 | 4 | 1 | 27 | 3 | 0 |
| 腹部膨満感 | 0/39 | 8/190 (4.2) | 22/328 (6.7) | 1 | 9 | 20 | 0 | 1 | 0 | 6 | 0 | 23 | 0 | 0 |
| 頭痛 | 0/39 | 22/190 (11.6) | 13/328 (4.0) | 2 | 13 | 20 | 0 | 2 | 1 | 13 | 0 | 18 | 1 | 0 |
| 嘔吐 | 2/39 (5.1) | 31/190 (16.3) | 9/328 (2.7) | 2 | 19 | 21 | 0 | 1 | 2 | 15 | 1 | 18 | 5 | 0 |
| 腎障害 | —※ | —※ | 77/309 (24.9) | 5 | 17 | 22 | 33 | 16 | 1 | 37 | 0 | 5 | 0 | 18 |
| 高血糖 | —※ | —※ | 79/309 (25.6) | 4 | 11 | 3 | 61 | 10 | 0 | 17 | 0 | 50 | 0 | 2 |

※臨床検査値異常として集計

**表２　主な臨床検査値の異常（移植領域）**

| 項目 | 発現率（%） | | | 悪化の程度 | 処置（タクロリムス） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 肝移植 | 骨髄移植 | 腎移植 | 〔中央値 (min～max)〕 | 中止 | 休薬 | 減量 | 継続 | 不明 |
| クレアチニンクリアランス低下 | 1/1 | 25/40 (62.5) | —※ | 33.5mL/分 (6.0～56.1) | 4 | 3 | 3 | 9 | 7 |
| BUN 上昇 | 8/39 (20.5) | 93/190 (48.9) | 0/19※※ | 41mg/dL (22～248) | 24 | 13 | 22 | 27 | 15 |
| クレアチニン上昇 | 3/39 (7.7) | 96/190 (50.5) | 0/19※※ | 1.8mg/dL (0.9～5.5) | 26 | 19 | 20 | 22 | 12 |
| 高血糖 | 2/37 (5.4) | 49/173 (28.3) | 0/18※※ | 285mg/dL (115～670) | 5 | 0 | 2 | 25 | 19 |
| 高カリウム血症 | 7/39 (17.9) | 58/188 (30.9) | 66/327 (20.2) | 5.8mEq/L (4.4～7.4) | 4 | 7 | 28 | 80 | 12 |
| 高尿酸血症 | 5/37 (13.5) | 22/143 (15.4) | 43/325 (13.2) | 9.9mg/dL (7.0～26.0) | 1 | 1 | 7 | 50 | 11 |

※副作用として一括集計

※※カプセルから顆粒への切り換え症例以外は副作用として集計

**表 3　腎機能検査異常値出現時期（移植領域）**

| 項目 | 測定例数 | 異常値出現例数 | 出現時期 | | | | | | 異常値出現時期（日）［中央値（min～max）］ | 最悪値出現時期（日）［中央値（min～max）］ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | ～7 日 | ～14 日 | ～28 日 | ～90 日 | ～180 日 | 181 日～ | | |
| クレアチニン上昇 | 221 | 98 | 19 | 17 | 24 | 29 | 4 | 5 | 24（2～409） | 38（2～409） |
| BUN 上昇 | 221 | 100 | 30 | 17 | 20 | 22 | 8 | 3 | 18（1～409） | 33（1～409） |
| クレアチニンクリアランス低下 | 41 | 26 | 0 | 7 | 7 | 12 | 0 | 0 | 28（8～86） | 48（8～86） |

・腎移植では投与前より腎機能検査値異常が認められること及び拒絶反応との鑑別が難しいことより本集計から除外した。
・カプセルから顆粒への切り換え試験では同一の有効成分が試験前に投与されていることより本集計から除外した。

(2) 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症状に応じて、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

| | 5%以上又は頻度不明 | 0.1～5%未満 | 0.1%未満 |
|---|---|---|---|
| 腎臓 | 腎障害（BUN 上昇、クレアチニン上昇、クレアチニンクリアランス低下、尿蛋白）（23.1%） | 尿量減少、血尿、多尿 | 頻尿、残尿感 |
| 代謝異常 | 高カリウム血症、高尿酸血症、低マグネシウム血症、CK（CPK）上昇[注)] | アシドーシス、高コレステロール血症、高リン酸血症、低リン酸血症、高クロール血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、低蛋白血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、高トリグリセリド血症、尿糖 | |
| 循環器 | 血圧上昇 | 浮腫、頻脈、動悸、心電図異常、血圧低下 | 徐脈 |
| 精神神経系 | 振戦、運動失調[注)]、幻覚[注)] | しびれ、不眠、失見当識、せん妄、不安、頭痛、感覚異常 | めまい、眼振、外転神経麻痺、四肢硬直、傾眠、意識混濁、うつ病、興奮 |
| 消化器 | 胸やけ[注)]、消化管出血[注)] | 腸管運動障害、食欲不振、下痢、腹痛、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、大腸炎、口内炎、悪心、嘔吐、腹部膨満感 | 下血 |
| 膵臓 | | アミラーゼ上昇 | |
| 肝臓 | 肝機能異常（AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、 | | |

| | 5%以上又は<br>頻度不明 | 0.1～5%未満 | 0.1%未満 |
|---|---|---|---|
| | Al‐P 上昇、LDH 上昇、γ‐GTP 上昇） | | |
| 血液 | 好中球減少[注)] | 貧血、血小板増多、血小板減少、白血球増多、白血球減少 | リンパ球減少 |
| 皮膚 | | 発疹、紅斑、そう痒、脱毛 | |
| その他 | 疼痛[注)]、発赤[注)]、眼痛[注)]、多汗[注)]、口渇[注)]、冷感[注)]、胸痛[注)] | 胸水、腹水、喘息、発熱、全身倦怠感、体重減少、ほてり、月経過多 | 咽喉頭異和感、筋肉痛、関節痛、味覚異常 |

注）頻度不明

# リツキサン注 10mg/mL

## （リツキシマブ（遺伝子組換え））

## ABO 血液型不適合移植における
## 抗体関連型拒絶反応の抑制

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

略語一覧

| 略語 | 英名 | 和名及び定義 |
|---|---|---|
| AMR | antibody-mediated rejection | 抗体関連型拒絶反応 |
| CD19 | cluster of differentiation 19 | （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） |
| CD20 | cluster of differentiation 20 | |
| DSA | donor specific antibodies | ドナー特異的抗体 |
| HLA | human leukocyte antigen | ヒト白血球抗原 |
| ICU | intensive care unit | 集中治療室 |
| IgG | immunoglobulin G | 免疫グロブリン G |
| IVIG | intravenous immunoglobulin | 静注免疫グロブリン |
| MELD | model for end-stage liver disease | （末期肝障害の予後予測の指標） |

# 目次

1.8　添付文書（案）　4
1.8.1　効能・効果、用法・用量の設定の根拠　5
1.8.1.1　効能・効果及びその設定理由　5
1.8.1.2　用法・用量及びその設定理由　6
1.8.2　使用上の注意（案）及びその設定理由　9
1.8.3　参考文献　24

## 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. 下記の ABO 血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制
   腎移植、肝移植
6. 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：変更箇所）

<設定根拠>

本一変申請は, ABO 血液型不適合腎移植及び ABO 血液型不適合肝移植の移植前に行われる脱感作療法において本薬を投与し，移植後の抗血液型抗体（抗 A 抗 B 血液型抗体）による急性抗体関連型拒絶反応を抑制することに関する効能・効果及び用法・用量の追加を目的としている。

ABO 血液型不適合移植においては, 赤血球のみならず移植片（移植臓器の血管内皮細胞）にも存在する ABO 式抗原に対して，レシピエントの体内に存在する抗 A 抗 B 血液型抗体, 及び／又は, 移植片がレシピエントの体内に移植されてから de novo に産生される抗 A 抗 B 組織型抗体の産生を抑制することが，移植片の生着及び患者の生存に重要である[1) 2) 3)]。

抗 A 抗 B 血液型抗体の除去，及び抗 A 抗 B 組織型抗体の de novo 産生の抑制が十分では無い場合には，抗体関連型拒絶反応（液性拒絶反応）が発現し，移植片の廃絶に至る可能性がある。

ABO 血液型不適合移植における本薬投与の目的は，移植前の脱感作療法期間中に，レシピエントの B 細胞を傷害・枯渇させることにより，移植後のドナー移植片に対する抗 A 抗 B 組織型抗体の de novo 産生を抑制することにある。また，拒絶反応の診断において，病理診断は重要であり，病理診断基準として Banff 分類が用いられる。2001 年の Banff 会議において antibody-mediated rejection の基準が追加され[4)]，その後も Banff 分類において antibody-mediated rejection と表現されており[5) 6)]，日本国内の教科書[7) 8) 9)]等では antibody-mediated rejection を「抗体関連型拒絶反応」と表現していることから，臨床現場では antibody-mediated rejection と「抗体関連型拒絶反応」が同一の意味で使用されており，本薬を使用する医師にも受け入れ可能と考えられることから，本薬の効能・効果を，「ABO 血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制」とした。

日本国内において，ABO 血液型不適合生体腎移植時の脱感作療法に B 細胞を標的とする本薬を投与し，脾臓を摘出することなく，抗血液型抗体（抗 A 抗 B 血液型抗体及び／又は抗 A 抗 B 組織型抗体）による急性抗体関連型拒絶反応の抑制が可能であることを確認する目的で一般臨床試験（IDEC-C2B8-T1 試験）を実施した。ABO 血液型不適合腎移植が計画されている末期腎不全患者（慢性腎臓病の病期が第 4 期又は第 5 期）を対象に試験を実施し, 脱感作療法において本薬を投与することで急性抗体関連型拒絶反応の抑制が可能であり, 抗体関連型拒絶反応の発現率, 腎生着率及び患者の生存率は歴史的対照の成績と比較して遜色はなく，忍容性も認められた。

また，ABO 血液型不適合肝移植について，2013 年に日本国内で実施された ABO 血液型不適合肝移植の詳細な成績が報告されており，有効性及び忍容性が認められている。

なお，ABO 血液型不適合移植は主に生体移植として実施されるが，ABO 血液型不適合移植の脱感作療法において本薬を用いることにより，抗体関連型拒絶反応の抑制が期待できることから，効能・効果に「生体移植」を明記する必要はないと考える。

抗体関連型拒絶反応については，抗血液型抗体（抗 A 抗 B 血液型抗体及び／又は抗 A 抗 B 組織型抗体）と抗ドナーHLA 抗体に起因すると考えられるが，本一変申請では ABO 血液型不適合移植を対象としており，ABO 血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の主な原因は抗血液型抗体（抗 A 抗 B 血液型抗体及び／又は抗 A 抗 B 組織型抗体）であることから，抗血液型抗体と抗ドナーHLA 抗体の区別を記載する必要ないと考えた。ABO 血液型不適応肝移植においても，antibody-mediated rejection の表記による日本からの報告[10)]があり，「抗体関連型拒絶反応」の表記は医師に受入可能であると考えられる。

対象とする移植臓器について，本一変申請においては評価資料として日本国内で実施された ABO 血液型不適合腎移植に対する一般臨床試験の成績を提出しており，ABO 血液型不適合肝移植については 2013 年に日本国内で実施された ABO 血液型不適合肝移植の報告が提出可能であったため，ABO 血液型不適合移植の対象臓器を腎臓と肝臓とした。なお，腎臓及び肝臓以外の移植については入手可能なデータや資料が限られており，本一変申請の対象とはしなかった。

以上より，本一変申請の効能・効果を ABO 血液型不適合腎移植と ABO 血液型不適合肝移植を併記するため，「下記の ABO 血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制腎移植，肝移植」と設定した。

### 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 375mg/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。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1 サイクルあたり 1 回投与する。
維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/m$^2$ を点滴静注する。投与間隔は 8 週間を目安とし、最大投与回数は 12 回とする。
<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/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 375mg/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 375mg/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 500mg までとする。
<u><ABO 血液型不適合腎移植・肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に用いる場合></u>
<u>通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/m$^2$ を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。</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 250mg/m$^2$ を 1 回、点滴静注する。<br>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>

日本国内において，ABO 血液型不適合生体腎移植患者を対象に実施した一般臨床試験（IDEC-C2B8-T1 試験）において，本薬 375 mg/m$^2$ を移植術 14 日前及び 1 日前に投与した。この用法・用量は，B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対し承認されている用法・用量の範囲内であること，治験参加した ABO 血液型不適合腎移植の実施医療機関において合意が得られることを考慮し，専門医の意見をふまえて設定した。現在，日本国内の医療機関で使用されている用法・用量と比べて高用量となっているが，IDEC-C2B8-T1 試験において忍容性が認められており，ABO 血液型不適合生体腎移植において当該用法・用量を設定することは可能であると考える。なお，ABO 血液型不適合生体腎移植においては，個々の患者の状態に合わせて治療が行われ，他の免疫抑制剤も使用されることから，B 細胞の枯渇状態によっては減量が行われる可能性もあるため，「なお，患者の状態により適宜減量する。」を含めるべきと考える。

現在では，ABO 血液型不適合腎移植に対して，本薬 100mg～200mg/body を移植前に 1 回～2 回投与する場合が多いと考える。これは，各医療機関において，併用される免疫抑制剤や血漿交換の実施を考慮し設定されたと考える。しかし，移植前の抗体価が高い場合や他の免疫抑制剤を減量しなければならない場合においては，本薬を 375mg/m$^2$ で投与する必要性も考えられるため，IDEC-C2B8-T1 試験で検討した 375mg/m$^2$ を通常用量として設定し，患者の状態により医師が用量を調整できるよう減量規定を設定すべきである。

本薬の投与回数については，多くの場合に本薬が 2 回投与されていることから，IDEC-C2B8-T1 試験の用法・用量に基づき設定すべきと考える。

ABO 血液型不適合生体腎移植は，成人に限らず実施されることが予想される。IDEC-C2B8-T1 試験は，対象年齢を「満 16 歳以上，満 74 歳以下の症例」と規定し実施したが，20 歳未満の患者は登録されなかった。しかし，本薬は既に「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「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）」において小児患者への投与が行われており，現在までに安全性に関する懸念は示されていないことから，ABO 血液型不適合生体腎移植においても成人と同様の用法・用量により，小児患者への本薬投与は可能であると考える。

以上より，ABO 血液型不適合腎移植に対する用法・用量を，小児患者への投与も考慮し，「通常，リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m$^2$ を移植術 14 日前及び 1 日前に各 1 回点滴静注すること」と「患者の状態により適宜減量すること」に基づき設定した。

ABO 血液型不適合肝移植について，2013 年に日本国内で実施された ABO 血液型不適合肝移植に関して報告されており，有効性及び忍容性が認められている。

報告対象の 37 例中，成人患者 33 例の本薬初回投与量は，500 mg/body が 16 例（48%），375 mg/m$^2$ が 12 例（36%）であり，このうち 26 例が本薬を 1 回投与した。なお，15 施設中 14 施設（93%）が移植術の 2 週間以上前に本薬投与を規定していた。また，小児患者 4 例中 3 例（75%）が 375 mg/m$^2$ の 1 回投与であった。

成人 33 例において，本薬 500 mg/body 投与例（15 例）と 375 mg/m$^2$ 投与例（12 例）を比較したところ有効性及び安全性に差はないことが確認されている。成人症例における 375 mg/m$^2$ 投与例の 1 回あたりの投与量は，500 mg/body/回より多くなるが（範囲 509 mg/body/回～726 mg/body/回），375 mg/m$^2$ と 500 mg/body との間に忍容性に差がないことから，375 mg/m$^2$ の用量を設定することは可能であると考えられ，また，急性抗体関連型拒絶反応のリスクファクターとして，自己免疫疾患の合併，術前の IgG DSA 抗体価高値，MELD 高値，

及び術前 ICU 管理が報告[10]されており，これらのリスクファクターを持つ患者に対しては術前に十分な B 細胞脱感作が必要であり，過去の報告[10) 11) 12)]も含めて，375 mg/m$^2$ を 2 週間前に投与する用法・用量が推奨[13)]されていることから，ABO 血液型不適合肝移植に対しては「本薬 375 mg/m$^2$ を移植術 2 週間以上前に 1 回点滴静注」する用法・用量が推奨されると考えられる。

なお，患者の状態によっては投与量が減量される可能性があり，脾機能亢進による汎血球減少が原因と考えられる感染傾向により減量を行った事例も報告されていることから，減量必要性はあると考えられるが[10)]，本薬の 100 mg/body 又は 300 mg/body 投与例で急性抗体関連型拒絶反応の発現が認められているため，実際の投与にあたっては減量の必要性を慎重に判断する必要があると考える。

また，移植術前の B 細胞数（CD19 陽性細胞）が高値の場合には本薬の追加投与が行われてきたことから，必要に応じて追加投与を考慮すべきと考える。本薬を投与した 259 例において[10)]，抗体価による AMR の発現率について検討され，移植前の IgG 値が 128 倍以上と 128 倍未満で発現率に有意差（10% vs 3%，p=0.042）を認めたことが報告されている。抗体価が高い患者において，IVIG 投与又は血漿交換が選択肢であるが，AMR が発現した場合には死亡に至る可能性もあるため，本薬の追加投与が考慮される場合も考えられる。追加投与はそれぞれの患者の状態を考慮し，担当医の判断により行うべきと考える。

以上より，ABO 血液型不適合肝移植に対する用法・用量を，小児患者への投与も考慮し，「通常，リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m$^2$ を移植術 2 週間以上前に 1 回点滴静注すること」，「患者の状態により適宜減量すること」，及び「本薬 1 回投与で抗 A 抗 B 抗体価の低下，または B 細胞数の減少が不十分な場合には，さらに 1 回の追加投与ができること」に基づき設定した。

なお，ABO 血液型不適合腎移植及び ABO 血液型不適合肝移植ともに，患者の状態により投与時期が前後する可能性も考えられたことから，本薬投与時期は，目安として用法・用量に関連する使用上の注意に記載すべきと考える。

以上より，ABO 血液型不適合の腎移植及び肝移植に対する用法・用量と用法・用量に関連する使用上の注意を以下のとおり設定した。

【用法・用量】

<ABO 血液型不適合腎移植・肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に用いる場合>

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/m$^2$ を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

8. ABO 血液型不適合腎移植・肝移植に用いる場合、本剤の投与量及び投与回数は、患者の状態に応じ、適宜調節すること。
   投与時期については、下記を目安とする。
   - ABO 血液型不適合腎移植の場合は、原則、移植術 2 週間前及び 1 日前に 2 回点滴静注する。
   - ABO 血液型不適合肝移植の場合は、原則、移植術 2 週間以上前に 1 回点滴静注する。1 回投与で抗体価又は B 細胞数の減少が不十分な場合には、さらに 1 回追加投与する。

## 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】<br>1.　本剤の投与は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器腫瘍、自己免疫疾患及びネフローゼ症候群の治療、並びに腎移植あるいは肝移植に対して、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。 | 警告の項<br>1.　現行のとおり<br>腎移植又は肝移植について十分な知識・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投与される必要があるため記載を追記。 |
| 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）。<br>(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<br>(2)　脾腫を伴う患者<br>(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 | 3.　現行のとおり |

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 |
|---|---|
| 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）。 | 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。 | 6. 現行のとおり |
| 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】<br>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<br>現行のとおり |
| <効能・効果に関連する使用上の注意><br>1. 本剤投与の適応となる造血器腫瘍の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。 | 効能・効果に関連する使用上の注意の項<br>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. 現行のとおり |
| 4. 難治性のネフローゼ症候群に用いる場合は、小児 | 4. 現行のとおり |

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 |
|---|---|
| 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・用量に関連する使用上の注意><br>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<br>1. 現行のとおり |
| 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。 | 2. 現行のとおり |
| 3. ネフローゼ症候群において小児に用いる場合及び ABO 血液型不適合腎移植・肝移植に用いる場合、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（ネフローゼ症候群において小児に用いる場合は【臨床成績】の項参照）。 | 3. ABO 血液型不適合腎移植治験で使用された投与速度，また，ABO 血液型不適合肝移植で一般的に使用されている投与速度であるため追記した。 |
| 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 | 4. 現行のとおり |

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 |
|---|---|
| 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. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法に用いる場合は、臨床試験に組み入れられた患者の組織型等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考に本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 | 5. 現行のとおり |
| 6. 中・高悪性度リンパ腫に対する本剤の維持療法の有効性及び安全性は確立していない。 | 6. 現行のとおり |
| 7. 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、臨床試験において検討された本剤の投与間隔、投与時期等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。 | 7. 現行のとおり |
| 8. ABO 血液型不適合腎移植・肝移植に用いる場合、本剤の投与量及び投与回数は、患者の状態に応じ、適宜調節すること。<br>投与時期については、下記を目安とする。<br>・ ABO 血液型不適合腎移植の場合は、原則、移植術 2 週間前及び 1 日前に 2 回点滴静注する。<br>・ ABO 血液型不適合肝移植の場合は、原則、移植術 2 週間以上前に 1 回点滴静注する。1 回投与で抗体価又は B 細胞数の減少が不十分な場合には、さらに 1 回追加投与する。 | 8. 1.8.1.2 用法・用量及びその設定理由のとおり |
| 9. 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）。 | 9. 繰り下げ |
| 【使用上の注意】<br>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）<br>(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。］ | 使用上の注意の項<br>慎重投与の項<br>(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 | (3) 現行のとおり |

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 |
|---|---|
| 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)。］ | (4)　現行のとおり |
| (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又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）で、本剤の投与により、B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎又は肝炎があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。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、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること（「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 | (5)　現行のとおり |

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 |
|---|---|
| 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。 | (6)　現行のとおり |
| (7)　現在までに、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。 | (7)　表記の統一による記載整備。 |
| (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。 | (8)　現行のとおり |
| 3.　相互作用<br>併用注意（併用に注意すること） | 相互作用の項<br>現行のとおり |

| 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 |

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 |
|---|---|

| | | |
|---|---|---|
| | | 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<br>免疫抑制剤<br>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)　国内臨床試験成績（CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用、維持療法承認時）

R-CHOP レジメン（本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロンの併用）による寛解導入療法の安全性評価症例 62 例中、副作用は 98.4%に認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎等の感染症（48.4%）、悪心（46.8%）、倦怠感（43.5%）、食欲減退（40.3%）、口内炎（37.1%）、味覚異常（35.5%）、発熱（32.3%）、口腔咽頭不快感（27.4%）、嘔吐（25.8%）であった。臨床検査値異常は、白血球減少（100%、2,000/μL 未満の白血球減少 82.3%）、好中球減少（95.2%、1,000/μL 未満の好中球減少 90.3%）等であった。維持療法が実施された 58 例中、副作用は 86.2%に認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎等の感染症（69.0%）、倦怠感

副作用の項

(1)　副作用の概要

1)　現行のとおり

2)　現行のとおり

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 |
| --- | --- |
| （17.2%）、口内炎（15.5%）、低体温（10.3%）、感覚鈍麻（10.3%）であった。臨床検査値異常は、白血球減少（63.8%、2,000/μL未満の白血球減少 5.2%）、好中球減少（58.6%、1,000/μL未満の好中球減少 17.2%）等であった。 | |
| 3) 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）<br>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) 現行のとおり |
| 4) 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に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用、維持療法承認時、PRIMA 試験）<br>R-CHOP レジメン（本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）の併用）、R-CVP レジメン（本剤、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）の併用）又は R-FCM レジメン（本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物及びミトキサントロン塩酸塩の併用）による寛解導入療法時の安全性評価症例 1,193 例において、重篤な副作用は、R-CHOP レジメン（881 例）で 16.7%、R-CVP レジメン（268 例）で 14.9%、R-FCM レジメン（44 例）で 29.5%に認められ、主に発熱性好中球減少症（2.1%）、薬物過敏症（1.2%）、肺炎（1.2%）、発熱（0.9%）、好中球減少症（0.8%）、注入に伴う反応（0.6%）及び便秘（0.6%）であった。<br>維持療法群の安全性評価症例 501 例において、重篤な副作用、Grade 3 以上の副作用及び本剤との因果関係が否定できない Grade 2 以上の感染症は 29.3%に認められ、主に気 | 4) 現行のとおり |

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 |
| --- | --- |
| 管支炎（5.2%）、好中球減少症（3.4%）、上気道感染（3.4%）、副鼻腔炎（2.2%）、白血球減少症（1.6%）、口腔ヘルペス（1.4%）、尿路感染（1.4%）、感染（1.2%）及び肺炎（1.2%）であった。 | |
| 5) 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に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用、維持療法承認時、EORTC20981 試験）<br>R-CHOP レジメンによる寛解導入療法時の安全性評価症例 234 例において、副作用は 97.9%に認められた。CHOP レジメン（シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）の併用）と比較して R-CHOP レジメンで発現率が 5%以上高かった副作用は、脱毛症（45.3%）、便秘（26.9%）、過敏症（17.5%）及び悪寒（7.7%）であった。維持療法又は無治療観察時の安全性評価症例 332 例において、副作用は維持療法群（166 例）の 73.5%で認められた。無治療観察群と比較し維持療法群で発現率が 5%以上高かった副作用は、無力症（25.3%）、関節痛（9.0%）、咳嗽（7.8%）、口内炎（7.8%）及び上気道感染（6.0%）であった。 | 5) 現行のとおり |
| 6) 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）<br>安全性評価症例 54 例中、副作用は全例に認められ、主な副作用は上気道感染等の感染症（90.7%）、結膜炎（22.2%）、血圧上昇（22.2%）、湿疹（18.5%）、発熱（16.7%）、呼吸困難（14.8%）、尿酸値上昇（14.8%）、皮脂欠乏性湿疹（11.1%）、頭痛（11.1%）、そう痒（11.1%）、口腔咽頭不快感（11.1%）等であり、臨床検査値異常は、CRP 上昇（40.7%）、ALT（GPT）上昇（25.9%）、好酸球増多（20.4%）、好中球減少（16.7%、1,000/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。 | 6) 現行のとおり |
| 7) 国内臨床試験成績（ABO 血液型不適合腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制承認 | 7) 国内で実施した ABO 血液型不適合腎移植に対する臨床試 |

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 |
| --- | --- |
| 時）<br>安全性評価症例 20 例中、副作用は 90.0%に認められた。主な副作用は、発熱（40.0%）、サイトメガロウイルス感染（25.0%）、サイトメガロウイルス血症（15.0%）、尿路感染（15.0%）、悪寒（15.0%）、血圧上昇（15.0%）等であった。臨床検査値異常は、免疫グロブリン M 減少（85.0%）、免疫グロブリン G 減少（85.0%）、白血球減少（60.0%、2,000/μL 未満の白血球減少 15.0%）、免疫グロブリン A 減少（55.0%）、好中球減少（40.0%、1,000/μL 未満の好中球減少 25.0%）等であった。 | 験（IDEC-C2B8-T1 試験）で認められた副作用情報を追加。 |
| 8) 国内臨床試験成績（ABO 血液型不適合肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制承認時）<br>承認時までに ABO 血液型不適合肝移植での臨床試験成績は得られていない。 | 8) ABO 血液型不適合肝移植について追記した。 |
| (2) 重大な副作用<br>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) 重大な副作用の項<br>1) 現行のとおり |
| 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 |

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 |
|---|---|
| 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。異常が認められた場合には、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと（「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) 現行のとおり |
| 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 | 8) 現行のとおり |

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 |
|---|---|
| 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。 | 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（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。 | 13) 現行のとおり |
| 14) 可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状（頻度不明注)）：<br>可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣発作、頭痛、精神症状、視覚障害、高血圧等）があらわれることがある。また、本剤の治療終了後 6 ヵ月までの間に、失明、難聴等の視聴覚障害、感覚障害、顔面神経麻痺等の | 14) 現行のとおり |

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 |
|---|---|
| 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。<br><br>(3)　その他の副作用<br>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※） | (3)　その他の副作用の項<br>国内で実施した ABO 血液型不適合腎移植に対する臨床試験（IDEC-C2B8-T1 試験）の安全性データを反映し改訂した。 |

| | 5%以上又は頻度不明[注)] | 5%未満 |
|---|---|---|
| 呼吸器 | 咽喉頭炎（28.3%）、鼻炎（24.2%）、口腔咽頭不快感（15.7%）、咳、呼吸障害 | 喘鳴、鼻出血 |
| 循環器 | 血圧上昇（17.4%）、頻脈（11.6%）、潮紅 | 動悸、血管拡張、末梢性虚血、徐脈 |
| 消化器 | 悪心・嘔吐（22.9%）、腹痛（11.6%）、口内炎（11.6%）、食欲不振、下痢 | 口内乾燥、便秘、しぶり腹 |
| 過敏症 | 発熱（47.8%）、悪寒（21.8%）、発疹（20.5%）、そう痒（18.8%）、ほてり（15.4%）、関節痛、蕁麻疹、血清病※ | 筋肉痛、インフルエンザ様症候群 |
| 全身状態 | 疼痛（39.9%）、倦怠感（24.2%）、虚脱感（23.2%）、頭痛（21.2%）、多汗（11.3%）、浮腫 | 胸痛、体重増加、無力症 |
| 精神神経系 | 異常感覚、しびれ感 | 眩暈、不眠症 |
| 血液・凝固 | 貧血（26.6%）、フィブリン分解産物[FDP、D ダイマー]増加※ | 好酸球増多 |
| 腎臓 | 電解質異常 | BUN 上昇、クレアチニン上昇 |
| 肝臓 | ALT（GPT）上昇（13.7%）、AST | 総ビリルビン上昇 |

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 |
|---|---|

| | | |
|---|---|---|
| | （GOT）上昇（13.3%）、Al-P 上昇 | |
| その他 | CRP 上昇（27.1%）、LDH 上昇（16.7%）、総蛋白減少、尿酸値上昇、結膜炎、帯状疱疹、筋攣縮※ | 皮脂欠乏性湿疹、投与部位反応（疼痛、腫脹等）、アルブミン減少、しゃっくり |

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。］

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

小児等への投与の項
(1)　現行のとおり
(2)　現行のとおり
(3)　現行のとおり

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 |
|---|---|
| 安全性は確立していない。[使用経験がない。]<br>(4) ABO 血液型不適合腎移植・肝移植：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。] | (4) ABO 血液型不適合腎移植及び肝移植は小児患者に対しても実施され本剤を投与する可能性はあるが、使用経験が少ない。また、低出生体重児、新生児及び乳児に対する ABO 血液型不適合腎移植及び肝移植の実施は少ないと考えられる。従って、小児患者への本剤投与に関する注意喚起が必要であると考えられる。 |
| 8.　適用上の注意<br>調製時：<br>(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。<br>(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。<br>(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。<br>投与時：<br>(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。<br>(2) 他剤との混注はしないこと。<br>(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。 | 適用上の注意の項<br>現行のとおり |
| 9.　その他の注意<br>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<br>現行のとおり |

## 1.8.3　参考文献

1) 高橋公太. ABO 血液型不適合腎移植への挑戦－免疫学的禁忌の克服と臨床応用の普及. 日本臨床腎移植学会雑誌 2013; 1(1): 3-16.
2) Takahashi K, Saito K, Takahara S, et al. Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan. Am J Transplant 2004; 4: 1089-1096.
3) 高橋公太. ABO 血液型不適合腎移植の挑戦―免疫学的禁忌の克服と臨床応用の普及―. 奔流腎移植の歴史 ABO 血液型不適合腎移植への挑戦 わが国第 1 例目の腎移植の偉業を讃えて, 日本医学館 (東京), 2013, 19-41.
4) Racusen LC, Colvin RB, Solez K et al. Antibody-mediated rejection criteria - an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. Am J Transplant 2003; 3(6): 708-714.
5) Solez K, Colvin RB, Racusen LC, et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. Am J Transplant 2008; 8(4): 753-760.
6) Haas M, Sis B, Racusen LC, et al. Banff 2013 meeting report: inclusion of C4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. Am J Transplant 2014; 14(2): 272-283.
7) 病理診断基準（Banff の分類）. 高橋公太編 腎移植のすべて, 株式会社メジカルビュー社 (東京), 2009, pp436-441.
8) ドナー抗体関連拒絶反応（antibody-mediated rejection; AMR）の定義. 湯村和子監修 臨床のための腎病理 標本作製から鑑別診断まで, 日本医事新報社 (東京), 2010, 196-198.
9) 腎不全治療における移植. 福井次矢, 黒川清監修 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 (東京), 2013, 2016-2022.
10) Egawa H, Teramukai S, Haga H, et al. Impact of rituximab desensitization on blood-type-incompatible adult living donor liver transplantation: a Japanese multicenter study. Am J Transplant 2014; 14(1): 102-114.
11) Egawa H, Ohmori K, Haga H, et al. B-cell surface marker analysis for improvement of rituximab prophylaxis in ABO-incompatible adult living donor liver transplantation. Liver Transpl 2007; 13(4): 579-588.
12) Raut V, Mori A, Kaido T, et al. Splenectomy does not offer immunological benefits in ABO-incompatible liver transplantation with a preoperative rituximab. Transplantation 2012; 93(1): 99-105.
13) 江川裕人, 尾形哲, 山本雅一, 他. Rituximab 投与 ABO 血液型不適合生体肝移植における安全性と有効性に関する後方視的調査研究. 移植 2015; 50: 62-77.

＊＊２０１●年●月改訂（第●版）
＊２０１５年５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. 本剤の投与は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器腫瘍、自己免疫疾患及びネフローゼ症候群の治療、並びに腎移植あるいは肝移植に対して、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（$^{90}$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

**【組成・性状】**

| 販売名 | リツキサン注 10mg/mL | |
|---|---|---|
| 成分・含量（1瓶中） | 10mL | 50mL |
| 有効成分 リツキシマブ（遺伝子組換え）† | 100mg | 500mg |
| 添加物 ポリソルベート 80 | 7mg | 35mg |
| 塩化ナトリウム | 90mg | 450mg |
| クエン酸ナトリウム水和物 | 71.4mg | 357mg |
| 無水クエン酸 | 1.4mg | 7mg |
| 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. 下記のABO血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植

＊＊ 6. 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

**＜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持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/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。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍

剤の投与間隔に合わせて、1サイクルあたり1回投与する。
維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を点滴静注する。投与間隔は8週間を目安とし、最大投与回数は12回とする。
＜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。
＜ABO 血液型不適合腎移植・肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に用いる場合＞
通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として１回量 375mg/m²を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。
＜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及びABO血液型不適合腎移植・肝移植に用いる場合、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（ネフローゼ症候群において小児に用いる場合は【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. CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法に用いる場合は、臨床試験に組み入れられた患者の組織型等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考に本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
* 6. 中・高悪性度リンパ腫に対する本剤の維持療法の有効性及び安全性は確立していない。
* 7. 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、臨床試験において検討された本剤の投与間隔、投与時期等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。
** 8. ABO血液型不適合腎移植・肝移植に用いる場合、本剤の投与量及び投与回数は、患者の状態に応じ、適宜調節すること。
投与時期については、下記を目安とする。
・ ABO血液型不適合腎移植の場合は、原則、移植術2週間前及び1日前に2回点滴静注する。
・ ABO血液型不適合肝移植の場合は、原則、移植術2週間以上前に1回点滴静注する。1回投与で抗体価又はB細胞数の減少が不十分な場合には、さらに1回追加投与する。
** 9. 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又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）で、本剤の投与により、B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎又は肝炎があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。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、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること（「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) 現在までに、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<br>免疫抑制剤<br>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) 国内臨床試験成績（CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用、維持療法承認時）

R-CHOPレジメン（本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロンの併用）による寛解導入療法の安全性評価症例62例中、副作用は98.4%に認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎等の感染症（48.4%）、悪心（46.8%）、倦怠感（43.5%）、食欲減退（40.3%）、口内炎（37.1%）、味覚異常（35.5%）、発熱（32.3%）、口腔咽頭不快感（27.4%）、嘔吐（25.8%）であった。臨床検査値異常は、白血球減少（100%、2,000/μL未満の白血球減少82.3%）、好中球減少（95.2%、1,000/μL未満の好中球減少90.3%）等であった。維持療法が実施された58例中、副作用は86.2%に認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎等の感染症（69.0%）、倦怠感（17.2%）、口内炎（15.5%）、低体温（10.3%）、感覚鈍麻（10.3%）であった。臨床検査値異常は、白血球減少（63.8%、2,000/μL未満の白血球減少5.2%）、好中球減少（58.6%、1,000/μL未満の好中球減少17.2%）等であった。

#### ＊3) 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。

#### ＊4) 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に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用、維持療法承認時、PRIMA試験）

R-CHOPレジメン（本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）の併用）、R-CVPレジメン（本剤、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）の併用）又はR-FCMレジメン（本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物及びミトキサントロン塩酸塩の併用）による寛解導入療法時の安全性評価症例1,193例において、重篤な副作用は、R-CHOPレジメン（881例）で16.7%、R-CVPレジメン（268例）で14.9%、R-FCMレジメン（44例）で29.5%に認められ、主に発熱性好中球減少症（2.1%）、薬物過敏症（1.2%）、肺炎（1.2%）、発熱（0.9%）、好中球減少症（0.8%）、注入に伴う反応（0.6%）及び便秘（0.6%）であった。

維持療法群の安全性評価症例501例において、重篤な副作用、Grade 3以上の副作用及び本剤との因果関係が否定できないGrade 2以上の感染症は29.3%に認められ、主に気管支炎（5.2%）、好中球減少症（3.4%）、上気道感染（3.4%）、副鼻腔炎（2.2%）、白血球減少症（1.6%）、口腔ヘルペス（1.4%）、尿路感染（1.4%）、感染（1.2%）及び肺炎（1.2%）であった。

#### ＊5) 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に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用、維持療法承認時、EORTC20981試験）

R-CHOPレジメンによる寛解導入療法時の安全性評価症例234例において、副作用は97.9%に認められた。CHOPレジメン（シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）の併用）と比較してR-CHOPレジメンで発現率が5%以上高かった副作用は、脱毛症（45.3%）、便秘（26.9%）、過敏症（17.5%）及び悪寒（7.7%）であった。

維持療法又は無治療観察時の安全性評価症例332例において、副作用は維持療法群（166例）の73.5%で認められた。無治療観察群と比較し維持療法群で発現率が5%以上高かった副作用は、無力症（25.3%）、関節痛（9.0%）、咳嗽（7.8%）、口内炎（7.8%）及び上気道感染（6.0%）であった。

#### ＊6) 国内臨床試験成績（難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）承認時）

安全性評価症例54例中、副作用は全例に認められ、主な副作用は上気道感染等の感染症（90.7%）、結膜炎（22.2%）、血圧上昇（22.2%）、湿疹（18.5%）、発熱（16.7%）、呼吸困難（14.8%）、尿酸値上昇（14.8%）、皮脂欠乏性湿疹（11.1%）、頭痛（11.1%）、そう痒（11.1%）、口腔咽頭不快感（11.1%）等であり、臨床検査値異常は、CRP上昇（40.7%）、ALT（GPT）上昇（25.9%）、好酸球増多（20.4%）、好中球減少（16.7%、1,000/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。

#### ** 7) 国内臨床試験成績（ABO血液型不適合腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制承認時）

安全性評価症例20例中、副作用は90.0%に認められた。主な副

作用は、発熱(40.0%)、サイトメガロウイルス感染(25.0%)、サイトメガロウイルス血症（15.0%）、尿路感染（15.0%）、悪寒（15.0%）、血圧上昇（15.0%）等であった。臨床検査値異常は、免疫グロブリンM減少（85.0%）、免疫グロブリンG減少（85.0%）、白血球減少（60.0%、2,000/μL未満の白血球減少15.0%)、免疫グロブリンA減少(55.0%)、好中球減少(40.0%、1,000/μL未満の好中球減少25.0%）等であった。

** 8）国内臨床試験成績（ABO血液型不適合肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制承認時）

承認時までにABO血液型不適合肝移植での臨床試験成績は得られていない。

*(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。異常が認められた場合には、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと（「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ヵ月までの間に、失明、難聴等の視聴覚障害、感覚障害、顔面神経麻痺等の脳神経障害が報告されている。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 | 咽喉頭炎（28.3%），鼻炎（24.2%），口腔咽頭不快感（15.7%），咳，呼吸障害 | 喘鳴，鼻出血 |
| ** | 循環器 | 血圧上昇（17.4%），頻脈（11.6%），潮紅 | 動悸，血管拡張，末梢性虚血，徐脈 |
| ** | 消化器 | 悪心・嘔吐（22.9%），腹痛（11.6%），口内炎（11.6%），食欲不振，下痢 | 口内乾燥，便秘，しぶり腹 |
| ** | 過敏症 | 発熱（47.8%），悪寒（21.8%），発疹(20.5%)，そう痒（18.8%），ほてり（15.4%），関節痛，蕁麻疹，血清病※ | 筋肉痛，ｲﾝﾌﾙｴﾝｻﾞ様症候群 |
| ** | 全身状態 | 疼痛（39.9%），倦怠感（24.2%），虚脱感（23.2%），頭痛(21.2%)，多汗（11.3%），浮腫 | 胸痛，体重増加，無力症 |
| * | 精神神経系 | 異常感覚，しびれ感 | 眩暈，不眠症 |
| ** | 血液・凝固 | 貧血（26.6%），フィブリン分解産物[FDP，Dダイマー]増加※ | 好酸球増多 |
| * | 腎臓 | 電解質異常 | BUN上昇、クレアチニン上昇 |
| ** | 肝臓 | ALT（GPT）上昇（13.7%），AST（GOT）上昇（13.3%），Al-P上昇 | 総ビリルビン上昇 |
| ** | その他 | CRP上昇（27.1%），LDH上昇（16.7%），総蛋白減少，尿酸値上昇，結膜炎，帯状疱疹，筋攣縮※ | 皮脂欠乏性湿疹，投与部位反応（疼痛，腫脹等），アルブミン減少，しゃっくり |

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。］

** (4) ABO血液型不適合腎移植・肝移植：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。］

### 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/m$^2$を週 1 回 4 週又は 8 週投与、及び化学療法との併用による寛解導入療法後に本剤維持療法を実施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/m$^2$) | 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 |

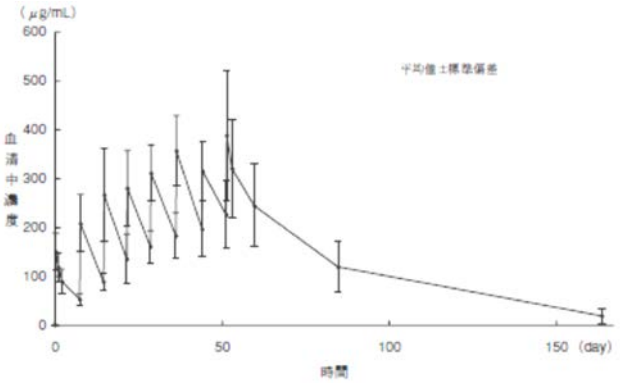
Mean±SD（n=8）

| 投与量 (mg/m$^2$) | 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 |

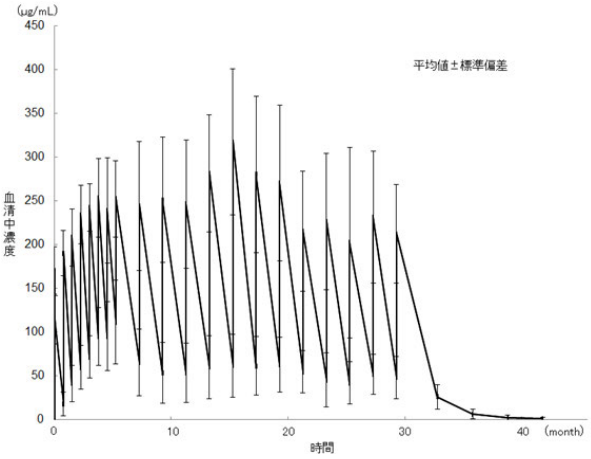
Mean±SD（n=15）

| 投与量 (mg/m$^2$) | Cmax (μg/mL) | $T_{1/2}$ (hrs) | 平均滞留時間 (hrs) | AUC (μg･hr/mL) |
|---|---|---|---|---|
| 375 ×20 回 | 367.0 ±78.9 | 344 ±349 | 496 ±504 | 3,370,000 ±714,000 |

Mean±SD（n=12）




図．週 1 回 8 回反復投与時の血清中濃度（n＝15）




図．化学療法併用後維持療法の血清中濃度（n＝12）

### (2) 腫瘍への移行＜外国人における成績（参考）＞ [5)]

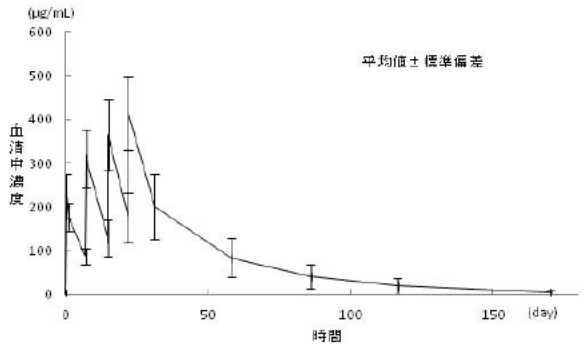
国外の CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者に、本剤 100、250、500mg/m$^2$を単回点滴静注後、2 週目に腫瘍組織を採取し、本剤と結合した腫瘍細胞数を測定して全腫瘍細胞数に対する割合を算出した。その結果、腫瘍組織への移行は採取した 7 症例中 6 症例に認め、結合した割合は 30～100%であった。なお、半減期の極めて短かった 1 例（$T_{1/2}$：21.2hrs）については、腫瘍組織中への移行を認めなかった。

### (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/m$^2$（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) |
|---|---|---|---|---|
| 375mg/m$^2$ (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）

**＊＊（4）血中動態＜ABO 血液型不適合腎移植患者の成績＞**[7]

国内の ABO 血液型不適合腎移植患者に、375mg/m²を移植術の 14 日前及び 1 日前に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 ×2 回 | 192.0 ±49.6 | 172 ±112 | 248 ±161 | 178,000 ±38,500 |

Mean±SD　(n=15)

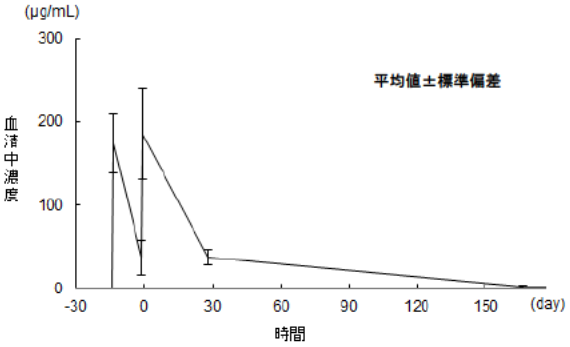



図.移植術14日前及び1日前に投与した場合の血清中濃度(n＝16)

**＊＊【臨床成績】**

**＊＊（1）CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫**[8) 9)]

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**[9) 10)]

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）CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用による寛解導入療法・維持療法**

**＊＊＜国内臨床第Ⅱ相試験（IDEC-C2B8-6試験）における成績＞**[9)]

未治療の低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、R-CHOPレジメンによる寛解導入療法を実施した。寛解導入療法により効果が認められた患者に本剤維持療法（375mg/m²を8週間隔で最大12回投与）を実施した。全解析対象集団は本試験に登録された62例であった。寛解導入療法終了時の全解析対象集団における奏効率（95%信頼区間）は95.2%（86.5, 99.0%）であった。本試験登録日からのPFSについて、全解析対象集団における4年PFS率（95%信頼区間）は69.8%（55.9, 80.0%）であった。

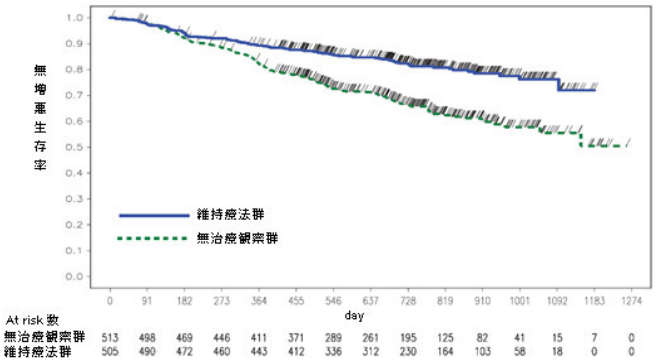
**＊＊＜国外臨床第Ⅲ相試験（PRIMA試験）における成績＞**[11)]

未治療のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、R-CHOPレジメン、R-CVPレジメン又はR-FCMレジメンによる寛解導入療法を実施した。寛解導入療法により効果が認められた患者に本剤維持療法（375mg/m²を8週間隔で最大12回投与）又は無治療観察を実施した。全解析対象集団は1,193例であった。881例にR-CHOPレジメン、268例にR-CVPレジメン、44例にR-FCMレジメンが実施され、寛解導入療法終了時の奏効率（95%信頼区間）は、それぞれ92.8%（90.9, 94.5%）、84.7%（79.8, 88.8%）、75.0%（59.7, 86.8%）であった。維持療法について、治験責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった。

治験責任医師判定によるPFS（2009年1月14日データカットオフ）

| | 維持療法群 (n=505) | 無治療観察群 (n=513) |
|---|---|---|
| 中央値（ヵ月） (95%信頼区間) | NE (NE, NE) | NE (34.5, NE) |
| ハザード比 (95%信頼区間) | 0.50 (0.39, 0.64) | |
| p値 (log-rank検定) | p＜0.0001 | |

intent to treat解析
NE（not estimable:評価不能）




図．PFS の Kaplan-Meier 曲線（2009 年 1 月 14 日データカットオフ）

**＜国外臨床第Ⅲ相試験（EORTC20981試験）における成績＞[12]

再発又は難治性のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、CHOPレジメン又はR-CHOPレジメンによる寛解導入療法を実施した。全解析対象集団は465例であり、231例にCHOPレジメン、234例にR-CHOPレジメンが実施され、寛解導入療法終了時の奏効率は、それぞれ74.0%（95%信頼区間67.9，79.6%）、87.2%（95%信頼区間82.2，91.2%）であった。R-CHOPレジメンで奏効率が有意に高かった（p=0.0003、カイ二乗検定）。

**(4) ヴェゲナ肉芽腫症又は顕微鏡的多発血管炎[13]

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水和物の併用療法」（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ン（1mg/kg/日、国内未承認）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) | ｼｸﾛﾎｽﾌｧﾐﾄﾞ群 (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ン（国内未承認）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。

**(5) 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）[14]

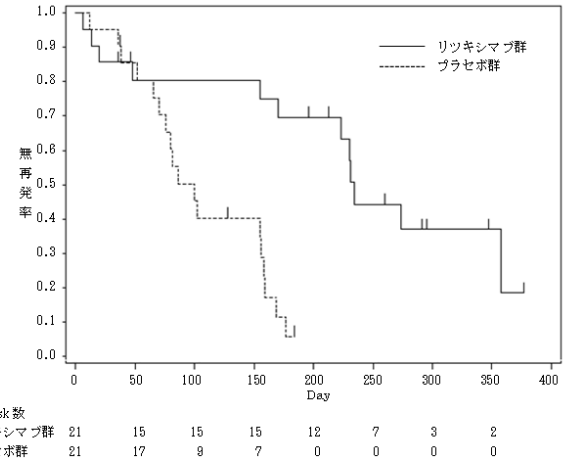
国内で実施された、18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した3歳以上の難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）の患者に、本剤1回量375mg/m²（最大量500mg/回）（リツキシマブ群）又はプラセボ（プラセボ群）を1週間間隔で4回投与※した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験での有効性（中間解析時）は以下のとおりであった。

※：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) | 234日 (170日，358日) | 100日 (76日，156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）

**(6) ABO血液型不適合腎移植[15]

国内の臨床試験において、ABO血液型不適合腎移植前の脱感作療法※で、本剤1回量375mg/m²を移植術14日前及び1日前に投与した後に移植が行われた適格症例17例の有効性は以下のとおりであった。

※：移植28日前からミコフェノール酸モフェチル及び副腎皮質ホルモン剤を投与。移植1日前からシクロスポリンまたは移植2日前からタクロリムスを投与した。血漿交換を移植前に最大4回実施した。

| 例数 | 移植4週後の抗A抗B抗体関連型拒絶反応無発現率※ (95%信頼区間) | 移植48週後の腎生着率 (95%信頼区間) | 移植48週後の生存率 (95%信頼区間) |
|---|---|---|---|
| 17 | 100% (80.5%，100%) | 100% (80.5%，100%) | 100% (80.5%，100%) |

per protocol set解析

※：抗A抗B血液型抗体価の上昇、抗体関連型拒絶反応に関連すると考えられる臨床症状、徴候又は検査・画像診断所見、及び腎生検によるBanff分類2007の抗体関連型拒絶反応の全てを認めた場合に抗A抗B抗体関連型拒絶反応発現とした。

**(7) ABO血液型不適合肝移植[16]

国内のABO血液型不適合肝移植成人患者33例において、移植前に本剤375mg/m²、500mg/回、300mg/回又は100mg/回を、1回又は2回投与した1年時点の抗体関連型拒絶反応無発現率は91%、1年時点の生存率は82%であった。また、国内のABO血液型不適合肝移植小児患者4例では、移植前に本剤375mg/m²を1回又は100mg/m²を2回投与し、観察期間※における抗体関連型拒絶反応無発現率及び生存率はそれぞれ100%であった。

※：観察期間の中央値477.5日（範囲：283～617日）

**(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、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。

**(9) 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[8) 9) 10) 17)]

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）[18)]

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[14)]

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。

**4）ABO血液型不適合腎移植患者における成績[15]

国内臨床試験で本剤が投与された20例に、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった。

## **【薬効薬理】[19) 20)]

### （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（マウスーヒトキメラ型抗体）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、2.2μg/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、3.9μg/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）のマウスー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）医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

*（2）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。

*（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）

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。

**（4）ABO血液型不適合腎移植・肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制

ABO血液型不適合肝移植については、国内での使用経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

## 【包　装】

リツキサン注10mg/mL：10mL瓶×1、50mL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）「ABO血液型不適合腎移植におけるIDEC-C2B8薬物動態」（社内資料）

8）Igarashi T, et al.：Ann. Oncol. **13**：928（2002）

9）「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）

10）Igarashi T, et al.：Int. J. Hematol. **73**：213（2001）

*11）「IDEC-C2B8未治療CD20陽性のろ胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法の海外臨床試験の概要」（社内資料）

*12）「IDEC-C2B8再発又は難治性のろ胞性非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用の海外臨床試験の概要」（社内資料）

13）Stone J. et al.：N. Engl. J. Med. **363**：221（2010）

14）「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）

**15）「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」（社内資料）

**16）江川ら.：移植. **50**：62（2015）

17）Tobinai K, et al.：Ann. Oncol. **9**：527（1998）

18）米国添付文書 2001

19）Reff ME, et al.：Blood **83**：435（1994）

20）「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））

## ABO 血液型不適合移植における
## 抗体関連型拒絶反応の抑制

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 10mg/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））

## ABO 血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制

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

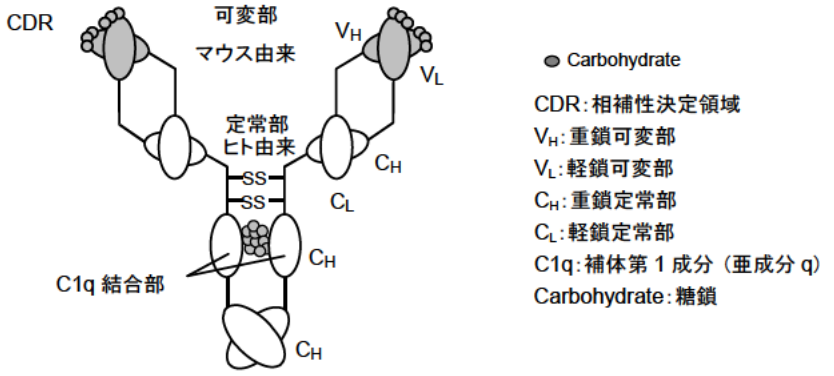
全薬工業株式会社

# 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：$C_{6426}H_{9900}N_{1700}O_{2008}S_{44}$<br>分子量：144,510 daltons (1,328 アミノ酸残基)<br><br> |
| 効能・効果 | 1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫<br>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<br>3. ヴェゲナ肉芽腫症，顕微鏡的多発血管炎<br>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）<br>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 |
| 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><br>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。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は，併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて，1 サイクルあたり 1 回投与する。<br>維持療法に用いる場合，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$^2$ を点滴静注する。投与間隔は 8 週間を目安とし，最大投与回数は 12 回とする。<br><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><br>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。<br><ヴェゲナ肉芽腫症，顕微鏡的多発血管炎に用いる場合><br>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。<br><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><br>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。 |

<table>
<tr><td></td><td><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><br>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。<br>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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td>生物由来製品，処方箋医薬品</td></tr>
<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)<br>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>
<table>
<tr><td>急　性</td><td>LD50(mg/kg)<br>サル♂♀</td><td>経口<br>———</td><td>皮下<br>———</td><td>静脈内<br>＞ 100</td></tr>
</table>
<table>
<tr><td>亜急性</td><td>動物種</td><td>投与期間（週）</td><td>投与経路</td><td>投与量（mg/kg/日）</td><td>無毒性量（mg/kg/日）</td><td>主な所見</td></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<br>リンパろ胞萎縮<br>白脾髄萎縮</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>
CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫<br>本薬単剤投与<br>
副作用発現率　147/157=93.6%　　臨床検査値異常発現率　124/157=79.0%
<table>
<tr><td>副作用の種類　例数／評価例数(発現率)</td><td></td><td>臨床検査値異常　例数／評価例数(発現率)</td><td></td></tr>
<tr><td>発熱</td><td>101/157（64.3%）</td><td>白血球減少</td><td>75/157（47.8%，12.1%*）</td></tr>
<tr><td>悪寒</td><td>54/157（34.4%）</td><td>好中球減少</td><td>72/157（45.9%，18.5%*）</td></tr>
<tr><td>そう痒</td><td>34/157（21.7%）</td><td>ヘモグロビン減少</td><td>18/157（11.5%，　0.0%*）</td></tr>
<tr><td>頭痛</td><td>33/157（21.0%）</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>ほてり</td><td>32/157（20.4%）</td><td>血小板減少</td><td>16/157（10.2%，　1.9%*）</td></tr>
<tr><td>血圧上昇</td><td>28/157（17.8%）</td><td>AST（GOT）上昇</td><td>17/157（10.8%）</td></tr>
<tr><td>頻脈</td><td>27/157（17.2%）</td><td></td><td></td></tr>
</table>
*印は grade 3 以上の発現率<br>
CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫<br>化学療法（CHOP 療法）との併用<br>
副作用発現率　61/62 = 98.4%　　臨床検査値異常発現率　62/62 =100%
<table>
<tr><td>副作用の種類　例数／評価例数(発現率)</td><td></td><td>臨床検査値異常　例数／評価例数（発現率)</td><td></td></tr>
<tr><td>鼻咽頭炎等の感染症</td><td>30/62（48.4%）</td><td>白血球減少</td><td>62/62（100%，82.3%*）</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>29/62（46.8%）</td><td>好中球減少</td><td>59/62（95.2%，90.3%*）</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

| | |
|---|---|
| | 倦怠感　27/62（43.5%）　*印は grade 3 以上の発現率<br>食欲減退　25/62（40.3%）<br>口内炎　23/62（37.1%）<br>味覚異常　22/62（35.5%）<br>発熱　20/62（32.3%）<br>口腔咽頭不快感　17/62（27.4%）<br>嘔吐　16/62（25.8%）<br>CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫<br>本薬維持療法（国内試験）<br>副作用発現率　50/58 = 86.2%　臨床検査値異常発現率　58/58 =100%<br>副作用の種類　例数／評価例数（発現率）　臨床検査値異常　例数／評価例数（発現率）<br>鼻咽頭炎等の感染症　40/58（69.0%）　白血球減少　37/58（63.8%，5.2%*）<br>倦怠感　10/58（17.2%）　好中球減少　34/58（58.6%，17.2%*）<br>口内炎　9/58（15.5%）　*印は grade 3 以上の発現率<br>低体温　6/58（10.3%）<br>感覚鈍麻　6/58（10.3%）<br>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）<br>副作用発現率　54/54=100%　臨床検査値異常発現率　45/54=83.3%<br>副作用の種類　例数／評価例数（発現率）　臨床検査値異常　例数／評価例数(発現率)<br>感染症　49/54（90.7%）　CRP 上昇　22/54（40.7%）<br>結膜炎　12/54（22.2%）　ALT 上昇　14/54（25.9%，3.7%*）<br>血圧上昇　12/54（22.2%）　好酸球増多　11/54（20.4%）<br>湿疹　10/54（18.5%）　好中球減少　9/54（16.7%，11.1%*）<br>発熱　9/54（16.7%）　白血球減少　9/54（16.7%，0%*）<br>呼吸困難　8/54（14.8%）　*印は grade 3 以上の発現率<br>尿酸値上昇　8/54（14.8%）<br>皮脂欠乏性湿疹　6/54（11.1%）<br>頭痛　6/54（11.1%）<br>そう痒　6/54（11.1%）<br>口腔咽頭不快感　6/54（11.1%） |
| 会　社 | 全薬工業株式会社　　製剤：輸入 |

（追加）

| | |
|---|---|
| 化学名・別名 | |
| 構造式 | |
| 効能・効果 | 下記の ABO 血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制<br>腎移植，肝移植 |
| 用法・用量 | <ABO 血液型不適合腎移植・肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に用いる場合><br>通常，リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m$^2$ を点滴静注する。ただし，患者の状態により適宜減量する。 |
| 劇薬等の指定 | |
| 市販名及び有効成分・分量 | |
| 毒　性 | |
| 副作用 | ABO 血液型不適合腎移植<br>副作用発現率　18/20 = 90.0%　　臨床検査値異常発現率　20/20 =100%<br>副作用の種類 例数／評価例数(発現率)　　臨床検査値異常 例数／評価例数（発現率）<br>発熱 8/20（40.0%）　　IgM 減少 17/20（85.0%）<br>CMV 感染 5/20（25.0%）　　IgG 減少 17/20（85.0%）<br>CMV 血症 3/20（15.0%）　　白血球減少 12/20（60.0%，15%*）<br>尿路感染 3/20（15.0%）　　IgA 減少 11/20（55.0%）<br>悪寒 3/20（15.0%）　　好中球減少 8/20（40.0%，25%*）<br>血圧上昇 3/20（15.0%）　　*印は grade 3 以上の発現率<br>嘔吐 2/20（10.0%）<br>倦怠感 2/20（10.0%）<br>鼻咽頭炎 2/20（10.0%）<br>帯状疱疹 2/20（10.0%）<br>口腔咽頭不快感 2/20（10.0%）<br>上気道の炎症 2/20（10.0%）<br>ABO 血液型不適合肝移植<br>副作用発現率　19/37 = 51.4%　　臨床検査値異常発現率 －<br>副作用の種類 例数／評価例数(発現率)　　臨床検査値異常 例数／評価例数（発現率）<br>CMV 抗原血症陽性 11/37（29.7%）　　血小板減少 3/37（ 8.1%，2.7%*）<br>発熱 6/37（16.2%）　　総ビリルビン上昇 1/37（ 2.7%，2.7%*）<br>細菌感染症 6/37（16.2%）　　白血球減少 1/37（ 2.7%，0%）<br>ほてり 3/37（ 8.1%）　　血清クレアチニン上昇 1/37（ 2.7%，0%）<br>全身倦怠感（虚脱感，無力感） 3/37（ 8.1%）　　好中球減少 1/37（ 2.7%，0%）<br>血小板減少 3/37（ 8.1%）　　BUN 上昇 1/37（ 2.7%，0%）<br>ウイルス感染症 3/37（ 8.1%）　　CRP 上昇 1/37（ 2.7%，0%）<br>貧血 2/37（ 5.4%）　　*印は grade 3 以上の発現率<br>悪寒 2/37（ 5.4%） |
| 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** | | | | | | | |
| 5.3.5.2　**非対照試験報告書** | | | | | | | |
| 5.3.5.2-1 | ABO 血液型不適合生体腎移植時の抗体関連型拒絶反応抑制に関するIDEC-C2B8 の一般臨床試験（治験実施計画書番号：IDEC-C2B8-T1試験） 総括報告書　2015年11月2日　第2.0版 | 全薬工業株式会社 | 2011年12月26日（最初の被験者の同意取得日）～2014年5月2日（最後の被験者の最終観察日） | 日本<br>7施設<br>8診療科 | 国内 | － | 評価資料 |
| 5.3.5.2-2 | Rituximab 投与ABO 血液型不適合生体肝移植における安全性と有効性に関する後方視的調査研究 | 江川裕人, 尾形哲, 山本雅一, 他. | 2013年 | 日本<br>15施設 | 国内 | 移植 2015; 50(1): 62-77. | 参考資料 |
| 5.3.5.2-3 | Impact of Rituximab Desensitization on Blood-Type-Incompatible Adult Living Donor Liver Transplantation: A Japanese Multicenter Study | Egawa H, Teramukai S, Haga H, et al. | 2001年～2011年12月 | 日本<br>37施設 | 国内 | Am J Transplant 2014; 14: 102-114. | 参考資料 |
| 5.3.6　**市販後の使用経験に関する報告書** | | | | | | | |
| 5.3.6-1 | Roche Periodic Benefit-Risk Evaluation Report / Periodic Safety Update Report No. 1058003, 2015. | Roche | Interval Covered by this Report: 18 November 2013 to 17 November 2014 | － | 海外 | － | 参考資料 |
| 5.3.7　**患者データ一覧表及び症例記録** | | | | | | | |
| 5.3.7.1-1 | 症例一覧表（IDEC-C2B8-T1試験） | 全薬工業株式会社 | 2011年12月26日（最初の被験者の同意取得日）～2014年5月2日（最後の被験者の最終観察日） | 日本<br>7施設<br>8診療科 | 国内 | － | 評価資料 |
| 5.3.7.2-1 | 有害事象一覧表（IDEC-C2B8-T1試験） | 全薬工業株式会社 | 2011年12月26日（最初の被験者の同意取得日）～2014年5月2日（最後の被験者の最終観察日） | 日本<br>7施設<br>8診療科 | 国内 | － | 評価資料 |
| 5.3.7.3-1 | 重篤な有害事象一覧表（IDEC-C2B8-T1試験） | 全薬工業株式会社 | 2011年12月26日（最初の被験者の同意取得日）～2014年5月2日（最後の被験者の最終観察日） | 日本<br>7施設<br>8診療科 | 国内 | － | 評価資料 |
| 5.3.7.4-1 | 臨床検査値異常変動症例一覧表（IDEC-C2B8-T1試験） | 全薬工業株式会社 | 2011年12月26日（最初の被験者の同意取得日）～2014年5月2日（最後の被験者の最終観察日） | 日本<br>7施設<br>8診療科 | 国内 | － | 評価資料 |
| 5.3.7.5-1 | 臨床検査値変動図（IDEC-C2B8-T1試験） | 全薬工業株式会社 | 2011年12月26日（最初の被験者の同意取得日）～2014年5月2日（最後の被験者の最終観察日） | 日本<br>7施設<br>8診療科 | 国内 | － | 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 | 掲載誌 | 引用CTD No. |
|---|---|---|---|---|
| 5.4-1 | 日本移植学会倫理指針. | 日本移植学会. | － | 1.5.11-2 |
| 5.4-2 | 臓器移植ファクトブック2014. | 日本移植学会編. | － | 1.5.11-3<br>2.5.7-1<br>2.7.5-177 |
| 5.4-3 | 肝移植症例登録報告. | 日本肝移植研究会. | 移植 2014; 49: 261-274. | 1.5.11-4<br>2.5.7-3 |
| 5.4-4 | 日本におけるABO血液型不適合腎移植の統計2012. | 齋藤和英, 高橋公太. | 高橋公太・田中紘一編集 ABO血液型不適合移植の新戦略-2013-, 日本医学館(東京), 2013, pp3-18. | 1.5.11-5 |
| 5.4-5 | わが国におけるABO血液型不適合腎移植の統計調査2013. | 齋藤和英, 高橋公太. | 今日の移植 2014; 27: 124-136. | 1.5.11-6<br>2.5.7-6<br>2.7.5-83 |
| 5.4-6 | OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: kidney. | Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, et al. | Am J Transplant 2015; 15 Suppl 2: 1-34. | 1.5.11-7 |
| 5.4-7 | OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: liver. | Kim WR, Lake JR, Smith JM, et al. | Am J Transplant 2015; 15 Suppl 2: 1-28. | 1.5.11-8 |
| 5.4-8 | 日本におけるABO血液型不適合肝移植の統計2012. | 江川裕人. | 高橋公太・田中紘一編集 ABO血液型不適合移植の新戦略-2013-, 日本医学館(東京), 2013, pp19-29. | 1.5.11-9<br>2.7.5-158 |
| 5.4-9 | 腎不全治療における移植. | － | 福井次矢, 黒川清監修 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(東京), 2013, pp2016-2022. | 1.5.11-10<br>1.8.3-9 |
| 5.4-10 | 拒絶反応の分類-臨床分類, 病理分類. | － | 高橋公太編 腎移植のすべて, 株式会社メジカルビュー社(東京), 2009, pp254-255. | 1.5.11-11 |
| 5.4-11 | Banff 2013 meeting report: inclusion of C4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. | Haas M, Sis B, Racusen LC, et al. | Am J Transplant 2014; 14(2): 272-283. | 1.5.11-12<br>1.8.3-6 |
| 5.4-12 | ステロイド. | － | 高橋公太編 腎移植のすべて, 株式会社メジカルビュー社(東京), 2009, pp268-270. | 1.5.11-13<br>2.5.7-10 |
| 5.4-13 | カルシニューリン阻害薬（CNI）：シクロスポリン（CYA）. | － | 高橋公太編 腎移植のすべて, 株式会社メジカルビュー社(東京), 2009, pp277-280. | 1.5.11-14<br>2.5.7-11 |
| 5.4-14 | カルシニューリン阻害薬（CNI）：タクロリムス（FK506）. | － | 高橋公太編 腎移植のすべて, 株式会社メジカルビュー社(東京), 2009, pp281-284. | 1.5.11-15<br>2.5.7-12 |
| 5.4-15 | 代謝拮抗薬：アザチオプリン（AZ）. | － | 高橋公太編 腎移植のすべて, 株式会社メジカルビュー社(東京), 2009, pp271-272. | 1.5.11-16<br>2.5.7-13 |
| 5.4-16 | 代謝拮抗薬：ミゾリビン（MZ）. | － | 高橋公太編 腎移植のすべて, 株式会社メジカルビュー社(東京), 2009, pp273-274. | 1.5.11-17<br>2.5.7-14 |

# 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 | 掲載誌 | 引用CTD No. |
|---|---|---|---|---|
| 5.4-17 | 代謝拮抗薬:ミコフェノール酸モフェチル（MMF）. | － | 高橋公太編 腎移植のすべて, 株式会社メジカルビュー社(東京), 2009, pp275-276. | 1.5.11-18<br>2.5.7-15 |
| 5.4-18 | モノクローナル抗体:バシリキシマブ（CD25）. | － | 高橋公太編 腎移植のすべて, 株式会社メジカルビュー社(東京), 2009, pp289-290. | 1.5.11-19<br>2.5.7-16 |
| 5.4-19 | 生体腎移植におけるABO血液型一致, 不一致, 不適合. | － | 高橋公太編 腎移植のすべて, 株式会社メジカルビュー社(東京), 2009, pp227-231. | 1.5.11-20 |
| 5.4-20 | Evaluation of severe infection and survival after splenectomy. | Kyaw MH, Holmes EM, Toolis F, et al. | Am J Medicine 2006; 119: 276.e1-276.e7. | 1.5.11-21 |
| 5.4-21 | ABO-incompatible kidney transplantation. | Takahashi K, Saito K. | Transplant Rev 2013; 27(1): 1-8. | 1.5.11-22<br>2.5.7-2<br>2.7.5-86 |
| 5.4-22 | Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan. | Takahashi K, Saito K, Takahara S et al. | Am J Transplant 2004; 4: 1089-1096. | 1.5.11-23<br>1.8.3-2<br>2.7.5-87 |
| 5.4-23 | ABO-incompatible kidney transplantation – Overcoming hyperacute rejection and establishing clinical strategies. | Takahashi K. | Elsevier, Amsterdam, 2013, pp1-40. | 1.5.11-24<br>2.7.5-88 |
| 5.4-24 | A new concept of accommodation in ABO-incompatible kidney transplantation. | Takahashi K. | Clin Transplant 2005; 19 Suppl 14: 76-85. | 1.5.11-25<br>2.7.5-89 |
| 5.4-25 | Identification and characterization of major proteins carrying ABO blood group antigens in the human kidney. | Tasaki M, Yoshida Y, Miyamoto M, et al. | Transplantation 2009; 87(8): 1125-1133. | 1.5.11-26 |
| 5.4-26 | Mechanism of acute antibody-mediated rejection in ABO-incompatible kidney transplantation: which anti-A/anti-B antibodies are responsible, natural or de novo? | Takahashi K, Saito K, Nakagawa Y, et al. | Transplantation 2010; 89(5): 635-637. | 1.5.11-27 |
| 5.4-27 | 京都大学におけるABO血液型不適合肝移植の経験と今後の展望. | 尾池文隆, 江川裕人, 小倉靖弘, 他. | 高橋公太・田中紘一編集 ABO血液型不適合移植の新戦略-2010-, 日本医学館(東京), 2010, pp52-59. | 1.5.11-30<br>2.7.5-16 |
| 5.4-28 | Present status of ABO-incompatible living donor liver transplantation in Japan. | Egawa H, Teramukai S, Haga H, et al. | Hepatology 2008; 47: 143-152. | 1.5.11-31<br>2.7.5-141 |
| 5.4-29 | Impact of recipient age on outcome of ABO-incompatible living-donor liver transplantation. | Egawa H, Oike F, Buhler L, et al. | Transplantation 2004; 77: 403-411. | 1.5.11-32<br>2.7.5-142 |
| 5.4-30 | Periportal edema and necrosis as diagnostic histological features of early humoral rejection in ABO-incompatible liver transplantation. | Haga H, Egawa H, Shirase T, et al. | Liver Transpl 2004; 10: 16-27. | 1.5.11-33<br>2.7.5-143 |
| 5.4-31 | Acute humoral rejection and C4d immunostaining in ABO blood type-incompatible liver transplantation. | Haga H, Egawa H, Fujimoto Y, et al. | Liver Transpl 2006; 12: 457-464. | 1.5.11-34<br>2.7.5-144 |

# 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 | 掲載誌 | 引用CTD No. |
|---|---|---|---|---|
| 5.4-32 | Splenectomy as a prerequisite for successful human ABO-incompatible renal transplantation. | Alexandre GPJ, Squifflet JP, De Bruyere M et al. | Transplant proc 1985; 17: 138-143. | 1.5.11-35 |
| 5.4-33 | Present experiences in a series of 26 ABO-incompatible living donor renal allografts. | Alexandre GPJ, Squifflet JP, De Bruyere M et al. | Transplant Proc 1987; 19(6): 4538-4542. | 1.5.11-36 |
| 5.4-34 | Successful A1-to-O ABO-incompatible kidney transplantation after a preconditioning regimen consisting of anti-CD20 monoclonal antibody infusions, splenectomy, and double-filtration plasmapheresis. | Sawada T, Fuchinoue S, Teraoka S. | Transplantation 2002; 74(9): 1207-1210. | 1.5.11-37<br>2.7.5-35 |
| 5.4-35 | Pinpoint targeted immunosuppression: anti-CD20/MMF desensitization with anti-CD25 in successful ABO-incompatible kidney transplantation without splenectomy. | Saito K, Nakagawa Y, Suwa M et al. | Xenotransplantation 2006: 13(2): 111–117. | 1.5.11-38<br>2.5.7-8<br>2.7.5-85 |
| 5.4-36 | Successful ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. | Tyden G, Kumlien G, Fehrman I. | Transplantation 2003; 76(4): 730-731. | 1.5.11-39<br>2.7.5-117 |
| 5.4-37 | Antibody-mediated rejection of human orthotopic liver allografts. A study of liver transplantation across ABO blood group barriers. | Demetris AJ, Jaffe R, Tzakis A, et al. | Am J Pathol 1988; 132(3): 489-502. | 1.5.11-40 |
| 5.4-38 | Liver transplantation across ABO blood barriers. | Gugenheim J, Samuel D, Reynes M et al. | Lancet 1990; 336: 519-523. | 1.5.11-41 |
| 5.4-39 | The use of ABO-incompatible graft in liver transplantation: a life-saving procedure in highly selected patients. | Farges O, Kalil AN, Samuel D et al. | Transplantation 1995; 59: 1124-1133. | 1.5.11-42 |
| 5.4-40 | ABO血液型不適合生体肝移植：治療の変遷と今後の課題. | 田邉稔, 星野健, 渕本康史, 他. | 高橋公太・田中紘一編集 ABO血液型不適合移植の新戦略-2010-, 日本医学館(東京), 2010, pp40-46. | 1.5.11-43<br>2.7.5-156 |
| 5.4-41 | Intraportal infusion therapy as a novel approach to adult ABO-incompatible liver transplantation. | Tanabe M, Shimazu M, Wakabayashi G et al. | Transplantation 2002; 73: 1959-1961. | 1.5.11-44 |
| 5.4-42 | ABO血液型不適合肝移植の現状. | 江川裕人. | 高橋公太・田中紘一編集 ABO血液型不適合移植の新戦略 -2010-, 日本医学館(東京), 2010, pp28-34. | 1.5.11-45<br>2.7.5-26 |
| 5.4-43 | Rituximab with plasmapheresis and splenectomy in ABO-incompatible liver transplantation. | Monteiro I, McLoughlin LM, Fisher A et al. | Transplantation 2003; 76: 1648-1649. | 1.5.11-46<br>2.7.5-22 |
| 5.4-44 | Successful use of anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for ABO-incompatible living related liver transplantation. | Usuda M, Fujimori K, Koyamada N et al. | Transplantation 2005; 79: 12-16. | 1.5.11-47<br>2.7.5-27 |

# 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 | 掲載誌 | 引用CTD No. |
|---|---|---|---|---|
| 5.4-45 | New protocol of immunosuppression for liver transplantation across ABO barrier: the use of rituximab, hepatic arterial infusion, and preservation of spleen. | Yoshizawa A, Sakamoto S, Ogawa K. | Transplant Proc 2005; 37: 1718-1719. | 1.5.11-48<br>2.7.5-170 |
| 5.4-46 | ABO血液型不適合腎移植への挑戦－免疫学的禁忌の克服と臨床応用の普及. | 高橋公太. | 日本臨床腎移植学会雑誌 2013; 1(1): 3-16. | 1.8.3-1 |
| * 5.4-47 | Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan. | Takahashi K, Saito K, Takahara S, et al. | Am J Transplant 2004; 4: 1089-1096. | 1.8.3-2 |
| 5.4-48 | ABO血液型不適合腎移植の挑戦―免疫学的禁忌の克服と臨床応用の普及―. | 高橋公太. | 奔流 腎移植の歴史 ABO血液型不適合腎移植への挑戦 わが国第1例目の腎移植の偉業を讃えて, 日本医学館(東京), 2013, pp19-41. | 1.8.3-3 |
| 5.4-49 | Antibody-mediated rejection criteria - an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. | Racusen LC, Colvin RB, Solez K et al. | Am J Transplant 2003; 3(6): 708-714. | 1.8.3-4 |
| 5.4-50 | Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. | Solez K, Colvin RB, Racusen LC, et al. | Am J Transplant 2008; 8(4): 753-760. | 1.8.3-5 |
| 5.4-51 | 病理診断基準（Banffの分類）. | － | 高橋公太編 腎移植のすべて, 株式会社メジカルビュー社(東京), 2009, pp436-441. | 1.8.3-7 |
| 5.4-52 | ドナー抗体関連拒絶反応（antibody-mediated rejection: AMR）の定義 | － | 湯村和子監修 臨床のための腎病理 標本作製から鑑別診断まで, 日本医事新報社(東京), 2010, pp196-198. | 1.8.3-8 |
| 5.4-53 | B-cell surface marker analysis for improvement of rituximab prophylaxis in ABO-incompatible adult living donor liver transplantation. | Egawa H, Ohmori K, Haga H, et al. | Liver Transpl 2007; 13(4): 579-588. | 1.8.3-11<br>2.7.5-15 |
| 5.4-54 | Splenectomy does not offer immunological benefits in ABO-incompatible liver transplantation with a preoperative rituximab. | Raut V, Mori A, Kaido T, et al. | Transplantation 2012; 93(1): 99-105. | 1.8.3-12<br>2.7.5-17 |
| 5.4-55 | Evaluation of two different preconditioning regimens for ABO-incompatible living kidney donor transplantation. | Tanabe K, Ishida H, Shimizu T, et al. | Contrib Nephrol 2009; 162: 61-74. | 2.5.7-7<br>2.7.5-47 |
| 5.4-56 | Infectious complications in kidney-transplant recipients desensitized with rituximab and intravenous immunoglobulin. | Kahwaji J, Sinha A, Toyoda M, et al. | Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6(12): 2894-2900. | 2.5.7-9<br>2.7.5-84 |
| 5.4-57 | ABO blood group-incompatible living donor kidney transplantation: a prospective, single-centre analysis including serial protocol biopsies. | Oettl T, Halter J, Bachmann A, et al. | Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 298-303. | 2.7.5-2 |

*5.4-47は重複文献のため削除（新薬情報公開時）

# 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 | 掲載誌 | 引用CTD No. |
|---|---|---|---|---|
| 5.4-58 | Pharmacodynamics of rituximab in kidney allotransplantation. | Genberg H, Hansson A, Wernerson A, et al. | Am J Transplant 2006; 6: 2418-2428. | 2.7.5-3 |
| 5.4-59 | Pharmacodynamics of rituximab in kidney transplantation. | Genberg H, Hansson A, Wernerson A, et al. | Transplantation 2007; 84(12S): S33-S36. | 2.7.5-4 |
| 5.4-60 | ABO-incompatible kidney transplantation using antigen-specific immunoadsorption and rituximab: a 3-year follow-up. | Genberg H, Kumlien G, Wennberg L, et al. | Transplantation 2008; 85(12): 1745-1754. | 2.7.5-5 |
| 5.4-61 | A single dose of rituximab does not deplete B cells in secondary lymphoid organs but alters phenotype and function. | Kamburova EG, Koenen HJPM, Borgman KJE, et al. | Am J Transplant 2013; 13: 1503-1511. | 2.7.5-6 |
| 5.4-62 | Determination of rituximab dose according to immunologic risk in ABO-incompatible kidney transplantation. | Chung BH, Hong YA, Sun IO, et al. | Renal Failure 2012; 34(8): 974-979. | 2.7.5-7 |
| 5.4-63 | ABO血液型不適合腎移植におけるリツキシマブによる抗体抑制. | 齋藤和英, 中川由紀, 田崎正行, 他. | 今日の移植 2009; 22(2): 171-179. | 2.7.5-8 |
| 5.4-64 | 新潟大学におけるABO血液型不適合腎移植. | 中川由紀, 田崎正行, 金子公亮, 他. | 高橋公太・田中紘一編集 ABO血液型不適合移植の新戦略-2011-, 日本医学館(東京), 2011, pp30-37. | 2.7.5-9 |
| 5.4-65 | The low dose of rituximab in ABO-incompatible kidney transplantation without a splenectomy: a single-center experience. | Shirakawa H, Ishida H, Shimizu T et al. | Clin Transplant 2011; 25(6): 878-884. | 2.5.7-17<br>2.7.5-10 |
| 5.4-66 | Chronic antibody-mediated rejection is reduced by targeting B-cell immunity during an introductory period. | Kohei N, Hirai T, Omoto K, et al. | Am J Transplant 2012; 12: 469-476. | 2.5.7-19<br>2.7.5-11 |
| 5.4-67 | Late-onset neutropenia and acute rejection in ABO-incompatible kidney transplant recipients receiving rituximab and mycophenolate mofetil. | Kabei K, Uchida J, Iwai T, et al. | Transpl Immunol 2014; 31(2): 92-97. | 2.7.5-12 |
| 5.4-68 | ABO血液型不適合腎移植の免疫抑制療法. | 相川厚. | 高橋公太・田中紘一編集 ABO血液型不適合移植の新戦略-2010-, 日本医学館(東京), 2010; pp17-20. | 2.5.7-23<br>2.7.5-13 |
| 5.4-69 | A modified protocol with rituximab and intravenous immunoglobulin in emergent ABO-incompatible liver transplantation for acute liver failure. | Shen T, Lin BY, Jia JJ, et al. | Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2014; 13(4): 395-401. | 2.7.5-14 |
| 5.4-70 | Kinetics of anti-blood type isoagglutinin titers and B lymphocytes in ABO-incompatible living donor liver transplantation with rituximab and plasma exchange. | Uchiyama H, Mano Y, Taketomi A, et al. | Transplantation 2011; 92(10): 1134-1139. | 2.7.5-18 |

# 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 | 掲載誌 | 引用CTD No. |
|---|---|---|---|---|
| 5.4-71 | Impact of low-dose rituximab on splenic B cells in ABO-incompatible renal transplant recipients. | Toki D, Ishida H, Horita S, et al. | Transpl Int 2009; 22(4): 447-454. | 2.7.5-19 |
| 5.4-72 | Highly sensitized 腎移植におけるrituximabの予防的投与効果. | 齋藤満, 佐藤滋, 井上高光, 他. | 移植 2006; 41(6): 559-565. | 2.7.5-20 |
| 5.4-73 | ABO blood type incompatible kidney transplantation without splenectomy prepared with plasma exchange and rituximab. | Chikaraishi T, Sasaki H, Tsutsumi H, et al. | Transplant Proc 2008; 40: 3445-3447. | 2.7.5-21 |
| 5.4-74 | Dual living donor liver transplantation with ABO-incompatible and ABO-compatible grafts to overcome small-for-size graft and ABO blood group barrier. | Song GW, Lee SG, Hwang S, et al. | Liver Transpl 2010; 16: 491-498. | 2.7.5-23 |
| 5.4-75 | Effects and problems of adult ABO-incompatible living donor liver transplantaion using protocol of plasma exchange, intra-arterial infusion therapy, and anti-CD20 monoclonal antibody without splenectomy: case reports of initial experiences and results in Korea. | Kim BW, Park YK, Kim YB, et al. | Transplant Proc 2008; 40: 3772-3777. | 2.7.5-24 |
| 5.4-76 | ABO-incompatible living donor liver transplantation without graft local infusion and splenectomy. | Lee SD, Kim SH, Kong SY, et al. | HPB (Oxford) 2014; 16(9): 807-813. | 2.7.5-25 |
| 5.4-77 | New strategy for ABO-incompatible living donor liver transplantation with anti-CD20 antibody (rituximab) and plasma exchange. | Kawagishi N, Satoh K, Enomoto Y, et al. | Transplant Proc 2005; 37: 1205-1206. | 2.7.5-28 |
| 5.4-78 | Long-term outcome of ABO-incompatible living-donor liver transplantation: a single-center experience. | Kawagishi N, Takeda I, Miyagi S, et al. | J Hepatobiliary Pancreat Surg 2009; 16: 468-472. | 2.7.5-29 |
| 5.4-79 | Experiences and problems pre-operative anti-CD20 monoclonal antibody infusion therapy with splenectomy and plasma exchange for ABO-incompatible living-donor liver transplantation. | Usui M, Isaji S, Mizuno S, et al. | Clin Transplant 2007; 21: 24-31. | 2.7.5-30 |
| 5.4-80 | Rituximab, IVIG, and plasma exchange without graft local infusion treatment: a new protocol in ABO incompatible living donor liver transplantation. | Ikegami T, Taketomi A, Soejima Y, et al. | Transplantation 2009; 88(3): 303-307. | 2.7.5-31 |
| 5.4-81 | Preconditioning regimen consisting of anti-CD20 monoclonal antibody infusions, splenectomy and DFPP-enabled non-responders to undergo ABO-incompatible kidney transplantation. | Sawada T, Fuchinoue S, Kawase T, et al. | Clin transplant 2004; 18: 254-260. | 2.7.5-32 |
| 5.4-82 | リツキシマブを用いたABO血液型不適合腎移植の経験. | 渕之上昌平, 寺岡慧. | 今日の移植 2009; 22(2); 187-192. | 2.7.5-33 |
| 5.4-83 | ABO-incompatible kidney transplantation of an 8-yr-old girl with donor/recipient-constellation A1B/B. | Ahlenstiel T, Offner G, Strehlau J, et al. | Xenotransplantation 2006; 13: 141-147. | 2.7.5-34 |

# 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 | 掲載誌 | 引用CTD No. |
|---|---|---|---|---|
| 5.4-84 | 汎血球減少を来し治療に難渋した血液型不適合生体腎移植の1例. | 甲斐耕太郎, 小山一郎, 関島光裕, 他. | 東京女子医科大学雑誌 2005; 75: 26-31 | 2.7.5-36 |
| 5.4-85 | ABO-incompatible kidney transplantation with anti-CD20 monoclonal antibodies, intravenous immunoglobulin and plasmapheresis without splenectomy: a case report. | Imamura R, Ishiguro S, Shi Y, et al. | Xenotransplantation 2006; 13: 133-135. | 2.7.5-37 |
| 5.4-86 | B細胞分化制御により脾臓温存が可能となった血液型不適合腎移植の1例. | 伊禮俊充, 大段秀樹, 五十嵐友香, 他. | 広島医学 2007; 60(10): 581-585. | 2.7.5-38 |
| 5.4-87 | ABO血液型不適合腎移植におけるリツキシマブの効果と問題点. | 吉村了勇, 岡本雅彦, 牛込秀隆, 他. | 今日の移植 2009; 22(2): 198-203. | 2.7.5-39 |
| 5.4-88 | ABO-blood type incompatible living donor liver transplantation in a patient with Budd-Chiari Syndrome secondary to essential thrombocythemia. | Kawaguchi Y, Tashiro H, Amano H, et al. | Hepatol Res 2009; 39: 520-524. | 2.7.5-40 |
| 5.4-89 | 当科におけるABO血液型不適合肝移植8例の報告. | 五十嵐友香, 伊禮俊充, 井手健太郎, 他. | 高橋公太・田中紘一編集 ABO血液型不適合移植の新戦略-2009-, 日本医学館(東京), 2009; pp78-83. | 2.7.5-41 |
| 5.4-90 | Strategic breakthrough in adult ABO-incompatible living donor liver transplantation: preliminary results of consecutive seven cases. | Soejima Y, Muto J, Matono R, et al. | Clin Transplant 2013; 27: 227-231. | 2.7.5-42 |
| 5.4-91 | ABO-inconpatible adult liver transplantation when the anti-ABO antibody titer is high. | Shimoda M, Marubashi S, Dono K, et al. | Hepato-Gastroenterology 2009; 56: 1174-1177. | 2.7.5-43 |
| 5.4-92 | Discrepancy of B cell frequency between periphery and spleen after rituximab treatment in ABO-incompatible liver transplantation. | Iso Y, Sawada T, Kita J, et al. | Hepato-Gastroenterology 2013; 60: 1624-1626. | 2.7.5-44 |
| 5.4-93 | ABO-incompatible living donor liver transplantation from hepatitis B core antibody positive donor to hepatitis C liver cirrhosis recipient: a case report. | Umemura A, Nitta H, Sasaki A, et al. | Case Rep Transplant 2014; 507621. | 2.7.5-45 |
| 5.4-94 | A survival case of ABO-incompatible liver transplantation complicated with severe preoperative infection and subsequent overwhelming postsplenectomy infection. | Takeda K, Morioka D, Kumamoto T, et al. | Transplant Proc 2009; 41: 3941-3944. | 2.7.5-46 |
| 5.4-95 | Late-onset neutropenia (LON) after low-dose rituximab treatment in living related kidney transplantation--single-center study. | Ishida H, Inui M, Furusawa M et al. | Transpl Immunol 2013; 28(2-3): 93-99. | 2.7.5-48 |
| 5.4-96 | ABO血液型不適合腎移植におけるB細胞免疫抑制　シクロホスファミドからリツキシマブへの変更の経験. | 打田和治. | 今日の移植 2009; 22: 180-186. | 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 | 掲載誌 | 引用CTD No. |
|---|---|---|---|---|
| 5.4-97 | 当施設でのABO血液型不適合腎移植 治療戦略の変遷とリツキシマブの有用性. | 剣持敬, 丸山通広, 鈴木亜希子. | 今日の移植 2009; 22: 193-197. | 2.7.5-50 |
| 5.4-98 | 特集:臓器移植　Ⅳ,臓器移植の現状と将来展望　腎移植. | 剣持敬, 西郷健一, 丸山通広, 他. | 日本臨牀 2010; 68: 2291-2295. | 2.7.5-51 |
| 5.4-99 | Japanese experience of ABO-incompatible living kidney transplantation. | Tanabe K. | Transplantation 2007; 84(12 Suppl): S4-S7. | 2.7.5-52 |
| 5.4-100 | Outcome comparison of ABO-incompatible kidney transplantation with low-dose rituximab and ABO-compatible kidney transplantation: a single-center experience. | Hatakeyama S,Fujita T, Murakami R, et al. | Transplant Proc 2014; 46(2): 445-448. | 2.7.5-53 |
| 5.4-101 | The 5-year outcome of ABO-incompatible kidney transplantation with rituximab induction. | Fuchinoue S, Ishii Y, Sawada T, et al. | Transplantation 2011; 91(8): 853-857. | 2.5.7-20<br>2.7.5-54 |
| 5.4-102 | Rituximab投与脾臓温存ABO血液型不適合腎移植の成績. | 三宮彰仁, 三木克幸, 岩藤和広, 他. | 高橋公太・田中紘一編集 ABO血液型不適合移植の新戦略-2010-, 日本医学館(東京), 2010; pp21-27. | 2.5.7-22<br>2.7.5-55 |
| 5.4-103 | Frequent development of subclinical chronic antibody-mediated rejection within 1 year after renal transplantation with pre-transplant positive donor-specific antibodies and negative CDC crossmatches. | Yamanaga S, Watarai Y, Yamamoto T, et al. | Hum Immunol 2013; 74(9): 1111-1118. | 2.7.5-56 |
| 5.4-104 | 脾臓摘出を行わないABO血液型不適合腎移植の成績. | 渡井至彦, 泉久美子, 岡田学, 他. | 高橋公太・田中紘一編集 ABO血液型不適合移植の新戦略-2011-, 日本医学館(東京), 2011; pp23-29. | 2.7.5-57 |
| 5.4-105 | Therapeutic plasma exchange for desensitization prior to transplantation in ABO-incompatible renal allografts. | Sivakumaran P, Ashley AV, Villicana R, et al. | J Clin Apher 2009; 24(4): 155-160. | 2.7.5-58 |
| 5.4-106 | ABO-incompatible kidney transplantation with antigen-specific immunoadsorption and rituximab-insights and uncertainties. | Geyer M, Fischer K.G, Drognitz O, et al. | Contrib Nephrol 2009; 162: 47-60. | 2.7.5-59 |
| 5.4-107 | Infectious complications associated with the use of rituximab for ABO-incompatible and positive cross-match renal transplant recipients. | Grim SA, Pham T, Thielke J, et al. | Clin Transplant 2007; 21(5): 628-632. | 2.7.5-60 |
| 5.4-108 | Increase of infectious complications in ABO-incompatible kidney transplant recipients--a single centre experience. | Habicht A, Broker V, Blume C, et al. | Nephrol Dial Transplant 2011; 26(12): 4124-4131. | 2.7.5-61 |
| 5.4-109 | ABO incompatible living donor kidney transplantation in Korea: highly uniform protocols and good medium-term outcome. | Kong JM, Ahn J, Park JB, et al. | Clin Transplant 2013; 27(6): 875-881. | 2.7.5-62 |

# 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 | 掲載誌 | 引用CTD No. |
|---|---|---|---|---|
| 5.4-110 | ABO incompatible renal transplantation: a paradigm ready for broad implementation. | Montgomery RA, Locke JE, King KE, et al. | Transplantation 2009; 87: 1246-1255. | 2.5.7-24<br>2.7.5-63 |
| 5.4-111 | ABO incompatible kidney transplant: the dream becomes reality. An experience at Hospital Clinicde Barcelona. | Oppenheimer F, Revuelta I, Serra N, et al. | Nefrologia 2010; 30: 54-63. | 2.7.5-64 |
| 5.4-112 | Implementation of a protocol for ABO-incompatible kidney transplantation--a three-center experience with 60 consecutive transplantations. | Tyden G, Donauer J, Wadstrom J, et al. | Transplantation 2007; 83(9): 1153-1155. | 2.7.5-65 |
| 5.4-113 | ABO-incompatible kidney transplantation in children. | Tyden G, Kumlien G, Berg UB. | Pediatr Transplant 2011; 15(5): 502-504. | 2.7.5-66 |
| 5.4-114 | On-demand strategy as an alternative to conventionally scheduled post-transplant immunoadsorptions after ABO-incompatible kidney transplantation. | Wilpert J, Geyer M, Pisarski P, et al. | Nephrol Dial Transplant 2007; 22(10): 3048-3051. | 2.7.5-67 |
| 5.4-115 | ABO-incompatible kidney transplantation-proposal of an intensified apheresis strategy for patients with high initial isoagglutinine titers. | Wilpert J, Geyer M, Teschner S, et al. | J Clin Apher 2007; 22(6): 314-322. | 2.7.5-68 |
| 5.4-116 | Long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation based on antigen-specific desensitization. An observational comparative analysis. | Wilpert J, Fischer KG, Pisarski P, et al. | Nephrol Dial Transplant 2010; 25(11): 3778-3786. | 2.7.5-69 |
| 5.4-117 | Significance of isoagglutinin titer in ABO-incompatible kidney transplantation. | Won D, Choe W, Kim HJ, et al. | J Clin Apher 2014; 29(5): 243-250. | 2.7.5-70 |
| 5.4-118 | The first fifty ABO blood group incompatible kidney transplantations: the Rotterdam experience. | van Agteren M, Weimar W, de Weerd AE, et al. | J Transplant 2014; 913902. | 2.7.5-71 |
| 5.4-119 | Neither pre-transplant rituximab nor splenectomy affects de novo HLA antibody production after renal transplantation. | Ashimine S, Watarai Y, Yamamoto T, et al. | Kidney Int 2014; 85(2): 425-430. | 2.5.7-21<br>2.7.5-72 |
| 5.4-120 | Evaluation of low-dose rituximab induction therapy in living related kidney transplantation. | Takagi T, Ishida H, Shirakawa H, et al. | Transplantation 2010; 89: 1466-1470. | 2.7.5-73 |
| 5.4-121 | Comparison of the acute rejection incidence rate in spousal donor transplantation before and after anti-CD20 antibody (rituximab) protocol as desensitization therapy. | Hirai T, Ishida H, Toki D, et al. | Therapeutic Apheresis and Dialysis 2011; 15: 89-97. | 2.7.5-74 |
| 5.4-122 | Infectious risks and optimal strength of maintenance immunosuppressants in rituximab-treated kidney transplantation. | Baek CH, Yang WS, Park KS, et al. | Nephron Extra 2012; 2(1): 66-75. | 2.7.5-75 |
| 5.4-123 | Tailored desensitization strategies in ABO blood group antibody incompatible renal transplantation. | Barnett ANR, Manook M, Nagendran M, et al. | Transpl Int 2014; 27(2): 187-196. | 2.7.5-76 |

# 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 | 掲載誌 | 引用CTD No. |
|---|---|---|---|---|
| 5.4-124 | Long-term results of ABO-incompatible kidney transplantation with antigen-specific immunoadsorption and rituximab. | Genberg H, Kumlien G, Wennberg L, et al. | Transplantation 2007; 84(12 Suppl): 44S-47S. | 2.7.5-77 |
| 5.4-125 | The effect of desensitization protocols on human splenic B-cell populations in vivo. | Ramos E.J, Pollinger H.S, Stegall M.D, et al. | Am J Transplant 2007; 7(2): 402-407. | 2.7.5-78 |
| 5.4-126 | ABO血液型不適合かつdonor specific antibody陽性症例の検討. | 牛込秀隆, 益澤尚子, 串山律子, 他. | 高橋公太・田中紘一編集 ABO血液型不適合移植の新戦略-2012-, 日本医学館(東京), 2012; pp28-33. | 2.7.5-79 |
| 5.4-127 | リツキシマブ, バシリキシマブを用い脾臓摘出を回避したABO血液型不適合腎移植症例. | 岡本雅彦, 坂井利規, 昇修治, 他. | 高橋公太・田中紘一編集 ABO血液型不適合移植の新戦略-2011-, 日本医学館(東京), 2011; pp16-22. | 2.7.5-80 |
| 5.4-128 | The efficacy and safety of high-dose mizoribine in ABO-incompatible kidney transplantation using anti-CD20 and anti-CD25 antibody without splenectomy treatment. | Yoshimura N, Ushigome H, Matsuyama M, et al. | Transplant Proc 2012; 44(1): 140-143. | 2.7.5-81 |
| 5.4-129 | The efficacy of antigen-specific immunoadsorption and rebound of anti-A/B antibodies in ABO-incompatible kidney transplantation. | Genberg H, Kumlien G, Wennberg L, et al. | Nephrol Dial Transplant 2011; 26(7): 2394-2400. | 2.7.5-82 |
| 5.4-130 | Outcome of desensitization in human leukocyte antigen- and ABO-incompatible living donor kidney transplantation: a single-center experience in more than 100 patients. | Al Meshari K, Pall A, Chaballout A, et al. | Transplant Proc 2013; 45(4): 1423-1426. | 2.7.5-90 |
| 5.4-131 | Kidney transplantation of living unrelated and ABO-incompatible donor-recipient combinations. | Ishikawa N, Yagisawa T, Kimura T, et al. | Transplant Proc 2013; 45(3): 1242-1244. | 2.7.5-91 |
| 5.4-132 | The excellent results of spousal kidney transplantation: experience in a Japanese single center. | Sakai K, Okamoto M, Suzuki T, et al. | Transplant Proc 2008; 40: 2118-2120. | 2.7.5-92 |
| 5.4-133 | Renal transplantation in patients with human T-cell lymphotropic virus type 1. | Shirai H, Suzuki M, Tomita Y, et al. | Transplant Proc 2012; 44(1): 83-86. | 2.7.5-93 |
| 5.4-134 | Isoagglutinin adsorption in ABO-incompatible transplantation. | Genberg H, Kumlien G, Wennberg L, et al. | Transfus Apher Sci 2010; 43(2): 231-235. | 2.7.5-94 |
| 5.4-135 | Infectious complications in living-donor kidney transplant recipients undergoing multi-modal desensitization. | Turza KC, Shafique M, Lobo PI, et al. | Surg Infect (Larchmt) 2014; 15(3): 182-186. | 2.7.5-95 |
| 5.4-136 | Desensitization with antigen-specific immunoadsorption interferes with complement in ABO-incompatible kidney transplantation. | Biglarnia AR, Nilsson B, Ekdahl KN, et al. | Transplantation 2012; 93(1): 87-92. | 2.7.5-96 |
| 5.4-137 | Blood group incompatibility in kidney transplantation: definitely time to re-examine! | Cohney SJ, Walker RG, Haeusler MN, et al. | Med J Aust 2007; 187(5): 306-308. | 2.7.5-97 |

# 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 | 掲載誌 | 引用CTD No. |
|---|---|---|---|---|
| 5.4-138 | Late antibody-mediated rejection after ABO-incompatible kidney transplantation during Gram-negative sepsis. | de Weerd A, Vonk A, van der Hoek H, et al. | BMC Nephrol 2014; 15: 31. | 2.7.5-98 |
| 5.4-139 | ABO-incompatible kidney transplantation using antigen-specific immunoadsorption and rituximab: a single center experience. | Donauer J, Wilpert J, Geyer M, et al. | Xenotransplantation 2006; 13(2): 108-110. | 2.7.5-99 |
| 5.4-140 | Rapidly progressive hepatic alveolar echinococcosis in an ABO-incompatible renal transplant recipient. | Geyer M, Wilpert J, Wiech T, et al. | Transpl Infect Dis 2011; 13(3): 278-284. | 2.7.5-100 |
| 5.4-141 | Clinical outcomes of ABO-incompatible kidney transplant with rituximab and double-filtration plasmapheresis. | Han S, Hwang E, Park S, et al. | Exp Clin Transplant 2014; 12(5): 401-404. | 2.7.5-101 |
| 5.4-142 | Vienna experience of ABO-incompatible living-donor kidney transplantation. | Haidinger M, Schmaldienst S, Kormoczi Gunther, et al. | Wien Klin Wochenschr 2009; 121(7-8): 247-255. | 2.7.5-102 |
| 5.4-143 | ABO incompatible kidney transplantation using unspecific immunoadsorption. | Hickstein H, Koball S, Lehmann R, et al. | Transfus Apher Sci 2014; 50(2): 263-266. | 2.7.5-103 |
| 5.4-144 | Our first experiences in applying an original method for removal of ABO-isoagglutinins in ABO-incompatible kidney recipients. | Ignjatovic L, Kovacevic Z, Jovanovic D, et al. | Vojnosanit Pregl 2009; 66(2): 117-122. | 2.7.5-104 |
| 5.4-145 | First two ABO-incompatible living renal transplantations using splenectomy, rituximab, plasmapheresis and IVIG as a preconditioning regimen: a single center experience in the Balkans. | Ivanovski N, Popov Z, Masin-Spasovska J, et al. | Xenotransplantation 2006; 13(2): 123-125. | 2.7.5-105 |
| 5.4-146 | Acute antibody-mediated rejection after ABO-incompatible kidney transplantation treated successfully with antigen-specific immunoadsorption. | Just SA, Marcussen N, Sprogoe U, et al. | Nephrol Dial Transplant 2010; 25(1): 310-313. | 2.7.5-106 |
| 5.4-147 | Successful rescue of refractory, severe antibody mediated rejection with splenectomy. | Kaplan B, Gangemi A, Thielke J, et al. | Transplantation 2007; 83(1): 99-100. | 2.7.5-107 |
| 5.4-148 | ABO-incompatible live donor renal transplantation using blood group A/B carbohydrate antigen immunoadsorption and anti-CD20 antibody treatment. | Norden G, Briggs D, Cockwell P, et al. | Xenotransplantation 2006; 13(2): 148-153. | 2.7.5-108 |
| 5.4-149 | Bleeding complications in pediatric ABO-incompatible kidney transplantation. | Schaefer B, Tonshoff B, Schmidt J, et al. | Pediatr Nephrol 2013; 28(2): 327-332. | 2.7.5-109 |
| 5.4-150 | ABO-incompatible kidney transplantation. | Schousboe K, Titlestad K, Baudier F, et al. | Dan Med Bull 2010; 57(10): A4197. | 2.7.5-110 |
| 5.4-151 | Desensitization with plasmapheresis and anti-Cd20 for ABO incompatible kidney transplantation from living donor: experience of a single center in Italy. | Silvestre C, Furian L, Marson P, et al. | Transplant Proc 2014 Sep; 46(7): 2209-2213. | 2.7.5-111 |

# 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 | 掲載誌 | 引用CTD No. |
|---|---|---|---|---|
| 5.4-152 | Plasmapheresis, CMV hyperimmune globulin, and anti-CD20 allow ABO-incompatible renal transplantation without splenectomy. | Sonnenday CJ, Warren DS, Cooper M, et al. | Am J Transplant 2004; 4(8): 1315-1322. | 2.7.5-112 |
| 5.4-153 | Successful ABO incompatible renal transplantation following rituximab and DFPP after failed immunoadsorption. | Thalgahagoda S, Webb NJA, Roberts D, et al. | Pediatr Transplant 2014; 18(3): E74-E76. | 2.7.5-113 |
| 5.4-154 | A case of nearly mistaken AB para-Bombay blood group donor transplanted to a group 'O' recipient. | Townamchai N, Watanaboonyongcharoen P, Chancharoenthana W, et al. | BMJ Case Rep 2014; 2014 206374. | 2.7.5-114 |
| 5.4-155 | Initial experience with ABO-incompatible live donor renal transplantation. | Tsai MK, Wu MH, Lo SC, et al. | J Formos Med Assoc 2006; 105(9): 775-779. | 2.7.5-115 |
| 5.4-156 | ABO-incompatible kidney transplantation: first cases in Turkey. | Tuncer M, Yucetin L, Tekin S, et al. | Transplant Proc 2012; 44(6): 1703-1705. | 2.7.5-116 |
| 5.4-157 | ABO incompatible kidney transplantations without splenectomy, using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. | Tyden G, Kumlien G, Genberg H, et al. | Am J Transplant 2005; 5(1): 145-148. | 2.7.5-118 |
| 5.4-158 | ABO-incompatible kidney transplantation and rituximab. | Tyden G, Kumlien G, Genberg H, et al. | Transplant Proc 2005; 37(8): 3286-3287. | 2.7.5-119 |
| 5.4-159 | The Stockholm experience with ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy. | Tyden G, Kumlien G, Genberg H, et al. | Xenotransplantation 2006; 13(2): 105-107. | 2.7.5-120 |
| 5.4-160 | Successful treatment of severe ABO antibody-mediated rejection using bortezomib: a case report. | Westphal S, Hansson S, Stelin G, et al. | Transplant Proc 2013; 45(3): 1213-1215. | 2.7.5-121 |
| 5.4-161 | Isoagglutinin titre adsorption: breaking the barrier in major ABO-incompatible organ transplantation. | Wilde B, Pietruck F, Kribben A, et al. | Transfus Apher Sci 2009; 41(1): 45-48. | 2.7.5-122 |
| 5.4-162 | Kidney transplantation of living unrelated donor-recipient combinations. | Ishikawa N, Yagisawa T, Sakuma Y, et al. | Transplant Proc 2012; 44(1): 254-256. | 2.7.5-123 |
| 5.4-163 | Double-filtration plasmapheresis. | Tanabe K. | Transplantation 2007; 84(12 Suppl): S30-S32. | 2.7.5-124 |
| 5.4-164 | 国立病院機構千葉東病院におけるABO血液型不適合生体膵腎同時移植術. | 伊藤泰平, 剣持敬, 丸山通広, 他. | 高橋公太・田中紘一編集 ABO血液型不適合移植の新戦略-2012-, 日本医学館(東京), 2012, 34-41. | 2.7.5-125 |
| 5.4-165 | 生体腎移植術後に可逆性後白質脳症症候群Posterior reversible encephalopathy syndrome(PRES)を来たした1例. | 上田倫央, 川村正隆, 中澤成晃, 他. | 泌尿紀要. 2014; 60(8): 387-392. | 2.7.5-126 |
| 5.4-166 | リツキシマブを使用したABO血液型不適合腎移植症例（抗血液型抗体価高値症例）. | 内田潤次, 岩井友明, 北本興市郎, 他. | 今日の移植 2008; 21: 241-243. | 2.7.5-127 |
| 5.4-167 | A novel approach to successful ABO-incompatible high-titer renal transplantation. | Uchida J, Iwai T, Machida Y, et al. | Transplant Proc 2008; 40(7): 2285-2288. | 2.7.5-128 |

# 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 | 掲載誌 | 引用CTD No. |
|---|---|---|---|---|
| 5.4-168 | Desensitization protocol in highly HLA-sensitized and ABO-incompatible high titer kidney transplantation. | Uchida J, Machida Y, Iwai T, et al. | Transplant Proc 2010; 42(10): 3998-4002. | 2.7.5-129 |
| 5.4-169 | ABO-incompatible kidney transplantation in elderly patients over 60 years of age. | Uchida J, Iwai T, Machida Y, et al. | Int Urol Nephrol 2012; 44(5): 1563-1570. | 2.7.5-130 |
| 5.4-170 | MMF/ Rituximab脱感作療法を用いた脾摘を行わないABO血液型不適合腎移植. | 齋藤和英, 高橋公太. | 移植 2006; 41: 566-572. | 2.7.5-131 |
| 5.4-171 | Immunization by blood-type antigen in human immunoglobulin products before ABO-incompatible kidney transplantation. | Sawada T, Ando T, Sato S, et al. | Clin Transplant 2004; 18(2): 219-221. | 2.7.5-132 |
| 5.4-172 | 抗血液型IgG抗体価が高値であったABO血液型不適合腎移植. | 篠森健介, 堀見孔星, 西村謙一, 他. | 今日の移植 2008; 21: 237-240. | 2.7.5-133 |
| 5.4-173 | A case of IgG4-positive plasma cell-rich tubulointerstitial nephritis in a kidney allograft mimicking IgG4-related kidney disease. | Nishikawa K, Takeda A, Masui S, et al. | Nephrology (Carlton) 2014; 19 Suppl 3: 52-56. | 2.7.5-134 |
| 5.4-174 | 腎移植におけるリツキシマブの使用経験. | 原田浩, 三浦正義, 関利盛, 他. | 今日の移植 2006; 19: 463-467. | 2.7.5-135 |
| 5.4-175 | A case of ABO-incompatible renal transplantation with smoldering antibody-mediated rejection that led to chronic vascular rejection 14 months after transplantation. | Fujii A, Yamaguchi Y, Horita S, et al. | Clinical Transplantation 2007; 21: 50-53. | 2.7.5-136 |
| 5.4-176 | 導入免疫抑制剤投与により生体腎移植当日に無顆粒球症をきたした慢性腎不全の1例. | 松本敬優, 小林恭, 村上薫, 他. | 泌尿紀要. 2014; 60(6): 275-278. | 2.7.5-137 |
| 5.4-177 | 既存抗体陽性腎移植の臨床的検討. | 三浦正義, 下田直彦, 原田浩, 他. | 移植 2006; 41: 551-558. | 2.7.5-138 |
| 5.4-178 | A case of progressive thrombotic microangiopathy after ABO-incompatible renal transplantation. | Miura M, Fujita H, Suzuki A, et al. | Clin Transplant 2011; 25 Suppl 23: 19-22. | 2.7.5-139 |
| 5.4-179 | Update of the international Banff schema for liver allograft rejection: working recommendations for the histopathologic staging and reporting of chronic rejection. | Demetris A, Adamus D, Ballamy C, et al. | Hepatology 2000; 31: 792-799. | 2.7.5-145 |
| 5.4-180 | The impact of rituximab in ABO-incompatible pediatric living donor liver transplantation: the experience of a single center. | Okada N, Sanada Y, Hirata Y, et al. | Pediatr Transplant 2015; 19: 279-286. | 2.7.5-146 |
| 5.4-181 | 慶應義塾大学における成人ABO血液型不適合生体肝移植15年間の成績. | 篠田昌宏, 板野理, 尾原秀明, 他. | 今日の移植 2014; 27: 287-290. | 2.7.5-147 |
| 5.4-182 | 慶應義塾大学におけるABO血液型不適合生体肝移植の治療成績. | 日比泰造, 田邉稔, 星野健, 他. | 高橋公太・田中紘一編集 ABO血液型不適合移植の新戦略-2010-, 日本医学館(東京), 2010, pp89-93. | 2.7.5-148 |

# 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 | 掲載誌 | 引用CTD No. |
|---|---|---|---|---|
| 5.4-183 | ABO血液型不適合生体肝移植におけるブレークスルーグラフト門脈注入療法を必要としない免疫抑制プロトコールの妥当性. | 副島雄二, 調憲, 吉住朋晴, 他. | 高橋公太・田中紘一編集 ABO血液型不適合移植の新戦略-2013-, 日本医学館(東京), 2013, pp55-62. | 2.7.5-149 |
| 5.4-184 | 京都大学におけるABO血液型不適合成人生体肝移植の現況とあらたな工夫. | 森章, 尾池文隆, 小倉靖弘, 他. | 高橋公太・田中紘一編集 ABO血液型不適合移植の新戦略-2011-, 日本医学館(東京), 2011, pp57-61. | 2.7.5-150 |
| 5.4-185 | Kinetics of B, T, NK lymphocytes and isoagglutinin titers in ABO incompatible living donor liver transplantation using rituximab and basiliximab. | Lee SD, Kim SH, Kong SY, et al. | Transpl Immunol 2015; 32: 29-34. | 2.7.5-151 |
| 5.4-186 | A desensitizing protocol without local graft infusion therapy and splenectomy is a safe and effective method in ABO-incompatible adult LDLT. | Song GW, Lee SG, Hwang S, et al. | Transplantation 2014; 97 Suppl 8: S59-S66. | 2.7.5-152 |
| 5.4-187 | Biliary stricture is the only concern in ABO-incompatible adult living donor liver transplantation in the rituximab era. | Song GW, Lee SG, Hwang S, et al. | J Hepatol 2014; 61(3): 575-582. | 2.7.5-153 |
| 5.4-188 | 慶応義塾大学におけるABO血液型不適合生体肝移植の現況とあらたな工夫. | 大島剛, 田邉稔, 河地茂行, 他. | 高橋公太・田中紘一編集 ABO血液型不適合移植の新戦略-2011-, 日本医学館(東京), 2011, pp62-67. | 2.7.5-154 |
| 5.4-189 | 当科における成人ABO血液型不適合生体肝移植の門注療法を中心とした免疫抑制療法. | 篠田昌宏, 田辺稔, 河地茂行, 他. | 高橋公太・田中紘一編集 ABO血液型不適合移植の新戦略-2009-, 日本医学館(東京), 2009, pp68-72. | 2.7.5-155 |
| 5.4-190 | ABO-incompatible living donor liver transplantation is suitable in patients without ABO-matched donor. | Kim JM, Kwon HD, Joh JW, et al. | J Hepatol 2013; 59(6): 1215-1222. | 2.7.5-157 |
| 5.4-191 | ABO-incompatible deceased donor liver transplantation with the use of antigen-specific immunoadsorption and anti-CD20 monoclonal antibody. | Boberg K.M, Foss A, Midtvedt K, et al. | Clin Transplant 2006; 20(2): 265-268. | 2.7.5-159 |
| 5.4-192 | Fourteen successful consecutive cases of ABO-incompatible living donor liver transplantation: new simplified intravenous immunoglobulin protocol without local infusion therapy. | Kim JD, Choi DL, Han Y.S. | Transplant Proc 2014; 46(3): 754-757. | 2.7.5-160 |
| 5.4-193 | ABO-incompatible liver transplantation in acute liver failure: a single Portuguese center study. | Mendes M, Ferreira A.C, Ferreira A, et al. | Transplant Proc 2013; 45(3): 1110-1115. | 2.7.5-161 |
| 5.4-194 | The use of ABO-incompatible grafts in living donor liver transplantation-First report from India. | Soin AS, Raut V, Mohanka R, et al. | Indian J Gastroenterol 2014; 33(1): 72-76. | 2.7.5-162 |

# 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 | 掲載誌 | 引用CTD No. |
|---|---|---|---|---|
| 5.4-195 | Successful experiences of ABO-incompatible adult living donor liver transplantation in a single institute: no immunological failure in 10 consecutive cases. | Song GW, Lee SG, Hwang S, et al. | Transplant Proc 2013; 45(1): 272-275. | 2.7.5-163 |
| 5.4-196 | 緊急ABO血液型不適合生体肝移植での免疫抑制プロトコール. | 阿部雄太, 篠田昌宏, 田邉稔, 他. | 今日の移植 2014; 27: 141-145. | 2.7.5-164 |
| 5.4-197 | Management of anti-allogeneic antibody elimination by apheresis in living donor liver transplantation. | Kawagishi N, Takeda I, Miyagi S, et al. | Ther Apher Dial 2007; 11(5): 319-324. | 2.7.5-165 |
| 5.4-198 | The role of apheresis therapy for ABO incompatible living donor liver transplantation: the Kyoto University experience. | Kozaki K, Egawa H, Ueda M, et al. | Ther Apher Dial 2006; 10(5): 441-448. | 2.7.5-166 |
| 5.4-199 | ABO-incompatible adult living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. | Matsuno N, Iwamoto H, Nakamura Y, et al. | Transplant Proc 2008; 40(8): 2497-2500. | 2.7.5-167 |
| 5.4-200 | 成人ABO血液型不適合肝移植後に生じた遅発性肝内胆管障害の1例. | 三原規奨, 田邉稔, 河地茂行, 他. | 高橋公太・田中紘一編集 ABO血液型不適合移植の新戦略-2012-, 日本医学館(東京), 2012, pp63-69. | 2.7.5-168 |
| 5.4-201 | Successful liver transplantation across the ABO incompatibility barrier in 6 cases of biliary atresia. | Yamada Y, Hoshino K, Morikawa Y, et al. | J Pediatr Surg 2006; 41(12): 1976-1979. | 2.7.5-169 |
| 5.4-202 | ABO不適合生体肝移植術後にサイトメガロウイルス感染症を発症し, 経過中に多形紅斑を認めた1例. | 吉松正憲, 副島雄二, 吉住朋晴, 他. | 臨床外科 2009; 64: 107-111. | 2.7.5-171 |
| 5.4-203 | A case of Ramsay Hunt syndrome in living-kidney transplant recipient. | Otsuki K, Kenmochi T, Maruyama M, et al. | Transplant Proc 2012; 44(1): 307-308. | 2.7.5-172 |
| 5.4-204 | Application of rituximab to hepatitis C-positive, ABO-incompatible renal transplantation. | Tsai MK, Yang CY, Wu MS, et al. | Int J Artif Organs 2009; 32(5): 308-309. | 2.7.5-173 |
| 5.4-205 | Comparison of clinical outcome between high and low baseline anti-ABO antibody titers in ABO-incompatible kidney transplantation. | Chung BH, Lee JY, Kang SH, et al. | Ren Fail 2011; 33(2): 150-158. | 2.7.5-174 |
| 5.4-206 | 自治医科大学附属病院におけるABO 血液型不適合腎移植 | 石川暢夫, 佐久間康成, 藤原岳人, 他. | 自治医科大学紀要 2008; 31: 31-40. | 2.5.7-25<br>2.7.5-175 |
| 5.4-207 | 日本におけるABO血液型不適合腎移植の統計2009. | 齋藤和英, 高橋公太. | 高橋公太・田中紘一編集 ABO血液型不適合移植の新戦略-2010-, 日本医学館(東京), 2010, pp3-16. | 2.5.7-18<br>2.7.5-176 |

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<br>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）<br>2.3　品質に関する概括資料<br>2.4　非臨床試験の概括評価<br>2.6　非臨床試験の概要文及び概要表 |
| 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）：<br>5.3.1 生物薬剤学試験報告書<br>5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書<br>5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書<br>5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書<br>5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書<br>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<br>5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書<br>5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書<br>5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書<br>5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書<br>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<br>5.3.3.2 患者におけるPK及び初期容認性試験報告書<br>5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書<br>5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書<br>5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書<br>5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書<br>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<br>5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書<br>5.3.5 有効性及び安全性試験報告書<br>5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書<br>5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書<br>5.3.5.4 その他の臨床試験報告書 |